



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
ANTALYA
İL SAğLIK MüDüRLüğü
ANTALYA EğİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

DENEYSSEL HAYVAN MODELİNDE OLUŞTURULAN
MEZENTER İSKEMİDE VASPİN DÜZEYİNİN YERİ

Dr. Ömer ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2024



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
ANTALYA
İL SAğLIK MüDüRLüğü
ANTALYA EğİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

DENEYSSEL HAYVAN MODELİNDE OLUŞTURULAN
MEZENTER İSKEMİDE VASPİN DÜZEYİNİN YERİ

Dr. Ömer ÇELİK

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Uğur DOğAN

Bu tez Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2024/2 Proje numarası ile desteklenmiŐtir.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2024

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimim süresince bize her zaman destek olan bilgi birikimini aktaran, bizlere önderlik eden klinik şefimiz ve eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Osman Zekai ÖNER'e,

Cerrahi eğitimim ve tez yazım sürecinde her durumda bana yardımcı olan tez danışmanlığımı da yapan sayın hocam Doç. Dr. Uğur DOĞAN'a,

Cerrahi eğitim hayatımda cerrahi pratik ve akademik anlamda katkısı olan Uzm. Dr. Halit ÖZGÜL'e, bana cerrahi eğitimimde tecrübeleri ve davranışlarıyla örnek olan Uzm. Dr. Mehmet AKSOY'a,

Uzmanlık eğitimimde emek ve fedakârlıkları olan, hocalarım ve abilerim; Prof. Dr. Uzer KÜÇÜKTÜLÜ, Prof. Dr. Arif ASLANER, Prof. Dr. Bülent DİNÇ, Prof. Dr. Tuğrul ÇAKIR, Doç. Dr. Barış Rafet KARAKAŞ, Doç. Dr. Kemal Eyvaz, Doç. Dr. Mehmet Nuri KOŞAR, Uzm. Dr. Cemal Özben ENSARİ, Doç. Dr. Umut Rıza GÜNDÜZ, Prof. Dr. Burhan MAYIR, Uzm. Dr. Yunus UZMAY, Uzm. Dr. M. Kazım KAZAN, Uzm. Dr. Serkan CEYLAN, Uzm. Dr. Nedim AKGÜL ve Uzm. Dr. Metin YALÇIN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Özlem ETLİ'ye ve Doç. Dr. Hamit Yaşar ELLİDAĞ 'a teşekkür ederim.

Beraber keyifle çalıştığım ve bir aile olarak gördüğüm başta eşkidemlim Dr. Erhan AYDEMİR, abilerim Dr. Hasan ÖZKAN, Dr. Remzi Can ÇAKIR, Dr. Alper Seydican TÜRKER, Dr. Yücel DOĞRUTÜRK, Dr. Onur İlkay DİNÇER ve Dr. Aydın DİNÇER değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Burak ŞAKAR ve Dr. Ali ÇELİK olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Tıp eğitimine başladığım ilk günden itibaren daima yanımda olan desteğini her zaman yanımda hissettiğim, asistanlık eğitim sürecinde de birlikte öğrenme fırsatı bulduğum değerli kardeşim Dr. Turan Can YILDIZ'a

Beni bugünlere getiren acısıyla tatlısıyla tüm hayatım boyunca yanımda olan desteklerini esirgemeyen canım aileme,

Son olarak her zaman beni cesaretlendiren, eğitim hayatımda sevgisi ve sabrıyla sonsuz katkısı olan, hayatımı kolaylaştıran ve ufkumu açan sevgili eşim Uzm. Dr. Gülşah ÇELİK'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer ÇELİK

Antalya / 2024



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MEZENTERİK VASKÜLER HASTALIK TARİHÇESİ	3
2.2. MEZENTERİK VASKÜLER ANATOMİ	3
2.2.1. Çölyak Arter	4
2.2.2. Süperior Mezenterik Arter	4
2.2.3. İnferior Mezenterik Arter.....	6
2.2.4. Superior Mezenterik arterin Kollateralleri.....	6
2.2.5. Venöz Sistem	7
2.3. FİZYOpatOLOJİ.....	7
2.4. MEZENTER İSKEMİ ETYOLOJİSİ	8
2.4.1. Arteryel Embolizm	8
2.4.2. Arteryel Tromboz	10
2.4.3. Non-okluziv Mezenter İskemi	10
2.4.4. Venöz Tromboz	11
2.5. MEZENTER İSKEMİ KLİNİK BULGULARI	11
2.6. MEZENTER İSKEMİDE TANI YÖNTEMLERİ	12

2.6.1. Biyokimyasal Yöntemler	12
2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri	12
2.7. TEDAVİ	14
2.8. VASPİN	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI	16
3.2. CERRAHİ PROSEDÜR	18
3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ	20
3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	20
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	41
KAYNAKLAR	42
EKLER	48
ÖZGEÇMİŞ	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMİ	: Akut Mezenterik İskemi
MR	: Manyetik Rezonan Görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
SMA	: Süperior Mezenterik Arter
İMA	: İnférieur Mezenterik Arter
SMV	: Süperior Mezenterik Ven
İMV	: İnférieur Mezenterik Ven
PV	: Portal Ven
NOMİ	: Non-Okklüziv Mezenterik İskemi
MVT	: Mezenterik Ven Trombozu
MDCTA	: Multi-Detector Ct Angiography
ALT	: Alanin Aminotransaminaz
AST	: Aspartat Aminotransaminaz
TAS	: Total Antioksidan Status
TOS	: Total Oksidan Status
OSI	: Oksidatif Stress İndeks
TNF-a	: Tümör Nekrozis Faktir Alfa
HE	: Hematoksilen Eozin

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Akut mezenterik iskemide etyolojik faktörler ve klinik prezentasyon.....	9
Tablo 2. Çalışma Grupları	18
Tablo 3. Chiu Skoruması	21
Tablo 4. İskemi ve Kontrol grubunun 30. dakika, 2. saat ve 6. saat ölçümlerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 5. 30. dakika, 2. saat ve 6. saatteki grade ile grup arasındaki ilişki.....	25
Tablo 6. İskemi grubundaki ratların grade ve zaman arasındaki ilişkisinin incelenmesi	27
Tablo 7. İskemi grubundaki ratların ölçümlerinin zamanlara göre karşılaştırılması.....	28
Tablo 8. Değişkenler arasındaki ilişki	32
Tablo 9. İskemi grubundaki değişkenlerin gradelere göre karşılaştırılması	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Abdominal Aorta ve Dalları	4
Şekil 2.	Superior mezenterik arter ve dalları	5
Şekil 3.	SMA'nın kollateral anastomozları.....	6
Şekil 4.	Akut mezenterik iskemi kliniğinde lokal ve sistemik cevaplar.....	8
Şekil 5.	Vaspin (ng/ml) ölçümlerinin zamana göre karşılaştırılması	29
Şekil 6.	TAS (μmol Trolox equiv./L), TOS (μmol H_2O_2 equiv./L) ve OSI (TOS/TAS) ölçümlerinin zaman göre karşılaştırılması.....	30
Şekil 7.	ALT (U/L) ve AST (U/L) değişkenlerinin zamana göre karşılaştırılması.....	31
Şekil 8.	Vaspin (ng/ml) gradelere göre karşılaştırma	34
Şekil 9.	TAS (μmol Trolox equiv./L), TOS (μmol H_2O_2 equiv./L) gradelere göre karşılaştırma ve OSI (TOS/TAS) değişkenlerinin gradelere göre karşılaştırması.....	35
Şekil 10.	ALT (U/L) ve AST (U/L) değişkenlerinin gradelere göre karşılaştırması.....	35

RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1.** Laparotomi sonrası SMA diseksiyonu ve Bağlanması 19
- Resim 2.** Sırasıyla 30.dk, 120.dk ve 360.dk iskemik barsak görüntüsü 19
- Resim 3.** Grupların histopatolojik değişimleri A. Kontrol grubu Grade 0 H&E 100X
Normal barsak dokusu B. Grade 1 H&E 200X Subepitelyal hafif
konjesyon, vasküler dilatasyon C. Grade 2 100X H&E Subepitelyal ödem
ayrışma hafif konjesyon D. Grade 3 H&E 200X Konjesyon epitelyal
ayrışmalar E. Grade 4 100X Belirgin konjesyon ve belirgin epitelyal
ayrışma, dökülmeler F. Grade 5 40X H&E Yaygın hemoraji ülserasyon. 26

ÖZET

Deneysel Hayvan Modelinde Oluşturulan Mezenter İskemide Vaspin Düzeyinin Yeri

Amaç: Akut mezenterik iskemi (AMİ), mortalite ve morbiditesi yüksek olan abdominal acillerden biridir ve erken tanı ile tedavi hayati öneme sahiptir. Deneysel hayvan modelinde oluşturulan AMİ'de, serum vaspin düzeyinin AMİ'nin erken tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu amaçla 60 adet Wistar-Albino dişi sıçan 6 eşit gruba ayrıldı.

Grup 1, 3 ve 5 iskemi grubu olarak değerlendirildi. Grup 2, 4 ve 6 ise iskemi gruplarının kontrolü olarak planlandı.

Grup 1 laparotomi sonrası Süperior mezenterik arter ligasyonu 30 dakikalık iskemi, Grup 2 laparotomi sonrası 30. dakika kontrol grubu,

Grup 3 laparotomi sonrası Süperior mezenterik arter ligasyonu 2 saatlik iskemi, Grup 4 laparotomi sonrası 2. saat kontrol grubu,

Grup 5 laparotomi sonrası Süperior mezenterik arter ligasyonu 6 saatlik iskemi, Grup 6 laparotomi sonrası 6. saat kontrol grubu olarak düzenlendi. Deneklerden kan ve iskemik incebarsak doku örnekleri alındı.

Doku örneklerinden patolojik örnekleme ve kan serumundan Vaspin (ng/ml), TAS (Total antioksidant kapasite, $\mu\text{mol Trolox equiv. /L}$), TOS(Total oksidant kapasite, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{equiv./L}$), ALT (Alanin Aminotransferaz, U/L), AST (Aspartat Aminotrasferaz, U/L) ve bu biyokimyasal değerlerden TOS/TAS(OSI) oranı çalışıldı.

Bulgular: Farklı parametrelerin iskemi ve kontrol grubunun ayrı ayrı 30. dakika, 2. saat ve 6. saat ölçümlerinin karşılaştırıldı. Buna göre 30. dakikada Vaspin (ng/ml) ölçümleri bakımından iskemi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,436>0,05$). İskemi ve kontrol grubunun 2. saat Vaspin (ng/ml) ölçümleri karşılaştırıldığında ortalama değer olarak yükseklik görüle de

istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p=0,063>0,05$). İskemi ve kontrol grubunun 6.saat Vaspin (ng/ml) ölçümleri karşılaştırıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,001<0,05$). 6. saatte İskemi grubuna ait Vaspin (ng/ml) ölçümleri kontrol grubuna göre daha yüksektir.

Üç farklı zamanda iskemi grupları arasında ölçülen Vaspin (ng/ml) ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,014<0,05$). 6.saatte ölçülen Vaspin (ng/ml) değeri ile 2. saatte ölçülen Vaspin (ng/ml) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p_1=0,320>0,05$). 6.saatte ölçülen Vaspin (ng/ml) değeri ile 30. dakikada ölçülen Vaspin (ng/ml) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p_2=0,011<0,05$). 30. dakikada ölçülen Vaspin (ng/ml) değeri ile 2. saatte ölçülen Vaspin (ng/ml) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p_3=0,541>0,05$). En yüksek Vaspin (ng/ml) değeri 6. saatte, en düşük ise 30. dakikada elde edilmiştir.

İskemi grubundaki değişkenlerin gradelere göre karşılaştırılması yer almaktadır. Burada grade 2 değeri alan tek bir rat ölçümü olduğu için karşılaştırmalarda yer alamamıştır. O rat bu analizde göz ardı edilmiştir. Sadece geriye kalan 1,3,4 ve 5 gradeleri değişkenler bakımından karşılaştırılmıştır. Vaspin (ng/ml) değerleri bakımından gradeler arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir fakat ortalama değerler olarak artış görülmektedir. ($P=0,18>0,05$)

Sonuç: Çalışmamızda, iskemi süresi ve nekrozun artışına bağlı olarak, vaspin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bu bulgular, vaspinin AMİ'nin erken tanısında potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızın sınırlılıkları göz önünde bulundurulduğunda, daha geniş kapsamlı ve insan odaklı araştırmalarla bu sonuçların doğrulanması gerekmektedir. Deneysel hayvan modeli kullanılarak yapılan bu çalışma, AMİ tanısında biyobelirteçlerin önemini vurgulamakta ve gelecekteki araştırmalara yol göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Mezenterik İskemi, Biyomarker, Vaspin, Tanı

ABSTRACT

The Role Of Vaspin Level In Mesenteric Ischaemia Induced In Experimental Animal Model

Objective: Acute mesenteric ischemia (AMI) is a life-threatening abdominal emergency with high mortality and morbidity, where early diagnosis and treatment are crucial. In an experimental animal model of AMI, we aimed to evaluate the potential of serum vaspin levels as a biomarker for the early diagnosis of AMI.

Materials and Methods: For this purpose, 60 Wistar-Albino female rats were divided into 6 equal groups.

Groups 1, 3, and 5 were considered ischemia groups, while Groups 2, 4, and 6 served as control groups for the ischemia groups.

Group 1 underwent superior mesenteric artery ligation for 30 minutes of ischemia following laparotomy, and Group 2 served as the 30-minute control group after laparotomy,

Group 3 underwent superior mesenteric artery ligation for 2 hours of ischemia following laparotomy, and Group 4 served as the 2-hour control group after laparotomy,

Group 5 underwent superior mesenteric artery ligation for 6 hours of ischemia following laparotomy, and Group 6 served as the 6-hour control group after laparotomy. Blood and ischemic small intestine tissue samples were collected from the subjects.

Pathological sampling from tissue samples and biochemical analyses from blood serum were performed to measure Vaspin (ng/ml), TAS (Total Antioxidant Capacity, $\mu\text{mol Trolox equiv./L}$), TOS (Total Oxidant Capacity, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L), ALT (Alanine Aminotransferase, U/L), AST (Aspartate Aminotransferase, U/L), and TOS/TAS (OSI) ratio.

Results: The comparisons of different parameters between the ischemia and control groups at 30 minutes, 2 hours, and 6 hours are presented. Accordingly, there was no statistically significant difference in Vaspin (ng/ml) levels between the ischemia and control groups at 30 minutes ($p=0.436>0.05$). Although there was an

observed increase in mean Vaspin (ng/ml) levels in the ischemia group at 2 hours compared to the control group, it was not statistically significant ($p=0,063>0.05$). A statistically significant difference in Vaspin (ng/ml) levels was found between the ischemia and control groups at 6 hours ($p=0,001<0.05$), with higher levels in the ischemia group. There was also a statistically significant difference in Vaspin (ng/ml) levels among the ischemia groups at different time points ($p=0,014<0.05$). The highest Vaspin (ng/ml) level was observed at 6 hours, and the lowest was at 30 minutes.

The comparison of variables according to grades in the ischemia group is presented. Due to a single rat with a grade 2 measurement, it was excluded from the analysis. The remaining 1, 3, 4, and 5 grades were compared in terms of variables. There was no statistically significant difference in Vaspin (ng/ml) levels between the grades, although an increase was observed in the mean values ($P=0,18>0.05$).

Conclusion: In our study, a statistically significant increase in vaspin levels was detected in association with the duration of ischemia and the increase in necrosis. These findings suggest that vaspin may be a potential biomarker for the early diagnosis of AMI. However, considering the limitations of our study, the results need to be confirmed by larger-scale, human-focused studies. This experimental animal model study highlights the importance of biomarkers in the diagnosis of AMI and guides future research.

Keywords: Mesenteric ischemia, Biomarker, Vaspin, Diagnosis

1. GİRİŞ

Mezenterik iskemi, uzun vadeli morbiditeyi azaltmak ve mortaliteyi önlemek için hızlı tanı ve tedavinin başlatılmasının zorunlu olduğu birkaç vasküler abdominal acillerden biridir. Karın ağrısı ile acile başvuran hastaların yaklaşık %0,2 si Akut Mezenterik İskemi (AMİ) tanısı alır ve bunların %60 ila %80'inde klinik tablo mortal seyreder (1). Akut mezenterik iskemi genellikle altta yatan dolaşım problemleri, emboliler, damar tıkanıklıkları veya barsak damarlarında ani stenozlar gibi nedenlerle meydana gelir. Ayrıca, kalp yetmezliği, arterit, ateroskleroz gibi vasküler hastalıklar veya pıhtılaşma sorunları gibi durumlar da risk faktörleri arasında yer alabilir (2). Erken tanı mortaliteyi önleme ve morbiditeyi azaltma açısından çok büyük önem teşkil eder.

AMİ'de en yaygın semptom karın ağrısıdır. AMİ karın, ağrısından perforasyona bağlı abdominal sepsise kadar gidebilen semptomlara sahiptir. Karın muayenesi başlangıçta normal olabilir bu durum literatürde "muayene ile uyumsuz şiddetli karın ağrısı" olarak bahsedilmektedir. Sadece hafif distansiyonla başvurabilirler. Hastalık ilerledikçe, nekroz gelişmeye başladığında peritoneal irritasyon bulguları oluşur. Hastalar çoğu zaman dehidratasyon ve sepsis gibi kötüleşen klinik semptomlar ile tanı koyulurlar (3).

Akut mezenterik iskemi de erken tanı çok önemlidir. AMİ'de daha önce birçok görüntüleme yöntemi ve laboratuvar testi erken tanı amacıyla kullanılmasına karşın bu yöntemlerin düşük özgüllük ve duyarlılığa sahip olmalarından dolayı erken tanıda etkinlikleri düşüktür. Laktat, biyokimyasal olarak yaygın kullanılan parametrelerden birisidir fakat yeterli erken tanı başarısına sahip değildir (4,5). AMİ tanısı sahip olunan risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve mevcut klinik şüphe ile konulabilir. Bu hastalarda yıkıcı gidişatı önlemek için erken teşhis önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi, Manyetik Rezonans (MR) anjiyografi, doppler ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcı olmaktadır. BT anjiyografi tanı koymada, vasküler yapıları net bir şekilde değerlendirmede etkindir. Tanı sürecinde hekim, hasta öyküsü, fiziksel muayene ve laboratuvar test sonuçları ile bu görüntüleme yöntemlerini kullanarak kesin bir teşhis koymaya çalışır (6,7).

AMİ hastalarda tedavi amacı, ilk destek tedavisinde sonra hızlıca intestinal iskemiye neden olan etyolojiyi ortadan kaldırmaktır. Hastalara uygulanan ilk tedavi; yakın hemodinamik takip ve desteği, gastrointestinal dekompresyonu, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesini, geniş spektrumlu antibiyoterapinin başlanması, ağrı kontrolünü ve uygun antikoagölan tedavinin başlanmasını içerir (6).

AMİ'de erken tanı mortaliteyi önlemede en önemli faktör olarak görünmektedir. AMİ erken tanısında zorluklar vardır. Bu zorlukların başında erken tanıda bize yol gösterecek yeterli parametrelerin bulunmamasıdır. Çalışmamızda deneysel hayvan modelinde oluşturulan mezenter iskemide nekroz derecesi ile iskemi zamanının, vaspin ile korelasyonunu ortaya koyarak AMİ'nin erken tanısında kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEZENTERİK VASKÜLER HASTALIK TARİHÇESİ

Mezenter iskemisi ilk kez 15. yüzyılda Antonio Beneviene tarafından tanımlanmıştır. 19. Yüzyılın sonlarında Litten, hayvanlarda süperior mezenterik arterin (SMA) bağlanması sonucu ortaya çıkan patofizyolojik gelişmeleri bildirmiştir (8). 1895 yılında ise mezenter iskemisi nedeniyle ilk başarılı operasyon girişimi ile intestinal rezeksiyon yapan Elliott gerçekleştirmiştir (9).

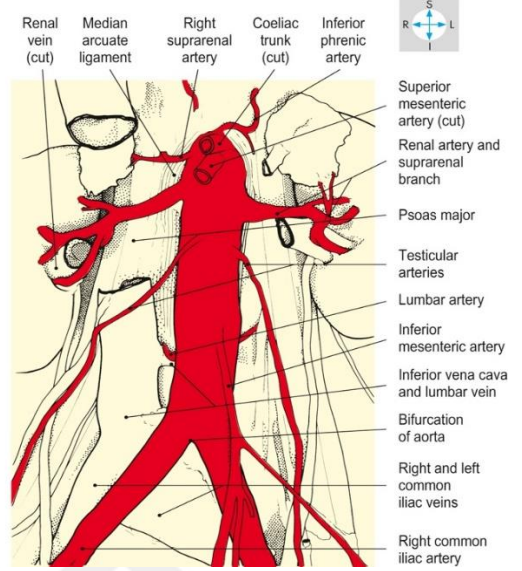
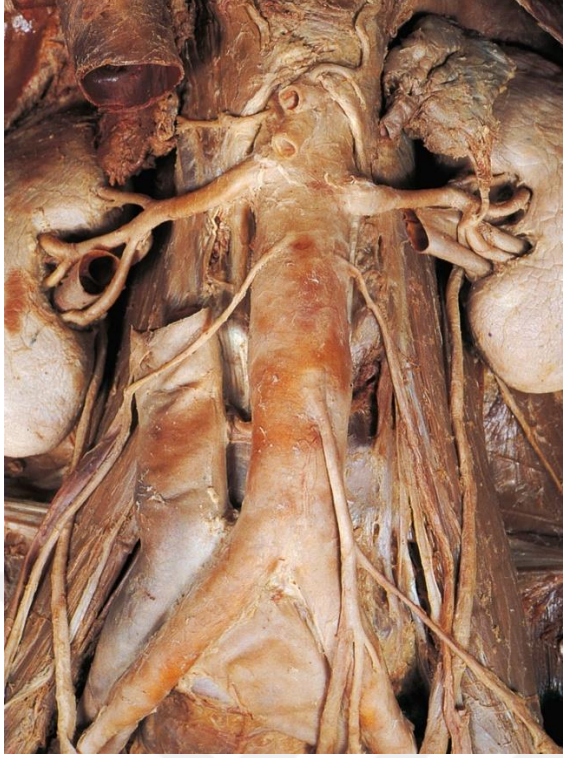
1921 yılında Cokkins mezenter iskemiyi “tanısı imkânsız, prognozu umutsuz, tedavisi yararsız” olarak tanımlamış, günümüzde hala kullanılan en yaygın tanım olan “fizik muayene ile uyumsuz karın ağrısı” ifadesini öne sürmüştür (10,11).

Klas 1950 yılında superior mezenterik artere embolektomi uygulamıştır. İlk başarılı embolektomi Shaw ve arkadaşları tarafından 1957 yılında New England Journal of Medicine’de yayımlanmıştır. Aakhus ve Brabrand 1967 yılında yaptıkları çalışmalarında SMA yetmezliğinin tanısında anjiyografiyi önermişlerdir (12,13).

Günümüzde, mezenterik vasküler hastalıkların tanı ve tedavisi büyük ölçüde gelişmiştir. Modern görüntüleme teknikleri, minimal invaziv cerrahi prosedürler ve farmakolojik tedaviler ile hastalığın erken evrelerinde tanı ve etkili tedavi sağlama konusunda önemli adımlar atılmıştır. Mezenterik vasküler hastalıkların tarihçesi, tıp biliminin evrimiyle paralel olarak ilerlemiştir. Bugün, multidisipliner bir yaklaşım ile cerrahi, radyoloji ve kardiyoloji gibi alanlardan gelen uzmanların iş birliği, hastalığın daha iyi anlaşılmasını ve etkili tedavilerin geliştirilmesini sağlamaktadır.

2.2. MEZENTERİK VASKÜLER ANATOMİ

Özofagusun distalinden başlayarak rektumun 1/3 proksimaline kadar sindirim kanalının arteriyel kan dolaşımı, abdominal aortadan köken alan çölyak arter, süperior mezenterik arter (SMA) ve inferior mezenterik arter (İMA) tarafından sağlanır (14) (Şekil 1).



Şekil 1. Abdominal Aorta ve Dalları

Gosling JA, Harris PF, Humpherson JR, Whitmore I, Willan PLT. Human Anatomy, Color Atlas and Textbook. 2017. 135–212 p.

2.2.1. Çölyak Arter

Çölyak arter, abdominal aortanın ön yüzünden geniş bir çapla ayrılır; bu ayrılış, dik bir açı ile gerçekleşir (15). Çölyak arterin dalları arasındaki yoğun vasküler bağlantılar, özellikle özofagusun alt 1/3 distal segmenti ile duodenumun ikinci kısmı arasında, karaciğerde ve dalakta iskemi durumunu en aza indirir (16). Ana dalları arasında sol gastrik arter, splenik arter ve ana hepatik arter bulunmaktadır. Çölyak arterin geniş çapı ve kısa ayrılışı, bu arterin organları etkili bir şekilde besleme kapasitesini artırır ve bu sayede iskemi riskini azaltır (17).

2.2.2. Süperior Mezenterik Arter

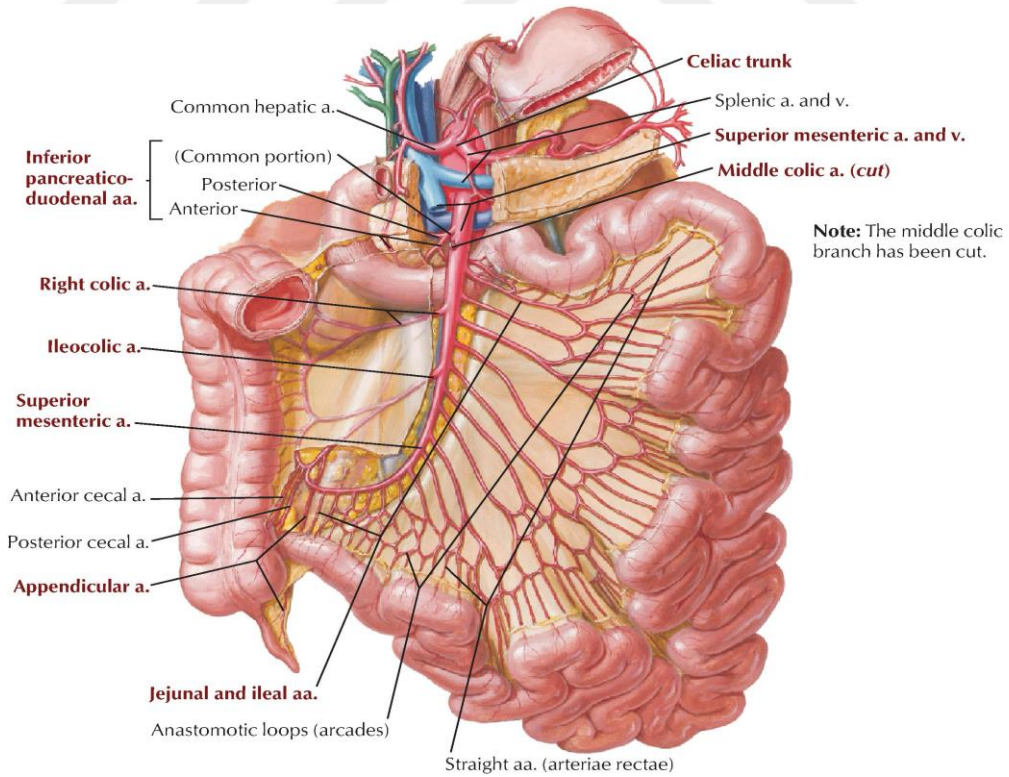
Superior mezenterik arter (SMA), midgutun arteridir. SMA, abdominal aortadan çölyak turunkusun yaklaşık olarak 1-2 cm altından, 1. lomber vertebra hizasından 38-60 derece açı ile orijin alır (18). Abdominal aortadan en dar açılanma

ile dallanan arterdir (19). Sonuç olarak daha az türbülanslı akış sağlanır ve bu da embolik olayların olasılığını abdominal aortun diğer visseral arter dallarına göre daha olası hale getirir. Aort ile superior mezenterik arter arasındaki açının keskinliği, transfemoral yolla intravasküler kanülasyonu biraz zorlaştırabilir (20).

SMA'nın ilk dalı inferior pankreatikoduodenal arterdir. Daha sonra jejunal arter, ileal arter, ileokolik arter, sağ kolik arter ve orta kolik arter dallarını verir. Midguttan köken alan yapıları (duodenumun distal 2. Kıtası ile jejunal, ileal anslar, çekum, apendiks, çıkan kolon ve proksimal 2/3 transvers kolon) besler (14,21) (Şekil 2).

Barsak mezenterinde zengin bir anastomoz arter ağı olmasına rağmen, barsak duvarına yakın terminal dalları arasında az sayıda anastomoz vardır. İntramural ve submukozal arteriyel ağlar yalnızca küçük kalibreli damarlardan oluşur.

Sonuç olarak, birkaç ardışık düz arterin bölünmesi veya tıkanması barsakta segmental iskemi oluşturabilirken, incebarsak mezenterindeki daha proksimal arter dallarının tıkanıklığı, vasküler arklardan kollateral akış nedeniyle iskemiye neden olmayabilir (20).



Şekil 2. Superior mezenterik arter ve dalları

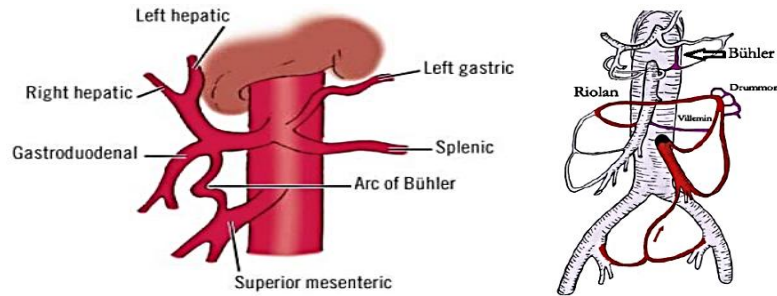
John T. Hansen. Netter's atlas of human anatomy. 8th ed. 2023. 439–440 p.

2.2.3. İnferior Mezenterik Arter

Aorta abdominalisin sol anterolateralinden 3. Lomber vertebra düzeyinden, süperior mezenterik arterin yaklaşık 5 cm distalinden ayrılır. Sol kolik arter, ilk verdiği daldır. Daha sonra sigmoid arter ve superior rektal arteri verir. İnferior mezenterik arter (İMA) kökenini hindguttan alan transvers kolonun 1/3 distalinden itibaren inen kolon, sigmoid kolon ve rektumun ampulla rektiye kadar olan kısmı besler (14,21)

2.2.4. Superior Mezenterik arterin Kollateralleri

Mezenterik arterler arasında bir dizi kollateral bağlantı bulunmaktadır, bu da arteriyel tıkanıklıklar sırasında iskemi riskine karşı koruyucu bir mekanizmanın devreye girmesini sağlar. Superior mezenterik arter (SMA) ile çölyak arter arasında, inferior ve superior pankreatoduodenal arterler aracılığıyla kollateral bağlantılar bulunur (22). Ayrıca, çölyak arter ve SMA'nın omental dalları arasında oluşabilen Barkow arkı ile embriyolojik bir kalıntı olan Bühler arkı da önemli kollateral bağlantılardır. SMA ve inferior mezenterik arter arasında Drummond'un marjinal arteri ve Riolan arkı adı verilen iki kollateral bağlantı bulunmaktadır (23). Riolan arkı, kıvrıntılı bir seyir izleyebileceği için "meandering mezenterik arter" olarak da adlandırılır ve arteriografilerde genellikle visseral arteriyel tıkanıklıkları gösterir. Bu anastomozların ayrışma noktalarında, özellikle splenik köşede oluşan Griffith noktası ve rektosigmoid bileşkede oluşan Sudeck noktası gibi, iskemiye duyarlı bölgeler ortaya çıkar. Bu nedenle, klinik uygulamada, splenik köşeye bir kolonik anastomoz genellikle tercih edilmez (24,25) (Şekil 3).



Şekil 3. SMA'nın kollateral anastomozları

VanDamme JPJ. Behavioral Anatomy of the Abdominal Arteries. Surgical Clinics of North America. 1993 Aug;73(4):699–725.

Douard R, Chevallier JM, Delmas V, Cugnenc PH. Clinical interest of digestive arterial trunk anastomoses. Surgical and Radiologic Anatomy. 2006 Jun 18;28(3):219–27.

2.2.5. Venöz Sistem

Venöz sistem insan vücudunda genellikle arterlere paralel seyreder. Sindirim sistemi venöz dönüşü, süperior mezenterik ven (SMV) ve inferior mezenterik ven (İMV) tarafından sağlanır. SMV; jejunoileal anslar, appendiks, çekum ve transvers kolon distal 2/3 ünün drenajını sağlar (26). İnen kolon, rektum İMV ile drene olurken midenin venöz drenajı ise splenik ve portal vene (PV) olmaktadır (27).

2.3. FİZYOPATOLOJİ

Abdominal aort anatomisinin yanı sıra, barsak katmanlarının mezenterik iskemiden en içten en dış katmana (mukoza, submukoza, muskularis ve seroza) kadar nasıl etkilendiğini anlamak önemlidir. Mezenterik iskeminin erken dönemlerinde, kan akışından en uzak tabaka (mukoza) ilk olarak iskemik hale gelir ve aşırı, viseral ağrının sebebidir (28).

Mezenterik dolaşımın düzenlenmesinde nöral (sempatik ve parasempatik), intrensek ve hümöral faktörler önemli rol oynar. Bu regülasyon sürecinde, splanknik intestinal sinirlerin uyarısı öne çıkar (29). Bu sinirler, postgangliyonik vazokonstrüktör lifler aracılığıyla mezenterik kan akımını azaltarak etki gösterirler. Önemli bir nokta olarak belirtilmelidir ki barsaklar, azalmış kan akımını belirli bir ölçüde tolere edebilirler. %75'e kadar olan bir azalmaya rağmen barsak dokusunda 12 saat içinde belirgin bir hasar meydana gelmez. Bu durum, barsak dokusunun dayanıklılığını ve adaptasyon yeteneğini vurgular.(30)

Barsak dokusunun hasarı, iskemi veya reperfüzyon ile olur. İskeminin başlamasıyla yaklaşık 3 saat içerisinde mukoza villuslarında nekroz, 6 saat içinde ise transmural, mural veya mukozal infarkt görülebilir. Vasküler, mukozal ve submukozal hasar reversibl iken transmural ve sistemik hasar ise irreverzibldir (31). İskemi ve nekroz sonucu barsak bariyerinde işlev bozukluğu oluşarak bakteriyel translokasyona yol açar. Sonuçta sepsis, asidoz, septik şok ve sonunda ölüm meydana gelir (32)(Şekil-4)



Şekil 4. Akut mezenterik iskemi kliniğinde lokal ve sistemik cevaplar

Yasuhara H. Acute Mesenteric Ischemia: The Challenge of Gastroenterology. Surg Today. 2005 Mar 18;35(3):185–95.

Gerir dönüşümsüz hasar meydana gelmeden iskemi durumu önlenirse enerji metabolizmasının düzene girmesi ile toksik ürünler ortamdan uzaklaştırılabilir. Bu nedenle mezenter iskeminin tanısında erken tanı ciddi önem arz eder (33).

2.4. MEZENTER İSKEMİ ETYOLOJİSİ

Akut mezenterik iskemi, barsaklara yönelik oksijen sunum miktarında ani bir azalma veya tam kesilme durumlarına bağlı olarak ortaya çıkan bir patolojidir. Mezenterik iskemi, hem akut-kronik hem de oklusif-nonoklusif kategorilerine sınıflandırılabilir (34).

Akut mezenterik iskemi olgularının %50'sinde arteryel emboli, %20-25'inde arteryel tromboz, %20'sinde nonoklüzif mezenterik iskemi ve %10'unda mezenterik ven trombozu görülür(35).

2.4.1. Arteryel Embolizm

Superior mezenterik arter embolisi, mezenterik vasküler hastalıklara bağlı iskemik patolojilerin yaklaşık %50 sinden sorumludur ve en sık nedenidir.

Embolilerin kaynağı kalptir. Öykü genellikle atriyal fibrilasyon, ventriküler anevrizma ile geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya kardiyak valvüler hastalığı içerir (36).

Emboli yerleşimi sıklıkla damarların orta veya distal bifürkasyo noktalarında meydana gelir.

SMA embolisinde kollateral dolaşım yetersiz olması sebebiyle ani bir tıkanıklık sonucu semptomlar hızlı ilerler. Akut SMA embolisinde eğer tanı gecikirse mortalite %90'lara ulaşır (37). SMA embolisi diğer damarlara göre daha sık görülmesinin bir nedeni de daha dar bir açı ile aortadan ayrılmasıdır. Sıklıkla yaşlı hastalarda görülür. SMA embolisi olan hastaların 1/3'ünde geçirilmiş bir embolik olay öyküsü mevcuttur (35).

Tablo 1. Akut mezenterik iskemide etyolojik faktörler ve klinik prezentasyon

Etyoloji	İnsidans	Prezentasyon	Risk Faktörleri	Tedavi
Arteriyel emboli	%40-50	Akut klinik	Aritmi, myokard enfarktüsü, romatizmal kapak hastalıkları, endokartitler, kardiyomiyopatiler, ventriküler anevrizmalar, embolik olaylar, yakın zamanda anjiyografi	Embolektomi, papaverine, rezeksiyon
Arteriyel tromboz	%25	Sürekli ağrıya ilerleyen sinsi başlangıç	Ateroskleroz, uzun süreli hipotansiyon, östrojen, hiperkoagülopati	Papaverine, trombektomi, rezeksiyon revaskülarizasyon
NOMİ	%20	Akut veya subakut	Hipovolemi, hipotansiyon, düşük kardiyak output, α -adrenerjik agonistleri, digoksin, b reseptör blokörleri	Öncelikle nedene yönelik tedavi, rezeksiyon
Venöz tromboz	%10	Subakut	Sağ kalp hastalıkları, derin ven trombozları, hepatosplenomegali, primer koagülasyon hastalıkları, maligniteler, hepatit, pankreatit, geçirilmiş abdominal cerrahi ve enfeksiyonlar, östrojen, polisitemi, ortak hücreli anemi	Trombektomi, rezeksiyon, heparinizasyon

Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. Archives of internal medicine. 2004;164 (10):1054-62.

2.4.2. Arteriyel Tromboz

Arteriyel tromboz, AMİ olgularının yaklaşık %25'inden sorumludur (38). Arteriyel tromboz sıklıkla kronik mezenter iskemi zemininde oluşan stenoz sonrası tromboz sonucu oluşur. Kronik süreçten meydana gelen semptomlar tanıda gecikmeye neden olur. Bu yüzden mortalitesi yüksektir. Ateroskleroz, östrojen etkisi ve hiperkoagülopatiler en sık risk faktörleridir (39).

2.4.3. Non-oklüziv Mezenter İskemi

İlk kez 1958 yılında Ende, Cohen ve Wilson tarafından otopsi çalışmalarında yapılan araştırmalar sonucu tanımlanmıştır. Tıkayıcı bir vasküler patoloji olmadığından dolayı non-oklüziv mezenter iskemi (NOMİ) olarak tanımlanmıştır. Vakaların yaklaşık %15-20 sinden sorumludur. NOMİ'nin patofizyolojisinde splanknik vazokonstriksiyonun ileri derecede ve uzun süreli olması suçlanmıştır (40).

Genellikle 50 yaşın üzerindeki bireylerde, konjestif kalp yetmezliği, aterosklerotik kalp hastalığı, önceki miyokard enfarktüsü, kardiyopulmoner bypass, önemli abdominal cerrahi girişimler, travma, yanık, akut pankreatit, gastrointestinal kanama, şok gibi hayati tehlike arz eden hipotansif durumlar, kardiyak aritmiler, dijital preparatların kullanımı, böbrek veya karaciğer yetmezliği; non-oklusif mezenter iskeminin (NOMİ) yüksek risk taşıyan gruplarını oluşturmaktadır. Bu duruma etiyojik olarak, alfa adrenerjik ajanlar, vazopressör ajanlar, diüretikler ve beta blokerler gibi faktörler de suçlanabilir. NOMİ, tanısı zor ve yüksek ölüm oranına (%67) sahip bir durumdur. Tanıda yaşanan gecikmeler ve temelde yatan yatkınlık faktörleri nedeniyle, mortalite oranı tedaviye bağımsız olarak yüksek seviyededir (41).

Erken anjiyografi, mezenterde tıkayıcı bir lezyon saptanamamasıyla karakterizedir. NOMİ'nin tipik bulguları arasında SMA dallarında yaygın, tıkanıklık olmayan daralmalar, spazmlar ve intramural damarların yetersiz dolması yer almaktadır (42).

2.4.4. Venöz Tromboz

AMİ olgularının yaklaşık %5-10 undan sorumludur. Hastaların %95'inde Süperior Mezenterik Ven trombozedir. İlk kez 1935 yılında Warren ve Eberland tarafından tanımlanmıştır (43).

Mezenterik ven trombozu(MVT), Etiyolojiye göre primer ve sekonder olarak ayrılır. Primer tromboz genelde genetik hastalık öyküsü olan hastalarda görülmekte olup bunlar arasında genellikle protein C veya protein S eksikliği, faktör V leiden mutasyonu, antifosfolipid sendromu karşımıza çıkmaktadır. Sekonder tromboz nedenleri ise malignite, hematolojik bozukluklar, pankreatit, portal hipertansiyon, intraabdominal enfeksiyonlar, splenektomi, oral kontraseptif kullanımları şeklinde sıralanır(44). Genel olarak akut mezenter iskemi de etyolojik faktörler Tablo-1 de sıralanmıştır.

2.5. MEZENTER İSKEMİ KLİNİK BULGULARI

AMİ semptomları diğer batin patolojileri bulgularına benzer olması ve akut evrede sessiz seyretmesi nedeniyle tanı konması zordur. Belirti ve bulgular farklılık gösterebilir (45).

SMA embolisi veya trombozunda semptomlar hızlı ortaya çıkar ve hastanın kliniği aniden kötüleşir, NOMİ veya MVT'de ise semptomlar daha uzun sürede ortaya çıkar ve klinik seyrin kötüleşmesi uzun zaman alır. SMA embolisinde kollateral dolaşım oluşmaması sebebiyle akut karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri gelişir. Karın ağrısının şiddeti fizik muayene bulgularına göre orantısız fazladır. Bu AMİ'nin ilk görülen aşamasıdır. Devamında hafif bir iyileşme hali gözlenir. İskemi halinin devam etmesiyle dehidratasyon dolaşımı bozarak mental konfüzyona, taşikardi ve takipneye yol açar.

SMA trombozunda semptomlar tıkanıklığı seviyesine göre değişkenlik göstermektedir. Hastalarda postprandial ağrı, bulantı, kusma, kilo kaybı, diyare gibi şikayetler mevcuttur (46).

Non-oklusif mezenter iskemi (NOMİ), genellikle yaşlı bireylerde ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda, ani gelişen hipotansiyon durumlarında

ortaya çıkar. Bu hastalar genellikle mental durumlarındaki bozulma nedeniyle şikayetlerini ifade edemezler ve bu durum, tanıyı zorlaştırabilir. Fizik muayene bulguları oluşması günler sürebilir. Bu durumda, batın distansiyonu ve rektal kanama dikkat çeken belirtiler arasındadır. Sempatomimetik ajanlarla tedavi edilen hipotansiyon, NOMİ'nin şiddetlenmesine ve hastanın durumunun kötüleşmesine tipik bir tepki gösterebilir (47).

Mezenterik ven trombozu (MVT) olan hastalar, genellikle ilerleyici ve yaygın karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve diyare şikayetleri başladıktan tipik olarak 1-2 hafta sonra sağlık kuruluşlarına başvurumaktadırlar. Postprandial (yemek sonrası) karın ağrısı şikâyeti ise genellikle yaygın değildir. İntestinal sıvı kaybına bağlı olarak, hastalar genellikle hipotansif durumdadırlar. Mezenterik iskemi, çeşitli sebeplerle ortaya çıksa da uygun tedavi uygulanmazsa sonuç genellikle barsak enfarktüsüdür. Enfarktüs geliştikten sonra periton irritasyon belirtileri ortaya çıkar ve çoklu organ yetmezliği ile sepsis başlar. Bu aşama genellikle geri dönüşümsüz bir süreci ifade eder (48,49).

2.6. MEZENTER İSKEMİDE TANI YÖNTEMLERİ

2.6.1. Biyokimyasal Yöntemler

Potansiyel akut mezenterik iskemi vakalarında en faydalı laboratuvar çalışmaları sıvı, elektrolit ve asit-baz durumunun değerlendirilmesi ve enfeksiyon açısından değerlendirilmesidir. Hastalarda dehidratasyon bulgularının yanısıra asit-baz bozukluğuna bağlı asidoz tablosu görülür. Bununla birlikte, laktik asidoz sıklıkla en azından segmental, şiddetli iskemiye veya geri dönüşü olmayan barsak hasarını gösterir. Serum biyobelirteçlerin akut mezenterik iskemi erken tanısında değerli olduğu henüz kanıtlanmamıştır (50).

2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri

Akut batın ile acil servise başvuran hastalarda geleneksel olarak ilk yaklaşım abdominal direkt grafi ile değerlendirmedir. Eğer AMİ' de perforasyon mevcut

değilse Abdominal direkt grafide anlamlı bir bulgu görülmez. Barsak duvarlarında kalınlaşma, başparmak izi görülebilecek patolojik bulgulardan birisidir (51).

Doppler ultrasonografi, tanıda yardımcı bir görüntüleme yöntemidir. Sübjektif bir değerlendirme yöntemi olması, açlık durumundan, abdominal obeziteden etkilenmesi sebebiyle güvenilirliği düşüktür (52).

Bilgisayarlı tomografi (BT), hızlı görüntü elde edilebilen ve invazif olmayan bir tıbbi görüntüleme yöntemi olduğundan, son dönemlerde genellikle ilk tercih edilen inceleme yöntemi haline gelmiştir. BT hem tıkanıklık, darlık gibi damarsal patolojilerin hem de barsak iskemisini düşündürecek bulguların tespiti için ve akut karın ağrısı yapan diğer nedenlerin ayırıcı tanısı için iyi bir tetkiktir. Fakat mezenterik iskemi ve barsak infarktı için, tomografi bulguları tanı koydurucu değildir. Kontrastlı BT'nin mezenterik iskemi için sensitivitesi %64 ve spesifitesisi %92'dir (53).

Bilgisayarlı tomografi teknolojisinin gelişmesiyle birlikte daha kısa kesitlerle 3 boyutlu inceleme yöntemleri sayesinde arteriyel fazda daha güvenilir sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Bu yöntemle birlikte vasküler sistemin değerlendirilmesine Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi adı verilmektedir (54). Kirkpatrick ve ark. yaptıkları bir çalışmada bulgularını mezenterik iskeminin portal venöz gaz, pnömatozis intestinalis ve barsak duvarında kalınlaşma gibi indirekt bulgularıyla birleştirdiklerinde yöntemin sensitivitesini %96 spesifitesini de %94 olarak bildirmişlerdir (55). Multi-Detector CT Angiography (MDCTA), erken tanıyı doğrulamada prognostik ve terapötik etkileri olan çeşitli vasküler ve abdominal belirtileri gösteren bir tetkiktir (56).

Arteriyel mezenterik iskemi (AMİ) tanısında, görüntüleme tekniklerindeki teknolojik ilerlemelerle birlikte geliştirilen manyetik rezonans anjiografi (MR anjiografi) başarıyla uygulanmaktadır. SMA ve çölyak arterin proksimal kısımlarındaki stenoz veya oklüzyonları göstermede oldukça etkilidir; ancak distaldeki tıkanıklıklarda başarı oranı daha düşüktür. MR anjiografisinin zaman alıcı olması ve BT gibi yaygın olarak erişilebilir olmaması, kullanımını sınırlayan temel kısıtlılıklardır (57).

Anjiografi, hem tanı hem de tedavi amacıyla kullanılabilmesi nedeniyle AMİ tanısında altın standarttır. Ancak uzun zaman gereksinimi, deneyimli hekim ihtiyacı, nefrotoksik bir işlem olması nedeniyle pratikte yaygın olarak kullanılamamaktadır (58).

2.7. TEDAVİ

Akut mezenterik iskemi tedavisinde en erken yapılması gereken sıvı ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesidir. Hastalarda hızla oluşan sıvı kaybını yerine koymak gereklidir (59).

AMİ tedavisinde yaklaşım peritonit halinin olması ya da olmaması durumuna göre değişir. Eğer peritonit bulguları mevcutsa laparoskopi veya laparotomi ile tanısal yaklaşım gereklidir. Eğer peritonit yok ise medikal tedavi ya da anjiyografik girişim planlanmalıdır (60).

Endovasküler girişimler son yıllarda popülaritesi artmakta olan bir yaklaşımdır. Hastalarda daha düşük komplikasyon oranları ile birlikte % 87 ye varan başarı oranı göze çarpmaktadır (61). AMİ de endovasküler girişimler kombine olarak kullanılabilir. Yeniden kanlanmayı sağlamak amacıyla trombektomi, anjioplasti, stentleme, ve trombolitik tedaviler kullanılabilir (62).

Açık cerrahi de barsakların canlılığının değerlendirilip erken süreçte barsak rezeksiyonunun yapılması amaçlanır. Akut mezenterik iskemi de açık cerrahi esnasında nekroze barsak ansları varlığında second look ihtimali her zaman akılda tutulmalıdır. Proksimal dallarda oluşabilecek kanlanma bozukluğu ile iskemik barsak ansı devam eden süreçte artabilir (63).

2.8. VASPİN

Vaspin, antiproteaz etkiye sahip bir serin ailesi üyesidir. Obezite ve Tip 2 diyabetli hayvan modeli olan Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Ratın(OLETF) visseral yağ dokusunda eksprese edilen bir adipositokindir (64). Vaspinin etkisi, Nötrofil elastaz ile alfa-1 antitripsin ikili ilişkisine benzer iyileştirici ve koruyucu bir etkiye sahiptir. Bu olumlu etkinin nedeni nötrofil elastazı inhibe ederek

göstermektedir. Vaspin vasküler düz kas hücrelerinde Tümör nekrozis faktör alfa (Tnf- α) ile indüklenen adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ettiğini ve ardından serbest oksijen radikalleri oluşumunu ve Nf- κ b ve protein kinaz C aktivasyonunu azaltarak lenfosit adezyonunu azalttığını gösterilebilmiştir (65). Yağ dokusunda vaspinin, murin beyaz yağ dokusunda pro-inflamatuar adipositokin ekspresyonunun (örn. resistin ve Tnf- α) inhibisyonuna bağlı olarak anti-inflamatuar etkiler gösterdiği bildirilmiştir ve yakın zamanda yapılan bir çalışmada, farklılaşma sırasında T3-L1 arasında adipositlerde vaspin ekspresyonunun Tnf- α aracılı azalmasının tersi bildirilmiştir (64,66,67).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma National Health Institute tarafından yayınlanan laboratuvar hayvanları bakım ve kullanım kılavuzu ilkelerine (NIH publication No:86-23) bağlı kalınarak Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 14.12.2023 tarihli ve başvuru formu 1657 protokol numarası 2023.12.002 olan karar numarası 116 olan izin ile yapılmıştır. Akdeniz Üniversitesi deney hayvanları ünitesinden temin edilerek bakım ve cerrahi prosedürleri yine aynı kurumda uygulanmıştır.

S.B.Ü. Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Bilim Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2024/2 proje numarası ile finansal destek sağlanmıştır.

Cerrahi sonrası deney hayvanları ünite de bakımları yapılmıştır. Çalışma sonrası histopatolojik ve biyokimyasal inceleme S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji ve Biyokimya Anabilim Dalları ile ortak yürütülmüştür.

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmamızda 60 adet ağırlığı 250-300 gram arası olan 6 aydan büyük Wistar albino dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyodu uygulandığı, her saat 15 defa uygun şartlarda havalandırmanın yapıldığı yaklaşık olarak %50 nem oranına sahip ortalama 22 ± 1 °C sıcaklığı olan odalarda her kafeste 4 sıçan olacak şekilde beslendi.

Her grupta rastgele seçilmiş 10 adet sıçan olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Buna göre gruplar;

1. Grup: Anestezi uygulandıktan sonra orta hat laparotomi yapıldı. SMA bulunup 3/0 ipekle ligasyon yapıldı. Batın 0 no devamlı ipek sütür ile kapatıldı. 30. dk sonunda relaparotomi yapıp deneklerden abdominal aortadan kan örneği alınıp sonrası ileumdan 2 cm'lik numune alındı. Denekler sakrifiye edildi.

2. Grup (Kontrol Grubu): Anestezi uygulandıktan sonra orta hat laparotomi yapıldı. SMA diseksiyonu sonrasında (ligasyon yapılmadan) batın 0 no devamlı ipek sütür ile kapatıldı. 30. dk sonunda relaparotomi yapıp deneklerden abdominal

aortadan kan örneği alınıp sonrası ileumdan 2 cm'lik numune alındı. Denekler sakrifiye edildi.

3. Grup: Anestezi uygulandıktan sonra orta hat laparotomi yapıldı. SMA bulunup 3/0 ipekle ligasyon yapıldı. Batın 0 no devamlı ipek sütün ile kapatıldı. 120. dk sonunda relaparotomi yapılıp deneklerden abdominal aortadan kan örneği alınıp sonrası ileumdan 2 cm'lik numune alındı. Denekler sakrifiye edildi.

4. Grup (Kontrol Grubu): Anestezi uygulandıktan sonra orta hat laparotomi yapıldı. SMA diseksiyonu sonrasında (ligasyon yapılmadan) batın 0 no devamlı ipek sütün ile kapatıldı. 120. dk sonunda relaparotomi yapılıp deneklerden abdominal aortadan kan örneği alınıp sonrası ileumdan 2 cm'lik numune alındı. Denekler sakrifiye edildi.

5. Grup: Anestezi uygulandıktan sonra orta hat laparotomi yapılacak. SMA bulunup 3/0 ipekle ligasyon yapıldı. Batın 0 no devamlı ipek sütün ile kapatıldı. 360. dk sonunda relaparotomi yapılıp deneklerden abdominal aortadan kan örneği alınıp sonrası ileumdan 2 cm'lik numune alındı. Denekler sakrifiye edildi.

6. Grup (Kontrol Grubu): Anestezi uygulandıktan sonra orta hat laparotomi yapıldı. SMA diseksiyonu sonrasında (ligasyon yapılmadan). Batın 0 no devamlı ipek sütün ile kapatıldı. 360. dk sonunda relaparotomi yapılıp deneklerden abdominal aortadan kan örneği alınıp sonrası ileumdan 2 cm'lik numune alındı. Denekler sakrifiye edildi.

Deney grupları Tablo 2'de gösterilmiştir.

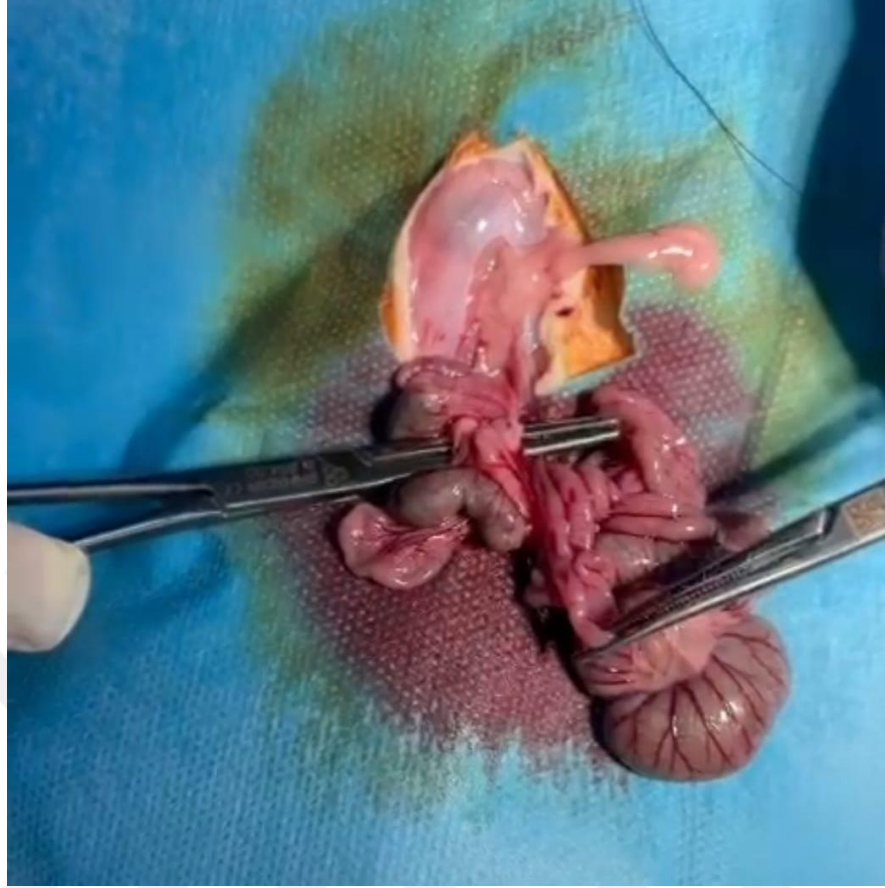
Tablo 2. Çalışma Grupları

Deney grupları	Yapılan İşlemler	Denek Sayıları
1.Grup	Laparotomi+SMA diseksiyonu ve bağlanması sonrası 30. dk kan ve doku alımı sonrası sakrifikasyon	10
2.Grup (Kontrol Grubu):	Laparotomi+SMA diseksiyonu sonrası 30. dk kan ve doku alımı sonrası sakrifikasyon	10
3.Grup	Laparotomi+SMA diseksiyonu ve Bağlanması sonrası 120. dk kan ve doku alımı sonrası sakrifikasyon	10
4.Grup (Kontrol Grubu):	Laparotomi+SMA diseksiyonu sonrası 120. dk kan ve doku alımı sonrası sakrifikasyon	10
5.Grup	Laparotomi+SMA diseksiyonu ve bağlanması sonrası 360. dk kan ve doku alımı sonrası sakrifikasyon	10
6.Grup (Kontrol Grubu):	Laparotomi+SMA diseksiyonu sonrası 360. dk kan ve doku alımı sonrası sakrifikasyon	10

3.2. CERRAHİ PROSEDÜR

Tüm ratlar muhafaza koşullarından deney öncesinde alınarak 50 mg/kg ketamin ve 20 mg/kg ksilazin intraperitoneal olarak yapılan enjeksiyon ile genel anestezi ve anestezi derinliği parmak çekilme ve motor hareketleri kontrol altına alınarak muayene altında olacak şekilde uyutuldu.

Anestezi altındaki ratlar deney masasına supin pozisyonda ön ve arka bacaklarından tespit edilerek yatırıldı. Tüm deney hayvanlarının cilt temizliğini sağlamak için karın bölgesi derisi ameliyat masasında tıraş edildi, ardından %10'luk povidone iodine ile cilt temizliği yapıldı ve laparatomileri yapıldı. Yapılan laparatomiler sonrası SMA bulundu ve kökünden oklüde edildi ve batınlar kapatıldı. Oluşturulan gruplardaki iskemi süreleri göz önüne alınarak sırasıyla 30.dk, 120.dk ve 360.dkda relaparotomi yapıp ince barsaklardan yaklaşık 2 cm lik segment rezeke edilip %10'luk formol çözeltisine alındı ve abdominal aortadan biyokimyasal analiz için kan alınmasını takiben ratlar sakrifiye edildi.



Resim 1. Laparotomi sonrası SMA diseksiyonu ve Bağlanması



Resim 2. Sırasıyla 30.dk, 120.dk ve 360.dk iskemik barsak görüntüsü

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Kanlar sarı kapaklı vakum özellikli jel özelliği sayesinde fibrin ayırt eden serum ayırt etmeye yarayan biyokimya tüplerine alındı. Alınan numuneler Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında 4000 rpm de 10 ar dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar ependorf tüplerine alınarak örneklerde Vaspın (ng/ml), TAS (Total antioksidant kapasite, $\mu\text{mol Trolox equiv./L}$), TOS (Total oksidant kapasite, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L}$), ALT (Alanin Aminotransferaz, U/L), AST (Aspartat Aminotransferaz, U/L) ve bu biyokimyasal değerlerden TOS/TAS(OSI) oranı çalışıldı.

3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

İnce barsak doku örnekleri %10 formaldehit solüsyonu içinde saklanarak muhafaza edildi. Ratlara ait intestinal ans örneklerinden alınan kesitler parafin takip sonrası hazırlanan bloklardan 4 mikron kalınlığında kesilip hematoksilin eozin (HE) boyası ile boyanarak ışık mikroskopunda incelenmiştir. Değerlendirme bir S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğine bağlı patolog tarafından kör olarak yapılmıştır. İskemiye bağlı hücre zedelenmesi değerlendirilirken Chiu sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (Tablo 3) (68).

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde beklenen değerlerin 5'ten küçük olduğu hücre yüzdesi %20'den büyük olduğundan Fisher's Freeman Halton ($n \times n$ tablolarında) testi kullanılmıştır. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağıldığı için Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi) kullanılmıştır. Normal dağılıma uymadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğundan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yapılmıştır. Anlamlı çıkan durumlarda ikili karşılaştırmalar Tukey Testi

ile yapılmıştır. Normal dağılıma uymadığı durumlarda Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Anlamli çıkan durumlarda ikili karşılaştırmalar için Bonferroni Dunn prosedürü uygulanmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler parametrik Pearson Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. Chiu Skoruması

Grade	Histopathologic finding
0	Normal mucosal villi
I	Development of a subepithelial space, usually at the tip of the villus, with capillary congestion
II	Extension of the subepithelial space with moderate lifting of the epithelial layer
III	Massive epithelial lifting down the sides of villi
IV	Denuded villi with lamina propria, dilated capillaries exposed, increased cellularity of the lamina propria
V	Digestion and disintegration of the lamina propria; hemorrhage and ulceration

4. BULGULAR

Çalışmada toplamda 60 rat kullanılmıştır. 6. Saat iskemi grubunda bir rat deney aşamasında exitus olduğu için çalışmadan çıkarılmıştır. 30. dakika ve 2. saat İskemi ve kontrol grubunda 10'ar rat, 6. Saat İskemi grubunda 9 rat, kontrol grubunda ise 10 rat kullanılmıştır.

Tablo 4'te farklı parametrelerin iskemi ve kontrol grubunun ayrı ayrı 30. dakika, 2. saat ve 6. saat ölçümlerinin karşılaştırılması yer almaktadır. Buna göre 30. dakikada Vaspin (ng/ml) ölçümleri bakımından iskemi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,436>0,05$). İskemi ve kontrol grubunun 2. saat Vaspin (ng/ml) ölçümleri karşılaştırıldığında ortalama değer olarak yükseklik görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p=0,063>0,05$). İskemi ve kontrol grubunun 6.saat Vaspin (ng/ml) ölçümleri karşılaştırıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,001<0,05$). 6. saatte İskemi grubuna ait Vaspin (ng/ml) ölçümleri kontrol grubuna göre daha yüksektir.

Tablo 4. İskemi ve Kontrol grubunun 30. dakika, 2. saat ve 6. saat ölçümlerinin karşılaştırılması

	30 dakika			2 saat			6 saat		
	İskemi (n=10)	Kontrol (n=10)	p	İskemi (n=10)	Kontrol (n=10)	p	İskemi (n=9)	Kontrol (n=10)	p
	Ort±SS(Min-Max) Medyan(Q1-Q3)	Ort±SS(Min-Max) Medyan(Q1-Q3)		Ort±SS(Min-Max) Medyan(Q1-Q3)	Ort±SS(Min-Max) Medyan(Q1-Q3)		Ort±SS(Min-Max) Medyan(Q1-Q3)	Ort±SS(Min-Max) Medyan(Q1-Q3)	
Vaspin (ng/ml)	551,75±56,11 (493,62-652,58) 534,69(514,67-566,58)	562,09±43,14 (497,26-620,86) 578,22(525,8-593,9)	0,436 ²	603,77±74,71 (472,05-691,58) 610,84(576,26-660,91)	549,07±45,28 (472,05-625,92) 542,74(524,87-577,24)	0,063 ¹	678,69±99,07 (506,39-820,33) 677,73(645,34-729,68)	542,39±43,44 (474,73-601,82) 547,99(505,47-584,07)	0,001 ¹
TAS (µmol Trolox equiv./L)	1,75±0,17 (1,56-2,17) 1,74(1,65-1,76)	1,88±0,18 (1,57-2,15) 1,87(1,84-2,04)	0,052 ²	1,88±0,2 (1,56-2,16) 1,86(1,73-2,07)	2,04±0,11 (1,87-2,21) 2,03(1,99-2,11)	0,034 ¹	2,24±0,67 (1,53-3,82) 2,02(1,92-2,27)	1,89±0,16 (1,67-2,07) 1,92(1,71-2,04)	0,356 ²
TOS (µmol H₂O₂ equiv./L)	5,3±0,76 (4,41-6,61) 5,4(4,52-5,68)	5,67±1,11 (4,52-7,77) 5,38(4,87-6,26)	0,399 ¹	5,61±0,86 (4,18-7,54) 5,45(5,34-5,8)	5,29±0,67 (4,18-6,38) 5,4(4,87-5,57)	0,363 ¹	5,47±1,28 (3,6-7,89) 5,34(4,76-6,26)	5,78±1,06 (4,87-8,35) 5,51(4,99-5,8)	0,497 ²
ALT (U/L)	32,3±8,53 (24-54) 30,5(26-34)	33,4±7,55 (24-45) 31,5(27-38)	0,684 ²	68,5±38,64 (32-155) 55(42-97)	53,3±33,6 (33-147) 42(39-48)	0,218 ²	132±77,12 (69-265) 95(83-130)	46,4±19,55 (26-93) 40(35-47)	<0,0001 ²
AST (U/L)	116,3±35,4 (75-183) 109(89-135)	102,1±28,63 (77-165) 88(83-125)	0,353 ²	166±39,39 (109-220) 164(135-210)	132,3±44,74 (94-233) 112,5(99-160)	0,063 ²	273,78±91,79 (189-440) 229(209-361)	197±135,71 (107-520) 143,5(114-184)	0,017 ²
OSI (TOS/TAS)	3,06±0,52 (2,03-3,65) 3,09(2,71-3,52)	3,08±0,9 (2,22-4,67) 2,76(2,43-3,4)	0,529 ¹	3,03±0,64 (2,31-4,21) 2,8(2,69-3,27)	2,61±0,4 (1,89-3,2) 2,61(2,34-2,91)	0,089 ¹	2,59±0,88 (1,64-3,9) 2,49(1,79-3,16)	3,05±0,46 (2,45-4,09) 2,91(2,75-3,27)	0,188 ¹

1: Bağımsız örneklem t testi, 2:Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4'te 30. dakika TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) ölçümleri bakımından İskemi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,052>0,05$). 2. saat TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) ölçümleri bakımından İskemi ve kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,034<0,05$). İskemi grubu TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) ölçümleri kontrol grubu TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) ölçümlerine göre istatistiksel olarak yüksektir. 6. Saat TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) ölçümleri ise iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p=0,356>0,05$).

İki grup arasında 30. Dakika TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L}$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,399>0,05$). Benzer şekilde 2. saat ve 6. saat TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L}$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir (sırasıyla $p=0,363>0,05$ ve $p=0,497>0,05$).

İskemi ve kontrol grupları arasında 30. dakika ALT (U/L) bakımından istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,684>0,05$). Benzer şekilde 2. saat ALT (U/L) ölçümleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,218>0,05$). Ancak iki grubun 6. saat ALT (U/L) ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). İskemi grubuna ait 6. Saat ALT (U/L) ölçümleri kontrol grubuna ait ALT (U/L) ölçümlerinden yüksektir.

İskemi ve kontrol grupları arasında 30. dakika AST (U/L) bakımından istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,353>0,05$). Benzer şekilde 2. saat AST (U/L) ölçümleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,063>0,05$). İki grubun 6. saat AST (U/L) ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,017<0,05$). İskemi grubuna ait 6. Saat AST (U/L) ölçümleri kontrol grubuna ait AST (U/L) ölçümlerinden yüksektir (Tablo 4).

İki grubun 30. dakika OSI (TOS/TAS) ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,529>0,05$). Benzer şekilde iki grubun 2. saat ve 6. saat OSI (TOS/TAS) ölçümleri arasında da istatistiksel olarak fark görülmemektedir (sırasıyla $p=0,089>0,05$ ve $p=0,188>0,05$).

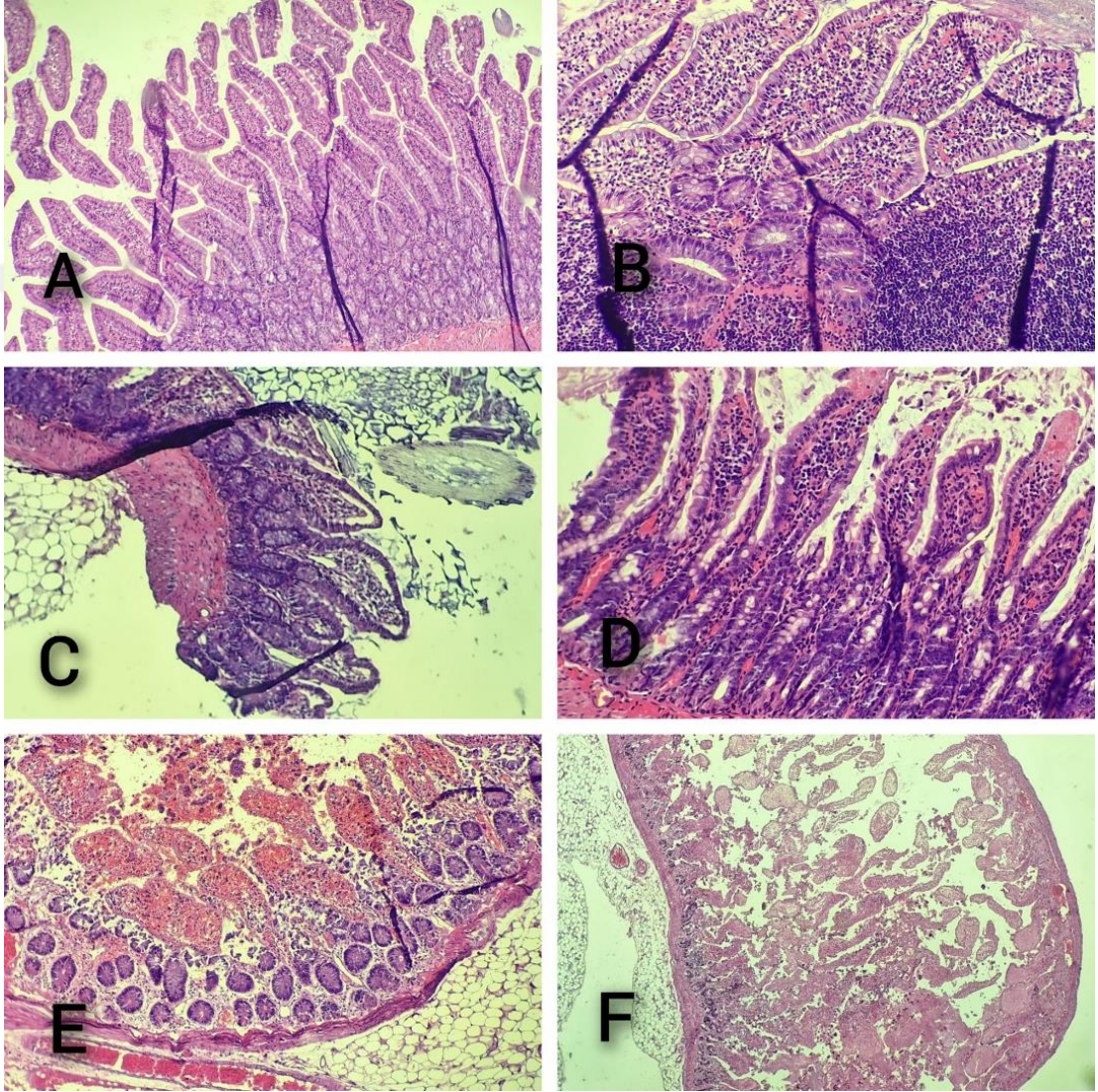
Tablo 5. 30. dakika, 2. saat ve 6. saatteki grade ile grup arasındaki ilişki

	Grup			p
	İskemi n(%)	Kontrol n(%)	Toplam n(%)	
30 dk Grade				
0	0(0)	10(100)	10(50)	<0,0001
1	2(20)	0(0)	2(10)	
2	1(10)	0(0)	1(5)	
3	2(20)	0(0)	2(10)	
4	5(50)	0(0)	5(25)	
Toplam	10(100)	10(100)	20(100)	
2 saat Grade				
0	0(0)	10(100)	10(50)	<0,0001
1	1(10)	0(0)	1(5)	
4	7(70)	0(0)	7(35)	
5	2(20)	0(0)	2(10)	
Toplam	10(100)	10(100)	20(100)	
6 saat Grade				
0	0(0)	10(100)	10(52,6)	<0,0001
4	3(33,3)	0(0)	3(15,8)	
5	6(66,7)	0(0)	6(31,6)	
Toplam	9(100)	10(100)	19(100)	

Tümüne Fisher's Freeman Halton test kullanılmıştır.

Tablo 5'te 30. dakika, 2. saat ve 6. saatteki histopatolojik olarak değerlendirilen Chiu skorlamasına göre grup arasındaki ilişki incelenmiştir. 30. dakikada grade ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,0001$). İskemi grubundaki ratların %20'u grade 1, %10'u grade 2, %20'si grade 3 ve %50'si grade 4'tür. Kontrol grubundaki ratların ise %100'ü grade 0'dir. 2. saatte grade ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,0001$). İskemi grubundaki ratların %10'unun grade 1, %70'inin grade 4,

%20'sinin grade 5'tir. Kontrol grubundaki ratların ise %100'ünün patolojisi 0'dir. 6. saatte grade ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,0001$). İskemi grubundaki ratların %33,3'ü grade 4, %66,7'si grade 5'tir. Kontrol grubundaki ratların ise %100'ü grade 0'dır.(Resim 3)



Resim 3. Grupların histopatolojik değişimleri A. Kontrol grubu Grade 0 H&E 100X Normal barsak dokusu B. Grade 1 H&E 200X Subepitelyal hafif konjesyon, vasküler dilatasyon C. Grade 2 100X H&E Subepitelyal ödem ayrışma hafif konjesyon D. Grade 3 H&E 200X Konjesyon epitelyal ayrışmalar E. Grade 4 100X Belirgin konjesyon ve belirgin epitelyal ayrışma, dökülmeler F. Grade 5 40X H&E Yaygın hemoraji ülserasyon

Tablo 6. İskemi grubundaki ratların grade ve zaman arasındaki ilişkisinin incelenmesi

İskemi	Zaman			Toplam	p
	6 saat	2 saat	30 dakika		
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Grade					
1	0 (0)	1 (10)	2 (20)	3 (10,30)	0,015
2	0 (0)	0 (0)	1 (10)	1 (3,4)	
3	0 (0)	0 (0)	2 (20)	2 (6,9)	
4	3 (33,30)	7 (70)	5 (50)	15 (51,70)	
5	6 (66,70)a	2 (20)ab	0 (0)b	8 (27,60)	
Toplam	9 (100)	10 (100)	10 (100)	29 (100)	

Fisher Freeman Halton Exact Test kullanılmıştır. Satır boyunca farklı küçük harfler sütun oranları arasında istatistiksel olarak fark olduğunu göstermektedir ($p < 0,05$).

Tablo 6’da İskemi grubundaki ratların grade ve zaman arasındaki ilişkisinin incelenmesi yer almaktadır. Grade ile zaman arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0,015 < 0,05$). 6.saatte ratların %33,3’ünün gradi 4, %66,70’inin grade 5’tir. 2. saatte ratların %10’unun grade 1, %70’inin grade 4, %20’sinin grade 5’tür. 30. dakika ise ratların %20’sinin grade 1, %10’u grade 2, %20’sinin grade 3 ve %50’sinin grade i 4’tür. İskemi grubundaki 6. saatteki ratların grade 5 olanlarının oranı (%66,70) ve 30. dakikadaki grade 5 olanların oranı (%) arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. 2. saatteki grade 5 olanlarının oranı (%20) 6. saatteki grade 5 olan ratların oranları (%66,70) ve 30. dakikada grade 5 olan ratların oranından (%) istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 7. İskemi grubundaki ratların ölçümlerinin zamanlara göre karşılaştırılması

İskemi grubu	30 dakika (n=10)	2 saat (n=10)	6 saat (n=9)	p	İkili karş.
	Ort±SS (Min-Max)	Ort±SS (Min-Max)	Ort±SS (Min-Max)		
	Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)		
Vaspin (ng/ml)	551,75±56,11 (493,62-652,58) 534,69 (514,67-566,58)	603,77±74,71 (472,05-691,58) 610,84 (576,26-660,91)	678,69±99,07 (506,39-820,33) 677,73 (645,34-729,68)	0,014 ²	p1=0,320; p2=0,011; p3=0,541
TAS (µmol Trolox equiv./L)	1,75±0,17 (1,56-2,17) 1,74(1,65-1,76)	1,88±0,2 (1,56-2,16) 1,86(1,73-2,07)	2,24±0,67 (1,53-3,82) 2,02(1,92-2,27)	0,034 ²	p1=0,654; p2=0,028; p3=0,480
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv./L)	5,30±0,76 (4,41-6,61) 5,4(4,52-5,68)	5,61±0,86 (4,18-7,54) 5,45(5,34-5,8)	5,47±1,28 (3,6-7,89) 5,34(4,76-6,26)	0,78 ¹	
ALT (U/L)	32,3±8,53 (24-54) 30,5(26-34)	68,5±38,64 (32-155) 55(42-97)	132±77,12 (69-265) 95(83-130)	<0,0001 ²	p1=0,245; p2<0,0001; p3=0,028
AST (U/L)	116,3±35,4 (75-183) 109(89-135)	166±39,39 (109-220) 164(135-210)	273,78±91,79 (189-440) 229(209-361)	<0,0001 ²	p1=0,023; p2=0,002; p3=0,024
OSI (TOS/TAS)	3,06±0,52 (2,03-3,65) 3,09(2,71-3,52)	3,03±0,64 (2,31-4,21) 2,8(2,69-3,27)	2,59±0,88 (1,64-3,9) 2,49(1,79-3,16)	0,278 ¹	

1: Tek yönlü Varyans Analizi (İkili karşılaştırma Tukey testi) , 2: Kruskal Wallis H testi (ikili karşılaştırma Bonferroni Dunn prosedürü) kullanılmıştır. **p1**: 6 s. vs 2 s., **p2**: 6 s. vs 30 dk. ve **p3**: 30 dk. vs 2 s.

Tablo 7’de İskemi grubundaki ratların ölçümlerinin farklı zamanlara göre karşılaştırılması yer almaktadır. Bu sonuçlara ait grafiksel gösterimler ise Şekil 5-Şekil 7’te yer almaktadır. Üç farklı zamanda ölçülen Vaspin (ng/ml) ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,014<0,05$). 6.saatte ölçülen Vaspin (ng/ml) değeri ile 2. saatte ölçülen Vaspin (ng/ml) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p_1=0,320>0,05$). 6.saatte ölçülen Vaspin

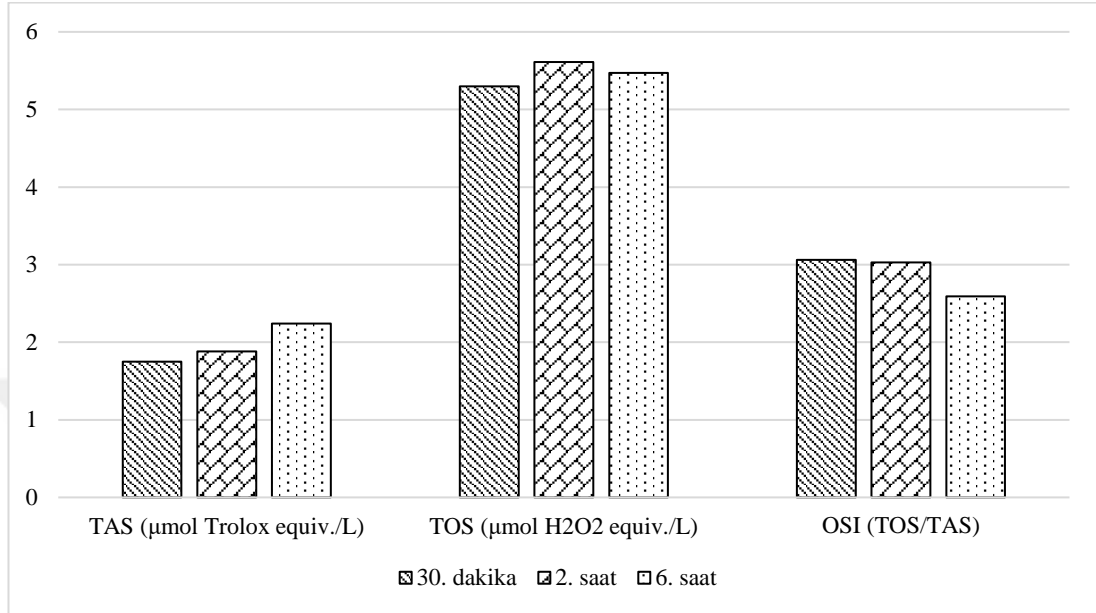
(ng/ml) değeri ile 30. dakikada ölçülen Vaspin (ng/ml) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p_2=0,011<0,05$). 30. dakikada ölçülen Vaspin (ng/ml) değeri ile 2. saatte ölçülen Vaspin (ng/ml) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p_3=0,541>0,05$). En yüksek Vaspin (ng/ml) değeri 6. saatte, en düşük ise 30. dakikada elde edilmiştir.



Şekil 5. Vaspin (ng/ml) ölçümlerinin zamana göre karşılaştırılması

TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) ölçümleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,034<0,05$). 6. saatte ölçülen TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) değeri ile 2. saatte ölçülen TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p_1=0,654>0,05$). 6. saatte ölçülen TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) değeri ile 30. dakikada ölçülen TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p_2=0,028<0,05$). 30. dakikada ölçülen TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) değeri ile 2. saatte ölçülen TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p_3=0,480>0,05$). 6. saatte ölçülen TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) ölçümleri en yüksek, en düşük ise 30. dakika TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) ölçümüdür.

TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L) bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,78>0,05$).



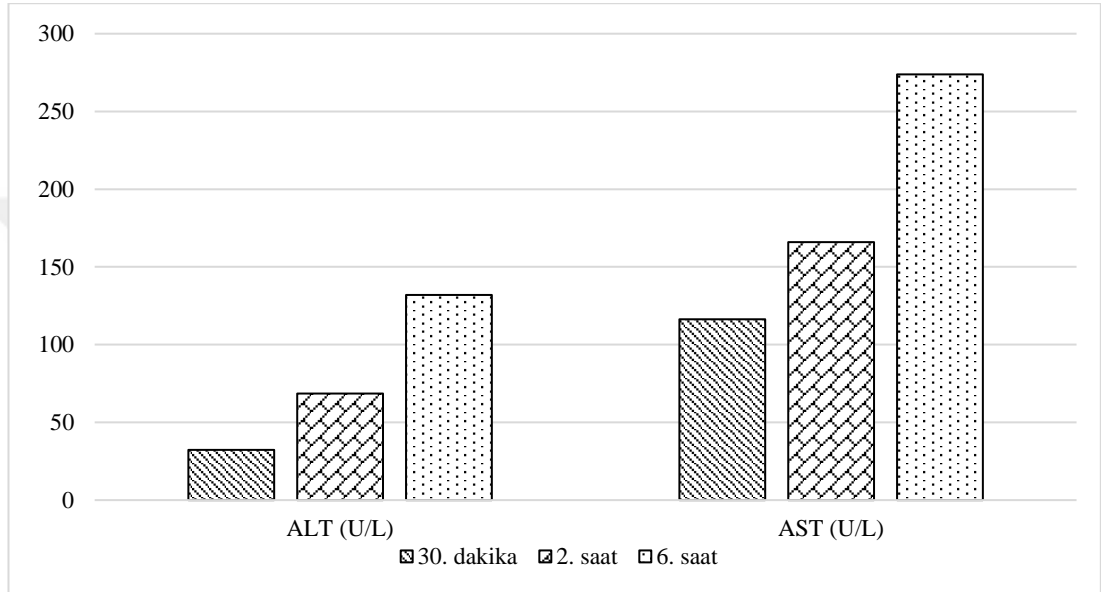
Şekil 6. TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$), TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L) ve OSI (TOS/TAS) ölçümlerinin zaman göre karşılaştırılması

ALT (U/L) bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). 6.saatte ölçülen ALT (U/L) değeri ile 2. saatte ölçülen ALT (U/L) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p_1=0,245>0,05$). 6.saatte ölçülen ALT (U/L) değeri ile 30. dakikada ölçülen ALT (U/L) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p_2<0,0001$). 30. dakikada ölçülen ALT (U/L) değeri ile 2. saatte ölçülen ALT (U/L) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p_3=0,028<0,05$). 6. saatte ölçülen ALT (U/L) ölçümleri en yüksek, en düşük ise 30. dakika ALT (U/L) ölçümüdür.

AST (U/L) bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). 6.saatte ölçülen AST (U/L) değeri ile 2. saatte ölçülen AST (U/L) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p_1=0,023<0,05$). 6.saatte ölçülen AST (U/L) değeri ile 30. dakikada ölçülen AST (U/L) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p_2=0,002<0,05$). 30. dakikada

ölçülen AST (U/L) değeri ile 2. saatte ölçülen AST (U/L) değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p_3=0,024<0,05$). 6. saatte ölçülen AST (U/L) ölçümleri en yüksek, en düşük ise 30. dakika AST (U/L) ölçümüdür.

OSI (TOS/TAS) ölçümleri bakımından zamana göre istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,278>0,05$).



Şekil 7. ALT (U/L) ve AST (U/L) değişkenlerinin zamana göre karşılaştırılması

Tablo 8’de değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir. Vaspin ng/ml değişkeni ile TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$), TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L) ve OSI(TOS/TAS) değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$). Vaspin ng/ml değişkeni ile ALT (U/L) ve AST (U/L) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,400$, $p=0,002<0,05$ ve $r=0,427$ $p=0,001<0,05$).

TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) değişkeni ile OSI(TOS/TAS) değişkeni arasında negatif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (sırasıyla $r=-0,663$ $p<0,0001$ ve $r=-0,636$ $p<0,0001$). TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) değişkeni ile ALT (U/L) ve AST(U/L) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,419$ $p=0,001$ ve $r=0,274$ $p=0,035$).

Tablo 8. Değişkenler arasındaki ilişki

		Vaspin ng/ml	TAS (μ mol Trolox equiv./L)	TOS (μ mol H ₂ O ₂ equiv./L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	OSI (TOS/TAS)
Vaspin ng/ml	r	1	0,139	0,2	,400**	,427**	0,056
	p	.	0,292	0,129	0,002	0,001	0,672
TAS (μ mol Trolox equiv./L)	r	0,139	1	-0,177	,419**	,274*	-,663**
	p	0,292	.	0,181	0,001	0,035	<0,0001
TOS(μ mol H ₂ O ₂ equiv./L)	r	0,2	-0,177	1	0,015	0,078	,792**
	p	0,129	0,181	.	0,91	0,556	<0,0001
ALT (U/L)	r	,400**	,419**	0,015	1	,769**	-0,186
	p	0,002	0,001	0,91	.	<0,0001	0,158
AST (U/L)	r	,427**	,274*	0,078	,769**	1	-0,08
	p	0,001	0,035	0,556	<0,0001	.	0,548
OSI (TOS/TAS)	r	0,056	-,663**	,792**	-0,186	-0,08	1
	p	0,672	<0,0001	<0,0001	0,158	0,548	.

*:0,05 ve **: 0,01 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır. n=59

TOS (μ mol H₂O₂ equiv./L) değişkeni ile OSI (TOS/TAS) değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde yüksek ilişki bulunmaktadır ($r=0,792$ $p<0,0001$). Diğer değişkenler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p>0,05$).

ALT (U/L) ile Vaspin (ng/ml) ve TAS (μ mol Trolox equiv./L) arasında istatistiksel olarak pozitif zayıf bir ilişki bulunmaktadır (sırasıyla $r=0,400$ $p=0,002$ ve $r=0,419$ $p=0,001$). ALT (U/L) ile AST (U/L) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,769$ $p<0,0001$).

AST (U/L) ile Vaspin (ng/ml) arasında istatistiksel olarak pozitif zayıf bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,427$ $p=0,001$). AST (U/L) ile TAS (μ mol Trolox equiv./L) arasında istatistiksel olarak pozitif zayıf bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,274$ $p=0,001$). AST (U/L) ile ALT (U/L) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,769$ $p<0,0001$).

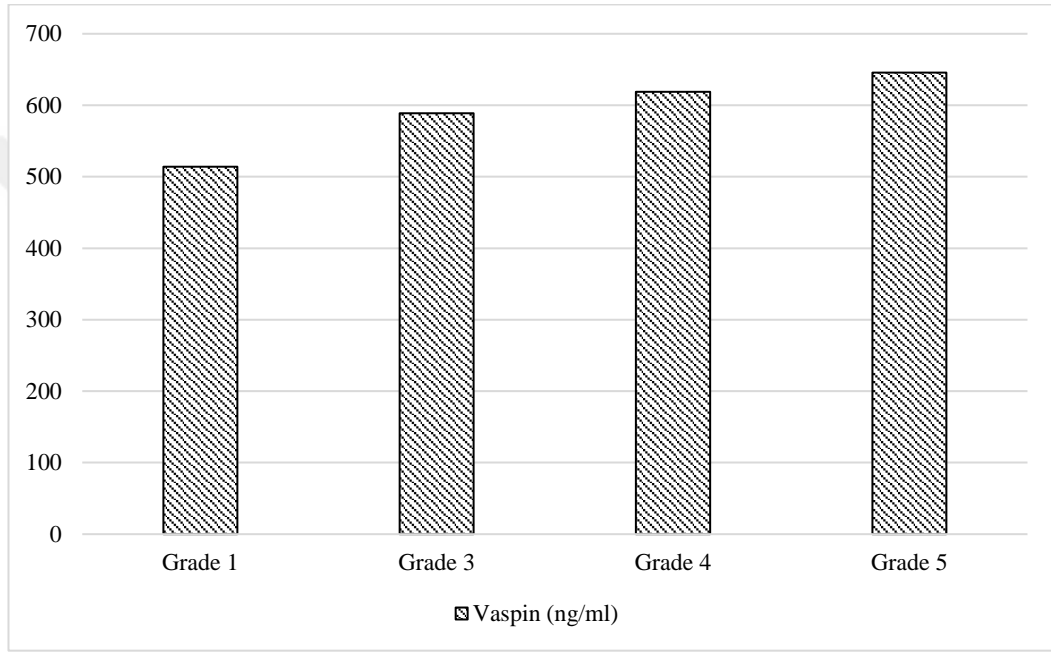
OSI (TOS/TAS) ile TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) arasında istatistiksel olarak negatif orta bir ilişki bulunmaktadır ($r=-0,663$ $p<0,0001$). OSI(TOS/TAS) değişkeni ile TOS($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde yüksek ilişki bulunmaktadır ($r=0,792$ $p<0,0001$).

Tablo 9. İskemi grubundaki değişkenlerin gradelere göre karşılaştırılması

İskemi	Grade	n	Ort \pm SS(Min-Max)	p
Vaspin (ng/ml)	1	3	513,81 \pm 36,24(472,05-537,04)	0,18
	3	2	588,73 \pm 90,3(524,87-652,58)	
	4	15	618,94 \pm 88,75(490,91-820,33)	
	5	8	645,85 \pm 91,91(506,39-793,23)	
TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$)	1	3	1,73 \pm 0,1(1,62-1,81)B	0,022
	3	2	1,73 \pm 0,02(1,71-1,74)B	
	4	15	1,82 \pm 0,21(1,53-2,17)B	
	5	8	2,34 \pm 0,65(1,86-3,82)A	
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L)	1	3	4,87 \pm 0,76(4,18-5,68)	0,295
	3	2	5,75 \pm 0,57(5,34-6,15)	
	4	15	5,77 \pm 0,98(4,41-7,89)	
	5	8	5,15 \pm 0,92(3,6-6,38)	
ALT (U/L)	1	3	30,33 \pm 4,51(26-35)B	0,002
	3	2	29 \pm 7,07(24-34)B	
	4	15	58,67 \pm 26,48(26-103)B	
	5	8	142 \pm 82,46(49-265)A	
AST (U/L)	1	3	97,33 \pm 16,86(78-109)B	0,001
	3	2	124 \pm 15,56(113-135)B	
	4	15	168 \pm 85,79(75-440)AB	
	5	8	258,5 \pm 67,41(209-368)A	
OSI (TOS/TAS)	1	3	2,85 \pm 0,62(2,31-3,52)AB	0,013
	3	2	3,33 \pm 0,38(3,06-3,6)A	
	4	15	3,21 \pm 0,62(2,03-4,21)AB	
	5	8	2,29 \pm 0,59(1,64-3,16)B	

Tümüne tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Sütun boyunca farklı büyük harfler istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir ($p<0,05$).

Tablo 9’da İskemi grubundaki değişkenlerin gradelere göre karşılaştırılması yer almaktadır. Burada grade 2 değeri alan tek bir rat ölçümü olduğu için karşılaştırmalarda yer alamamıştır. O rat bu analizde göz ardı edilmiştir. Ayrıca karşılaştırmalara ilişkin grafiksel gösterim Şekil 8-Şekil 10’da yer almaktadır. Sadece geriye kalan 1,3,4 ve 5 gradeleri değişkenler bakımından karşılaştırılmıştır. Vaspin (ng/ml) değerleri bakımından gradeler arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir fakat ortalama değerler olarak artış görülmektedir. ($p=0,18>0,05$)

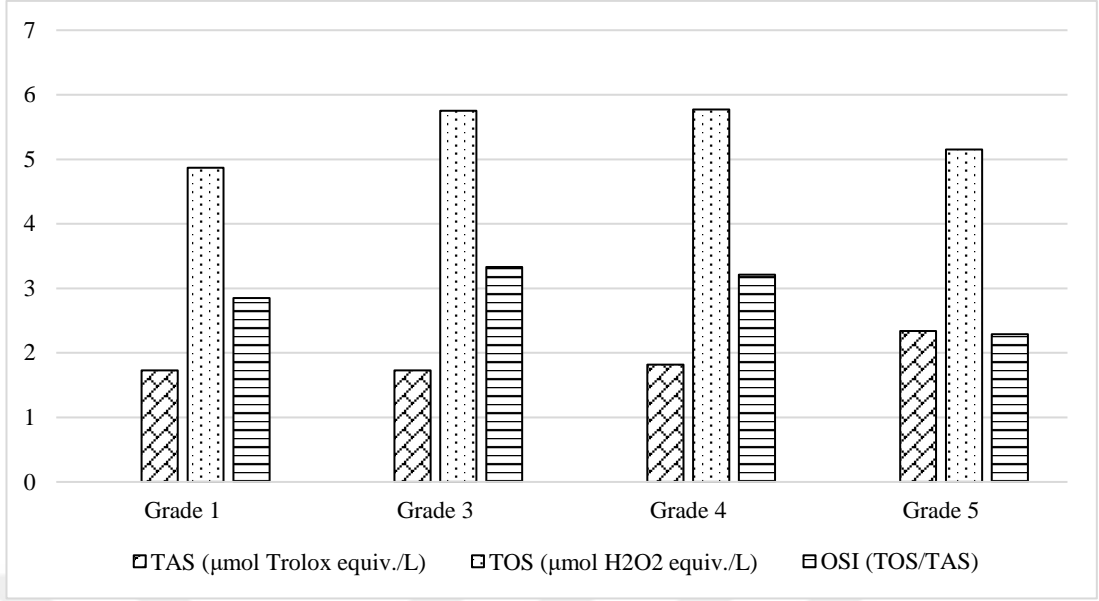


Şekil 8. Vaspin (ng/ml) gradelere göre karşılaştırma

TAS ($\mu\text{mol Trolox equiv./L}$) değişkeni bakımından grade dereceleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,022<0,05$). Grade 5 ait Vaspin (ng/ml) ölçümleri grade 1, grade 3 ve grade 4’ten istatistiksel olarak farklıdır ve en yüksek ortalamaya sahiptir.

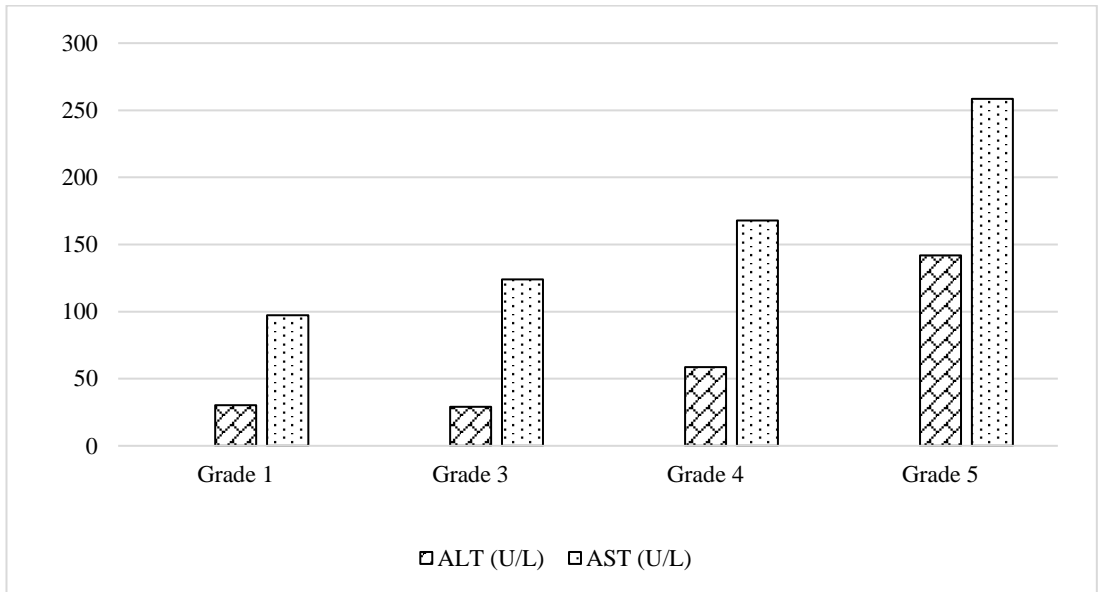
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L}$) ölçümleri bakımından gradeler arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,295>0,05$).

ALT (U/L) değişkeni bakımından gradeler arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,002<0,05$). Grade ALT (U/L) bakımından grade 1, grade 3 ve grade 4’den istatistiksel olarak farklıdır ve en yüksektir. Diğer grade 1, 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir.



Şekil 9. TAS (µmol Trolox equiv./L), TOS (µmol H₂O₂ equiv./L) gradelere göre karşılaştırma ve OSI (TOS/TAS) değişkenlerinin gradelere göre karşılaştırması

AST (U/L) bakımından da gradeler arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,001<0,05$). Grade 5, Grade 1 ve grade 3'ten istatistiksel olarak farklıdır ve yüksektir. Grade 4 ise ne grade 5'ten ne de grade 1 ve grade 3'ten AST(U/L) bakımından istatistiksel olarak farklı değildir.



Şekil 10. ALT (U/L) ve AST (U/L) değişkenlerinin gradelere göre karşılaştırması

OSI (TOS/TAS) ölçümleri de gradelere göre istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,013<0,05$). Grade 5 ile Grade 3 arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ve grade 5 en düşüktür. Grade 3 ve Grade 4 ise ne Grade 1'den ne de Grade 5'ten istatistiksel olarak farklı değildir.



5. TARTIŞMA

Akut mezenter iskemi erken tanısı çok zor olan ve tedavide geç kaldığı sürece sonuçları katastrofik olarak ilerleyen bir vasküler-intestinal hastalıktır (69). Tanıdaki zorluk başlıca fizik muayene ve semptomların diğer abdominal aciller ile benzerlik göstermesine dayanmaktadır (70).

AMİ'de mortalite ve morbidite, bulgular tam olarak ortaya çıkmadan tanı konulabilirse önlenme şansı vardır. Erken tanı için kontrastlı kesitsel incelemeler ve altın standart olan anjiyografi kullanılabilse de kullanılan kontrast maddelerin nefrotoksisiteye neden olmalarından dolayı kullanımı kısıtlıdır. Bu nedenden dolayı biyokimyasal belirteçler önem kazanmaktadır. Günümüzde özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Biyobelirteç bulunması, AMİ hastalarının komorbiditesinin çok olması, biyokimyasal sonuçları etkilemesi muhtemel kullanmış olduğu ilaç sayısının fazlalığı sebebiyle insanlarda yapılan çalışmaları yetersiz kılmaktadır(71,72).

Çalışmamızda AMİ 'nin erken tanısına ışık tutmak amacıyla hayvan deney modeli oluşturduk. 2019 yılında Sahin ve ark. yaptığı çalışmada kullandıkları deney modeli kullanılarak 30. Dk, 2.saat ve 6.saatlerde bakılan histopatolojik ve biyokimyasal sonuçlardaki erken, orta ve ileri iskemi sürelerindeki farkları ortaya koyduk(73).

Vaspin (SERPINA12) serpin ailesi üyesi olan adipokindir. Ekspresyonu visseral dokulardan, subkutan yağ dokudan, deri, karaciğer pankreas, plasenta, mide, beyin omurilik sıvısı, hipotalamus ve yumurtalıklarda bulunmuştur(74). Vaspin, TNF- α ve lep- tin gen ekspresyonunu önler. Leptinin, nükleer faktör (NF)- κ B ve mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal yollarını aktive ederek trombospondin motifli disintegrin ve metalloproteaz (ADAMTs), matriks metallo proteinazlar (MMPs), nitrik oksit (NO), prostaglandin E2, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi enflamatuar ajanların ekspresyonunu indüklediği ortaya konmuştur(67,75).

Vaspin yağ dokudan sentezlenen yapılan çalışmalarda iskemi tablosunda değişkenlik gösteren bir moleküldür. Yu ve ark.ların çalışmada stroke hastalarında kontrol gruplarıyla yapılan karşılaştırmada serum vaspin değeri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (76). Aust ve ark.ların yapmış olduğu çalışmada iskemik serebrovasküler olayları olan hastaların serum vaspin konsantrasyonunun normal kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüş. Bunu iskemik olayların oluşumunun vaspin serum konsantrasyonunun azalmasıyla ilişkilendirmişlerdir. Cura ve ark ların yaptığı akut iskemik inmeli hastalarda serum vaspin düzeylerinin artmış olduğu görülmüş. Kadoglou ve ark. yapmış olduğu çalışmada serum vaspin seviyesinin karotis aterosklerozu olan inme hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ancak tutarsız sonuçlar vardı (77–79). Bizim yaptığımız çalışmada 2. Saatte bakılan iskemi grubunda sham grubuna göre serum vaspin değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmasa da ortalama değer olarak yükseklik görüldü. 6. Saatte bakılan iskemi grubunda kontrol grubuna göre serum vaspin değeri istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş görülmektedir. İskemi süresi ve nekrozun artışına bağlı vaspin düzeyinin artması erken tanı açısından biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Oksidatif stresi göstermek için yapılan çalışmalarda TAS, TOS ve bu değerlerin oranı olan OSI değerler sıklıkla kullanılmaktadır. Turkmen ve ark. yaptığı deneysel hayvan modeli çalışmasında TAS değerinde iskemi ile kontrol gruplarında anlamlı farklılık görmemişler bunun yanı sıra TOS ve OSI de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlarla oksidatif hasar göstergesi olarak değerlendirilebileceği belirtilmiş (80). Yazici ve ark. ların yaptığı hayvan deney modelinde oluşturulan mezenter iskemi de OSI değeri 2. Saatte anlamlı yüksek iken 6. Saatte düşüş görülmesini periferik iskeminin süresini belirlemede kullanılabilecek bir değer olarak değerlendirmiştir (81). Bizim çalışmamız da TOS ölçümlerinde iskemi ile kontrol grupları arasında ve iskemi gruplarının kendi arasında istatistiksel olarak fark görülmedi. OSI ve TAS değerlerinde 2. Saat iskemi ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Bu da diğer çalışmalarda da görüldüğü gibi oksidatif stresi göstermektedir.

Deneysel hayvan modelimizde SMA okluzyonu ile iskemi tablosu oluşturulduktan sonra portal kan akımının bozulmasına sekonder karaciğer

transaminazlarında artış olması beklenmektedir. Zogheib ve ark. ların yaptığı retrospektif çalışmada AST düzeylerinin NOMİ olgularında anlamlı yükseklik görülmüş(82). ALT düzeyleri ile ilgili mezenterik iskemiye öngörmede yeterli çalışma bulunmamaktadır. Delaney ve ark. ların yaptığı çalışmada Alanin aminotransferazın AMİ tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %73 (95% CI: 39,03%-93,98%) ve %60 (95% CI: 26,24%-87,84%) idi(83).

Bizim çalışmamızda ALT ve AST nin zamana göre ve Chiu skorlamasına uygun belirlenmiş gradelere göre karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttur. Değişkenler arası korelasyon araştırmasında ise Vaspin, ALT ve AST ile zayıf korelasyon göstermektedir. Bu sonuçlarla çalışmamızda iskemi düzeyine göre transaminazların yükseldiği ve çalışmamızdaki ana molekül olan vaspinin de anlamlı bir şekilde eşlik ettiği görülmektedir. Bu durum da hipotezimizi desteklemektedir.

Vaspin, mezenterik yağlı dokuda yoğun enflamatuar süreçte anti-enflamatuar olarak salınan bir adipsitokindir. Morisaki ve ark. ların yapmış olduğu çalışmada ülseratif kolitli hastalarda enflamatuar sürecin bir göstergesi olarak vaspinin serumda ve dokuda arttığı gösterilmiştir. Bu durumun tedavinin takibinde kullanılabileceğinden bahsedilmektedir(84). Salehi ve arkadaşlarının yaptığı deneysel hayvan modelinde, renal iskemi/reperfüzyon sonrası oluşan renal ve karaciğer hasarına karşı ratlara intraperitoneal vaspin uygulanmasının, güçlü koruyucu etkiler sağladığı gösterilmiştir (85).

Obezitenin kronik inflammatuar bir süreç olduğu, adipoz dokudan sentezlenen çeşitli proinflammatuar sitokin, adipokin ve kemokinlerin artışıyla desteklenmektedir. Leptin, ghrelin, IL-6 ve MCP-1 gibi inflammatuar özellikli adipokin ve sitokinlerin serum düzeylerinde obez hastalarda artış bildirilmiştir (86). Ayrıca, bu inflammatuar sitokinlerin bazılarının AMİ tanısı alan hastaların serum örneklerinde de arttığı gösterilmiştir (87). Obeziteye bağlı biyokimyasal parametreler ile serum vaspin düzeyi arasında ilişki kurulmuş olup, adipoz dokunun, obezite ve ciddi insülin direncinin üstesinden gelmek amacıyla vaspin üretimini kompensatuar bir mekanizma olarak artırdığı ortaya konmuştur (88).

Bizim yaptığımız çalışmada mezenterik iskemi sürecin uzamasıyla serum vaspin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış görülmektedir.

Mezenterik yapılı dokunun iskemisiyle birlikte enflamatuar sürecin de artışına bağlı olarak mezenterik yağlı dokudan yoğun miktarda salındığı düşünülmektedir. Özellikle 6. Saat iskemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseliş mevcut. 2. Saat iskemi grubundan da ortalama olarak kontrol grubuna göre yükseliş olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir. İskemi sürelerinin kendi arasındaki yapılan karşılaştırmada da serum vaspin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış göstermektedir. Histopatolojik gradelere göre serum vaspin düzeyi karşılaştırıldığında ortalama değer olarak belirgin artış görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu da örneklem büyüklüğümüzdeki kısıtlılığa ve çalışmada yer alan verilerin homojen dağılmamasına bağlanabilir. Artan vaspinin, antiinflamatuar ve antiaterojenik etkileri sayesinde AMİ hastalarında bozulan metabolik durumun kompanzasyonuna katkı sağlayabileceği ve dolayısıyla iyi bir prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, AMİ patogenezinde bu perspektifin değerlendirilmesi amacıyla öncelikle in vitro, ardından in vivo çalışmalar yapılması gerekmektedir.

AMİ ile ilgili yapılan çalışmalar hastaların sahip olduğu komorbiditeler, kullandıkları ilaçlar, tanı sürelerindeki farklılıklardan dolayı tanısal amaçlı çalışma konusundan zorluklara sebep olmaktadır. Çalışmamızda deneysel hayvan modeli oluşturduğumuz için bu faktörlerden etkilenmemesi sebebiyle sonuçları oldukça güvenilir kılmaktadır. Ancak etik nedenlerden dolayı modelimizi oluşturan hayvan sayısındaki kısıtlılık ve kullanmış olduğumuz Wistar -Albino ratların metabolizmasının insanlardan farklı olması nedeniyle çalışmamızı kısıtlamıştır. Yapmış olduğumuz çalışma ilerleyen dönemde yapılacak geriye veya ileriye dönük meta-analizlere ışık tutacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, akut mezenter iskemi (AMİ) erken tanısına yönelik potansiyel biyobelirteçlerin araştırılması amacıyla oluşturulan deneysel hayvan modelinde serum vaspin düzeyindeki değişiklikler incelenmiştir. Sonuçlarımız, iskemi süresi ve nekrozun artışına bağlı olarak vaspin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, vaspinin AMİ'nin erken tanısında potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızın sınırlılıkları göz önünde bulundurularak, ileride yapılacak daha geniş kapsamlı ve insan odaklı çalışmalarla sonuçların doğrulanması gerekmektedir. Deneysel hayvan modeli kullanarak yaptığımız bu çalışma, AMİ tanısında biyobelirteçlerin önemini vurgulamakta ve gelecekteki araştırmalara ışık tutmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Singh M, Long B, Koyfman A. Mesenteric Ischemia. *Emerg Med Clin North Am.* 2017 Nov;35(4):879–88.
2. Glenister KM, Corke CF. Infarcted intestine: a diagnostic void. *ANZ J Surg.* 2004 Apr;74(4):260–5.
3. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *New England Journal of Medicine.* 2016 Mar 10;374(10):959–68.
4. Nuzzo A, Joly F, Ronot M, Castier Y, Huguët A, Paugam-Burtz C, et al. Normal Lactate and Unenhanced CT-Scan Result in Delayed Diagnosis of Acute Mesenteric Ischemia. *American Journal of Gastroenterology.* 2020 Nov;115(11):1902–5.
5. Ambe PC, Kang K, Papadakis M, Zirngibl H. Can the Preoperative Serum Lactate Level Predict the Extent of Bowel Ischemia in Patients Presenting to the Emergency Department with Acute Mesenteric Ischemia? *Biomed Res Int.* 2017;2017:1–5.
6. Bala M, Catena F, Kashuk J, De Simone B, Gomes CA, Weber D, et al. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World Journal of Emergency Surgery.* 2022 Oct 19;17(1):54.
7. Kim AY, Ha HK. Evaluation of suspected mesenteric ischemia. *Radiol Clin North Am.* 2003 Mar;41(2):327–42.
8. Martinez JP, Hogan GJ. Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am.* 2004 Nov;22(4):909–28.
9. Ruotolo RA, Evans SR. Mesenteric ischemia in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 1999 Aug;15(3):527–57.
10. Schein M, Rogers PN. Schein's common sense emergency abdominal surgery. 2010. 241–9 p.
11. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW, Hiestand BC. The Diagnosis of Acute Mesenteric Ischemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Emergency Medicine.* 2013 Nov;20(11):1087–100.
12. Aakhus T, Brabrand G. Angiography in Acute Superior Mesenteric Arterial Insufficiency. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1967 Jan 30;6(1):1–12.
13. Shaw RS, Maynard EP. Acute and Chronic Thrombosis of the Mesenteric Arteries Associated with Malabsorption. *New England Journal of Medicine.* 1958 May;258(18):874–8.
14. VanDamme JPJ. Behavioral Anatomy of the Abdominal Arteries. *Surgical Clinics of North America.* 1993 Aug;73(4):699–725.
15. Loukas M, Pinyard J, Vaid S, Kinsella C, Tariq A, Tubbs RS. Clinical anatomy of celiac artery compression syndrome: A review. *Clinical Anatomy.* 2007 Aug 16;20(6):612–7.
16. Kohn GP, Bitar RS, Farber MA, Marston WA, Overby DW, Farrell TM. Treatment Options and Outcomes for Celiac Artery Compression Syndrome. *Surg Innov.* 2011 Dec 16;18(4):338–43.
17. Solis MM, Ranval TJ, McFarland DR, Eidt JF. Surgical Treatment of Superior Mesenteric Artery Dissecting Aneurysm and Simultaneous Celiac Artery Compression. *Ann Vasc Surg.* 1993 Sep;7(5):457–62.

18. Mirjalili SA, McFadden SL, Buckenham T, Wilson B, Stringer MD. Anatomical planes: Are we teaching accurate surface anatomy? *Clinical Anatomy*. 2012 Oct 4;25(7):819–26.
19. Ozkurt H, Cenker MM, Bas N, Erturk SM, Basak M. Measurement of the distance and angle between the aorta and superior mesenteric artery: normal values in different BMI categories. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2007 Sep 10;29(7):595–9.
20. Standring S. *Gray's Anatomy, Forty Second edition*. 42nd ed. 2021. 1464.e56-1464.e129.
21. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Smith RB, Skandalakis LJ, Skandalakis PN. Karındaki büyük damarlar. In: *Skandalakis Cerrahi Anatomi*. 2007. p. 579–610.
22. Walker T. Mesenteric Vasculature and Collateral Pathways. *Semin Intervent Radiol*. 2009 Sep 12;26(03):167–74.
23. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. THE MESENTERIC CIRCULATION. *Surgical Clinics of North America*. 1997 Apr;77(2):289–306.
24. Gourley EJ, Gering SA. The Meandering Mesenteric Artery: A Historic Review and Surgical Implications. *Dis Colon Rectum*. 2005 May;48(5):996–1000.
25. Chang HJ, Chung CW, Ko KH, Kim JW. Clinical Characteristics of Ischemic Colitis According to Location. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011;27(6):282.
26. Yamaguchi S, Kuroyanagi H, Milsom JW, Sim R, Shimada H. Venous anatomy of the right colon: precise structure of the major veins and gastrocolic trunk in 58 cadavers. *Dis Colon Rectum*. 2002 Oct;45(10):1337–40.
27. Sztika D, Zăhoi DE, Motoc A, Farca Ureche M, Dăescu E. Anatomical variations of the hepatic portal vein associated with incomplete celiac trunk. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):695–8.
28. Singh M, Long B, Koymfman A. Mesenteric Ischemia. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 Nov;35(4):879–88.
29. Hashmi S, Khattab A, Ehrenpreis ED. Physiology of the Mesenteric Circulation. In: Ehrenpreis ED AJWS, editor. *The Mesenteric Organ in Health and Disease*. Springer International Publishing; 2021. p. 107–19.
30. Baron R, Jäunig W, McLachlan EM. The afferent and sympathetic components of the lumbar spinal outflow to the colon and pelvic organs in the cat. II. The lumbar splanchnic nerves. *Journal of Comparative Neurology*. 1985 Aug 8;238(2):147–57.
31. Peoc'h K, Nuzzo A, Guedj K, Paugam C, Corcos O. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2018 Feb 23;56(3):373–85.
32. Yasuhara H. Acute Mesenteric Ischemia: The Challenge of Gastroenterology. *Surg Today*. 2005 Mar 18;35(3):185–95.
33. Bertoni S, Ballabeni V, Barocelli E, Tognolini M. Mesenteric ischemia-reperfusion: an overview of preclinical drug strategies. *Drug Discov Today*. 2018 Jul;23(7):1416–25.
34. Huang HH, Chang YC, Yen DHT, Kao WF, Chen JD, Wang LM, et al. Clinical Factors and Outcomes in Patients with Acute Mesenteric Ischemia in the Emergency Department. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2005 Jul;68(7):299–306.
35. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute Mesenteric Ischemia. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1054.
36. Bobadilla JL. Mesenteric Ischemia. *Surgical Clinics of North America*. 2013 Aug;93(4):925–40.

37. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *British Journal of Surgery*. 2003 Dec 29;91(1):17–27.
38. Kaleya RN, Sammartano RJ, Boley SJ. Aggressive Approach to Acute Mesenteric Ischemia. *Surgical Clinics of North America*. 1992 Feb;72(1):157–82.
39. McKinsey JF, Gewertz BL. ACUTE MESENTERIC ISCHEMIA. *Surgical Clinics of North America*. 1997 Apr;77(2):307–18.
40. Bassiouny HS. NONOCCLUSIVE MESENTERIC ISCHEMIA. *Surgical Clinics of North America*. 1997 Apr;77(2):319–26.
41. Chang RW. Update in management of mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol*. 2006;12(20):3243.
42. Hansen KJ, Wilson DB, Craven TE, Pearce JD, English WP, Edwards MS, et al. Mesenteric artery disease in the elderly. *J Vasc Surg*. 2004 Jul;40(1):45–52.
43. Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. HISTORY OF MESENTERIC ISCHEMIA. *Surgical Clinics of North America*. 1997 Apr;77(2):275–88.
44. Choudhary AM, Grayer D, Nelson A, Roberts I. Mesenteric Venous Thrombosis. *J Clin Gastroenterol*. 2000 Sep;31(2):179–82.
45. Stamatakis M, Stefanaki C, Mastrokalos D, Arampatzi H, Safioleas P, Chatziconstantinou C, et al. Mesenteric Ischemia: Still a Deadly Puzzle for the Medical Community. *Tohoku J Exp Med*. 2008;216(3):197–204.
46. van Dijk LJ, van Noord D, de Vries AC, Kolkman JJ, Geelkerken RH, Verhagen HJ, et al. Clinical management of chronic mesenteric ischemia. *United European Gastroenterol J*. 2019 Mar;7(2):179–88.
47. Al-Diery H, Phillips A, Evannett N, Pandanaboyana S, Gilham M, Windsor JA. The Pathogenesis of Nonocclusive Mesenteric Ischemia: Implications for Research and Clinical Practice. *J Intensive Care Med*. 2019 Oct 23;34(10):771–81.
48. De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med*. 2010 Dec 8;5(6):487–94.
49. Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Kölbl T, Kolkman JJ, et al. Editor's Choice – Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2017 Apr;53(4):460–510.
50. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *New England Journal of Medicine*. 2016 Mar 10;374(10):959–68.
51. Stamatakis M, Stefanaki C, Mastrokalos D, Arampatzi H, Safioleas P, Chatziconstantinou C, et al. Mesenteric Ischemia: Still a Deadly Puzzle for the Medical Community. *Tohoku J Exp Med*. 2008;216(3):197–204.
52. Mitchell EL, Moneta GL. Mesenteric Duplex Scanning. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006 Jun 1;18(2):175–83.
53. Romano S, Lassandro F, Scaglione M, Romano L, Rotondo A, Grassi R. Ischemia and infarction of the small bowel and colon: spectrum of imaging findings. *Abdom Imaging*. 2006 Jun 10;31(3):277–92.
54. Levy AD. Mesenteric Ischemia. *Radiol Clin North Am*. 2007 May;45(3):593–9.

55. Kirkpatrick IDC, Kroeker MA, Greenberg HM. Biphasic CT with Mesenteric CT Angiography in the Evaluation of Acute Mesenteric Ischemia: Initial Experience. *Radiology*. 2003 Oct;229(1):91–8.
56. Ronza FM, Di Gennaro TL, Buzzo G, Piccolo L, Della Noce M, Giordano G, et al. Diagnostic Role of Multi-Detector Computed Tomography in Acute Mesenteric Ischemia. *Diagnostics*. 2024 Jun 7;14(12):1214.
57. Heijkant TC van den. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol*. 2013;19(9):1338.
58. Schoots IG, Levi MM, Reekers JA, Lameris JS, van Gulik TM. Thrombolytic Therapy for Acute Superior Mesenteric Artery Occlusion. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2005 Mar;16(3):317–29.
59. Corcos O, Nuzzo A. Gastro-Intestinal Vascular Emergencies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Oct;27(5):709–25.
60. Acosta S, Björck M. Modern treatment of acute mesenteric ischaemia. *British Journal of Surgery*. 2013 Dec 12;101(1):e100–8.
61. Ryer EJ, Kalra M, Oderich GS, Duncan AA, Gloviczki P, Cha S, et al. Revascularization for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2012 Jun;55(6):1682–9.
62. Arthurs ZM, Titus J, Bannazadeh M, Eagleton MJ, Srivastava S, Sarac TP, et al. A comparison of endovascular revascularization with traditional therapy for the treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2011 Mar;53(3):698–705.
63. Plumereau F, Mucci S, Le Naoures P, Finel JB, Hamy A. Acute mesenteric ischemia of arterial origin: Importance of early revascularization. *J Visc Surg*. 2015 Feb;152(1):17–22.
64. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005 Jul 26;102(30):10610–5.
65. Phalitakul S, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Vaspin prevents TNF- α -induced intracellular adhesion molecule-1 via inhibiting reactive oxygen species-dependent NF- κ B and PKC θ activation in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Res*. 2011 Nov;64(5):493–500.
66. Wang YM, Wang WP, Wang LP, Lü QH, Zhou XH. Calorie control increased vaspin levels of serum and periepididymal adipose tissue in diet-induced obese rats in association with serum free fatty acid and tumor necrosis factor alpha. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Apr 5;123(7):936–41.
67. Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. *Journal of Peptide Science*. 2014 May;20(5):299–306.
68. Chiu CJ. Intestinal Mucosal Lesion in Low-Flow States. *Archives of Surgery*. 1970 Oct 1;101(4):478.
69. Luther B, Mamopoulos A, Lehmann C, Klar E. The Ongoing Challenge of Acute Mesenteric Ischemia. *Visc Med*. 2018;34(3):215–21.
70. Albandea Moreno C, Aguilar Urbano VM, Gonzalo Marín J, Rosales Zabal JM, Rivera Irigoín R, Fernández Gutiérrez del Álamo F, et al. Isquemia mesentérica aguda: importancia de un diagnóstico precoz. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2009 Sep;101(9).
71. Montagnana M, Danese E, Lippi G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. *Ann Transl Med*. 2018 Sep;6(17):341–341.

72. Memet O, Zhang L, Shen J. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia. *Ann Transl Med.* 2019 Aug;7(16):394–394.
73. Sahin A, Altay DA, Demir S, Yulug E, Mentese A, Tatli O, et al. Comparison of the diagnostic values of vascular adhesion protein-1 and intestinal fatty acid-binding protein in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2019 Jun 29;45(3):545–53.
74. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, Jurek M, Klimczyk D, Dupont J, et al. Review: Vaspin (SERPINA12) Expression and Function in Endocrine Cells. *Cells.* 2021 Jul 6;10(7):1710.
75. Bao JP, Xu LH, Ran JS, Xiong Y, Wu LD. Vaspin prevents leptin-induced inflammation and catabolism by inhibiting the activation of nuclear factor- κ B in rat chondrocytes. *Mol Med Rep.* 2017 Mar;16(3):2925–30.
76. Yu D, Huang B, Wu B, Xiao J. Association of serum vaspin, apelin, and visfatin levels and stroke risk in a Chinese case-control study. *Medicine.* 2021 Mar 26;100(12):e25184.
77. Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Klötting N, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis.* 2009 May;204(1):262–6.
78. Kadoglou NPE, Fotiadis G, Lambadiari V, Maratou E, Dimitriadis G, Liapis CD. Serum levels of novel adipokines in patients with acute ischemic stroke: Potential contribution to diagnosis and prognosis. *Peptides (NY).* 2014 Jul;57:12–6.
79. Cura HS, Özdemir HH, Demir CF, Bulut S, İlhan N, Inci MF. Investigation of Vaspin Level in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2014 Mar;23(3):453–6.
80. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al. The Value of Signal Peptide- <sc>CUB</sc> - <sc>EGF</sc> Domain-containing Protein 1 and Oxidative Stress Parameters in the Diagnosis of Acute Mesenteric Ischemia. *Academic Emergency Medicine.* 2013 Mar 20;20(3):257–64.
81. Yazici S, Demirtas S, Guclu O, Karahan O, Yavuz C, Caliskan A, et al. Using oxidant and antioxidant levels to predict the duration of both acute peripheral and mesenteric ischemia. *Perfusion.* 2014 Sep 17;29(5):450–5.
82. Zogheib E, Cosse C, Sabbagh C, Marx S, Caus T, Henry M, et al. Biological scoring system for early prediction of acute bowel ischemia after cardiac surgery: the PALM score. *Ann Intensive Care.* 2018 Dec 18;8(1):46.
83. Delaney CP, O'Neill S, Manning F, Fitzpatrick JM, Gorey TF. Plasma concentrations of glutathione S-transferase isoenzyme are raised in patients with intestinal ischaemia. *British Journal of Surgery.* 2002 Dec 10;86(10):1349–53.
84. Morisaki T, Takeshima F, Fukuda H, Matsushima K, Akazawa Y, Yamaguchi N, et al. High Serum Vaspin Concentrations in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2014 Feb 29;59(2):315–21.
85. Salehi M, Garmabi B, Jafarisani M, Khastar H. Vaspin Exert Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects on Renal and Liver Injury Induced by Renal Ischemia Reperfusion. *Int J Pept Res Ther.* 2020 Sep 9;26(3):1607–12.
86. Zagotta I, Dimova EY, Debatin KM, Wabitsch M, Kietzmann T, Fischer-Posovszky P. Obesity and inflammation: reduced cytokine expression due to resveratrol in a human in vitro model of inflamed adipose tissue. *Front Pharmacol.* 2015 Apr 14;6.

87. Nayci AE. Are the cytokines and chemokines important for the early diagnosis of mesenteric ischemia? *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2022;
88. Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: Association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jan;339(1):430–6.

