



**Ratlarda Zeytin Yapradı Ekstrelinin Akut İntestinal İskemi-Reperfüzyon
Yaralanması Üzerine Etkilerinin Araştırılması**

Veyis Mert ŞENTÜRK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ

Tez no: 2024-004

Afyonkarahisar-2024

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNER CERRAHİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Ratlarda Zeytin Yaprığı Ekstretnin Akut İntestinal
İskemi-Reperfüzyon Yaralanması Üzerine Etkilerinin
Araştırılması**

Veyis Mert ŞENTÜRK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ

Bu Tez Çalışması AKÜ BAPK 22.Sağ.Bil.15 nolu Proje ile Desteklenmiştir.

2023-AFYONKARAHİSAR

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Veyis Mert ŞENTÜRK
	Numarası	203312014
	Anabilim Dalı	Cerrahi A.D.
	Programı	Tezli Yüksek Lisans
	Program Düzeyi	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora
Tezin Başlığı		Ratlarda Zeytin Yapağı Ekstrelerinin Akut İntestinal İskemi-Reperfüzyon Yaralanması Üzerine Etkilerinin Araştırılması
Tez Savunma Sınav Tarihi		22.01.2024
Tez Savunma Sınav Saati		11.00

Yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım

Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı **beyan ederim.**

01/12/2023

İmza

Veyis Mert ŞENTÜRK

ÖZET

Ratlarda Zeytin Yaprağı Ekstretinin Akut İntestinal İskemi-Reperfüzyon Yaralanması Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Ratlarda akut intestinal iskemi reperfüzyon hasarında zeytin yaprağı ekstretinin etkilerinin araştırılması konulu bu tez çalışmasında ratlarda akut intestinal iskemi reperfüzyon hasarında zeytin yaprağı ekstretinin etkinliği araştırmak ve gelecekte bu çalışmadan yararlanılarak zeytin yaprağı ekstretinin iskemi üzerine etkilerine ışık tutmaktır.

Bu çalışmada 250-300 gr aralığında bulunan Wistar cinsi erkek albino ratlar kullanıldı. Çalışmada her bir deney grubu 8 adet erkek rattan oluşacak şekilde rastgele 32 rat seçildi ve toplamda 4 grup olmak üzere (n=8) etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Ratlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda, standart kafeslerde ve aynı laboratuvarında barındırıldı. Ratlar çalışmaya başladıktan sonra operasyondan öncesi 12 saate kadar ad libitum rat yemi verildi ve serbest biçimde su içmeleri sağlandı.

Gruplar; Kontrol, SHAM, IIR-200 ve IIR-400 olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubunda yalnızca sağlıklı ratlar beslendi. SHAM grubundaki ratlarda yalnızca akut intestinal iskemi reperfüzyon hasarı oluşturuldu. IIR-200 grubundaki ratlara günde 1 defa toplamda 7 gün olacak şekilde oral gavaj ile 200 mg/kg dozunda zeytin yaprağı ekstreti verildikten sonra akut intestinal reperfüzyon hasarı oluşturuldu. IIR-400 grubundaki ratlara ise günde 1 defa, toplamda 7 gün olacak şekilde oral gavaj yoluyla 400 mg/kg dozunda zeytin yaprağı ekstreti içirildikten sonra akut intestinal iskemi reperfüzyon hasarı oluşturuldu.

SHAM, IIR-200 ve IIR-400 gruplarında derin anestezi altına abdomen steril şartlarda laparotomi için hazırlanarak, median laparotomi gerçekleştirilip, Arteria renalisin cranialinden arteria mezenterika cranialis bulldog klempler ile 30 dk süre ile oklüde

edildi ve 30 dk sonunda klemp kaldırılarak 2 saat reperfüzyon gerçekleştirildi. 24. saatte olgular sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen ratlardan ileum örneği toplandı. Sakrifikasyon işlemi yüksek doz anestezik ile gerçekleştirildi. Kan örnekleri kardiyak punksiyon ile alındı.

Alınan ileum örnekleri histopatolojik olarak incelendiğinde çıkan sonuçlar gruplarda sırasıyla $0,38 \pm 0,38$, $2,75 \pm 0,16$, $2,13 \pm 0,13$, $0,50 \pm 0,19$ olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol ve sham ile IIR-200 ve IIR-400 grupları arasında istatistiksel farklar olduğu belirlendi ($P < 0.05$)

Alınan kan örneklerinde ise hemogram değerlerine ve serumundan TAS, TOS, IL-1, IL-6, TNF- α , HYP, NO ölçümleri yapıldı. IIR-200 ve IIR-400 zeytin yaprağı ekstreti grubu SHAM ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında biyokimyasal olarak TAS IIR-400 grubunda daha yüksek düzeyde belirlenmiş olup IIR-200 grubunda daha düşük olduğu belirlenmiştir ($P < 0.05$). Bununla birlikte proinmflamatuvar sitokinler daha düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir ($P < 0.05$). HYP ise kontrol ve SHAM grubuyla IIR-400 grubu karşılaştırıldığında istatistiksel önemi olmamakla birlikte aritmetik olarak daha düşük seviyede belirlenmiştir ($P > 0.05$). Yine NO için de SHAM grubuyla IIR-400 grubuyla kıyaslandığında daha düşük seviyede ölçülmüştür ($P < 0.05$). Yapılan çalışmadaki verilerden yola çıkılarak zeytin yaprağı eksteretinin iskemi oluşumunu önlemede olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: İntestinal iskemi, Akut mezenterik iskemi, Rat, Zeytin yaprağı ekstreti, OLE, IIR

SUMMARY

Investigation of the Effects of Olive Leaf Extract on Acute Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats

In this thesis on the investigation of the effects of olive leaf extract on acute intestinal ischemia reperfusion injury in rats, the effectiveness of olive leaf extract on acute intestinal ischemia reperfusion injury in rats is investigated, the effects of olive leaf extract on preventing mesenteric ischemia injury are investigated, and this study is used in the future to shed light on the effects of olive leaf extract on ischemia.

Wistar male albino rats weighing between 250-300 g were used in this study. In the study, 32 rats were randomly selected, each experimental group consisting of 8 male rats, and the study was started after receiving ethics committee approval, 4 groups in total (n = 8). Rats were housed in a 12-hour light, 12-hour dark environment, in standard cages and in the same laboratory. After the rats started working, they were given ad libitum rat food and allowed to drink water freely for up to 12 hours before the operation.

Groups; They were classified as control, SHAM, IIR-200 and IIR-400. In the control group, only healthy rats were fed. Only acute intestinal ischemia reperfusion injury occurred in the rats in the SHAM group. Acute intestinal reperfusion injury was created after the rats in the IIR-200 group were given olive leaf extract at a dose of 200 mg/kg by oral gavage once a day for a total of 7 days. Acute intestinal ischemia reperfusion injury was caused to the rats in the IIR-400 group after they were given olive leaf extract at a dose of 400 mg/kg via oral gavage once a day for a total of 7 days.

In the SHAM, IIR-200 and IIR-400 groups, under deep anesthesia, the abdomen was prepared for laparotomy under sterile conditions, median laparotomy was performed, and the arteria mesenterica cranialis from the cranial arteria renalis was occluded with bulldog clamps for 30 minutes, and at the end of 30 minutes, the clamp was removed

and reperfusion was performed for 2 hours. The cases were sacrificed at the 24th hour. Samples were collected from the ileum of sacrificed rats. The sacrifice process was performed with high doses of anesthetic. Blood samples were taken by cardiac puncture.

When the ileum samples taken were examined histopathologically, the results were recorded as 0.38 ± 0.38 , 2.75 ± 0.16 , 2.13 ± 0.13 , 0.50 ± 0.19 in the groups, respectively. When the findings obtained in all groups were compared statistically, it was determined that there were statistical differences between the control and sham and IIR-200 and IIR-400 groups ($P < 0.05$).

Hemogram values and serum TAS, TOS, IL-1, IL-6, TNF- α , HYP, NO were measured in the blood samples taken, when the IIR-200 and IIR-400 olive leaf extract groups were compared with the SHAM and control groups, TAS was biochemically determined to be higher in the IIR-400 group and lower in the IIR-200 group ($P < 0.05$). However, proinflammatory cytokines were determined to be at lower levels ($P < 0.05$). HYP, on the other hand, was determined to be arithmetically lower when comparing the control and SHAM groups with the IIR-400 group, although it did not have statistical significance ($P > 0.05$). Again, NO was measured at lower levels in the SHAM group compared to the IIR-400 group ($P < 0.05$). Based on the data in the study, it was seen that olive leaf extract had positive effects in preventing ischemia.

Key Words: Intestinal ischemia, Acute mesenteric ischemia, Rat, Olive leaf extract, OLE, IIR

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	v
Kısaltmalar ve Simgeler.....	vii
Şekiller.....	vii
Tablolar.....	ix
Resimler.....	x
1.GİRİŞ.....	1
1.1.Genel Bilgiler.....	3
1.1.1.İskemi.....	3
1.1.2.Reperfüzyon	5
1.1.3.İntestinal İskemi-Reperfüzyon Hasarı.....	7
1.1.4.İntestinal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Sistemik Etkileri.....	9
1.1.5.Anatomi.....	10
1.1.5.1.Barsak Anatomisi:.....	10
1.1.6. Barsağın Beslenmesi.....	13
1.1.6.1. A. Coeliaca Bölümü.....	13
1.1.6.2. A. Mezenterika Cranialis'in Seyri.....	15
1.1.6.3.A. Mezenterika Caudalis'in Seyri.....	16
1.1.7.Zeytin Yaprığı Ekstretil.....	17
1.1.7.1.Zeytin Ve Zeytin Yaprığı.....	17
1.1.7.2.Olurupein.....	19
2.MATERYAL ve METOT.....	23
2.1. Materyal.....	23
2.2. Metot.....	23
2.2.1.Cerrahi Prosedür.....	23
2.2.3.Çalışma Grupları.....	26
2.2.3.1-Kontrol Grubu	26

2.2.3.2-Sham Grubu	26
2.2.3.3- İir-Ole 200 Mg/Kg Grubu	26
2.2.3.4- İir-Ole 400 Mg/Kg Grubu	27
2.2.4. Biyokimyasal Ölçümler.....	27
2.2.5. Histopatolojik İnceleme.....	27
2.2.6. İstatistiksel Analiz.....	28
 3.BULGULAR.....	 29
 4.TARTIŞMA.....	 52
 5.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	 59
 KAYNAKÇA.....	 60
 ÖZGEÇMİŞ.....	 61

KISALTMALAR ve SİMGELER

% :Yüzde

± :Artı Eksi

A. : Arter

ADP: Adenozin Difosfat

AMI: Akut Mezenterik İskemi

Ark. :Arkadaşları

ATP: Adenozin Trifosfat

°C :Santigrat Derece

Ca++ : Kalsiyum

Cl: Klor

CO2: Karbondioksit

Cu: Bakır

dk: Dakika

dl: Desilitre

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

Fe: Demir

gr : Gram

GRA: Granülositler

H2CO3: karbonik asit

H2O2: Hidrojen Peroksit

HCl: Hidroklorür

HE: Hematoksilen-Eozin

HEM: Heme Protein Enzimi

HO-: Hidroksilradikaller

Hyp: Hidroksiprolin,

IL-1: İnterlökin - 1

IL-6: İnterlökin - 6

İİR: İntestinal İskemi Reperfüzyon

K+: Potasyum

L: Litre

LP: lipid peroksidasyonu

LYM: Lenfositler

MCV: Ortalama Hücresel Hacim

MDA: Malondialdehit

MID: Monositler

mm: Milimetre

MPO: Miyeloperoksidaz

Na+: Sodyum

NO: Nitrik Oksit

O₂- : Süperoksit

O₂: Oksijen

OLE: Olerupein

PLT : Platelet

PMNL: Polimorfonükleer lökositler

PRDX3: Tioredoksin bağımlı peroksit redüktaz

RBC: Eritrosit

ROR: Reaktif Oksijen Radikalleri

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SOD: Süperoksit dismutaz enzimi

SOR: Serbest oksijen radikalleri

STAT-3: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü

TAS: Toplam Antioksidan Seviyesi

TBARS: İyobarbitürik asit reaktif maddeleri

TOS: Toplam Oksidan Seviyesi

vd: Ve diğerleri

WBC: Akyuvarlar

ŞEKİLLER

Şekil 1.1- İntesinal iskemi hasarının klinik bulguları (Gonzalez vd., 2014)

Şekil 1.2- Oleuropeinin molekül yapısı (Gikas vd., 2007)

Şekil 1.3- Oleuropeinin biyosentezi (Domtoft vd., 1995)

Şekil 3.1- Histopatolojik Skorlama

Şekil 3.2- Gruplardaki WBC ölçümü

Şekil 3.3- Gruplardaki LYM yüzdesi

Şekil 3.4. Gruplardaki MID yüzdesi

Şekil 3.5. Gruplardaki GRA yüzdesi

Şekil 3.6. Gruplaraki LYM ölçüm değerleri

Şekil 3.7. Gruplardaki MID ölçüm değerleri

Şekil 3.8. Gruplardaki GRA ölçüm değerleri

Şekil 3.9. Gruplardaki Hb ölçüm değerleri

Şekil 3.10. Gruplardaki RBC ölçüm değerleri

Şekil 3.11. Gruplardaki MCV ölçüm değerleri

Şekil 3.12. Gruplardaki PLT ölçüm değerleri

Şekil 3.13. Gruplardaki TAS ölçüm değerleri

Şekil 3.14. Gruplardaki TOS ölçüm değerleri

Şekil 3.15. Gruplardaki TNF- α ölçüm değerleri

Şekil 3.16. Gruplardaki IL-1 ölçüm değerleri

Şekil 3.17. Gruplardaki IL-6 ölçüm değerleri

Şekil 3.18. Gruplardaki HYP ölçüm değerleri

Şekil 3.19. Gruplardaki NO ölçüm değerleri

TABLÖLAR

Tablo 3.1. Histopatolojik Skolama ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 3.2. Hemogram ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 3.3. Gruplarda biyokimyasal ölçümler



RESİM

Resim 1.1 - Ratta abdominal boşluğun ventralden görünümü.

Resim 1.2 - Ratta seliak arterin seyri.

Resim 1.3 – Ratta aorta abdominalis, renal ve mesenterik dalları

Resim 2.1 – Abdomenin sterilizasyonu

Resim 2.2 – SMA'nın bulldog klemp ile klemlenmesi

Resim 2.3 – Operasyon sonrası abdomenin kapatılması

Resim 3.1 – Kontrol Grubu Normal Barsak Epiteli

Resim 3.2 – SHAM Grubuna Villus intestinalislerde dökülme ve Villus damarlarında genişleme

Resim 3.3 – OLE IIR-200 Grubu Villus intestinalislerde dökülmeler

Resim 3.4 – OLE IIR-400 Grubu Barsak Villuslar

1.GİRİŞ

İskemi, bir doku veya organdaki kan akımının yetersizliğine bağlı olarak şekillenen geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz olabilen hücre ya da doku hasarı olarak adlandırılır (Siemionow ve Arslan, 2004). Bir doku veya organın iskemiye maruz kalma süresi, farklı derecelerde doku hasarına sebebiyet verebilir. İskeminin olduğu bir alanda, kaybolan kan akımının tekrardan sağlanmasına ise reperfüzyon adı verilmektedir. Reperfüzyon, iskeminin oluşturduğu doku hasarından daha şiddetli bir doku hasarına neden olan bir süreci tetikleyebilmektedir (Yasuhara, 2005).

Akut mezenterik iskemi, ölüm oranları hala %60 ila %80 arasında değişen potansiyel olarak ölümcül acil bir vasküler durumdur (Brandt ve Boley, 2000; Schoots vd., 2004). Yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesine ve modern tedavi yöntemlerinin kullanılmasına rağmen, son 70 yılda hayatta kalma oranı önemli ölçüde iyileşmemiştir ve bunun ana nedeni, barsak infarktüsü oluşmadan önce bu duruma tanı koymada devam eden zorluktur.

Akut mezenterik iskemi, insanlarda nadir görülen bir durumdur ve trombotik veya trombotik olmayan nedenlerden kaynaklanabilir ve sonunda barsak nekrozuna neden olan bir grup patofizyolojik süreci içerir (Oldenburg vd, 2004). Mezenterik iskeminin trombotik nedenleri arasında arteriyel emboli ve arteriyel veya venöz mezenterik damarın trombozu yer alırken; nonoklüziv (trombotik olmayan) mezenterik iskemiye, mezenterik damarlara giden kan akışının azalması neden olur (örneğin, hipovolemi veya şok nedeniyle). Sonuçta ortaya çıkan barsak iskemisi ve izlenen süreçte nekroz şekillenir (Brandt ve Boley, 2000; Lewiss vd., 2004). İnsanlarda akut mezenterik iskeminin (AMI) en yaygın nedeni kardiyak kökenli arteriyel embolidir (olguların %40-50'si), ardından altta yatan aterosklerotik hastalığa bağlı arteriyel tromboz

şekillenir (vakaların %30'u) (Oldenburg vd., 2004). Klinik belirtiler genellikle spesifik değildir ve şiddetli karın ağrısı, kusma ve iştahsızlığı içerir. Durumun tanısı konulmazsa ve hemen tedavi edilmezse, barsak iskemisi ilerler, ciddi metabolik düzensizlikler ortaya çıkar ve bunu çoklu organ fonksiyon yetmezliği izler. Agresif tedaviye ve terapötik ve tanısal yöntemlerdeki ilerlemelere rağmen, insanlarda ölüm oranı (etiyolojiye bağlıdır) son 7 yılda %60-80 olarak gerçekleşmiştir (Schoots vd., 2004; Adaba vd., 2015).

Biyolojik aktivitenin değerlendirilmesine yönelik araştırmalar, zeytin ağacının yapraklarının antibakteriyel, antifungal ve antioksidan özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur (Benavente-García vd., 2000, Ferreira vd., 2007, Lee vd., 2010). Besin değeri bakımından değerli bir bitki olan zeytinin içerisinde; su (%50), lipid (%22), protein (%1,6), şeker (%19,1), selüloz (%5,8), mineraller, hidrokarbonlar, tokoferoller ve polifenoller bulunur (Kiritsakis, 1998). Zeytin yaprağı da bunların yanı sıra fonksiyonel değeri yüksek fenolik bileşikler (tirozol, kumarik asit, hidroksitiroso, gallik asit, kafeik asit, ferulik asit), flavonoidler (luteolin, quercetin, catechin, apigenin) ve sekoiridoidler (oleuropein, ligstrocyte) içerir (Dekanski vd., 2009; Talhaoui vd., 2015). Zeytinin acı ve buruk aromasını oluşturan oleuropein, zeytin ağacının ana bileşenidir (Silva vd., 2006) ve antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antiinflamatuar, antiatrojenik, hipolipidemik, yaşlanma karşıtı ve parkinson, alzheimer, deri, kalp hastalıkları ve kansere karşı koruyucu etkileri vardır (Ferreira vd. 2007, Omar 2010, Barbora vd. 2014). Zeytin yaprağı ekstraktları öncelikle hayvan beslemede ve biyokütle enerjisinde kullanılmaktadır. Ayrıca zeytin yaprağında kardiyotonik bir madde olan oleanolik asidin fazla bulunmasının hipertansif ilişkili kardiyak arrestlerde yararlı olabileceği düşünülmektedir (Somove vd., 2003).

Gıda, kozmetik ve ilaç sanayisinde zeytin yaprağı kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır (Spinelli vd., 2010, Rodrigues vd., 2015, Souilem vd., 2017). Antienflamatuar, antialerjik, antibakteriyel, antimikotik, immün düzenleyici, antidiyabetik ve hipolipemik etkilerinin olduğu bildirilen zeytinin farklı biyolojik

etkilerini gösteren çalışmalar olsa da zeytin yaprağının in-vitro veya in-vivo etkilerine yönelik araştırmalar oldukça yetersiz ve sayıca azdır. (Omar, 2010).

Bu çalışmada zeytin yaprağı ekstretnin akut intestinal iskemi ve reperfüzyon yaralanması üzerine etkileri incelenmiş olup gelecekte iskemi ve reperfüzyon hasarı üzerine yapılacak araştırma ve tedavi yöntemlerine katkı sağlaması amaçlanmıştır.

1.1.GENEL BİLGİLER:

1.1.1.İSKEMİ:

İskemi, bir organ veya dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu oluşan geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz hücre ve doku hasarıdır (Tullis vd., 1996). Oksijen, hücrelerin çalışabilmesi için temel bir ihtiyaçtır. İskemi sonucunda dokulara yeterli oksijen taşınmaması, hücresel işlev bozukluğuna ve sonunda hücre ölümüne yol açan bir dizi kimyasal reaksiyonu tetikler. Anaerobik olan bu ortamda, metabolizmada artan laktatın neden olduğu asidoz, normal enzim kinetiğini etkileyerek yüksek enerji bağlanmasının azalmasına ve hücresel dengeyi sürdürmek için yetersiz enerjiye neden olur (Grace, 1994; Rhodes ve DePalma, 1980). İskemi için gereken enerjinin sağlanamaması, plazma zarındaki ATP'ye bağlı Na^+/K^+ pompalarının işlev bozukluğuna yol açar. Na^+ ve Cl^- iyonları hücreye girerken K^+ hücreden çıkar. İyonik dengesizlik, hücre içinde izotonik su birikmesine yol açarak akut deplazmolize yani hücre şişmesine sebebiyet verir. Oksijensiz glikolizden kaynaklanan asidoz, karbondioksitin (CO_2) birikmesiyle oluşan karbonik asit (H_2CO_3) ile daha fazla artar (Best, 2020). Başka bir adenosin trifosfata bağımlı pompa, hücre dışı ve hücre içi Ca^{++} 'yı dengeler. Hücre içi Ca^{++} arttıkça proteolitik enzimler ve fosfolipazlar aktif hale gelir. Fosfolipaz aktivasyonu, araşidonik asitin oluşmasıyla neticelenir. Araşidonik asit, mitokondriyal enzimleri doğrudan inhibe ederek serbest radikallerin oluşumunu

artırır. Hücre içinde meydana gelen bu sitotoksik olayların bir sonucu olarak ribozomlar kaba endoplazmik retikulumdan uzaklaştırılır. Polisomlar parçalanarak monozomları oluşturur ve böylece protein sentezi azalmış olur. Bu aşamanın ardından iskemi devam edecek olursa geri dönüşümsüz bir hasar meydana gelmiş olur. Hasar, mitokondrinin kapsamlı vakuolizasyonu ve matriks içinde Ca^{++} açısından zengin yoğunlukların amorf birikimi ile birlikte seyreder (Kumar vd., 2000).

Hücre membran hasarının olası nedenleri:

Progresif membran fosfolipid kaybı:

Ca^{++} da iskekiye bağlı artışlar ve endojen fosfolipazların aktivasyonu yıkımlarını artırabilir.

Hücre iskeleti anormallikleri:

Artan hücre içi Ca^{++} ile aktif hale gelen proteazlar, hücre iskeletine hasar verebilir.

Serbest Oksijen Radikalleri:

İndirgenmiş haldeki O_2 türevleri hücre zarlarına ve elemanlarına hasar verir. Oksijen serbest radikallerinin iskemik dokularda, bilhassa kan akışı yeniden sağlandıktan sonra arttığı ve birincil olarak reperfüzyon esnasında yaralanma bölgesine ulaşan polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından üretildiği ön görülmektedir.

Lipit yıkım ürünleri:

İskemik hücrelerde fosfolipitlerin parçalanmasına bağlı olarak biriken lipit yıkım ürünleri hücre zarlarına zarar verir.

Membran hasarının mekanizması ne olursa olsun, yukarıdaki olaylar sonucunda büyük miktarlarda Ca^{++} hücreye girer (Kumar vd., 2000). İskemi sırasında ATP üretimi oldukça sınırlıdır. Ancak enerji tüketimi önemli bir faaliyet olmaya devam ediyor. ATP, enerji üretmek için adenosin difosfata (ADP) ve ardından adenosine indirgenir. Adenosin, hücre içi boşlukta inozine ve daha sonra hipoksantine dönüştürülür. Hipoksantin, O_2 varlığında ksantin oksidaza ve daha sonra atılım için ürik aside dönüştürülür. Ancak iskemik dokuda yeterli O_2 bulunmadığından hipoksantin dokuda birikir (Michalik ve Wahli, 2006). Yapılan çalışmalarda post iskemik ATP konsantrasyonlarının pre iskemik konsantrasyonlara göre %40 oranında azaldığı, parsiyel iskemiyeye maruz kalan barsak dokusunda hipoksantin düzeylerinin %760 arttığı gösterilmiştir (Schoenberg ve Beger, 1993).

1.1.2.REPERFÜZYON

İrreversible yani geri dönüşümsüz hücre hasarını önlemek için dokulara kan akımının tekrardan sağlanması yani reperfüzyon gerekir. Reperfüzyon; iskemik dokularda kan akışının yeniden sağlanması, enerji ihtiyacının yeniden yapılandırılması ve toksik metabolitlerin elimine edilmesi gibi faydalı etkilere sahiptir (Grace, 1994). Bununla birlikte, reperfüzyona ulaşmak, iskemik dokuda doku iskemisinden daha çok hasara neden olur. Reperfüzyon hasarı, belli bir zaman boyunca iskemiyeye maruz kalan dokunun reperfüzyonu ile karakterize, mikrodolaşım bozukluğu ve reperfüze edilen dokunun nekrozu ile sonuçlanan yaralanma olarak tanımlanmaktadır (Tosa vd., 1998). Reperfüzyon ve iskemi periyodları ile meydana gelen tüm bu zararlı etkiler, iskemi reperfüzyon hasarı (IR) olarak adlandırılır (Collard ve German, 2001). Yapılan deneysel bir çalışmada reperfüzyonun neden olduğu hasarın iskemiden daha fazla olduğunu göstermişlerdir (Parks ve Granger, 1986). Reperfüzyon hasarı oluşumunda iki farklı mekanizma rol oynar. Bunlardan biri SOR salınımı, ikincisi ise iskemi

sırasında Ca^{++} etkisiyle hidrolaz fosfolipaz A₂'nin aktivasyonu ile membranlardaki yağ asitlerinin parçalanmasıdır (Udassin vd., 1994).

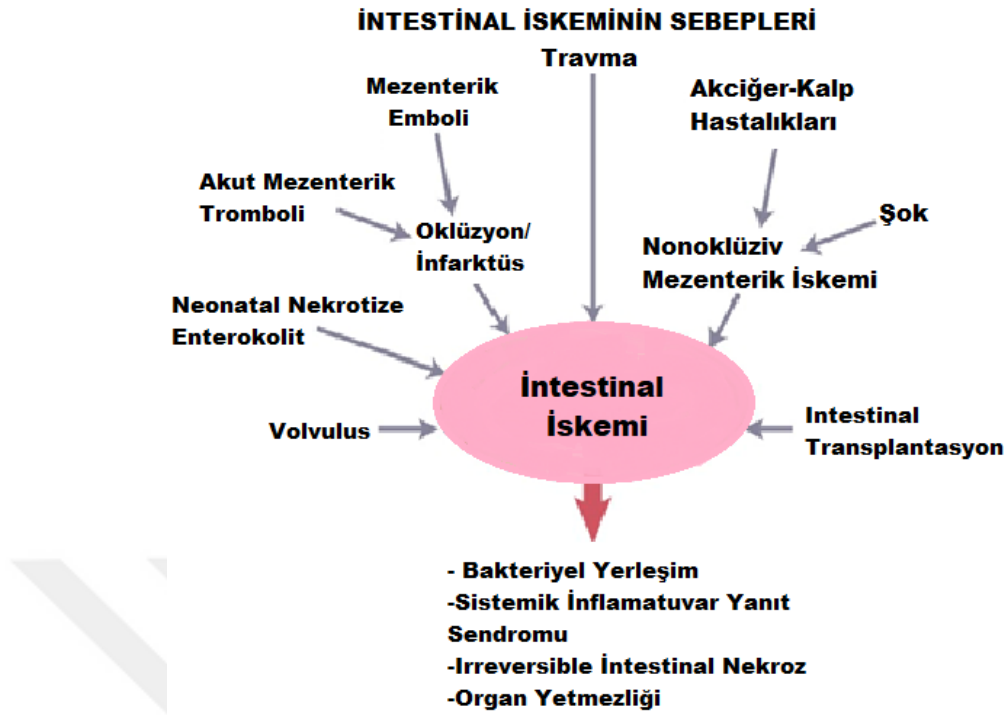
Serbest oksijen radikalleri (SOR) reperfüzyonun oluşmasıyla bir dizi sitotoksik olay başlatır. Bu olayları tetikleyen en önemli faktör SOR'dur (Özçelik vd., 1993). Kan ve oksijen dokuya reperfüzyonla sağlanır. İskemi sırasında dokularda biriken hipoksantin uzaklaştırılmaya çalışılır. Oksijen bulunduğu anda ksantin oksidaz enzimi (XO) aktive edilerek SOR oluşur (Lewis vd., 1988). Serbest oksijen radikalleri, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından hidrojenperoksit (H_2O_2) ve oksijene dönüştürülür. Hidrojenperoksit ise katalaz enziminin etkisiyle birlikte su ve oksijene çevrilir (Otamiri, 1989). Artmış olan Reaktif Oksijen Radikalleri (ROR)'un sebep olduğu lipid peroksidasyonu (LP) ve protein hasarı sonucu hücresel fonksiyon geriler ve doku nekrozu oluşur (Özçelik vd., 1993). SOR doğrudan dokuya zarar verir ve PMNL'nin hasarlı dokuda birikmesine neden olur. Nötrofiller ve monositler, birincil lizozomal granüllerinde heme proteini (HEM) enzimi ve miyeloperoksidaz (MPO) içerir. Nötrofiller dolaşımdaki PMNL'nin %90'ından fazlasını oluşturur. Aktif PMNL dokulara girdiğinde MPO, elastaz, proteaz, kolajenaz, laktoferrin ve katyonik proteinler gibi enzimler salınır. Bu enzimler doku hasarını artırmakta ancak daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır (Otamiri, 1989). SOR dokulardaki deoksiribonükleik asit (DNA), proteinler ve özellikle lipitler ile tepkimeye girerek tüm bu yapıları bozarlar. Lipid peroksidasyonu bir kez başladığı zaman, yeni serbest radikaller üreterek bir kısır döngü mekanizmasını tetikler ve reperfüzyon hasarının başka bir aracısı olan fosfolipaz A₂'yi aktive eder (Michalik ve Wahli, 2006). LP, lizofosfolipaz, trombosit aktive edici faktör ve fosfolipaz A₂ tarafından aktive edilen araşidonik asit tarafından tahrik edilir. Lipit peroksidasyonu sonucu olarak hidrokarbonlar, pentan ve LP'nin de belirleyicisi amacıyla kullanılan tiyobarbitürik asit, reaktif maddeleri (TBARS) veya malondialdehit (MDA) olarak son ürünler açığa çıkar (Michalik ve Wahli, 2006). Bir diğer farklı mekanizma ise hidrolitik enzim olan fosfolipaz A₂'nin hücre zarlarındaki yağ asitlerini parçalamak için iskemi dönemlerinde Ca^{++} etkisiyle aktive edilmesidir (Udassin vd., 1994). Fosfolipaz A₂'nin etkisi altında lesitin'den lizolesitin, sefalinden lizosefalin ve fosfatidilkolin'den lizofosfatidilkolin oluşur (Otamiri, 1989). Fosfolipaz A₂ diğer yandan araşidonik asit

mekanizmasını aktif hale getirerek prostaglandinlerin ve lökotrienlerin üretilmesini indükler. Lisesitin oldukça sitotoksik olan bir maddedir. Lizofosfatidilkolin, normal şartlarda iskeminin ardından gözlenen barsak geçirgenliğini artırır (Otamiri, 1989).

1.1.3.İNTESTİNAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI

Barsak iskemisi, barsak kan akışının, genel olarak arteriyel kaynaklı, kısmen veya tamamen tıkanmasından sonra ortaya çıkar. Çoğu mezenterik iskemi, aortik ateromatöz plaklardan kaynaklanan SMA embolisinden kaynaklanır (Kuzu vd., 2000). Bunların haricinde miyokard infarktüsü, disekan anevrizma, aort rekonstrüksiyonu, hiperkoagülabilité, sepsis, invaziv neoplazm, abdominal travma, şok, dehidratasyon, intestinal rezeksiyon ve volvulus gibi birçok farklı durum mezenterik iskemiyi neden olur (Kumar vd., 2000). Barsağın iskemik hasarı barsak mukozalarının villus katmanında başlamaktadır (Grace, 1994). Kan akışındaki kısa süreli azalmalar bile villus terminallerinde şiddetli hipoksiye ve iskemik doku hasarına neden olabilir. Önce kılcal damarlara geçirgenlik artar, ardından mukozal geçirgenlik artar. Yüzeysel mukoza yaralanmasını transmukozal ve transmural yaralanmalar izler. Kritik hastalarda ve sepsis hastalarında görülen barsak iskemisi yüzeysel mukozal hasara yol açarken, strangülasyon, mezenterik damar tıkanıklığı, tıkaçıcı olmayan tıkanıklık olarak bilinen durumlar daha derin bir doku hasarına sebep olur (Haglund, 1994). Geçici iskeminin oluşturduğu değişiklikler yüzeysel ve fokal olabilir veya transmural infarktüs ve kangren ile kapsamlı bir şekilde meydana gelebilir. Ortaya çıkan patolojik semptomlar iskemi şiddeti, süresi, olay hızı, kollateral dolaşımın varlığı veya yokluğu gibi faktörlere bağlıdır (Mitsudo ve Brand, 1992). Barsak iskemisi sırasında kılcal geçirgenliğin artmasına bir dizi mekanizma katkı sağlayabilir. Mukozal kılcal damarlar bakteriyel endotoksinler ve lizozomal enzimlerle karşılaşınca geçirgenlik artar ve iskemik ince barsaktan salınan histamin, bradikinin, prostaglandinler gibi çeşitli vazoaktif maddeler bu artışın patogenezinde katkıda bulunur. Mukozadaki

iskemik hasar sonrasında lümeninden dolaşıma fazla miktarda proteolitik enzim, bakteri ve endotoksin girer. Sonuç olarak, kardiyodepresanların salınmasıyla kalp ve solunum sistemleri bozulur ve barsak iskemisi artmaya devam eder (Clark ve Gewertz, 1991). İskemi-reperfüzyon hasarının en önemli nedenlerinden biri olan SOR, normal metabolizma sırasında redoks reaksiyonları esnasında oluşan bir üründür. Ancak inflamasyon, iskemi, radyasyon, antibiyotikler ve antineoplastik ajanların klinik uygulamalarında artmış O₂ metabolizması sonucu artan ROS, hücre zarları, enzimler, polisakkaritler ve nükleik asitler üzerinde toksik etki üreterek dokulara zarar verebilir (Clark ve Gewertz, 1991; Erden, 1992). Hipoksantin-ksantin oksidaz yolu, barsak IR hasarının bir sonucu olarak ROR oluşturmak için birincil mekanizmadır. Hipoksantin, ksantin dehidrogenaz tarafından doku oksijenasyonu ile ürik aside dönüştürülür. Hipoksi altında, ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüştürülür. Bu enzimlerin en yüksek konsantrasyonları villusun ucunda bulunur (McCord ve Roy, 1982). SOR, barsak sistemini çevreleyen molekülleri doğrudan etkileyerek hücre zarlarının yapısını ve bütünlüğünü bozar. Fosfolipaz A₂ ve Araşidonik asit metabolizması, SOR ve lipid peroksitlerin dolaylı etkisiyle aktif hale gelir. Tepkime sonrasında oluşan prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler geçirgenlik değişikliklerine ve mikro ve makro dolaşım bozukluklarına sebebiyet verir. İskemik dokudan salınan bazı madde ve nötrofiller kapillar duvarlara yapışarak SOR'un etkisi altında dokuya göç ederler (Akgür vd., 1996). Barsak mukozasının villus kılcı damarlarında IR'den sonra gözlemlenen bir başka olay, mikrovasküler vazodilatasyon ile ilişkili kılcı geçirgenlikte bir artıştır. Sıvı ve kırmızı kan hücreleri interstisyel boşluğa sızarak barsak lümenini ve kılcı tıkaçları ortaya çıkarır. Sonuç olarak doku perfüzyonu, reperfüzyonun başlamasından kısa bir süre sonra nötrofiller ve eritrositlerin tıkaçları tarafından tekrar azaltılır. Buna "yeniden akış olmaması olgusu" denir (Akgür vd., 1996).



Şekil 1.1 . İntestinal iskemi hasarının klinik bulguları (Gonzalez vd., 2014).

1.1.4.İNTESTİNAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ SİSTEMİK ETKİLERİ

Barsak IR yaralanmasını takiben uzak organların, özellikle akciğerin yaralanması solunum yetmezliği ve ölüme neden olabilir (Köksoy vd., 2001). Ödem, kanama ve pulmoner PMNL infiltrasyonu ile karakterize bir durum ortaya çıkar (Jun-Lin vd., 2003). Bu hasarı tanımlayan birçok mekanizma vardır ancak PMNL'nin %80'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir (Simpson vd., 1993; Köksoy vd., 2001). Barsak IR hasarı, barsak mukozal bariyerini bozarak bakteriyel translokasyona sebebiyet verir (Simpson vd., 1993; Borjesson vd., 2000). Endotoksinler çeşitli dokularda monosit ve makrofajları uyarak proinflamatuvar sitokinlerin sentezini ve salınımını uyarak sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna neden olan majör mediatörlerdir (Towfigh vd., 2000; Jun-Lin vd., 2003). Makrofajdan zengin akciğer ve karaciğer, yer değiştiren endotoksin için ilk geçiş organlarıdır (Simpson vd., 1993). İntestinal IR hasarından

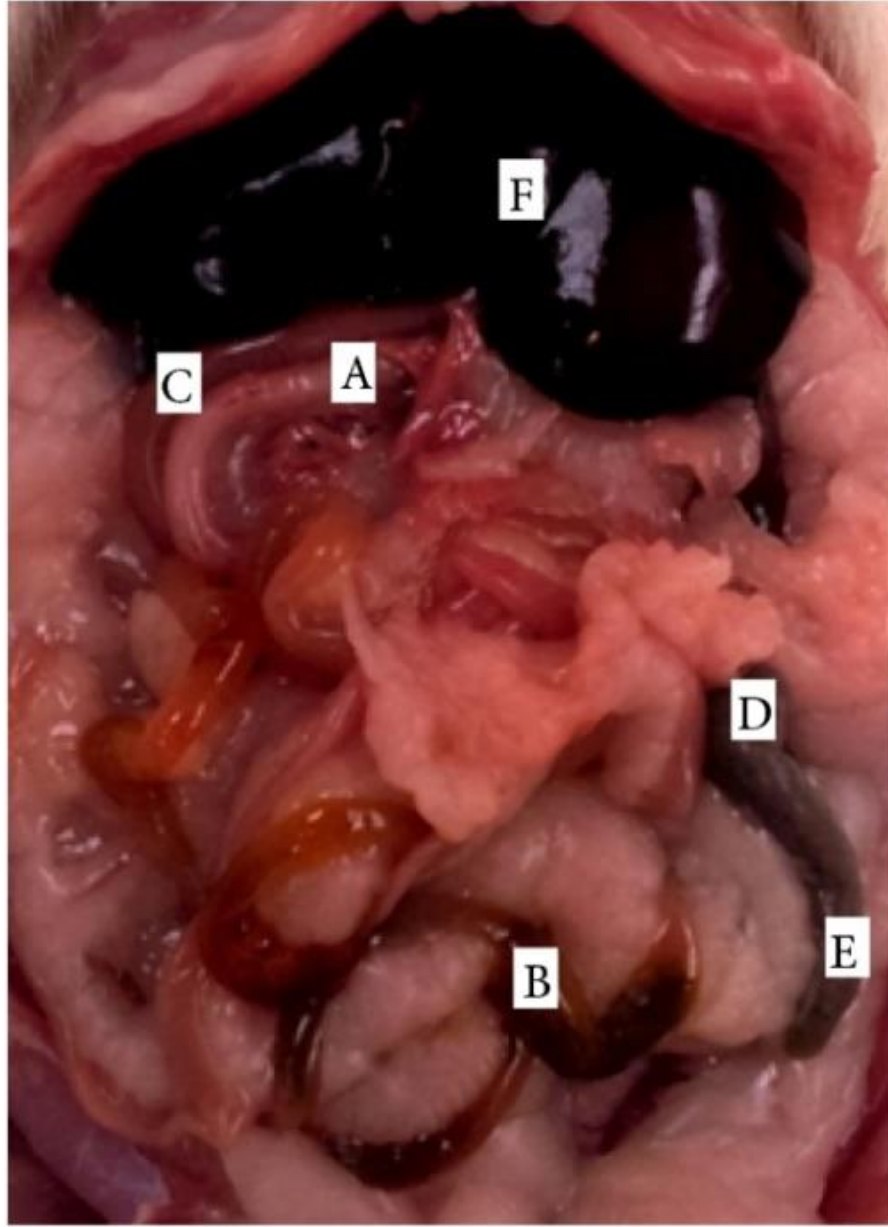
sonra portal ven yoluyla karaciğer ve akciğerlere ulaşan endotoksin önce bakır hücreleri sonra alveolar makrofajları aktive ederek tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interferon yapan hücreleri serbest bırakır. IL-6 gibi sitokinlerin üretimini artırır (IL-6). (Simpson vd., 1993; Towfigh vd., 2000) TNF- α moleküler ağırlığı 17 kDa olan bir sitokindir. Aktif monositler, makrofajlar, mastlar, endotel, T, B ve Kupffer hücreleri tarafından üretilir. İntestinal IR sonrası akut akciğer hasarından sorumlu majör sitokin olduğuna inanılmaktadır (Köksoy vd., 2001). Barsak IR hasarı böbrekleri de olumsuz etkiler. Bir çalışma, 1 saatlik iskemi ve 1 saatlik SMA reperfüzyonunun renal kan akışını, sodyum ve inülin klirensini önemli ölçüde azalttığını bulmuştur (Turnage vd., 1996). Başka bir çalışma, IIR hasarının hepatik kan akışında, safra üretiminde ve ATP seviyelerinde önemli bir azalmaya, ayrıca hepatik kan akışında ve işlevinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Gilgun-Sherki vd., 2002).

1.1.5.ANATOMİ:

1.1.5.1.Barsak Anatomisi:

Laboratuvar sıçanlarının ince barsağı (intestinum tenue) midenin piloris kısmından (pars pylorica ventriculi) çıkar. Pyloris kısmı median hattın sağ tarafında yer alır. İnce bağırsağın ilk kısmı olan duodenum (duodenum) midenin çıkışında başlar. Duodenumun uzunluğu yaklaşık 95–100 mm'dir. Duodenumun kranial kısmı (pars cranialis duodeni), karaciğerin visseral yüzeyi ile sağ karın duvarının yakınında yer alan bir kısımdır. Duodenumun inen kısmı (pars descendens duodeni) sağ karın duvarından sağ böbreğe kadar devam eder. Kranioduodenal kısım ile duodenumun inen kısmı arasındaki ilk kıvrım, kranial duodenal kıvrım (flexura duodeni cranialis) olarak karşımıza çıkar. Duodenumun inen kısmı bu pozisyonda duodenumun çıkan

kısmı (pars advancens duodeni) olarak kraniyal yöne doğru döner. Duodenumun inen ve çıkan kısmı arasında kaudal duodenal fleksura (flexura duodeni caudalis) bulunur. Duodenumun çıkan kısmı orta düzlemde jejunuma (jejunum) kadar devam eder. Diğer fleksura duodenumun son kısmı ve jejunum arasında yer alır ve duodenojejunal fleksura (flexura duodenojejunalis) ismini alır. İnce bağırsağın bu kısmı karın boşluğunun sağ kısmını doldurmuştur. Jejunum halkalar oluşturmuş ve karın boşluğunun sağ kısmını ventral olarak doldurmuş ve akıcı bir şekilde ileuma (ileum) geçmiştir. Jejunumun boyu ortalama 890–1300 mm olarak ölçülmüştür. İleumun sekuma girdiği seviyede genişleme mevcuttur ve buna sacculus rotundus denilir. Sacculus rotundus lenfatik dokudan oluşmuştur. İleumun uzunluğu ise ortalama 20–30 mm'dir. İleumun sekuma açılması kolonun başlangıcına kadar kapatılmıştır. Sekum karın boşluğunun sağ kaudal tarafında yer alır. Sekumun tabanı (baz), gövdesi (korpus) ve apikal kısmı (apeks) vardır. Apekten sekumun son kısmı olan processus vermiformis devam eder. Sekum, farklı konumsal varyasyona izin veren uzun bir mezenterie sahiptir. 45–65 mm olarak ölçülen sekumun arkasından kolon takip eder. İlk bölüm çıkan kolondur (kolon ascendens) ve kraniyal olarak göğüs boşluğuna doğru gider. Soldan sağa, kolonun ikinci kısmı olan transvers kolon uzanır. Sağ tarafta karın boşluğuna inen kolon (kolon descendens) devam eder. Kolonun uzunluğu 95–100 mm olarak ölçülmüştür ve rektum yaklaşık 75 mm olarak ölçülmüştür. Rektum pelvis boyunca düz bir tüp olarak ilerler ve anüs kökünün hemen altında sona erer. Rektumun arkasında anal kanal (canalis analis) ve anüs vardır (Vdoviaková vd., 2016).



Resim 1.1- Ratta abdominal boşluğun ventralden görünümü. A. duodenum, B. jejunum, C. kolon, D. sekum, E. processus vermiformis, ve F. Karaciğer (Vdoviaková vd., 2016).

1.1.6. Barsağın Beslenmesi

1.1.6.1. A. Coeliaca Bölümü:

Yapılan çalışmalar laboratuvar ratlarında mide, karaciğer ve bağırsağın abdominal aortun dalları olan üç ana arter tarafından beslendiğini göstermiştir. Bu arterler, çölyak arter (a. coeliaca), kranial mezenterik arter (a. mesenterica cranialis) ve kaudal mezenterik arterdir (a. mesenterica caudalis) (Vdovíková vd., 2016).

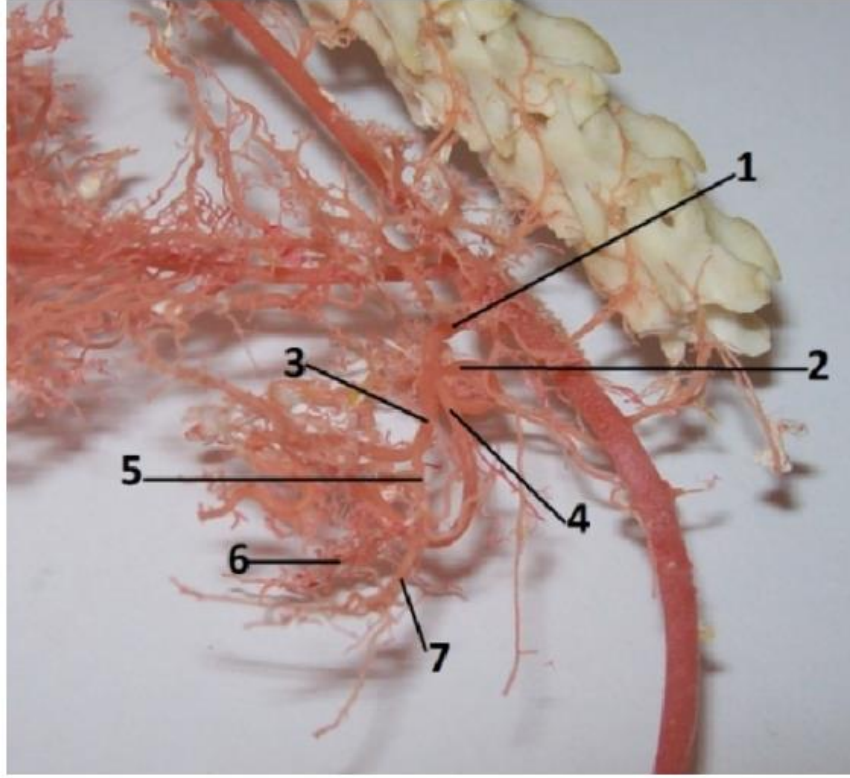
Arteria coeliaca, abdominal aortun ventral duvarını terk eden ilk iç organ dalıdır. Üçüncü lomber omur seviyesinden çıkan kısa bir gövdedir. Bu arter mide, dalak, karaciğer, pankreas ve duodenumun kranial kısmını besler. A. coelica üç ana dala ayrılır; splenik arter (a. lienalis), sol gastrik arter (a. gastrica sinistra) ve hepatik arter (a. hepatica) (Vdovíková vd., 2016).

Splenik arter (arteria lienalis) sol tarafta, sol pankreatik lobun kranial sınırından sonra devam eder. Birçok pankreatik dallara (a. pancreatici) bölünmüş ve daha sonra dalak hilusunun merkezinde ventralinde devam eden arteria lienalis yer alır. Splenik arter, dalağın damar dalları (rr. lienales) için ortak gövdeyi verir. Splenik arter daha sonra midenin büyük girişi üzerinde sol gastroepiploik arter (a. gastroepiploica sinistra) olarak devam eder. Bu sol gastroepiploik arter, midenin büyük kurvaturünün fundus bölgesini besleyen kısa gastrik arterlere (aa. gastricae breves) ayrılır. Bu kısa gastrik arterler gastrik yüzeylerde görülebilir (Vdovíková vd., 2016).

Sol gastrik arter (arteria gastrica sinistra) tüm ratlarda doğrudan çölyak arterden çıkar. Sol gastrik arter, gastrik mezenterin (mezogastrium) yerleştirildiği bölgede midenin küçük eğriliğine yönlendirilir. Bu yol boyunca parietal dallara (rr. parietales) ve

midenin yüzeylerine ve iç organlara dal verir. Bu kısa mide dalları birbirine anastomoz yapar (Vdoviaková vd., 2016).

Çölyak arterin son dalı arteria hepatica'dır. Karaciğere döner ve hepatik dallara, r'ye kanal oluşturarak pankreas, sağ gastrik arter (a.gastrika dextra) ve gastroduodenal arter (a.gastroduodenalis) yardımıyla besler. Son dal, kraniyal pankreatikoduodenal arterin (a. pancreaticoduodenalis cranialis) ve sağ gastroepiploik arterin (a. gastroepiploica dextra) ana arterdir. Midenin küçük eğriliğine yönelik sağ gastrik arter (a.gastrika dextra); piloris bölgesini besler. Bu arter midenin küçük kurvaturunu (curvatura ventriculi minor) izler ve burada sol gastrik arter ile anastomoz yapar. Sağ gastrik arter her iki gastrik yüzeye parietal ve visseral dallar verir. Gastroduodenal arter (a. gastroduodenalis), midenin büyük kurvaturalarında ve duodenumun ilk kısmı için ortak bir kısımdır. Sağ gastroepiploik arter, midenin parietal ve visseral yüzeyleri için kısa gastrik arterlere ayrılan gastroduodenal arterin terminal koludur. Sağ gastroepiploik arter ve sinistra birbirine anastomoz yapar. Kraniyal pankreatikoduodenal arter, gastroduodenal arterin dallarından biridir. Bu arter, duodenumun kraniyal ve inen kısımları boyunca mezoduodenuma (mezoduodenum) yönlendirilir (Vdoviaková vd., 2016).



Resim 1.2 - Ratta seliak arterin seyri. 1. A. celiaca, 2. A. gastrica sinistra, 3. A. hepatica, 4. A. lienalis, 5. A. gastroduodenalis, 6. A. gastroepiploica dextra, ve 7. A. pancreaticoduodenalis cranialis (Vdovjaková vd., 2016).

1.1.6.2. A. Mezenterika Cranialis'in Seyri:

Kranial mezenterik arterin (a. mesenterica cranialis) aorta abdominalisin en kalın dalı olduğunu biliyoruz. Aorta abdominalisin ventral duvarından, çölyak arterin kaudalinden gelen eşleşmemiş ikinci bir visseral daldır. Bu arter, embriyonik gelişim sırasında daha önemlidir, çünkü barsak bu arterin etrafında bükülür. Arteria mesenterica cranialis, sindirim sisteminin bu mezentere bağlı olan ve embriyonik rotasyona katılan tüm kısımlarını besler (Vdovjaková vd., 2016).

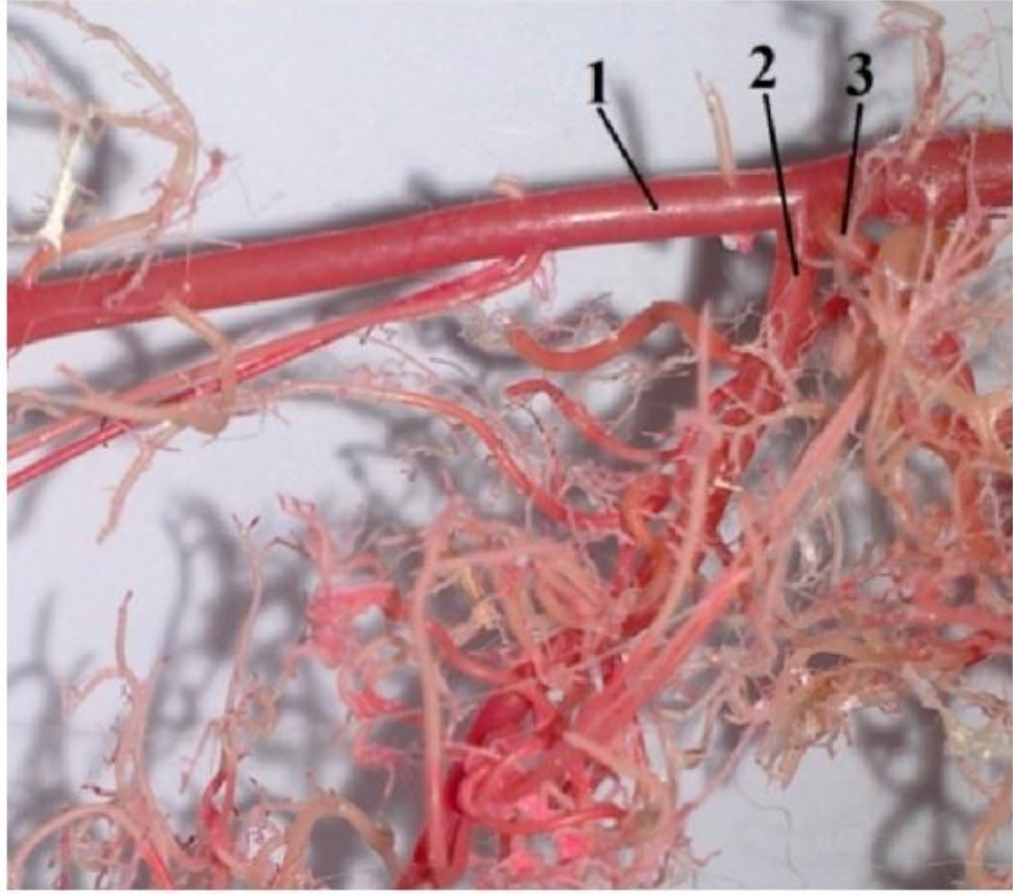
Arteria Mezenterica cranialis şı dallara ayrılır: orta kolik arter (a. colica media), kaudal pankreatikoduodenal arter (a. pancreaticoduodenalis caudalis), sağ kolik arter (a. colica dextra), jejunal arterler (aa. jejunales) ve ileoceocolic arter (a. ileoceocolica) (Vdoviaková vd., 2016).

İnferior pankreatikoduodenal arter (arteria pancreaticoduodenalis caudalis), kranial mezenter arteri kaudal yönde terk eder ve duodenumun çıkan kısmının mezenterinde kaudal duodenal fleksuraya doğru ilerler. Bu arter, laboratuvar sıçanlarında sağ kolik arterin ventralinden çıkmıştır. İnferior pankreatikoduodenal arter, pankreas için pankreas dallarına (rr. pancreatici) ve duodenum için duodenal dallara (rr. duodenales) ayrılır (Vdoviaková vd., 2016).

Laboratuvar sıçanlarda arteria mezenterica cranialisin üçüncü dalı a. Coliaca dekstradır. Bu arter çıkan kolonun kaudal kısmına doğru ilerler. Jejunal arterler daha çok kranial mezenterik arterden köken almaktadır. Bu arterler, jejunum ve ileumun kranial kısmına kan sağlar. Jejunal arterler mesojejunum'da (mesojejunum) ilerler. Arteria ileoceocolica kranial mezenterik arterden çıkar. Caudovertral olarak ilerler ve sekokolik kavşağa doğru ilerleyerek devam eder (Vdoviaková vd., 2016).

1.1.6.3.A. Mezenterica Caudalis'in Seyri:

Kaudal mezenterik arter (arteria mesenterica caudalis), abdominal aortun ventral duvarından çıkan üçüncü visseral daldır. Bu arter, kranial mezenterik arterden daha ince bir daldır. Kaudal mezenterik arter sol kolik arter (a. colica sinistra) ve kranial rektal arter (a. rectalis cranialis) olarak ikiye ayrılır. Bu arter deseendens kolonun kaudal kısmına ve rektumun kanlanması sağlar (Vdoviaková vd., 2016).



Resim 1.3- 1. Aorta abdominalis, 2. A. mesenterica cranialis, ve 3. A. renalis dextra (Vdovíaková vd., 2016).

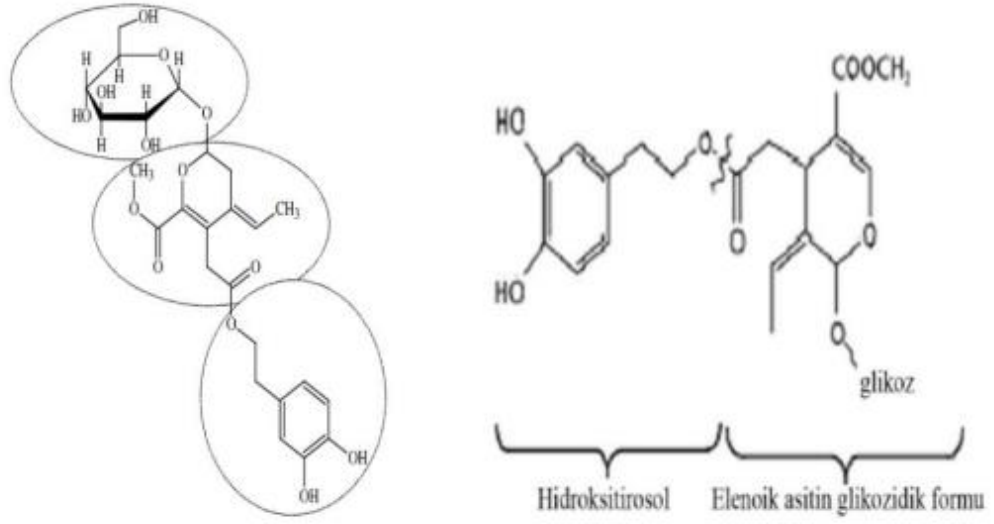
1.1.7.ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRETİ:

1.1.7.1.Zeytin ve Zeytin Yaprağı:

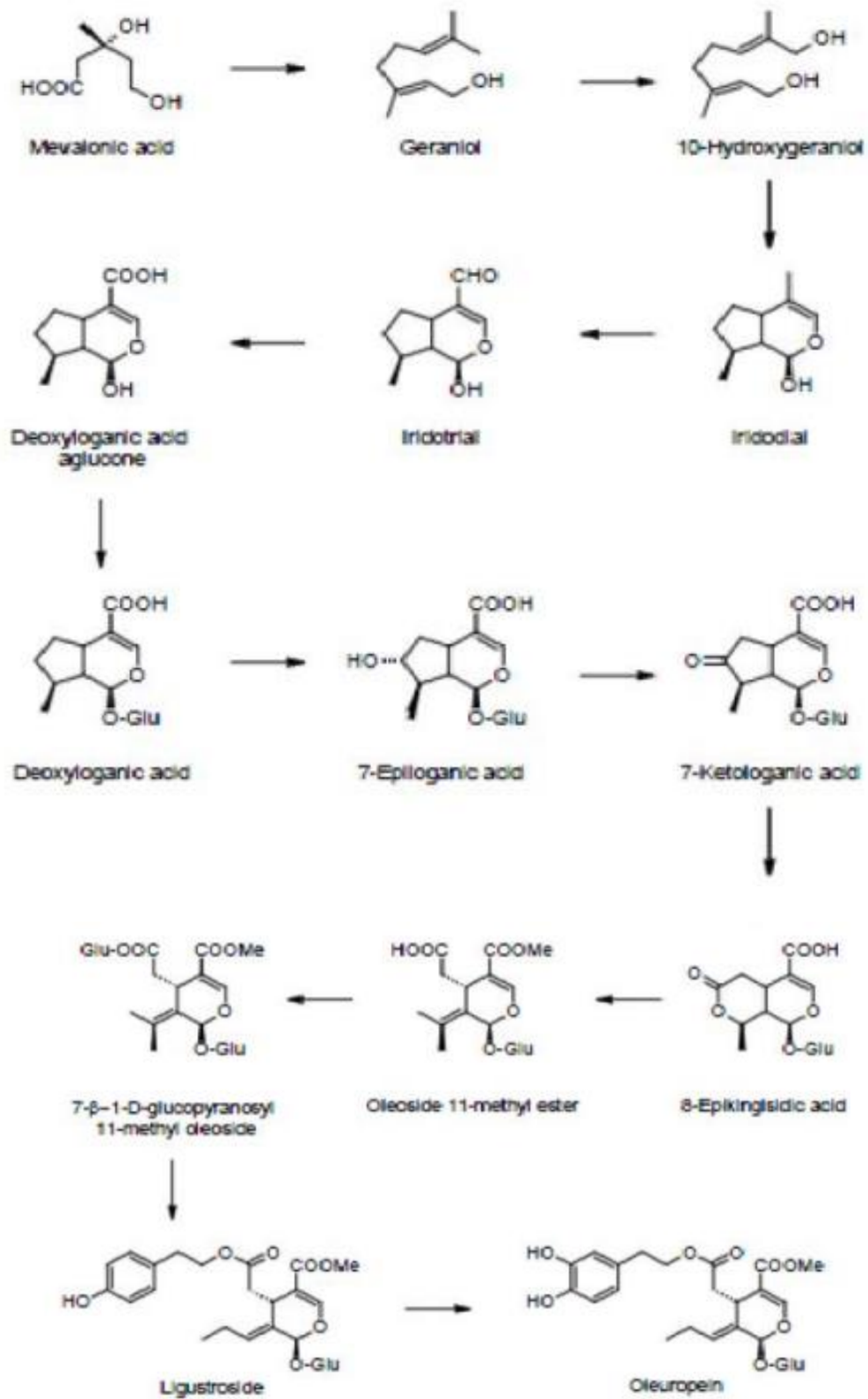
Zeytin (*Olea europaea* L.), Akdeniz iklimine özgü Oleaceae familyasına ait bir ağaç türüdür ve meyvesi yenilebilir. Adı Yunanca "Elia" ve Latince "Olea" dan türetilmiştir. Genellikle 300-400 yaşına kadar yaşar ve yaklaşık 10 metre boyuna ulaşabilir olan ağaçların meyveleri olgunlaştıkça mor renge doğru döner (Karagöz Arıhan, 2011).

Zeytin ağaçları çok eski zamanlardan beri dikilmekte olup yemeklerde, dini törenlerde, kandillerde vb. durumlarda kullanılmaktadır. Zeytin, dünyanın en büyük dördüncü zeytin üreticisi olan Türkiye’de ekonomi açısından önemli bir yere sahip olan üründür (Keser ve Bilal, 2010). Zeytin ağacının meyvesi haricinde yapraklarının da kurutulduktan sonra gevişgetirenler için düşük kalitede kaba yem maksadıyla kullanılabileceği bildirilmiştir (Amici vd., 1991). Zeytin, yağı çıkartıldıktan sonra arda kalan zeytin pırasasının barındırdığı yüksek oranlı ham selüloz, tanen ve fenolik bileşiklerin, rumende yaşayan mikroorganizmaların selülotik aktivitesi üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir fakat düşük seviyede besleyiciliği olan yemlerden yüksek seviyede yararlanabilme yeteneğine sahip olan koyun gibi hayvanların bundan yararlanabildiği de belirtilmiştir (Lanzani vd., 1993). Besin değeri açısından önemli bir bitki olan zeytinin kimyasal bileşimi; %50 su, %22 yağ, %1.6 protein, %19.1 şeker, %5.8 selüloz ve %1.5 mineral maddeden oluşur. Bunun haricinde hidrokarbon türevleri, tokoferoller ve polifenoller barındırır (Kiritakis, 1998). Zeytinlerin toplanması sırasında ağacın bir yan ürünü olan ve genel olarak yakılan zeytin yaprağı ise oldukça fonksiyonel özelliklere sahiptir. Biyoaktif maddeler yönünden zengin olan zeytin yaprağı fenolik bileşiklerden; tirozol, hidroksitirozol, gallik asit, kumarik asit, kafeik asit, ferulik asit, flavonoidlerden; quersetin, kateşin, apigenin, luteolin ve sekoiridoid olarak bilinen oleuropein ve ligstrosit içerir (Dekanski vd., 2009; Talhaoui vd., 2015). Zeytin meyvesine keskin ve acı aromasını veren oleuropein, zeytin ağacının önemli bileşeninden bir tanesidir (Silva vd., 2006). Bir shridoid monoterpen olan oleuropein, elenik asit ve hidroksitirozolün bir glukozidik asit esteridir. Oleuropein, zeytin meyvesinin her yerinde bulunur, ancak zeytin ağacının yapraklarında yüzdesi daha yüksektir. Olgunlaşmamış zeytinlerde oleuropein miktarı yüksektir ve olgunlaştıkça giderek azalır (Yıldız ve Uylaşer, 2011).

1.1.7.2.Olurupein:



Şekil 1.2 - Olurupeinin mollekül yapısı (Gikas vd., 2007).



Şekil 1.3 - Oleuropeinin biyosentezi (Domtoft vd., 1995).

Oleuropein; yılan otu, osmantus ve kızcık vb bitkilerde var olan bir sekoiridoiddir (Soler-Rivas vd., 2000; Cashas-Sanchez vd., 2007). Zeytin ağacının (*Olea europea*) biyoaktif olarak ana bileşeni oleuropein olarak kabul edilir. Oleuropeinin üç yapısı bulunur. Bu üç yapı; Polifenol hidroksitirozol (4-2-hidroksietil benzen-1,2-diol), Secoiridoi ve Elenolik asittir (Boudhrioua vd., 2009; Briante vd., 2000; El ve Karakaya, 2009; Ferreira vd., 2007; Gikas vd., 2007; Jemai vd., 2009). Zeytinlerdeki oleuropeinin biyosentezi Şekil 1.3'te gösterilmiştir (Damtoft vd., 1995). Zeytin meyvesi olgunlaştıkça oleuropein miktarı azalır, fakat serbest bileşeni olan hidroksitirozol miktarı artar (Basmacıoğlu-Malayoğlu ve Aktaş, 2011). Meyve tamamen olgunlaştığında ve siyahlaştığında oleuropein miktarı azalır ve bunun yerine dimetiloleuropin, elenolik asit ve oleuropin glukozil asit türevleri artar. Kararma sonrasında oleuropein yerine dimetiloleuropein ana bileşen haline gelir (Omar, 2010). Oleuropein miktarı ayrıca hasat zamanı, yıl, zeytin ağacının yetiştiği bölge, ağaç türleri ve yaprakların yapısına da bağlıdır. Ayrıca ekstraksiyon işleminde kullanılan yöntemler öğütme, kurutma, sıcaklık ve organik çözücüler gibi değişkenlere bağlı olarak oleuropin miktarını değiştirmektedir (Bayrak vd., 2010; Tsimidou ve Papoti, 2010).

Etken madde olan oleuropeinin antioksidan aktivitesine bakıldığında; serbest radikalleri inhibe ederek, bakır (Cu) ve demir (Fe) iyonlarına benzer şekilde bağlanarak ve lipoksijenaz gibi inflamatuvar enzimlerin etkinliğini azaltarak çalışmaktadır. (Omar, 2010).

Oleuropein etken maddesinin antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antienflamatuvar, antiaterojenik etkiye sahip olduğunu; parkinson ve alzheimer hastalığında, kansere karşı koruyucu, yaşlanma karşıtı, deri koruyucu etkilerinin yanında kalbi koruyucu ve lipolipidemik etkilerinin olduğu da bilinir (Ferreira vd., 2007; Omar, 2010; Barbora vd., 2014). Oleuropein etken maddesinin antioksidan etkisi, serbest radikal oluşumunu engelleyerek +2 değerlilikteki metal iyonlarıyla bağ oluşturması, bu bağın lipooksijenaz enzimine benzer bir şekilde inflamatuvar enzimlerinin aktivitesini baskılamasından kaynaklanmaktadır (Omar, 2010). Zeytin yaprağı Türkiye'de genel

olarak tüketilmese de Avrupa ülkelerinde sindirim sistemi, nefro-üriner sistem, kardiyovasküler sistem hastalıkları, yüksek stres ve idrar sorunlarının tedavisinde kullanılmaktadır (Kaplan ve Karagöz Arıhan, 2011). Özellikle zeytin yapraklarının uzun yıllardır sıtma ve ateşli hastalıkların tedavisinde kullanıldığı, zeytin yaprağında bulunan oleuropeinin virüs, bakteri ve küflere karşı antioksidan ve antibakteriyel etki gösterdiği belirtiliyor. , mantarlar ve parazitler (Benavente-Garcia ve diğerleri, 2000). Bununla birlikte sıçanlarda akut veya kronik etkileri, sıçanların üreme ve gebelik dönemi üzerindeki etkileri veya genetik yapısı üzerine etkileri incelenen zeytin yaprağı ekstraktının toksik etkilerini belirlemeye yönelik çalışmalarda önemli bir toksik etkiye rastlanmamıştır. (Christian ve diğerleri, 2004). Zeytin yapraklarının biyolojik değere sahip olduğu, antibakteriyel etkileri ve lipid oksidasyonunu inhibe etmesi nedeniyle gıdaların raf ömrünü uzatmak için bile kullanılabilecek doğal, güvenilir ve uygun maliyetli alternatif bir antioksidan kaynağı olduğu da rapor edilmiştir.

Yukarıdaki bilgilere dayanarak bu çalışmada zeytin yaprağı ekstraktının ratlarda akut intestinal iskemi ve reperfüzyon yaralanması üzerine etkileri biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelenmiş olup gelecekte iskemi ve reperfüzyon hasarı üzerine yapılacak araştırma ve tedavi yöntemlerine katkı sağlaması amaçlanmıştır.

2. MATERİYAL ve METOT

2.1. MATERİYAL

Bu araştırmaya AKÜHADYЕК 02.06.2022 tarihli ve 58-22 sayılı onayı ile başlanmıştır. Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde üretilen, 250-300 gr aralığında bulunan Wistar cinsi erkek albino ratlar kullanıldı. Çalışmada her bir deney grubu 8 adet erkek rattan oluşacak şekilde rastgele 32 rat seçildi ve toplamda 4 grup olmak üzere (n=8) etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Ratlar 12 saat karanlık ortamda, 12 saat aydınlık ortamda, standart kafeslerde ve aynı laboratuvarında barındırıldı. Ratlar çalışmaya başladıktan sonra operasyondan öncesine kadar ad libitum rat yemi verildi ve serbest biçimde su içmeleri sağlandı.

2.2. METOT

2.2.1.Cerrahi Prosedür

Standart deney hayvanları laboratuvarı koşullarında cerrahi prosedür için 12 saat aç bırakılan ratlara intramuskuler olarak 13 mg/kg Xylazine (Xylazinbio %2, Bioveta, Ankara, Türkiye) ve 87 mg/kg ketamin HCl (Ketasol %10, Richter Pharma, Wels, Avusturya), enjekte edilerek genel anestezi uygulandı. Abdomen aseptik şartlarda laparotomi için hazırlandı, median laparotomi gerçekleştirilip, Arteria renalisin cranialinden arteria mezenterika cranialis bulldog klempler ile 30 dakika süre ile oklüde edildi ve 30 dakikanın sonunda klempt kaldırılarak 2 saat reperfüzyon

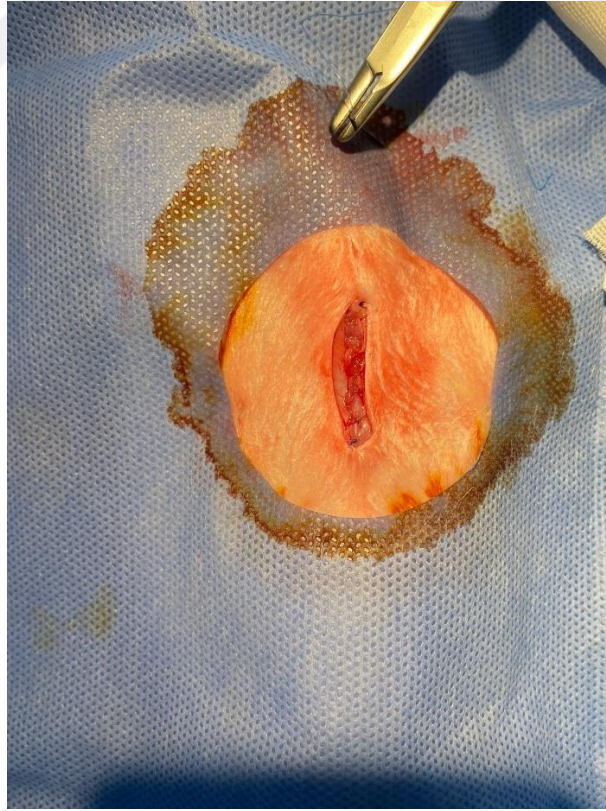
gerçekleştirildi. 24. Saatte olgular 150 mg/kg tiyopental sodyum ve I.P. uygulaması ile sakrifiye edilerek ileumdan örnek toplandı. Kan örnekleri kardiyak punksiyon ile alındı. Alınan barsak örnekleri %10'luk formolinde saklandı. Kan örneklerinin serumları çıkartılarak -20 C'de ölçüm yapılacağı güne kadar saklandı.



Resim 2.1 Abdomenin sterilizasyonu



Resim 2.2 A. Mezenterica cranialis'in bulldog klemp ile klemplenmesi



Resim 2.3 Operasyon sonrası abdomenin kapatılması

2.2.3.ÇALIŞMA GRUPLARI

2.2.3.1-Kontrol Grubu (n=8)

Kontrol gruplarında hiçbir ilaç ve madde uygulama yapılmadı. 24. Saatte olgular sakrifiye edildi. Aşağıda anlatıldığı şekilde kan ve doku örnekleri alınarak histopatolojik ve biyokimyasal incelemeler gerçekleştirildi.

2.2.3.2-Sham Grubu (n=8)

Abdomen aseptik şartlar altında laparotomi için hazırlanarak, median laparotomi gerçekleştirilip, Arteria renalisin cranialinden arteria mezenterika cranialis bulldog klempler ile 30 dk süre ile oklüde edildi ve 30 dk sonunda klempt kaldırılarak 2 saat reperfüzyon gerçekleştirildi. 24. Saatte olgular sakrifiye edildi. Kan ve doku örnekleri alınarak biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler gerçekleştirildi.

2.2.3.3- İİR-OLE 200 mg/kg Grubu (n=8)

Bu gruptaki ratlara operasyondan 7 gün önce başlanarak 0. güne kadar 200 mg/kg dozda OLE gastrik gavajla günde 1 kez verildi. 0. Gün (Operasyon günü) Abdomen steril şartlarda laparotomi için hazırlandı, median laparotomi gerçekleştirilip, Arteria renalisin cranialinden arteria mezenterika cranialis bulldog klempler ile 30 dk süre ile oklüde edildi ve 30 dk sonunda klempt kaldırılarak 2 saat reperfüzyon gerçekleştirildi.

24. Saatte olgular sakrifiye edildi. Kan ve doku örnekleri alınarak biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler gerçekleştirildi.

2.2.3.4- İİR-OLE 400 mg/kg Grubu (n=8)

Bu gruptaki ratlara operasyondan 7 gün önce başlanarak 0. güne kadar 400 mg/kg dozda OLE gastrik gavajla günde 1 kez verildi. 0. Gün (Operasyon günü) Abdomen steril şartlarda laparotomi için hazırlandı, median laparotomi gerçekleştirilip, Arteria renalisin cranialinden arteria mezenterika cranialis bulldog klempler ile 30 dk süre ile oklüde edildi ve 30 dk sonunda klempt kaldırılarak 2 saat reperfüzyon gerçekleştirildi. 24. Saatte olgular sakrifiye edilecek. Aşağıda anlatıldığı şekilde kan ve doku örnekleri alınarak biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler gerçekleştirildi.

2.2.4. Biyokimyasal Ölçümler

Kan Serumunda TAS, TOS, IL-1, IL-6, TNF- α , HYP, NO ile Serum

Düzeylerinin Belirlenmesi

Serumda TAS (BT LAB, E1710Ra rat elisa kiti; Birleşik Krallık), TOS (BT LAB, E1512Ra rat ELİSA kiti; Birleşik Krallık), IL-1 (BT LAB, E0119Ra rat ELİSA kiti; Birleşik Krallık), TNF- α (BT LAB, E0764Ra rat ELİSA kiti; Birleşik Krallık), Hydroxproline (BT LAB, E0511Ra rat ELİSA kiti; Birleşik Krallık), NO (BT LAB, E0703Ra rat ELİSA kiti; Birleşik Krallık) ticari ELISA kitleri kullanılarak belirlendi.

2.2.5. Histopatolojik İnceleme

Nekropsileri yapılan hayvanlardan alınan ince barsak örnekleri tamponlu nötral %10'luk formaldehit solüsyonu içinde tespit edildi. 48 saat sonra trimlenerek doku takibi için kasetlere alındı. Alkol ve Ksilen serilerinden geçerek doku takibi yapıldı

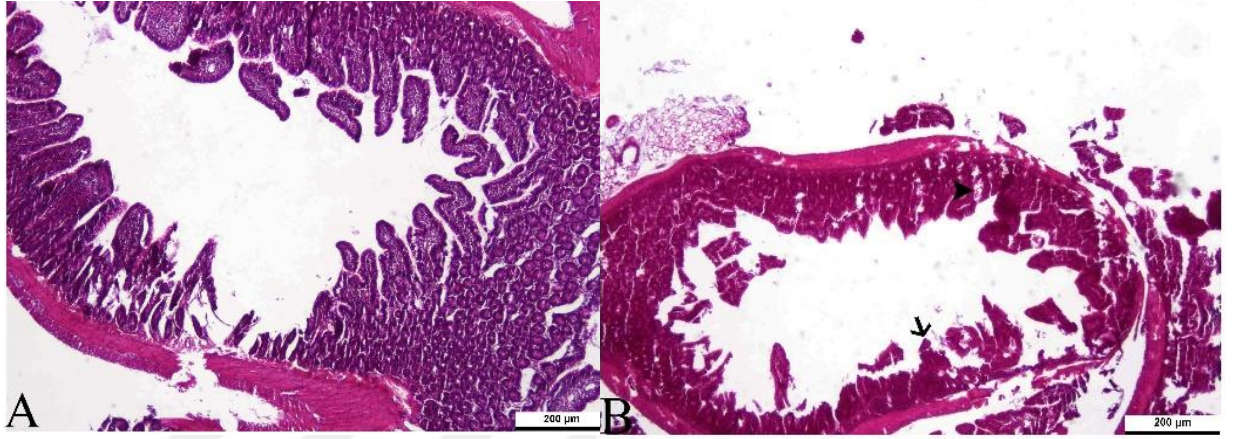
ve parafı içinde bloklandı. Mikrotom ile 4-5 mikron kalınlığında kesilen bloklar lamlara alındı. Hematoksilen-Eozin (HE) tekniği ile boyanan kesitler ışık mikroskopunda incelendi. Barsak dokusunda şekillenen değışiklikler Tablo 3.1'e göre değeriendirildi.

2.2.6. İstatistiksel Analiz

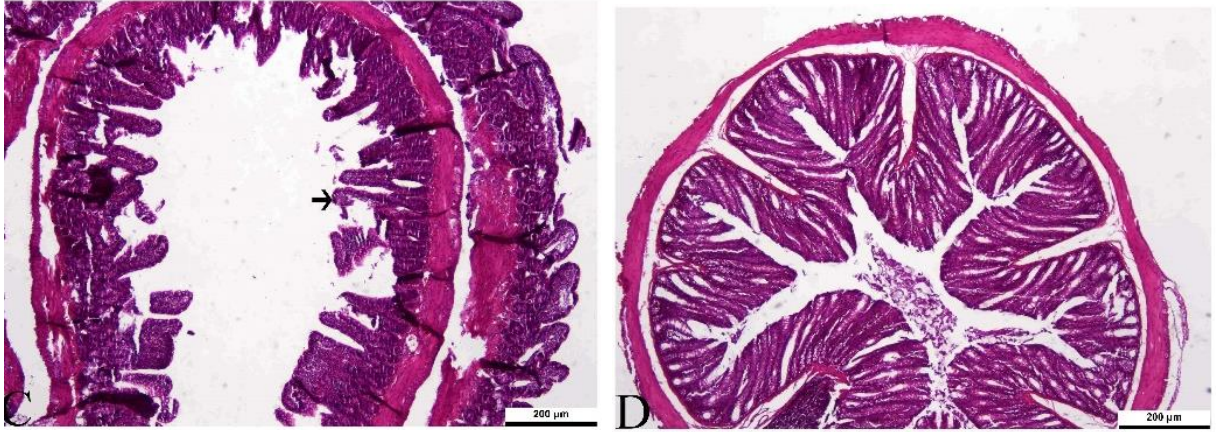
Araştırmadan elde edilen sonuçlar, SPSS 16.0 istatistik paket programında tek yönlü olarak ANOVA testi uygulanarak yapılmıştır. İstatistiksel fark bulunan sonuçlara Duncan testi uygulanmış, veriler “Ortalama $\pm$ standart sapma” olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.BULGULAR

Bu çalışmada akut intestinal iskemi-reperfüzyon hasarında kontrol, sham ve 7 gün süreyle 200 mg/kg ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstreti verilen gruplarda etkilerinin gözlemlenmesi amacıyla histopatolojik ve biyokimyasal incelemelerde tablo tutuldu.



Resim 3.1 – (A) Kontrol Grubu Normal Barsak Epiteli (B) Sham Grubu Villus intestinalislerde dökülme (Ok) ve Villus damarlarında genişleme



Resim 3.2- (C) OLE IIR-200 grubunda Villus intestinalislerde dökülme (Ok); (D) OLE IIR-200 grubunda Villus intestinalislerde dökülme (Ok)

Tablo 3.1. Grupların Histolojik Skorlama Ölçütleri

Histolojik skorlama	
Grade 0	Normal mukozal villuslar.
Grade 1	Subepitelyal Gruenhagen aralığının oluşması. Genellikle mukozal villus apeksinde oluşur ve sıklıkla kapiller konjesyonla birlikte dir.
Grade 2	Subepitelyal aralığın artması ve epitelyal tabakanın lamina propriadan ayrılması.
Grade 3	Masif epitelyal ayrılma. Villuslar arasında bazı uçlarda çıplaklaşma.
Grade 4	Çıplak villuslar. Lamina propria ile birlikte dilate kapillerlerin görülmesi. Bazen lamina propriada artmış hücre yoğunluğu (selülarite) görülür.
Grade 5	Lamina proprianin sindirimi ve parçalanması. Beraberinde ülserasyon ve hemoraji de görülür.

Tablo 3.2. Grupların Histolojik Skor Olarak Karşılaştırılması

Gruplar	Histolojik Skorlama
Kontrol	0,38 ^b ±0,38
SHAM	2,75 ^a ±0,16
IIR-200	2,13 ^a ±0,13
IIR-400	0,50 ^b ±0,19
p	0,000*

p<0,05 a, b : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

Tablo 3.2. Hemogram ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması ($\bar{X} \pm SE$)

Gruplar	WBC (10 ⁹ /L)	LYM (%)	MID (%)	GRA (%)	LYM (10 ⁹ /L)	MID (10 ⁹ /L)	GRA (10 ⁹ /L)	Hb (g/dl)	RBC (10 ¹² /L)	MCV (fl)	PLT (10 ⁹ /L)
Kontrol	6,15±1,44	68,89 ^a ±3,23	10,1 3±1, 19	20,99 ^b ±3 ,32	4,00 ^a ±0, 77	0,64±0, 17	1,51 ^a ±0,5 8	13,05 ^b ±0,70	7,14 ^b ±0,43	53,03 ^a ± 0,57	378,25± 105,17
SHAM	3,97±0,53	55,56 ^a ±2,95	13,4 1±1, 71	31,05 ^b ±1 ,82	2,19 ^b ±0 ,32	0,56±0, 13	1,22 ^a ±0,1 7	12,94 ^b ±0,32	7,47 ^b ±0,17	47,58 ^b ± 0,40	404,75± 37,81
İ-İR 200	5,08±1,18	31,43 ^b ±4,04	13,3 9±1, 72	55,19 ^a ±3 ,61	1,82 ^b ±0 ,51	0,64±0, 09	2,88 ^{ab} ±0,5 1	14,75 ^a ±0,32	8,61 ^a ±0,18	47,86 ^b ± 1,03	400,63± 46,39
İ-İR 400	5,29±0,82	27,15 ^b ±8,30	10,8 9±0, 84	61,96 ^a ±8 ,23	1,17 ^b ±0 ,19	0,56±0, 08	3,55 ^b ±0,7 7	14,26 ^{ab} ±0,3 1	8,18 ^a ±0,17	50,21 ^{ab} ±1,50	421,63± 71,10
p	0,524	0,000*	0,25 1	0,000*	0,003*	0,936	0,017*	0,017*	0,002*	0,001*	0,978

*: p<0,05 a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

Tablo 3.3. Gruplarda biyokimyasal ölçümler

Gruplar	TAS (U/ml)	TOS (U/ml)	TNF- α (ng/ml)	IL-1 (ng/ml)	IL-6 (ng/ml)	HYP (ng/ml)	NO (μ mol/L)
Kontrol	3,22 $\pm$ 0,073	5,26 $\pm$ 0,19	84,64 $\pm$ 8,90	7,67 $\pm$ 0,38	2,71 $\pm$ 0,08	378,86 $\pm$ 16,54	6,01 $\pm$,23
SHAM	3,81 ^b $\pm$ 0,10	4,88 ^{ab} $\pm$ 0,43	64,76 ^{ab} $\pm$ 5,18	5,99 ^b $\pm$ 0,14	2,53 $\pm$ 0,12	422,81 $\pm$ 46,19	6,70 $\pm$,43
IIR-200	3,991 ^{ab} $\pm$ 0,14	4,71 ^{ab} $\pm$ 0,35	65,20 ^{ab} $\pm$ 7,30	4,12 ^c $\pm$ 0,56	2,56 $\pm$ 0,11	370,83 $\pm$ 20,96	6,33 $\pm$,39
IIR-400	4,26 ^a $\pm$ 0,23	3,91 ^b $\pm$ 0,28	53,27 ^b $\pm$ 5,02	3,69 ^c $\pm$ 0,34	2,56 $\pm$ 0,09	342,75 $\pm$ 13,86	6,32 $\pm$,54
p	0.000*	0.045*	0,024*	0,000*	0,534	0,333	0,663

*: p<0,05 a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

TAS: Toplam Antioksidan Seviyesi, TOS: Toplam Oksidan Seviyesi, IL1: İnterlökin-1, IL6: İnterlökin-6, TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-Alfa, HYP: Hidroksiprolin, NO: Nitrik Oksit

Gruplarda Histopatolojik İnceleme Sonuçlarının İstatistik Grafikleri

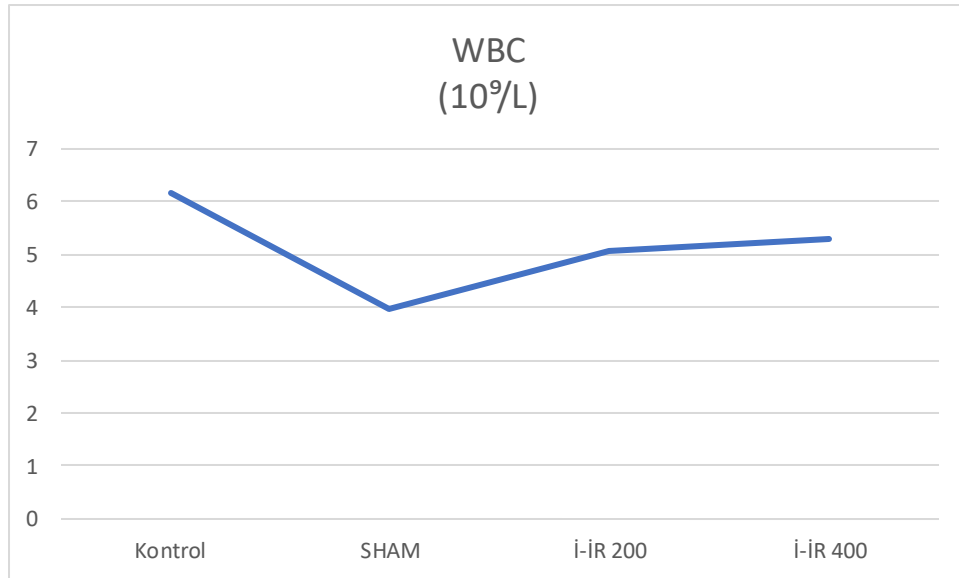
Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200, IIR-400 gruplarında intestinal iskemi ve reperfüzyon hattından alınan doku kesitlerinin histopatolojik inceleme sonuçları villus histolojik skorlama düzeyinde verilmiştir. Çıkan sonuçlar gruplarda sırasıyla $0,38 \pm 0,38$, $2,75 \pm 0,16$, $2,13 \pm 0,13$, $0,50 \pm 0,19$ olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol ve sham, IIR-200 ve IIR-400 grupları arasında istatistiksel olarak fark vardır ($P < 0.05$).



Şekil 3.1. Histopatolojik Skorlama

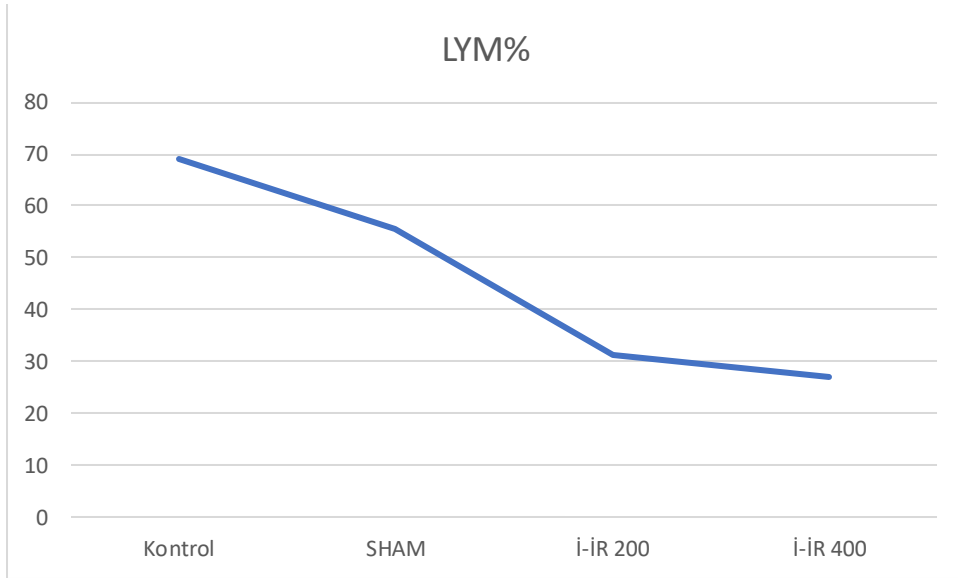
Gruplarda Hemogram İnceleme Sonuçlarının İstatistik Grafikleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak punksiyonla alınan kan örneklerinden bakılan hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve WBC ölçüm değerleri gruplarda sırasıyla $6,15 \pm 1,44$, $3,97 \pm 0,53$, $5,08 \pm 1,18$, $5,29 \pm 0,82$ $10^9/L$ olarak kaydedilmiştir. Kontrol ile Sham grubu, Sham grubu ile IIR-200 ve sham grubu ile IIR-400 Grupları arasında istatistiksel ölçümsel olarak farklar olsa da anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. ($P > 0.05$)



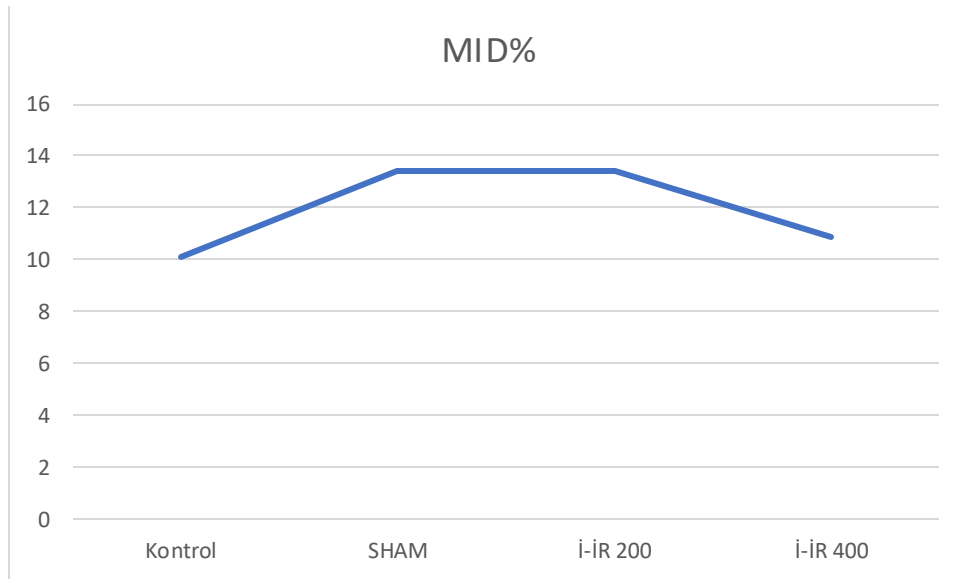
Şekil 3.2 Grublardaki WBC ölçüm sonuçları

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak punksiyonla alınan kan örneklerinden bakılan hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve LYM% ölçüm değerleri gruplarda sırasıyla $68,89 \pm 3,23$, $55,56 \pm 2,95$, $31,43 \pm 4,04$, $27,15 \pm 8,30$ olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubu ile IIR-200 ve IIR-400 arasında istatistiksel olarak azalan yönde; Sham grubu ile IIR200 ve IIR400 grubu arasında istatistiksel olarak azalan yönde anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. ($P < 0.05$)



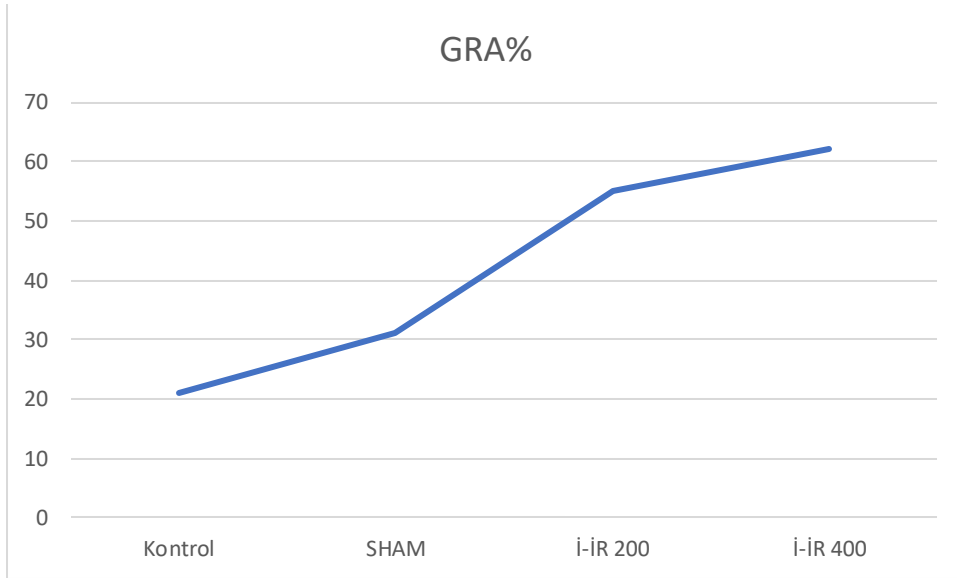
Şekil 3.3. Gruplardaki LYM yüzdesi

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak punksiyonla alınan kan örneklerinden bakılan hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve MID% ölçüm değerleri gruplarda sırasıyla $10,13 \pm 1,19$, $13,41 \pm 1,71$, $13,39 \pm 1,72$, $10,89 \pm 0,84$ olarak kaydedilmiştir. Yapılan ölçümler sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. ($P > 0.05$)



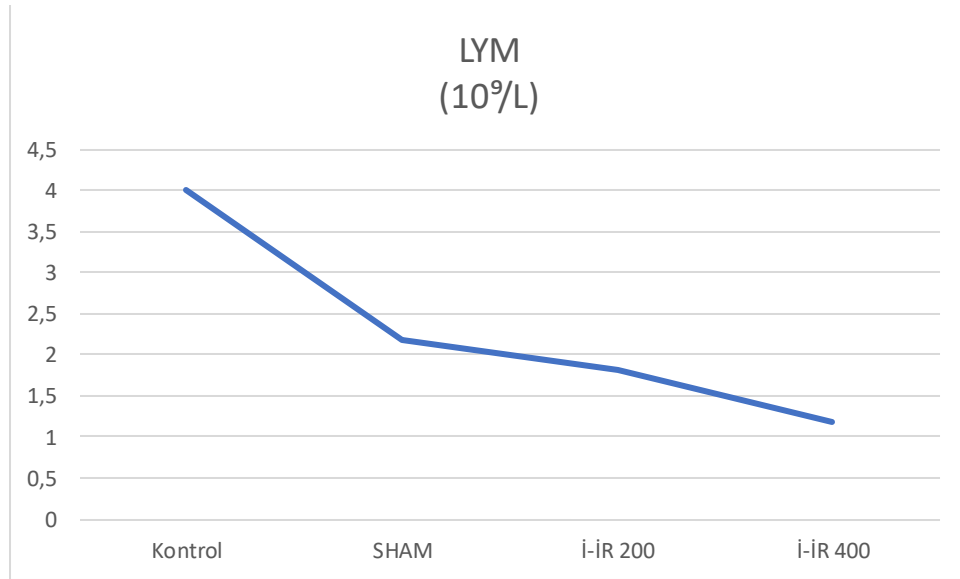
Şekil 3.4. Gruplardaki MID yüzdesi

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak punksiyonla alınan kan örneklerinden bakılan hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve GRA% ölçüm değerleri gruplarda sırasıyla $20,99 \pm 3,32$, $31,05 \pm 1,82$, $55,19 \pm 3,61$, $61,96 \pm 8,23$ olarak kaydedilmiştir. Ölçümler sonucunda kontrol grubu ile IIR-200 ve IIR-400 grubu arasında istatistiksel olarak artan yönde; sham grubu ile IIR-200 ve IIR-400 grubu arasında istatistiksel olarak artan yönde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($P < 0.05$).



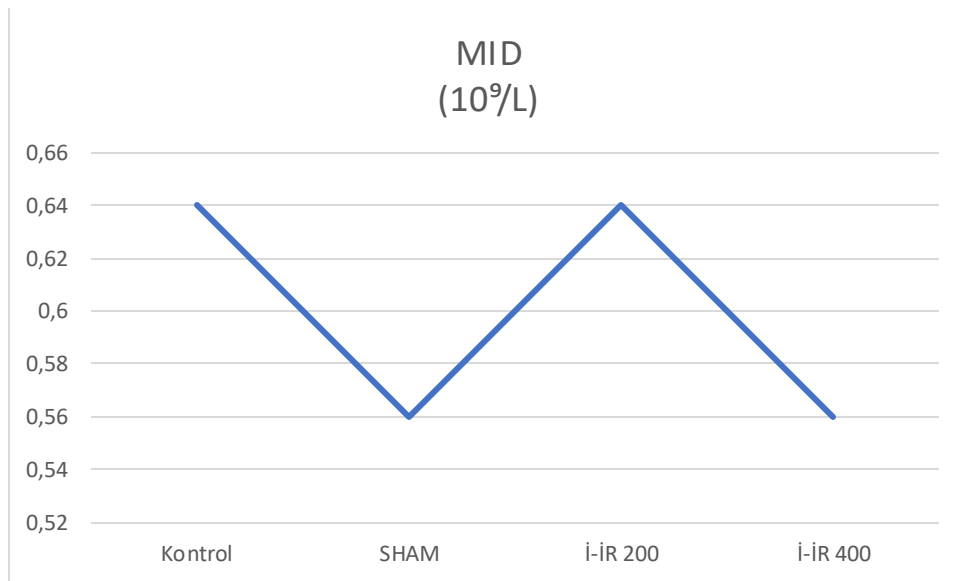
Şekil 3.5. Gruplardaki GRA yüzdesi

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak punksiyonla alınan kan örneklerinden bakılan hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak enjeksiyonla alınan kan örneklerinde hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve LYM ölçüm değerleri gruplarda sırasıyla $4,00 \pm 0,77$, $2,19 \pm 0,32$, $1,82 \pm 0,51$, $1,17 \pm 0,19$ $10^9/L$ olarak kaydedilmiştir. Ölçüm sonuçlarına göre kontrol grubu ile sham, IIR-200 ve IIR-400 grupları arasında istatistiksel olarak azalan yönde anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($P < 0.05$).



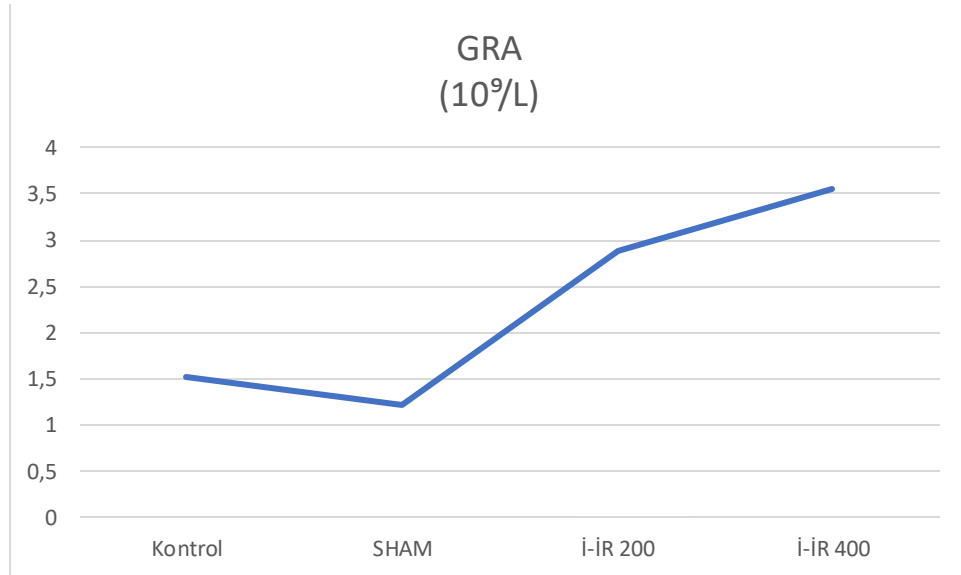
Şekil 3.6. Gruplardaki LYM ölçüm değerleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak punksiyonla alınan kan örneklerinden bakılan hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve MID ölçüm değerleri gruplarda sırasıyla $0,64 \pm 0,17$, $0,56 \pm 0,13$, $0,64 \pm 0,09$, $0,56 \pm 0,08$ $10^9/L$ olarak kaydedilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($P > 0.05$).



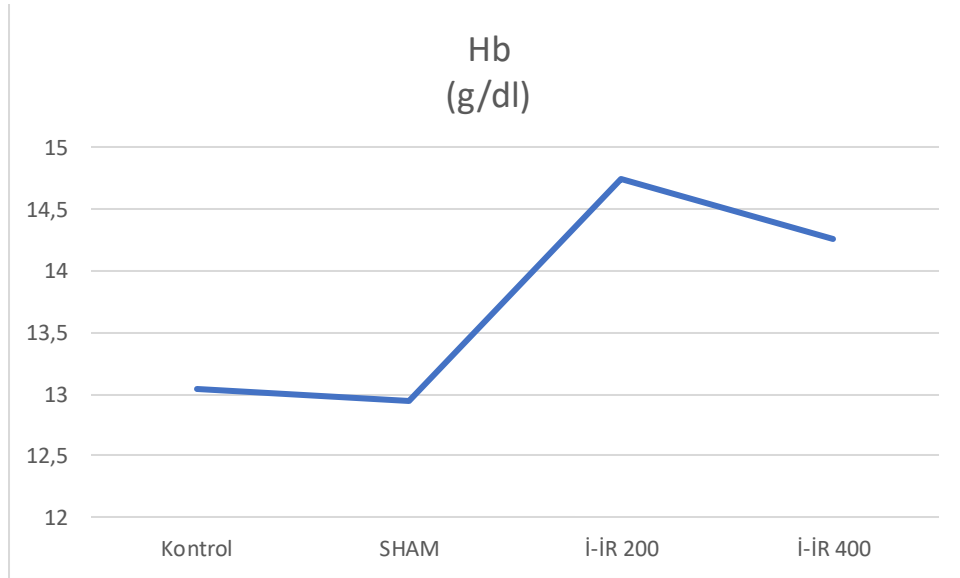
Şekil 3.7. Gruplardaki MID ölçüm değerleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak punksiyonla alınan kan örneklerinden bakılan hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve GRA ölçüm değerleri gruplarda sırasıyla $1,51 \pm 0,58$, $1,22 \pm 0,17$, $2,88 \pm 0,51$, $3,55 \pm 0,77$ $10^9/L$ olarak kaydedilmiştir. Yapılan ölçümler sonucunda kontrol ve sham grubu ile IIR-200 arasında anlamsız, kontrol ve sham grubu ile IIR-400 arasında anlamlı, IIR-200 ile IIR400 arasında anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($P > 0.05$).



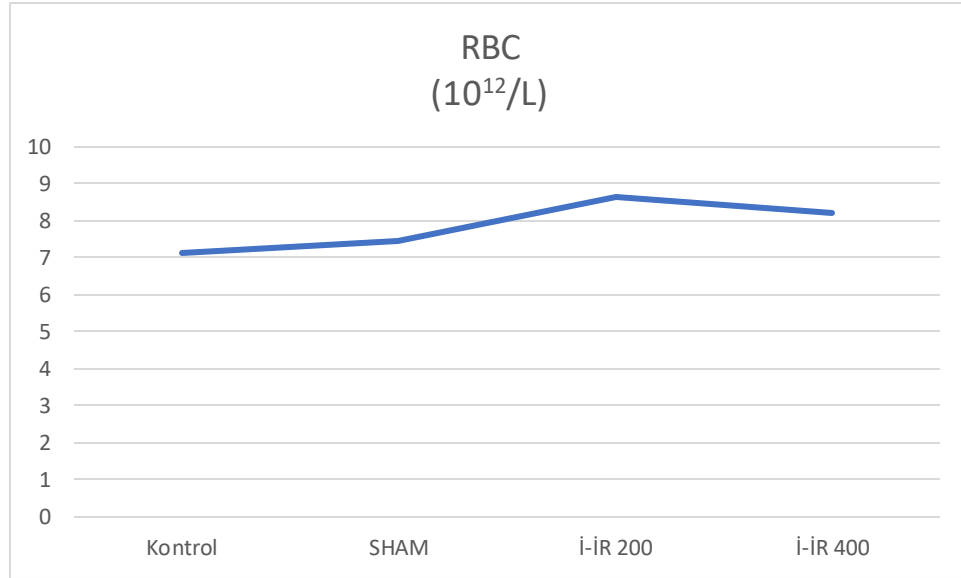
Şekil 3.8. Gruplardaki GRA ölçüm değerleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak punksiyonla alınan kan örneklerinden bakılan hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve Hb ölçüm değerleri gruplarda sırasıyla $13,05 \pm 0,70$, $12,94 \pm 0,32$, $14,75 \pm 0,32$, $14,26 \pm 0,31$ g/dl olarak kaydedilmiştir. Yapılan ölçümler sonucuna kontrol ve sham grubu ile IIR-200 anlamlı, kontrol ve sham grubu ile IIR-400 arasında anlamsız, IIR-200 ile IIR-400 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($P > 0.05$).



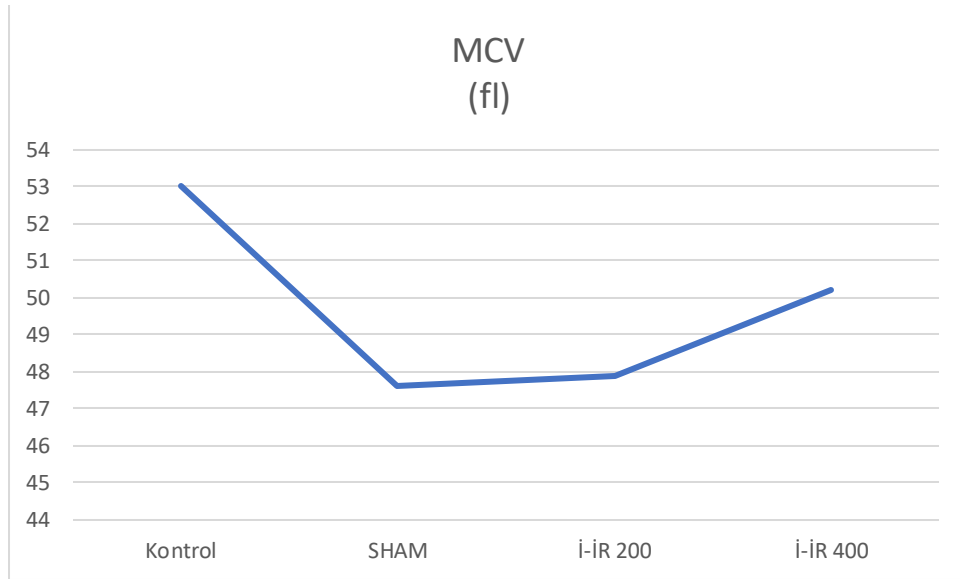
Şekil 3.9. Gruplardaki Hb ölçüm değerleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak punksiyonla alınan kan örneklerinden bakılan hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve RBC $10^{12}/L$ ölçüm değerleri gruplarda sırasıyla $7,14 \pm 0,43$, $7,47 \pm 0,17$, $8,61 \pm 0,18$, $8,18 \pm 0,17$ olarak kaydedilmiştir. Yapılan ölçüm sonuçlarına göre kontrol ve sham grubu ile IIR-200 ve IIR-400 grupları arasında istatistiksel olarak artan yönde anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($P < 0.05$).



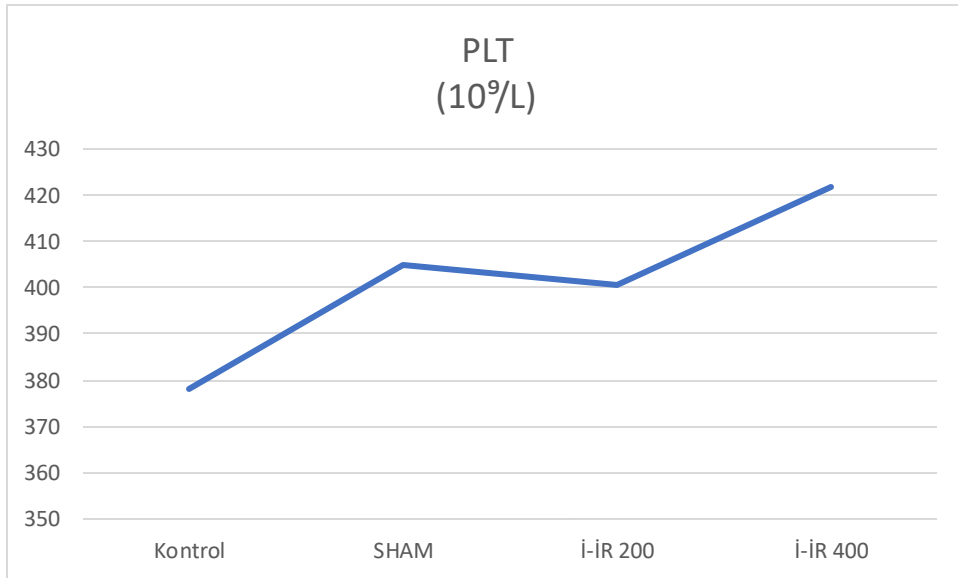
Şekil 3.10. Gruplardaki RBC ölçüm değerleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak punksiyonla alınan kan örneklerinden bakılan hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve MCV ölçüm değerleri gruplarda sırasıyla $53,03 \pm 0,57$, $47,58 \pm 0,40$, $47,86 \pm 1,03$, $50,21 \pm 1,50$ fl olarak kaydedilmiştir. Yapılan ölçüm sonuçlarına göre kontrol ile sham ve IIR-200 grupları arasında anlamlı ($P < 0.05$), kontrol grubu ile IIR-400 grubu arasında istatistiksel yönde anlamsız, sham ve IIR-200 grubu ile IIR-400 grubu arasında istatistiksel olarak artan yönde anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($P > 0.05$).



Şekil 3.11. Gruplardaki MCV ölçüm değerleri

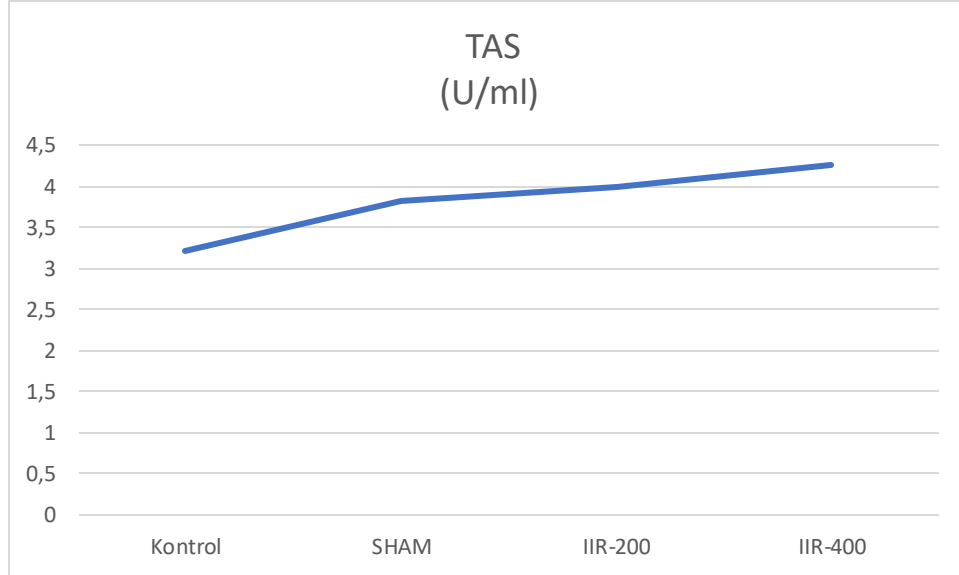
Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200 ve IIR-400 gruplarının intrakardiyak punksiyonla alınan kan örneklerinden bakılan hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve PLT ölçüm değerleri gruplarda sırasıyla $378,25 \pm 105,17$, $404,75 \pm 37,81$, $400,63 \pm 46,39$, $421,63 \pm 71$, $10^9/L$ olarak kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre gruplar arasındaki ölçümlerde farklılıklar olsa bile tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($P > 0.05$).



Şekil 3.12 Gruplardaki PLT ölçüm değerleri

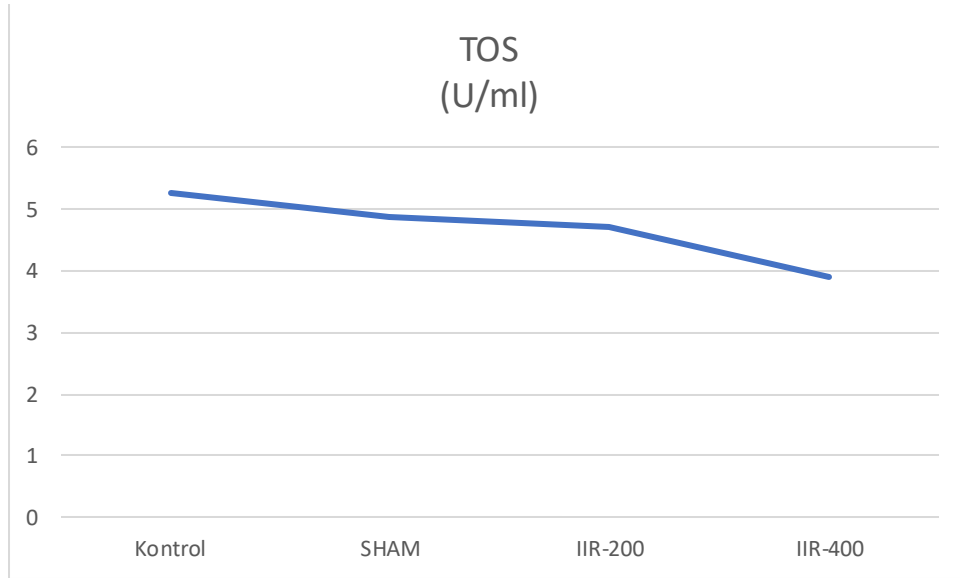
Gruplarda biyokimyasal ölçüm sonuçlarının istatistik grafikleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200, IIR-400 gruplarının serum örneklerinde TAS ölçüm sonuçları gruplarda sırasıyla; $3,22 \pm 0,073$, $3,81 \pm 0,10$, $3,991 \pm 0,14$, $4,26 \pm 0,23$ U/ml olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Tukey testi analiz sonuçlarına göre, kontrol grubu ile sham grubu arasında, kontrol grubu ile IIR-200 ve IIR-400 grupları arasında istatistiksel olarak artan yönde, sham grubu ile IIR-400 grubu arasında istatistiksel olarak artan yönde anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. ($P < 0.05$)



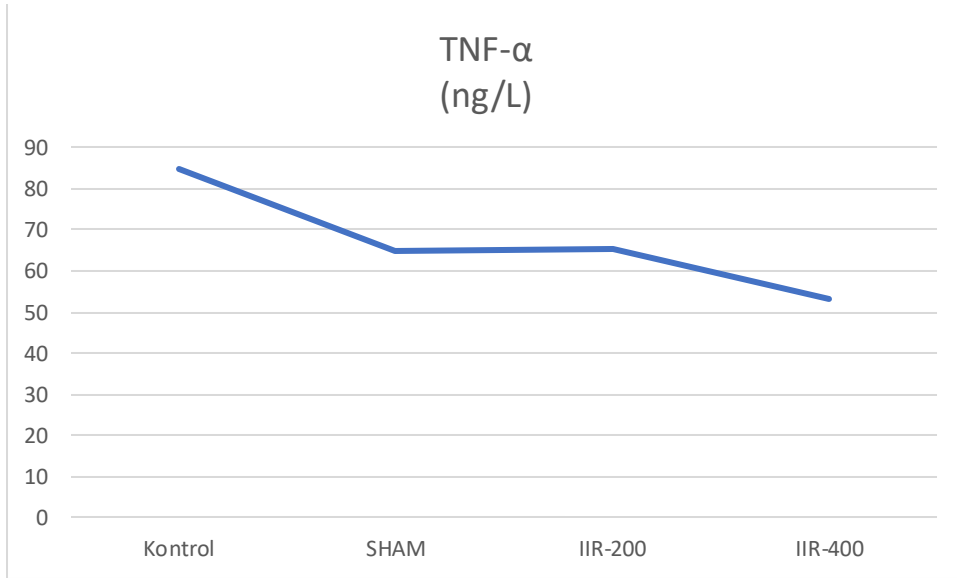
Şekil 3.13 Gruplardaki TAS ölçüm değerleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200, IIR-400 gruplarının serum örneklerinde TOS ölçüm sonuçları gruplarda sırasıyla; $5,26 \pm 0,19$, $4,88 \pm 0,43$, $4,71 \pm 0,35$, $3,91 \pm 0,28$ U/ml olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Tukey testi analiz sonuçlarına göre, kontrol grubu ile sham ve IIR-200 grupları arasında istatistiksel olarak anlamsız ($P > 0.05$), kontrol grubu ile IIR-400 grubu arasında istatistiksel olarak azalan yönde anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($P < 0.05$).



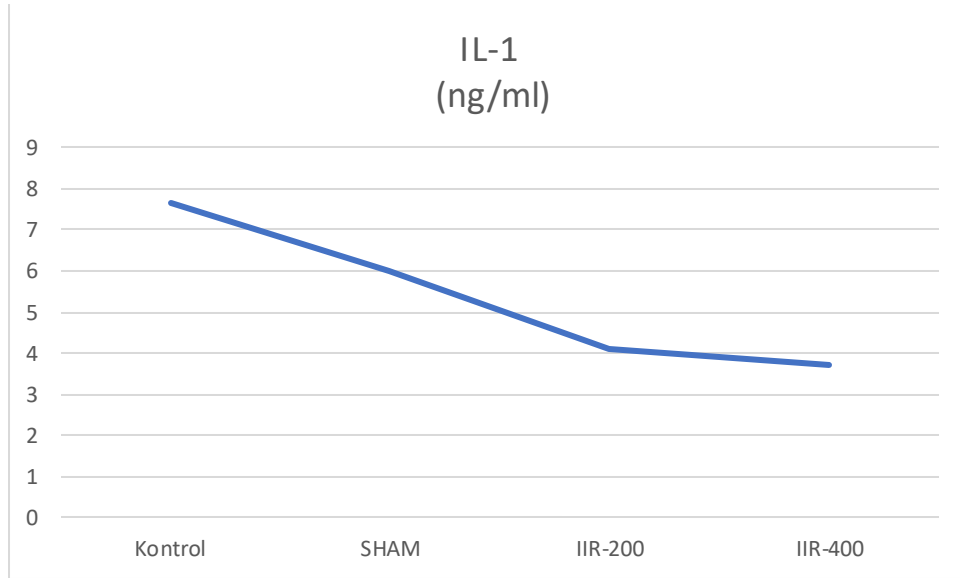
Şekil 3.14 Gruplardaki TOS ölçüm değerleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200, IIR-400 gruplarının serum örneklerinde TNF- α ölçüm sonuçları gruplar arasında sırasıyla; 84,64 $\pm$ 8,90, 64,76 $\pm$ 5,18, 65,20 $\pm$ 7,30, 53,27 $\pm$ 5,02 ng/L olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Tukey testi analiz sonuçlarına göre, kontrol grubu ile sham ve IIR-200 grupları arasında istatistiksel olarak anlamsız ($P>0.05$), kontrol grubu ile IIR-400 grubu arasında istatistiksel olarak azalan yönde anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($P<0.05$).



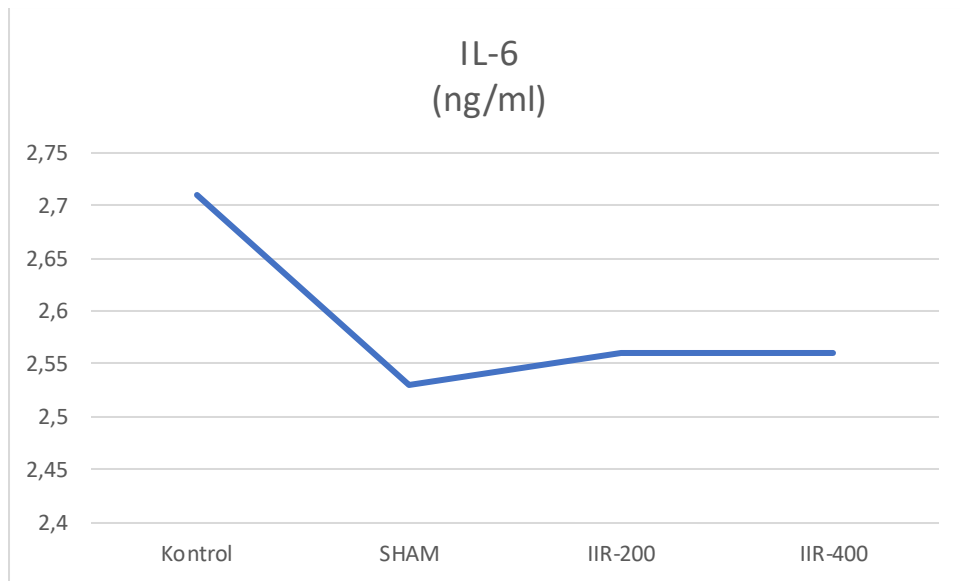
Şekil 3.15 Gruplardaki TNF- α ölçüm değerleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200, IIR-400 gruplarının serum örneklerinde IL-1 ölçüm sonuçları gruplar arasına sırasıyla; $7,67a \pm 0,38$, $5,99b \pm 0,14$, $4,12c \pm 0,56$, $3,69c \pm 0,34$ ng/ml olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Tukey testi analiz sonuçlarına göre, kontrol grubu ile sham grubu arasında, kontrol grubu ile IIR-200 ve IIR-400 grupları arasında istatistiksel olarak azalan yönde, sham grubu ile IIR-200 ve IIR-400 grupları arasında istatistiksel olarak azalan yönde anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($P < 0.05$).



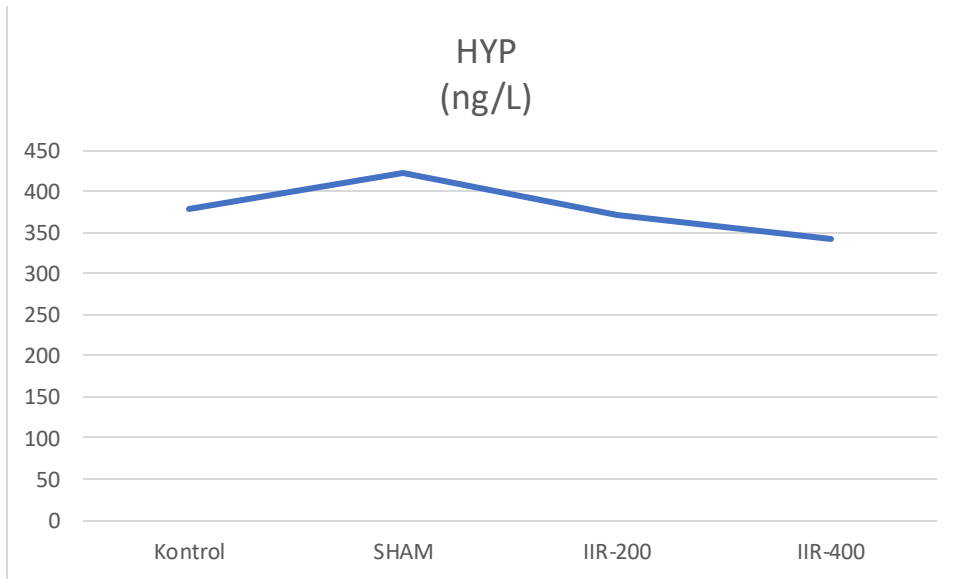
Şekil 3.16 Gruplardaki IL-1 ölçüm değerleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200, IIR-400 gruplarının serum örneklerinde IL-6 ölçüm sonuçları gruplar arasında sırasıyla; $2,71 \pm 0,08$, $2,53 \pm 0,12$, $2,56 \pm 0,11$, $2,56 \pm 0,09$ ng/ml olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Tukey testi analiz sonuçlarına göre, gruplar arasında anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($P > 0.05$).



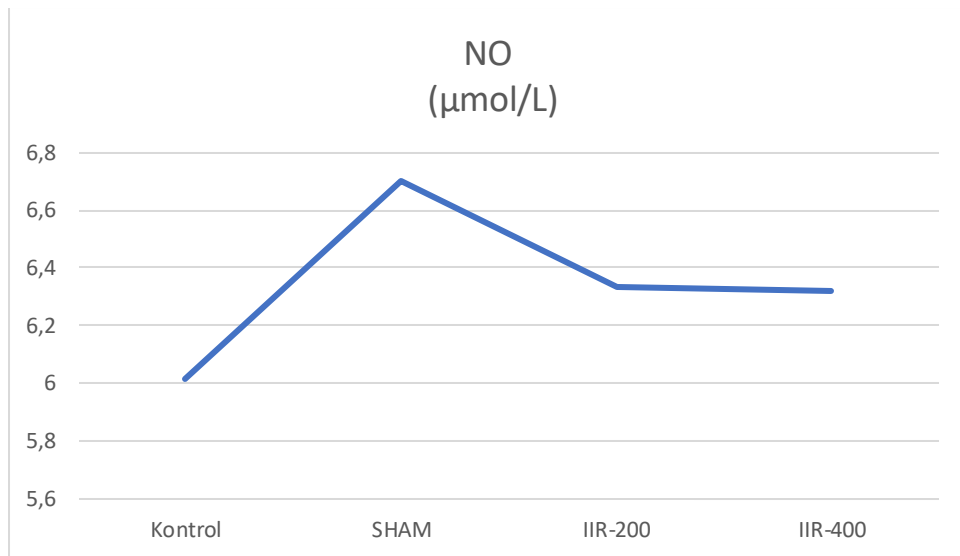
Şekil 3.17 Gruplardaki IL-6 ölçüm değerleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200, IIR-400 gruplarının serum örneklerinde HYP ölçüm sonuçları gruplar arasında sırasıyla; $378,86 \pm 16,54$, $422,81 \pm 46,19$, $370,83 \pm 20,96$, $342,75 \pm 13,86$ ng/L olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Tukey testi analiz sonuçlarına göre, gruplar arasında anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($P > 0.05$).



Şekil 3.18 Gruplardaki HYP ölçüm değerleri

Bu çalışmada sırasıyla Kontrol, Sham, IIR-200, IIR-400 gruplarının serum örneklerinde NO ölçüm sonuçları gruplar arasında sırasıyla; $6,01\pm,23$, $6,70\pm,43$, $6,33\pm,39$, $6,32\pm,54$ $\mu\text{mol/L}$ olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Tukey testi analiz sonuçlarına göre, gruplar arasında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ($P>0.05$).



Şekil 3.19 Gruplardaki NO ölçüm değerleri

4.TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında zeytin yaprağı ekstretinin akut intestinal iskemi ve reperfüzyon yaralanması üzerine etkileri incelenmiş olup gelecekte iskemi ve reperfüzyon hasarı üzerine yapılacak araştırma ve tedavi yöntemlerine katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Dokulardaki oksijen ihtiyacı kan sayesinde sağlandığından, dokuya ulaşan kan akışında herhangi bir azalma olduğu takdirde iskemi şekillenmektedir. Dokuya giden bu kan akışındaki azalmaya sebep olan etken ortadan kalktığında doku yeniden kanlanmaya başlar ve bu durum reperfüzyon olarak tanımlanır (Chui vd., 1970; Vinardi vd., 2003).

İskemik barsak hasarı olan insan ve hayvanlarda hayatta kalma oranı genellikle %50'den azdır; çünkü doku hipoksisi, inflamasyon ve hücre infiltrasyonu mukozal bariyerin kaybına neden olur (Blickslager, 2003; Gregory vd., 2011; Trompeter vd., 2002; Yasuhara, 2005). Bu bariyer temel olarak, bakterilerin ve ilgili toksinlerin sistemik dolaşıma translokasyonunu toplu olarak önleyen, epitelyal bağlantılarla birbirine bağlanan tek bir sütunlu epitel hücre tabakasından oluşur (Podolsky, 1999). İntestinal iskemisi, neonatal nekrotizan enterokolit, akut mezenterik iskemi (AMI), volvulus, travma, kardiyopulmoner hastalık, hemorajik şok ve barsak nakli reddi gibi hastalıklar sonucu oluşur (Mallick vd., 2004). İskemik hasar, bu hastalık süreçlerinin bazılarında hasarı şiddetlendirdiği bilinen doku reperfüzyonu ile birleşebilir (Mallick vd., 2004). Barsak iskemisi nadiren önlenabilir olduğundan, bu alandaki araştırmaların çoğu, iskeminin erken tanısı için ileri tekniklere ve iskemi sonrası hasarı (reperfüzyon dönemi) hedef alan yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine odaklanmıştır. Reperfüzyona atfedilen hasarın esasen, oksidan üreten mukozal enzimlerin aktivasyonu, yaralı hücrel membranlardan lipit kemoattraktanların salınması ve ardından nötrofillerin infiltrasyonu ile ilişkili reaktif oksijen metabolitlerine atfedilebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, reperfüzyon hasarına karşı koruma sağlamak için önerilen terapötik müdahaleler, oksidan hasarın ve nötrofil aktivasyonunun inhibisyonunu hedeflemiştir (Riaz vd., 2002; Shafik, 2013). Ancak, ilk çalışmalar sonrasında reperfüzyon hasarına yönelik klinik tedavinin göreceli

başarısızlığı nedeniyle, barsak iskemik hasarı olgularında reperfüzyon hasarını hedeflemenin önemi sorgulanmıştır (Lehr vd., 1994). Bu tedavilerin etkinliğine ilişkin en yeni klinik bakış açıları, enfarktüs sonrası miyokard gibi reperfüzyondan daha yaygın olarak etkilenen dokularla ilgili çalışmalardan elde edilmiştir (Bailey ve Armstrong, 2014). Bunlar da, bu tedavilerin klinik yararını göstermede başarısız olmuştur. Cesaret verici bir şekilde son çalışmalar hücre ölümü yollarının modülasyonunu terapötik müdahale için yeni bir hedef olarak kabul etmiştir (Ikeda vd.,1998; Wu vd., 2012). Nekroz ve apoptozun aracılık ettiği hücre ölümü mekanizmalarının, iskemi ve reperfüzyonun neden olduğu hasarı daha da şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Aslında, ölmekte olan bu hücrelerin yetersiz temizlenmesinin, inflamasyonun artmasına ve doku onarımının bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir (Wu vd., 2012). Sonuç olarak, hücre ölümü yollarının (Ikeda vd.,1998, Wu vd., 2012) ve rejeneratif süreçlerin (Markel vd., 2008; Spurrier ve Grikscheit, 2013) modülasyonuna doğru bir vurgu kayması olmuştur. Bununla birlikte, iskemi içeren hastalıkların son derece değişken klinik sunumu göz önüne alındığında, çalışma için seçilecek hayvan modelinin ilk değerlendirmesi büyük önem taşımaktadır.

Hayvan modelleri, iskemi ve reperfüzyon hasarı mekanizmalarının araştırılmasında vazgeçilmez olmuştur (Blikslager vd., 1997, Chiui vd., 1970, Park ve Haglund, 1992; Parks ve Granger, 1986). Bu çalışmada da ratlar üzerinde oluşturulan akut intestinal iskemi-reperfüzyon hasarı üzerinde çalışılmıştır.

Ratlarda deneysel oluşturulan İİR modelinde SMA'nın klemplenmesi aracılığıyla iskemi ve reperfüzyon oluşturma süreleri literatürlere halen tartışılan bir konudur. Mallick ve arkadaşları deneysel İİR modelinde iskemi için yeterli süreyi 30 dk., reperfüzyon için yeterli süreyi ise 120 dk. olarak belirlemiştir. Bu çalışmada da deneklerde laparotomiye takiben SMA klemplenerek 30 dk iskemi ve klempin kaldırılmasını takiben 2 saat boyunca reperfüzyon sağlanarak akut İİR hasarı meydana getirilmiştir.

Akdeniz diyeti güçlü bir antioksidandır ve bir dizi uluslararası bilimsel kuruluş artık oksidatif stresin etiyolojik bir rol oynayabileceği koşulları önlemek için değiştirilmiş bir versiyonunu (Krauss vd., 2000) önermektedir (Violi ve Cangemi, 2005). Akdeniz diyeti, serbest radikalleri temizleyen ve LDL'nin kimyasal oksidasyonunu engelleyen hidroksitirozol (HT) dahil olmak üzere oleuropein ve türevleri gibi zengin bir polifenol kaynağı oluşturan zeytin ürünlerinin yüksek tüketimini içerir (Stupans vd., 2002; Visioli vd., 1998).

HT uygulamasının, plazma antioksidan kapasitesini artırdığı ve laboratuvar hayvanlarında proinflamatuvar ve protrombotik medyatörlerin üretimini azalttığı gösterilmiştir (Fki vd., 2007).

Zeytin karasuyundan hazırlanan bir HT ekstraktı, kimyasal oksidatif stresin (demir tuzları veya sodyum nitroprussid uygulamasından kaynaklanan) neden olduğu nöronal hasarı azalttığı bildirilmiştir (Schaffer vd., 2007).

Zeytin yaprakları hem in vitro hem de in vivo olarak hipoglisemik, hipotansif, vazodilatör ve antiaritmik etkiye sahiptir (Lasserre vd., 1983; Duarte vd., 1993; Zarzuelo vd.; 1991, Occhiuto vd., 1990; Gonzalez vd., 1992). Bu etkiler, kalsiyum antagonistik aktiviteye sahip olan (Rauwald vd, 1994) ve ayrıca fare makrofajları tarafından nitrik oksit üretimini artıran (Visioli vd., 1998) oleuropeine atfedilir.

Oleuropein, süperoksit anyonlarını ve hidroksil radikallerini temizler ve nötrofillerin ve ilgili radikallerin solunum patlamasını engeller (Chimi vd., 1991; Visioli vd, 1998).

Oleuropein anti-iskemik, antioksidatif, hipolipidemik etkiler sergiler ve bu nedenle kardiyokoruma sağlar (Andreadou vd., 2006).

Zeytin yaprağı ekstraktının (OLE) serum lipit seviyelerinin azalmasının yanı sıra önemli bir mekanizma olan baskılanmış inflamatuvar yanıtla ilişkili anti-aterojenez etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Aguilera vd., 2002; Cullinen, 2006; Wang vd, 2008).

Zeytin yaprağı içerisinde bulunan tüm bu etken maddeler ve zeytin ile yapılan çalışmalar dikkate alınarak biz de çalışmamızda zeytin yaprağı ekstretinin akut intestinal iskemi reperfüzyon hasarına etkilerini inceledik.

Yapılan çalışmalarda deneysel akut intestinal iskemi-reperfüzyon modellerinde veya klinikteki hasta takibinde ve tedavi amaçlı kullanılan ajanların etkinliğinin araştırılmasında trombosit, lökosit, hemoglobin düzeyleri gibi hemogram parametreleri kullanılmıştır.

Ratlarda yapılan deneysel intestinal iskemi-reperfüzyon hasarı modellerinde WBC değerinin yükseldiği bildirilmektedir (Dewitte vd., 2017). Biz de çalışmamızda akut IIR ve zeytin yaprağı ekstretinin etkilerinin araştırılmasında lökosit düzeylerini parametre olarak araştırdık. Araştırma sonucunda zeytin yaprağı ekstreti verilen gruplar kontrol grubundaki ratlarla kıyaslandığında lökosit değerlerinin normale yaklaştığı görüldü ancak istatistik verilerine göre anlamlı bir sonuç elde edildiği söylenemez.

Trombositler sıklıkla travma, enfeksiyon vb. nedenlerle aktive olur ve anti-enfeksiyon, hemostaz ve onarım süreçlerine katılır. Septik ratlarda trombositopeninin ana mekanizmaları arasında kemik iliği baskılanması ve neonatal trombositopeni, immün aracılı trombosit yıkımı ve trombosit tükenmesi yer alır (Dewitte vd., 2017). Bununla birlikte, barsak I/R hasarının rat modelinde, önceki bir çalışmayla tutarlı olarak, tüm gruplar arasında trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Arakawa vd., 2004).

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışma, hidrojenin trombosit aktivasyonunu inhibe edebildiğini ve bir tromboz modelinde trombüs oluşumunu azaltabildiğini göstermiştir (Wang vd., 2019). Bu durum pıhtılaşma bozuklukları, pıhtılaşma faktörleri ve trombositler dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle ilişkilendirilebilir. Bu çalışmada da Arakawa vd. (2004), yapmış olduğu çalışmadaki durumla paralel olarak platelet değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir.

Barsakta oksidatif stresin ana nedeni, hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit (O_2^-) ve hidroksilradikaller (OH^-) gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) bulunmasıdır. ROS'un aşırı birikmesi barsak dokularındaki proteinlere, lipitlere ve DNA'ya zarar vererek hücrelerin ölümüne neden olur (Turan vd., 2017). Barsak iskemik hasarından sonra İİR hasarı, ROS'un aşırı üretimini tetikleyen oksijen akışını indükler (Souza vd., 2015). İİR hasarı, barsak epitelini, polimorfonükleer nötrofilleri, inflamatuvar sitokinleri salgılayan makrofajları ve diğer ara türlerin tamamını aktive ederek inflamatuvar reaksiyonu indükler ve bunların tümü, OS oluşumuna daha fazla katkıda bulunur (Battacharyya vd., 2014). ROS, İİR hasarında temel sinyal molekülleri olarak görev yapar. Souza vd. resveratrolün ileumun IIRI'sinde OS'yi azalttığını bildirmiştir (Souza vd., 2015). Parlar vd., antioksidatif etkili resveratrolün İİR hasarından sonra düz kas kontraktilitesinin bozulmasına karşı koruduğunu öne sürmüştür (Parlar ve Arslan, 2019). Chi vd. (2015), antioksidan enzim hem oksijenaz-1 ekspresyonunun yükselmesinin İİR hasarını hafiflettiğini belirtmiştir. Protein modifikasyonu aynı zamanda İİR hasarı tarafından indüklenen OS ile de ilişkilidir. Wang vd. (2020), STAT-3'ün PRDX3'ün deasetilasyonuna aracılık ettiğini ve dolayısıyla İİR hasarı tarafından indüklenen oksidatif hasarı hafiflettiğini göstermiştir. (Wang vd., 2020). İİR hasarında reperfüzyon döneminde barsak iskemik postkoşulunun (postcondition) OS'i ve barsak mukozal apoptozunu hafiflettiği gösterilmiştir (Wen vd., 2013). İlginç bir şekilde, barsak iskemisinin ön koşulu olarak yalnızca barsaktaki OS hasarını hafifletmekle kalmamış, aynı zamanda hemoksijenaz 1'in aracılık ettiği hepatik iskemi reperfüzyon hasarından sonra karaciğerdeki OS hasarını da iyileştirdiği bildirilmiştir (Kagayama vd., 2015). Tüm bunları özetleyecek olursak, bu araştırmalar OS'in İİR hasarı sürecinde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. İİR hasarında temel moleküler hedef olan ROS derinlemesine incelenmeli ve OS'in altında yatan

mekanizmaların araştırılması hala aciliyet taşımaktadır. Biz de yaptığımız çalışmada tüm bu bilgilerden yola çıkarak oluşturulan deneysel akut reperfüzyon İİR yaralanması öncesinde kullanmış olduğumuz zeytin yaprağı ekstretinin etkinliğini incelemek amacıyla serum düzeyinde TAS, TOS, NO ve HYP değerlerine baktık. Toplam antioksidan seviyesinde (TAS) 400 mg zeytin yaprağı ekstreti verilen ratlarda diğer gruplarda bulunan ratlara göre anlamlı bir seviyede artış görülmüştür. Total oksidan seviyesi (TOS) ölçümünde hem 200 mg hem 400 mg zeytin yaprağı ekstreti verilen ratlarda, diğer gruplara göre anlamlı bir seviyede düşüş yaşanmıştır. Bağı dokü miktarı için ölçülen hidroksiprolin (HYP) ölçümlerinde zeytin yaprağı ekstreti verilen ratlarda, Sham grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüş olup kontrol grubundaki ratlarla değerlerin yakınlığı preventif etki gösterdiğini düşündürmüştür. Ölçülen nitrik oksit (NO) ise anlamlı bir sonuç göstermemiştir.

Çalışmamızda bu parametrelerin yanı sıra barsak iskemisini takip edebilmek için uygun maliyetli, basit ve potansiyel olarak etkili bir yöntem olarak IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerini araştırılmıştır.

Kesin salınım mekanizması bilinmemekle birlikte ciddi mekanik travma ve termal hasarın sitokin düzeylerinde ve özellikle IL-6'da artışa neden olduğu kanıtlanmıştır. (Pullicino vd., 1990). IL-1, TNF- α , endotoksinler ve serbest oksijen metabolitleri, IL-6 düzeylerindeki artışla ilişkili olabilecek faktörlerden bazılarıdır (Ala vd., 1992; Van Damme vd., 1987). Barsak iskemisinin, barsağın sitokin üreten bir organ haline gelmesine neden olduğuna dair bazı çalışmalar vardır. Barsak iskemisi sonrasında Peyer plaklarında ve mezenterik lenf düğümlerinde immünregülatör ve proinflatuvar sitokinleri kodlayan mRNA'da anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (Shenkar ve Abraham, 1993; Shenkar v., 1994). Fakat bu çalışmada IL-6 seviyelerini gruplar arasında karşılaştırdığımız zaman birbiriyle benzer sonuçlar ortaya çıkmış olup tam olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

Barsak tıkanıklığı bakteri içeriğinde artışa neden olur (Bishop ve Allcock, 1960) ve dolayısıyla iskemiye bağlı mukozal hasarın ardından oluşabilecek enterositlerin E. coli'ye maruz kalmasının ardından IL-1, IL-6 ve TNF- α seviyelerinde bir artış olduğu da gösterilmiştir (Michalsky vd., 1997). Birçok yazar kedi modelleriyle yaptıkları deneylerde barsak iskemisini takiben plazma sitokin düzeylerinin ve endotokseminin arttığını bildirmişlerdir (Gaffin vd., 1986; Roscher vd. 1988). Moore vd. ayrıca barsak iskemisinden 60-120 dakika sonra mezenterik damarlardan alınan kan örneklerinde sitokinlerin yüksek seviyelerini göstermişler ve yüksek sitokin düzeylerinin ve endotokseminin barsak iskemisinin erken belirleyicileri olduğunu öne sürmüşlerdir (Moore vd., 1981). Bu çalışmada da gruplardaki ratlardan alınan serum örneklerinde IL-1'e baktığımız zaman IIR-200 ve IIR-400 grubunda, kontrol ve Sham grubuna göre ciddi anlamda bir düşüş olduğu yönünde anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. TNF- α düzeyine baktığımızda ise SHAM ve IIR-200 Grubu arasında anlamsız bir sonuç olmasına karşın Kontrol ve IIR-400 grubu arasında anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir.

5.SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında zeytin yaprağı ekstretinin akut intestinal iskemi ve reperfüzyon yaralanması üzerine etkileri histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelenmiş olup:

1-IIR-200 ve IIR-400 zeytin yaprağı ekstratı grubu Sham grubuyla karşılaştırıldığında IIR-200 grubunda histopatolojik olarak grade 2 hasarı belirlenmiş, IIR-400 grubunda ise grade 1 olarak belirlenmiştir.

2- IIR-200 ve IIR-400 zeytin yaprağı ekstreti grubu Sham ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında biyokimyasal olarak TAS IIR-400 grubunda daha yüksek düzeyde belirlenmiş olup IIR-200 grubunda daha düşük belirlenmiştir. Bununla birlikte proinmflamatuar sitokinler daha düşük düzeyde belirlenmiştir. HYP ise kontrol ve Sham grubu ile IIR-400 grubu karşılaştırıldığında istatistiksel önemi olmamakla birlikte aritmetik olarak daha düşük seviyede belirlenmiştir. Yine NO için bakıldığı zaman SHAM grubu ile IIR-400 grubuyla kıyaslandığında daha düşük seviyede ölçülmüştür.

Sonuç olarak zeytin yaprağı ekstretinin akut intestinal iskemi reperfüzyon hasarında etkilerinin inceleniği bu çalışmada, IIR-400 grubu bulguları iyileşme yönünde ümit vadedicidir. Bununla birlikte daha kapsamlı çalışmalarla zeytin yaprağı ekstratının etkilerinin çalışılmaya ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKÇA

- Adaba F., Askari A., Dastur J., Vd. (2015). Mortality After Acute Primary Mesenteric Infarction: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Observational Studies. *Colorectal Dis.* 17:566-577.
- Aguilera, C.M., Ramirez-Tortosa, M.C., Mesa, M.D., Ramirez-Tortosa, C.L., Gil, A. (2002). Sunflower, And Virgin-Olive And Fish Oils Differentially Affect The Progression Of Aortic Lesions In Rabbits With Experimental Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 162, 335–344.
- Akgür FM., Olguner M., Yenici O., Gökden M., Vd. (1996). The Effect Of Allopurinol Pretreatment On İntestinal Hypoperfusion Encountered After Correction Of İntestinal Volvulus. *J Pediatr Surg.* 31:1205-7.
- Ala Y., Palluy O., Favero J., Bonne C., Modat G., Dornand J. (1992) Hypoxia/Reoxygenation Stimulates Endothelial Cells To Promote İnterleukin-1 And İnterleukin-6 Production. Effects Of Free Radical Scavengers. *Agents Actions*; 37: 134-139
- Amıcı, A., Verna, M., Martillotti, F. (1991). Olive Byproducts In Animal Feeding: Improvement And Utilization. *Options Mediterraneennes- Serie Seminaires*, 16: 149-152.
- Andreadou, I., Iliodromitis, E.K., Mikros, E., Constantinou, M., Agalias, A., Magiatis, P., Skaltsounis, A.L., Kamber, E., Tsantili-Kakoulidou, A., Kremastinos, D.T. (2006). The Olive Constituent Oleuropein Exhibits Anti-İschemic, Antioxidative, And Hypolipidemic Effects In Anesthetized Rabbits. *J. Nutr.* 136 (8), 2213– 2219.
- Arakawa, K., Takeyoshi, I., Muraoka, M., Matsumoto, K. Ve Morishita Y. (2004). Measuring Platelet Aggregation To Estimate Small İntestinal İschemia-Reperfusion Injury, *Journal Of Surgical Research*, Vol. 122, No. 2, Pp. 195–200.
- Avlan D., Tamer L., Ayaz L., Polat A. Vd. (2006). Effects Of Tapidil On Renal İschemia Reperfusion İnjury. *J Pediatr Surg.* 41:1686-93.
- Bainey Kr., Armstrong Pw. (2014) Clinical Perspectives On Reperfusion İnjury In Acute Myocardial İnfarction. *Am Heart J* 167: 637–645.
- Basmacıoğlu-Malayoğlu, H., Aktaş B. (2011). Zeytin Yağı İşleme Yan Ürünlerinden Zeytin Yaprığı İle Zeytin Karasuyunun Antimikrobiyal Ve Antioksidan Etkileri. *Hayvansal Üretim*, 52: 49-58.
- Bayrak, A., Kiralan, M. Çalıkoglu, E., Kara, H. (2010). Ege Bölgesi Zeytinyağlarının Aroma Profilleri Ve Bazı Kalite Özelliklerinin Araştırılması. *Ankara Üniversitesi Araştırma Projesi*.
- Benavente-Garcia, O., Castillo, J., Lorente, J., Ortuño, A., Del Rio, J. A., (2000). Antioxidant Activity Of Phenolics Extracted From *Olea Europaea* L. Leaves. *Food Chemistry*, 68(4): 457–462
- Best B. Ischemia And Reperfusion İnjury In Cryonics. [Www.Benbest.Com/Cryonics/İschemia.Html](http://www.Benbest.Com/Cryonics/İschemia.Html)

- Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., Crowe, S.E. (2014). Oxidative Stress: An Essential Factor In The Pathogenesis Of Gastrointestinal Mucosal Diseases, DOI: 10.1152/physrev.00040.2012
- Bishop Rf, Allcock EA. (1960). Bacterial Flora Of The Small Intestine In Acute Intestinal Obstruction. *Br Med J*; 5175: 766-770.
- Blikslager AT, Roberts Mc, Rhoads JM., Argenzio RA. (1997). Is Reperfusion Injury An Important Cause Of Mucosal Damage After Porcine Intestinal Ischemia? *Surgery* 121: 526–534.
- Blikslager AT. (2003). Treatment Of Gastrointestinal Ischemic Injury. *Vet Clin North Am Equine Pract* 19: 715–727.
- Borjesson A, Norlin A, Wang X, Andersson R Vd. (2000). Tnf- α Stimulates Alveolar Liquid Clearance During Intestinal Ischemiareperfusion in Rats. *Am J Physiol*, 278:3-12.
- Bouazz, M., Feki, I., Ayadi, M., Jemai, H., Sayadi, S. (2010). Stability Of Refined Olive Oil And Olive-Pomace Oil Added By Phenolic Compounds From Olive Leaves. *Eur.J.Lipid Sci. Technol*, 112: 894-905.
- Boudhrioua, N., Bahloul, N., Slimen, B. I., Kechaou, N. (2009). Comparison On The Total Phenol Contents And The Color Of Fresh And Infrared Dried Olive Leaves. *Industrial Crops And Products*, 29: 412-419.
- Brandt LJ., Boley SJ. Aga (2000). Technical Review On Intestinal Ischemia *Am J Gastroenterol*. 118:954-968.
- Brandt LJ., Boley SJ., Aga (2000). Technical Review On Intestinal Ischemia. *American Gastrointestinal Association. Gastroenterology*. 118:954.
- Briante, R., La Cara, F., Febbraio, F., Barone, R., Piccialli, G., Carolla, R., Manolfi, P., De Napoli, L., Patumi, M., Fontanazza, G., Nucci, R., (2000). Hydrolysis Of Oleuropein By Recombinant Beta-Glycosidase From Hyperthermophilic Archaeon *Sulfolobus Solfataricus* Immobilised On Chitosan Matrix. *Journal Of Biotechnology*, 77: 275–286.
- Cashas-Sanchez, J., Alsina, M., A., Herrlein, M., K., Mestres, C. (2007). Interaction Between The Antibacterial Compound, Oleuropein And Model Membranes. *Colloid Polym Sci*, 285: 1351–1360.
- Chi, X., Yao, W., Xia, H., Jin, Y., Li, X., Cai, J., Hei, Z. (2015). Elevation Of Ho-1 Expression Mitigates Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury And Restores Tight Junction Function in A Rat Liver Transplantation Model, *Oxid. Med. Cell. Longev*. 1–12.
- Chimi, H., Cillard, J., Cillard, P., Rahmani, M. (1991). Peroxyl And Hydroxyl Radical Scavenging Activity Of Some Natural Phenolic Antioxidants. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 68, 307–312.
- Christian, M., Sharper, V., Hoberman, A., Seng, J., Fu, L., Covell, D., Diener, R., Bitler, C., Crea, R. (2004). The Toxicity Profile Of Hydrolyzed Aqueous Olive Pulp Extract. *Drug And Chemical Toxicology*, 27: 309-330.
- Chui CJ, Mcardle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. (1970). Intestinal Mucosal Lesion In Lowflow States. A Morphological, Hemodynamic And Metabolic Reappraisal. *Arch Surg*;101(4):478-83
- Clark ET, Gewertz BL. (1991). Intermitant Ischemia Potentiates Intestinal Reperfusion Injury. *J Vasc Surg*. 13(5):601-6 Abstract.

- Collard CD, Gelman S. (2001). Pathophysiology, Clinical Manifestations And Prevention Of Ischemia-Reperfusion Injury. *Anesthesiology* 94:1133-8.
- Cullinen K. (2006). Olive Oil In The Treatment Of Hypercholesterolemia. *Med. Health R.I.* 89, 113
- Da Silva De Souza, A.C., Borges, S.C., Beraldi, E.J., De Sa-Nakanishi, A.B., Comar, J.F., Bracht, A., Natali, M.R.M., Buttow, N.C. (2015). Resveratrol Reduces Morphologic Changes In The Myenteric Plexus And Oxidative Stress In The Ileum In Rats With Ischemia/ Reperfusion, *Inj. Dig. Dis.* DOI: 10.1007/s10620-015-3742-5
- Damtoft, S., Franzyk, H., Jensen, S. R., (1995). Biosynthesis Of Ecoridoids In Fontanesia. *Phytochemistry*, 38: 615-621.
- Dekanski, D., Janićević-Hudomal, S., Tadić, V., Marković, G., Arsić, I., Mitrović, D. M., (2009). Phytochemical Analysis And Gastroprotective Activity Of An Olive Leaf Extract. *Journal Of The Serbian Chemical Society*, Vol. 74(4): 367–377.
- Dewitte, A., Lepreux, S., Villeneuve, J., Vd. (2017). Blood Platelets And Sepsis Pathophysiology: A New Therapeutic Prospect In Critical Ill Patients, *Annals Of Intensive Care*, doi: 10.1186/s13613-017-0337-7
- Duarte, J., Pérez, O., Zarzuelo, A., Jiménez, J., Pérez-Vizcaino, F., Tamargo, J. (1993). Effects Of Oleuropeoside In Isolated Guinea-Pig Atria. *Plantamed.* 59 (4), 318–322.
- Erden M. (1992). Serbest Radikaller. *T Klin Tıp Bilimleri*, 12;201-7
- Ferreire, I. C. F. R., Barros, L., Soares, M. E., Bastos, M. L., Peregrina, J. A. (2007). Antioxidant Activity And Phenolic Contents Of Olea Europaea L. Leaves Sprayed With Different Copper Formulations. *Food Chemistry*, 103: 188-195.
- Fki, I., Bouaziz, M., Sahnoun, Z., Sayadi, S. (2005). Hypocholesterolemic Effects Of Phenolic Rich Extracts Of Chemlali Olive Cultivar In Rats Fed A Cholesterol-Rich Diet. *Bioorg. Med. Chem.* 13, 5362–5370.
- Gaffin SI, Gathiram P, Wells Mt (1986) Brock-Utne Jg. Effect Of Corticosteroid Prophylaxis On Lipopolysaccharide Levels Associated With Intestinal Ischemia In Cats. *Crit Care Med*; 14: 889-891.
- Gikas, E., Bazoti, F. N., Tsarbopoulos, A. (2007). Conformation Of Oleuropein, The Major Bioactive Compound Of Olea Europea. *J. Mol. Struct.: Theochem*, 821: 125- 132.
- Gilgun-Sherki Y, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D. (2002). Antioxidant Therapy In Acute Central Nervous System Injury: Current State. *Pharmacol Rev.* 54:271-84.
- Gonzalez, M., Zarzuelo, A., Gamez, M.J., Utrilla, M.P., Jimenez, J., Osuna, I. (1992). Hypoglycemic Activity Of Olive Leaf. *Planta Med.* 58 (6), 513–515.
- Grace PA. (1994). Ischemia-Reperfusion Injury. *Br J Surg.* 81:637-47.
- Gregory KE, Deforge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ. (2011) Necrotizing Enterocolitis In The Premature Infant: Neonatal Nursing Assessment, Disease Pathogenesis, And Clinical Presentation. *Adv Neonatal Care* 11: 155–164; Quiz

- Haglund U. (1994). Gut Ischemia. *Gut*. 1;73-6.
- Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M, Koike M, Tamura J, Tong J, Nomura M, Itoh G. (1998). Apoptosis is A Major Mode Of Cell Death Caused By Ischaemia And Ischaemia/Reperfusion Injury To The Rat Intestinal Epithelium. *Gut* 42: 530–537.
- Jemai, H., El Fekg, A., Sayadi, S. (2009). Antidiabetic And Antioxidant Effect Hydroxytyrosol And Oleuropein From Olive Leaves In Alloxan-Diabetic Rats. *Journal Agricultural And Food Chemistry*, 57: 8798-8804.
- Jun-Lin Z, Guo-Hua J, Yi-Ling Y, Jun-Lan Z Vd. (2003). Role Of Nitric Oxide And Peroxynitrite Anion In Lung Injury Induced By Intestinal Ischemia-Reperfusion In Rats. *World J Gastroenterol*, 9:1318-22.
- Kageyama, S., Hata, K., Tanaka, H., Hirao, H., Kubota, T., Okamura, Y., Iwaisako, K., Takada, Y., Uemoto, S., (2015). Intestinal Ischemic Preconditioning Ameliorates Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury in Rats: Role Of Heme Oxygenase 1 in The Second Window Of Protection, *Liver Transpl.* 21 (1) 112–122.
- Kaplan, M., Karaöz Arihan, (21-24 Kasım 2011). S. Antik Çağdan Günümüze Bir Gıda Kaynağı: Zeytin Ve Zeytinyağının Halk Tıbbında Kullanımı. VIII. Milletlerarası Türk Halk Kültürü Kongresi. İzmir/Özdere. <http://Dergiler.Ankara.Edu.Tr/Dergiler/26/1748/18573.Pdf>
- Katarína Vdoviaková, Eva Petrovová, Marcela Maloveská, Lenka Krešáková, Jana Teleky, Mario Zefanias Joao Elias, And Darina Petrášová, (2016). Surgical Anatomy Of The Gastrointestinal Tract And Its Vasculature In The Laboratory Rat, Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research And Practice Volume, Article
- Keser O, Bilal T. (2010). Zeytin Sanayi Yan Ürünlerinin Hayvan Beslemede Kullanım Olanakları. *Hayvansal Üretim*. 51(1): 64-72.
- Köksoy, C., Kuzu, Ma., Kuzu, I., Ergün, H. Vd. (2001). Role Of Tumour Necrosis Factor In Lung Injury Caused By Intestinal Ischaemia-Reperfusion. *Br J Surg*, 88:464-8.
- Krauss, R.M., Eckel, R.H., Howard, B., Appel, L.J., Daniels, S.R., Deckelbaum, R.J., Erdman JR., J.W., Kris-Etherton, P., Goldberg, I.J., Vd. (2000). Aha Dietary Guidelines: Revision 2000: A Statement For Healthcare Professionals From The Nutrition Committee Of The American Heart Association. *Stroke* 3, 2751–2766.
- Kristakis, A.K. (1998). Olive Oil. From Tree To The Table. Edition, Food & Nutrition Pres. Inc. 2nd. Sy. 3-47.
- Kumar, V., Cotran, R., Robbins, SL. (2000). Basic Pathology. 6th Edition, P:6-10,30-36.
- Kuzu, Ma., Tarık, A., Kale, T., Aşlar, Ak. Vd. (2000). Effects Of Ischemia Reperfusion As A Systemic Phenomenon On Anastomotic Healing In The Left Colon. *World J Surg*. 24:990-4.
- Lanzani, A., Bondioli, P., Folegatti, L., Fedeli, E., Bontempo, V., Chiofalo, V., Panchi, G., Dell'orto, V. (1993). Integrated Olive Husks Applied To The Sheep Feeding: Influences On The Quali-Quantitative Production Of Milk. *Riv. Ital. Sost. Grasse*, 70: 375- 383.

- Lasserre, B., Kaiser, R., Huu Chanh, P., Ifansyah, N., Gleye, J., Moulis, C. (1983) Effects On Rats Of Aqueous Extracts Of Plants Used In Folk Medicine As Antihypertensive Agents. *Naturwissensch* 70, 95–96.
- Lehr HA, Menger MD, Granger DN. (1994) Ischemia-Reperfusion Injury: Enthusiasm In Laboratory Research But Dilemma In Clinical Trials? *Circulation* 90: 1580.
- Lewis MS, Whatley RE, Cain P, McIntyre TM Vd. (1988). Hydrogen Peroxide Stimulates The Synthesis Of Platelet Activating Factor By Endothelium And Induces Endothelial Celldependent Neutrophil Adhesion. *J. Clin. Invest.* 82:2045-55.
- Lewiss RE, Egan DJ, Shreves A. (2011). Vascular Abdominal Emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 29:253-272.
- Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. (2004). Ischemia-Reperfusion Injury Of The Intestine And Protective Strategies Against Injury. *Dig Dis Sci* 49: 1359–1377.
- Mallick IH., Yang WX., Winslet MC., Seifalian AM. (2005). Pyrrolidine Dithiocarbamate Reduces Ischemia-Reperfusion Injury Of The Small Intestine. *World J Gastroenterol*; 11: 7308–7313.
- Markel Ta, Crisostomo Pr, Lahm T, Novotny Nm, Rescorla Fj, Tector J, Meldrum Dr. (2008). Stem Cells As A Potential Future Treatment Of Pediatric Intestinal Disorders. *J Pediatr Surg* 43: 1953–1963.
- Mccord Jm, Roy Rs. (1982). The Pathophysiology Of Superoxide: Roles In Inflammation And Ischemia. *Can J Physiol Pharmacol.* 60:1346-52 Abstract.
- Michalik L, Wahli W. (2006). Involvement Of Ppar Nuclear Receptors In Tissue Injury And Wound Repair. *J Clin Invest.* 116:598-606.
- Mitsudo S, Brandt LJ. (1992). Pathology Of Intestinal Ischemia. *Surg. Clin. North Am* 72:43-63 Abstract.
- Moore JN, White NA, Berg JN, Trim CM, Garner HE. (1981) Endotoxemia Following Experimental Intestinal Strangulation Obstruction In Ponies. *Can J Comp Med*; 45: 330-332.
- MP, Deitch Ea, Ding J, Lu Q, Huang Q. (1997) Interleukin-6 And Tumor Necrosis Factor Production In An Enterocyte Cell Model (Caco-2) During Exposure To Escherichia Coli. *Shock* 1997; 7: 139-146.
- Occhiuto, F., Circosta, C., Gregorio, A., Busa, G. (1990) Olea Europaea L. And Oleuropein: Effects On Excito-Conduction And On Monophasic Action Potential In Anaesthetized Dogs. *Phytother. Res.* 4, 140–143.
- Omar, S. H., (2010). Oleuropein In Olive And Its Pharmacological Effects, *Sci Pham*, 78: 133-154.
- Otamiri T. (1989). Oxygen Radicals, Lipid Peroxidasyon, And Neutrophil Infiltration After Smallintestinal Ischemia And Reperfusion. *Surgery.* 105:593- 597 Abstract.
- Özçelik N, Dursun V, Pekmezci S. (1993). Mezenter İskemi Reperfüzyon Hasarının Önlenmesinde Allopurinol, Süperoksit Dismutaz Ve Dimetil Sülfoksitin Etkisi. *Kolon Rektum Dergisi.* 3:10-2.
- Park PO, Haglund U. (1992) Regeneration Of Small Bowel Mucosa After Intestinal Ischemia. *Crit Care Med* 20: 135–139.

- Parks Da, Granger DN. (1986). Contributions Of Ischemia And Reperfusion To Mucosal Lesion Formation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 250: G749–G753.
- Parks Da, Granger DN. (1986). Contributions Of Ischemia And Reperfusion To Mucosal Lesion Formation. *Am J Physiol*, 250:749-53.
- Parlar, A., Arslan, S.O. (2019). Resveratrol Normalizes The Deterioration Of Smooth Muscle Contractility After Intestinal Ischemia And Reperfusion In Rats Associated With An Antioxidative Effect And Modulating Tumor Necrosis Factor Alpha Activity, DOI: 10.1016/j.avsg.2019.06.027
- Podolsky DK. (1999). Mucosal Immunity And Inflammation. V. Innate Mechanisms Of Mucosal Defense And Repair: The Best Offense is A Good Defense. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 277: G495–G499.
- Pullicino EA, Carli F, Poole S, Rafferty B, Malik ST, Elia M. (1990). The Relationship Between The Circulating Concentrations Of Interleukin 6 (Il-6), Tumor Necrosis Factor (Tnf) And The Acute Phase Response To Elective Surgery And Accidental Injury. *Lymphokine Res*; 9: 231-238.
- Rauwald, H.W., Brehm, O., Odenthal, K.P. (1994). Screening Of Nine Vasoactive Medicinal Plants For Their Possible Calcium Antagonistic Activity. Strategy Of Selection And Isolation For The Active Principles Of *Olea Europaea* And *Peucedanum Ostruthium*. *Phytother. Res.* 8, 135–140.
- Rhodes RS, Depalma RG. (1980). Mitochondrial Dysfunction Of The Liver And Hypoglycemia in Hemorrhagic Shock. *Surg Gynecol Obstet.* 150:347-52 Abstract.
- Riaz AA, Wan Mx, Schafer T, Dawson P, Menger MD, Jeppsson B, Thorlacius H. (2002). Allopurinol And Superoxide Dismutase Protect Against Leucocyte-Endothelium Interactions in A Novel Model Of Colonic Ischaemia-Reperfusion. *Br J Surg* 89: 1572–1580.
- Roscher R, Oettinger W, Beger HG. (1988) Bacterial Microflora, Endogenous Endotoxin, And Prostaglandins in Small Bowel Obstruction. *Am J Surg*; 155: 348-355.
- Schaffer, S., Podstawa, M., Visioli, F., Bogani, P., Müller, W.E., Eckert, G.P. (2007) Hydroxytyrosol-Rich Olive Mill Wastewater Protects Brain Cells In Vitro And Ex Vivo. *J. Agric. Food Chem.* 55, 5043–5049
- Schoenberg MH, Beger HG. (1993). Reperfusion Injury After Intestinal Ischemia. *Crit Care Med* 21:1376-86
- Schoots IG, Koffeman GI, Legemate Da, Vd. (2004). Systematic Review Of Survival After Acute Mesenteric Ischemia According To Disease Etiology. *Br J Surg.* 91:17.
- Shafik AN. (2013). Febuxostat Improves The Local And Remote Organ Changes Induced By Intestinal Ischemia/Reperfusion in Rats. *Dig Dis Sci* 58: 650–659.
- Shenkar R, Abraham E. (1993). Effects Of Hemorrhage On Cytokine Gene Transcription. *Lymphokine Cytokine Res*; 12: 237-247.
- Shenkar R, Chang Yh, Abraham E. (1994). Cytokine Expression in Peyer's Patches Following Hemorrhage And Resuscitation. *Shock*; 1: 25-30

- Siemionow M, Arslan E. (2004). Ischemia/Reperfusion Injury: A Review in Relation To Free Tissue Transfers. *Microsurgery*. 24: 468-475.
- Silva, S., Gomes, L., Lertao, F., Coelho, A.V., Vilas Boas, L. (2006). Phenolic Compounds And Antioxidant Activity Of *Olea Europaea* L. Fruits And Leaves. *International Food Science And Technology*, 12: 385-396.
- Simpson R, Alon R, Kozbik L, Valeri R Ve Ark. (1993). Neutrophil And Non Neutrophil Mediated Injury In Ischemia-Reperfusion. *Ann Surg*. 218:444-54.
- Soler-Rivas, C., Espin, J., C., Wichers, H., J., (2000). Review Oleuropein And Related Compounds, *J. Sci. Food Agric.*, 80: 1013-1023.
- Spurrier Rg, Grikscheit TC. (2013). Tissue Engineering The Small Intestine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11: 354–358.
- Stupans, I., Kirlich, A., Tuck, K.L., Hayball, P.J. (2002). Comparison Of Radical Scavenging Effect, Inhibition Of Microsomal Oxygen Free Radical Generation, And Serum Lipoprotein Oxidation Of Several Natural Antioxidants. *J. Agric. Food Chem*. 50, 2464–2469.
- Talhaoğlu N, Taamalli A, Gómez-Caravaca Am, Fernández-Gutierrez A, Segura-Carretero A (2015). Phenolic Compounds In Olive Leaves: Analytical Determination, Biotic And Abiotic Influence, And Health Benefits. *Food Research International*, 77: 92-108.
- Tosa Y, Lee Wp, Kollias N, Randolph Ma Ve Ark. (1998). Monoclonal Antibody To Intersellular Adhesion Molecule 1 Protects Skin Flaps Against Ischemia-Reperfusion Injury: An Experimental Study in Rats. *Plast Reconstr Surg*. 101:1586-94.
- Towfigh S, Heisler T, Rigberg Da, Hines OJ. (2000). Intestinal Ischemia And The Gut-Liver Axis: An in Vitro Model. *J Surg Res*, 88:160-4.
- Trompeter M, Brazda T, Remy Ct, Vestring T, Reimer P. (2002). Non-Occlusive Mesenteric Ischemia: Etiology, Diagnosis, And Interventional Therapy. *Eur Radiol* 12: 1179–1187.
- Tsimidou, M. Z., Papotg, V. T., (2010). Bioactive Ingredients in Olive Leaves, Olives And Olive Oil in Healty And Disease Prevention. Ed.: Preddy, V., Watson, R., Chapter 39: Sy. 349-356.
- Tullis Mj, Brown S, Gewertz Bl. (1996). Hepatic Influence On Pulmonary Neutrophil Sequestration Following Intestinal Ischemia-Reperfusion. *J Surg Res*. 66:143-6.
- Turan, I., Ozacmak, H.S., Ozacmak, V.H., Barut, F., Araslı, M. (2017). Agmatine Attenuates Intestinal Ischemia And Reperfusion Injury By Reducing Oxidative Stress And Inflammatory Reaction In Rats, *Life Sci*. 189, 23–28.
- Turnage Rh, Kadesky Km, Myers Sı, Guice Ks Ve Ark. (1996). Hepatic Hypoperfusion After Intestinal Reperfusion. *Surgery*. 119:151-60.
- Udassin R., Vromen A., Haskel Y. (1994). The Time Sequence Of Injury And Recovery Following Transient Reversible Intestinal Ischemia. *J Surg Res*. 56:221-5 Abstract.
- Van Damme J, Opdenakker G, Simpson Rj, vd. (1987). Identification Of The Human 26-Kd Protein, Interferon Beta 2 (Ifn-Beta 2), As A B Cell Hybridoma/Plasmacytoma Growth Factor Induced By Interleukin 1 And Tumor Necrosis Factor. *J Exp Med*; 165: 914-919.

- Vinardi S, Pierro A, Parkinson Ej, Vejchapipat P, Stefanutti G, Spitz L, vd. (2003). Hypothermia Throughout Intestinal Ischemia Reperfusion Injury Attenuates Lung Neutrophil Infiltration. *J Paediatr Surg*; 38: 88–91
- Violi, F., Cangemi, R. (2005). Antioxidants And Cardiovascular Disease. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 6, 895–900.
- Visioli, F., Bellomo, G., Galli, C. (1998). Free Radical Scavenging Properties Of Olive Oil Polyphenols. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 247, 60–64.
- Visioli, F., Bellosta, S., Galli, C. (1998). Oleuropein, The Bitter Principle Of Olives, Enhances Nitric Oxide Production By Mouse Macrophages. *Life Sci.* 62 (6), 541–546
- Wang, L., Geng, C., Jiang, L., Gong, D., Liu, D., Yoshimura, H., Zhong, L. (2008). The Anti Atherosclerotic Effect Of Olive Leaf Extract is Related To Suppressed Inflammatory Response in Rabbits With Experimental Atherosclerosis. *Eur. J. Nutr.* 47 (5), 235–243.
- Wang, Y., Wu, Y.P., Han J.J. Ve Ark. (2019). Inhibitory Effects Of Hydrogen On In Vitro Platelet Activation And In Vivo Prevention Of Thrombosis Formation, *Life Sciences*, Vol. 233, P. 116700.
- Wang, Z., Sun, R., Wang, G., Chen, Z., Li, Y., Zhao, Y., Liu, D., Zhao, H., Zhang, F., Yao, J., Tian, X. (2020). Sirt3-Mediated Deacetylation Of Prdx3 Alleviates Mitochondrial Oxidative Damage And Apoptosis Induced By Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury, *Redox Biol.* 28, 101343.
- Wen, S.H., Ling, Y.H., Li, Y., Li, C., Liu, J.X., Li, Y.S., Yao, X., Xia, Z.Q., Liu, K.X. (2013). Ischemic Postconditioning During Reperfusion Attenuates Oxidative Stress And Intestinal Mucosal Apoptosis Induced By Intestinal Ischemia/Reperfusion Via Aldose Reductase, *Surgery* 153 (4) 555–564.
- Wu R, Dong W, Wang Z, Jacob A, Cui T, Wang P. (2012). Enhancing Apoptotic Cell Clearance Mitigates Bacterial Translocation And Promotes Tissue Repair After Gut Ischemia-Reperfusion Injury. *Int J Mol Med* 30: 593–598.
- Yasuhara H. (2005) Acute Mesenteric Ischemia: The Challenge Of Gastroenterology. *Surgtoday.* 35:185-195.
- Yıldız, G., Uylaşer, V. (2011). Doğal Bir Antimikrobiyel: Oleuropein, *U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*, Cilt 25, Sayı 1, 131-142
- Zarzuelo, A., Duarte, J., Jiménez, J., González, M., Utrilla, M.P. (1991). Vasodilator Effect Of Olive Leaf. *Planta Med.* 57 (5), 417–419.