

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



**AKUT MEZENTER İSKEMİDE HYPOXİA INDUCIBLE
FACTOR 1 ALFA VE ADRENOMEDULLİNİN TANISAL
DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Enes BAYINDIR

KONYA 2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT MEZENTER İSKEMİDE HYPOXİA INDUCIBLE
FACTOR 1 ALFA VE ADRENOMEDULLİNİN TANISAL
DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Enes BAYINDIR

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN

KONYA 2025

ÖNSÖZ

Acil Tıp uzmanlık eğitimim süresince hekimlik sanatının inceliklerini bize aktaran, her türlü bilgi ve becerilerini bizden esirgemeyen, yanlarında olmaktan gurur duyduğum ve her zaman sevgi ve saygı ile anacağım başta tez hocam Doç. Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN ve kıymetli Acil Tıp Anabilim Dalı hocalarım; Prof. Dr. Sedat KOÇAK, Prof. Dr. Abdullah Sadık GİRİŞGİN, Prof. Dr. Zerrin Defne DÜNDAR, Doç. Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI ve Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Raşit ÖZER'e,

Asistanlık süreci boyunca çalışmaktan büyük keyif aldığım güzel ve sıkıntılı tüm dönemleri beraberce atlattığımız başta Dr. İsmail Buğra BİLEN, Dr. Mehmet Okan Çınar, Dr. Mehmet Ali ÇİMEN ve Dr. Veli ERDUHAN eş kıdemlilerim olmak üzere tüm asistan, hemşire, sekreter, güvenlik ve personel arkadaşlara,

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen, bugünlere gelmeme vesile olan annem, babam ve kardeşlerime,

Her şeyden önemlisi, yaşam yolculuğumun her dakikasında iyi günümde kötü günümde ve tez aşamasında bana her an destek olan, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Gamze ve biricik oğlum Ediz Ege'ye,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Enes BAYINDIR

KONYA, 2025

ÖZET

Giriş

Akut mezenterik iskemi, oklüzyon, vazospazm veya hipoperfüzyona bağlı olabilen bağırsak kan akışında ani bir azalma olarak tanımlanmaktadır. Erken tanı ve tedavi, akut mezenterik iskeminin prognozunu belirleyen ana faktörlerdir. Özellikle yaşlıları etkileyen bir durum olan akut mezenterik iskeminin tanısı, semptomların subjektif doğası nedeniyle zordur. Sıklıkla hastaların ilk başvuru noktası olan acil servislerde kullanılabilecek objektif belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, akut mezenterik iskemi hayvan modelinde adrenomedullin ve hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF1-alfa) düzeylerinin tanısal önemini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda toplamda Yeni Zelanda cinsi 21 erkek tavşan kullanıldı, hayvanlar çalışma için üç gruba ayrıldı. Çalışma öncesinde tüm hayvanlardan numune alındı (0.saat). Kontrol grubundan (n=7), basit laparotomiye takiben sham grubundan(n=7) ve superior mezenterik arter ligasyonunu takiben akut mezenterik iskemi grubundan (n=7) 1, 3 ve 6. saatlerde kan örnekleri alındı. Serum örnekleri adrenomedullin ve HIF1-alfa düzeyleri açısından analiz edildi ve belirteçlerin zamana bağlı değişimleri değerlendirildi.

Bulgular

İskemi grubunda HIF1-alfa ve adrenomedullin düzeyleri 6. saate kadar artmıştır. Kontrol ve sham gruplarında 1,3 ve 6. saatlerde HIF1-alfa ve adrenomedullin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmedi. İskemi grubunun 3. saat ve 6. saat HIF düzeyleri sham (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$) ve kontrol gruplarından (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. İskemi grubunun 1., 3. ve 6. saat adrenomedullin düzeyleri sham (sırasıyla $p=0.004$, $p<0.001$, $p<0.001$) ve kontrol gruplarından (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti.

Sonuç

Akut mezenterik iskeminin erken teşhisinde HIF1-alfa ve adrenomedullin önemli bir potansiyele sahiptir. Acil servis ortamında, bu belirteçlerin hastanın semptom ve bulgularıyla birlikte dikkate alınması tanısal süreci kolaylaştırabilir.

Anahtar kelimeler: Akut mezenterik iskemi, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa, adrenomedullin, hayvan modeli

Diagnostic value of hypoxia inducible factor 1 alpha and adrenomedullin in acute mesenteric ischemia

ABSTRACT

Introduction

Acute mesenteric ischemia is defined as a sudden decrease in intestinal blood flow, which may be due to occlusion, vasospasm or hypoperfusion. Early diagnosis and treatment are the main factors determining the prognosis of acute mesenteric ischemia. The diagnosis of acute mesenteric ischemia, a condition that particularly affects the elderly, is challenging due to the subjective nature of the symptoms. The necessity for objective markers that can be utilised in emergency departments, which frequently serve as the initial point of patient presentation, is paramount. The aim of the study was to evaluate the diagnostic significance of adrenomedullin and hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF1-alpha) levels in an animal model of acute mesenteric ischemia.

Material and methods

A total of 21 New Zealand male rabbits were divided into three groups for the study. Samples were collected from all animals prior to the initiation of the study (0.hour). Blood samples were collected at hours 0, 1, 3, and 6 from animals in a control group (n=7); a sham group (n=7) following a simple laparotomy; and an acute mesenteric ischemia group (n=7) following superior mesenteric artery ligation. Serum samples were analysed for adrenomedullin and HIF1-alpha levels, and the time-dependent changes of the markers were evaluated.

Results

In the ischemia group, HIF1-alpha and adrenomedullin levels increased until the 6th hour. No statistically significant increase in HIF1-alpha and adrenomedullin levels was observed in control and sham groups at 1,3 and 6 hours. The 3rd hour and 6th hour HIF levels of the ischemia group were statistically significantly higher than those of the sham (p=0.002, p<0.001, respectively) and control groups (p=0.002, p<0.001, respectively). The 1st, 3rd, and 6th hour adrenomedullin levels of ischemia group were statistically significantly higher than those in the sham (p=0.004, p<0.001, p<0.001, respectively) and control groups (p<0.001, p<0.001, p<0.001, respectively).

Conclusion

The utilisation of HIF1-alpha and adrenomedullin has potential for application in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia. In the emergency department setting, the integration of these markers with the patients' symptoms and signs may facilitate the diagnostic process.

Key words: Acute mesenteric ischemia, hypoxia inducible factor 1 alpha, adrenomedullin, animal model

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar VE ŞEKİLLER	VII
KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut mezenterik iskemi	3
2.1.2. Sınıflandırma	6
2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri	7
2.1.4. İnsidans ve prevelansı	8
2.1.5. Patofizyoloji	9
2.1.6. Tanı	13
2.1.6.1. Semptom ve bulgular	13
2.1.6.2. Laboratuvar testleri	15
2.1.6.3. Görüntüleme	16
2.1.7. Ayırıcı tanı	19
2.1.8. Tedavi	20
2.1.9. Prognoz	23
2.2. Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1- alfa (HIF1-alfa)	24
2.3. Adrenomedullin	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1. Etik kurul izni	30

3.2. Deney hayvanları	30
3.3. Deney grupları ve deneyin yapılışı	31
3.4. Örneklerin saklanması.....	35
3.5. Biyokimyasal değerlendirme	35
3.6. Histopatolojik değerlendirme.....	35
3.7. İstatistiksel analiz	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Tanımlayıcı özellikler	39
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	50
7. KAYNAKLAR	51

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Akut mezenterik iskemi için bildirilen risk faktörleri	8
Tablo 2. Akut mezenterik iskemi tanısında laboratuvar testlerinin tanısal performansı	16
Tablo 3. Kontrol, sham ve iskemi gruplarında HIF1-alfa düzeylerinin grup içinde analizi	40
Tablo 4. HIF1-alfa düzeylerinin gruplar arası analizi.....	42
Tablo 5. Kontrol, sham ve iskemi gruplarında adrenomedullin düzeylerinin grup içinde analizi	43
Tablo 6. Adrenomedullin düzeylerinin gruplar arası analizi	44
Şekil 1. Süperior mezenterik arter ve dalları.....	4
Şekil 2. İnce barsak, kolon ve mezenterik arter/ven anatomisi.....	6
Şekil 3. Akut mezenterik iskemi sınıflandırması	7
Şekil 4. Akut mezenterik iskemi klinik manifestasyonlar ve hastalık süreci.....	14
Şekil 5. Hayvanların deney için gruplara ayrılması	30
Şekil 6. Tavşanlara deney öncesi damar yolu açılması ve 0.saat numunelerinin alınması	31
Şekil 7. Akut mezenterik iskeminin oluşturulması	33
Şekil 8. İskemi grubunda akut mezenterik iskeminin histolojik olarak doğrulanması için bağırsak anslarının tekrar açılarak doku örneklerinin alınması	34
Şekil 9. Chiu histopatolojik hasar skorlaması	36
Şekil 10. Deneklerin histopatolojik görüntülemeleri	37
Şekil 11. HIF1-alfa düzeylerinin grup içi değişimi.....	40
Şekil 12. Gruplar arasında HIF1-alfa düzeylerinin karşılaştırılması	41
Şekil 13. Adrenomedullin düzeylerinin grup içi değişimi	42
Şekil 14. Gruplar arasında adrenomedullin düzeylerinin karşılaştırılması	44

KISALTMALAR

BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CGRP	:	Kalsitonin geni ilişkili peptid
HIF1	:	Hipoksi ile indüklenbilir faktör-1
HRE	:	Hipoksiye duyarlı element
IMA	:	İnferior mezenterik arter
IMV	:	İnferior mezenterik ven
IPA	:	İnferior pankreatikoduodenal arter
MR	:	Manyetik rezonans
SMA	:	Süperior mezenterik arter
SMV	:	Süperior mezenterik ven
SPA	:	Süperior pankreatikoduodenal arter
tPA	:	Doku plazminojen aktivatörü

1. GİRİŞ

Akut mezenterik iskemi görece nadir olmasına rağmen, acil cerrahi gerektirebilen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. İnsidansı 0,63-12,9/100.000 bildirilmesine rağmen dünya genelinde cerrahi hastalıklar içerisinde en yaygın ölüm nedenleri arasındadır (1,2). Yaşla birlikte akut mezenterik iskemi insidansı belirgin şekilde artış göstermektedir. Hasta bakımı ve tedavi alanındaki gelişmelere rağmen mortalite oranında yeterli azalma izlenememiştir (3).

Olguların büyük çoğunluğu arteriyal emboli veya trombozla meydana gelmektedir. Kardiyovasküler komorbiditeler veya atriyal fibrilasyon gibi risk faktörleri karın ağrısı olan yaşlılarda akut mezenterik iskemiğe neden olabilmektedir. Mezenterik venöz tromboz ve non-oklüzif mezenterik iskemi daha nadir izlenen akut mezenterik iskemi etiyolojileridir. Farklı etiyolojilerin klinik seyri, prognozu ve tedavisi farklılık göstermektedir (4,5).

Erken tanı ve tedavi akut mezenterik iskemi prognozunu belirleyen ana unsurlardır. Endovasküler cerrahi veya açık laparotomi önemli tedavi seçenekleri arasında yer almasına rağmen, mortalitenin azaltılması için hastaların acil serviste hızlı tanınması ve destek tedavilerinin başlanması gerekmektedir. Akut mezenterik iskemi hastalarının çoğunlukla karşılaştıkları ilk hekimler acil servis hekimleridir. Acil serviste doğru tanı ve ayırıcı tanı için objektif bulgulara ihtiyacı vardır (6). D-dimer ve laktik asit gibi laboratuvar testlerinde anormallikler izlenmesine rağmen tanı için yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip bir yöntem bulunamamıştır. Laboratuvar bulgularının düşük tanısal performansı nedeniyle tanı sıklıkla klinik bulgular ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılabilmektedir. Ancak intestinal yağ asidi bağlayıcı protein, iskemi modifiye albumin, alfa glutatyon S-transferaz, interlökin-6 ve sitrülün gibi yeni tanısal moleküllerin arayışı devam etmektedir (7-9).

Düşük oksijen seviyesine bağlı olarak ortaya çıkan doku hipoksisinde Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1) alfa majör bir düzenleyicidir. Hipoksi durumunda HIF1-alfa seviyeleri hızlı ve belirgin bir artış göstermektedir. Hipoksik patofizyolojiyle ilişkili çok sayıda hastalıkta HIF1-alfa incelenmesine rağmen intestinal hipoksinin ana mekanizma olduğu akut mezenterik iskemideki tanısal önemi hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır (10,11).

Kalsitonin geni ilişkili peptid ailesinin (CGRP) bir üyesi olan adrenomedullin vazodilatatör potansiyele sahiptir. Kardiyovasküler ve lenfatik sistemle ilişkili çok sayıda düzenleyici mekanizmada anahtar rol oynamaktadır. Vazodilatasyonun önemli bir mekanizma olduğu kardiyovasküler hastalıklarda bir tanı belirteci olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (12). Akut mezenterik iskemide bağırsakların hipoksiden kurtulmak ve yeterli perfüzyonu sağlamak için vazodilatasyon mekanizmaları devreye girmektedir (4). Adrenomedullin seviyeleri bu nedenle akut mezenterik iskeminin erken tanısında önemli olabilir.

Çalışmamızda acil serviste akut mezenterik iskeminin erken tanısına yardımcı olabileceğini düşündüğümüz adrenomedullin ve HIF1-alfa seviyelerinin deneysel akut mezenterik iskemi oluşturulan bir hayvan modelinde incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT MEZENTERİK İSKEMİ

Akut mezenterik iskemi bağırsaklara kan akımının aniden kesilmesi sonucunda hücre hasarı, intestinal nekroz ve tedavi edilmediğinde ölüme neden olabilen acil bir durumdur. Oklüzif olabileceği gibi non-oklüzif de olabilir. Primer etiyolojik neden mezenterik arter embolisidir (%50). Daha düşük oranda mezenterik arteriyal tromboz (%15-25) ve mezenterik venöz tromboz (%5-15) nedeniyle izlenebilmektedir. Genel insidansı düşüktür (acil servislere yapılan tüm akut başvuruların %0,09-0,2'si), nadir bir karın ağrısı nedenidir, ancak acil bağırsak rezeksiyonunun yaygın bir nedenidir. Tedavi edilmediğinde mortalite oranı yüksektir, ancak hızlı tanı ve müdahale ile mortalite oranında belirgin düşüşler sağlanmaktadır (5).

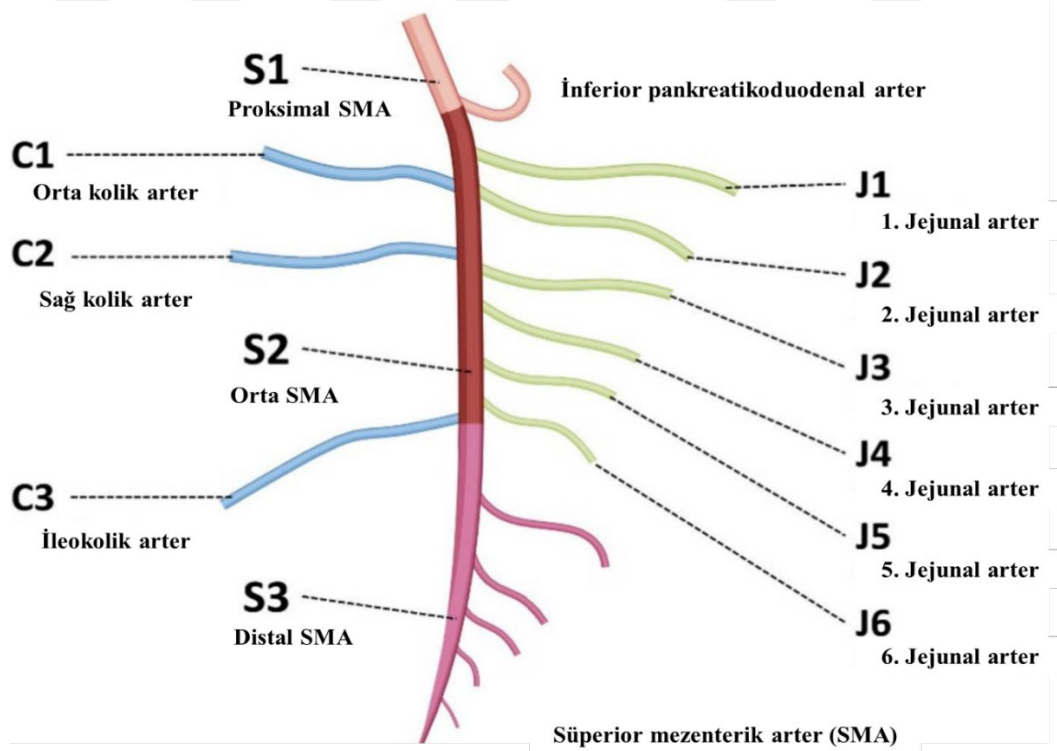
2.1.1. Anatomi

Akut mezenterik iskeminin doğru tanısı için mezenterik arter ve bağırsakların venöz anatomisi bilinmelidir. İnce bağırsak ve kolon üç ana arter tarafından kanlanmaktadır: Çölyak trunkus, süperior mezenterik arter (SMA) ve inferior mezenterik arter (IMA). Çölyak trunkus distal özefagus ve duodenumun ikinci parçasını beslerken, SMA duodenumun üçüncü ve dördüncü parçasını, jejunum, ileum ve kolonun bir kısmını besler. IMA ise kolonun diğer kısımlarını beslemektedir (13).

Bağırsakların zengin kollateral dolaşımı geçici perfüzyon bozukluklarından bağırsakı korumaktadır. Ancak splanknik kan akımındaki uzun süreli bir azalma sonucunda kollateral dolaşım yavaşlamaktadır. Majör kollateral dolaşım yolları şu şekildedir (14):

- Çölyak trunkus ve SMA süperior ve inferior pankreatikoduodenal arterler boyunca iletişim halindedir.
- SMA ve IMA Drummond marjinal arterleri ile iletişim halindedir. Drummondun marjinal arterleri majör kollateral arkı oluşturmaktadır ve sağ, orta ve sol kolik arterlerin dallarından oluşmaktadır.
- IMA ve sistemik dolaşım arasındaki kollateralizasyon, rektumda süperior rektal damarların internal iliak arterlerden gelen orta rektal damarlarla birleşmesiyle oluşmaktadır.

İnce bağırsağın arteriyel beslenmesi başlıca çölyak trunkus ve SMA aracılığıyla gerçekleşir. Süperior pankreatikoduodenal arter (SPA), uygun hepatik arterden dallanan ve çölyak trunkusa kadar izlenebilen gastroduodenal arterden köken alır. SPA, duodenuma kan sağlamak için SMA'dan gelen inferior pankreatikoduodenal arter (IPA) ile anastomoz yapar. Adından da anlaşılacağı gibi, SPA üst duodenumu beslerken, IPA alt duodenal segmenti besler. Gastroduodenal arter duodenumun posteromedial duvarının üst kısmında seyrederek jejunum ve ileum, mezenter boyunca ilerleyen ve SMA'dan çıkan zengin bir jejunal ve ileal arter ağından kanlanmaktadır (Şekil 1) (15). Kolonun beslenmesi ise SMA ve IMA aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu iki damarın marjinal arterlerle oluşturduğu bağlantı tüm kolon boyunca paralel seyretilmektedir. Belirli kolon parçaları farklı dallarla beslenmektedir: Çekum SMA'nın terminal dalı olan ileokolik arterden, asendan kolon sağ kolik fleksur arterden (ileokolik ve sağ kolik arterden köken alır), transvers kolon SMA'nın dalı olan sol kolik arterden, desendan ve sigmoid kolon sol kolik ve sigmoid arterlerden, rektum ve anal kanal ise süperior rektal arterden beslenmektedir (16,17).



Şekil 1. Süperior mezenterik arter ve dalları

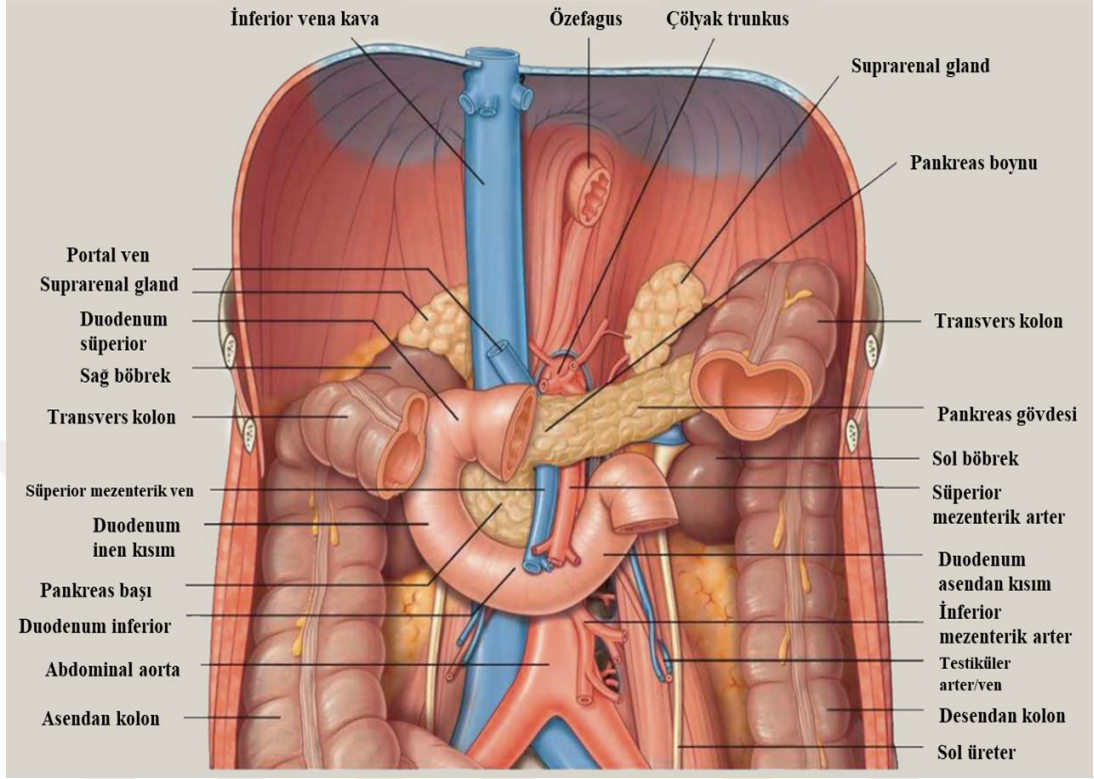
İnce bağırsak venleri arteriyel beslenmeyi taklit eder, süperior mezenterik vende birleşir ve portal veni oluşturmak için dalak venine katılır. İnce bağırsak lenfleri arterleri takip eder. Kolonun venöz drenajı arterlerini takip etmektedir, inferior mezenterik ven (IMV) splenik vene drene olurken, süperior mezenterik ven (SMV) hepatic portal veni oluşturmak üzere splenik venle birleşmektedir (16,17).

Lenfatik drenaj ince bağırsak mukozasında başlar ve mezenter, arteriyel arklar ve SMA yakınındaki düğümlere gider. SMA lenf düğümlerinden çıkan efferent lenfatik damarlar çölyak lenf düğümlerine akar. Lenf daha sonra sisterna şili içine ve torasik kanaldan yukarı, sol internal juguler ve sol subklavyan venlerin birleştiği kısımdan venöz sisteme boşalmaktadır. İnce bağırsağa benzer şekilde kolonun lenfatikleri de kendilerini besleyen ana damarlarla ilişkili lenf düğümlerine drene olur (16,17).

İnce bağırsağın sinir sisteminin parasempatik ve sempatik kolları vardır. Bu sinirlerden gelen motor uyarılar kan damarlarını, bağırsak salgılarını ve hareketliliğini kontrol eder. Parasempatik lifler vagus sinirinden köken alır ve ince bağırsak salgılarını ve hareketliliğini artırır. Sempatik lifler büyük (T5 ila T9 torasik spinal sinirler) ve küçük (T10 ve T11 torasik spinal sinirler) splanknik sinirlerden gelir. Presinaptik büyük splanknik sempatik lifler çölyak gangliyonda sinaps yapar. Çölyak gangliyonlarının postsinaptik sempatik lifleri, çölyak plexus olarak Treitz ligamentinin proksimalindeki gastrointestinal segmentler olan ön bağırsak organlarını besler. Çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal üçte ikisi superior mezenterik plexustan parasempatik, sempatik ve duyusal sinir lifleri almaktadır. Transvers kolonun distal üçte birini, inen ve sigmoid kolonu içeren arka bağırsak kaynaklı yapılar, inferior mezenterik plexustan parasempatik, sempatik ve duyusal sinir innervasyonu almaktadır (16,17).

İnce bağırsak 2 düz kas tabakası içerir. Dış tabaka ince ve uzunlamasına yönelimlidir. Bu tabaka kasılır, gevşer, kısalır ve bağırsağı uzatarak bağırsak içeriğinin tek yönde hareket etmesini sağlar. İç tabaka daha kalın, dairesel bir kastır. Bu katman bağırsağın kasılmasını ve daha büyük gıda parçacıklarını parçalamasını sağlar. Dairesel tabaka ayrıca daha proksimal ucu bloke ederek gıdanın yanlış yönde hareket etmesini engeller. İki kas tabakası, gıdayı proksimal uçtan distal uca doğru ilerletmek

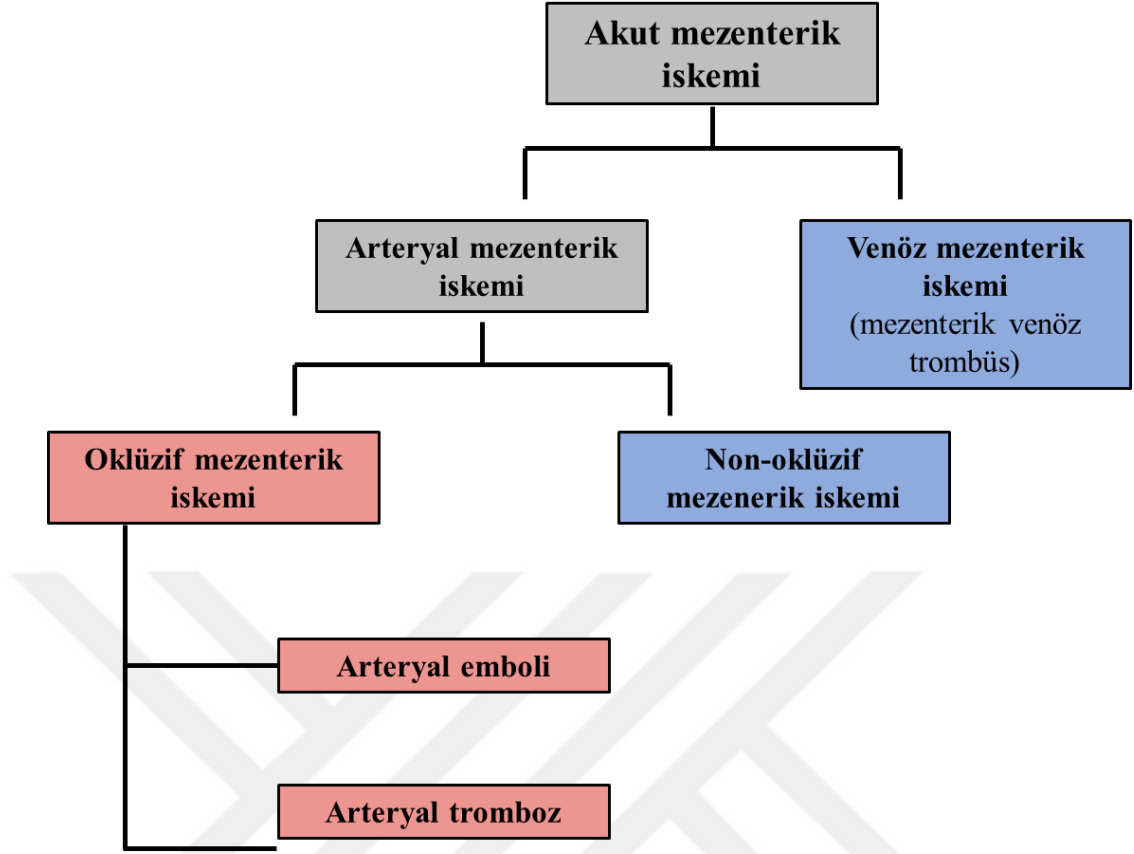
için birlikte çalışır (16,17). Şekil 2’de ince ve kalın bağırsağın anatomisi ve mezenterik arter/ven anatomisi gösterilmiştir (18).



Şekil 2. İnce barsak, kolon ve mezenterik arter/ven anatomisi

2.1.2. SINIFLANDIRMA

Mezenterik iskemi akut veya kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Olguların yaklaşık %90’ı akut gelişmekteyken, %10’u kronik tiptedir. Akut mezenterik iskemi dört formda izlenmektedir: Arteriyal emboli, arteriyal tromboz, non-oklüzif form veya venöz form. Mezenterik arterlerin kronik ateroskleroza ise kronik mezenterik iskemi ile ilişkilidir (19). Şekil 3’te akut mezenterik iskemi sınıflandırılması gösterildi (20).



Şekil 3. Akut mezenterik iskemi sınıflandırması

(oklüzif mezenterik iskemide primer tedavi yaklaşımı revaskülarizasyon [kırmızı renk], venöz mezenterik iskemi ve non-oklüzif mezenterik iskemide ise ilk tedavi konservatif tedavidir [mavi renk])

2.1.3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Akut mezenterik iskemi sınıflandırması aynı zamanda etiyolojik bilgi sağlamaktadır. Arteryal emboli hastalarının genellikle yakın zaman önce geçirilmiş miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilgili pozitif bir tıbbi geçmişi vardır. Arteryal tromboz hastalarında yemekten kaçınma ve kilo kaybına yol açan postprandiyal karın ağrısı öyküsü vardır. Non-oklüzif iskemi hastaları genellikle kritik durumdadır ve hemodinamik açıdan stabil değildir. Kan akımını yavaşlatacak ilaçlar bu etiyolojiye neden olabilir. Akut mezenterik iskemi için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörler etiyolojilere göre Tablo 1’de özetlenmiştir (21).

Tablo 1. Akut mezenterik iskemi için bildirilen risk faktörleri

Risk faktörleri	Arteryal trombozis	Emboli	Mezenterik ven trombozu	Non-obstrüktif mezenterik iskemi
İleri yaş	+	+	+	+
Aterosklerozis	+			
Aort diseksiyonu	+			
Düşük kardiyak output	+	+		+
Konjestif kalp yetmezliği				+
Şok				+
Ciddi dehidratasyon	+		+	
Kardiyak aritmi		+		+
Kapak hastalıkları		+		
Miyokardiyal enfarktüs	+			+
İntraabdominal malignite			+	
Abdominal travma			+	
İntraabdominal enfeksiyon			+	
İntraabdominal inflamatuvar hastalıklar			+	
Parazitik enfeksiyonlar			+	
Hiperkoagülobilite			+	
Orak hücreli anemi			+	
Kardiyak cerrahi	+	+		+
Abdominal cerrahi			+	
Vasküler aortik prostetik greftler		+		
Hemodiyaliz				+
Vaskülit	+		+	
Gebelik			+	
Dekompresyon hastalığı			+	
Sistemik hava embolisi		+		
Kontriksiyona neden olan ilaçlar				
Dijitaller				+
Kokain				+
Amfetamin				+
Psödoefedrin				+
Vazopresin			+	+
Östrojen tedavisi			+	

2.1.4. İNSİDANS VE PREVELANSI

Toplum temelli güncel bir çalışmada akut mezenterik iskemi prevalansının 8,7/100.000 olduğu belirtilmiştir. Hastaların yaş ortalamasının 79 olduğu ifade edilen bu çalışmada hastane içi mortalite %64, bir yıllık mortalite ise %74 bildirilmiştir (22). Bir derleme çalışmasında ise akut mezenterik iskemi insidansı 0,63-12,9/100.000

bildirilmiştir (1). 2022 yılındaki bir meta-analizde akut mezenterik iskemi prevalansının 6,2/100,000 olduğu, tüm vakaların %68,6'sının akut arteriyel oklüzyon olduğu, emboli ve tromboz sıklığının eşit olduğu, hastane içi mortalite oranının %59,6, otuz günlük mortalitenin %68,7 olduğu, revaskülarizasyon sağlandığında mortalite oranlarının düştüğü ifade edilmiştir (23).

Akut mezenterik iskemi 10000 hastane başvurusundan 5'ini oluşturmaktadır. Kadınları erkeklerden üç kat daha fazla etkilemektedir. Sıklıkla komorbid hastalıkları olan yaşlılarda izlenmektedir. Akut mezenterik iskemi prevalansı son yıllarda değişmiştir. Akut abdomen olgularında akut mezenterik iskemi sıklığı acil laparotomi olgularında %17,7, yaşlı travma dışı olgularda ise %31 bildirilmiştir (24). Yaşla birlikte akut mezenterik iskemi sıklığı dramatik şekilde artmaktadır. Yetmiş beş yaşın üzerindeki hastalarda akut mezenterik iskemi akut abdomenin akut apandisitinden daha yaygın bir nedendir. 80 yaşındaki hastalarda akut mezenterik iskemi sıklığı 60 yaşındaki hastalardan yaklaşık 10 kat daha yüksektir (23,25).

Klinik risk faktörleri spesifik patoloji hakkında fikir vermektedir. Atriyal fibrilasyon/flutter, miyokardiyal enfarktüs, konjestif kalp yetmezliği veya periferik arter emboli öyküsü olan hastalar mezenterik emboli açısından risklidir. Postprandiyal abdominal ağrı, kilo kaybı ve gıda intolerans öyküsü olan hastalar ise kronik mezenterik iskemi açısından risk altındadır. Kardiyak cerrahi veya hemodiyaliz öyküsü olan hastalar ise non-oklüzif mezenterik iskemi açısından risklidir (26).

2.1.5. PATOFİZYOLOJİ

Splanknik kan akımındaki geniş dalgalanmalar sonucunda mezenterik arteriyol direncinde değişiklikler meydana gelir. Splanknik dolaşım, total kalp debisinin %10 ila 35'ini almaktadır. Bağırsak damarlarındaki kapiller yoğunluk diğer vasküler yataklara kıyasla daha yüksek olmasına rağmen, bağırsak oksijen ekstraksiyonu nispeten daha düşüktür, bu mekanizma sayesinde portal ven yoluyla karaciğere yeterli oksijen iletimine izin vermektedir. Sonuç olarak, bağırsak kan akımı normal açlık seviyesinden en az %50 oranında azaldığında bağırsak oksijenlenmesi tehlikeye girmektedir. Mezenterik vasküler tonusun düzenlenmesinde, sistemik hipotansiyon yanıtında ve yemek sonrası duruma karşı yanıtta çok sayıda mekanizma görevlidir (27). Kan akımının intrinsik otonöregülasyonu, sistemik hipotansiyon dönemlerinde

kanın bağırsaktan beyne yönlendirilmesine yardımcı olan bir adaptasyondur. Doku perfüzyonunu koruyan mekanizmalar arasında mukozal iskemiye karşı adenosin ve diğer metabolitlerin yanıtı ve arteriyel düz kas gevşemesi yer almaktadır. İntestinal kan akımının kontrolünde nöral ve hormonal mekanizmalar görev almaktadır. Bu sistemler içerisinde sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin aksı ve hipofiz bezinden vazopressin salınım yer almaktadır (28).

İntestinal iskemi gelişme olasılığı, sistemik perfüzyonun ve kollateral dolaşımın yeterliliğine, etkilenen damarların sayısına ve büyüklüğüne, iskemik hasarın süresine bağlıdır. Bağırsakta iskemik hasar, hücrel metabolizma için gerekli olan oksijen ve besin maddelerinin iletimindeki yetersizlik sonucunda meydana gelmektedir. Ancak bağırsak hasarına hem doku hipoksisi hem de reperfüzyon neden olur. Reperfüzyon hasarı, bir iskemi döneminden sonra kan akışının yeniden sağlanmasını takiben ortaya çıkar. Serbest oksijen radikallerinin salınımı, iskemik hasarın toksik yan ürünleri ve nötrofil aktivasyonu ile karakterize, multisistem organ yetmezliğine yol açabilen karmaşık bir yanıttır (29,30).

Deneyssel koşullar altında, perfüzyon basıncı yaklaşık 30 mmHg'ye veya ortalama mezenterik arter basıncı 45 mmHg'ye düşene kadar iskemik hasar meydana gelmemektedir (31). Bağırsak, kısmen artan oksijen ekstraksiyonu ve kollateral dolaşımın vazodilatasyonu nedeniyle, mezenterik kan akımındaki yaklaşık %75'lik bir azalmayı önemli bir hasar olmaksızın 12 saate kadar telafi edebilir. Ancak, uzun süreli bir iskemi döneminden sonra, tıkalı vasküler yatakta ilerleyici vazokonstriksiyon gelişerek basıncı artırır ve kollateral akımı azaltır. Vazokonstriksiyon, kan akımı yeniden sağlandıktan sonra bile devam edebilir. Kalıcı iskemi, bağırsak duvarının tam kat nekrozuna ve ardından perforasyona yol açabilir (32).

Kolonik dolaşım, gastrointestinal sistemin geri kalanına kıyasla nispeten daha az kan akımı aldığı için hipoperfüzyona karşı savunmasızdır. Bununla birlikte, kolon epitelinin jejunuma kıyasla iskemiye karşı daha dirençli olabileceği öne sürülmüştür (33). Ek olarak, kolonun mikrovaskülatür pleksusu daha az gelişmiştir ve ince bağırsağa kıyasla nispeten kalın bir duvar içine gömülüdür. Kolon iskemisi olan hastaların çoğunda, anjiyografide spesifik bir tıkaçıcı vasküler lezyon tanımlanamaz.

Bu hastaların yaklaşık %85'inde nongangrenöz iskemi gelişir, bu da genellikle geçicidir ve cerrahi veya başka komplikasyonlar olmadan düzelmektedir (34).

Akut mezenterik iskemi patofizyolojisi iskemi mekanizmasına göre farklılık göstermektedir (arteryal emboli, arteryal tromboz, non-oklüzif mezenterik iskemi, venöz tromboz). Aynı zamanda farklı patofizyolojilerle meydana gelen akut mezenterik iskemilerin tedavileri farklıdır.

Arteryal emboli

Arteryal emboli akut mezenterik iskeminin en yaygın nedenini oluşturmaktadır. Vakaların %40-50'ini oluşturmaktadır. Mezenterik embolisi olan hastaların yaklaşık üçte biri daha önce embolik bir olay yaşamıştır. Bu olaylar içerisinde en yaygın olanları atriyal taşiaritmi, düşük ejeksiyon fraksiyonu (konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati), yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve ventriküler anevrizmadır. Arteryal emboli hastalarının yaklaşık %60-70'inde başka yerlerde senkron emboli vardır. Kardiyak veya proksimal arter kökenli embolilerden daha düşük oranda olmasına rağmen, kardiyak kapak hastalıklarında, endokardit, aort anevrizması ve yakın zamanda katater kullanılarak yapılan girişimler sonrasında emboli görülebilir (35).

Visseral aort segmentinden köken olan SMA'nın oblik açılı yapısı nedeniyle tromboemboliler en sık proksimal SMA'da (SMA'nın daraldığı ilk jejunal dallarda) izlenmektedir. Ancak çölyak arter embolizasyonu mezenterik semptomlara neden olabilir. Embolilerin küçük bir kısmı (%10) SMA başlangıcında izlenirken, tıkanıkların %50'si orta kolik arterin distalindedir ve ince bağırsağın ilk kısmını ve asendan kolonu içermeyen klasik iskemi paternlerine neden olur. Arteryal emboliler ise tam tersine daha küçük olma eğilimindedir ve mezenterik dolaşımın daha distal bölümlerini etkileyerek bağırsak perfüzyonunu daha az etkilemektedir (4,5,36).

Arteryal tromboz

Trombotik etiyolojideki hastalarda kronik semptomların akut hale gelmesi daha yaygındır. Sıklıkla şiddetli aterosklerotik hastalığı olanlarda arteryal tromboz gelişmesiyle ortaya çıkmaktadır. Arteryal emboli akut mezenterik iskeminin en yaygın nedenini oluşturmalarına rağmen, güncel çalışmalarda kronik lezyonların neden

olduğu in situ trombozların olguların önemli bir kısmını oluşturduğu bildirilmiştir (37). Otopsi çalışmalarında hastaların yaklaşık %30'unda en az bir mezenterik arterinde belirgin stenoz olduğu ifade edilmiştir. Kronik zeminde gelişen iskemilerde bağırsak infarktlarının neden olduğu semptomlar var olan kollaterallerin kısmen dolaşımı sağlaması nedeniyle belirgin olmayabilir (38). Postprandiyal ağrı, kilo kaybı ve gıda korkusu olan hastalarda şüphelenilmelidir.

Daha önce mezenterik iskemi nedeniyle müdahale edilen hastalar trombotik komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Distal embolizasyon, damarların perforasyonu, diseksiyon, stent migrasyonu ve tromboz gibi acil endovasküler başarısızlıklar daha yüksek mortalite, morbidite ve daha uzun hastanede kalış süresiyle sonuçlanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı hem açık hem de endovasküler olarak tedavi edilen damarların açıklığını korumak için kısa ve uzun vadeli takip kritik öneme sahiptir (36,39).

Non-oklüzif mezenterik iskemi

Non-oklüzif mezenterik iskemide sıklıkla SMA dağılımında mezenterik vazospazm görülmektedir. Akut mezenterik iskemi olgularının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır, ancak mortalite oranı daha yüksektir. Çoklu organ yetmezliği ile ilişkili olduğu için tanı ve tedavisinin zor olması mortalite oranlarını yükseltmektedir. Ciddi kalp yetmezliği hastalarında yaygındır, eş zamanlı olarak visseral ateroskleroz görülebilir, altta yatan etiyoloji vazospazm ile ilişkilidir. Kalp yetmezliğine ek olarak, periferik hipoksemi, paradoksik splanknik vazospazm ve reperfüzyon hasarı non-oklüzif mezenterik iskemi gelişimiyle ilişkilidir. Kardiyojenik şok veya hipovolemi sırasında kardiyak ve serebral perfüzyonun korunması için sempatik aktivitenin artması sonucunda vazospazm görüldüğü düşünülmektedir. Vazopressin ve anjiyotensin bu sürecin nörohormonal mediatörleridir. Epinefrin, norepinefrin ve vazopressin gibi vazoaaktif ilaçlar non-oklüzif mezenterik iskemi riskini arttırmaktadır. Mezenterik vazospazm başladığında, ilk olayın düzeltilmesi vazospazmın düzelmesini sağlamayabilir. Bağırsak oto-regülasyonu başlangıçta kan akışındaki azalmaları dengeleyebilse de, oto-regülasyon kapasitesi birkaç saat sonra aşılır (36).

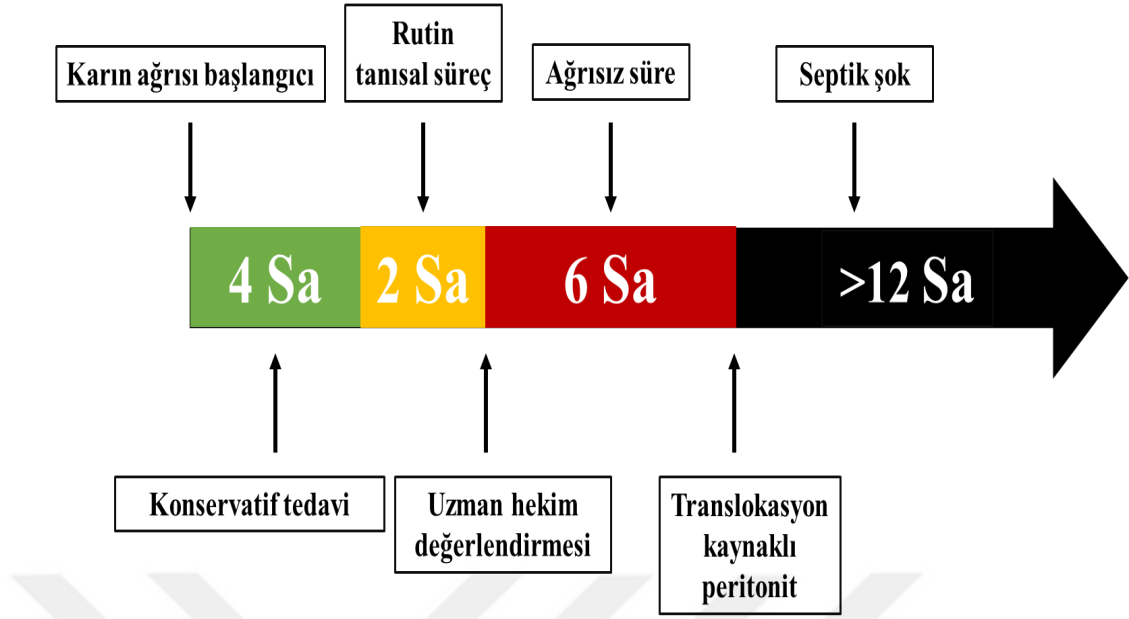
Mezenterik venöz tromboz

Mezenterik enfarktların %10'undan azını mezenterik ven trombüsü oluşturmaktadır. Kan akımının yavaşlaması, hiperkoagülopati, endotel hasarından oluşan Virchow tiradının tromboza neden olduğu düşünülmektedir. Ancak genç hastaların önemli bir kısmında mezenterik ven trombozu için bilinen bir neden yoktur. Akut pankreatit ve inflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle süperior mezenterik etrafındaki inflamatuvar süreç tromboza neden olabilir. Splenektomi veya bariyatrik cerrahi gibi cerrahi travmalar süperior mezenterik ven trombozunu provoke edebilir. Faktör V Leiden mutasyonu, protombin mutasyonu, protein C veya S eksikliği, antitrombin eksikliği ve antifosfolipid sendromu gibi genetik hastalıklar hiperkoagülopatiyeye neden olabilir. Maligniteler, hematolojik hastalıklar ve oral kontraseptifler trombofiliye neden olabilir (5,40).

2.1.6. TANI

2.1.6.1. Semptom ve bulgular

Akut mezenterik iskemi ile başvuran hastalarda genellikle spesifik olmayan abdominal semptomlar görülmektedir. Bu semptomlar arasında yaygın karın ağrısı, bulantı ve kusma, melena ve halsizlik yer almaktadır. Transmural iskemi gelişip peritoneal irritasyona neden olana kadar palpasyon ile hassasiyet ortaya çıkmayabilir. Ancak erken tanı için en önemli şey yüksek klinik şüphedir. Özellikle klinik muayenesi iyi olan ancak şiddetli ağrı izlenen hastalarda akut mezenterik iskemi riski yüksektir. Ağrının klinik bulgulara kıyasla orantısız olmasının nedeni iskeminin mukozadan başlayıp serozaya doğru ilerlemesidir. Bu nedenle ilk aşamalarda şiddetli ağrı görülmektedir. Ağrının ortaya çıkmasından 3-6 saat sonra intramural ağrı reseptörlerinin hasar görmesi nedeniyle ağrısız dönem başlamaktadır. Bağırsak dolaşımının bozulması irreversibl mukozal iskemiyle birlikte lökosit infiltrasyonu ve oksijen radikallerinin toplanmasına neden olur. Mukozal bariyerin bozulması sonucunda bakteriyel translokasyon ve bağırsak duvarlarında gangren başlamaktadır. Bakteriyel infiltrasyonla birlikte peritonit, ileus, sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişmektedir. Zaman ilerledikçe hastaların mortalitesi dramatik bir şekilde yükselmektedir (41,42) (Şekil 4).



Şekil 4. Akut mezenterik iskemi klinik manifestasyonlar ve hastalık süreci

Fizik muayenede peritonit bulguları izlenmesi durumunda irreversible iskemi ve nekroz olasılığı yüksektir. Akut mezenterik iskemi hastalarını değerlendiren bir çalışmada hastaların %95'inde abdominal ağrı, %44'ünde bulantı, %35'inde kusma, %35'inde diyare, %16'sında rektal kanama izlendiği ifade edilmiştir. Hastaların üçte birinde abdominal ağrı, ateş ve gaitada kan üçlüsü izlenmektedir (43). Hasta öyküsünden elde edilen özellikler tanıya yardımcıdır. Tablo 1'de belirtilen risk faktörlerinin varlığı doğru tanı için önemlidir (5).

Hastalar bağırsak nekrozu geliştikten sonra taşikardi, hipotansiyon, ateş ve diğer sistemik sepsis belirtileri gösterebilir. Emboli ile başvuran hastaların semptomları genellikle ani başlangıçlıdır ve kollateral dolaşımın olmaması nedeniyle klinik kötüleşme hızlı gelişebilir. Tam tersine, trombotik etiyolojiye sahip hastalar, gelişmiş bir kollateral ağın sonucu olarak daha yavaş seyirli semptomlar gösterir. Subakut tablo, hastayı tıbbi yardım almaya sevk eden nihai akut olaydan günler veya haftalar önce başlayabilir. Hastalarda karın ağrısı, şişkinlik, ishal, asidoz, sepsis veya gastrointestinal kanama olabilir. Non-oklüzif mezenterik iskemi hastaları daha öngörülemez kliniğe sahiptir ve genellikle uzun süreli bir klinik seyir görülmektedir. Bu hastalar genellikle kritik durumdadır ve eş zamanlı organ yetmezliği sıklığı

yüksektir. Bu hastalarda sistemik sepsis ve laboratuvar anormallikleri altta yatan akut mezenterik iskemi tanısı için ilk ipuçları olabilir; ancak tanı için görüntüleme gereklidir.

2.1.6.2. Laboratuvar testleri

Akut mezenterik iskemide laboratuvar bulguları görülebilmesine rağmen, tek başına tanıya yardımcı bir belirteç bulunmamaktadır. En yaygın izlenen laboratuvar bulguları içerisinde lökositoz, metabolik asidoz, d-dimer ve laktat yüksekliği yer almaktadır. Laboratuvar testlerinin hiçbirisi akut mezenterik iskemi tanısının dışlanması için kullanılmamaktadır. Erken dönemde arteriyel laktat seviyesi normal olabilir (44). Akut mezenterik iskemisi olan 50 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların yarısının başvuru sırasında laktat seviyelerinin normal olduğu bildirilmiştir (45). Arteriyel laktat seviyesi karaciğerin temizleme yeteneği aşıldığında yükselmektedir. Bu nedenle laktat seviyesinin yükselmesi durumunda bağırsak iskemisi ilerlemiş ve tedavi ile geri dönüşü olmayan bir noktaya gelmiş olabilir (46). Akut mezenterik iskemide hipoperfüzyonu, irreversible bağırsak hasarı gelişmeden erken dönemde saptayacak bir belirteç geliştirilememiştir. Göğüs ağrısı olan hastalarda akut miyokardiyal enfarktüsün taranması için troponin kullanılmaktadır, ancak akut mezenterik iskemi taramasında kullanılacak böyle bir belirteç bulunmamaktadır (44). Akut mezenterik iskemi hastalarının troponin yüksekliği nedeniyle kardiyoğa konsülte edilmeleri yanlış tanılara neden olmaktadır. Hastaların yaklaşık %30'u acil serviste kardiyak komorbiditeleri ve diyare-kusma gibi semptomları nedeniyle başka bir bölüme konsülte edilmektedir. Eş zamanlı embolik inme nedeniyle az sayıda hasta nöroloji bölümüne konsülte edilmektedir (45).

Deneyisel çalışmalarda alfa-glutasyon S-transferaz ve intestinal serbest yağ asidi bağlayıcı proteinin akut mezenterik iskemideki tanısal performansı değerlendirilmiştir. Alfa-glutasyon S-transferazın tek başına kullanılamayacağı, ancak tanıya yardımcı olabileceği ifade edilmiştir. Diğer taraftan intestinal serbest yağ asidi bağlayıcı proteinin tanısal performansı oldukça yüksek bulunmuştur. Ancak sonuçların daha fazla çalışma ile doğrulanması gerekmektedir. Acil servislerde bu testin bulunmaması önemli bir sınırlılıktır. Laktat, d-dimer ve alfa-glutasyon S-

transferaz ve intestinal serbest yağ asidi bağlayıcı proteinin akut mezenterik iskemideki test performansları Tablo 2’de gösterilmiştir (6).

Tablo 2. Akut mezenterik iske mi tanısında laboratuvar testlerinin tanısal performansı

	Sensitivite	Spesifite	+LR	-LR
D-laktat	%90	%40	2,6	0.2
L-laktat	%86	%44	1,6	0,2
D-dimer	%96	%40	1,7	0,1
Alfa-glutatyon S-transferaz	%68	%85	3,3	0,4
İntestinal serbest yağ asidi bağlayıcı protein	%70	%93	8,8	0,2

Akut mezenterik iske mi tanısında test edilen diğer belirteçler arasında iske mi modifiye albumin, sitrülin, prokalsitonin, interlökin-6, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama platelet volümü, platelet/lenfosit oranı, kırmızı hücre dağılım genişliği ve delta nötrofil indeksi yer almaktadır (7).

2.1.6.3. Görüntüleme

Akut mezenterik iske mi tanısında klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri sıklıkla yardımcı değildir, bu nedenle görüntüleme önemlidir. Direkt grafiler erken dönemde normaldir, izlenen bulgular ise spesifik değildir. Direkt grafilerle bağırsak duvarında dilatasyon, bağırsak duvarında kalınlaşma, intramural gaz varlığı, portal vende gaz veya pnömoperitonyum görülebilir. Tanıda en hassas yöntem bilgisayarlı tomografi (BT) ve BT anjiyografidir. Sensitivitesi ve spesifitesi nedeniyle akut mezenterik iskemiden şüphelenildiğinde ilk seçenek görüntüleme yöntemidir. BT ile akut mezenterik iske mi bulgularını görülebilirken aynı zamanda karın ağrısının diğer nedenleri dışlanabilmektedir. BT anjiyografinin akut mezenterik iske mi için bildirilen sensitivite ve spesifitesi %93,3 ve %95,9’dur (47). Akut mezenterik iske mi için çok sayıda BT protokolü önerilmiştir, ancak trifazik protokol (kontrastsız, erken arteriyel ve portal venöz faz) daha başarılı bulunmuştur. Ancak protokolün erken fazlarında tanıya gidilmesi durumunda protokolün tamamlanması önerilmemektedir (15).

Bilgisayarlı tomografi bulguları

Oklüzif emboli ve trombüsler arteryal damarda opasifikasyonun aniden kesilmesi (kesik damar işareti) şeklinde görülmektedir. Klinik olarak SMA trombozu veya embolisinden şüphelenilen hastalarda kesik damar işaretinin spesifitesi oldukça yüksektir (28-30). Kronik zemini olan hastalarda SMA içerisinde kalsifiye veya non-kalsifiye plaklar görülebilir. Vasküler yapıların değerlendirmesi için aksiyel ve multiplanar anjiyografik görüntüler birlikte değerlendirilmelidir. Non-oklüzif mezenterik iskeminin tipik bulgusu arteryal vazokonstriksiyondur. SMA dallarında daralma, mezenterik arkın küçülmesi, düzgün damar yapılarının boncuklu bir yapı şeklinde görülmesi arteryal vazokonstriksiyona işaret etmektedir. Sağlıklı kontrollere kıyasla non-oklüzif mezenterik iske mi hastalarında SMA çapı küçülmüştür. Çapın 4 mm ve altında olması tanıyı desteklemektedir. Cerrahi tedavi veya reperfüzyon tedavisi gibi tedavi farklılıkları nedeniyle arteryal veya venöz akut mezenterik iskemiden non-oklüzif mezenterik iskeminin ayrılması önemlidir. Akut mezenterik iskeminin daha nadir bir nedeni olan mezenterik venöz trombüs mezenterik venlerde non-opasifikasyon veya intraluminal dolum defekti şeklinde izlenmektedir. Mezenterik venöz trombüslerin %90'ında izlenmektedir. Etkilenen ven genişlemiştir ve artan venöz basınca sekonder olarak yukarı venöz kollarda tıkanma olabilir. Başlangıçta segmental olan tutulum giderek ilerleyerek süperior mezenterik vene doğru yayılmaktadır. Akut mezenterik iskeminin BT görüntülemesinde vasküler yapılar haricinde de patolojik bulgular izlenmektedir. Bu bulgular aşağıda özetlenmiştir (48):

- Pnömozis intestinalis: Bağırsak tabakaları boyunca izlenen gaz varlığıdır. Olguların %3-43'ün izlenmektedir. Daima transmural enfarktlara işaret etmektedir. Tek başına akut mezenterik arter için tanısal performansı düşüktür, ancak klinik şüphe ile birlikte laktik asit seviyesinin izlenmesiyle birlikte görüldüğünde hassasiyeti yüksektir.
- Bağırsak duvar kalınlığında değişim: Akut mezenterik iske mi hastalarının %26-96'sında bağırsak duvarı kalınlaşmıştır. Arteryal akut mezenterik iskemide intramural müküler ve nöral yapıların yıkımı sonrasında tonus kaybı nedeniyle bağırsak duvarında kalınlaşma meydana gelmektedir. Distantü

bağırsak kalınlığının 3 mm üzerinde olması şeklinde tanınmaktadır. Venöz akut mezenterik iskemide daha yaygın bir bulgudur, bu hastalarda bağırsak kalınlığı sıklıkla 8-9 mm arasındadır. Bağırsak duvarındaki kalınlaşma hastalık şiddetiyle kötü bir korelasyon göstermektedir. Sensitivitesini %79-85 arasında bildiren çalışmalar olmasına rağmen, çoğu arteriyel oklüzif iskemide bağırsak duvarında kalınlaşma görülmemektedir. İskemi sonucunda intramural hemoraji izlenmesi bağırsak duvarının kalınlaşmasına neden olan bir diğer durumdur.

- Bağırsak duvarında tutulumun azalması: Akut mezenterik iskeminin erken bulguları erişinde de bağırsak duvarında kontrast madde tutulumunun azalması yer almaktadır. Tanı için %93-99 sensitiviteye sahiptir. Bağırsak duvarında tutulumun azalması diffüz olduğunda, karşılaştırılacak normal bir bağırsak duvarı olmadığı için tanı atlanabilir. Ek olarak, venöz akut mezenterik iskemide vasküler konjesyon ve reperfüzyon hasarına sekonder olarak bağırsak duvarındaki tutulum artış gösterebilir. Bu durum tanıyı zorlaştırabilir.
- Bağırsak lümeninde dilatasyon: Luminal dilatasyon ve hava-sıvı seviyeleri olguların %21-91'inde izlenen bir diğer erken bulgudur. Arteriyel iskemilerde daha yaygındır. Dilatasyon ince bağırsak maksimum çağının 2,5-3,0 cm'in üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır. İskemik hasara bağlı olarak normal bağırsak peristaltizminin bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sensitivite ve spesifitesi %39-67 ve %29-83 arasında bildirilmiştir.
- Mezenterik yağ tutulumu ve asit: Bağırsak permeabilitesinin artması, vasküler konjesyon veya transmural iskemi nedeniyle ortaya çıkan sıvı birikimine sekonder olarak mezenterik yağ tutulumu ve asit ortaya çıkmaktadır. Akut mezenterik iskemi için sensitivitesi yüksek, ancak spesifitesi düşük bir bulgudur. Bağırsak duvar kalınlığı artış gösterdikçe mezenterik yağ tutulumunun tanısallık performansı azalmaktadır.
- Reperfüzyon: Önceden var olan iskemik bağırsak reperfüzyonu yeni bir iskemi durumunda kötüleşmektedir. Akut mezenterik iskemide bağırsak duvarında vasküler permeabilite artış göstermekte ve mukozal bütünlük bozulmaktadır. Oksijenden zengin kanla tekrar karşılaşma sonucunda nötrofil infiltrasyonu sonucunda ortaya çıkan pro-inflamatuvar mediatörler ve serbest radikaller

daha fazla hasara neden olmaktadır. Bu durum şok, yaygın intravasküler koagülasyon ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. Non-oklüzif mezenterik iskemi prognozu etkili veya etkisiz reperfüzyon varlığına bağlıdır. Efektif perfüzyon bağırsak duvarında kalınlaşma, bağırsakta tutulum artışı, mezenterik yağ tutulumu ve asitler etkili perfüzyonla ilişkilidir. Etkili reperfüzyon daha iyi bir prognozla ilişkilidir.

- Diğer bulgular: Pnömomperitonyum, transmural enfarktüse sekonder gelişen bağırsak perforasyonu bulgusudur, akut mezenterik iskemi hastalarının %21'inde görülür, spesifitesi %94-97 arasında bildirilmiştir. Solid organ infarktları akut mezenterik iskemi hastalarında yaygın izlenmektedir. Akut mezenterik iskemiden şüphelenilen hastalarda spesifitesi %94-96 arasındadır.

2.1.7. AYIRICI TANI

Karın ağrısı yapan birçok neden akut mezenterik iskemi ayırıcı tanısında dikkate alınmalıdır. Bu tanılar içerisinde akut kolit, pankreatit, rüptüre abdominal aort anevrizması, bağırsak obstrüksiyonu, divertikülit, diyabetik ketoasidoz, gastrointestinal perforasyon ve maligniteler yer almaktadır. Ancak ağrının fizik muayene ile orantısız olması ve risk faktörlerinin bulunması akut mezenterik iskemi için önemli uyarıcılardır. Erken tanı ve tedavi morbidite ve mortalitenin azaltılması için önemlidir. Ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken patolojiler arasından yaygın olanlar aşağıda belirtilmiştir (49,50):

- Bağırsak perforasyonu
 - Ani başlangıçlı ağrı, yaygın abdominal ağrı, hızlı gelişen peritonit nedeniyle akut mezenterik iskemiye oldukça benzemektedir.
 - Sigara, ileri yaş, alkol bağımlılığı riski arttırmaktadır
 - Dik pozisyonda çekilen grafler tanıya yardımcıdır.
- Abdominal aort anevrizma diseksiyonu
 - Şiddetli karın ağrısı sırta, yanlara veya inguinal bölgeye yayılabilir
 - Pulsatil abdominal kitle karakteristik bir özelliktir, ancak abdomen rijit olduğunda atlanabilir

- Distal nabızlar palpe edilemeyebilir, alt ekstremiteler soğuk olabilir
- Hipotansif şok
- Yatak başı ultrasonografik değerlendirmede diseksiyon görülebilir
- Akut apandisit
 - Karın ağrısı ile birlikte iştahsızlık, bulantı ve kusma izlenebilir.
 - Periumblikal başlayan ağrı sağ iliak fossaya yerleşebilir.
 - BT görüntüleme ile ayırt edilebilir
- Pankreatit
 - Karın ağrısı daha yavaş başlangıçlıdır, ancak akut mezenterik iskemideki kadar şiddetli olabilir
 - Safra taşı ve alkol bağımlılığında risk yüksektir.
 - Amilaz ve lipaz seviyeleri artış göstermiştir, BT ile ayırt edilebilir
- Kolesistit
 - Ani ve sinsi başlangıçlı ağrı, kolik tarzında başlayıp sağ üst kadrana lokalize olur
 - Bulantı ve kusma yaygındır
 - Murphy bulgusu kolesistit için tipiktir.
 - Ultrasonografi ile ayırt edilebilir
- Divetikülit
 - Sol alt kadranda progresif abdominal ağrı ile karakterize
 - Ateş ve lökositöz yaygın izlenir
 - Abdominal BT ile görüntülenebilir.

2.1.8. TEDAVİ

Akut mezenterik iskemi yönetimi resüsitasyon, hızlı tanı ve revaskülarizasyon şeklinde özetlenmektedir. Tedavi kararında BT anjiyografi bulguları, iskemi etiyojisi ve peritonit varlığı önemlidir. Yoğun destek tedavisi ve sıvı resüsitasyonu mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Tedavinin ana amacı perfüzyon ve oksijen iletimini en üst seviyeye çıkarmaktır. Orali kapalı tutulan hastalara destek oksijen

tedavisi ve kristaloid sıvı tedavisi başlanmalıdır (51). Mezenterik perfüzyonu daha fazla bozacağı için vazopresör kullanımından kaçınılmalıdır. Vazopresörler yüksek riskli hastalarda non-oklüzif mezenterik iskemiye alevlendirebilir. Ancak güncel yayınlarda vazopresörlerden kaçınmanın her zaman gerekli olmadığı belirtilmesine rağmen, vazopresör kullanımı hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Gerekğinde mezenterik damar yapıları üzerinde minimal etkiye sahip olan dopamin veya milrinon gibi ilaçlar tercih edilebilir. Ancak yeterli volüm resüsitasyonu her zaman vazopresör tedaviden önce gelmelidir (52,53).

Kontrendikasyon olmadığı sürece akut mezenterik iskemi hastalarının hepsine sistemik antikoagülan başlanmalıdır. Kısa yarı ömrü ve antikoagülasyon şiddetinin izlenebilmesi ve dozların titre edilebilmesi nedeniyle fraksiyone olmayan Heparin ilk tercih edilen antikoagülandır. Akut arteriyel oklüzyonu olan hastalarda antikoagülasyon kesin revaskülarizasyonu geciktirmemelidir. Tanıdan hemen sonra geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır (4,54). Üçüncü kuşak sefalosporin ve metronidazol sık tercih edilen kombinasyonlardır, ancak bağırsak bakterilerini içeren geniş spektrumlu herhangi bir antibiyotik tercih edilebilir (55).

Revaskülarizasyon

Mezenterik emboli veya trombotik oklüzyonu olan hastalarda, peritonite dair kanıt olmadığında, endovasküler cerrahi alanında bir uzman varlığında endovasküler teknikler açık cerrahi yaklaşımlara tercih edilebilir (56). Güncel bir meta-analizde, arteriyel oklüzif mezenterik iskemide endovasküler revaskülarizasyonun hastane içi mortalite ve komplikasyonlar açısından cerrahi müdahalelerden üstün olduğu ifade edilmiştir (57). Başarılı bir endovasküler revaskülarizasyon sonrasında peritonitten endişe edildiğinde nekrotik bağırsakların tespiti için laparotomi gerekebilir. Endovasküler girişimlerin daha az hazır olduğu merkezlerde veya ilk başvuru sırasında peritonit varsa, vasküler ve genel cerrahi ekipleriyle birlikte açık cerrahi yaklaşım en uygundur. Endovasküler müdahalelere ulaşımın daha zor olduğu merkezlerde, başvuru sırasında peritonit tablosuyla karşılaşıldığında açık cerrahi girişim daha uygun bir yaklaşım olabilir. Embolik akut mezenterik iskemi tedavisinde tercih edilebilecek endovasküler teknikler içerisinde perkütan aspirasyon, endovasküler trombolizis, perkütan transluminal anjiyoplasti ve stentleme yer almaktadır. Rekombinant doku

plazminojen aktivatörü (tPA) lokal trombolizis sağlanması amacıyla kullanılabilir. Açık embolektomi planlı uygulanabileceği gibi, laparotomi sırasında embolik oklüzyon varlığında da uygulanabilir. Trombotik akut mezenterik iskemide endovasküler girişimler hızlı bir şekilde planlanmalıdır. Tedavi seçenekleri içerisinde perkütan aspirasyon trombektomisi, perkütan transluminal anjiyoplasti ve stentleme, lokal trombolizis, intra-arterial Heparin uygulaması yer almaktadır. Obstrüksiyonun aşılması için mezenterik arterial bypass cerrahisi uygulanabilir (58).

Mezenterik venöz tromboz

Diğer akut mezenterik iskemi etiyolojilerinin aksine çoğu mezenterik venöz trombüs olgusunda antikoagülasyon primer tedavi yöntemidir. Peritonit izlenen hastalarda nekrotik bağırsak segmentinin rezeksiyonu amacıyla açık cerrahi girişim tercih edilebilir. Cerrahi müdahale sonrasında, en az 6 ay süresince hastalar heparin tedavisine devam etmektedir. Semptomatik mezenterik venöz trombüs ile başvuran diğer tüm hastalarda akut olarak unfraksiyone veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. Antikoagülasyondan yanıt alınmayan hastalarda endovasküler teknikler kullanılabilir. Mezenterik ven trombozunda tercih edilebilecek endovasküler teknikler içerisinde perkütan transhepatik trombolizis, transjuguler intrahepatik portosistemik şant, lokal trombolizis yer almaktadır. Tek başına süperior mezenterik venin trombozu kollateraller nedeniyle irreversible iskemiye neden olmaz. Portal ven etkilendiğinde intestinal enfarktlar daha yaygındır, bu hastalarda laparotomi gerekebilir. Çoğu hastada lokal bir tetikleyici/kolaylaştırıcı faktör veya altta yatan kazanılmış veya genetik hiperkoagülopati bulunmaktadır (59).

Non-oklüzif mezenterik iskemi

Non-oklüzif mezenterik iskeminin primer tedavisi altta yatan medikal durumun tedavisini ve mezenterik akımın yavaşlamasına neden olan farmakolojik ajanın kesilmesini içermektedir. Mezenterik perfüzyonun artırılması için vazodilatatör ajan başlanabilir. Süperior mezenterik artere kateter yerleştirilerek hipotansiyon takip edilerek prostoglandin E1 infüzyonu sık tercih edilmektedir. Alternatif ajanlar içerisinde papaverin ve nitrogliserin kullanılabilir (60).

Laparotomi

Akut mezenterik iskemiye bağlı peritonit gelişen hastalar laparotomi için adaydır. Kritik hastalarda hasar kontrol cerrahisi önerilmektedir. Hasar kontrol cerrahisi; acil laparotomi, nekrotik segmentlerin rezeksiyonu ve belirli olgularda açık trombektomi ve geçici kapamadan oluşmaktadır. Bağırsak canlılığının değerlendirilmesi için ilk 48 saat içerisinde ikinci bakı cerrahisi gerçekleştirilebilir (61,62).

2.1.9. PROGNOZ

Etiyolojiden bağımsız olarak akut mezenterik iskemi sonrası sağ kalım iskemi süresi, intestinal enfarkt büyüklüğü ve revaskülarizasyon sonrasında reperfüzyon hasarının derecesine bağlıdır. Bu faktörler tedavi ve intestinal iskeminin görülme zamanı arasındaki süreyle ilişkilidir. Mortalite oranları altta yatan patolojiye göre değişmektedir. Ancak tüm etiyolojilerde bağırsak enfarktı görülmeye başladığında mortalite oranları artış göstermektedir. Semptomların ortaya çıkışı sonrasında 24 saati içerisinde tanı aldığında mortalite oranları yaklaşık %50'dir. Ancak tanı geciktiğinde mortalite oranı yükselmektedir. Başarılı revaskülarizasyon sonrasında reperfüzyon hasarı nedeniyle çoklu organ yetmezliği ve ölüm görülebilir. İntestinal iskemi ve reperfüzyon hasarı miyokardiyal depresyon, sepsis ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. Akut mezenterik iskemi prognozu hasta bakımının ve tedavi seçeneklerinin gelişimiyle birlikte düzelmeye başlamıştır, ancak akut mezenterik arter prognozunun mortalitesi hala yüksektir (63). İlk çalışmalarda trombotik arteriyal oklüzyon için mortalite oranı %95, embolik arteriyal oklüzyon için %50, mezenterik venöz trombüs için %30, non-oklüzif mezenterik iskemi için %67 bildirilmiştir (64). 1966-2002 yılları arasında yapılan bir meta-analizde mezenterik arterin akut trombozu için mortalite oranı %77,4, akut arteriyal emboli için %54,1, mezenterik ven trombozu için %44, non-oklüzif mezenterik iskemi için %72,7 bildirilmiştir (65). Güncel bir çalışmada 2009-2021 yılları arasında akut mezenterik iskemi hastalarında genel mortalite oranının %55,9 olduğu, lökosit sayısı, laktat, bilirubin, kreatinin seviyesi, arteriyal emboli veya venöz trombüs etiyolojileri ve portomezenterik gaz varlığının mortalitede belirleyici olduğu ifade edilmiştir (66). 1993-2016 yılları arasında 303 hastayı değerlendiren bir başka çalışmada 30 günlük mortalitenin %61 olduğu,

ortalama hastanede kalış süresinin 10 gün olduğu, bir yıllık sağ kalım oranı %28, 3 yıllık sağ kalım oranı %22, 5 yıllık sağ kalım oranının ise %17 olduğu, 2004 yılından önce kabul edilen hastalarda mortalite oranının %64 olduğu, 2004 yılından sonra kabul edilenlerde ise %58 olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada bir yıllık sağ kalım embolik etiyojide %34, trombotik etiyojide %20, non-oklüzif mezenterik iskemide ise %24 bildirilmiştir. 30 günlük mortalitede etkili faktörler içerisinde ise 60 yaşın üzerinde olmak, daha önce cerrahi geçirmek, laktat ve beyaz küre sayısının yüksek olması yer almaktaydı (67).

2.2. HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEBİLİR FAKTÖR 1- ALFA (HIF1-ALFA)

Hipoksi yanıtının moleküler mekanizmalarının incelenmesi sırasında keşfedilen eritropoetinin kan oksijen içeriği azaldığında veya yüksek irtifada renal fibroblastlar tarafından yüksek düzeyde sentezlendiği görülmüştür. Eritropoetin mRNA ve proteinlerinin indüklenmesi, kanda oksijen taşınmasını doğrudan artıran eritropoetik tepkilere neden olur. EPO geninin DNA protein etkileşimlerini inceleyen çalışmalarda sadece hipokside bağlanan bir kompleks keşfedilmiştir. Semenza ve Wang tarafından bu kompleks Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF1) olarak tanımlanmıştır (68).

Oksijen homeostazisinin sağlanması için yüksek ökaryotik canlılarda oksijen alımı ve taşıma mekanizmaları gelişmiştir. Çoğu memeli hücresinde korunmuş oksijen bağımlı yollar eksprese edilmektedir. Hücresel ve sistemik oksijen homeostazisinde HIF-1 önemli rol oynamaktadır. HIF-1, hem oksijenaz-1, nitrit oksit sentaz, aldolaz A, enolaz 1, vasküler endotelial büyüme faktörü ve eritropoetin de dahil olmak üzere 60'tan fazla proteinin transkripsiyonunu indüklemektedir. Bu protein ürünleri eritropoezi ve anjiyogenezi teşvik ederek oksijen kullanılabilirliğini artırır, bu da glukoz taşınması ve metabolizmasında yer alan genleri aktive eder. HIF-1 oksijenin ana düzenleyicisi olarak işlev görür ve oksijen konsantrasyonlarına yanıt olarak konformasyonel değişikliklere uğrar. Hipoksiye duyarlı genlerin promotörlerinde HRE'nin bir çekirdek dizisini bağlar ve ekspresyonlarını indükler. HIF-1 alfa ve beta alt birimlerinden oluşur, her ikisi de temel helix-loop-helix yapıdadır. HIF-1 PER-ARNT-SIM (PAS) ailesinin bir üyesidir. Alfa ve beta üniteleri DNA bağlanması için

bir N terminali, PAS ailesinin üyesi olduğu için orta bölge ve transkripsiyonel proteinlerin etkileşimini sağlayan C terminali içermektedir. Özellikle hipoksi durumunda alfa ünitesi yüksek seviyededir. Normal oksijen seviyelerinde çoğu hücrede hızlı bir şekilde parçalandığı için düşük seviyede bulunmaktadır. Alfa ünitesinden farklı olarak beta ünitesi sürekli eksprese edilmektedir ve aktivitesi oksijen bağımlı mekanizmalar tarafından kontrol edilmektedir (69).

Oksijen insan vücudunda çift yönlü etki göstermektedir. Aerobik solunumda elektronların son alıcısı olarak görev yapmakta ve çeşitli moleküllerin oluşumuna katılmaktadır. Bu açıdan hücreler için gerekli olan oksijen aynı zamanda hücrelere zararlı olan serbest oksijen radikallerine dönüştürülmektedir. Bu nedenle oksijen için çeşitli kontrol mekanizmaları geliştirilmiştir. Hücresel seviyede çeşitli oksijen konsantrasyonlarını algılayacak ve yanıt verecek mekanizmalar bulunmaktadır. Bu anlamda en iyi bilinen sensörler HIF1-alfa molekülleridir (70).

HIF-1 α , hipoksiye hücresel adaptasyonun ana düzenleyicisidir. HIF-1 α mRNA yapısal olarak transkript edilir ve her yerde eksprese edilir. Bununla birlikte, protein stabilitesi ve transkripsiyonel işlevi, oksijene bağlı asparaginil- ve prolin-hidroksilaz ailesi (sırasıyla FIH ve PHD1-3) tarafından baskılanır. Normoksida PHD1-3, HIF-1 α 'nın hidroksilasyonu için kofaktör olarak O₂ kullanır ve bu da von-Hippel-Lindau proteini tarafından tanınır ve sonuç olarak proteazomal yıkıma uğrar. Hipoksida, oksijen talebi oksijen arzını aştığında, HIF-1 α 'nın hidroksilasyonu için yeterli oksijen mevcut değildir. Sonuç olarak, HIF-1 α proteini hızla stabilize olur, çekirdeğe translokasyon yapar ve promotör bölgelerdeki hipoksiye duyarlı elementlere (HRE'ler) bağlanarak çoklu adaptif hedef genlerin transkripsiyonunu hızlandırır (71).

Hipoksi ve HIF1 aktivasyonu çeşitli hastalık durumlarında değerlendirilmiştir. Bu hastalıklar arasında diyabet, kolit, abdominal aort anevrizması ve intestinal iskemi yer almaktadır. HIF1-alfa delesyonu yapılan farelerin dekstran sodyum sülfatla oluşturulan kolite karşı daha hassas olduğu izlenmiştir. Enfeksiyonlar sırasında HIF1-alfa stabilizasyonu proinflamatuvar genlerin ekspresyonu, makrofaj ve nötrofil aktivasyonu, dendritik hücrelerin migrasyonu ve matürasyonunu sağlayarak immün sisteme destek olmaktadır. Ancak inflamatuvar süreç uzadıkça HIF1'in immün hücreler üzerindeki etkisi doku hasarına dönüşmektedir (70).

HIF1-alfa ekspresyonunun değerlendirildiği bir hastalık diyabetes mellitustur. Tip 1 diyabet hastalarında çok sayıda faktörün etkisiyle beta hücreleri otoimmün olarak yıkılmaktadır. Hipoksi durumunda hücreler HIF1-alfa tarafından kontrol edilen anaerobik glikolize doğru kaymaktadır. Bu adaptasyon enerji üretimini dengelemektedir. Ancak glikolizdeki regülasyon bozuklukları beta-hücre ölümünde etkili olan faktörlerden biridir. Beta hücrelerindeki HIF1-alfa aktivasyonu insülin sekresyonu ve sistemik glukoz seviyelerini etkilemektedir (71).

Abdominal aort anevrizmasında damar duvarı inflamasyon, oksidatif stres, neovaskülarizasyon ve proteolitik degradasyon ile karakterizedir. Tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, çeşitli hücrel mekanizmaların anevrizma büyümesine ve rüptürüne neden olduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında HIF1-alfa geni baskılandığında aort çapının artış gösterdiği izlenmiştir. İnsan çalışmalarında da benzer şekilde AAA dokularında HIF1-alfa konsantrasyonunun artış gösterdiği bildirilmiştir (72).

Kronik gastrointestinal iskemi durumunda mukozal perfüzyon azalmaktadır. Helikobacter pylori gastriti, iskemik kolit, enfeksiyöz kolit ve inflamatuvar barsak hastalıklarında meydana gelen akut hipoksi nedeniyle HIF1-alfa ekspresyonunun artış gösterdiği ifade edilmiştir. HIF1-alfa seviyelerinin bu hastalıkların tanı sürecine yardımcı olabileceği bildirilmiştir (73). HIF1-alfa seviyelerini akut mezenterik iskemi hastalarında değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda HIF1-alfa seviyelerinin artış gösterdiği ifade edilmesine rağmen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (74).

2.3. ADRENOMEDULLİN

Adrenomedullin, vazoaaktif peptid hormonlarının kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) süper ailesine ait 52 amino asitli çok işlevli bir peptiddir. CGRP süper ailesinin bir üyesi olduğu için yapısal olarak intermedin, amilin, α -kalsitonin ve β -kalsitonin geniyle ilişkili peptid ile yapısal benzerlik göstermektedir. N-terminal kısmındaki disülfid bağlı halka yapısı ve amidli C-terminal kalıntısı, bu peptit ailesi için ortak bir özelliktir. Önemli bir vazodilatör potansiyele sahiptir ve ağırlıklı olarak kardiyovasküler ve lenfatik sistemde olmak üzere çeşitli düzenleyici mekanizmalarda kilit rol oynar. Etkilerini, kalsitonin reseptör benzeri reseptörün aktivasyonu yoluyla

gösterir. Adrenomedullin ilk olarak 1993 yılında bir insanın feokromositomasından izole edilmiştir. Çok sayıda çalışma, sağlık ve hastalıktaki çoklu fizyolojik rollerinin yansıttığı çeşitli doku ve organlarda yaygın bir dağılım olduğunu ortaya koymuştur. Anti-inflamatuvar, anti-apoptotik ve proliferatif özellikleri nedeniyle adrenomedullin, çeşitli patolojik koşullar altında güçlü koruyucu işlevler sergiler, ancak aynı zamanda tümör ilerlemesinde kritik bir rol oynar. Bu nedenle adrenomedullin, terapötik uygulamalarda büyük ilgi uyandırmış ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir (12).

Adrenomedullin anjiyogenezin önemli bir düzenleyicisidir. Adrenomedullin geni baskılanmış farelerin utero dönemde ciddi kardiyovasküler defektler nedeniyle ölmektedir. Adrenomedullin geni heterozigot baskılanan fareler ise yetişkin döneme kadar gelebilmesine rağmen kan basıncı yükselmektedir. Pulmoner hipertansiyon, miyokardiyal enfarktüs, kalp yetmezliği ve aterosklerotik hastalıklarda adrenomedullin seviyelerinin artış gösterdiği bildirilmiştir. Adrenomedullinin kan akışının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır, dolaşımın yanı sıra akciğer, beyin ve böbreklerin damar sisteminde güçlü bir vazodilatör olarak görev yapmaktadır. Ek olarak, vasküler yapılardaki antiapoptotik etkileri nedeniyle kardiyoprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir (75).

Fetal akciğer gelişiminde adrenomedullin ve AM1 reseptörlerinin etkili olduğu anlaşılmıştır. Yetişkinlerde adrenomedullin pulmoner vazodilatatör ve bronkodilatör etkilidir. Aynı zamanda pulmoner vasküler tonusun ayarlanmasında görevlidir. Pulmoner hipertansiyonda vasküler direnci azaltmak için adrenomedullin seviyeleri artış göstermektedir. Antifibrotik mekanizmalar aracılığıyla hipoksik pulmoner hasara karşı akciğer hücrelerini korumaktadır. Adrenomedullinin majör klerens bölgesi olduğu için akciğerler adrenomedullin metabolizmasında önemli rol oynamaktadır (76,77).

Lenfanjiyogenez ve lenfatik vasküler fonksiyonların kontrolünde görevli olduğu için adrenomedullin lenfatik sistemde önemli rol oynamaktadır. Adrenomedullin sinyal sistemi baskılanan farelerde lenf damarlarının geçirgenliğindeki artışa bağlı lenfödem görülmüştür. Yetişkinlerde adrenomedullin lenfatik endotelial bariyeri stabilize eder ve vasküler yapıların permeabilitesini idame ettirir (78,79).

Beyin dokusunda adrenomedullin nöropeptit yapıda bir haberci olarak görev yapar. Otonom ve nöroendokrin mekanizmalarda görevlidir. Beyinde otonom merkezlerde direkt üretilbileceği gibi, area postrema bölgesinden dolaşım yoluyla da beyne geçebilir. Hipotalamus-hipofiz aksının aktivasyonunda santral adrenomedullinin görevli olduğu düşünülmektedir. Ek olarak santral adrenomedullin sempatik sinir sistemini ve NO sistemini aktive etmektedir (80,81).

Adrenomedullin aynı zamanda sıvı ve elektrolit homeostazisinin önemli bir düzenleyicisidir. Renin -anjiyotensin-aldosteron sisteminde görevlidir, böbreklerden renin salınımı uyarmaktadır. Su tüketimini ve tuz alımını inhibe etmektedir. Hipofiz ve adrenal bezlerden adrenokortikotropik hormon ve aldosteron salınımı inhibe eden adrenomedullin santral bölgede ise ters etkiye sahiptir (12).

Adrenomedullinin erkek üreme sisteminde çeşitli fonksiyonları tanımlanmıştır. Testislerde sentezlenebilen adrenomedullin sperm maturasyonunda ve seminfer tübüllerin kontraksiyonunda görevli olduğu bilinmektedir. Seminal sıvıda adrenomedullin yüksek miktarda bulunmaktadır ve sperm motilitesi için gereklidir. Kadınlarda ise over hücrelerinin progesteron sentezine yardım etmektedir. Aynı zamanda endometriyum anjiyogenezi ve endotelial büyüme için gereklidir. Gebe kadınlarda plazma adrenomedullin seviyesi oldukça yüksektir. İmplantasyondan önce, erken blastositlerde ve uterus epitelinde adrenomedullin seviyesi artmaktadır (82,83).

CGRP peptid ailesinin tüm üyeleri kemik remodelinginde görevlidir. Kemik iliği makrofajlarında ve osteoklast benzeri hücrelerde adrenomedullin reseptör komponentleri bulunmaktadır. Aynı zamanda kemik oluşumu ve mineralizasyonunda görevlidir (84,85).

Gram pozitif ve negatif bakterilere karşı antimikrobiyal özellik gösteren adrenomedullin seviyesi septik şok sırasında plazma ve dokularda artış göstermektedir. Son olarak adrenomedullin farklı otokrin ve parakrin mekanizmalar aracılığıyla tümör sağ kalımını etki göstermektedir. Tümör gelişimi ve invazyonu gibi tümör gelişim aşamaları ile ilişkilendirilmiştir. Tümörün oluşturduğu hipoksik durumlarda HIF1-alfa adrenomedullin sentezini indüklemektedir (12).

Adrenomedullin adipoz dokudan salındığı için adipokin ailesine bağı olduğu ileri sür÷lmektedir. Obezlerde adrenomedullin seviyeleri artış göstermektedir. Adipositlerin farklılaşmasında görevlidir. Vazodilatatör ve antioksidan etkileri nedeniyle metabolik sendroma karşı koruyucu olduğu düşün÷lmektedir. Diyabet hastalarında kan şekeri ve ins÷lin seviyeleriyle korele olarak adrenomedullin seviyeleri artış göstermektedir (86).

Adrenomedullin çeşitli patolojilerin tanı ve değerlendirilmesinde faydalı olabilir, çünkü plazma seviyelerinin çok sayıda hastalıkta arttığı gösterilmiştir ve belirli hastalıkların şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Kardiyovasküler olayların prognozu, akut kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklarda tanısız performansı gösterilmiştir. Ayrıca iskemik inmede bir risk faktörü olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca toplum kaynaklı pnömoni ve sepsiste kısa dönem mortalitede belirleyici olduğu ifade edilmiştir (12).

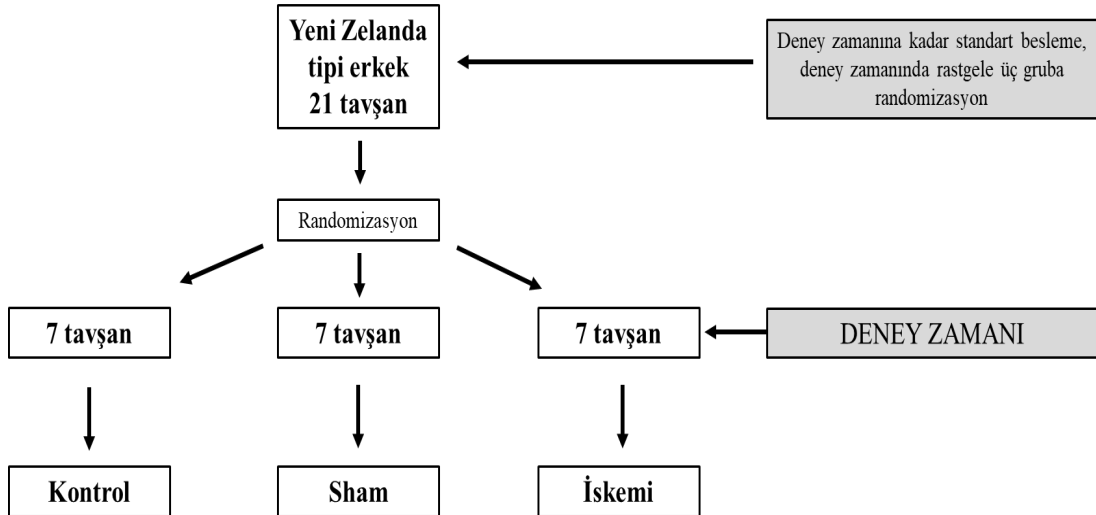
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından 22.12.2023 tarih ve 2023-057 nolu onayı ile onaylanmıştır. Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu yönergelerine uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. DENEY HAYVANLARI

Çalışmamız için gerekli hayvan sayısı G.Power ile hesaplandı. ANOVA testi için etki genişliği $f=0,75$, α hata=0,05, $1-\beta$ hata=0.80 olduğunda gruplarda 7 (kontrol=7, sham=7, iskemi=7), toplamda 21 deneğin olması gerektiği hesaplandı. Deney hayvanları Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi ve aynı laboratuvarında deney gerçekleştirildi. Deneyde Yeni Zelanda cinsi 14-18 haftalık 2,5-3,0 kg ağırlığında 21 adet erkek tavşan kullanıldı. Deney zaiyatı, hazırlık aşamasında hayvanların ölmesi gibi olumsuz durumlar için 4 tane yedek tavşan hazırlık aşamasına dahil edildi. Hayvanların deney gruplarına dahil edilme sistemi Şekil 5'te gösterildi (Şekil 1)



Şekil 5. Hayvanların deney için gruplara ayrılması

3.3. DENEY GRUPLARI VE DENEYİN YAPILIŞI

Tüm hayvanlara arka bacaklarından intramüsküler yolla 50 mg/kg Ketamin ve 15 mg/kg Xylazine verildi. Anestezi sonrasında tavşanların dorsal kulak venlerine kan alınması ve sıvı verilmesi amacıyla 26 G intraket ile damar yolu açıldı (Şekil 6).



Şekil 6. Tavşanlara deney öncesi damar yolu açılması ve 0.saat numunelerinin alınması

Kontrol grubu

Kontrol grubuna damar yolu açılması haricinde başka bir işlem yapılmadı. 0., 1., 3. ve 6. saatlerde HIF1-alfa ve adrenomedullin seviyesinin değerlendirmesi için numune alındı. Numunelerin alımında gel & clot activator (Vacusera ®) tüp (2 ml) kullanıldı.

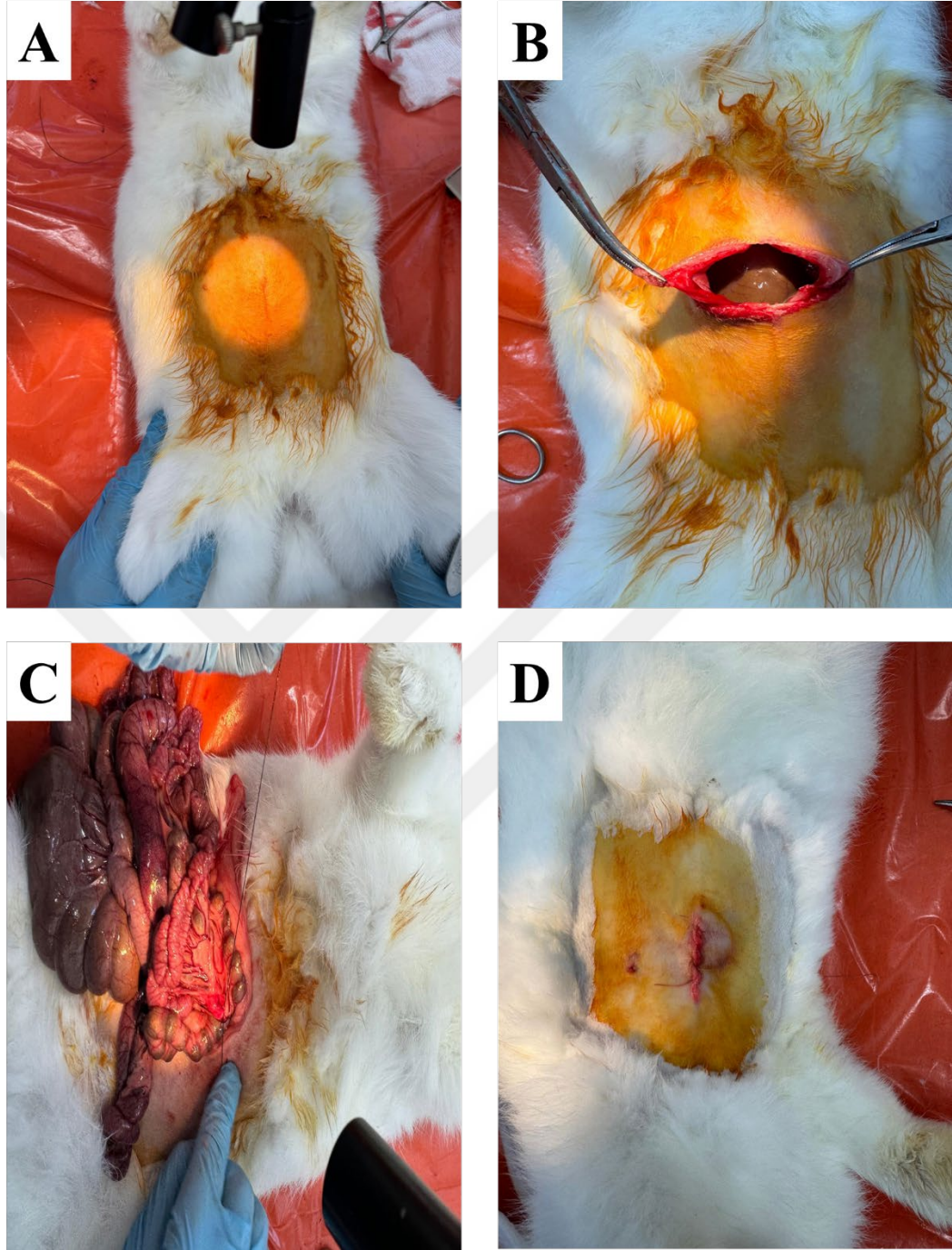
Sham grubu

0.saat numunesi alındıktan sonra 2 ml % 0,9'luk NaCl ile damar yolundan verilerek yıkama yapıldı. Kan alımını takiben deneklerin karın bölgesi tıraş edildi ve

%10 povidon iyodin ile temizlendi. Standart orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Periton geçildikten sonra karın duvarı ve periton 2/0 ipek ile tekrar suture edildi. Operasyon sonrası 1, 3 ve 6. saatlerde tekrardan 2'şer ml numune alındı. Her kan alımını takiben 2 ml % 0,9'luk NaCl damar yolundan verilerek yıkama yapıldı. Bu gruptan doku örneği alınmadı.

İskemi grubu

Sıfırıncı saat numunesi alındıktan sonra 2 ml % 0,9'luk serum damar yolundan verilerek yıkama yapıldı. Kan alımını sonrasında karın bölgesi tıraş edildi ve %10 povidon iyodin ile temizlendi. Orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. İnce bağırsak ve çekum tanımlandıktan sonra süperior mezenterik arter izole edildi ve dikkatlice ligasyonu yapıldı. Ligasyon sonrasında akut mezenterik iske mi bağırsaklarda meydana gelen solukluk ile doğrulandı. Sonrasında abdominal içerikler tekrar yerleştirilerek, periton ve karın duvarı 2/0 ipek ile suture edilerek kapatıldı. Operasyon sonrası 1, 3 ve 6. saatlerde tekrar 2'şer ml numune alındı. Her kan alımını takiben 2 ml % 0,9'luk NaCl damar yolundan verilerek yıkama yapıldı. 6 saatlik iske mi sonrasında tavşanlar yüksek doz ketamin ile sakrifiye edildi. Deneklerin sakrifikasyon sonrası histopatolojik inceleme amaçlı 10 cm'lik ileal ans eksize edilerek örnek alımı yapıldı. Örnekler serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra %10'luk formaldehit solüsyonu içine alındı. Şekil 7'de deney aşamaları gösterilmiştir.



Şekil 7. Akut mezenterik iskeminin oluşturulması

(A; abdominal bölgenin tıraş edilmesi ve %10 povidon iyodin ile cilt temizliği, B; standart orta insizyonu ile abdominal bölgenin açılması, C; Süperior mezenterik arter ligasyonu, D; orta hat insizyonunun kapatılması, Kontrol grubuna sadece intraket takılırken, sham grubuna A, B ve D işlemleri uygulandı, iskemi grubuna ise A,B, C ve D işlemleri uygulandı)

İskemi grubundaki hayvanlar deney sonrası sakriye edildikten sonra akut mezenterik iskeminin histolojik doğrulanması gerçekleştirildi. Bu amaçla orta hat insizyonu tekrar açıldı ve ileal anslardan 10 cm uzunluğunda numuneler alındı (Şekil 8).



Şekil 8. İskemi grubunda akut mezenterik iskeminin histolojik olarak doğrulanması için bağırsak anslarının tekrar açılarak doku örneklerinin alınması

3.4. ÖRNEKLERİN SAKLANMASI

Gel & clot activatör (Vacusera ®) tüpe alınan her 2 ml kan örneği, en fazla 30 dakika bekletilerek sıcaklık ayarı +4-8 santigrat derecede 4500 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Örnekler biyokimyasal değerlendirmeye kadar - 20°C’de saklandı. Histopatolojik inceleme için alınan 10 cm’lik ileal ans örnekleri serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra %10’luk formaldehit solüsyonu içinde saklandı.

3.5. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

HIF-1 alfa ve adrenomedullin düzeyleri Enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) kitleri ile çalışıldı. Bu ELISA kiti yöntem olarak kantitatif-ELISA tekniğini kullanmaktadır. Bu kitte sağlanan Mikro-elisa strip plakası, tavşan HIF-1 alfasına spesifik bir antikor ile önceden kaplanmış. Standartlar veya numuneler uygun Mikro-elisa şerit plaka kuyucuklarına eklenir ve spesifik antikorla birleştirilir. Ardından her bir Mikro-elisa strip plaka kuyucuğuna HIF-1 alfaya spesifik bir Horseradish Peroksidaz (HRP)-konjuge antikor eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanarak uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi her bir kuyucuğa eklenir. Sadece HIF-1 antikorlu içeren kuyucuklar mavi renkte görünecek ve ardından durdurma çözeltisi eklendikten sonra sarıya dönecektir. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri, Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 α konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin optik dansite değerini standart eğriyle karşılaştırarak numunelerdeki HIF-1 alfa konsantrasyonu hesaplanmaktadır. Aynı ELISA yöntemi adrenomedullin ölçümü için de kullanılmıştır. Bu ELISA kiti strip plakası, tavşan adrenomedullinine spesifik bir antikor ile önceden kaplanmış, diğer ELISA yöntemleri HIF-1 alfada olduğu gibi gerçekleşmiştir. Adrenomedullin seviyeleri boyanma sonrasında optik dansiteye göre kantitatif olarak kararlaştırılmıştır.

3.6. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Histopatolojik inceleme için eksize edilen 10 cm uzunluğundaki ileal ans materyalleri %10’luk formaldehit çözeltisinde 24 saat tespit edildikten sonra 0,5 cm uzunluğunda örneklemeler yapıldı. Örneklenen doku parçaları doku takip cihazına alındı. 14 saatlik rutin ksilol-alkol serileri içeren doku

takip aşamasından sonra parafin bloklara gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan mikrotom yardımıyla lamalar üzerine 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitlere standart Hematoksilen/Eozin boyama işlemi uygulandı. Lamel ile kapatılan kesitler Olympus BX46 ışık mikroskobu (Olympus, Tokyo, Japan) ile tek patolog tarafından incelendi. Değerlendirmede tüm preparatlar sırası ile x40, x100, x200 ve x400 büyütmede genel morfoloji açısından gözden geçirildi. İskemiye bağlı dokularda meydana gelen morfolojik hasar derecesi Chiu skorlamasına göre klasifiye edildi (87).

Chiu Skorlaması (Şekil 9)

Evre 0: Normal görünümlü mukozal villuslar

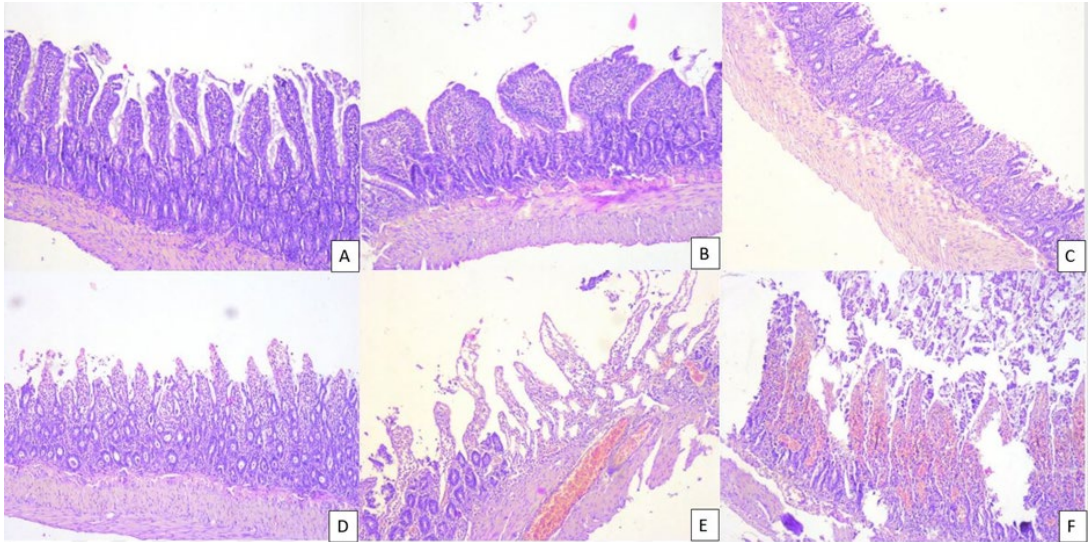
Evre 1: Yüzey epitelinde düşük düzey hidropik dejenerasyon

Evre 2: Yüzeyel villus epitel tepesinde düşük düzey nekroz

Evre 3: Villuslarda ciddi epitelyal dökülme, villus uçlarının açığa çıkması

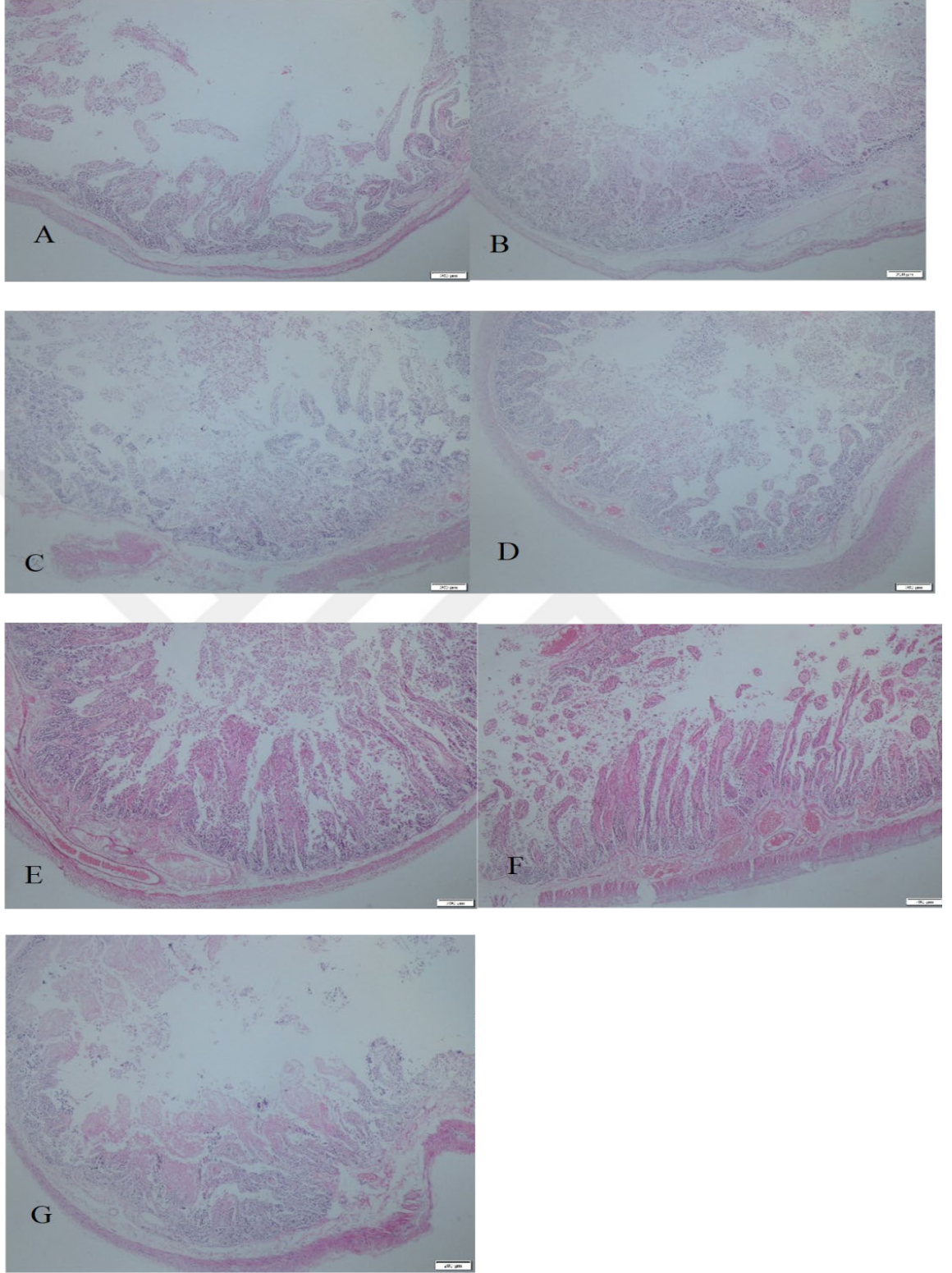
Evre 4: Villuslarda ciddi dejenerasyon, tüm katlarda mukozal nekroz

Evre 5: Transmural nekroz



Şekil 9. Chiu histopatolojik hasar skorlaması

(A:Evre 0, B:Evre 1, C:Evre 2, D:Evre 3, E:Evre 4, F:Evre 5)



Şekil 10. Deneklerin histopatolojik görüntülemeleri

(Chiu histopatolojik hasar skorlamasına göre A (Denek 1): Evre 5, B (Denek 2): Evre 5, C (Denek 3): Evre 5, D (Denek 4): Evre 5, E (Denek 5): Evre 4, F (Denek 6): Evre 4, G (Denek 7): Evre 5)

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde gösterildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler grup içinde “Bağımlı gruplarda t testi” ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler grup içinde “Wilcoxon signed rank testi” ile karşılaştırıldı. Gruplar arası HIF1-alfa ve adrenomedullin seviyelerinin karşılaştırılmasında “One Way ANOVA” ve “Kruskal Wallis testi” kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

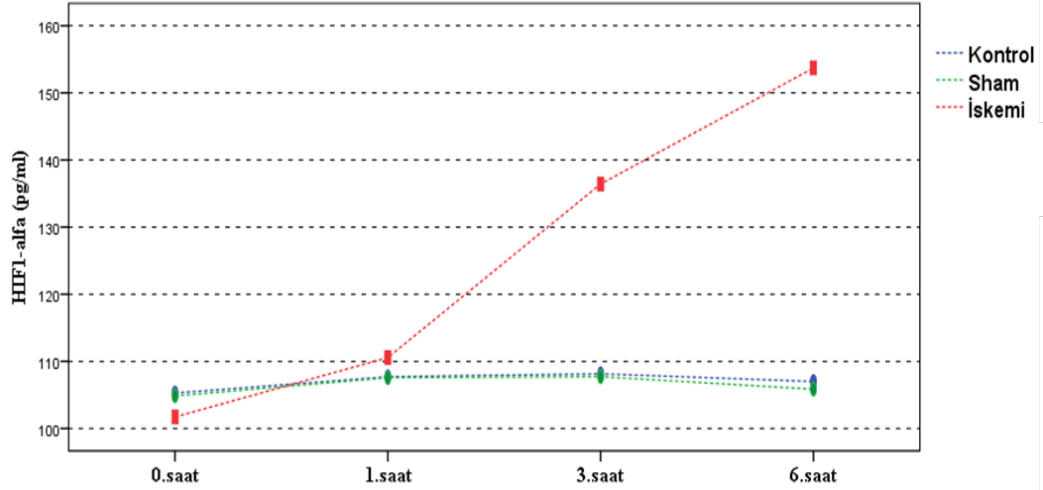
4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Kontrol, sham ve iskemi gruplarında 7'şer tavşanla çalışma gerçekleştirildi. İskemi grubunda yapılan histolojik incelemede 2 denekte evre 4 iskemi 5 denekte evre 5 iskemi olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubunda 0.saat HIF1-alfa düzeyi 105 ± 10 pg/ml, 1.saat düzeyi 107 ± 9 pg/ml, 3.saat düzeyi 108 ± 12 pg/ml, 6. saat düzeyi 107 ± 10 pg/ml idi. Sham grubunda bu değerler sırasıyla 104 ± 5 pg/ml, 107 ± 3 pg/ml, 107 ± 2 pg/ml, 105 ± 4 pg/ml, iskemi grubunda ise 101 ± 7 pg/ml, 110 ± 4 pg/ml, 136 ± 18 pg/ml, 153 ± 12 pg/ml idi.

Kontrol grubunda 0.saat adrenomedullin düzeyi $9,6 \pm 0,4$ fmol/ml, 1.saat düzeyi $9,7 \pm 0,6$ fmol/ml, 3. saat düzeyi $9,6 \pm 0,2$ fmol/ml, 6. saat düzeyi ise $9,8 \pm 0,4$ fmol/ml idi. Sham grubunda bu değerler sırasıyla $9,6 \pm 0,6$ fmol/ml, $10,0 \pm 0,4$ fmol/ml, $9,9 \pm 0,1$ fmol/ml, $10,1 \pm 0,2$ fmol/ml, iskemi grubunda ise $9,7 \pm 0,5$ fmol/ml, $11,2 \pm 0,5$ fmol/ml, $12,7 \pm 1,3$ fmol/ml, $14,9 \pm 1,4$ fmol/ml idi.

HIF1-alfa düzeylerinin değişimi grup içinde analiz edildi. Kontrol ve sham grubunda çalışma süresi boyunca HIF1-alfa düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. 0-1.saat, 0-3.sat ve 0-6.saat arasında HIF-1alfa seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. İskemi grubunda ise 0-1.saat arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken, 3.saat HIF1-alfa düzeyinin 0.saatten ($p=0,018$), 6.saat HIF1-alfa düzeyinin 0.saatten ($p=0,018$) yüksek olduğu izlendi (Şekil 11, Tablo 3).



Şekil 11. HIF1-alfa düzeylerinin grup içi değişimi

Tablo 3. Kontrol, sham ve iskemi gruplarında HIF1-alfa düzeylerinin grup içinde analizi

	HIF1-alfa (pg/ml) (Ort ± SD)				p ¹	p ²	p ³
	0.saat	1.saat	3.saat	6.saat			
Kontrol (n=7)	105 ± 10	107 ± 9	108 ± 12	107 ± 10	0,175	0,203	0,105
Sham (n=7)	104 ± 5	107 ± 3	107 ± 2	105 ± 4	0,173	0,128	0,257
İskemi (n=7)	101 ± 7	110 ± 4	136 ± 18	153 ± 12	0,090	0,018	0,018

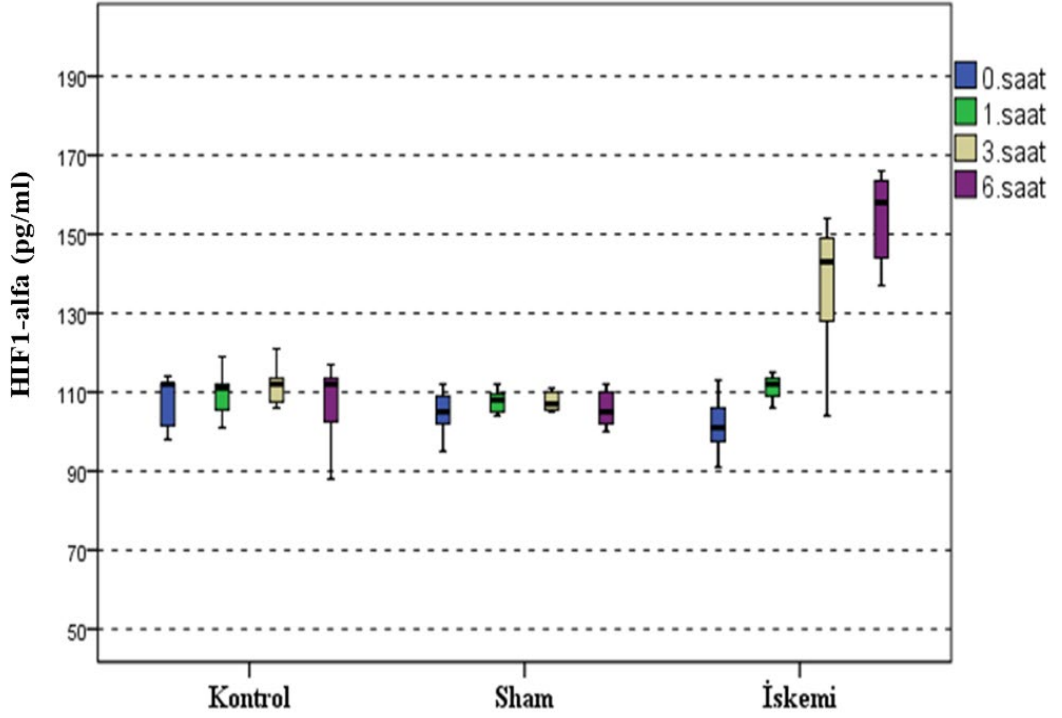
*p¹; 0.saat-1.saat, p²; 0.saat-3.saat, p³; 0.saat-6.saat

Tüm analizlerde Wilcoxon signed tank testi kullanıldı

HIF1-alfa düzeyleri gruplar arasında analiz edildi. Kontrol, sham ve iskemi grupları arasında 0.saat ve 1.saat HIF1-alfa düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken, 3.saat (p=0,001) ve 6.saat (p<0,001) HIF1-alfa düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Post-hoc analizlerde, iskemi grubunun 3.saat HIF1-alfa seviyelerinin kontrol (p=0,002) ve sham (p=0,002) gruplarından daha yüksek olduğu izlendi. Benzer şekilde, iskemi grubunun 6.saat HIF1-alfa seviyeleri kontrol (p<0,001) ve sham (p<0,001) gruplarından daha istatistiksel olarak yüksekti (Şekil 12, Tablo 4).

Gruplar arasında ΔHIF1-alfa seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p=0,001). İkili analizlerde, iskemi grubunda izlenen HIF1-alfa seviyesindeki değişimin sham grubundan (p=0,002) ve kontrol grubundan (p=0,002)

istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlendi. Ancak kontrol ve sham, grupları arasında Δ HIF1-alfa açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4).



Şekil 12. Gruplar arasında HIF1-alfa düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında Δ 2HIF1-alfa ($p=0,010$) ve Δ 3HIF1-alfa ($p=0,001$) seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. İkili analizlerde, iskemi grubundaki 3.saat-0.saat arasındaki HIF1-alfa seviyesindeki değişimin kontrol ($p=0,007$) ve sham ($p=0,012$) grubundan daha yüksek olduğu, ancak kontrol ve sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. İskemi grubunda izlenen 6.saat-0.saat arasındaki HIF1-alfa seviyesindeki değişimin sham grubundan ($p=0,002$) ve kontrol grubundan ($p=0,002$) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlendi. Ancak kontrol ve sham, grupları arasında Δ HIF1-alfa açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4).

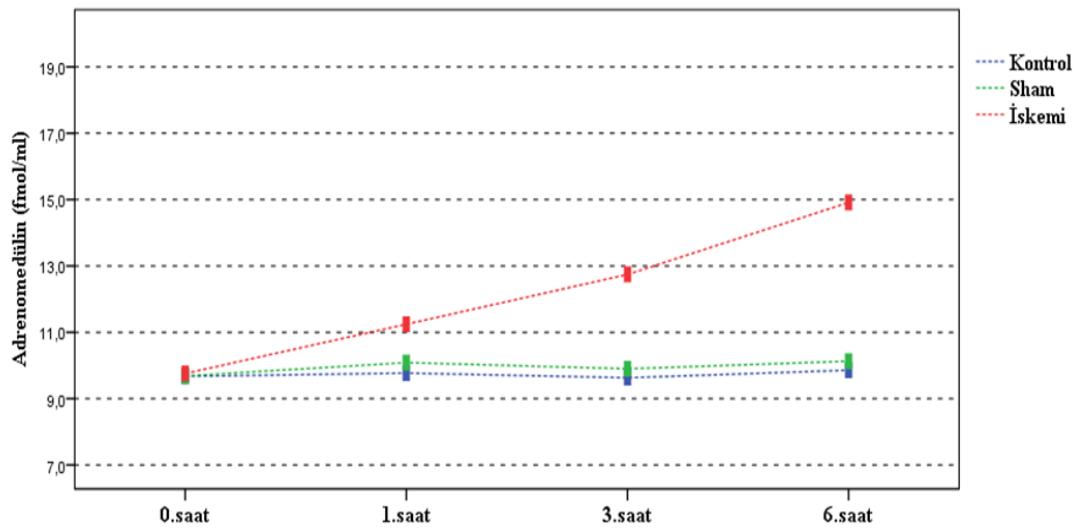
Tablo 4. HIF1-alfa düzeylerinin gruplar arası analizi

	Kontrol (n=7)	Sham (n=7)	İskemi (n=7)	p değeri
HIF1-alfa	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	
0.saat	105 ± 10	104 ± 5	101 ± 7	0,694
1.saat	107 ± 9	107 ± 3	110 ± 4	0,633
3.saat	108 ± 12	107 ± 2	136 ± 18	0,001
6.saat	107 ± 10	105 ± 4	153 ± 12	<0,001
Δ1HIF1-alfa*	3 (-2-7)	4 (-4-10)	11 (-8-24)	0,258
Δ2HIF1-alfa*	2 (-3-8)	3 (-4-10)	43 (2-56)	0,010
Δ3HIF1-alfa*	1 (-2-5)	0 (-1-6)	58 (24-75)	0,001

HIF1-alfa; Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa, Δ1HIF1-alfa; 1.saat-0.saat arasındaki, Δ2HIF1-alfa; 3.saat-0.saat arasındaki, Δ3HIF1-alfa; 6.saat-0.saat arasındaki HIF1-alfa düzeyindeki değişim

*Median (min-max), Kruskal Wallis testi, diğer analizlerde ANOVA testi kullanıldı

Adrenomedullin düzeyi grup içinde analiz edildi. Kontrol ve sham gruplarında hiçbir zaman noktasında adrenomedullin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi. 6.saat adrenomedullin düzeyi ile 0. saat adrenomedullin düzeyleri benzer seviyedeydi. İskemi grubunda 1.saat adrenomedullin düzeyi 0.saat seviyesinden ($p=0,007$), 3.saat düzeyi 0.saat seviyesinden ($p=0,018$), 6.saat düzeyi 0.saat düzeyinden ($p=0,018$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. İskemi grubunda adrenomedullin düzeyi 6.saatte kadar düzenli olarak artış göstermişti (Şekil 13, Tablo 5).



Şekil 13. Adrenomedullin düzeylerinin grup içi değişimi

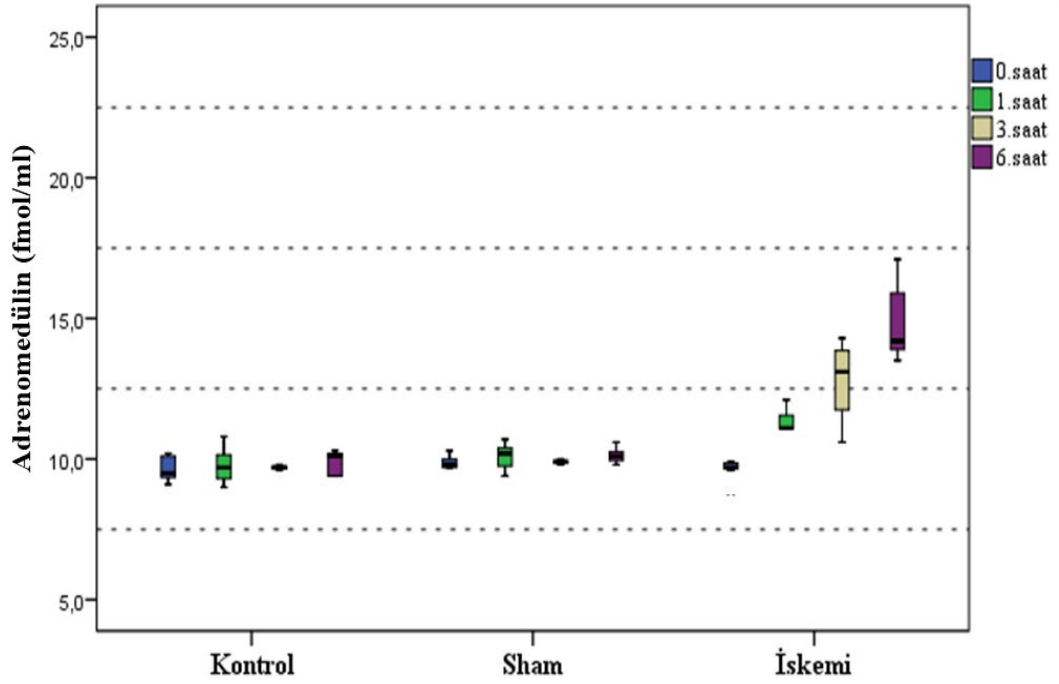
Tablo 5. Kontrol, sham ve iskemi gruplarında adrenomedullin düzeylerinin grup içinde analizi

Adrenomedullin (fmol/ml) (Ort ± SD)							
	0.saat	1.saat	3.saat	6.saat	p ¹	p ²	p ³
Kontrol (n=7)	9,6 ± 0,4	9,7 ± 0,6	9,6 ± 0,2	9,8 ± 0,4	0,497	0,932	0,059
Sham (n=7)	9,6 ± 0,6	10,0 ± 0,4	9,9 ± 0,1	10,1 ± 0,2	0,248	0,465	0,207
İskemi (n=7)	9,7 ± 0,5	11,2 ± 0,5	12,7 ± 1,3	14,9 ± 1,4	0,018	0,018	0,018

*p¹; 0.saat-1.saat, p²; 0.saat-3.saat, p³; 0.saat-6.saat
Wilcoxon signed tank test ve eşlerde t testi kullanıldı

Adrenomedullin düzeyleri gruplar arasında analiz edildi. Kontrol, sham ve iskemi grupları arasında 0.saat adrenomedullin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken, 1.saat (p<0,001), 3.saat (p<0,001) ve 6.saat (p<0,001) adrenomedullin düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Post-hoc analizlerde, iskemi grubunun 1.saat adrenomedullin düzeyinin kontrol (p<0,001) ve sham (p=0,004) grubundan daha istatistiksel olarak yüksek olduğu izlendi. Benzer şekilde iskemi grubunun 3.saat ve 6.saat adrenomedullin düzeyleri kontrol ve sham gruplarından istatistiksel olarak daha yüksekti (tüm analizlerde p<0,001). Ancak kontrol ve sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 13, Tablo 6).

Gruplar arasında Δ1Adrenomedullin (p=0,034), Δ2Adrenomedullin (p=0,002) ve Δ3Adrenomedullin (p=0,001) seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. İkili analizlerde, iskemi grubunun 1.saat-0.saat adrenomedullin seviyesindeki değişimin kontrol (p=0,015) grubundan daha istatistiksel olarak yüksek olduğu görüldü. Ancak diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. İskemi grubunun 3.sat-0.saat adrenomedullin seviyesindeki değişimin kontrol (p=0,002) ve sham grubundan (p=0,004) daha istatistiksel olarak yüksek olduğu izlendi. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Son olarak, İskemi grubunda izlenen 6.saat-0.saat arasındaki adrenomedullin seviyesindeki değişimin sham grubundan (p=0,002) ve kontrol grubundan (p=0,002) daha yüksek olduğu izlendi. Ancak kontrol ve sham, grupları arasında ΔAdrenomedullin seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 6).



Şekil 14. Gruplar arasında adrenomedullin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Adrenomedullin düzeylerinin gruplar arası analizi

	Kontrol (n=7)	Sham (n=7)	İskemi (n=7)	p değeri
Adrenomedullin (fmol/ml)	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	
0.saat	9,6 ± 0,4	9,6 ± 0,6	9,7 ± 0,5	0,952
1.saat	9,7 ± 0,6	10,0 ± 0,4	11,2 ± 0,5	<0,001
3.saat	9,6 ± 0,2	9,9 ± 0,1	12,7 ± 1,3	<0,001
6.saat	9,8 ± 0,4	10,1 ± 0,2	14,9 ± 1,4	<0,001
Δ1Adrenomedullin (fmol/ml)*	0,1 (-0,7-0,7)	0,3 (-0,4-1,9)	1,5 (0,3-3,2)	0,034
Δ2Adrenomedullin (fmol/ml)*	-0,3 (-0,5-0,6)	0 (-0,4-1,6)	3,8 (0,8-4,6)	0,002
Δ3Adrenomedullin (fmol/ml)*	0,1 (0-0,6)	0,1 (0-2,3)	4,6 (2,8-7,3)	0,001

Δ1adrenomedullin; 1.saat-0.saat arasındaki, Δ2adrenomedullin; 3.saat-0.saat arasındaki, Δ3adrenomedullin; 6.saat-0.saat arasındaki adrenomedullin düzeyindeki değişim

*Median (min-max), Kruskal Wallis testi, diğer analizlerde ANOVA testi kullanıldı

5. TARTIŞMA

Bağırsakların kan akımındaki bozulmayla birlikte iskemiyle sonuçlanan akut mezenterik iskemi abdominal ağrının yaygın bir nedeni olmamasına rağmen, erken tanınmadığında ve tedavi edilmediğinde yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Hastaların sıklıkla ilk başvuru yeri olan acil servisler erken tanı açısından stratejik öneme sahiptir (5,88). Hastalığın ileri yaşta daha yaygın olması, spesifik fizik muayene bulgularının olmaması, izlenen bulguların ise yanlış yorumlanabilmesi nedeniyle akut mezenterik iskeminin erken tanısall süreçlerinin geliştirilmeye ihtiyacı vardır (89). Tanıda kullanılan BT anjiyografi gibi modalitelerin renal fonksiyonlara göre yapılabilmesi tanısall sürecin önündeki bir diğer engeldir. BT görüntülemesinde pnömatozisin bir görüntüleme bulgusu yerine akut mezenterik iskemiye özgü bir bulgu olarak yorumlanması veya eşlik eden adinamik ileusun benign bir bulgu olarak dikkate alınması gerçek tanının atlanmasına veya gecikmesine neden olabilir (90). Daha önce laktat, heparin-bağlayıcı protein, iskemi-modifiye albumin, d-dimer, intestinal yağ asidi bağlayıcı protein ve alfa-glutasyon gibi belirteçler değerlendirilmiş, ancak daha iyi bir tanı hassasiyeti için çalışmalar devam etmektedir (6,7,91-93). Çalışmamızda bu nedenle erken hipoksi göstergesi olan HIF-1 alfa ile vazodilatasyonla ilişkili olan adrenomedullinin tanısall önemi akut mezenterik iskemi modelinde değerlendirildi.

İskemi grubunda HIF-1 seviyesinin 1.saatten sonra yükselmeye başlaması ve 6.saate kadar yükselmeye devam etmesi akut mezenterik iskeminin erken tanısında HIF-1 alfanın kullanılabileceğine işaret etmekteydi. Kontrol ve sham gruplarında HIF-1 seviyelerinin değişmezken, iskemi grubunda farklılığın izlenmesi HIF-1 alfa seviyelerinin hipoksiye duyarlı olduğunu ve tanısall önemi olabileceğini göstermekteydi. HIF-1 alfa düzeylerinin iskemi grubunda yüksek olması, akut mezenterik iskeminin erken tanısında kullanılabileceğine işaret etmekteydi. Sınırlı sayıda hayvan çalışmasında (94) ve klinik çalışmada HIF-1 alfanın intestinal iskemiyle ilişkisi değerlendirilmiştir (73,74). Bu çalışmaların hepsinde bulgularımıza benzer şekilde HIF-1 alfa seviyelerinin intestinal iskemi varlığında artış gösterdiği ifade edilmiştir.

Kanan ve ark'nın (94) çalışmasında 45 dk izole süperior mezenterik arter oklüzyonu sonrasında 3 saat reperfüzyon oluşturularak intestinal iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturulmuştur. Sonrasında ise HIF-1 alfa düzeyleri değerlendirilmiştir. Sham grubunda ise abdomen açılmış ancak oklüzyon gerçekleştirilmeden kapatılmıştır. Çalışma sonucunda iskemi grubunda HIF-1 alfa düzeylerinin sham grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür. Histopatolojik incelemede HIF-1 alfa düzeylerinin aynı zamanda bağırsak bariyerinin bozulması ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Kurt ve ark'nın (74) 2022 yılında yaptığı çalışmada acil servise başvuran akut mezenterik iskemi, abdominal ağrı ve sağlıklı kontrol gruplarında HIF-1 alfa seviyesi değerlendirilmiştir. Akut mezenterik iskemi hastalarında HIF-1 alfa seviyesinin abdominal ağrı ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiş, HIF-1 alfanın akut mezenterik iskemisinin erken tanısında kullanılabileceği ifade edilmiştir.

Akut mezenterik iskemiden farklı olarak yine hipoksiyle karakterize olan çeşitli inflamatuvar intestinal hastalıklarda HIF-1 alfa seviyeleri değerlendirilmiş ve benzer sonuçlar bildirilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogeneğinde HIF-1 alfa önemli rol oynamaktadır. Hem klinik çalışmalarda hem de hayvan modellerinde inflamatuvar bağırsak hastalıklarında HIF-1 alfanın önemli gösterilmiştir (95,96). Harki ve ark'nın (73) çalışmasında *helicobakter pylori* gastriti, iskemik kolit, enfeksiyöz kolit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan 61 hasta (kronik gastroitnestnial iskemi grubu) ile 22 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. HIF-1 alfa düzeyleri çalışmamızdan farklı olarak immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada kronik gastrointestinal iskemi grubunda kontrol grubuna kıyasla HIF-1 alfa açısından daha fazla pozitif boyanan hasta olduğu görülmüştür. Xu ve ark (97) ise ülseratif kolit hastalarında HIF-1 alfa seviyelerini değerlendirmiştir. Aktif ülseratif kolit hastalarında serum HIF-1 alfa düzeylerinin remisyondaki hastalardan ve kontrol grubundan daha yüksek olduğunu, bu nedenle HIF-1 alfanın ülseratif kolit patogeneğinde önemli rol oynadığını ve hastalık aktivitesi için kullanılabileceğini bildirmiştir. Çalışmamızda ise akut mezenterik iskemi modeli değerlendirilmiştir. Bu bulgular ışığında HIF-1 alfa'nın sadece akut mezenterik iskemide değil, aynı zamanda inflamasyon ve iskekiye karakterize diğer gastrointestinal problemlerde de yükselebileceği söylenebilir. Akut mezenterik iskemi

tanısında HIF-1 alfanın tek başına kullanılmasından ziyade, öykü, fizik muayene ve görüntüleme bulgularıyla kombine edilmesi daha sağlıklı sonuçlar verebilir.

Çalışmamızda HIF-1 alfa seviyeleri iskemi grubunda 3.saatten itibaren diğer gruplardan anlamlı farklılık göstermekteydi. Bulgularımız HIF-1 alfanın çok erken dönemde kullanışlı olmadığını göstermekteydi. Ancak akut mezenterik iskemi hastalarının çoğunda semptom başlangıcından hastaneye başvurusu arasında gecikmeler oluyor (98). Bu nedenle hastaların genellikle başvuru sırasında HIF-1 alfa seviyelerinin yükseleceği söylenebilir. Ancak klinik çalışmalarda akut mezenterik iskemi hastalarında HIF-1 alfa düzeylerinin zamansal ilişkisi ve tanısıl öneminin gösterilmesi gerekmektedir.

HIF-1 alfanın iskemiye duyarlı olduğu, iskemi durumunda hızlı yanıt verdiği bilinmektedir. İntestinal epitelyal hücre bariyeri gerekli besin maddeleri ve sıvıların transportuna izin verirken, zararlı luminal ajanların girişini engellemektedir. Akut mezenterik iskemide doku oksijen seviyesinin azalması epitelyal bariyeri ortadan kaldırarak hipoksik bir ortam oluşturmaktadır. Hipoksiye karşı fonksiyonel, vasküler ve metabolik adaptasyonlar ise HIF-1 alfa aktivasyonuna neden olmaktadır. HIF-1 alfa aktivasyonu ise hücre metabolizması ve sağ kalımı için gerekli enerji üretimi ve oksijen absorpsiyonunun alternatif yollarını tetiklemektedir. Bu nedenle hipoksi durumunda ortaya çıkan HIF-1 alfa yanıtı aslında bir savunma mekanizmasıdır (99-102).

HIF-1 alfa seviyelerine benzer şekilde çalışmamızda iskemi grubunda adrenomedullin seviyelerinin de artış gösterdiği, bu artışın kontrol ve sham grubundan daha yüksek olduğu izlendi. İskemi grubunda 1.saatten itibaren adrenomedullin seviyesi diğer gruplardan daha yüksek seyretmişti. Adrenomedullin hakkında yapılan çalışmalar intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarı oluşturulduktan sonra terapötik amaçla uygulanan adrenomedullin sonuçlarına odaklanmaktadır (103-105). Çalışmamızda ise süperior mezenterik arterin tam oklüze edilerek oluşturulan akut mezenterik iskemi modelinde adrenomedullinin terapötik amaçtan ziyade erken tanı potansiyeli değerlendirilmiştir.

Zhang ve ark'nın (103) çalışmasında ratlarda intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarı oluşturulmuş ve sonrasında farklı dozajlarda adrenomedullin ve adrenomedullin

bağlayıcı protein infüzyonu yapılmıştır. Tedaviden 4 saat sonra değerlendirildiğinde tedavi uygulanan ratlarda pro-inflamatuvar sitokin seviyelerinin daha düşük olduğu izlenmiştir. Higuchi ve ark (104) yaptığı benzer bir çalışmada ratlarda intestinal iskemi/reperfüzyon modeli oluşturulmuş, sonrasında tedavi için verilen adrenomedullin ve adrenomedullin bağlayıcı protein infüzyonu sonrasında intestinal mukozal hiperpermeabilitenin azaldığını gösterilmiştir. İntestinal iskeminin önemli bir bileşeni olması nedeniyle adrenomedullin ve bağlayıcı proteinin tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir. Oyar ve ark'nın (106) 2022 yılında yaptığı çalışmada benzer şekilde adrenomedullin uygulanmasının deneysel oluşturulan intestinal ve uzak organ hasarını engelleyebileceği bildirilmiştir. Dwivedi ve ark'nın (105) çalışmasında ratlarda oluşturulan intestinal iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası uygulanan adrenomedullin ve adrenomedullin bağlayıcı protein sonrasında proinflamatuvar sitokin seviyesinin gerilediği, iskemi/reperfüzyon hasarına bağlı ortaya çıkan akciğer hasarının azaldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak akut mezenterik iskemi modelinde adrenomedullin seviyelerinin artış gösterdiği, terapötik amaçlardan ziyade akut mezenterik iskeminin erken tanısında kullanılabileceği gösterildi. Akut mezenterik iskemi modelinde süperior mezenterik arter oklüzyonu geri açılmazken, iskemi/reperfüzyon modelinde sıklıkla 15-45 dk sonra açılarak reperfüzyon hasarı oluşturulmaktadır. Non-oklüzif mezenterik iskemide iskemi/reperfüzyon hasarı önemli olmasına rağmen, özellikle süperior arterin tam oklüzyonu prognozu kötü olan klinik akut mezenterik iskemiye daha iyi yansıtmaktadır (107).

Adrenal medulla, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve miyokard hücreleri gibi çok sayıda hücre tarafından üretilen adrenomedullinin bilinen en önemli fizyolojik özellikleri vazodilatasyon ve natriürezdir. Gastrointestinal sistem üzerinde endotel bariyer fonksiyonları desteklemekte, mukozal savunma hattına katkı sağlamaktadır (108). Splanchnik kan akımındaki azalma adaptasyon mekanizmaları sayesinde belirli bir orana kadar tolere edilmektedir. Kan akımı azaldığında kollateral dolaşım ve damarların vazodilatasyonu sayesinde azalan kan akımı tolere edilmektedir. Ancak adaptif mekanizmalar yetersiz kaldığında vazokonstriksiyonla birlikte geri dönüşü olmayan iskemi ve nekroz ortaya çıkmaktadır (32). Akut mezenterik iskemi hastalarında vazopresörler intestinal iskemiye şiddetlendirerek

mezenterik dolaşımı daha fazla bozmaktadır. Ayrıca kritik hastalarda vazopresör kullanımı sonrasında gelişen akut mezenterik iskemi olguları bildirilmiştir (109- 111). Mezenterik iskemide adrenomedullin seviyelerinin artması hem akut mezenterik iskemi patofizyolojisinde rolü olduğunda hem de terapötik açıdan bir önemi olabileceğine işaret etmektedir.

Akut mezenterik iskemide sağ kalım erken tanı ve erken tedaviyle yakın ilişkilidir. Özellikle tedavinin gecikmesi mortaliteyi arttırmaktadır. Tedavinin önündeki en büyük engel ise tanının gecikmesidir (66,112). Magnus ve ark'nın (89) çalışmasında acil servise başvuran akut mezenterik iskemi hastalarında mortalite ile ilişkili faktörler değerlendirilmiştir. Çalışmada erken tanıya olanak sağlayan sistematik bir protokolün olmaması nedeniyle cerrahi tedavinin uzun süre gecikmesi nedeniyle akut mezenterik iskeminin yüksek mortaliteye sahip olduğu ifade edilmiştir. Acil servise başvuran akut mezenterik iskemi hastalarında, özellikle ileri yaş, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık varlığı veya vazokonstriktör ilaç kullanımı gibi risk faktörleri varlığında tanısız süreçte HIF-1 alfa ve adrenomedullin seviyelerinin eklenmesi ile erken tanı ve dolayısıyla erken tedavi başarılarak hastaların prognozu iyileştirilebilir.

Çalışmamızın belirli kısıtlılıkları vardı. Tavşanlarda akut mezenterik iskemi modeli kullandığımız çalışmamızın sonuçları klinik çalışmalarla doğrulanmalıdır. Ek olarak, HIF-1 alfa ve adrenomedullin seviyeleri hipoksiye neden olan inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi diğer patolojilerden etkilenebilir. HIF-1 alfa ve adrenomedullin seviyelerinin akut mezenterik iskemide spesifik olmaması tanısız süreci etkileyebilir. Akut mezenterik iskemi ve ayırıcı tanısında yer alan hastalıkların karşılaştırıldığı çalışmalarla HIF-1 alfa ve adrenomedullinin tanısız performansı değerlendirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut mezenterik iskemide erken tanı için d-dimer ve laktat gibi belirteçler incelenmiş olmasına rağmen yeterli tanısal performansa ulaşamamıştır. Akut mezenterik iskemi patogeneğinde intestinal hipoksi ve vazodilatasyonun önemli olmasından yol çıkarak yaptığımız çalışmada mezenterik iskemi oluşturulan tavşanlarda hipoksiye duyarlı HIF-1 alfa ve vazodilatasyona duyarlı adrenomedullin seviyelerinin erken dönemde kontrol ve sham gruplarına kıyasla yükseldiği izlendi. Adrenomedullin ve HIF-1 alfanın akut mezenterik iskeminin erken tanısında kullanılabileceği düşünüldü.

Akut mezenterik iskemi mortalitesi erken tanı ile azaltılabilir. Öykü, muayene ve laboratuvar bulgularına HIF-1 alfa ve adrenomedullin seviyelerinin entegre edilmesi erken tanıyı kolaylaştırabilir. Klinik çalışmalarla bulgularımız doğrulanarak, acil servise başvuran hastalarda HIF-1 alfa ve adrenomedullinin tanısal performansı, erken tanı üzerindeki etkisi ve sağ kalımla ilişkisi değerlendirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Oehler H, Eichler K, Derwich W, Schnitzbauer AA, Schreckenbach T. Epidemiology and diagnostics of mesenteric ischemia. *Chirurgie*. 2024;95(5):347-52.
2. Stewart B, Khanduri P, McCord C, et al. Global disease burden of conditions requiring emergency surgery. *Br J Surg* 2014;101:9–22.
3. Fuglseth H, Søreide K, Vetthus M. Acute mesenteric ischaemia. *Br J Surg*. 2023;110(9):1030-4.
4. Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2017;12:38.
5. Bala M, Catena F, Kashuk J, et al. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2022;17(1):54.
6. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, et al. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2013;20(11):1087-100.
7. Zafirovski A, Zafirovska M, Kuhelj D, Pintar T. The Impact of Biomarkers on the Early Detection of Acute Mesenteric Ischemia. *Biomedicines*. 2023;12(1):85.
8. Memet O, Zhang L, Shen J. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia. *Ann Transl Med*. 2019;7(16):394.
9. Nuzzo A, Guedj K, Curac S, et al. Accuracy of citrulline, I-FABP and D-lactate in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Sci Rep*. 2021;11(1):18929.
10. Pezzuto A, Carico E. Role of HIF-1 in Cancer Progression: Novel Insights. A Review. *Curr Mol Med*. 2018;18(6):343-51.
11. Malekan M, Ebrahimzadeh MA, Sheida F. The role of Hypoxia-Inducible Factor-1alpha and its signaling in melanoma. *Biomed Pharmacother*. 2021;141:111873.
12. Schönauer R, Els-Heindl S, Beck-Sickinger AG. Adrenomedullin - new perspectives of a potent peptide hormone. *J Pept Sci*. 2017;23(7-8):472-85.

13. Florim S, Almeida A, Rocha D, Portugal P. Acute mesenteric ischaemia: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2018;9(5):673-82.
14. Walker TG. Mesenteric vasculature and collateral pathways. *Semin Intervent Rad*. 2009; 26:167.
15. Garzelli L, Ben Abdallah I, Nuzzo A, et al. Insights into acute mesenteric ischaemia: an up-to-date, evidence-based review from a mesenteric stroke centre unit. *Br J Radiol*. 2023;96(1151):20230232.
16. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, et al. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Large Intestine. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/>.
17. Collins JT, Nguyen A, Badireddy M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine. [Updated 2024 Apr 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459366/>.
18. Bazira PJ. Anatomy of the small intestine. *Surgery*. 2023; 41(7): 389-96.
19. Sardar P, White CJ. Chronic mesenteric ischemia: Diagnosis and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;65:71-75.
20. Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (part I) - Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(1):15-25.
21. Gupta S, Hyder S. Acute Mesenteric Ischemia. In: Ferri's Clinical Advisor. 2024; 48:12-48.
22. Kase K, Reintam Blaser A, Tamme K, et al. Epidemiology of Acute Mesenteric Ischemia: A Population-Based Investigation. *World J Surg*. 2023;47(1):173-81.
23. Tamme K, Reintam Blaser A, Laisaar KT, et al. Incidence and outcomes of acute mesenteric ischaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(10):062846.

24. Khan A, Hsee L, Mathur S, Civil I. Damage-control laparotomy in nontrauma patients: review of indications and outcomes. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(3):365–8.
25. Kärkkäinen JM, Lehtimäki TT, Manninen H, et al. Acute mesenteric ischemia is a more common cause than expected of acute abdomen in the elderly. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(8):1407–14.
26. Zettervall SL, Lo RC, Soden PA, et al. Trends in Treatment and Mortality for Mesenteric Ischemia in the United States from 2000 to 2012. *Ann Vasc Surg.* 2017;42:111-19.
27. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med* 2016; 374:959.
28. van Petersen AS, Kolkman JJ, Meerwaldt R, et al. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow. *J Vasc Surg.* 2014;60(1):111-9.
29. Bertoni S, Ballabeni V, Barocelli E, Tognolini M. Mesenteric ischemia-reperfusion: an overview of preclinical drug strategies. *Drug Discov Today.* 2018;23(7):1416-25.
30. Jawa RS, Quist E, Boyer CW, Shostrom VK, Mercer DW. Mesenteric ischemia-reperfusion injury up-regulates certain CC, CXC, and XC chemokines and results in multi-organ injury in a time-dependent manner. *Eur Cytokine Netw.* 2013;24(4):148-56.
31. Theodore S, Xia T, Saillant N. Intestinal Ischemia - Etiology and Foundational Concepts. *NEJM Evid.* 2024;3(3):2300266.
32. Tendler DA, Lamont JT. Overview of intestinal ischemia in adults. In: UpToDate. AD: 31.12.24. .
33. Hundscheid IH, Grootjans J, Lenaerts K, et al. The Human Colon Is More Resistant to Ischemia-reperfusion-induced Tissue Damage Than the Small Intestine: An Observational Study. *Ann Surg* 2015; 262:304.
34. Greenwald DA, Brandt LJ. Colonic ischemia. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27:122.

35. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg.* 2010;23(1):4-8.
36. Zettervall SL, Schermerhorn ML. Acute Mesenteric Ischemia: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Evaluation, and Management. In: *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, Chapter. 2023; 133: 1746-59.
37. Ryer EJ, Kalra M, Oderich GS, Duncan AA, Gloviczki P, Cha S, Bower TC. Revascularization for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2012;55(6):1682-9.
38. Scallan OH, Duncan AA. Current Approaches for Mesenteric Ischemia and Visceral Aneurysms. *Surg Clin North Am.* 2023;103(4):703-31.
39. Oderich GS, Tallarita T, Gloviczki P, Duncan AA, Kalra M, Misra S, Cha S, Bower TC. Mesenteric artery complications during angioplasty and stent placement for atherosclerotic chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2012;55(4):1063-71.
40. Moore HB, Moore EE, Lawson PJ, et al. Fibrinolysis shutdown phenotype masks changes in rodent coagulation in tissue injury versus hemorrhagic shock. *Surgery.* 2015;158:386–392.
41. Kühn F, Schiergens TS, Klar E. Acute Mesenteric Ischemia. *Visc Med.* 2020;36(4):256-62.
42. Luther B, Mamopoulos A, Lehmann C, Klar E. The Ongoing Challenge of Acute Mesenteric Ischemia. *Visc Med.* 2018;34(3):217–23.
43. Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ, et al. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. *J Vasc Surg.* 2002;35:445–52.
44. Acosta S, Nilsson T. Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33(4):355-61.
45. Karkkainen JM, Lehtimäki TT, Saari P, et al. Endovascular therapy as a primary revascularization modality in acute mesenteric ischemia. *Cardiovasc Interv Radiol* 2015;38(5):1119.

46. van den Heijkant TC, Aerts BAC, Teijink JA, Buurman WA, Luyer MDP. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol* 2013;19(9): 1338-41.
47. Hawthorn BR, Ratnam LA. Acute mesenteric ischaemia: imaging and intervention. *Clin Radiol*. 2020;75(5):19-28.
48. Yu H, Kirkpatrick IDC. An Update on Acute Mesenteric Ischemia. *Can Assoc Radiol J*. 2023;74(1):160-71.
49. Prakash VS, Marin M, Faries PL. Acute and Chronic Ischemic Disorders of the Small Bowel. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(6):27.
50. Monita MM, Gonzalez L. Acute Mesenteric Ischemia. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431068/>.
51. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):000567.
52. Bomberg H, Groesdonk HV, Raffel M, et al. Vasopressin as therapy during nonocclusive mesenteric ischemia. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(3):813–9.
53. Auchet T, Regnier MA, Girerd N, Levy B. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):43.
54. Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, Mariani D, Martinez I, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(2):253–70.
55. Nuzzo A, Maggiori L, Paugam-Burtz C, et al. Oral antibiotics reduce intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):348–51.
56. Karkkainen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (Part II) - vascular and endovascular surgical approaches. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(1):27–38.

57. Salsano G, Salsano A, Sportelli E, et al. What is the best revascularization strategy for acute occlusive arterial mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(1):27–3.
58. Gnanapandithan K, Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(4):17.
59. Bhagirath Desai A, Sandeep Shah D, Jagat Bhatt C, et al. Measurement of the distance and angle between the aorta and superior mesenteric artery on CTscan: values in Indian population in different BMI categories. *Indian J Surg*. 2015;77(2):614–7.
60. Ogi K, Sanui M, Iizuka Y, et al. Successful treatment of nonocclusive mesenteric ischemia after aortic valve replacement with continuous arterial alprostadil infusion: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017;35:8-11.
61. Weber DG, Bendinelli C, Balogh ZJ. Damage control surgery for abdominal emergencies. *Br J Surg*. 2014;101(1):109–18.
62. Acosta S, Kärkkäinen J. Open abdomen in acute mesenteric ischemia. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019;51(2):159-62.
63. Palffy A. Acute mesenteric ischaemia—Challenging the multidisciplinary emergency service. *Reviews in Vascular Medicine*. 2015; 3: 10-15.
64. Inderbitzi R, Wagner HE, Seiler C, Stirnemann P, Gertsch P. Acute mesenteric ischaemia. *Eur J Surg*. 1992;158:123–126.
65. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, et al. Systematic review of survival after acute mesenteric ischemia according to aetiology. *Br J Surg*. 2004;91:17–27.
66. Otto CC, Czigany Z, Heise D, et al. Prognostic Factors for Mortality in Acute Mesenteric Ischemia. *J Clin Med*. 2022;11(13):3619.
67. Chou EL, Wang LJ, McLellan RM, et al. Evolution in the Presentation, Treatment, and Outcomes of Patients with Acute Mesenteric Ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2021;74:53-62.
68. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1alpha. *Cell Death Differ*. 2008;15(4):621-7.

69. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med*. 2004;36(1):1-12.
70. Pral LP, Fachi JL, Corrêa RO, Colonna M, Vinolo MAR. Hypoxia and HIF-1 as key regulators of gut microbiota and host interactions. *Trends Immunol*. 2021;42(7):604-21.
71. Fagundes RR, Zaldumbide A, Taylor CT. Role of hypoxia-inducible factor 1 in type 1 diabetes. *Trends Pharmacol Sci*. 2024;45(9):798-810.
72. Bruhn PJ, Jessen ML, Eiberg J, Ghulam Q. Hypoxia inducible factor 1-alpha in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms in vivo: A narrative review. *JVS Vasc Sci*. 2023;5:100189.
73. Harki J, Sana A, van Noord D, et al. Hypoxia-inducible factor 1- α in chronic gastrointestinal ischemia. *Virchows Arch*. 2015;466(2):125-32.
74. Kurt E, Tekin E, Kurt N, Bayramoglu A. The role of adropin, HIF-1 α and apelin biomarkers in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Am J Emerg Med*. 2022;51:223-7.
75. Perez-Villa F, Leivas A, Roig E, Jimenez W, Sanz G. Adrenomedullin messenger RNA expression is increased in myocardial tissue of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 1297–1300.
76. Hao SL, Yu ZH, Qi BS, Luo JZ, Wang WP. The antifibrosis effect of adrenomedullin in human lung fibroblasts. *Exp. Lung Res*. 2011; 37: 615–26.
77. Dschietzig T, Azad HA, Asswad L, et al. The adrenomedullin receptor acts as clearance receptor in pulmonary circulation. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2002; 294: 315–8.
78. Klein KR, Caron KM. Adrenomedullin in lymphangiogenesis: from development to disease. *Cell. Mol. Life Sci*. 2015; 72: 3115–26.
79. Dunworth WP, Fritz-Six KL, Caron KM. Adrenomedullin stabilizes the lymphatic endothelial barrier in vitro and in vivo. *Peptides* 2008; 29: 2243–49.

80. Shan J, Stachniak T, Jhamandas JH, Krukoff TL. Autonomic and neuroendocrine actions of adrenomedullin in the brain: mechanisms for homeostasis. *Regul. Pept.* 2003; 112: 33–40.
81. Krukoff TL. Central actions of nitric oxide in regulation of autonomic functions. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1999; 30: 52–65.
82. Matson BC, Caron KM. Adrenomedullin and endocrine control of immune cells during pregnancy. *Cell. Mol. Immunol.* 2014; 11: 456–9.
83. Hu D, Cross JC. Development and function of trophoblast giant cells in the rodent placenta. *Int. J. Dev. Biol.* 2010; 54: 341–54.
84. Naot D, Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone* 2008; 43: 813–8.
85. Nakamura M, Morimoto S, Yang Q, et al. Osteoclast-like cells express receptor activity modifying protein 2: application of laser capture microdissection. *J. Mol. Endocrinol.* 2005; 34: 257–61.
86. Martinez A, Weaver C, Lopez J, et al. Regulation of insulin secretion and blood glucose metabolism by adrenomedullin. *Endocrinology* 1996; 137: 2626–32.
87. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg.* 1970;101(4):478-83.
88. Gatz JD, Wilkerson RG. Diagnosis and management of acute mesenteric ischemia in the emergency department. *Emerg Med Pract.* 2024;26(12):1-28.
89. Magnus L, Lejay A, Philouze G, et al. Mortality and Delays of Management of Acute Mesenteric Ischemia: The Need of a Dedicated Program. *Ann Vasc Surg.* 2023;91:28-35.
90. Fitzpatrick LA, Rivers-Bowerman MD, Thippavong S, et al. Pearls, Pitfalls, and Conditions that Mimic Mesenteric Ischemia at CT. *Radiographics.* 2020;40(2):545-61.

91. Kocak S, Acar T, Ertekin B, Güven M, Dundar ZD. The role of heparin-binding protein in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(3):205-12.
92. Dundar ZD, Cander B, Gul M, Karabulut KU, Kocak S, Girisgin S, Mehmetoglu I, Toy H. Serum intestinal fatty acid binding protein and phosphate levels in the diagnosis of acute intestinal ischemia: an experimental study in rabbits. *J Emerg Med.* 2012;42(6):741-7.
93. Dundar ZD, Cander B, Gul M, Karabulut KU, Girisgin S. Serum ischemia-modified albumin levels in an experimental acute mesenteric ischemia model. *Acad Emerg Med.* 2010;17(11):1233-8.
94. Kannan KB, Colorado I, Reino D, et al. Hypoxia-inducible factor plays a gut-injurious role in intestinal ischemia reperfusion injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300(5):853-61.
95. Bäcker V, Cheung FY, Siveke JT, Fandrey J, Winning S. Knockdown of myeloid cell hypoxia-inducible factor-1 α ameliorates the acute pathology in DSS-induced colitis. *PLoS One.* 2017;12(12):0190074.
96. Dvornikova KA, Platonova ON, Bystrova EY. Hypoxia and Intestinal Inflammation: Common Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2425.
97. Xu C, Dong W. Role of hypoxia-inducible factor-1 α in pathogenesis and disease evaluation of ulcerative colitis. *Exp Ther Med.* 2016;11(4):1330-4.
98. Yıldırım D, Hut A, Tatar C, et al. Prognostic factors in patients with acute mesenteric ischemia. 2017; 33(2); 104-9.
99. Bhat S, Rieder F. Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha Stabilizers in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: Oxygen as a Novel IBD Therapy? *J Crohns Colitis.* 2022;16(12):1924-32.
100. Downes NL, Laham-Karam N, Kaikkonen MU, Ylä-Herttuala S. Differential but complementary HIF1 α and HIF2 α transcriptional regulation. *Mol Ther* 2018;26:1735–45.

101. Giatromanolaki A, Sivridis E, Maltezos E, et al. Hypoxia inducible factor 1alpha and 2alpha overexpression in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 2003;56:209–13.
102. Manresa MC, Taylor CT. Hypoxia inducible factor (HIF) hydroxylases as regulators of intestinal epithelial barrier function. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;3:303–15.
103. Zhang F, Wu R, Zhou M, Blau SA, Wang P. Human adrenomedullin combined with human adrenomedullin binding protein-1 is protective in gut ischemia and reperfusion injury in the rat. *Regul Pept.* 2009;152(1-3):82-7.
104. Higuchi S, Wu R, Zhou M, Marini CP, Ravikumar TS, Wang P. Gut hyperpermeability after ischemia and reperfusion: attenuation with adrenomedullin and its binding protein treatment. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008;1(5):409-18.
105. Dwivedi AJ, Wu R, Nguyen E, et al. Adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1 prevent acute lung injury after gut ischemia-reperfusion. *J Am Coll Surg.* 2007;205(2):284-93.
106. Oyar EO, Yıldırım Z, Pampal A, et al. Local and systemic effects of adrenomedullin after intestinal ischemia reperfusion. *Indian Journal of Experimental Biology.* 2022; 60: 580-6.
107. Mazzei MA, Guerrini S, Cioffi Squitieri N, et al. Reperfusion in non-occlusive mesenteric ischaemia (NOMI): effectiveness of CT in an emergency setting. *Br J Radiol.* 2016;89:20150956.
108. Martínez-Herrero S, Martínez A. Adrenomedullin regulates intestinal physiology and pathophysiology. *Domest Anim Endocrinol.* 2016;56:66-83.
109. Gupta S, Tomar DS. Ischemic Gut in Critically Ill (Mesenteric Ischemia and Nonocclusive Mesenteric Ischemia). *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(4):157-61.
110. Jozwiak M, Geri G, Laghnam D, et al Vasopressors and Risk of Acute Mesenteric Ischemia: A Worldwide Pharmacovigilance Analysis and Comprehensive Literature Review. *Front Med.* 2022;9:826446.

111. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: a retrospective, multicenter study of 780 cases. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):667-76.

112. Sumbal R, Ali Baig MM, Sumbal A. Predictors of Mortality in Acute Mesenteric Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res.* 2022;275:72-86.

