



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEZENTER İSKEMİ SONRASI MEYDANA GELEN
REPERFÜZYON HASARINI ÖNLEMEDE İNTRAARTERİYAL
UYGULANAN BEMİPARİN SODYUM'UN ETKİNLİĞİ:
HAYVAN DENEYİ MODELİ

Dr. Zuhal Özgün ERKESKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEZENTER İSKEMİ SONRASI MEYDANA GELEN
REPERFÜZYON HASARINI ÖNLEMEDE İNTRAARTERİYAL
UYGULANAN BEMİPARİN SODYUM’UN ETKİNLİĞİ:
HAYVAN DENEYİ MODELİ**

Dr. Zuhall zgn ERKESKİN

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Mutlu DOğANAY**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca eğitimime katkısı bulunan ve mesleği bana sevdiren tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Mesai arkadaşlarım Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği tüm asistanlarına,

Ameliyathane, servis ve polikliniklerde desteklerini esirgemeyen tüm hemşire ve yardımcı sağlık personelimize,

Tez yazım sürecinde bana yardımcı olan Prof. Dr. Mutlu DOĞANAY' a, bilgi ve tecrübesiyle tez sürecime katkılarından ötürü Doç. Dr. Gökhan AKKURT'a,

Bana her daim destek olan anneme, fiziksel olarak yanımda olamasalar da sevgisi, öğretileriyle yanımda hissettiğim babama ve anneanneme,

Teşekkür ederim.

Dr. Zuhâl Özgün ERKESKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE	2
2.2. İNCE BARSAK VE KOLONUN EMBRİYOLOJİSİ – HİSTOLOJİSİ.....	3
2.2.1. Embriyoloji.....	3
2.2.2. Histoloji	3
2.2.2.1. İnce barsak histolojisi.....	3
2.2.2.2. Kolon histolojisi	5
2.3. ANATOMİ	7
2.3.1. Duodenum, Jejunum ve İleum Anatomisi	7
2.3.2. Kolon Anatomisi	9
2.3.3. Vasküler Anatomi.....	9
2.3.3.1. Çölyak arter	9
2.3.3.2. Superior mezenterik arter	10
2.3.3.3. İnferior mezenterik arter	11
2.3.3.4. Mezenterik kollateraller	12
2.3.3.5. Venöz sistem	14
2.4. ETYOLOJİ	15
2.4.1. Akut Mezenterik İskemi	15
2.4.2. Mezenterik Arter Embolisi	17
2.4.3. Mezenterik Arter Trombozu.....	17
2.4.4. Nonoklusiv Mezenterik İskemi	18

2.4.5. Mezenterik Ven Trombozu.....	18
2.5. KLİNİK BULGULAR.....	19
2.6. TANI.....	21
2.7. TEDAVİ	26
2.8. PROGNOZ	28
2.9. İSKEMİ PERFÜZYON HASARI	29
2.10. BEMİPARİN SODYUM	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. DENEY HAYVANLARI VE ORTAM	34
3.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....	34
3.3. AMELİYAT PROSEDÜRÜ.....	35
3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ.....	37
3.5. HİSTOLOJİK ANALİZ.....	37
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKÇA.....	58
8. ÖZGEÇMİŞ	70
9. EKLER.....	72
EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU	72
EK 2. TEZ ONAY FORMU	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

SMA	: Superior mezenterik arter
İMA	: İnferior mezenterik arter
İRİH	: İskemi reperfüzyon hasarı
NOMİ	: Non okluziv mezenterik iskemi
CRP	: Creaktif protein
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
AMİ	: Akut mezenter iskemi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
MVT	: Mezenterik venöz tromboz
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
AST	: Aspartat Transferaz
ALT	: Alanin Transferaz
CK	: Kreatinin Kinaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Mezenterik iskemide etyolojik faktörler.....	16
Tablo 2.	Mezenterik venöz tromboz nedenleri (45).....	19
Tablo 3.	Akut mezenterik iskemide etyolojiye göre klinik özellikler	21
Tablo 4.	DMAH ve UFH'in karşılaştırmalı özellikleri.....	32
Tablo 5.	Gruplara göre ileum grade sonuçlarının karşılaştırılması.....	40
Tablo 6.	Gruplara göre ileum grade sınıflamasının karşılaştırılması.....	44
Tablo 7.	Grupların ileum grade ortancalarının karşılaştırılması	44
Tablo 8.	Gruplara göre jejunum grade sonuçlarının karşılaştırılması.....	45
Tablo 9.	Gruplara göre jejunum grade sınıflamasının karşılaştırılması.....	46
Tablo 10.	Grupların jejunum grade değerlerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 11.	Gruplara göre ileum kas içine ve kas içi transmural kanama durumunun karşılaştırılması	48
Tablo 12.	Gruplara göre jejunum kas içine ve kas içi transmural kanama durumunun karşılaştırılması	49
Tablo 13.	Gruplara göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	İnce bağırsağın tabakaları (21).....	3
Şekil 2.	İnce bağırsak mukozasının histolojik gösterimi (22).....	4
Şekil 3.	İnce bağırsağın katmanları ve histolojik görünümleri	5
Şekil 4.	Kolon tabakaları ve mukozasının histolojik görünümü	5
Şekil 5.	İleoçekal anatomi	9
Şekil 6.	Çölyak arter ve dalları.....	10
Şekil 7.	SMA ve dalları	11
Şekil 8.	İMA ve dalları	12
Şekil 9.	Çölyak arter ve SMA arasındaki anatomik arklar.....	14
Şekil 10.	SMA ve İMA arası kollateralleri	14
Şekil 11.	Venöz sistem	15
Şekil 12.	Direkt karın grafisinde pnömotozis intestinalis bulgusu	23
Şekil 13.	Akut mezenter iskemi olgularında bilgisayarlı tomografi anjiyografi görüntüsü (4 farklı olgu)	25
Şekil 14.	İskemik barsak ansı.....	28
Şekil 15.	I/R hasarında meydana gelen olaylar kaskadı.....	31
Şekil 16.	Bemiparinin kimyasal yapısı.....	32

RESİM LİSTESİ

Resim 1.	Operasyon öncesinde hazırlanan rat	35
Resim 2.	Superior mezenterik arterin aorttan çıktığı yerden ortaya konulması (ok ile işaretli)	36
Resim 3.	SMA klemp açıldıktan sonra intraarterial bemiparin sodyum injeksiyonu.....	36
Resim 4.	Park/Chiue histolojik skrolama sistemine göre Grup 1 (kontrol grubu) ratların terminal ileum spesimeni histolojik görünümü- Grade 0.....	39
Resim 5.	Park/Chiue histolojik skrolama sistemine göre Grup 2 (I/R 30 dakika grubu) ratların terminal ileum spesimeni histolojik görünümü- Grade 5	40
Resim 6.	Park/Chiue histolojik skrolama sistemine göre Grup 3 (I/R 60 dakika grubu) ratların terminal ileum spesimeni histolojik görünümü- Grade 7	41
Resim 7.	Park/Chiue histolojik skrolama sistemine göre Grup 4 (I/R 30 dakika+Bemiparin sodyum grubu) ratların terminal ileum spesimeni histolojik görünümü- (A: Grade 1 – B: Grade 2).....	42
Resim 8.	Park/Chiue histolojik skrolama sistemine göre Grup 5 (I/R 60 dakika+Bemiparin sodyum grubu) ratların terminal ileum spesimeni histolojik görünümü- (A: Grade 4 – B: Grade 2).....	43
Resim 9.	Park/Chiue histolojik skrolama sistemine göre Grup 1 (kontrol grubu) ratların jejunum spesimeni histolojik görünümü- Grade 0	45
Resim 10.	Park/Chiue histolojik skrolama sistemine göre Grup 2 (I/R 30 dakika grubu) ratların jejunum spesimeni histolojik görünümü- Grade 7.....	46
Resim 11.	Park/Chiue histolojik skrolama sistemine göre Grup 4 (I/R 30 dakika+Bemiparin sodyum grubu) ratların jejunum spesimeni histolojik görünümü- Grade 3	47
Resim 12.	Park/Chiue histolojik skrolama sistemine göre Grup 5 (I/R 60 dakika+Bemiparin sodyum grubu) ratların jejunum spesimeni histolojik görünümü- Grade 2	47
Resim 13.	Grup 2 (I/R 30 dakika grubu) ve Grup 3 (I/R 60 dakika grubu) ratların terminal ileum spesimenleri histolojik görünümleri- transmural kanama ve kas içi kanama bulgusu	49

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut mezenter iskemisi, kan dolaşımının hasarı sonucu damar oklüzyonu ve barsak beslenmesinin bozulması sonucu yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan ciddi bir hastalıktır. Mezenter iskemi sonrası reperfüzyon hasarını önlemede iskemi reperfüzyon (İ/R) patofizyolojisini ele alarak; mekanizmayı tetikleyen oksijen radikallerinin üretimini, inflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu azaltmak ve/veya engellemek, deneysel mezenterik İ/R çalışmalarında ana amaçtır. Literatürde bu konuyla ilgili farklı farmakolojik ajanların kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalar, Faktör Xa inhibitörü olan bemiparin sodyumun antitrombotik etkisinin yanı sıra antioksidan, anti-inflamatuar, endotel koruma açısından potansiyel etkileri olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda, yaygın klinik kullanımı ile birlikte antiinflamatuar ve immunmodülatör etkili, ikinci jenerasyon düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olarak adlandırılan Bemiparin sodyum'un intestinal İ/R hasarında koruyucu etkisi araştırılması amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hayvan deneyi modeli olarak planlanan bu çalışmada 7'şer adet ortalama 250-300 gr ağırlığında, Wistar- Albino dişi ratlardan oluşan 5 grup oluşturuldu. 1.grup (n=7) (Kontrol grubu) Superior mezenterik arter (SMA) izole edilerek ortaya konuldu ancak klemplenmedi. 2.grup (n=7) (30 dakika İskemi/Reperfüzyon uygulanan grup) SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 30 dakika klempe edildikten sonra 120 dakika sonra reperfüzyon uygulandı. 3.grup (n=7) (60 dakika İskemi /Reperfüzyon uygulanan grup) SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 60 dakika klempe edildikten sonra 120 dakika reperfüzyon uygulandı. 4.grup (n=7) (30 dakika İskemi/Referfüzyon + 70 IU/kg bemiparin sodyum uygulanan grup) SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 30 dakika klempe edildi. SMA içine 70 IU/kg bemiparin sodyum verildikten sonra 120 dakika reperfüzyon uygulandı. 5.grup (n=7) (60 dakika İskemi/Referfüzyon + 70 IU/kg bemiparin sodyum uygulanan grup) ise SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 60 dakika klempe edildi. SMA içine 70 IU/kg bemiparin sodyum verildikten sonra 120 dakika reperfüzyon uygulandı. Deneyin sonunda terminal ileum ve jejunum doku örnekleri toplandıktan ve intrakaridyal kan alımından sonra tüm ratlar sakrifiye edildi.

Mukozal hasar değerlendirmesinde Park/Chiue histolojik skorlama sistemi kullanıldı. İskemi reperfüzyonun sistemik etkilerini göstermek için kan örneklerinden; Üre, Kreatinin, Potasyum (K), Albumin, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Laktat Dehidrojenaz (LDH) ve C reaktif protein (CRP) değerleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışma sonucunda, jejunum preparatlarında gruplar arasında Park/Chiue grade sınıflaması açısından hem sayıca hem de istatistiksel analiz açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Terminal ileumda gruplar arasında ise Park/Chiue grade sınıflaması açısından sayıca farklılık olmakla birlikte; istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.065$). 30 dk İ/R+ Bemiparin sodyum, 60 dk İ/R+ Bemiparin sodyum gruplarındaki (Grup 4,5) ratlardan toplanan terminal ileum ve jejunum örneklerinde ortalama grade, ilaç verilmeyen gruba (Grup 2,3) göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Albumin, ALT, AST, CRP, Kreatinin, LDH, Potasyum, Üre biyokimyasal kan değerleri, ilaç verilmeyen gruplarda (Grup 2, Grup 3), ilaç verilenlere (Grup 4,5) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamız neticesinde intraarterial uygulanan bemiparin sodyum'un mezenter iskemi sonrası meydana gelen reperfüzyon hasarını hafifletici etkileri olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Mezenter iskemi, iskemi/reperfüzyon hasarı, bemiparin sodyum

ABSTRACT

Introduction: Acute mesenteric ischemia is a severe disease leading to high mortality and morbidity due to vascular occlusion resulting from damage to the blood circulation and impaired bowel nutrition. The main aim in experimental mesenteric I/R studies is to address the pathophysiology of ischemia-reperfusion (I/R) following mesenteric ischemia, and to reduce and/or prevent the production of oxygen radicals that trigger the mechanism, inflammation, and endothelial dysfunction. There are many studies in the literature that utilize different pharmacological agents related to this topic. The conducted studies indicate that bemiparin sodium, which is a Factor Xa inhibitor, not only has antithrombotic effects but also may have potential effects in terms of antioxidant, anti-inflammatory, and endothelial protection. In our study, we aimed to investigate the protective effect of Bemiparin sodium, referred to as a second-generation low molecular weight heparin (LMWH) with widespread clinical use and anti-inflammatory and immunomodulatory effects, on intestinal I/R damage.

Material and Method: In this study, designed as an animal experiment model, 5 groups were formed, each consisting of 7 female Wistar-Albino rats weighing an average of 250-300 grams. The 1st group (n=7) (Control group) had the Superior Mesenteric Artery (SMA) isolated and exposed but was not clamped. The 2nd group (n=7) (30-minute Ischemia/Reperfusion group) had the SMA isolated and clamped just distal from where it exits the aorta for 30 minutes, followed by 120 minutes of reperfusion. The 3rd group (n=7) (60-minute Ischemia/Reperfusion group) had the SMA isolated and clamped just distal from where it exits the aorta for 60 minutes, followed by 120 minutes of reperfusion. The 4th group (n=7) (30-minute Ischemia/Reperfusion + 70 IU/kg bemiparin sodium group) had the SMA isolated and clamped just distal from where it exits the aorta for 30 minutes. After administering 70 IU/kg bemiparin sodium into the SMA, 120 minutes of reperfusion was performed. The 5th group (n=7) (60-minute Ischemia/Reperfusion + 70 IU/kg bemiparin sodium group) had the SMA isolated and clamped just distal from where it exits the aorta for 60 minutes. After administering 70 IU/kg bemiparin sodium into the SMA, 120 minutes of reperfusion was performed. At the end of the experiment, tissue samples

from the terminal ileum and jejunum were collected, and after intracardiac blood collection, all rats were sacrificed.

Results: At the conclusion of the study, significant differences were detected both numerically and statistically among the groups in terms of the Park/Chiue grade classification for jejunal preparations ($p < 0.05$). In the terminal ileum, although there were numerical differences between the groups in terms of the Park/Chiue grade classification, no statistically significant difference was observed ($p = 0.065$). In the terminal ileum and jejunal samples collected from rats in the 30 min I/R + Bemiparin sodium and 60 min I/R + Bemiparin sodium groups (Group 4,5), the average grade was found to be significantly lower compared to the group where no drug was administered (Group 2,3) ($p < 0.05$). The biochemical blood values of Albumin, ALT, AST, CRP, Creatinine, LDH, Potassium, and Urea were found to be significantly higher in the groups where no drug was administered (Group 2, Group 3) compared to those given the drug (Group 4,5) ($p < 0.05$).

Conclusion: Based on the results of our study, we believe that intraarterially administered bemiparin sodium has alleviating effects on reperfusion damage that occurs after mesenteric ischemia.

Key words: Mesenteric ischemia, ischemia/reperfusion injury, bemiparin sodium

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut mezenter iskemisi, kan dolaşımının hasarı sonucu damar oklüzyonu ve barsak beslenmesinin bozulması olarak tanımlanmaktadır (1). Mezenter iskemi kliniği arteriyel veya venöz obstrüksiyon sonucunda ortaya çıkabilir. Arteriyel ya da venöz kan akımı azalmasına bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu bu doku veya organların oksijenden yoksun kalması şeklinde tanımlanan iskemi, hücrel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda hücre ölümüne yol açmaktadır.

İskemik dokuya hem hücrenin rejenerasyonu, hem de toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı gerekir. Ancak iskemiyi oluşturan neden ortadan kaldırıldıktan sonra bile paradoksal olarak sadece iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi bir hasara yol açan reperfüzyon hasarı riski meydana gelir (2). Reperfüzyon döneminde damarlarda meydana gelen endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyon, nötrofil aktivasyonu ve infiltrasyon ile birlikte olan trombosit agregasyonu, ayrıca serbest oksijen radikallerinin oluşması ile gelişen oksidatif hasar iskemi reperfüzyonun hasarı (İRH) neticesi olarak karşımıza çıkmaktadır (3,4).

Bemiparin sodyum ikinci jenerasyon düşük molekül ağırlıklı heparindir. (DMAH) Ortalama molekül ağırlığı DMAH'den daha düşük olması nedeniyle daha hızlı emilir ve anti-Xa maksimum plazma düzeyine daha erken (2-6 saatte) ulaşır (5). Aynı zamanda diğer DMAH'lere göre daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Bemiparin anti Xa: anti IIa oranı en yüksek DMAH olduğundan beklenen antitrombotik aktivitenin sağlandığı dozda kanama riski oldukça azdır (6).

Çalışmamızda, yaygın klinik kullanımı ile birlikte antiinflamatuvar ve immunmodülatör etkili, FXa inhibisyonu ile koagülasyonu engelleyen bir ilaç olan ikinci jenerasyon DMAH olarak adlandırılan Bemiparin sodyum'un intraarterial olarak uygulanmasının intestinal İRH da koruyucu etkinliğinin araştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Mezenter vasküler oklüzyon ve mezenter iskemi arasındaki ilişki ilk defa 15.yüzyılda Floransa'da Antonio Beneviene tarafından tanımlanmıştır (7,8). 1875'te Litten hayvanlarda yaptığı çalışmalarda Süperior Mezenterik Arter (SMA)'i bağlayarak mezenter iskemi patofizyolojisinin ortaya koymuştur (7). 1895'te Eliot ve ekibi iskemi sonrası oluşan intestinal nekrozun tek tedavisinin intestinal segmentin rezeksiyonu olduğunu belirtmiş ve ilk başarılı ameliyatı gerçekleştirmiştir (8).

1901 yılında Schnitzler, arteriyel tıkanmanın yemek sonrası karın ağrısına neden olduğunu keşfetmiştir (9). 1921'de Cokkins, mezenterik iskemiye "tanısal olarak imkansız, prognozu umutsuz, tedavisi yetersiz" olarak tanımlayarak günümüzde hala yaygın olarak kullanılan "fizik muayene ile uyumsuz karın ağrısı" ifadesini ortaya atmıştır (10). 1936'da Dunphy, kilo kaybı ve karın ağrısı şikayeti olan bir hastanın otopsisinde, çölyak trunkusunu tıkayan yeni bir trombüslü kronik mezenterik iskemiye tanımlamıştır (9,11). 1967'de Aakhus ve Brabrand, akut mezenterik iskemi tanısında SMA görüntülemesi için anjiyografiyi ilk kez kullanmıştır (12). 1980'lerde, trombolitik tedavi mezenterik iskeminin tedavisinde, trombüsü çözme ve normal kan akışını geri kazanma potansiyeli nedeniyle kabul görmeye başlanmıştır (13). Düşük dozda antikoagülanlar, hastaların tedavisinde ve korunmasında etkili olmuştur (14). Ayrıca, endovasküler tedaviler, özellikle anjiyoplasti ve stent yerleştirme, mezenterik iskemi tedavisinde yer almaya başlamıştır (15). Günümüzde, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler, mezenterik iskemi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bununla birlikte, klinik ve radyolojik araştırmalar devam etmektedir.

2.2. İNCE BARSAK VE KOLONUN EMBRİYOLOJİSİ – HİSTOLOJİSİ

2.2.1. Embriyoloji

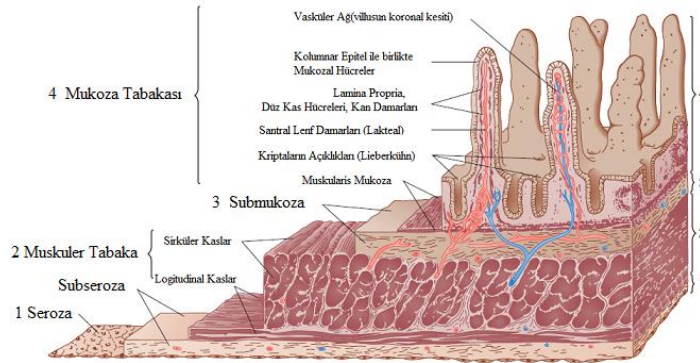
Bağırsakların fetal gelişimi, embriyonik dönemin dördüncü haftasında ilkel bağırsaktan üç farklı bölüm olan ön barsak (foregut), orta barsak (midgut) ve arka barsak (hindgut) olarak gelişir. Bu süreçte, her bölüm farklı yapıları oluşturur (16).

Foregut bağırsak, ilkel bağırsaktan türeyen özafagus, mide ve duodenumun proksimal (1/3'lük) kısmını oluşturur. Midgut bölümü, kranial bacak ve kaudal bacak olmak üzere ikiye ayrılır. Kranial baccaktan, midgutun devamı olarak duodenumun son 2/3'lük kısmı, jejunum ve proksimal ileum gelişir. Kaudal baccaktan ise distal ileum, apendiks, asendan kolon ve proksimal 2/3 transvers kolon oluşur. Hindgut bölümünden transvers kolonun distal 1/3'ü, inen ve sigmoid kolon gelişir (17,18).

2.2.2. Histoloji

2.2.2.1. İnce barsak histolojisi

İnce barsaklar içten dışa dört katmandan oluşur; Tunika mukoza, Tunika submukoza, Tunika muskularis, Tunika seroza (19,20).



Şekil 1. İnce bağırsağın tabakaları (21)

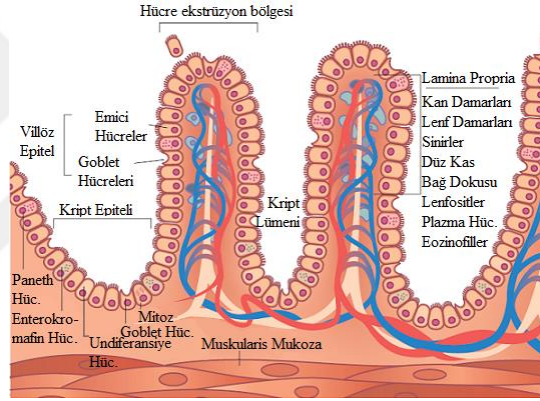
Tunika mukoza: Tek sıralı silindirik epitel hücrelerinden oluşur. Mukus salgılayan Goblet hücreleri bulunduğu bu tabaka absorpsiyonu sağlar. (23)

Mukozanın ikinci tabakası olan lamina propria gevşek bağ dokudan oluşur ve bu tabakada kan damarları, lenfatik kapillerler, sinir lifleri, Lieberküln bezleri, lenf

folikülleri bulunur. Kümeler halinde bulunan bu lenf foliküllerine ‘Peyer Plakları’ denir. (23)

Mukozanın en dışında muskuler tabaka yer alır; içte sirküler, dışta longitudinal düz kas liflerinden oluşur. Barsakların emilim yüzeyini arttırmak için iç yüzde plika sirkularis denilen mevcuttur. Bu kıvrımların yüzeyinde sayıları ve uzunlukları jejunumda daha fazla olan lümen içine parmaksı uzanım gösteren villuslar bulunur (Şekil 2) (24).

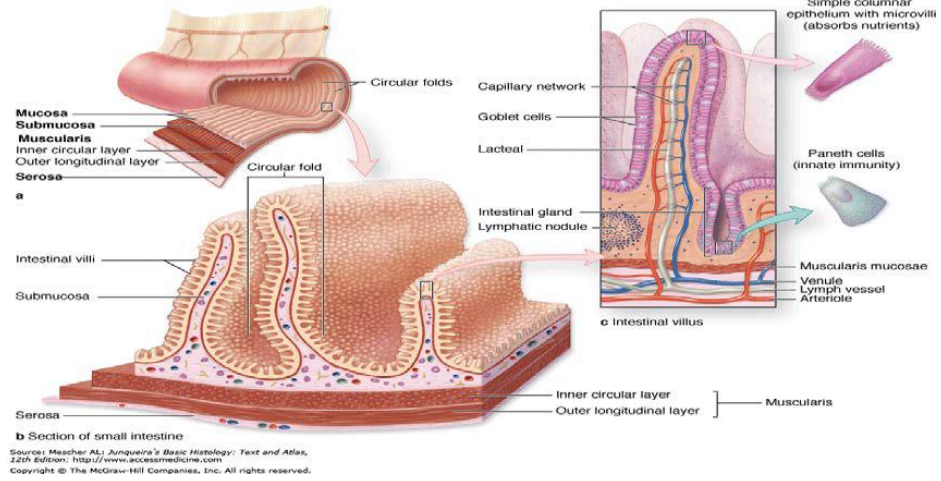
Mukozal tabakada dört ana hücre tipi bulunur; Mukus salgılayan goblet hücreleri, Lizozim, Tumor Nekroz Faktörü (TNF) salgılayan paneth hücreleri, Enteroendokrin hücreler (25). Enteroendokrin hücre grubu mukozal savunma sistemi ile ilişkilidir.



Şekil 2. İnce bağırsak mukozasının histolojik gösterimi (22)

Tunika submukoza: Gevşek bağ dokudan oluşur. Yaygın damar-sinir ağı ve gangliyon lifleri bulundurur. Submukozal (Meisner) plexusunu içeren konnektif dokudur (26). Barsak duvarının en sağlam tabakasıdır (27).

Tunika muskularis: Dışta longitudinal kaslar, içte sirküler kaslar mevcuttur. Bu iki katman arasında Myenterik (Auerbach) plexus adı verilen sinir plexusu ile kan ve lenf damarları içeren bağ dokusu bulunur (26) (Şekil 3).



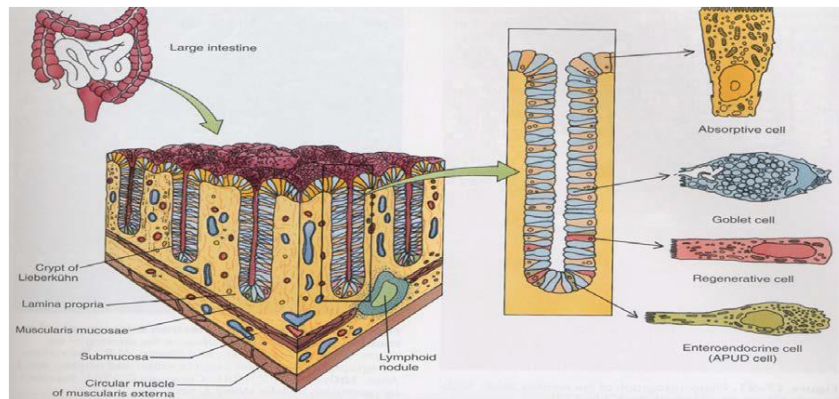
Şekil 3. İnce bağırsağın katmanları ve histolojik görünümleri

Tunika seroza: Bu tabaka tek katlı yassı epitelden oluşur ve visseral peritonun devamıdır.

Duodenumun retroperitoneal bölümü hariç, tüm ince barsaklar periton ile sarılıdır. Mezenter, jejunum ve ileum anslarını karın arka duvarına bağlayan periton plikasıdır. Solda ikinci lomber vertebra hizasından başlayıp çekumun medial kenarına kadar uzanır. Kan ve lenf damarları ile yağ dokusundan zengin ince ve gevşek bir bağ dokusu tabakasıdır (26).

2.2.2.2. Kolon histolojisi

Kolon, içten dışa doğru dört tabakadan oluşur; Tunika mukoza, Tunika submukoza, Tunika muskularis, Tunika seroza.



Şekil 4. Kolon tabakaları ve mukozasının histolojik görünümü

Tunika mukoza: Epitel tabakası, lamina propriya ve muskularis mukozadan oluşur (28, 29). Mukozada kolonositler, mukus sekresyonu yapan Goblet hücreleri, enteroendokrin hücreler, paneth hücreleri ve M hücreleri mevcuttur (30, 31).

Kolonositler, yüksek emici yeteneği olan hücrelerdir ve bu sebeple eozinofilik bir sitoplazmaya sahiptirler. Bunun yanı sıra, Goblet hücrelerinden farklı bir müsin türü içeren minik apikal vezikülleri vardır. Goblet hücreleri gibi, kolonositlerin çekirdeği de yoğun, hiperkromatik ve düzensiz bir yapıya sahiptir. Goblet hücrelerinin apikal uçları, müsin bileşimi değişken olan bir dizi mukus granülü ile doludur (32).

Endokrin hücreler genellikle kriptlerde bulunurken, lamina propriada sadece seyrek olarak bulunurlar. Bu hücreler küçüktür ve yoğun eozinofilik granülleri bulunur (33).

Paneth hücreleri, piramidal bir yapıya sahipken, oval çekirdekleri tabana doğru yerleşmiştir ve apikal kısımlarında belirgin yoğun eozinofilik sitoplazmik granüller bulunur. Paneth hücrelerinin hücresel bağışıklıkta ve hücre-matris etkileşimleriyle apoptozda önemli rolleri vardır (34).

Membranöz (M) hücreler, absorptif kolonositlerin bir türüdür ve bir tür immün hücre olarak antijen sunumunda bulunurlar (30). Lamina propria, inflamatuvar ve mezenkimal hücreler ile ekstrasellüler matriks içerir. Inflamatuvar hücreler, B ve T lenfositler, plazma hücreler, eozinofiller, mast hücreler ve makrofajları içerir (35).

Lamina propriada, kriptlerin çevresindeki miyofibroblastlar ve subepitelyal miyofibroblastlar olmak üzere iki farklı miyofibroblast popülasyonu bulunmaktadır, ayrıca bu tabakada kapillerler ve lenfatik kanallar yer alır.

Tunika submukoza: Gevşek bağ dokusundan oluşur ve Meissner pleksusu vardır (29).

Tunika muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal kas tabakası vardır. Bu tabaka Auerbach sinir pleksusunu (myenteric pleksus) içerir, bu pleksus peristaltizmi düzenler. İnterstisiyel Cajal hücreleri, Meissner ve Auerbach pleksusları ağ oluşturur (Şekil 4) (36).

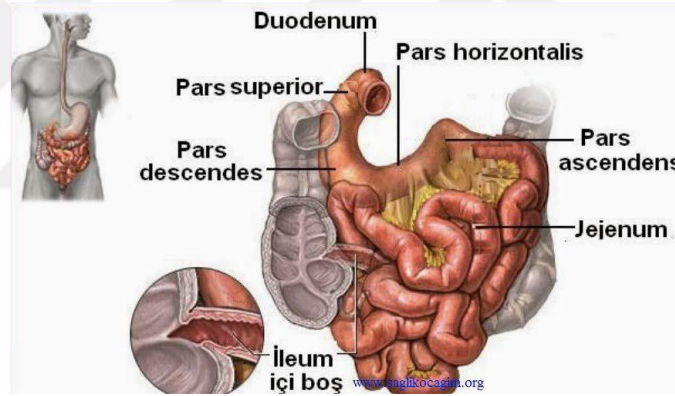
Tunika seroza: Mezotel hücreleri ve altında ince bir bağ dokusu mevcuttur (29).

2.3. ANATOMİ

2.3.1. Duodenum, Jejunum ve İleum Anatomisi

İnsan gastrointestinal sisteminin en uzun parçası olan ince bağırsak, 5 ila 7 metre uzunluğunda, karın boşluğunu geniş ölçüde kaplar ve mide ile çekum arasında uzanır. Bu yapıyı üç kısımda ele alabiliriz: duodenum, jejunum ve ileum (36). Öte yandan, ince barsak ile anüs arasında yer alan kolon, bir yetişkinde yaklaşık 189.5 +/- 26.3 cm uzunluğunda bulunur ve çeşitli faktörler (yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi) transvers kolon uzunluğunda değişikliklere sebep olabilir (37-38).

Duodenum, ince bağırsak bölümünün ilk kısmıdır ve C şeklini andırır. Bu kısım yaklaşık 30 cm uzunluğunda olup, genellikle L1 vertebra seviyesinden başlar ve L3-L4 (umbilikus) seviyesine kadar iner (39). Duodenumun dört segmenti vardır: pars superior, pars descendens, pars horizontalis ve pars ascendens (40).



Şekil 5. Duodenum kısımları

Birinci kısım (pars superior): Mide pilorundan safra kesesinin boynuna kadar uzanır ve yaklaşık olarak 5 cm uzunluğundadır. İlk 2-3 cm'lik kısım "Bulbus duodeni" olarak adlandırılır ve diğer kısımlardan daha geniştir. Duodenumun tek intraperitoneal ve en hareketli kısmıdır. Lumbal (L) 1 vertebra'nın sağındadır ve arkasından safra kanalı, gastroduodenal arter, portal ven ve inferior vena cava geçer. Gastroduodenal arter kanamaları bu bölümden kaynaklanması nedeniyle klinik öneme sahiptir.

İkinci kısım (pars descendens): Safra kesesi boynundan başlayıp L3 vertebra alt sınırına kadar uzanır ve yaklaşık olarak 8 cm uzunluğundadır. Önünde transvers kolon, ortasında pankreas başı ve arkasında sağ böbrek bulunur. Bu bölümde ana

pankreatik kanal (Wirsung) ve ana safra kanalının (Koledok) birleşerek duodenuma açıldığı "Papilla Duodeni Major (Ampulla Wateri)" ile aksesuar pankreatik kanalın açıldığı "Papilla Duodeni Minor (Santorini)" için girişler bulunur.

Üçüncü kısım (pars horizontalis, inferior parça): Yaklaşık olarak 5-7,5 cm uzunluğundaki duodenumun en uzun kısmıdır. Altta inferior vena cava, aort ve L4 vertebra bulunur. Ön tarafından ise superior mezenterik arter ve ven geçer.

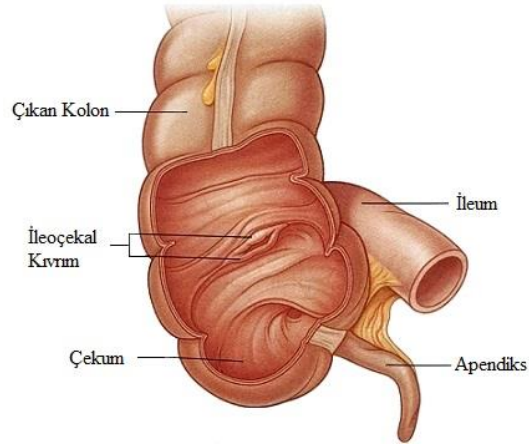
Dördüncü kısım (pars ascendens): Son 2,5-3 cm'lik bölümüdür. Aortun önünden yukarı doğru ilerleyerek L2 vertebra üst sınırına kadar uzanır ve öne doğru dönerek duodenojejunal fleksura noktasında biter. Bu duodenojejunal açığı, "Treitz ligamenti" olarak bilinen peritoneal bir kıvrım tarafından desteklenir ve buradan sonra jejunuma devam eder (41)

Jejunum ve ileum arasında belirgin bir ayırıcı sınır yoktur, genellikle jejunum sol alt karın bölgesinde ve ileum sağ alt karın bölgesinde bulunur (42).

Jejunum: İnce bağırsağın beşte ikisini oluşturan ikinci kısmıdır ve ileuma göre daha geniş ve kalın duvara sahiptir. Bu durum, mukozanın yapısına katılan ve lümeni çevreleyen plika sirkularislerin daha fazla olmasından kaynaklanır. Jejunum, ileuma kıyasla daha az belirgin vasküler ark ve daha uzun vasa recta içerir. Jejunumun arteriyel beslenmesi, superior mezenterik arterin jejunal arterleri tarafından sağlanır.

İleum: İnce bağırsağın kalan beşte üçlük kısmını oluşturur ve jejunum ile karşılaştırıldığında, daha ince duvarlara, daha az sayıda ve belirgin olmayan mukozal kıvrımlara (plika sirkularis), daha kısa vasa rectaya, daha fazla vasküler arkaya ve daha fazla mezenterik yağa sahiptir. Ayrıca, jejunuma göre daha büyük ve daha fazla sayıda intestinal lenf nodu grubu (Peyer plakları) bulunur.

İleum, cekum ile birleştiği yerde kalın bağırsak lümenine doğru flep şeklinde mukozal bir kıvrım yaparak kalın bağırsağa açılır. İleumdan gelen kas lifleri bu flepler içinde devam ederek bir sfinkter oluşturur. Bu sfinkter, "İleoçekal valv" olarak da adlandırılır ve cekumdan ileuma reflünün önlenmesi ve içeriklerin ileumdan kana geçiş hızının düzenlenmesi gibi işlevlere sahiptir (25,43).



Şekil 5. İleoçekal anatomi

2.3.2. Kolon Anatomisi

Rektum dışındaki kolon segmentlerinde, kolona paralel seyreden ve Tenia coli adı verilen üç şerit bulunur. Bu şeritler, barsağın dış tabakasındaki kas liflerinin bir araya gelerek sıkışması sonucu oluşur. Teniaların uzunluğu, barsağın uzunluğuna göre daha kısadır, bu nedenle barsak duvarında tenialar arasında çıkıntılar ve kabartılar meydana gelir, bu da "haustra coli" olarak adlandırılır (44).

2.3.3. Vasküler Anatomi

2.3.3.1. Çölyak arter

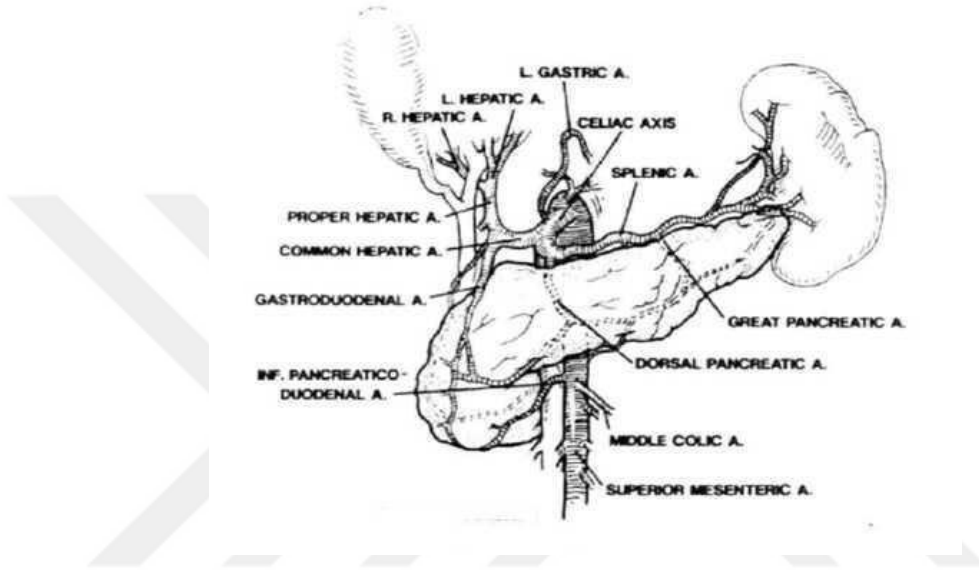
Onikinci torasik vertebra hizasında aortadan ayrılır. Diyafragmanın kruslarının arasından geçtikten sonra üç ana dala ayrılır (45,46)

- A. gastrika sinistra
- A. hepatica komunis (A. gastroduodenalis , A. hepatica propria, A. gastrika dekstra)
- A. lienalis

Ana hepatic arter karaciğere doğru ilerler. Gastroduodenal arter dalını verdikten sonra sağ ve sol hepatic arterlere ayrılır. Gastroduodenal arter pankreasın boyun kısmı ve duodenum arasında ilerler. İlk ana dal olan pankreatikoduodenalis süperior posterior olarak adlandırılır ve ardından terminal dalları olan

pankreatikoduodenalis süperior anterior şeklinde ayrılır, pankreatikoduodenalis inferior ile yoğun anastomoz yaparlar (47).

Özefagusun alt üçte bir kısmından başlayarak duodenumun ikinci kısım ortalarına kadar olan ön barsak (foregut) bölümünden; karaciğer, safra kesesi, pankreas, dalak, mide ve duodenumun ikinci parçasına kadar olan yapıların perfüzyonundan sorumludur (44-48).



Şekil 6. Çölyak arter ve dalları

2.3.3.2. Superior mezenterik arter

Birinci lomber vertebranın seviyesinde, çölyak arterin yaklaşık 1-2 cm altında, aortanın ön yüzünden yaklaşık 45 derecelik bir açıyla çıkmaktadır ve boyu boyunca çapı giderek azalır; bu açılma nedeniyle trombüs ve emboli riski daha fazladır; akut mezenter iskemi olgularının çoğunu oluşturur (49). Önde vena splenica ile pankreas gövdesi, arkada vena renalis sinistra, daha arkasında da aorta bulunur. Pankreasın processus uncinatusun ve duodenumun üçüncü kısmının önünden geçer, mezenterik katmanların içerisinde ilerler ve sağ iliak fossa bölgesine ulaşır (50).

SMA'nın belirgin dalları arasında inferior pankreatikoduodenal arter (İPDA), jejunal arterler, ileum arterleri, ileokolik arter, sağ kolik arter ve orta kolik arter bulunmaktadır. Jejunal ve ileal dallar arasında 3-4 kat yay şeklinde anastomozlar meydana gelir ve bu anastomozlar barsak duvarına direkt olarak giren ve birbiri ile anastomoz oluşturmeyen terminal arterler olan vasa rektalarını oluşturur (44-48).

Süperior Mesenterik Arterin Dalları:

1- A. Pancreaticoduodenalis inferior

a) R. anterior

b) R. posterior

2- Aa. Jejunaes ve aa. İleales

3- A. İleocolica

a) A. Caecalisanterior

b) A. Caecalisposteror

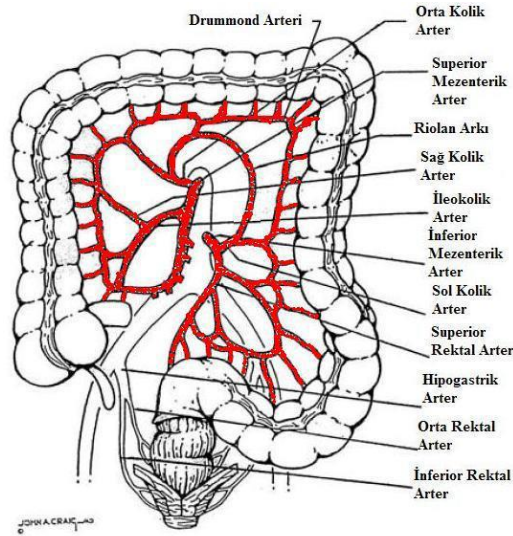
c) A. Appendicularis

d) R. İlealis

e) R. Colicus

4- A. Colicadextra

5- A. Colicamedia



Şekil 7. SMA ve dalları

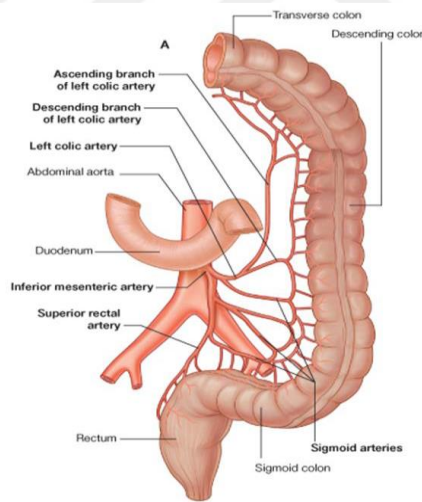
2.3.3.3. Inferior mezenterik arter

Üçüncü lomber vertebra hizasında ve aorta bifurkasyonunun yaklaşık 3-4 cm üstünde, SMA'nın yaklaşık 5 cm distalinde bir ayrılış noktasıyla başlar. Bu arter, diğer

üç ana arter içerisinde en ince olanıdır ve arka barsak (hindgut) bölümünün kan dolaşımını sağlar. Inferior mezenterik arterin ana dalları sol kolik arter, sigmoid arter ve süperior rektal arterdir, bu sonuncusu İMA'nın doğrudan devamıdır. Sol kolik arter, distal transvers kolonu, splenik fleksurayı ve inen kolonun kanlanmasından sorumludur, sigmoid arter ise inen kolonun alt kısmı ve sigmoid kolonun kanlanmasını sağlar. Süperior rektal arter, rektumun kanlanmasında ana rol oynar ve üçüncü sakral vertebra hizasında ikiye bölünür. Bu bölünme rektumun yanlarından internal sfinkter hizasına kadar iner, rektumun proksimal kısmının arteriyel perfüzyonunu sağlar. Ayrıca, internal iliak arterin dalı olan orta rektal arter ve alt rektal arterlerle anastomozlar oluşturarak distal rektumun kanlanmasını destekler (44-51).

İMA Dalları

- A. kolika sinistra
- A. Sigmoidalis
- A. rektalis süperiyor (10).



Şekil 8. İMA ve dalları

2.3.3.4. Mezenterik kollateraller

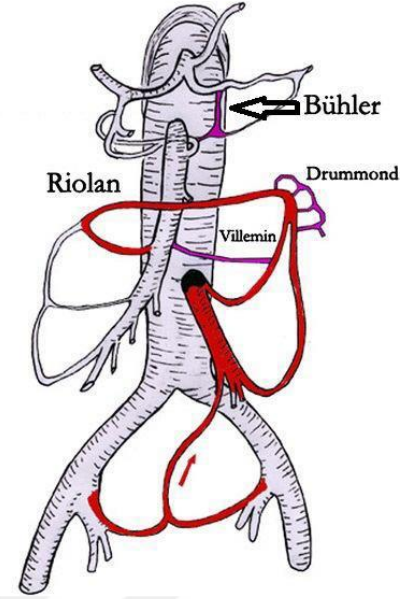
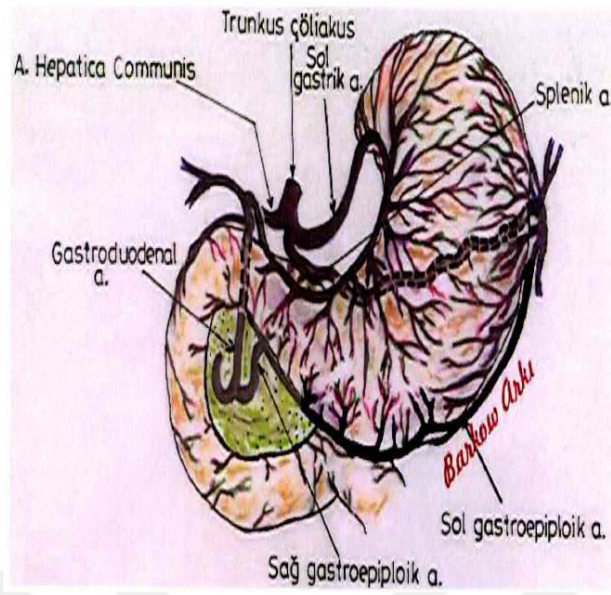
İntestinal yapıların kanlanmasını sağlayan üç ana arterin ve onların dallarının arasındaki kollateral damarlar, iskemik olaylar karşısında kritik bir rol oynarlar. Mezenter arterlerinden birinde tam veya kısmi bir tıkanıklık oluşursa, tıkanıklığın distalindeki hipoperfüzyon yanıt olarak kollateral damarları harekete geçirir.

Obstrüksiyonun distalinde ve sistemik dolaşımında basınç farkı oluştuğunda, kollateral akım devam eder (52,53).

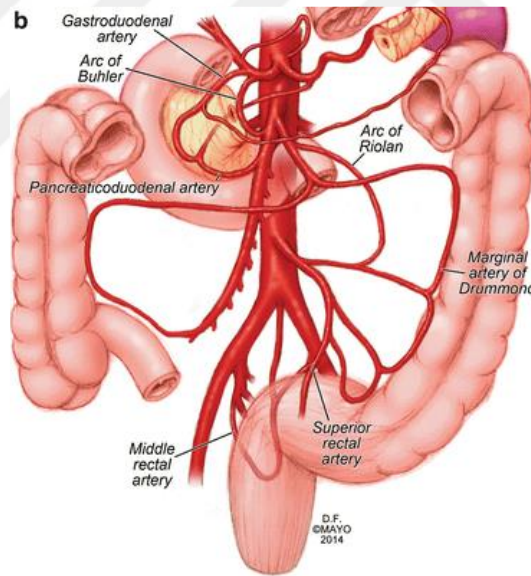
Çölyak arter ve SMA arasındaki temel kollateral dolaşımı, superior pankreatikoduodenal arter ve inferior pankreatikoduodenal arter dallarının anastomozları oluşturur. Çölyak arter ile SMA arasında başka bir kollateral varlık gösterir, bu Barkow arkı olarak adlandırılır ve çölyak arter ile SMA'nın omental dalları arasında oluşan anastomozlardır. Çölyak arter ile SMA arasındaki son kollateral Bühler arkı olarak bilinen doğrudan bir bağlantıdır; bu embriyolojik bir kalıntıdır ve her zaman görülmez (52,53).

SMA ve İMA arasında üç ana kollateral damar bulunur. Drummond'un marjinal arteri, sağ ve orta ile sol kolik arter arasında oluşan bir anastomozdur. Bir tıkanıklık oluştuğunda, Drummond'un marjinal arteri önemli ölçüde genişler ve perfüzyonun devamlılığını sağlar. İkinci kollateral Riolan arkıdır, bu Drummond'un marjinal arterine göre mezenter içinde daha merkezi bir konumda bulunur ve sol ve orta kolik arterler arasında bir anastomozdur. Son kollateral ise meandering arterdir, bu SMA veya İMA'da bir tıkanıklık oluştuğunda belirginleşir ve anjiyografide görüntülenir; varlığı her zaman mezenterik arteriyel oklüzyonu işaret eder (53).Kolonun vasküler hastalıklarında, akut ve kronik obstrüksiyonlarda, kolonda SMA ve İMA arasındaki anastomozlar büyük önem taşır. 76 tane kollateral damar bulunmaktadır (54).

Rektal arterler, İMA ile hipogastrik arterler arasında kollateral dolaşımı sağlarlar. Rektal arterlerin uç dallarında bulunan yoğun kollateral ağ mevcuttur. Buradan çıkan ince dallar aşağıda hipogastrik arterin dalları olan median rektal arter ve internal pudental arter arasında anastomozlar yaparlar. Bu sayede rektum iskemisi oldukça nadir görülür (54).



Şekil 9. Çölyak arter ve SMA arasındaki anatomik arklar

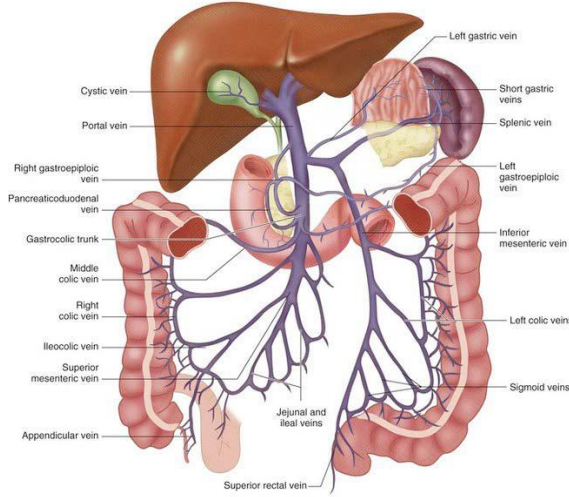


Şekil 10. SMA ve İMA arası kollateralleri

2.3.3.5. Venöz sistem

Barsak venleri, genellikle, arterlere benzer bir seyir izlerler. İnce bağırsaklar ve splenik fleksura ile birlikte Süperior Mezenterik Ven (SMV) tarafından drene edilir. Splenik ven ile birleşerek portal veni meydana getirir. Portal ven, mideyi drene eden koroner venleri topladıktan sonra karaciğere girer. Karaciğerden çıkan hepatik ven ise

vena kava inferiora drene olur. Diğer kolon segmentleri ve rektum, İnferior Mezenterik Ven (İMV) tarafından drene edilir (52,54).



Şekil 11. Venöz sistem

2.4. ETYOLOJİ

2.4.1. Akut Mezenterik İskemi

Barsak dokusunun oksijen tedarikinde ani bir azalma veya kesintiye yanıt olarak ortaya çıkar. Bu durum, mezenterik arterial kan akışının ya da venöz drenajın engellenmesi veya şok durumlarına bağlı olarak meydana gelebilir. En sık rastlanan patofizyolojik süreçler arasında SMA embolisi, kronik aterosklerozis ile birlikte gelişen SMA trombozu ve oklüziv olmayan mezenterik iskemi (bu durum genellikle düşük kan akımı hali veya/ve mezenterik vazospazm ile birlikte) bulunur. SMA ve İMA'nın birlikte tamamen tıkanması, SMA ve internal iliak arterlerden gelen kollateral damarlarda tıkanıklık durumunda semptomlara yol açabilir (55,56).

Hastaların çoğunluğu, ciddi semptomların ortaya çıktığı terminal aşamalarda cerrahi merkezlere erişebilmekte ve bu durum, ölüm oranının %70-90 gibi seviyelere ulaşmasına neden olmaktadır. Bu yüksek mortalite oranının temel nedeni, doku ölümü gerçekleşmeden önce doğru bir tanı koyabilme konusundaki zorluklar olup, ikinci bir faktör olarak nonoklüziv mezenterik iskemi (NOMİ) vakalarının beklenenden daha yaygın olması ve geç tanının ölüm oranlarını arttırıcı etkisi olabilir. Akut mezenterik iskemi (AMİ) teşhisi alan hastalarda, en çok etkilenen organlar genellikle ince

bağırsaklardır (55,57,58). AMİ insidansı erkeklerde, kadınlara kıyasla, 3'e 2 oranında daha fazla görülür (55).

Tablo 1. Mezenterik iskemide etyolojik faktörler

Emboli (%50)
☐ Kardiyak aritmi (atriyal fibrilasyon)
☐ Miyokardiyal diskinezi
☐ Protetik kapak
☐ Kardioversiyon
☐ Kardiyak kataterizasyon
☐ Geçirilmiş miyokard enfarktüsü
☐ Önceki veya stimulan emboli
Trombüs (%15-25)
☐ Daha önceden var olan arteryel yetersizlik (Koroner, serebrovasküler, periferel)
☐ İleri yaş
☐ Düşük kan akımı
☐ Diabet
☐ Hiperkolesterolemi
☐ Hipertansiyon
☐ Konjestif kalp yetmezliği
☐ Hiperkoagülasyon
☐ Vaskülitler
☐ Aortik veya mezenterik arter anevrizması
☐ Travma
Nonoklüziv mezenterik iskemi (%20-30)
☐ Kardiyojenik şok, Hipovolemik şok
☐ Konjestif kalp yetmezliği
☐ Pulmoner ödem
☐ Aort yetmezliği
☐ Majör kardiyak veya abdominal cerrahi
☐ Diyaliz
☐ Vazokonstriktif ilaçlar
Mezenterik ven trombozu (%5-15)
☐ Hiperkoagülasyon
☐ Portal hipertansiyon
☐ Pankreatit
☐ Enfeksiyon
☐ İntraabdominal sepsis
☐ İntraabdominal maligniteler
☐ İnflamatuvar barsak hastalığı
☐ Abdominal travma
☐ Portokaval sistem cerrahisi
☐ Oral kontraseptifler

2.4.2. Mezenterik Arter Embolisi

SMA embolisi, tüm vakaların yaklaşık yarısından sorumludur. Aortadan dar açıyla çıkması ve geniş yapıya sahip olması nedeniyle emboliye daha yatkındır (59). Inferior mezenterik arter (IMA) ise daha küçük çaplı olduğu için emboliye uğrama olasılığı daha azdır. Mezenterik arteriyel embolilerin büyük çoğunluğu, sol atrium veya ventriküldeki bir trombüsten ya da aortik veya mitral kapaklardaki bir hasardan kaynaklanır (56). Daha nadir görülen durumlarda, emboli, aterosklerotik bir aort plakından veya tromboze bir aort anevrizmasından kaynaklanabilir. Özellikle atriyal fibrilasyon, trombüsün atılmasını ve embolizasyonu kolaylaştırır. Antikoagülan tedavi, atriyal fibrilasyon ile ilişkili emboli riskini büyük ölçüde azaltır (55). Miyokardiyal diskinezi, kardiyoversiyon ve kardiyak kateterizasyon, emboli oluşma riskini artıran diğer durumlardır. Ani karın ağrısı olan bu tür hastalarda, SMA embolisi, düşünülmesi gereken önemli bir olasılıktır (56). Embolilerin çoğu SMA kökeninden 3-10 cm sonra orta kolik arterin distalinde, SMA'nın daralmış segmentinde yer alır (55). Emboli, mezenterik akışı tamamen ve hızlıca tıkayabildiği için, koruyucu mezenterik kollateral gelişimine izin veren yeterli zaman genellikle bulunmaz. SMA embolisi durumunda reaktif mezenterik vazokonstriksiyon ile kollaterallerdeki akım da azalabilir ve iskemik hasar daha şiddetli olabilir. Eş zamanlı diğer organ embolilerinin görülme olasılığı bulunmaktadır (60).

2.4.3. Mezenterik Arter Trombozu

Akut mezenterik iske mi (AMI) vakalarının yaklaşık %15-25'inde süperior mezenterik arter (SMA) trombozu etkilidir. Çoğunlukla pre-ekzistent aterosklerotik durumlara dayanır ve bu durumların oluşturduğu plaklar zamanla büyüyerek SMA'yı tıkar. SMA trombozunun karakteristik belirtisi, aniden başlayan ve şiddetli periumblikal ağrıdır (61,62,64,65).

Risk faktörleri arasında ileri yaş, düşük kan akımı, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, konjestif kalp yetmezliği, hiperkoagülabilité, vaskülitler, aort veya mezenterik arter anevrizması ve travma gibi durumlar yer alır. Hastaların yaklaşık %30'unun özgeçmişinde, yemekten sonra ağrı, malabsorbsiyon ve kilo kaybı gibi kronik mezenter iske mi belirtileri bulunur. Semptomatik SMA trombozlu hastaların çoğunda genellikle çölyak arter oklüzyonu da görülür (66).

2.4.4. Nonoklusiv Mezenterik İskemi

Akut mezenterik iskemi (AMI) vakalarının yaklaşık %20-30'u nonoklüsiv mezenterik iskemi (NOMI) ile ilişkilidir. Kardiojenik ya da hipovolemik şoktan kaynaklanan düşük kan akışı durumları, vazopressin ve anjiotensin aracılığıyla artan sempatik aktiviteye bağlı vazokonstriksiyon ile karakterize olabilir (67). İskemiye neden olan faktörler düzeltilse bile, mezenterik vazospazm devam edebilir ve iskemik hasarı sürebilir. Alfa-adrenerjik ajanlar, vazopressin, ergotamin, diüretikler ve digital glikozidler gibi vazokonstriktif ilaçlar NOMI'ye sebep olabilir (68).

NOMI'yi tetikleyen faktörler arasında miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem, aort yetmezliği, diyaliz ve majör kardiyak ya da intraabdominal cerrahi bulunabilir (69,70). NOMI'li hastaların bazılarında ağır karın ağrısı gibi tipik semptomlar görülmeyebilir. Anjiyografi ile SMA'da genel, tıkanma olmaksızın darlık, spazm ve yetersiz dolum karakteristiktir (63,71,72,73).

NOMI'nin patofizyolojisi, paradoksal splanknik vazokonstriksiyonu içerir. Şiddetli şok durumlarında, splanknik alandaki kan kalbe ve beyne yönlendirilir. Tetikleyici faktörler ortadan kalksa bile mezenterik vazospazm sürebilir. Papaverineye genellikle iyi yanıt verir (63,71). Bu hastalardaki yüksek mortalite oranı, genellikle teşhisin gecikmesi ve altta yatan predispozan faktörlerden dolayı, tedaviye rağmen devam eder.

2.4.5. Mezenterik Ven Trombozu

Akut mezenterik iskemi (AMI) vakalarının yaklaşık %5-10'unu superior mezenterik ven (SMV) trombozu oluşturur (74,75). Mezenterik venöz tromboz, venöz drenajın azalması ve buna bağlı olarak ince bağırsak duvarında ödem oluşmasına yol açar. Bu durum daha sonra doku perfüzyonunu bozar ve nekroza yol açar. Etiyolojide en yaygın olarak hiperkoagülabilitenin neden olduğu hastalıklar gösterilmiştir (76).

Mezenterik venöz trombozun diğer sebepleri Tablo 3'te detaylı olarak gösterilmiştir. Rekürrens riskinin yüksek olması nedeniyle, uzun süreli antikoagülan tedavi gereklidir. AMI, diğer biçimlerine göre genellikle daha genç yaşlarda ortaya çıkar ve prognozu diğer biçimlere kıyasla daha olumludur (74,75).

Tablo 2. Mezenterik venöz tromboz nedenleri (45)

Mezenterik Venöz Tromboz Nedenleri
Hiperkoagülopati durumları
Faktör 5 Leiden mutasyonu
Antitrombin III yetmezliği
Hiperfibrinojenemi
Antifosfolipid sendromu
Protein S yetmezliği
Protein C yetmezliği
Hormonlar veya hamilelik
Malignite
Hiperviskosite sendromları
Myeloproliferatif bozukluklar
Orak hücreli Anemi
İnfeksiyon veya inflamasyon
Pankreatit
Akut Apendisit
Divertikülit
İntraabdominal abseler
Travma
Portal hipertansiyon

2.5. KLİNİK BULGULAR

Akut mezenterik iskemi (AMI) tanısının konması en zorlu hastalıklardan biri olarak kabul edilir (77). Elli yaş üstündeki bireylerde veya atriyal fibrilasyon ya da vaskülit hastalığı olan genç hastalarda, iki saatten daha uzun süren ani ve şiddetli karın ağrısı, abdominal genişleme ve sebebi bilinmeyen asidoz durumlarında AMI düşünülmelidir (45). Arter spazmları, kollateral dolaşımın yetersizliği ve perfüzyon basıncının düşüşü iskemi sürecini başlatır. Tıkanmanın olduğu bölgedeki bağırsak kan akışı, 1 ila 6 saatlik kritik bir dönem boyunca, yerel ve humoral faktörlerle devam ettirilebilir. Tipik belirtiler arasında, genellikle periumblikal alanda başlayan, yoğun ve kramp tarzında ağrılar bulunur. İskemi ilerledikçe ağrı sürekli hale gelir (46). Vakaların %50'sinde kusma ve %25'inde ishal görülür. Akut abdominal ağrı ve huzursuzluk hissi olmasına rağmen, fiziksel muayenede belirgin akut batın belirtilerinin olmaması, erken dönem visseral iskeminin tipik bir özelliğidir. İskeminin ilerlemesiyle birlikte, 8 saat sonrasında doku ölümü başlar ve mukozadan

submukozaya, oradan da bağırsağın tüm tabakalarına yayılırken, periton irritasyon belirtileri belirginleşir. Karında genişleme oluşur, hassasiyet, defans ve rebound belirginleşir, bağırsak sesleri azalır. Rektal kanama, kanlı kusma ve kanlı nazogastrik içerik, gaz ve dışkı çıkaramama görülür (46,78). Yaklaşık 12-24 saat sonra nekroz ilerler ve transmural hale gelir, peritonit belirtilerinin ortaya çıktığı bu dönemde prognoz oldukça kötüleşir ve bu, erken dönemin kaçırıldığını gösterir. Doku ölümü nedeniyle, hastanın nefesinde dışkıya benzer bir koku hissedilir (46,48,51). Kronik mezenterik iskeminin tek sebebi, mezenterik damarların aterosklerotik tıkanıklığıdır. Genel kabul görmüş bir görüş, semptomların çölyak, SMA, İMA gibi üç mezenterik arterden ikisinde belirgin tıkanıklık oluşmadan ortaya çıkmayacağıdır. Kronik mezenterik iskemi hastalarında en sık görülen belirti postprandial ağrı ve kilo kaybıdır (9,51,78,79). Ağrı yemeklerden sonra başlar, zamanla azalır. Tanı konulmazsa, hastalar genellikle ağrı korkusuyla beslenmeyi kısıtlarlar; buna bağlı olarak kilo kaybı görülür (51). İleri derecede zayıflamış, kaşektik ve karsinomatosis belirtileri gösteren bir hastada, tüm incelemelere rağmen herhangi bir malignite bulunamamışsa, ilk düşünülmesi gereken durum mezenterik damarların kronik tıkanıklığıdır (9).

Tablo 3. Akut mezenterik iskemide etyolojiye göre klinik özellikler

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

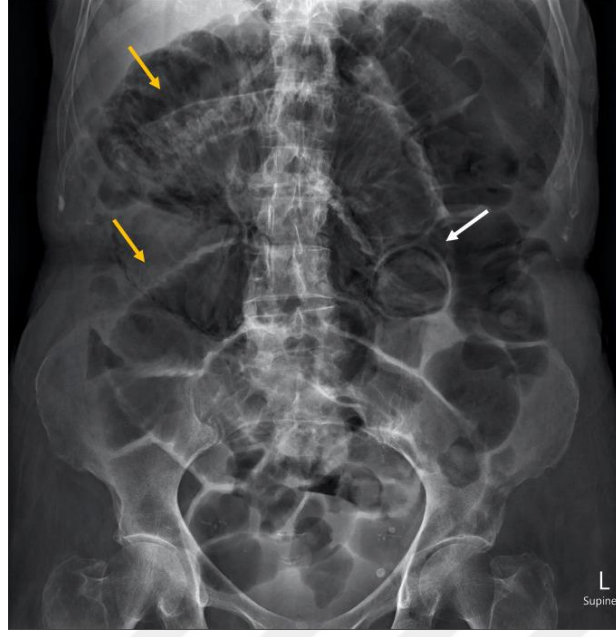
2.6. TANI

Mezenter iskemisi, teşhisi zor ve yaşamı ciddi derecede tehdit eden bir hastalıktır. Nedeni belirlenemeyen karın ağrısı ve kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı bireylerde, bu durum kesinlikle göz önünde bulundurulmalıdır. Karın ağrısı, fiziksel muayene ile uyumlu olmaması akut mezenter iskemisi için spesifiktir (51, 77). Tanının ve operasyonun gecikmesi nedeniyle, ölüm oranı (%67) oldukça yüksektir (80).

Başlangıç aşamasında vitaller normal olabilir, fakat iskemi ilerledikçe hipotansiyon ve taşikardi ortaya çıkar (77,81,82). Başlangıç aşamasında lökosit yüksekliği dışında bir laboratuvar bulgusu genellikle görülmez. İlerleyen aşamalarda hemokonsantrasyon, 20.000'e kadar yükselen lökosit seviyeleri, Laktat, C reaktif protein ve nötrofilde artış ve sola kayma gibi durumlar gözlemlenir. LDH, AST, ALT ve CK seviyeleri yükselir. Bu belirtiler genellikle geç aşamalarda görülür ve bu aşama genellikle bağırsak nekrozunu işaret eder (9,46,51,77,83,84). Serum amilazı artabilir. Hücre hasarı sonucu hücre içi fosfatın dışarıya çıkmasıyla fosfat seviyelerinde artış gözlenir. Serum ve peritoneal sıvıdaki inorganik fosfat düzeylerindeki artış, geri dönüşü olmayan iskemi belirtisidir (84,85). AMI teşhisinde yardımcı olan diğer biyolojik göstergeler arasında intestinal yağ asidi bağlama proteini (I-FABP), serum alfa-glutasyon S-transferaz (alfa-GST) ve kobalt albumin bağlanma testi (CABA) bulunmaktadır (86).

Hem klinik hem de laboratuvar verileri, görüntüleme yöntemlerine başvurulmadan önce birlikte değerlendirilmelidir.

Direkt karın grafileri, genellikle diğer karın ağrısı nedenlerini dışlamak için kullanılır (7). İntestinal pnömatozis ve portal vene gaz, genellikle mezenterik iskeminin sonucudur. Gazın, gastrointestinal sistemdeki (GİS) bir hasar sonucunda portomezenterik dolaşıma girişi düşünülebilir, bu ise kötü bir prognoz belirtisidir (46,87,88).



Şekil 12. Direkt karın grafisinde pnömotozis intestinalis bulgusu

Doppler ultrasonografi, SMA veya çölyak aksis proksimal darlıklarını veya tam tıkanıklıklarını yüksek özgüllük (%92–100) ancak nispeten düşük duyarlılık (%70–89) ile ortaya çıkarır. İskemik enterokolit durumlarında ultrasonografi bulgularını incelemek ve patolojik bulgularla bağlantılarını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, barsak duvarının ekojenliğinin iskemik hasarın şiddetini gösterdiğini tespit etmişlerdir (48,51). Doppler ultrasonografi, özellikle SMA ve çölyak trunkusunun görüntülenmesi açısından değerlidir, ancak SMA tıkanıklıklarının çok azında tanıya yardımcı olur. Akut durumlarda başarılı olma şansı azdır (89).

Bilgisayarlı tomografi erken aşamada tanıya yardımcı olmamaktadır. Barsak duvarı kalınlığında artış, içi sıvı dolu genişlemiş barsak segmentleri, mezenterde ödem, mezenterik venlerin genişlemesi ve asit, bilgisayarlı tomografinin spesifik olmayan bulgularıdır. Özel bulgular arasında ise barsak duvarında ve mezenterik ven veya portal ven içinde hava olması yer alır (73,87). Spesifik bulgular genellikle geç döneme aittir ve barsakta gelişen transmural nekrozu yansıtır. Hastaların BT bulgularının, hastalığın şiddetine bağlı olduğu gözlemlenmiştir. Spesifik bulgular yoksa AMİ, GİS'in inflamatuvar veya neoplastik hastalıkları ile karışabilir. Diğer spesifik olmayan bulgular ise tromboembolizm, ince barsak ileusu ve tümörleri ile vaskülit, iltihaplı hastalıklar, travma, ilaç veya radyoterapi sonrasında da görülebilir

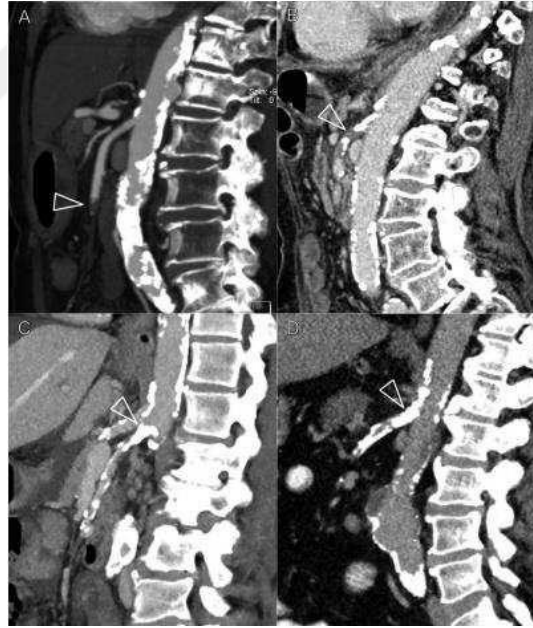
(90). Bilgisayarlı tomografi, mezenterik venöz tromboz (MVT)' un en güvenilir görüntüleme yöntemidir. En yaygın bulgu SMV içinde trombüs olmasıdır. Portal ve splenik ven içinde de trombüs bulunabilir. Barsak duvarında kalınlaşma ve pnömatozis, MVT'nin güçlü BT bulgularıdır. Venöz tromboz ve iskemi varlığında BT'nin duyarlılığı %100'e yakındır (78).

BTA (Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi); vasküler kalsifikasyonu, yüksek yoğunluklu intravasküler trombozu ve intramural kanamayı, mezenterik arterlerde ve damarlarda trombozu, damar ve venöz fazlarda anormal barsak duvarının iyileşmesini gösterir ve diğer organların embolisi veya infarktüsünü saptar. Mezenterik arterlerin kökenini değerlendirir. Böbrek yetmezliği bulunsa bile BTA uygulanmalıdır. Geciken veya kaçırılan bir tanı veya yanlış yönetim, böbreklere ve hastaya daha fazla zarar verir. Yapılan bir çalışmada, BTA ile 28 hastadan 27'sine (%96.4) doğru bir şekilde AMI tanısı konulmuştur (91). (özellikliliği %97.9) BTA, AMI'nin teşhisinde %93 duyarlılık, %100 özelliiklik, %100 pozitif prediktif ve %94 negatif prediktif değerleri mevcuttur (92). Manyetik Rezonans (MR) duyarlılığı, yaklaşık %100 olup bu nedenle maliyeti daha yüksektir (51). Gelişmiş Manyetik Rezonans Anjiyografi, sinfaz kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ve invivo manyetik rezonans oksimetri teknikleri kullanarak, akut ve kronik mezenter iskemi tanısında invaziv anjiyografik muayenelerin duyarlılık ve özelliiklik derecesine benzer sonuçlar sağlar. Portal veya mezenterik ven trombozu bulunan hastalarda MR anjiyografi, trombozu tespit etme konusunda %100 duyarlılık, %98 özelliiklik ve %99 doğruluk sağlar (45,93). Manyetik rezonans anjiyo görüntüleme (MRG), mezenter iskemi teşhisinde kullanılır, ancak daha çok proksimal dal tıkanıklıklarını belirleme yeteneğine sahiptir. Bilgisayarlı tomografiden daha üstün olduğunu söylemek zordur, özellikle distal dal tıkanıklıklarının tespitinde (94).

Akut mezenter arter oklüzyonu şüphesi olan durumlarda, anjiyografi erken dönemde başvurulması gereken birincil tanı metodudur. Anjiyografi, tıkanmayı içeren veya içermeyen AMI'nin tanısı ve tedavisi için temel bir tekniktir. AMI'nin tanısı ve tedavisi için merkezi bir teknik olan anjiyografi, emboli, trombüs, spazm varlığını, mezenterik kan akışını ve operasyonda hangi eylemlerin gerçekleştirileceğini belirler (81,82,95). Hastanın normovolemik olması doğru bir sonuç için esastır. Hasta yeterince normovolemik hale geldikten sonra anjiyografi uygulanmalıdır, çünkü

tıkanmayı içermeyen mezenterik iskemili bir hastanın anjiyografik bulguları, hipotansif, hipovolemik bir hastanın anjiyografik bulgularıyla benzerlik gösterebilir (45,51).AMİ, tahmin edilenden daha yaygın bir durumdur. Bu nedenle, bu hastalıktan şüphelenilen durumlarda, erken teşhis ve trombolitik tedavi amacıyla acil anjiyografik muayene yapılmasından çekinilmemelidir (96).

Tanı metodolojilerinin yetersiz olduğu sağlık merkezlerinde, parasentez işlemi tanı sürecinde kullanılır ve genellikle seröanginoz bir sıvının varlığı tespit edilir. Barsak dokusunun hayatta olup olmadığını değerlendirmek amacıyla diagnostik peritoneal lavaj (DPL) ve tanısal laparoskopi prosedürleri uygulanabilir (51,78). Anjiyografinin kontrendike olduğu durumlarda laparoskopi kullanışlı olabilir. Ancak, seroza hala normal görünümde iken mukozal nekrozu (erken evre) gözden kaçırabilir. Ek olarak, akut mezenter iskemisi (AMİ) şüphesi olan hastalarda laparoskopi bazen zararlı olabilir, çünkü intra-abdominal basınç 20 mm Hg'yi geçtiğinde SMA'daki kan akışı azalır (45).



Şekil 13. Akut mezenter iskemisi olgularında bilgisayarlı tomografi anjiyografi görüntüsü (4 farklı olgu)

A: SMA'da embolik oklüzyon B:SMA'da trombotik oklüzyon C:SMA'da %99 Aterosklerotikoklüzyon D:SMA'da kronik kalsifiye oklüzyon

2.7. TEDAVİ

AMİ'nin yönetimi genellikle üç ana aşamadan oluşur: resüsitasyon, hızlı tanı konulması ve revaskülarizasyon. Başlıca hedef, oksijen ve kan akışını vücut dokularına uygun bir şekilde sağlamaktır. AMİ'li hastaların kardiyak monitörizasyonu önemlidir ve IV sıvı tedavisi ile resüsitasyon süreci hızlıca başlamalıdır. Hücrelerin artan oksijen ihtiyacını karşılamak için oksijen desteği sağlanmalıdır. Hızla gelişen sıvı eksikliğinin giderilmesi ve asit-baz dengesi ile elektrolit dengesinin düzeltilmesi önemlidir. Heparinizasyon ve vazodilatasyon tedavileri erken medikal tedavi seçenekleri arasında yer alabilir. Bu yöntemler, revaskülarizasyon veya rezeksiyon gerektirmeyen erken dönem hastalarında faydalı olabilir ve hatta revaskülarizasyon sonrasında da sürdürülebilir. İskemi ve nekroz nedeniyle bakteriyel geçiş riski bulunduğundan, geniş spektrumlu antibiyotikler genellikle AMİ tedavisinde tercih edilir (46,51).

Akut mezenterik iskemi durumunda, iskemiye neden olan oral alım önerilmezken, semptomları ağırlaştırmadığı sürece kronik iskemi durumlarında oral veya parenteral beslenme tavsiye edilir. Bu uygulamalar mukoza perfüzyonunu iyileştirebilir ve immünolojik ve vazodilatör yanıtları artırabilir (97). Eğer mezenterik emboli veya trombotik oklüzyon mevcutsa ve peritonit belirtileri veya kontraendikasyonlar yoksa, deneyimli bir ekip ve uygun ekipman eşliğinde endovasküler tedavi cerrahi müdahaleden önce tercih edilmelidir. Perkütan mekanik aspirasyon ve tromboliz, endovasküler tedavi tekniklerine örnektir. SMA'nın proksimal bölgesindeki embolilere karşı aspirasyon embolektomi daha etkilidir. Distal emboliler veya tamamlanmamış aspirasyon embolektomileri durumunda ise, trombolitik tedavi uygulanabilir. Yakın tarihli cerrahi geçmişi, travma, kanama ve kontrol edilemeyen hipertansiyon, trombolitik tedavi için kontraendikasyonları oluşturur.

Akut iskemi durumlarında, hem emboli hem de tromboz vakalarında perfüzyonun hızlıca sağlanması amacıyla, trombektomi, anjioplasti, stentleme ve trombolitik tedaviler bir arada kullanılabilir. Trombolitik tedavi, peritonit belirtileri olmayan hastalarda, kan akışının uç dallara kadar yeniden sağlanmasına yardımcı olabilir (99). Etkili bir endovasküler revaskülarizasyon sonrası, eğer peritonit ihtimali

varsa, laparotomi gerekebilir. İlk muayenede peritonit belirtileri varsa veya endovasküler tedavi uygulanması mümkün olmayan durumlarda, acil laparotomi en uygun seçenektir (100).

SMA embolisi durumlarında kullanılabilecek çeşitli terapötik stratejiler vardır. Bunlar arasında cerrahi revaskülarizasyon, trombolitik veya vazodilatör ajanların intraarteryel infüzyonu ve sistemik antikoagülasyon yer alır. Bu teknikler, peritonit belirtilerine, arter tıkanıklığının şiddetine ve embolinin distal dalda olup olmadığına göre seçilmelidir. Trombolitik tedavi, eğer SMA'nın distalinde bulunan bir emboli total oklüzyona neden olmuyorsa ve semptomların başlamasından sonraki ilk 12 saat içinde uygulanabiliyorsa, oldukça verimli sonuçlar doğurabilir (100).

SMA akut trombozunun teşhis edildiği bir hasta için, acil revaskülarizasyon önerilmektedir. Venöz tromboz mevcutsa, diğer etiyolojilere kıyasla tedavinin ilk adımı antikoagülan tedavisidir. Eğer peritonit belirtileri varsa, acil laparotomi gerekebilir.

AMI için cerrahi müdahalenin hedefleri şunları kapsar; iskemik bağırsakta kan dolaşımının restorasyonu, kan akışının ulaşmadığı tüm alanların rezeksiyonu, sağlıklı bağırsak dokusunun korunması.

Bağırsağın yaşayabilirliği ve kalan bağırsak miktarı, AMI hastalarının sonucunu belirleyen kritik faktörlerdir. Canlı olmayan bağırsak dokusu, eğer gözden kaçarsa, multiorgan disfonksiyona ilerleyebilir. İlk resüsitasyonun ardından, hızlı laparotomi önem arz eder. İskemi tam olarak oluşmamış durumlarda intraoperatif Doppler kullanımı faydalı olabilir. SMA'da el yardımıyla pulsasyon kontrolü yapılabilir. AMI'nin patofizyolojisine göre, kan akışının restore edilmesi için çeşitli teknikler kullanılabilir. SMA embolisi durumlarında, embolektomi veya primer veya patch anjiyoplasti teknikleri uygulanabilir. SMA trombozlu hastalar için bypass prosedürü bir seçenek olabilir. Non-klüsif mezenter iskemi ve MVT tedavisinde vasküler cerrahi gerekmebilir. Cerrahi prosedürden önce tam doz antikoagülan tedavisi başlatılmalıdır.

Trombolitik tedavi uygulanmasını engelleyen durumlar arasında, yakın zamanda gerçekleştirilmiş ameliyatlara, travma, beyin damarları veya gastrointestinal kanama ve kontrol edilemeyen yüksek tansiyon bulunur (98). Geriye dönük yapılan

bir araştırmada, 679 AMI hastasının %24'ü (165 hasta) hem açık hem de endovasküler prosedürlerle tedavi edilmiş ve bu tedavilerin %87'sinde başarı sağlanmıştır. Bu durum, açık cerrahiye göre mortalite oranının daha düşük olduğunu (%40'tan %25'e azalmış) göstermiştir. Endovasküler tedavi uygulanan hastaların üçte birine laparotomi yapılmasına ihtiyaç duyulmamıştır (99). Endovasküler yaklaşımda bağırsak işlevlerinin değerlendirilmesi için laparoskopinin kullanılması mantıklı bir tercih olabilir (100). Endovasküler embolektomi, perkütan mekanik aspirasyon veya tromboliz ile kan akımı tekrar sağlanabilir.

Hasar kontrol cerrahisi (DCS), bağırsak rezeksiyonu gerektiren hastalarda, bağırsak canlılığını yeniden değerlendirmek için kritik bir araçtır. Relaparotomi reperfüzyondan sonra ya da rezeksiyon anastomozundan sonra, bağırsak canlılığını değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Bir araştırmada, el ile dikkatlice yapılan anastomozların, stapler ile yapılanlardan daha güvenli olduğu gözlemlenmiştir (101). Açık abdomen, uzun süreli resüsitasyon gerektiren hastalarda abdominal kompartman sendromu riskini azaltabilir. Bu nedenle, belirli vakalarda açık abdomen tekniğinin kullanılması önerilir. Hastalığın tedavisinde multidisipliner yaklaşım hayati öneme sahiptir.



Şekil 14. İskemik barsak ansı

2.8. PROGNOZ

AMI'nin getirdiği morbidite ve mortalite oranları genellikle %50-70 aralığındadır (51). Yaşam beklentisinin belirlenmesinde en belirgin faktör, barsak nekrozu ve peritonit oluşumu öncesinde doğru bir teşhis konulmuş olmasıdır.

Prognozu en çok etkileyen faktörler arasında iskemi süresinin uzunluğu ve gerçekleştirilen barsak rezeksiyonlarının uzunluğu yer alır. Eğer peritoneal belirtiler ortaya çıkmadan önce, anjiyografi aracılığıyla erken bir teşhis konulursa, yaşam beklentisi %90'ın üzerine çıkabilir. İlk 12-24 saat içinde teşhis edilen hastaların yaşam ihtimali %60'tır, ancak bu oran 24 saatin sonunda %30'a düşer (64). Ölüm nedenleri arasında yaygın barsak nekrozu, tekrarlayan süperior mezenterik arter embolisi veya trombozu, diğer bölgelere emboli yayılımı, kardiopulmoner yetmezlik ve intestinal kanama bulunmaktadır (78).

2.9. İSKEMİ PERFÜZYON HASARI

Akut barsak iskemisi, mezenterik damarlardaki kan akımının aniden azalmasından kaynaklanır. Arter spazmı, yetersiz dolaşım ve düşük perfüzyon basıncı, bu iskemiyeye neden olabilir (22,23). Eğer bu tıkanıklık uzun sürerse, barsakların kan akış basıncı tehlikeli düzeylere düşebilir. Bu tıkanıklık ortadan kalksa bile, refleks vazokonstriksiyon nedeniyle iskemi ilerler. Hücresel hasar, epitel hücrelerinin disfonksiyonu nedeniyle kapiller geçirgenlikte artışa neden olabilir. Kan akımı kritik bir seviyede olduğunda, hücre ölüm süreci başlar, özellikle villüs tepelerindeki epitel hücreleri zarar görür. Devam eden iskemi, submukoza ve muskularis proprianın infarktına yol açarak, transmural nekroza neden olabilir (22,23,102). Oksijen eksikliği, hücresel hasarın birincil nedenlerindendir. Eğer iskemi çok uzun sürerse, bu hasar kalıcı hale gelebilir. Ancak, iskemi durdurulduğunda enerji metabolizması normale döner ve hücreler eski işlevlerine dönebilir (67). Ancak, iskeminin şiddeti ve süresine bağlı olarak, oksijenin tekrar dokuya ulaşması doku hasarını artırabilir. Bu oksijen paradoksu olarak adlandırılır (103).

Deneyisel mezenterik İ/R modeline göre, reperfüzyon aşamasında oluşan doku hasarı, iskemi sırasında oluşan hasardan daha büyük olduğu görülmektedir (104). İ/R hasarı, kan akımının tekrar başladığında ortaya çıkan bir dizi patofizyolojik değişiklikten kaynaklanır. İskemi sonrası reperfüzyon, hücre içinde oksijenin artmasına neden olur, bu da serbest oksijen radikalleri ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olabilir.

İntestinal İ/R sonucunda kontraktıl aktivite azalması, mikrovasküler permeabilite artışı, mukozal bariyer fonksiyonun bozulması, hücrel nekroz ve apoptozis görölmektedir (105).

İskemi-Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisinde Oksijen Serbest Radikalleri ve Oksidatif Stres, Kalsiyum aşırı yüklenmesi, inflamasyon ve sitokin salınımı, endotel disfonksiyonu, apoptozis ve nekroz rol oynar.

-Oksijen Serbest Radikalleri ve Oksidatif Stres: Reperfüzyon sırasında büyük miktarda oksijen serbest radikali üretilir. Süperoksit anyonu, hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve peroksinitrit gibi toksik serbest oksijen radikalleri oluşur (106). Bu serbest radikaller lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına yol açabilir (107). Hücrelerde antioksidan savunma mekanizmaları, serbest radikalleri etkisiz hale getirme kapasitesinin üzerine çıkarsa oksidatif stres oluşur.

-Kalsiyum Aşırı Yüklenmesi: İskeminin etkisiyle dokulardaki oksijen iletimi, oksidatif fosforilasyon için gereksinim duyulan seviyenin altına düşer. Bu durum, hücre içerisindeki adenosin trifosfat (ATP) miktarının azalmasına ve sonucunda hücrel dengenin kaybolmasına yol açar (108). Enerji rezervlerinin tükenmesi sonucu hücre zarındaki Na-K-ATPaz mekanizması durur. Bu, hücre içi sodyum ve kalsiyum iyon seviyelerinin yükselmesine neden olur (109). Hücre içerisindeki kalsiyum seviyesinin artması mitokondrial disfonksiyona sebep olur ve apoptozise teşvik eder.

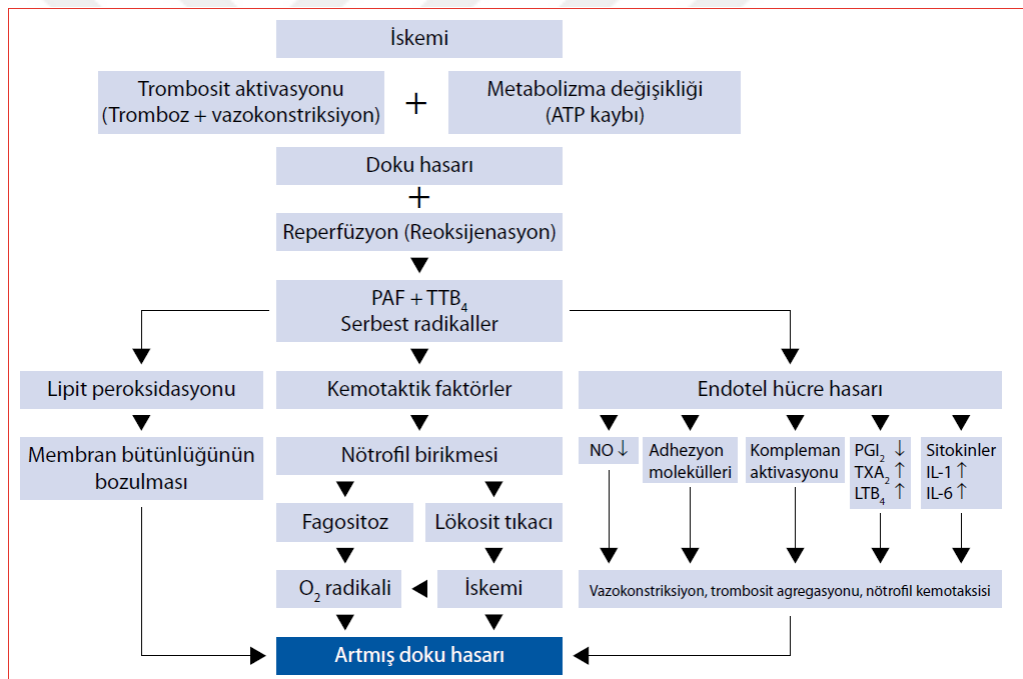
-İnflamasyon ve Sitokin Salınımı:

Oksijenin serbest radikalleri, nötrofil uyarılmasını tetikler (110). Reperfüzyon aşamasında, mikrovasküler geçirgenlikteki artışın esas olarak nötrofillerden kaynaklandığı tespit edilmiştir (111). Nötrofiller ve makrofajlar etkinleştiklerinde, proinflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri ve C5a, IL-8, LTB4, PAF gibi kemoatraktör ajanlar salınır. Bu, İ/R etkisi altında lökosit uyarılması, kemotaksis ve lökosit-endotel adezyonunu beraberinde getirir (112-114). Bu salınan sitokinler ve moleküller, damarların geçirgenliğini arttırarak ödem ve doku hasarına sebep olur.

-Endotel Disfonksiyonu: I/R zararı, endotel fonksiyonunun düzenliliğini etkiler. Reperfüzyon sırasında endotel hücrelerinden aşırı O₂ üretimi gözlenirken, nitrik oksit (NO) üretiminde bir azalma vardır. NO ile süperoksit radikalleri arasında

oluşan denge bozukluğu, damar genişlemesi kabiliyetini ve mikrovasküler işlevselliği olumsuz etkiler (112-114).

-Apoptozis ve Nekroz: Hücreler, enerji üretimindeki yetersizlik nedeniyle programlı ölüme (apoptozis) veya nekroza uğrayabilir. Doku ve organ hasarının ana sebeplerinden biridir. Damarların artan geçirgenliğinden kaynaklanan ödem, mikro dolaşımı olumsuz etkiler. İskemi sonucunda mukoza hasarı, damar geçirgenliğinin artması, bağırsak ödemi, mukozal geçirgenliğin yükselmesi, mukozal bariyerin işlevsiz hale gelmesi gibi durumlar gözlenir. Bu durumlar, bakteri ve endotoksinlerin artan bir şekilde emilimine sebep olup sistemik inflamatuvar tepkiyi tetikler (87). Bu tepkilerin bir sonucu olarak, sepsis, asidoz, çoklu organ yetmezliği, septik şok ve ölüm riski ortaya çıkabilir (45,46).

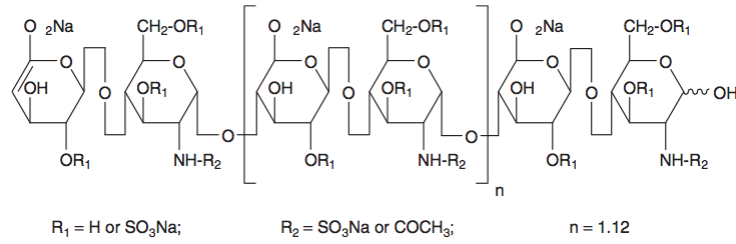


Şekil 15. I/R hasarında meydana gelen olaylar kaskadı

2.10. BEMİPARİN SODYUM

Bemiparin, kısa sakkarit zinciri uzunluğuna sahip, ikinci nesil düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olarak nitelendirilir. Heparin sodyumu, depolimerizasyon işlemiyle üretilir ve ortalama molekül ağırlığı 3.600 dalton'dur. Bemiparinin yapısal

özellikleri üronik asit ve d-glikozamin kalıntılarından türemiş dissakkarit birimlerinden oluşur. (Şekil 17)



Şekil 16. Bemiparinin kimyasal yapısı

DMAH'ların karakteristik bir özelliği, düşük antifaktör IIa (trombin) ve anti-Xa aktivitesi göstermeleri, aynı zamanda doku faktör yolak inhibitörü (TFPI) salgılanmasını ve aktivitesini artırmalarıdır. Arteriyel stres koşullarında endotel hücre aktivitesini potansiyel olarak artırarak, vazoprotektif etkiye sahip olan tek DMAH olarak bilinir (116, 117). UFH'nin anti-Xa/anti-IIa oranı 1:1 iken, bemiparin için bu oran yaklaşık olarak 8:1'dir. Bu oran, kanama riskinin artmadan antitrombotik etkinliğin artacağına işaret eder(118). Bemiparin, diğer DMAH'lar ve UFH gibi eritrosit birikimini azaltır, fakat UFH'nin aksine doku plazminojen aktivatörünü aktive etmez. Yine de UFH gibi plazminojen aktivatör inhibitörü l'i uyarır(116). Bemiparin, UFH'ye göre lökosit, endotel ve plazma proteinlerine daha az bağlanma eğilimindedir, bu nedenle daha etkili antitrombotik aktivite sağlar(119).

Tablo 4. DMAH ve UFH'in karşılaştırmalı özellikleri

HEPARİN	Ortalama molekül ağırlığı	Anti-Xa:Anti-IIa	Yarılanma Ömrü(h)
<i>Bemiparin</i>	3600	8.0 : 1	5.2-5.4
<i>Enoxaparin</i>	4500	3.3-5.3 : 1	4.0-4.4
<i>Nadroparin</i>	4300	2.5-4.0 : 1	3.7
<i>Dalteparin</i>	6000	1.9-3.2 : 1	2.3-2.8
<i>Reviparin</i>	4400	4.4 : 1	2.5-4.3
<i>Tinzaparin</i>	6500	1.5-2.5 : 1	3.0
<i>Unfraksiyone heparin</i>	15000	1 : 1	0.5-1.0

Bemiparinin farmakokinetik nitelikleri, amidolitik teknik ile plazma anti-Xa aktivitesi ölçümüyle belirlenmiştir. Emilim süreci ve eliminasyonu birinci derece kinetik modeline uyumludur. Bemiparin sodyum, subkutan enjeksiyon sonrasında hızla emilir ve maksimum plazma anti-Xa aktivitesine 2-6 saat içinde ulaşır. Subkutan enjeksiyonla elde edilen anti-Xa etkisi doza bağımlıdır ve biyoyararlanımı yaklaşık %96'dır (120). Bemiparin, uzun bir yarı ömrüne sahiptir. UFH'nin yarı ömrü 0.5-1.0 saatken, bemiparinin yarı ömrü 5.3 saattir. Bu, günde bir kez uygulamanın yeterli olacağı anlamına gelir. TPFI'nin en yüksek aktivite süresi anti-Xa etkisinden daha erken başlar ve 1-2 saatten 6-12 saate kadar devam eder, bu da daha üstün bir antitrombotik aktivite ve farmakolojik profili işaret eder (120). Anjiyogenez, endotelial hücre aktivasyonu, ekstrasellüler matriste proteolitik ayrışma, endotel hücrelerinin hareketi ve çoğalması ve kılcal damar lümeninin oluşumu gibi süreçleri kapsayan kompleks bir yeni damar oluşumu eylemidir. Heparin, bu süreci heparan sülfatla rekabet ederek inhibe edebilir (121). Bemiparin, yalnızca >5000 IU dozlarda sınırlı anti-IIa aktivitesi gösterir ve pıhtılaşma testlerinde önemli bir uzamaya neden olmaz. Bemiparin, anjiyogenez ve vaskülogenez inhibisyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (125). Bemiparinin antioksidan aktiviteye sahip olduğu çalışmalarda belirlenmiştir(122). Bemiparinin diyabetik ayak ülserleri tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır(123). DMAH'ların, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında potansiyel tedavi edici etkilere sahip olabileceğini belirten çalışmalar literatürde bulunmaktadır (126). Diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlerin, bazı hastalarda hiperkalemiye neden olabileceği bilinmektedir. Özellikle heparinle uzun süreli tedavinin osteoporozla ilişkilendirildiği göz önünde bulundurularak dikkatli olunmalıdır (124).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI VE ORTAM

Bu deneysel çalışma, Saki Yenilli Deney Hayvanlari Üretim Laboratuvarı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek etik kurul yönergelerine uygun görülerek 02.12.2022 tarih ve 2022/17 sayılı kararla onaylandı.

Ameliyatlar, Saki Yenilli Deney Hayvanlari Üretim Laboratuvarı'nda yapıldı.

Çalışmada 35 adet, yaklaşık 6 haftalık ortalama 250 gr ağırlığında, dişi Wistar-Albino kullanıldı. Randomize gruplar belirlenerek her grupta 7'şer rat olacak şekilde 5 grup oluşturuldu. Deney sırasında hayvanlar 22-25 ° C oda ısısında, nem oranı %70-75 arasında olan odada takip edildi. Deneyden 8 saat önce oral alım kesildi.

3.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

35 adet rat, her biri 7'şer hayvandan oluşan 5 gruba ayrıldı.

1.grup (n=7): (Kontrol grubu) Superior mezenterik arter (SMA) izole edilerek ortaya konuldu ancak klemplenmedi.

2.grup (n=7): (30 dakika İskemi/Reperfüzyon uygulanan grup) SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 30 dakika klempe edildikten sonra 120 dakika sonra reperfüzyon uygulandı.

3.grup (n=7): (60 dakika İskemi /Reperfüzyon uygulanan grup) SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 60 dakika klempe edildikten sonra 120 dakika reperfüzyon uygulandı.

4.grup (n=7): (30 dakika İskemi/Referfüzyon + 70 IU/kg bemiparin sodyum uygulanan grup) SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 30 dakika klempe edildi. SMA içine 70 IU/kg bemiparin sodyum verildikten sonra 120 dakika reperfüzyon uygulandı.

5.grup (n=7): (60 dakika İskemi/Referfüzyon + 70 IU/kg bemiparin sodyum uygulanan grup) ise SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 60

dakika klempe edildi. SMA içine 70 IU/kg bemiparin sodyum verildikten sonra 120 dakika reperfüzyon uygulandı.

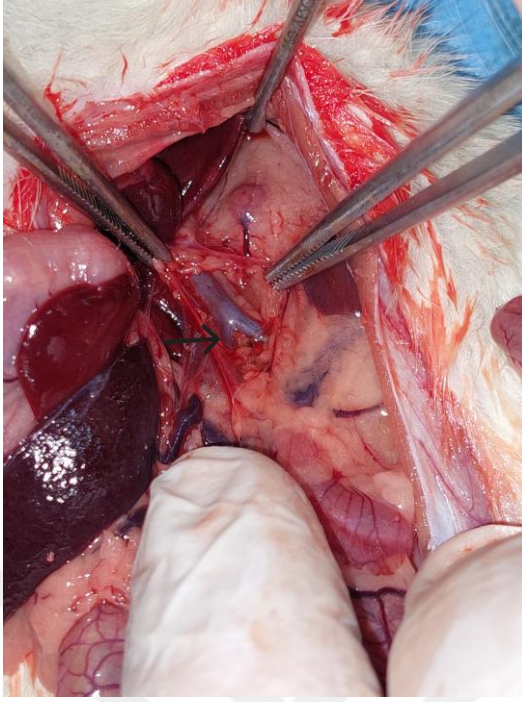
3.3. AMELİYAT PROSEDÜRÜ

Deney hayvanları 100 mg/kg ketamin hidroklorür intramüsküler olarak injeksiyon uygulanarak anestezipleri sağlandı.

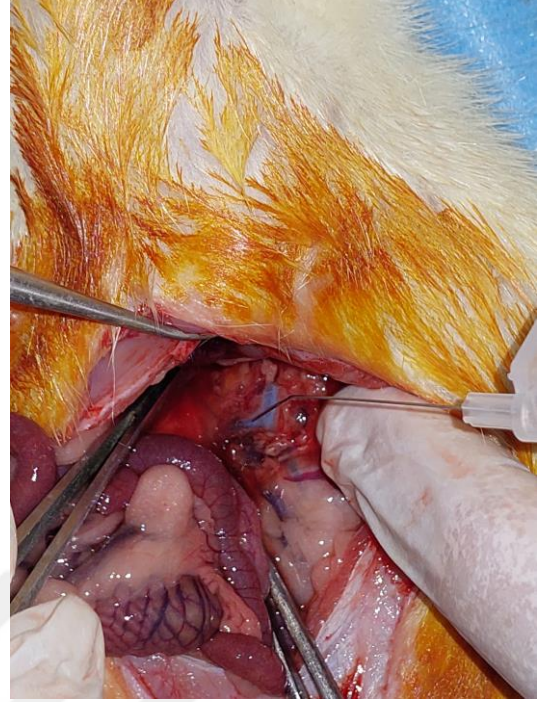
Anestezi altında deney masasına supin pozisyonunda yatırılarak ön ve arka ayaklarından tesbit edildi. Deney hayvanlarının cilt temizliğini sağlamak için abdominal bölge derisi masada tıraş edildikten sonra ve %10' luk povidone iodine ile cilt temizliği yapıldı (Resim 1).



Resim 1. Operasyon öncesinde hazırlanan rat



Resim 2. Superior mezenterik arterin aorttan çıktığı yerden ortaya konulması (ok ile işaretli)



Resim 3. SMA klempten açıldıktan sonra intraarterial bemiparin sodyum enjeksiyonu

Cerrahi işlemler tüm ratlara aynı şekilde uygulandı.

Birinci grup (kontrol grubu) anesteziyi takiben 3-4 cm. laparotomi yapıldı. Çekum ve ince bağırsaklar batın dışına alındı. SMA izole edilerek ek işlem yapılmadı (Resim 2). Deneyin sonunda terminal ileum ve jejunum doku örnekleri toplandı. İntrakardiyak kan alındı.

İkinci grup (İR 30 dakika grubu) ratlarda anestezi sonrası laparotomi yapıldı. Çekum ve ince bağırsaklar batın dışına alındı. SMA izole edilerek aorttan çıktığı yerden atravmatik pensler yardımıyla klemplendi. 30 dakika iskemi sonrası klempler açılarak 2 saat reperfüzyon sağlandı ve deneyin sonunda terminal ileum ve jejunum doku örnekleri toplandı. İntrakardiyak kan alındı.

Üçüncü grup (İR 60 dakika grubu) ratlarda anestezi sonrası laparotomi yapıldı. Çekum ve ince bağırsaklar batın dışına alındı. SMA izole edilerek aorttan çıktığı yerden atravmatik pensler yardımıyla klemplendi. 60 dakika iskemi sonrası klempler açılarak 2 saat reperfüzyon sağlandı ve deneyin sonunda terminal ileum ve jejunum

doku örnekleri toplandı. İntrakardiyak kan alındı. Bu grupta 1 rat, anesteziyi takiben 46.dakikada exitus olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

Dördüncü grup (İR 30 dakika+Bemiparin sodyum grubu) ratlarda anestezi sonrası laparotomi yapıldı. Çekum ve ince bağırsaklar batın dışına alındı. Treitz ligamanı takip edilerek SMA izole edildi ve aorttan çıktığı yerden atravmatik pensler yardımıyla klemlendi. 30 dakika iskemi sonrası klemler açılarak SMA içine intraarterial 70 IU/kg bemiparin sodyum verildi (Resim 3). 2 saat reperfüzyon sağlanarak ve deneyin sonunda terminal ileum ve jejunum doku örnekleri toplandı. İntrakardiyak kan alındı.

Beşinci grup (İR 60 dakika+Bemiparin sodyum grubu) ratlarda anestezi sonrası laparotomi yapıldı. Çekum ve ince bağırsaklar batın dışına alındı. Treitz ligamanı takip edilerek SMA izole edildi ve aorttan çıktığı yerden atravmatik pensler yardımıyla klemlendi. 60 dakika iskemi sonrası klemler açılarak SMA içine intraarterial 70 IU/kg bemiparin sodyum verildi. 2 saat reperfüzyon sağlanarak ve deneyin sonunda terminal ileum ve jejunum doku örnekleri toplandı. İntrakardiyak kan alındı.

Doku örneği toplandıktan ve intrakardiyak kan alımından sonra tüm deney hayvanları 50mg/kg intramuskuler ve 10mg/kg xylazine verilerek sakrifiye edildiler.

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ

İskemi reperfüzyonun sistemik etkilerini gösterebilmek için sakrifiye öncesi intrakardiyak alınan kan örnekleri 1'er adet mor kapaklı EDTA'lı hemogram tüpüne konuldu. Tüpler 2500 rpm devirde 15 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri ependorf tüplerine alındı. Üre, Kreatinin, Potasyum (K), Albumin, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Laktat Dehidrojenaz (LDH) ve C reaktif protein (CRP) değerleri çalışıldı.

3.5. HİSTOLOJİK ANALİZ

Tüm gruplardan terminal ileum ve jejunum örnekleri toplandı. Alınan örnekler %10'luk formalde 36 saat süre ile fikse edildi. Fiksatifin çökmemesi için çeşme suyuyla yıkandı.

Spesimenler çeşme suyuyla yıkanadıktan sonra sırasıyla kademeli olarak %70'lik, %80'lik, %90'lık ve %96'lık alkol serilerinde bekletilerek dehidratasyonları sağlandı. Dehidratasyonlarının ardından örnekler şeffaflandırılmak üzere 2 kez 30'ar dakika ksilolde bekletildi ve parafine gömüldü. 5-µm kesitler hematoksilin eosin boyama için hazırlanarak ve ışık mikroskopunda incelendi.

Digital kamera ile fotoğrafları çekildi.

Mukozal hasar değerlendirmesinde Park/Chiue histolojik skora sistemi kullanıldı.

Chiu

Grade 0: Normal Mukoza

Grade I: Villus apeksinde subepitelyal konjesyon

Grade II: Villus Tabanına yayılan subepitelyal konjesyon.

Grade III: Birkaç villus tepesinde ülserasyon, yaygın subepitelyal konjesyon.

Grade IV: Villusta ülserasyon, Lamina propriada dilate kapillerler.

Grade V: Lamina propriada hemoraji, ülserasyon

Park

Grade VI: Kript tabakası hasarı

Grade VII: Transmukozal infarkt

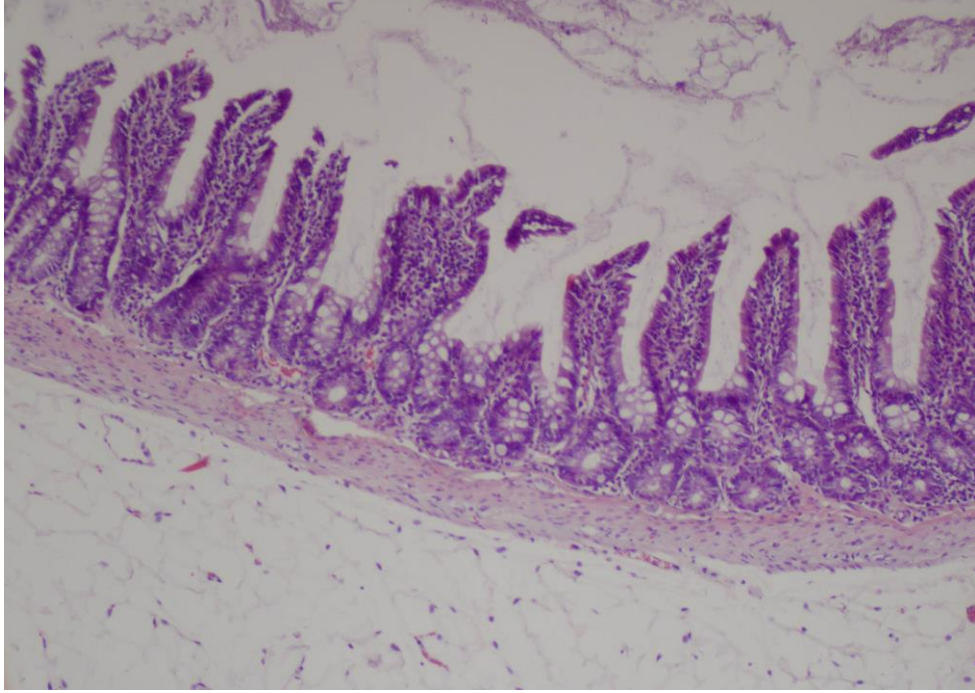
Grade VIII: Transnural infarkt

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

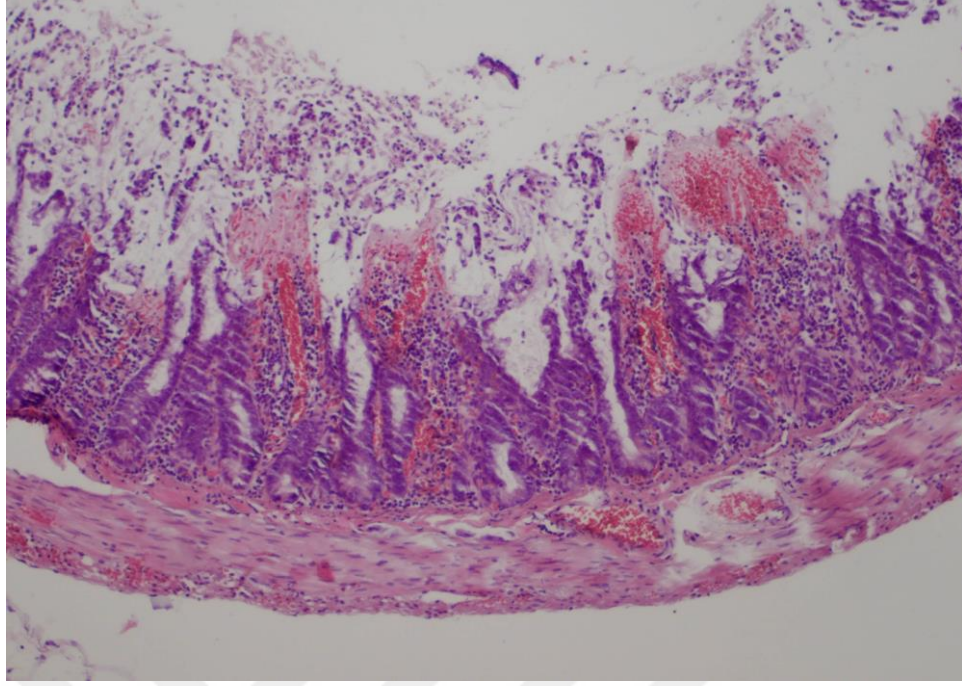
Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. İki den fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Grup 1'den 7 rat, Grup 2'den 7 rat, Grup 3'ten 6 rat, Grup 4'ten 7 rat ve Grup 5'ten 7 rat olmak üzere toplam 34 rat dahil edildi. Grup 1'deki ratların tamamının ileum grade skoru Grade 0 olarak bulundu. Grup 2'de olanların %71,4'ü (n=5) Grade 2 ve %28,6'sı (n=2) ise Grade 5 şeklinde saptandı. Grup 3'te olanların %50'si (n=3) Grade 2, %33,3'ü (n=2) Grade 5 ve %16,7'si (n=1) ise Grade 7 idi. Grup 4'te olanların %28,6'sı (n=2) Grade 1, %42,9'u (n=3) Grade 2 ve %28,6'sı (n=2) ise Grade 3 idi. Grup 5'te olanların %28,6'sı (n=2) Grade 2, %42,9'u (n=3) Grade 3, %14,3'ü (n=1) Grade 4 ve %14,3'ü (n=1) Grade 5' idi ($p<0,001$)(Tablo 5).



Resim 4. Park/Chiue histolojik skorlama sistemine göre Grup 1 (kontrol grubu) ratların terminal ileum spesimeni histolojik görünümü- Grade 0



Resim 5. Park/Chiue histolojik skrolama sistemine göre Grup 2 (I/R 30 dakika grubu) ratların terminal ileum spesimeni histolojik görünümü- Grade 5

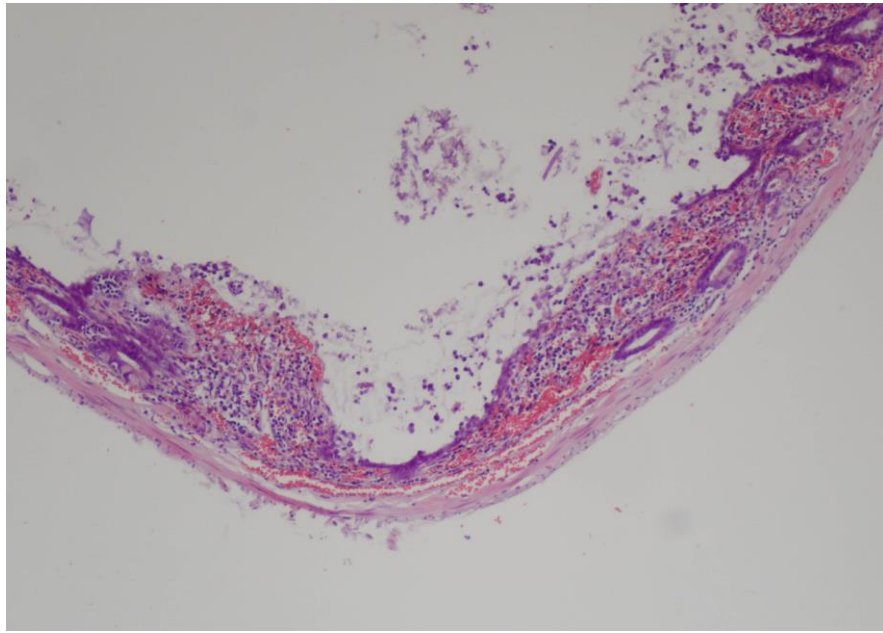
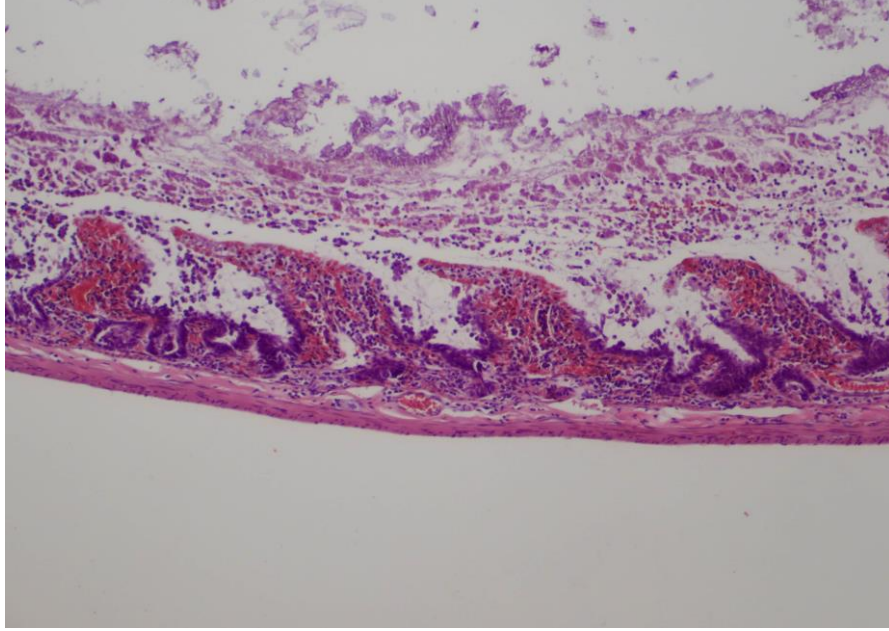
Tablo 5. Gruplara göre ileum grade sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=7)		Grup 2 (n=7)		Grup 3 (n=6)		Grup 4 (n=7)		Grup 5 (n=7)		p*
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Grade 0	7	100,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	<0,001
Grade 1	0	,0	0	,0	0	,0	2	28,6	0	,0	
Grade 2	0	,0	5	71,4	3	50,0	3	42,9	2	28,6	
Grade 3	0	,0	0	,0	0	,0	2	28,6	3	42,9	
Grade 4	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	1	14,3	
Grade 5	0	,0	2	28,6	2	33,3	0	,0	1	14,3	
Grade 6	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	
Grade 7	0	,0	0	,0	1	16,7	0	,0	0	,0	
Grade 8	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	

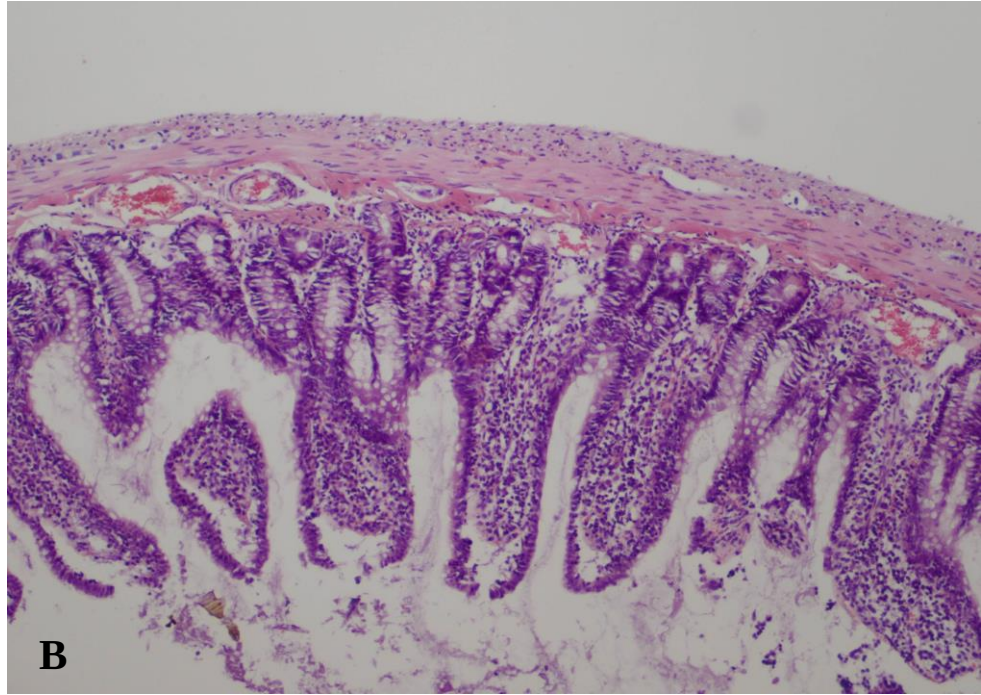
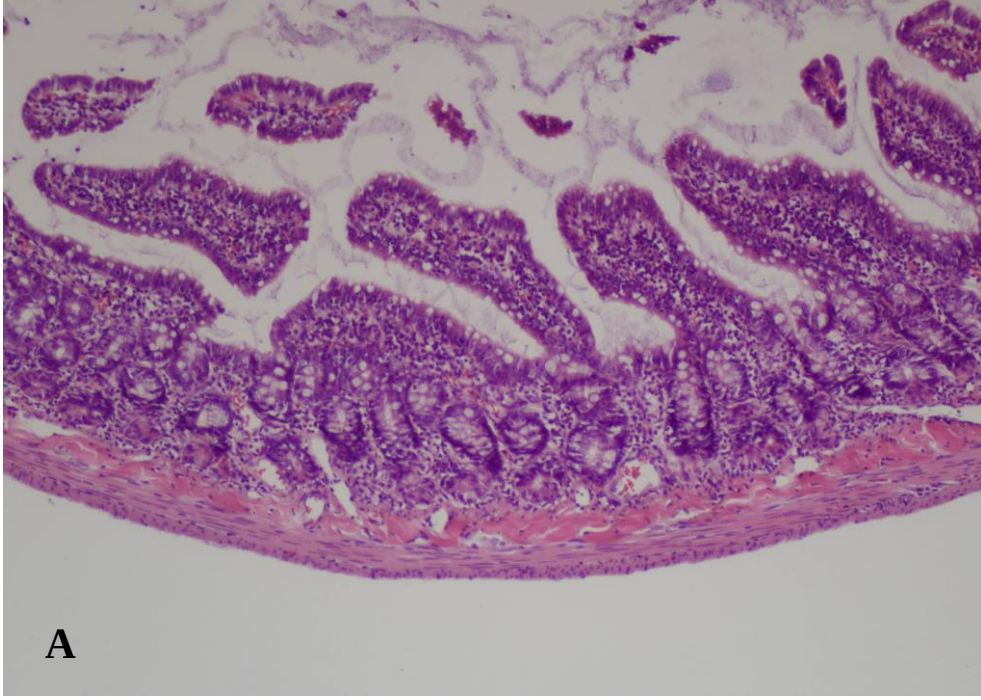
*Kikare analizi uygulanmıştır.

Az- çok hasar olarak derecelendirildiğinde; terminal ileum preparatlarında, 30 dk İ/R + bemiparin grubunda (Grup 4), grade 4 ve üzeri intestinal hasar bulunmazken, ilaç verilmeyen grupta (Grup 2), 2 adet grade 5 intestinal hasar mevcuttu. 60 dk İ/R + bemiparin grubunda (Grup 5), 1 adet grade 4 ve 1 adet grade 5 intestinal hasar, ilaç

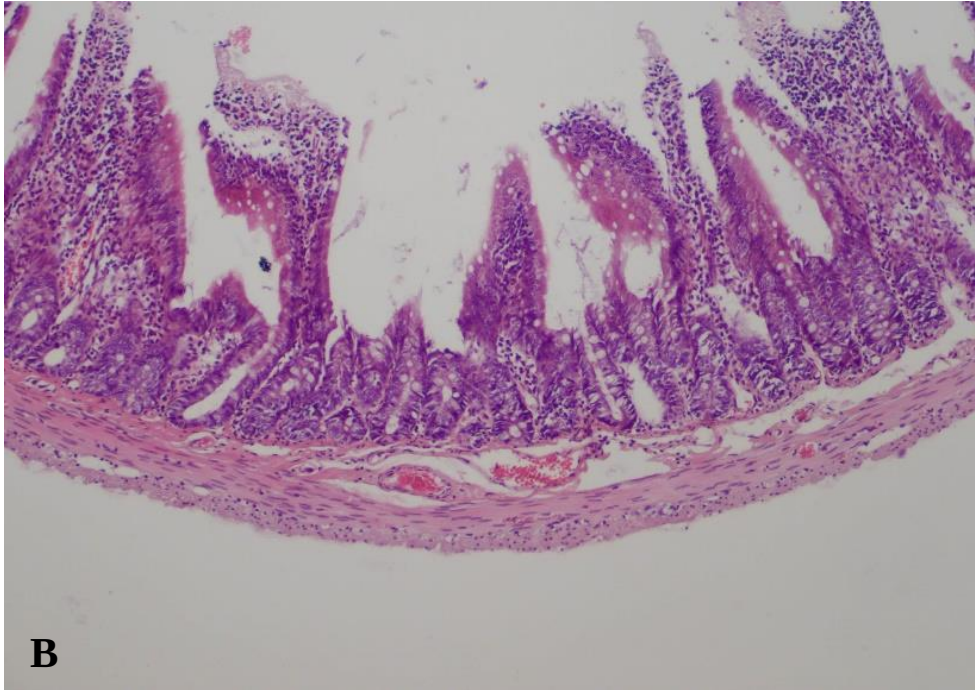
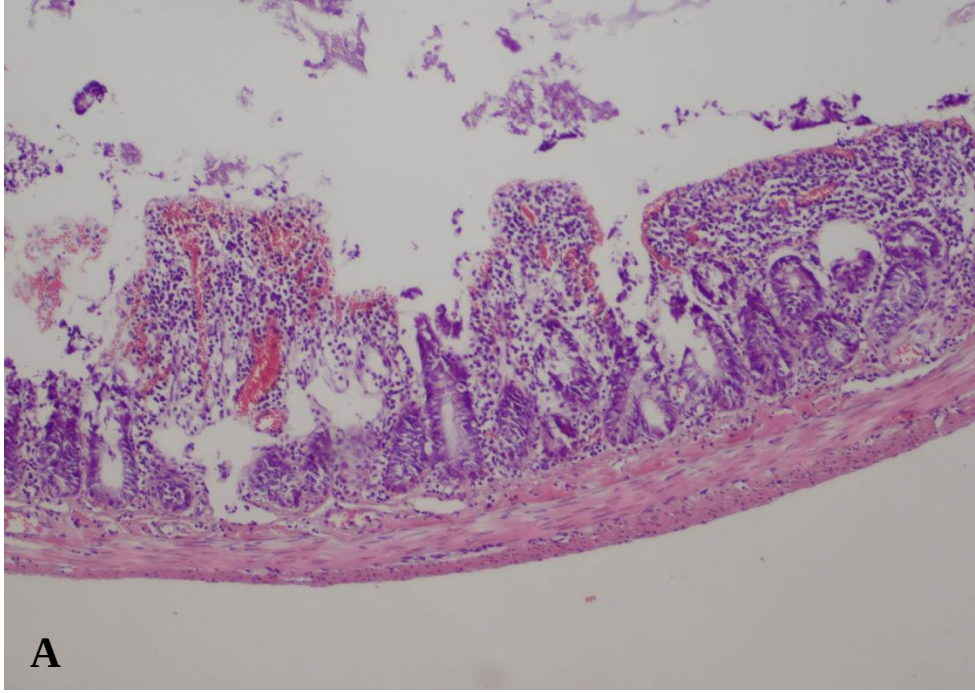
verilmeyen grupta (Grup 3), 2 adet grade 5 ve 1 adet grade 7 intestinal hasar mevcuttu. Gruplar arasında grade sınıflaması açısından sayıca farklılık olmakla birlikte; istatistiksel analiz açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,065$)(Tablo 6).



Resim 6. Park/Chiue histolojik skortlama sistemine göre Grup 3 (I/R 60 dakika grubu) ratların terminal ileum spesimeni histolojik görünümü- Grade 7



Resim 7. Park/Chiue histolojik skrlama sistemine göre Grup 4 (I/R 30 dakika+Bemiparin sodyum grubu) ratların terminal ileum spesimeni histolojik görünümü- (**A:** Grade 1 – **B:** Grade 2)



Resim 8. Park/Chiue histolojik skrlama sistemine göre Grup 5 (I/R 60 dakika+Bemiparin sodyum grubu) ratların terminal ileum spesimeni histolojik görünümü- (**A:** Grade 4 – **B:** Grade 2)

Tablo 6. Gruplara göre ileum grade sınıflamasının karşılaştırılması

	Grade 0-2		Grade 3-8		p*
	Sayı	%	Sayı	%	
Grup 1	7	100,0	0	,0	0,065
Grup 2	5	71,4	2	28,6	
Grup 3	3	50,0	3	50,0	
Grup 4	5	71,4	2	28,6	
Grup 5	2	28,6	5	71,4	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

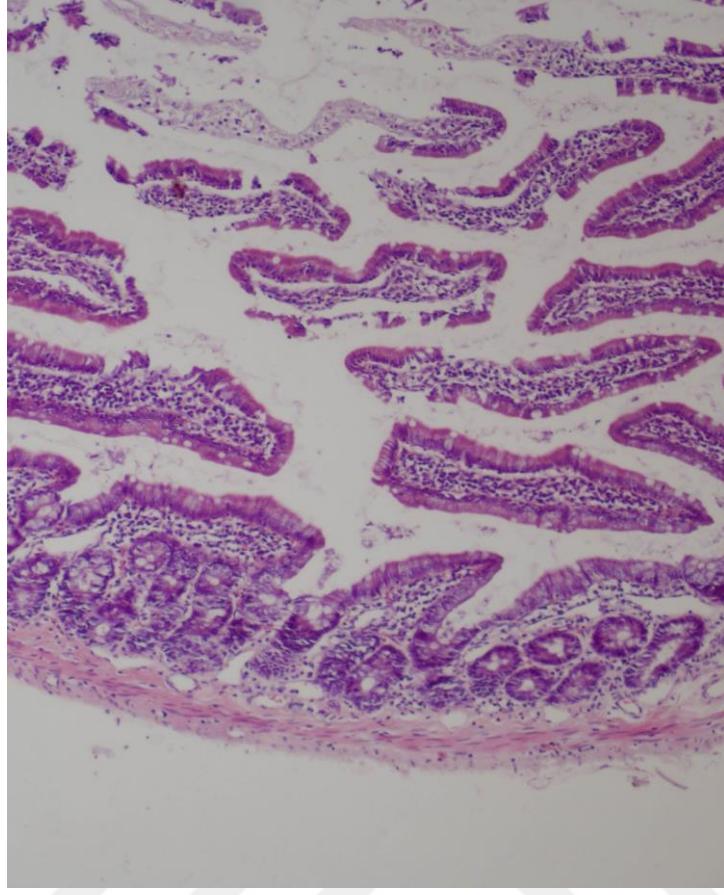
İlaç verilen gruplardaki (Grup 4,5) ratlardan toplanan terminal ileum örneklerinde ortalama grade, ilaç verilmeyen gruba (Grup 2,3) göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$)(Tablo 7).

Tablo 7. Grupların ileum grade ortancalarının karşılaştırılması

	Median (IQR)	Ort±SS	p*
Grup 1	,0 (0-,0)	,00±,00	<0,001
Grup 2	2,0 (2,0-5,0)	3,14±2,04	
Grup 3	3,5 (2,0-5,0)	4,00±1,79	
Grup 4	2,0 (1,0-3,0)	1,71±1,11	
Grup 5	3,0 (2,0-4,0)	2,29±,49	

*Kruskal Wallis analizi uygulanmıştır.

Grup 1'deki ratların tamamının jejunum grade skoru Grade 0 olarak bulunmuştur. Grup 2'de olanların %71,4'ü (n=5) Grade 2, %14,3'ü (n=1) Grade 5 ve %14,3'ü (n=1) Grade 7 şeklinde bulundu. Grup 3'te olanların %16,7'si (n=1) Grade 2, %33,3'ü (n=2) Grade 3, %16,7'si (n=1) Grade 4, %16,7'si (n=1) Grade 5 ve %16,7'si (n=1) Grade 7 idi. Grup 4'te olanların %14,3'ü (n=1) Grade 0, %28,6'sı (n=2) Grade 2, %28,6'sı (n=2) Grade 2, %28,6'sı (n=2) Grade 3 idi. Grup 5'te olanların %71,4'ü (n=5) Grade 2 ve %28,6'sı (n=2) Grade 3 idi ($p<0,001$)(Tablo 8).

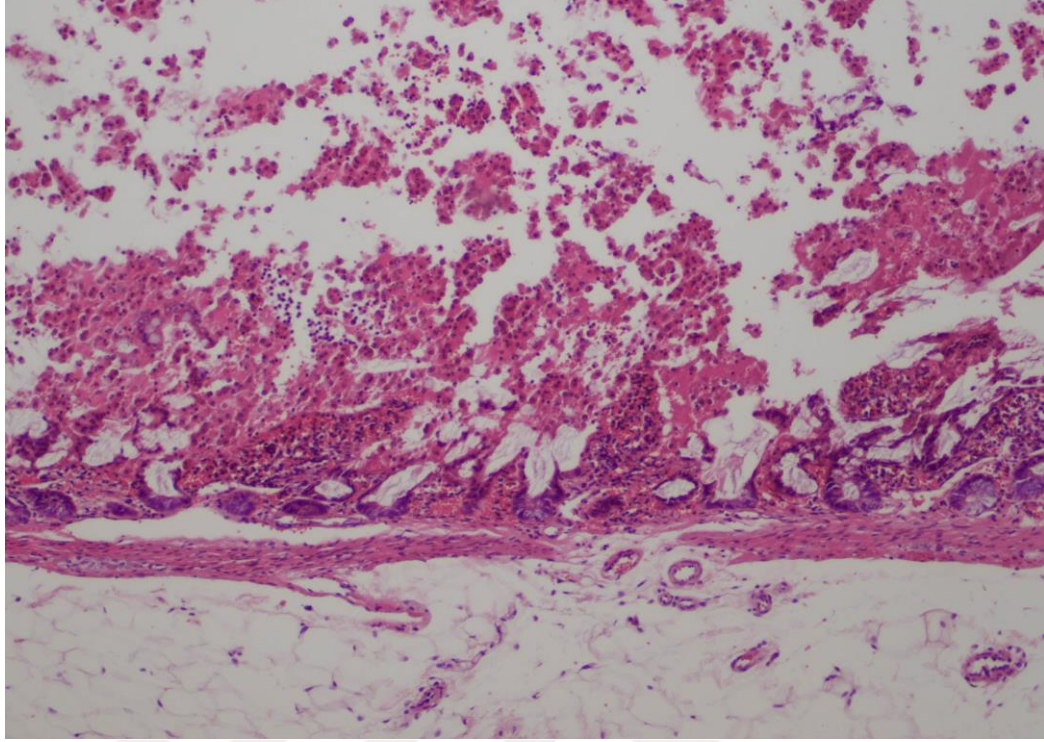


Resim 9. Park/Chiue histolojik skörlama sistemine göre Grup 1 (kontrol grubu) ratların jejunum spesimeni histolojik görünümü- Grade 0

Tablo 8. Gruplara göre jejunum grade sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Grup 5		p*
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Grade 0	7	100,0	0	,0	0	,0	1	14,3	0	,0	<0,001
Grade 1	0	,0	0	,0	0	,0	2	28,6	0	,0	
Grade 2	0	,0	5	71,4	1	16,7	2	28,6	5	71,4	
Grade 3	0	,0	0	,0	2	33,3	2	28,6	2	28,6	
Grade 4	0	,0	0	,0	1	16,7	0	,0	0	,0	
Grade 5	0	,0	1	14,3	1	16,7	0	,0	0	,0	
Grade 6	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	
Grade 7	0	,0	1	14,3	1	16,7	0	,0	0	,0	
Grade 8	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	

*Kikare analizi uygulanmıştır.



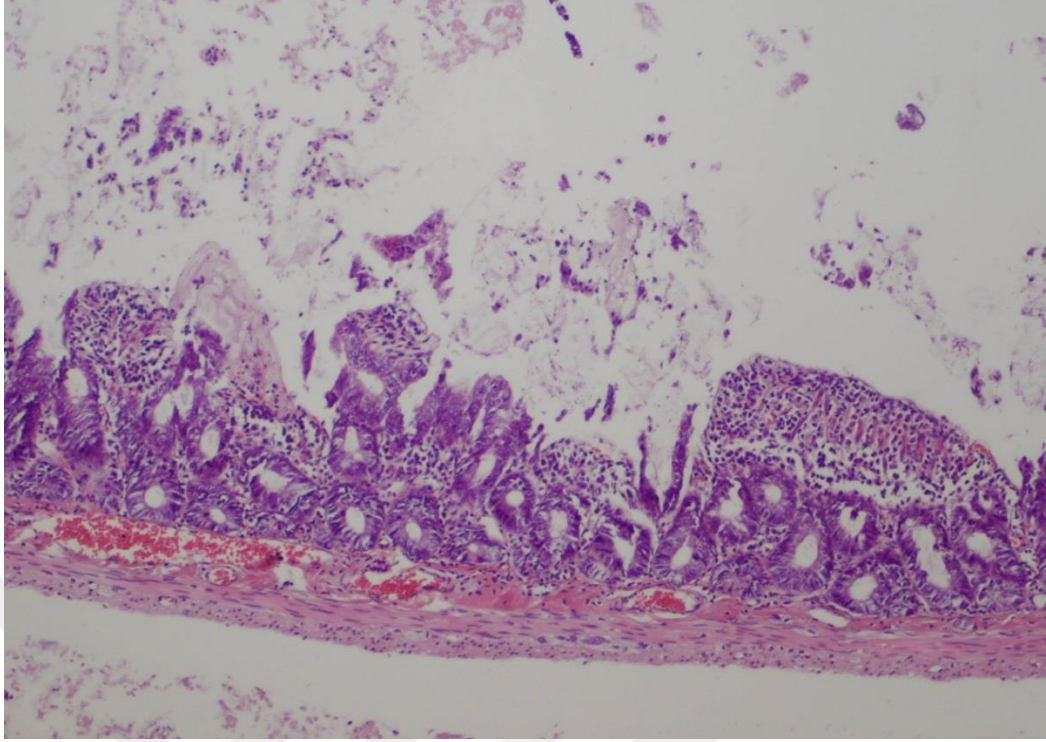
Resim 10. Park/Chiue histolojik skorlama sistemine göre Grup 2 (I/R 30 dakika grubu) ratların jejunum spesimeni histolojik görünümü- Grade 7

Az- çok hasar olarak derecelendirildiğinde; jejunum preparatlarında, 30 dk İ/R + bemiparin grubunda (Grup 4), grade 4 ve üzeri intestinal hasar bulunmazken, ilaç verilmeyen grupta (Grup 2), 1 adet grade 5 ve 1 adet grade 7 intestinal hasar mevcuttu. 60 dk İ/R + bemiparin grubunda (Grup 5), grade 4 ve üzeri intestinal hasar bulunmazken, ilaç verilmeyen grupta (Grup 3), 1 adet grade 4, 1 adet grade 5 ve 1 adet grade 7 intestinal hasar mevcuttu ($p=0,024$)(Tablo 9).

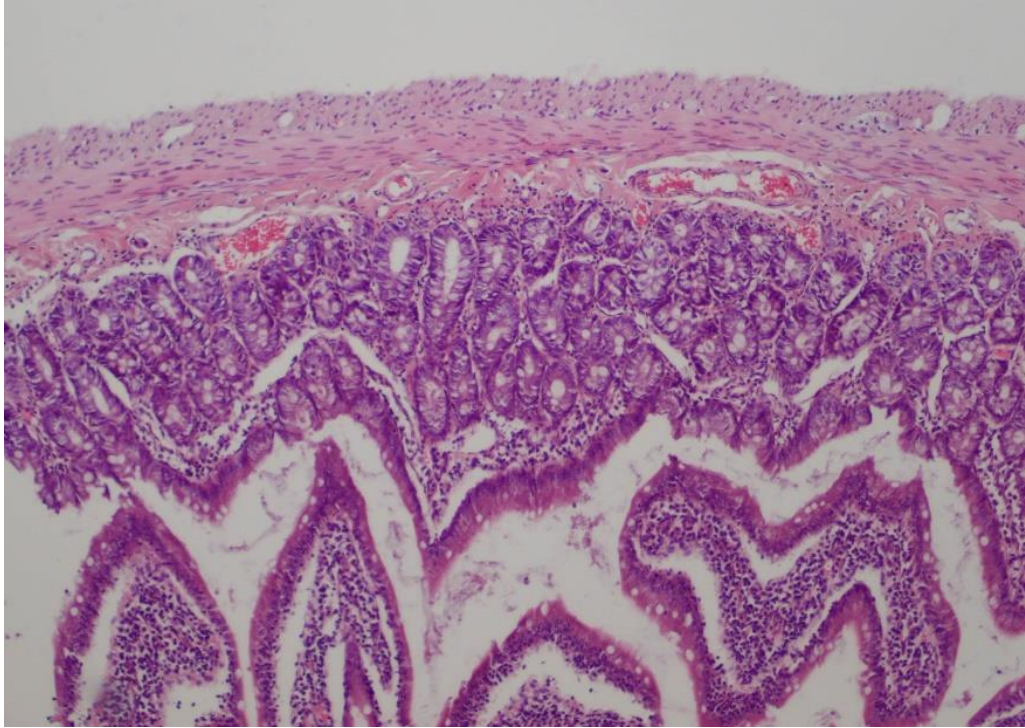
Tablo 9. Gruplara göre jejunum grade sınıflamasının karşılaştırılması

	Grade 0-2		Grade 3-8		p*
	Sayı	%	Sayı	%	
Grup 1	7	100,0	0	,0	0,024
Grup 2	5	71,4	2	28,6	
Grup 3	1	16,7	5	83,3	
Grup 4	5	71,4	2	28,6	
Grup 5	5	71,4	2	28,6	

*Kikare analizi uygulanmıştır.



Resim 11. Park/Chiue histolojik skrlama sistemine göre Grup 4 (I/R 30 dakika+Bemiparin sodyum grubu) ratların jejunum spesimeni histolojik görünümü- Grade 3



Resim 12. Park/Chiue histolojik skrlama sistemine göre Grup 5 (I/R 60 dakika+Bemiparin sodyum grubu) ratların jejunum spesimeni histolojik görünümü- Grade 2

İlaç verilen gruplardaki (Grup 4,5) ratlardan toplanan jejunum örneklerinde ortalama grade, ilaç verilmeyen gruba (Grup 2,3) göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$)(Tablo 10).

Tablo 10. Grupların jejunum grade değerlerinin karşılaştırılması

	Median (IQR)	Ort±SS	p*
Grup 1	,0 (,0-,0)	,00±,00	<0,001
Grup 2	2,0 (2,0-5,0)	3,14±2,04	
Grup 3	3,5 (3,0-5,0)	4,00±1,79	
Grup 4	2,0 (1,0-3,0)	1,71±1,11	
Grup 5	2,0 (2,0-3,0)	2,29±,49	

*Kruskal Wallis analizi uygulanmıştır.

Histopatolojik değerlendirme sırasında, Park/Chiue histolojik skarlama sisteminde bulunmayan kas içi kanama bulgusu görüldü.

Terminal ileum preperatlarında, 30 dk İ/R+ Bemiparin sodyum grubunda (Grup 4) ve 60 dk İ/R+ Bemiparin sodyum grubunda (Grup 5) bu bulguya rastlanmazken, ilaç verilmeyen gruplarda (Grup 2, Grup 3) bu bulgu saptandı ($p=0,006$)(Tablo 11).

Tablo 11. Gruplara göre ileum kas içine ve kas içi transmural kanama durumunun karşılaştırılması

	İleum kas içi kanama var		p*
	Sayı	%	
Grup 1	0	,0	0,006
Grup 2	3	42,9	
Grup 3	3	50,0	
Grup 4	0	,0	
Grup 5	0	,0	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

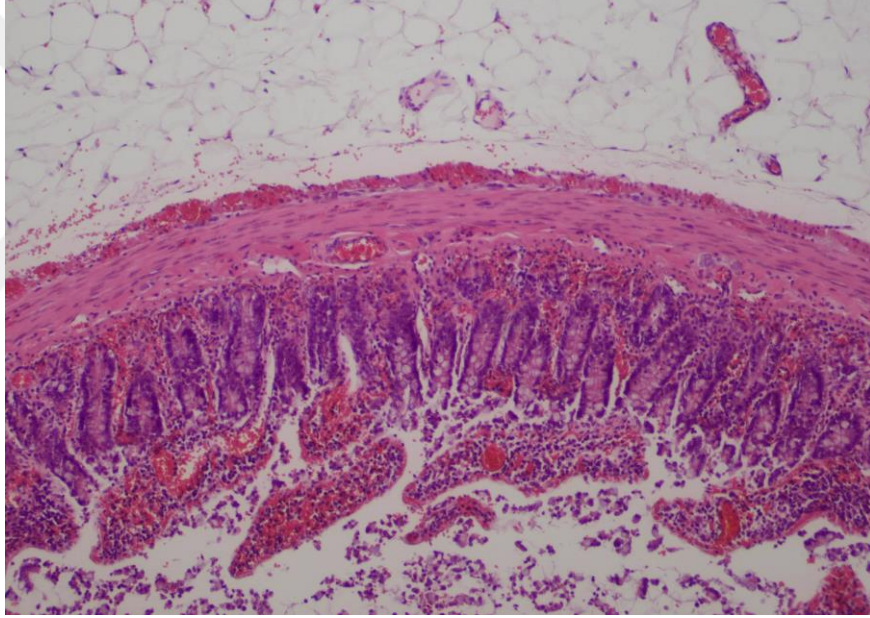
Jejunum preperatlarında, 30 dk İ/R+ Bemiparin sodyum grubunda (Grup 4) ve 60 dk İ/R+ Bemiparin sodyum grubunda (Grup 5) bu bulguya rastlanmazken, ilaç verilmeyen gruplarda (Grup 2, Grup 3) bu bulgu görüldü ($p=0,001$)(Tablo 12).

Bu da diğer DMAH'ların aksine Bemiparin sodyumun hemorajiyi şiddetlendirmediğini göstermektedir.

Tablo 12. Gruplara göre jejunum kas içine ve kas içi transmural kanama durumunun karşılaştırılması

	Jejunum kas içi kanama var		
	Sayı	%	p*
Grup 1	0	,0	0,001
Grup 2	5	71,4	
Grup 3	2	33,3	
Grup 4	0	,0	
Grup 5	0	,0	

*Kikare analizi uygulanmıştır.



Resim 13. Grup 2 (I/R 30 dakika grubu) ve Grup 3 (I/R 60 dakika grubu) ratların terminal ileum spesimenleri histolojik görünümü- transmural kanama ve kas içi kanama bulgusu

Gruplar arasında albümin değeri Grup 2'nin değeri en yüksekti ($p=0,001$). Grup 3'ün ALT değeri en yüksek, Grup 4'ün ise en düşüktü ($p<0,001$). Gruplar arasında Grup 3'ün AST değeri en yüksek, Grup 4'ün ise en düşüktü; bu Grup 4 ile Grup 2 ve Grup 5 ile Grup 3 arasındaki farktan kaynaklandı ($p<0,001$). Gruplar arasında CRP değerleri en düşük ilaç verilen gruptaydı ($p=0,046$). Grup 3'ün kreatinin değeri en yüksek, Grup 4'ün ise en düşüktü ($p<0,001$). Gruplar arasında LDH değeri

açısından anlamlı farklılık görüldü ve bu durum Grup 4 ile Grup 2 ve Grup 5 ile Grup 3 arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı ($p<0,001$). Grup 2'nin LDH değeri en yüksek, Grup 4'ün ise en düşüktü. Grup 4'ün potasyum değeri en yüksek, Grup 3'ün ise en düşüktü ($p=0,001$). Gruplar arasında üre değeri açısından anlamlı farklılık görüldü ($p=0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplara göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	p*
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Albumin	3,56±,01	2,90±,23	2,88±,10	2,79±,12	0,001
ALT	98,24±,76	375,05±97,66	92,87±,07	172,39±45,51	<0,001
AST	385,39±4,70	542,45±,16	203,34±,92	250,13±25,65	<0,001
CRP	,07±,01	,07±,02	,06±,06	,03±,01	0,046
Kreatinin	,62±,03	,89±,01	,49±,09	,79±,12	<0,001
LDH	2911,14±13,95	1703,00±100,78	573,86±2,73	787,29±63,96	<0,001
Potasyum	34,39±,05	38,05±1,81	27,43±,33	40,09±6,65	0,001
Üre	40,21±,09	63,85±7,07	54,24±1,71	54,40±19,68	0,001

* Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

İskemi, kan akımı azalmasıyla birlikte organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu olarak tanımlanır. İskemi esnasında hücrel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesiyle hücre ölümü meydana gelir. Yeniden kan akımının ve perfüzyonun sağlanmasıyla iskemi nedeni ortadan kaldırılabilir sadece iskemi ile oluşan hasardan daha ciddi hasara yol açan reperfüzyon hasarı oluşur. Akut mezenter iskemi, tanı anında güçlük ve tedavide geç kalınması nedeniyle yüksek morbidite ve %80'lere varan mortalite ile seyreden bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Parks ve Granger ortaya koyduğu deneysel mezenterik iskemi reperfüzyon (İ/R) modeline göre, reperfüzyon aşamasında oluşan doku hasarı, iskemi sırasında oluşan hasardan daha büyük olduğu görülmektedir. İ/R hasarının altında yatan mekanizmalar tam olarak ortaya konulamazsa da iskemi sonrası reperfüzyonun, hücre içinde oksijenin artmasına neden olduğu, bunun da serbest oksijen radikalleri ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açtığı bilinmektedir. İntestinal İ/R sonucunda kontraktıl aktivite azalması, mikrovasküler permeabilite artışı, mukozal bariyer fonksiyonun bozulması, hücrel nekroz ve apoptozis görülmektedir.

İskemi-Reperfüzyon hasarının patofizyolojisinde; oksijen serbest radikalleri ve oksidatif stres, kalsiyum aşırı yüklenmesi, inflamasyon ve sitokin salınımı, endotel disfonksiyonu, apoptozis ve nekroz rol oynar. Reperfüzyon sırasında büyük miktarda oksijen serbest radikalleri oluşur ve bu lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına yol açar. Oksijenin serbest radikalleri, nötrofil uyarılmasını tetikler, proinflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri ve kemoatraktör ajanların salınımı ile damar geçirgenliği artar. Endotel disfonksiyonu ve hücre hasarı oluşur. Mezenter iskemi sonrası reperfüzyon hasarını önlemede İ/R patofizyolojisini ele alarak; mekanizmayı tetikleyen oksijen radikallerinin üretimini, inflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu azaltmak ve/veya engellemek, deneysel mezenterik İ/R çalışmalarında ana amaç olup literatürde bu konuyla ilgili birçok farmakolojik ajan kullanılmıştır.

İskemi reperfüzyon hasarında antioksidan ve antitrombotik ajanların etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalardan biri Henderson ve ark.'nın 18 adet rat üzerinde oluşturduğu iskemi reperfüzyon modelidir. Bu çalışmada iskemi sonrası

ileokolik vene hidrojen sülfid enjeksiyonu uygulamış ve ratların jejunumları incelemiştir. Hidrojen sülfid'in oksidatif fosforilasyonu, kısmi ve geri dönüşümlü bir şekilde sitokrom c oksidazın inhibisyonu yoluyla bozması ve ksantin oksidaz aracılıklı antioksidan ve anti-apoptotik yolları tetiklediği görülmüştür. Sonuç olarak hidrojen sülfidin İRH'da koruyucu etkinliği olabileceği düşünülmüştür (131). Yapılan diğer bir çalışmada, İRH ile indüklenen akut akciğer hasarı olan farelerde bir antiepileptik ilaç olarak kullanılan valproik asitin antioksidan ve antiinflamatuvar etkisiyle iskemi reperfüzyonu hasarını azaltabileceği gösterilmiştir (132). İntestinal bariyerin zarar görmesi, iskemi reperfüzyon hasarının oluşum mekanizmalarından biridir. İntestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) bağırsak mukozasında bulunan mukoza villuslarında yer alır. I-FABP, intestinal hasar durumunda dış ortama salınır ve uzun zincirli yağ asitlerinin taşınmasında önemli bir role sahiptir. Ancak omega-3 yağ asitleri (n-3 PUFAs), bu proteinin bağırsak mukozasından sızmasını engelleyerek buna karşı koruma sağlayabilir. Wang ve ark. bir çalışmada supplement olarak verilen omega-3 yağ asitlerinin İRH karşı koruyucu bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Benzer başka bir çalışmada ise omega 3 doymamış yağ asitlerinin TLR4, NF-κB p65, MCP-1, MIP-2 gibi endotoksinleri, kemotaktik ajanları ve inflamatuvar sitokinleri azaltarak İRH'da koruyucu etkinlikleri olduğu öne sürülmüştür (133).

I/R hasarı çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) ve akut solunum sıkıntısı sendromuna yol açabilmektedir (134). İRH 'a karşı oksidatif stresi ve inflamatuvar reaksiyonu düzenleyen etkili tedaviler geliştirmek için geniş çaplı araştırmalar yapılmıştır. Tóth Jr. ve ark. gerçekleştirdikleri bir araştırmada, Ligusticum wallichii bitkisinden elde edilen tetramethylpyrazine (TMP)'nin vazodilatasyon, antiagregan ve antioksidan etkilerine olduğunu ve bu etkilerin iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarına karşı koruyucu etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir (135). Aynı şekilde başka bir çalışmada glutaminin antioksidan etkileriyle oksidatif stresi engelleyerek İRH sonrası ince barsakta ve akciğerde hasarı hafifletici etkileri olduğu gösterilmiştir (136).

Souza ve ark., Parlar ve ark., Borges ve ark., yaptıkları hayvan deneyi çalışmalarında reseveratrolün İRH sonrası düz kas kontraktilesinin bozulmasına karşı koruduğunu , myenterik plexus üzerine etkisiyle intestinal hasarını azalttığını öne sürmüşlerdir (137-139). Zhao ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise anesteziyi indüklemek ve sürdürmek amacıyla kullanılan propofolun mast hücreleri degranulasyonu ve

oksidatif stres etkileşimini inhibe ettiği gösterilerek antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu öne sürülmüş, IRH'nın indüklediği akut akciğer hasarında iyileştirici etkileri tartışılmıştır (140). Anestezi indüksiyonunda kullanılan bir diğer ajan olan sevofluranın ise PPAR γ /NF- κ B yolunun aktivasyonu aracılığıyla antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve buna bağlı olarak intestinal I/R hasarına karşı koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür (141).

Yang ve ark. 2015 çalışmalarında, melatonin'in (MT) antioksidan özelliklere sahip olduğunu ve NDRG2 aktivitesini artırarak oksidatif stresi azaltabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu hipoteze göre, melatonin iskemi-reperfüzyon hasarı (IRH) nedeniyle oluşan akciğer hasarını engellemek amacıyla kullanılabilir (142). Liu ve ark., TLR4/NF- κ B sinyalizasyonu ile bağlantılı olarak anti-inflamatuvar etkisi olduğu görülen ekzozomların IRH sonrası akciğer hasarını hafiflettiğini bulmuşlardır (143). Başka bir çalışmada ise infliximab'ın antioksidan etkisine dayanarak IRH tarafından indüklenen akut akciğer hasarına karşı koruyucu olduğunu belirtilmiştir (144). Antioksidan etkiye sahip diğer bir ajan olan curcuminin (zerdeçal) doğal NF κ B inhibitörü etkisiyle, magniferinin (mango) ise immunmodülatör etkisiyle intestinal I/R tarafından indüklenen akciğer hasarında koruyucu etkinlikleri olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (145,146). Yapılan güncel çalışmalarda plaunotol, selenyum, trapidil ve melatonin gibi çeşitli antioksidan takviyelerinin IRH sonrası bağırsak bakteri translokasyonunu engellediğini öne sürülmüştür (147). Sousa ve ark. 2018 yılında gerçekleştirdiği çalışmalarda, 17 β -Estradiol'ün eNOS aktivitesini artırarak nitrik oksit (NO) seviyelerini yükselttiği ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu etkileri nedeniyle, 17 β -Estradiol'ün intestinal iskemi-reperfüzyon hasarı (IRH) üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu belirtilmiştir (148).

İskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojisi incelendiğinde; trombosit agregasyonun ve trombin aktivasyonunun mekanizmanın önemli bir aşaması olduğunu görülmektedir. Bu nedenle antitrombotik etkiye sahip olan birçok ajan deneysel mezenterik iskemi reperfüzyon modeli çalışmalarında kullanılmıştır. Heparinlerin ve heparinoidlerin antiinflamatuvar özellikleri, antikoagülan özellikleri dışındaki en sık rapor edilen ve en iyi araştırılmış özellikleridir. İn vitro ve in vivo çalışmalarda heparinler P- ve L-selektinleri inhibe eder ve lökositlerin göçünü azaltır. Bu da heparinlerin lökosit-endotel etkileşimlerini modüle edebileceğini gösterir. Ayrıca, heparinler lökosit fonksiyonuyla da etkileşime girebilir, onların çeşitli substratlara

yapışmasını engeller ve proinflatuar mediyatörlerin salınımını engeller. 2002 yılında Balogh ve ark. yaptığı çalışmada, dalteparin sodyumun lökosit göçü ve adezyonunu inhibe ettiği görülmüştür (149). Wang ve ark., P-selektin ve L-selektin inhibisyonu ile heparinin antiinflamatuvar etkilerinin olduğunu tespit etmişlerdir. 2002 yılında yapılan çalışmada, özel olarak üretilen p-selektin ve l-selektin eksikliği olan farelere thioglycolate ile indüklenen peritoneal inflamasyon oluşturulmuştur. Modifiye edilmiş heparin türevleri kullanılan çalışmanın sonucunda, heparinin in vivo'daki anti-enflamatuvar etkilerinin temel olarak P- ve L-selektinlere bağlı olduğu görülmüş ve heparindeki glukozamin birimlerinin 6-O-sülfat grubunun P- ve L-selektinlerle etkileşim halinde olduğu tespit edilmiştir. 6-O-sülfat grubu hem antikoagülan hem de antiinflamatuvar aktivite için kritiktir. Heparinler, lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünün ilk aşamalarında kritik olan P- ve L-selektinleri inhibe eder. Bunu yaparak, lökositlerin endotel yüzeyinde yuvarlanmasını ve yapışmasını engellerler (130). Salas ve ark., proinflatuar TNF- α 'nın etkilerinin inhibisyonu ile heparinin antiinflamatuvar etkilerinin olduğunu tespit etmişlerdir (129). Walensi ve ark. 2011 yılında yaptıkları hayvan deneyi çalışmasında, heparin sodyum ve enoksaparinin terapötik ve subterapötik dozları kullanılmıştır. Enoxaparinin subterapötik dozlarda ince barsak İRH açısından faydalı olabileceği öne sürülmüştür (150). Taha OM. ve ark. 2014 yılında yaptığı çalışmada, femoral vene heparin enjeksiyonu yapılan ratların enterik endotel hücrelerinde PCR microarray yöntemiyle antiapoptik (Bcl2, Bcl2l1 and Naip2) proteinler araştırılmış ve heparin uygulanan grupta anti apoptik genlerin upregüle olduğu anlaşılmıştır (151). Deepa and Varalakshmi'nin 2003 ve 2006 yıllarında ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda, DMAH'nin aort, böbrek ve karaciğerde lipid peroksidaz seviyelerini normale getirdiğini ve antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz) aktivitelerini arttırmada olumlu etkisi olduğunu ortaya koymuştur (127,128). Malhotra S. ve ark., inflamatuvar barsak hastalıklarında bemiparin sodyumun potansiyel tedavi edici etkileri olduğunu ortaya koymuştur (126).

Bizde çalışmamızda, Liu ve ark. ve Tas ve ark.'nın çalışmalarında olduğu gibi ratlarda intestinal İ/R hasarını, SMA klemplenerek 30 dk ve 60 dk iskemi sonrası 120 dk. reperfüzyon olacak şekilde oluşturduk. Ancak literatürden farklı olarak süperior mezenterik arter (SMA) oklüzyonu sonrası intestinal reperfüzyon hasarını önlemede ikinci jenerasyon düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olarak adlandırılan

Bemiparin Sodyum'un etkiniliğini değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde yapılan çalışmalar, bemiparin sodyumun antitrombotik etkisinin yanı sıra antioksidan, anti-inflamatuar, endotel koruma açısından potansiyel etkileri olabileceğini göstermektedir.

Bemiparin sodyumun antioksidan ve antiinflamatuar etkilerini ortaya koymak amacıyla yapılan birkaç çalışma bulunmaktadır. García-de-la-Asunción J'nin 2009 yılında yaptığı, yaşları 25-44 arasında sağlıklı bireylerin yer aldığı çalışmada, gönüllüler randomize olarak ikiye ayırılmıştır. Bir gruba SF verilirken, diğer gruba tek doz subkutan 3.500 I.U. bemiparin sodyum uygulaması yapıldıktan sonra alınan kan örneklerinden süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz aktivitesi, glutatyon, malondialdehit düzeyleri bakılmış ve bemiparin sodyum uygulanan gruptaki bireylerde plazma total antioksidan seviyesinin arttığı gösterilmiştir (122).

Malhotra S. ve ark., ülseratik kolit üzerine yaptıkları çalışmalarda tromboz, inflamasyon, ülseratif kolit üçgeninde trombinin kaskadı başlatıcı olduğunu öne sürmüşlerdir. Trombinin pıhtılaşma mekanizmalarını indüklemesinin yanı sıra IL-8 üretimini uyarabileceği, P- ve S- selektin aracılığıyla inflamasyonu tetikleyebileceği, sitokin üretimini arttırabileceği ortaya konulmuştur. Bu proinflamatuar etkiler de serbest oksijen radikallerinin üretimine neden olabilir. Heparin aracılığıyla thrombin inhibisyonu proinflamatuar etkenlerin downregülasyonunu, mikrovasküler trombozun inhibisyonunu sağlayabilir. Bu da inflamatuvar barsak hastalıklarında bemiparin sodyumun potansiyel tedavi edici etkileri olduğunu düşündürmektedir ve antiinflamatuar etkisini kanıtlanmaktadır (126).

Bemiparin sodyumun antioksidan ve antiinflamatuar etkileri ortaya konulmakla birlikte intestinal iskemi reperfüzyon hasarına olan etkisi daha önce araştırılmamıştır. Aynı şekilde bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak ilk kez Bemiparin sodyum'un SMA içine intraarterial uygulanması yapılmış, daha hızlı ve lokal etkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Bemiparin sodyumun diğer DMAH türevlerine göre avantajı, ortalama molekül ağırlığı DMAH'den daha düşük olması nedeniyle daha hızlı emilmesi, anti-Xa maksimum plazma düzeyine daha erken ulaşması, daha uzun yarılanma ömrüne sahip olmasıdır. Bu da bemiparin sodyumun etkisini daha hızlı ve uzun süreli göstermesini sağlamaktadır. Petrat, F., ve ark.'nın çalışmalarında, heparinin antikoagulan etkilerine

bağlı olarak İ/R sırasında meydana gelen kanama komplikasyonlarını ve hemorajileri şiddetlendirdiği öne sürölmekle birlikte bizim çalışmamızda, diğer DMAH'ların aksine bemiparin sodyumun hemorajiyi şiddetlendirmediği görölmektedir. Bemiparin sodyumun diğer bir avantajı anti Xa: anti IIa oranı en yüksek DMAH olmasıdır. Bu özelliği antitrombotik aktivitenin sağlandiğı dozda kanama riskinin oldukça az olmasını sağlamaktadır.

İskemi reperfüzyon hasarı mekanizması ele anılanarak oluşturulan hipotezimizde antitrombotik etkinin yanı sıra antioksidan, antiinflamatuvar ve endotel koruma etkilerine sahip olan bir farmakolojik ajan kullanmayı amaçladık. Yeni bir Faktör Xa inhibitörü olan bemiparin sodyumun; hızlı etki, düşük kanama potansiyeli, antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliğinden faydalanılarak intraarterial uygulamasının İRH'nı önlemede etkili bir ajan olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, iskemi reperfüzyon hasarı ele anılarak oluşturulan hipotezimizde antitrombotik etkinin yanı sıra antioksidan, antiinflamatuvar ve endotel koruma etkilerine sahip olan bir farmakolojik ajan kullanmayı amaçladık. Yeni bir Faktör Xa inhibitörü olan bemiparin sodyumun; hızlı etki, düşük kanama potansiyeli, antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliğinden faydalanılarak intraarterial uygulamasının İRH'nı önlemede etkili bir ajan olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz.



7. KAYNAKÇA

- 1- Ekingen, G., Ceran, C., Demirtola, A., DEMİROĞULLARI, B., Sancak, B., Poyraz, A., ... & Nuri, K. A. L. E. (2006). İnce Barsak İskemi Reperfüzyonunda Reperfüzyon Süresinin Biyokimyasal Değişiklikler ve Anastomoz İyileşmesine Etkisi. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 13(1), 7-12.
- 2- 76. Zimmerman BJ., Granger DN., Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 65–83.
- 3- Kvietys PR, Granger DN: Endothelial cell monolayers as a tool for studying microvascular pathophysiology. *Am J Physiol* 1997;273:1189-99.
- 4- Chapp, A. (2012). Indole based antioxidants for the treatment of ischemia reperfusion injury. (master of science), Michigan Technological University.
- 5- Blanco, J. ve ark. (2007). 'Bemiparin: A Review of its Clinical Use', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 8(13), ss. 2223-2232.
- 6- Rocha, E. ve ark. (2008). 'Low-molecular-weight heparins in the prevention and treatment of venous thromboembolism: a review', *Current Medical Research and Opinion*, 24(12), ss. 3197-3217.
- 7- Schwartz LB, Gewertz BL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:275.
- 8- Ruotolo RA, Evans SR. Mesenteric ischemia in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1999 Aug;15(3):527-57.
- 9- Sabiston David C. (Çeviri: A. Kazancı gil). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güven Kitabevi; 1979:244-254
- 10- Cudnik MT, Darbha S JJ. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2013;20:1087–100.
- 11- JE., D., Abdominal pain of vascular origin. *Am J Med Sci*, 1936; p. 192:109.
- 12- SCOTT JR, MILLER WT, URSO M, STADALNIK RC. Acute mesenteric infarction. *American Journal of Roentgenology*. 1971;113 (2):269-79.

- 13- Kärkkäinen, J. M., & Acosta, S. (2017). Acute mesenteric ischemia (part I) – Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 31(1), 15-25.
- 14- Kolkman, J. J., & Geelkerken, R. H. (2001). Diagnosis and treatment of chronic mesenteric ischemia: an update. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 15(1), 113-131.
- 15- Ryer, E. J., Kalra, M., Oderich, G. S., Duncan, A. A., Gloviczki, P., Cha, S., & Bower, T. C. (2012). Revascularization for acute mesenteric ischemia. *Journal of vascular surgery*, 55(6), 1682-1689.
- 16- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2019). *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Elsevier.
- 17- Sadler, T. W. (2011). *Langman's Medical Embryology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- 18- AC, G., WB Saunders Company. *Textbook of medical Physiology*, 1976.
- 19- Tekelioğlu M. *Genel Tıp Histolojisi*. Beta Basım Yayım Dağıtım, İstanbul, 1993.
- 20- Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2006.
- 21- Sobotta J FF, Hild WJ, Becher H. *Atlas of human anatomy*. New York 1974.
- 22- Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*: Saunders; 2006.
- 23- Ghadially, F. N. (2016). *Ultrastructural Pathology of the Cell and Matrix: A Text and Atlas of Physiological and Pathological Alterations in the Fine Structure of Cellular and Extracellular Components*. Butterworth-Heinemann.
- 24- Değerli Ü. *Cerrahi Gastroenteroloji*. İstanbul: Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, 1984.
- 25- Townsend Courtney M. BRD, Evers B.M., Mattox K.L. *Sabiston Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 17. ed: Saunders; 2008.
- 26- Junqueira L.C. Carneiro J. Kelley O.R. *Basic Histology*, Aytekin Y.(çeviri editörü), Barış Kitapevi, 1993;15: 336-370.
- 27- Schwartz S. Shires T, Spencer F, Daly J. Fisher J. Galloway A. *Principles of Surgery*, 7th Edition, Geçim E.İ (çeviri editörü), Antıp, 2004;25: 1235-1282.

- 28- Rosai J. Rosai and Ackermans's Surgical Pathology. 9th. Ed., Vol. 1. Philadelphia: Elsevier's Health Sciences, 2004.
- 29- Dahl J, Greenson KJ. Colon Histology for Pathologists. Stacey EM. Ed. 3th. Ed. Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins; 2009: 627-648.
- 30- Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Epithelial M cells: differentiation and function. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2000; 16: 301-332.
- 31- Halm DR, Halm ST. Secretagogue response of goblet cells and columnar cells in human colonic crypts. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000; 278:C212-C233.
- 32- Jass JR. Mucin core proteins as differentiation markers in the gastrointestinal tract. *Histopathology*, 2000; 37: 561-564.
- 33- Schonhoff SE, Giel-Moloney M, Leiter AB. Minireview: development and differentiation of gut endocrine cells. *Endocrinology*, 2004; 145: 2639-2644.
- 34- Porter EM, Bevins CL, Ghosh D, Ganz T. The multifaceted Paneth cell. *Cell Mol Life Sci*, 2002; 59:156-170.,
- 35- Lee E, Schiller LR, Fordtran JS. Quantification of colonic lamina propria cells by means of a morphometric point-counting method. *Gastroenterology*, 1988; 94: 409-418.
- 36- **Erimoğlu C.** İnsan Anatomisi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi, **1990**: 132-5.
- 37- **Khashab MA, Pickhardt PJ, Kim DH, Rex DH.** Colorectal anatomy in adults at computed tomography colonography: normal distribution and the effect of age, sex, and body mass index. *Endoscopy*, **2009**; 41(8):674-678.
- 38- **Rosai J.** Rosai and Ackermans's Surgical Pathology. 9th. Ed., Vol. 1. Philadelphia: Elsevier's Health Sciences, **2004**.
- 39- **Yıldırım M.** Topografik Anatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, **2000**: 244-8.
- 40- **Özkuş K, Demirci S, Barlas BO.** İnce bağırsak anatomisi. *J Surg Med Sci*, **2005**; 1(8): 1- 2.
- 41- Richard L. Drake AWV, Adam W. M. Mitchell. Gray's Anatomy for Students. Second Edition ed. Canada: Elsevier; 2010.
- 42- **Kalaycı G.** Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, **2002**: 374-5, 1299-3000.

- 43- Kachlik D, Baca V. Macroscopic and microscopic intermesenteric communications. Biomedical Papers-Palacky University in Olomouc. 2006;150(1):121.
- 44- **Netter FH.** Abdomen. Atlas of Human Anatomy. Netter FH, Colacino S, Eds. NJ, Ciba-Geigy Corp; **1989**:251-256, 264-268.
- 45- Gürbüz AK. İskemik barsak hastalıkları . [serial online] 2007.
- 46- Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları . İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G (Editörler). Temel İç Hastalıkları'nda. 1. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s.1018-23.
- 47- Wiesner W, K.B., Ji H, et al., CT of acute bowel ischemia. Radiology 2003. 226: p. 635-50.
- 48- Çimen A. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1994:253-7.
- 49- A., Ç., Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1994.
- 50- RS., S., Klinik Anatomi. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 2004: p. 219.
- 51- Dilege Ş. Mezenter Damar Hastalıkları . Kalaycı G (Editör). Genel Cerrahi'de. 2. baskı . İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002.s.883-93.
- 52- Berland, T. et al. "Collateral Pathways in Patients with Celiac and Mesenteric Arterial Obstruction," Gastroenterology, vol. 119, no. 3, pp. 843-853, 2000.
- 53- Park, C.M. et al. "Chronic mesenteric ischemia: clinical outcomes and prognostic factors with multidetector CT angiography," Radiology, vol. 246, no. 1, pp. 131-139, 2008.
- 54- Kachlik, D., Baca, V. "Anatomical study of the collateral arterial pathways in the human gastrointestinal tract," Annals of Anatomy, vol. 190, no. 2, pp. 133-140, 2008.
- 55- Derici, H., Kara, C., Bozdog, A.D., Nazli, O., Tansug, T., Akca, E. "Diagnosis and treatment of intestinal ischemia," American Journal of Surgery, vol. 191, no. 3, pp. 344-349, 2006.
- 56- Oldenburg, W.A., Lau, L.L., Rodenberg, T.J., Edmonds, H.J., Burger, C.D. "Acute mesenteric ischemia: a clinical review," Archives of Internal Medicine, vol. 164, no. 10, pp. 1054-1062, 2004.
- 57- Acosta, S., Ogren, M., Sternby, N.H., Bergqvist, D., Björck, M. "Clinical implications for the management of acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients," Annals of Surgery, vol. 241, no. 4, pp. 516-522, 2005.

- 58- Bala, M., Kashuk, J., Moore, E.E., Kluger, Y., Biffl, W., Gomes, C.A., Ben-Ishay, O., Rubinstein, C., Balogh, Z.J., Civil, I., Coccolini, F., Leppaniemi, A., Peitzman, A., Ansaloni, L., Sugrue, M., Sartelli, M., Di Saverio, S., Fraga, G.P., Catena, F. "Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery," *World Journal of Emergency Surgery*, vol. 12, no. 1, p. 38, 2017.
- 59- Radak, D., Davidovic, L., Maksimović, Z., Maksimović, R., Kostić, D., Cinara, I., Babic, S., Rusovic, S., Kostov, M. "Superior mesenteric artery syndrome," *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, vol. 28, no. 4, pp. 401-403, 2004.
- 60- Kougias, P., Lau, D., El Sayed, H.F., Zhou, W., Huynh, T.T., Lin, P.H. "Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia," *Journal of Vascular Surgery*, vol. 48, no. 3, pp. 677-684, 2008.
- 61- Boley, S.J., Sprayregan, S., Siegelman, S.S., Veith, F.J. "Initial results from an aggressive roentgenological and surgical approach to acute mesenteric ischemia," *Surgery*, vol. 72, no. 6, pp. 849-855, 1977.
- 62- Haglund, U., Norlen, K., Rasmussen, I., Wallenius, V. "Effects of reperfusion on ischemic gut mucosa," *Annals of Surgery*, vol. 203, no. 1, pp. 13-16, 1986.
- 63- Haglund, U., Norlen, K. "The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 17, no. 6, pp. 401-407, 1987.
- 64- Ottinger, L.W. "Mesenteric vascular occlusion," *Surgical Clinics of North America*, vol. 66, no. 2, pp. 357-373, 1986.
- 65- Sreenarasimhaiah, J. "Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders," *BMJ*, vol. 328, no. 7455, pp. 1372-1376, 2004.
- 66- Park, W.M., Gloviczki, P., Cherry, K.J., Hallett, J.W., Bower, T.C., Panneton, J.M., Schleck, C., Ilstrup, D., Harmsen, W.S., Noel, A.A. "Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival," *Journal of Vascular Surgery*, vol. 35, no. 3, pp. 445-452, 2002.
- 67- Hessel, S.J., Adams, D.F., Abrams, H.L. "Complications of angiography," *Radiology*, vol. 112, no. 2, pp. 289-296, 1974.
- 68- Morgan, G. and Superina, R. "Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portasystemic vascular anomalies," *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 27, no. 5, pp. 629-631, 1992.

- 69- Williams, L.F., Goldsmith, J.C., Moulder, P.V. "Nonocclusive Mesenteric Infarction," *Annals of Surgery*, vol. 167, no. 6, pp. 874-880, 1968.
- 70- Chiu, C.J., McAfee, R.E., Hertzler, G.L. "Nonocclusive mesenteric ischemia," *Surgery Gynecology and Obstetrics*, vol. 136, no. 4, pp. 547-554, 1973.
- 71- Brandt, L.J., Boley, S.J. "AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association," *Gastroenterology*, vol. 118, no. 5, pp. 954-968, 2000.
- 72- Kozuch, P.L., Brandt, L.J. "Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 19, no. 2, pp. 201-215, 2004.
- 73- Acosta, S., Bjorck, M. "Acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: a prospective study in a well defined population," *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, vol. 28, no. 3, pp. 278-285, 2004.
- 74- Clair, D.G., Beach, J.M. "Mesenteric Ischemia," *New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 10, pp. 959-968, 2015.
- 75- Acosta, S., Ogren, M., Sternby, N.H., Bergqvist, D., Bjorck, M. "Mesenteric venous thrombosis with transmural infarction: a population-based study," *Journal of Vascular Surgery*, vol. 40, no. 2, pp. 279-284, 2004.
- 76- Acosta, S., Alhadad, A., Svensson, P., Ekberg, O. "Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis," *British Journal of Surgery*, vol. 95, no. 10, pp. 1245-1251, 2008.
- 77- Meyer T, Klein P, Schweiger H, Lang W. How can the prognosis of acute mesenteric artery ischemia be improved? Results of a retrospective analysis. *Zentralbl Chir Nürnberg* 1998;123:230-4.
- 78- Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek İ (Editör). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.s.1499-502.
- 79- O'Mara CS, Ernst CB. Acute mezenteric ischemia. In: Zuidema GD (Ed.). *Shackelford's surgery of the alimentary tract* 2ed. Vol.5, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1986.p.3-36.
- 80- Luther B, Moussazadeh K, Müller BT, Franke C, Harms JM, Ernst S, et al. The acute mesenteric ischemia-not understood or incurable. *Zentralbl Chir Duesseldorf* 2002;127:674-84.

- 81- Badiola CM, Scoppetta DJ. Rapid revascularization of an embolic superior mesenteric artery occlusion using pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis with urokinase. *AJR* 1997;169: 55- 7.
- 82- Marston A. Acute intestinal ischemia. In: *Gastrointestinal Emergencies*. London: WB Saunders 1992;42- 160.
- 83- Uncu H, Uncu G, Gölçöl Y, Aker Y. Diagnosis of intestinal ischemia by measurement of serum phosphate and enzyme changes and the effectiveness of vitamin E treatment. *The Turkish J of Gastroenterol* 1999;10(3):272- 5.
- 84- Lores ME, Canizares O, Rosselo PJ. The significance of elevation of serum phosphate levels in experimental intestinal ischemia. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:593- 6.
- 85- Graeber G, Cafferty P, Reardon M. Changes in serum total creatine phosphokinase (CPK) and its isoenzymes caused by experimental ligation of the superior mesenteric artery. *Am J Surg* 1981;193:499- 505.
- 86- Treskes N, Persoon AM, van Zanten ARH. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2017.
- 87- Khanna A, Rossman JE, Fung HL, Caty MG. Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2001;99:114-9.
- 88- Garsia-Alonso I, Ruiz de Gordejuela AG, Perez-Agote J, Mendez JJ. Effects of antioxidant drugs on intestinal wall microflow in ischemia-reperfusion syndrome. *Eur Surg Res* 2000;32:96-7.
- 89- Kim WY, Kim IO, Kim WS, Yeon KM, Kim GI, Lee SV, et al. Sonographic findings in a model of ischemia-induced necrotizing enterocolitis with pathological correlations. *Invest Radiol Korea* 2007;42:312-8.
- 90- Ha HK, Rha SE, Kim AY, Auh YH. CT and MR diagnoses of intestinal ischemia. *Semin Ultrasound CT MR Seoul* 2000;21: 40- 55.
- 91- Menke J. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2010;256:93–101.
- 92- Hagspiel KD, Flors L, Hanley M, Norton PT. Computed tomography angiography and magnetic resonance angiography imaging of the mesenteric vasculature. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2015;18:2–13.

- 93- Kreft B, Strunk H, Flacke S, Wolff M, Conrad R, Gieseke J, et al. Detection of thrombosis in the portal venous system: comparison of contrast-enhanced MR angiography with intraarterial digital subtraction angiography. *Radiology* 2000;216(1):86-92.
- 94- Wyers MC, editor *Acute mesenteric ischemia: diagnostic approach and surgical treatment. Seminars in vascular surgery*; 2010: Elsevier.
- 95- Ogiwara S, Yamamura S, Tomono H, Iwabuchi H, Ebihara T, Minagawa Y, et al. Superior mesenteric arterial embolism: Treatment by trans-catheter thromboaspiration. *J Gastroenterol* 2003;38:272–7.
- 96- Doğtaş A, Solak O, Topçu Ö, Duman M. Akut süperior mezenterik arter tromboembolisinde selektif intraarteriyel trombolitik tedavi. *C. Ü. Tıp Fak Derg* 2005;27(2): 79-82.
- 97- Tendler DA, LaMont JT. Acute mesenteric ischemia. Uptodate. 2013. <http://www.uptodate.com/contents/acute-mesentericischemia>. Accessed 13 Aug 2016.
- 98- Sarac TP. Techniques of endovascular revascularization for acute mesenteric ischemia. In: Oderich G, editor. *Mesenteric Vascular Disease*. New York: Springer; 2015. p. 241–52.
- 99- Beaulieu RJ, Arnaoutakis KD, Abularrage CJ, Efron DT, Schneider E, Black JH. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2014;59:15964.
- 100- Cocorullo G, Mirabella A, Falco N, Fontana T, Tutino R, Licari L, Salamone G, Scerrino G, Gulotta G. An investigation of bedside laparoscopy in the ICU for cases of non-occlusive mesenteric ischemia. *World J Emerg Surg*. 2017;12:4.
- 101- Worrell S, Mumtaz S, Tsuboi K, Lee TH, Mittal SK. Anastomotic complications associated with stapled versus hand-sewn anastomosis. *J Surg Res*. 2010; 161:9–12.
- 102- Massberg, S., ve Messmer, K. (1998). The nature of ischemia/reperfusion injury. *Transplantation Proceedings*, 30, 4217-4223.
- 103- McCord, JM. (1985). Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England Journal of Medicine*, 312, 159-163.
- 104- Parks, DA., ve Granger, DN. (1986). Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *The American Journal of Physiology*, 250, 749-753.
- 105- Lodato, RF., Khan, AR., Zembowicz, MJ., Weisbrodt, NW., Pressley, TA., Li, YF. Ve diğerleri. (1999). Roles of IL- 1 and TNF in the decreased ileal muscle contractility induced by lipopolysaccharide. *The American Journal of Physiology*, 276(6), 1356-1362.

- 106- Poussios, D., Andreadou, I., Papalois, A., Rekka, E., Gavalakis, N., Aroni, K., ve diğerleri. (2003). Protective effect of a novel antioxidant non-steroidal anti-inflammatory agent (compound IA) on intestinal viability after acute mesenteric ischemia and reperfusion. *European Journal of Pharmacology*, 465(3), 275-280.
- 107- Sahna E, Deniz E, Aksulu HE. Myocardial ischemia-reperfusion injury and melatonin *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2006;6(2):163-8
- 108- Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury, *Br J Surg* 1994, 81:637-47
- 109- Green CJ, Gower JD, Healing G, Cotterill LA, Fuller BJ, Simpkin S. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys, *Free Radic Res Commun* 1989, 7:255-64
- 110- Xia G, Martin AE, Besner GE. Heparin-binding EGF-like growth factor downregulates expression of adhesion molecules and infiltration of inflammatory cells after intestinal ischemia/reperfusion injury, *J Pediatr Surg.*2003, 38:434-9
- 111- Lopez-Neblina F, Paez-Rollys AJ, Toledo-Pereyra LH. Mechanism of Protection of Verapamil by Preventing Neutrophil Infiltration in the Ischemic Rat Kidney, *J SurgRes* 1996, 61:469-472
- 112- Hassoun, HT., Weisbrodt, NW., Mercer, DW., Kozar, RA., Moody, FG., ve Moore, FA. (2001). Inducible nitric oxide synthase mediates gut ischemia/reperfusion-induced ileus only after severe insults. *The Journal of Surgical Research*, 97(2), 150-154.
- 113- Hierholzer, C., Kalff, JC., Audolfsson, G., Billiar, TR., Tweardy, DJ., ve Bauer, AJ. (1999). Molecular and functional contractile sequelae of rat intestinal ischemia/reperfusion injury. *Transplantation*, 68(9), 1244-1254.
- 114- Sinha, K., Degaonkar, MN., Jagannathan, NR., ve Gupta, YK.(2001). Effect of melatonin on ischemia reperfusion injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats. *European Journal of Pharmacology*, 428(2), 185-192.
- 115- Sener G, Sakarcan A, Yegen BC. Role of garlic in the prevention of ischemia-reperfusion injury. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1345- 1352.
- 116- Marti'nez M, Vaya A, Lo'pez-Camacho C, et al. High and low molecular weight heparins do not modify red blood cell aggregability in vitro. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2000;23(1):67-70.
- 117- Planès A. Review of bemiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003;4(9):1551-1561.

- 118- Kakkar VV, Howes J, Sharma V, et al. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment Group. *Thromb Haemost.* 2000 Apr;83(4):523-529.
- 119- Perez-Ruiz A, Montes R, Carrasco P, et al. Effects of a low molecular weight heparin, bemiparin, and unfractionated heparin on hemostatic properties of endothelium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002 Jan;8(1):65-71.
- 120- Sánchez-Ferrer CF. Bemiparin: pharmacological profile. *Drugs.* 2010;70:19– 23.
- 121- Dogan OT, Polat ZA, Karahan O, et al. Antiangiogenic activities of bemiparin sodium, enoxaparin sodium, nadroparin calcium and tinzaparin sodium. *Thrombosis Research.* 2011;128:29–32.
- 122- García-de-la-Asunción J, de Toro P, Planelles V, et al. Bemiparin improves the total antioxidant status in plasma. *Eur J Pharmacol.* Jan 14 2009;602(2–3):380– 382.
- 123- Rullán M, Cerdà L, Frontera G, et al. Triple-blind clinical trial with placebo control to evaluate the efficacy of a heparin of low molecular weight (bemiparin) for treating slow-responding ulcers in diabetic foot in primary care. *Aten Primaria.* 2003;31:539–544.
- 124- Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A. Hibor(bemiparin sodium) 10.000 IU: Summary of Product Characteristics. 2007.
- 125- Ciccone MM, Cortese F, Corbo F, et al. Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review. *Vascular Pharmacology.* 2014;32–37.
- 126- Malhotra, S., ve ark., *Drug treatment of ulcerative colitis: unfractionated heparin, low molecular weight heparins and beyond.* *Expert Opin Pharmacother,* 2004. 5(2): p. 329 34.
- 127- Deepa, P. R., and P. Varalakshmi. "Protective effect of low molecular weight heparin on oxidative injury and cellular abnormalities in adriamycin-induced cardiac and hepatic toxicity." *Chemico-biological interactions* 146.2 (2003): 201-210.
- 128- Deepa, Perinkulam Ravi, and Palaninathan Varalakshmi. "The cytoprotective role of a low-molecular-weight heparin fragment studied in an experimental model of glomerulotoxicity." *European Journal of pharmacology* 478.2-3 (2003): 199-205.
- 129- Salas, A., et al. "Heparin attenuates TNF- α induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism." *Gut* 47.1 (2000): 88-96.

- 130- Wang, Lianchun, et al. "Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L-and P-selectins." *The Journal of clinical investigation* 110.1 (2002): 127-136.
- 131- Henderson, Peter W., et al. "Hydrogen sulfide attenuates intestinal ischemia-reperfusion injury when delivered in the post-ischemic period." *Journal of gastroenterology and hepatology* 25.10 (2010): 1642-1647.
- 132- Kim, Kyuseok, et al. "Effect of valproic acid on acute lung injury in a rodent model of intestinal ischemia reperfusion." *Resuscitation* 83.2 (2012): 243-248.
- 133- Wang, Xinying, et al. "N-3 PUFAs attenuate ischemia/reperfusion induced intestinal barrier injury by activating I-FABP-PPAR γ pathway." *Clinical nutrition* 31.6 (2012): 951-957.
- 134- Zhang, Rui, et al. "Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the increase in cytokines and chemotactic factors induced in vitro by lymph fluid from an intestinal ischemia-reperfusion injury model." *Nutrition* 31.3 (2015): 508-514.
- 135- Tóth Jr, Štefan, et al. "Intravenous administration of tetramethylpyrazine reduces intestinal ischemia-reperfusion injury in rats." *The American Journal of Chinese Medicine* 41.04 (2013): 817-829.
- 136- Zabot, Gilmara Pandolfo, et al. "Glutamine prevents oxidative stress in a model of mesenteric ischemia and reperfusion." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 20.32 (2014): 11406.
- 137- da Silva de Souza, Aline Cristine, et al. "Resveratrol reduces morphologic changes in the myenteric plexus and oxidative stress in the ileum in rats with ischemia/reperfusion injury." *Digestive diseases and sciences* 60 (2015): 3252-3263.
- 138- Parlar, Ali, and Seyfullah Oktay Arslan. "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." *Annals of Vascular Surgery* 61 (2019): 416-426.
- 139- Borges, Stephanie Carvalho, et al. "Resveratrol promotes myenteric neuroprotection in the ileum of rats after ischemia-reperfusion injury." *Life Sciences* 166 (2016): 54-59.
- 140- Zhao, Weicheng, et al. "Propofol prevents lung injury after intestinal ischemia-reperfusion by inhibiting the interaction between mast cell activation and oxidative stress." *Life sciences* 108.2 (2014): 80-87.

- 141- Liu, Chuiliang, et al. "Sevoflurane protects against intestinal ischemia-reperfusion injury by activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma/nuclear factor- κ B pathway in rats." *Pharmacology* 105.3-4 (2020): 231-242.
- 142- Yang, Bo, et al. "Melatonin attenuates intestinal ischemia–reperfusion-induced lung injury in rats by upregulating N-myc downstream-regulated gene 2." *Journal of surgical research* 194.1 (2015): 273-280.
- 143- Liu, Xu-Hui, et al. "Protective role of adiponectin in a rat model of intestinal ischemia reperfusion injury." *World journal of gastroenterology* 21.47 (2015): 13250.
- 144- Guzel, Ahmet, et al. "Anti-inflammatory and antioxidant effects of infliximab on acute lung injury in a rat model of intestinal ischemia/reperfusion." *Journal of molecular histology* 43 (2012): 361-369.
- 145- Fan, Zhe, et al. "The protective effects of curcumin on experimental acute liver lesion induced by intestinal ischemia-reperfusion through inhibiting the pathway of NF- κ B in a rat model." *Oxidative medicine and cellular longevity* 2014 (2014).
- 146- El-Sayyad, Shorouk M., et al. "Mangiferin protects against intestinal ischemia/reperfusion-induced liver injury: Involvement of PPAR- γ , GSK-3 β and Wnt/ β -catenin pathway." *European journal of pharmacology* 809 (2017): 80-86.
- 147- Tassopoulos, A., et al. "The effect of antioxidant supplementation on bacterial translocation after intestinal ischemia and reperfusion." *Redox Report* 22.1 (2017): 1-9.
- 148- de Sousa, Paulo Thales Rocha, et al. "17 β -Estradiol prevents mesenteric injury induced by occlusion of the proximal descending aorta in male rats." *Journal of vascular surgery* 67.2 (2018): 597-606.
- 149- Balogh, Zsolt, et al. "Dalteparin sodium treatment during resuscitation inhibits hemorrhagic shock-induced leukocyte rolling and adhesion in the mesenteric microcirculation." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 52.6 (2002): 1062-1070.
- 150- Walensi, Mikolaj, et al. "Mesenteric ischemia-reperfusion injury: Clearly improved hemodynamics but only minor protection of the rat small intestine by (sub) therapeutic heparin sodium and enoxaparin doses." *Journal of surgical research* 179.1 (2013): e57-e69.
- 151- Taha, Murchad Omar, et al. "Heparin modulates the expression of genes encoding pro and anti-apoptotic proteins in endothelial cells exposed to intestinal ischemia and reperfusion in rats." *Acta Cirúrgica Brasileira* 29 (2014): 445-449.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Zuhall Özgün ERKESKİN

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu : T. C

Medeni durumu : Bekar

İletişim Adresi:

Telefon: :

Mail: :

Yabancı dili : İngilizce, İsveççe, Fransızca

II- Eğitimi

SBÜ Ankara Şehir Hastanesi SUAM, Genel Cerrahi Kliniğı Asistan Doktor: 2019-

2023SBÜ Ankara Numune SUAM, Genel Cerrahi Kliniğı Asistan Doktor: 2019

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D. Asistan Doktor:
2018-2019

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi: 2011-2017

Nişantaşı Anadolu Lisesi: 2007-2011

Özel M.E.V. Koleji: 1999-2007

III- Ünvanları

Pratisyen Hekim: 2017

Asistan Doktor: 2018

IV- Mesleki Deneyimi

İstanbul 112 Acil Sağlık Hizmetleri: 2017-2018

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D. Asistan Doktor:
2018-2019

SBÜ Ankara Numune SUAM, Genel Cerrahi Kliniğı Asistan Doktor: 2019

SBÜ Ankara Şehir Hastanesi SUAM, Genel Cerrahi Kliniğı Asistan Doktor: 2019-
Hal

V- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

1. Dönmez M. , Erkeskin Z. Ö. , Akın T. , Çetinkaya E. , Akgül Ö. , Akgün A. E. , Berkem H. , Yüksel B. C. , Er S. Acute cholecystitis during the COVID-19 pandemic: is percutaneous cholecystostomy a good alternative for treatment?. J Health Sci Med /JHSM /jhs. 2022; 5(6): 1572-1575.

Bildirileri:

1. Zuhal Özgün Erkeskin, Tezcan Akın, Erdiñ Çetinkaya, Özgür Akgül, Mesut Tez, Bülent Cavit Yüksel, Eda Şahingöz, Hüseyin Berkem, Sadettin Er. Rektum kanserinde minimal invaziv ve açık cerrahinin morbitide açısından karşılaştırılması. II. Uluslararası Türk Kolorektal Cerrahi Kongresi Antalya 2023, S-179 (Sözlü Bildiri)
 2. Zuhal Özgün Erkeskin, Tezcan Akın, Sadettin Er, Erdiñ Çetinkaya, Özgür Akgül. Covid-19 Sürecinde Akut Kolesistitli Hastalarda Perkütan Kolesistostomi Sonuçları
- 22.Ulusal Cerrahi Kongresi Antalya-2022, EPS-0251 (Poster Sunum)

Bilimsel Etkinlikleri

Verdiği konferans ya da seminerler
Katıldığı paneller (panelist olarak)

VII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

1. Türk Cerrahi Derneği Temel Cerrahi Eğitim Kursu
2. Türk Cerrahi Derneği Tiroid ve Meme Cerrahisi Kadavra Kursu
3. Türk Cerrahi Derneği Kolorektal Cerrahisi Kadavra Kursu
4. II. Uluslararası Türk Kolorektal Cerrahi Kongresi, 19. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği
5. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitimi
6. Cerrahi Onkoloji Kongresi Antalya 2022
7. 22.Ulusal Cerrahi Kongresi Antalya-2022
8. KEPAN 2023 Kongresi Antalya-2023

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU

SAKİ YENİLLİ DENEY HAYVANLARI ÜRETİM VE UYGULAMA

LABORATUVARI TİC. LMT. ŞTİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 02/12/2022

TOPLANTI NO : 04

DOSYA NO : 06

KARAR NO : 17

GENEL CERRAHİ/ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİNDEN Arş.Gör.Dr.Zuhal Özgün ERKESKİ'nin yürütücülüğünü yaptığı, GENEL CERRAHİ/ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİNDEN Prof.Dr.Mutlu DOĞANAY, GENEL CERRAHİ-CERRAHİ ONKOLOJİ/ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİNDEN Doç.Dr.Gökhan AKKURTUN ve PATOLOJİ/ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİNDEN Prof. Dr. Fazlı ERDOĞAN'ın katıldığı

Mezenter İskemi Sonrası Meydana Gelen Reperfüzyon Hasarını Önlemede İntraarterial Uygulanan Bemiparin Sodyum'un Etkinliği adlı çalışmanın Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim Ve Uygulama Laboratuvarı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

HAYVAN TÜRÜ : Wistar Albino Sıçan

HAYVAN SAYISI : 35 Adet

GEÇERLİLİK SÜRESİ : 02/12/2022 – 02/12/2023

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ADI SOYADI	ÜNVANI	GÖREVİ	İMZASI
ALİ OKAN ÇUBUKÇU	VETERİNER HEKİM	ETİK KURUL BAŞKANI	
SAKİ YENİLLİ	PROTEZ-ORTEZ TEKNİKERİ	BAŞKAN VEK.	
HÜSEYİN HAYRİ KERTMEN	BEYİN CERRAHİ	İNVİVO ÇALIŞACAK ÜYE	
ERCAN ŞAHİN	BİYOLOG	SİVİL TOPLUM KURULUŞUNA KAYITLI ÜYE	
SELİM KOCA	TEKNİKER	SEKRETER	
EMRAH SATILMIŞ	EDİTÖR	SİVİL ÜYE	
BORA GÜRER	BEYİN CERRAHİ	İNVİVO ÇALIŞACAK ÜYE	

EK 2. TEZ ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--244068
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

16.05.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 11.05.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 81 (seksen bir) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSAKDDBM3E* Pin Kodu : 21362
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



	Dr. Nazan KAPICI	Ankara SUAM	Şehir	Düşük over rezervli kadınlarda iskemik modifiye albumin seviyesinin ölçümü ile oksidatif distress düzeyinin araştırılması	Kabul Edildi.
58.	Dr. Eda ŞAHİNGÖZ	Ankara SUAM	Şehir	% 70 Karaciğer Rezeksiyonu Yapılan Ratlara Venden İnsan Kaynaklı Pluripotent Kök Hücre Verilecek Rejenerasyona etkisini incelemek	Kabul Edildi.
59.	Dr. Özge Utku AYDEMİR	Ankara SUAM	Şehir	Fleksör Tendon Onarımı Cerrahisinde Amniyotik Membran Kullanımının Sonuçları	Kabul Edildi.
60.	Dr. Ferdanur DEMİRTAŞ USTA	Ankara SUAM	Şehir	Birden Fazla Besine Alerjisi Olan Çocuk Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
61.	Dr. Emel TURGUT VARAN	Ankara SUAM	Şehir	Serebral Palsili Çocuklarda Akuterepinin Denge, Yürüme Fonksiyonları ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi	Kabul Edildi.
62.	Dr. Nursema ÇOBAN KAYA	Ankara SUAM	Şehir	Meme Kanseri Tedavi Sonrası Takipteki Hastalarda Jinekolojik Bulgular	Kabul Edildi.
63.	Dr. Zuhale Özgün ERKESKİN	Ankara SUAM	Şehir	Mezenter İskemi Sonrası Meydana Gelen Reperfüzyon Hasarını Önlemede Intraarterial Uygulanan Bemparin Sodyum'un Etkinliği; Hayvan Deneyi Modeli	Kabul Edildi.
64.	Dr. Bengü Nur BARIŞ AKCAN	Ankara SUAM	Şehir	Uterus leiomyomu olan hastalarda dinamik üyöl / disüfit homeostazi ve imkemik modifiye albumin seviyelerinin ölçümü	Kabul Edildi.
65.	Dr.İsmail IŞIK	GTF Ort ve Trav AD.Bşk.Liği		Ön çapraz bağ rekonstrüksiyon(tamiri)cerrahisi uygulanan en az 12 ay takipli hastaların aklı telefon tabanlı yürüme analizi ile değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
66.	Dr.Begüm ASLANTAŞ KAPLAN	GTF Ort ve Trav AD.Bşk.Liği		Proksimal femur çivisi uygulanan intertrokanterik kırıklarda kısıtlı ve trokanterik ayrışmalarının ameliyat sonrası yürümeye etkisi	Kabul Edildi.
67.	Dr.EDA YILDIRIM	GTF Ort ve Trav AD.Bşk.Liği		2017-2022 yılları arasında kliniğimizde yapılan ters omuz artroplastilerinde fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarımız	Kabul Edildi.
68.	Dr.Sanan AMİROV	GTF Ort ve Trav AD.Bşk.Liği		Serebral palsili hastalarda üst ekstremitte ortopedik tedavi yaklaşımlarının yaşam kalitesi üzerine etkisi :Gözlemsel Klinik Çalışma	Kabul Edildi.
69.	Dr.Selçuk ŞAHİN	GTF Ort ve Trav AD.Bşk.Liği		Dejeneratif lomber spinal sagittal dengenin postoperatif yaşam kalitesine etkisi	Kabul Edildi.
70.	Dr.Şevket KILIÇ	GTF Ort ve Trav AD.Bşk.Liği		Tibia intramedüller çivi fiksasyonu sırasında tibia valgaya bağlı varus malredüksiyonu kırık lokalizasyonunun etkisi	Kabul Edildi.
71.	Dr.Oğuz Han KARADENİZLİ	GTF Radyoloji AD.Bşk.Liği		Karaciğerde malign kitle lezyonlarının tedavisinde girişimsel radyolojik işlemlerin klinik ve radyolojik sonuçlarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
72.	Dr. Sümeyra ALTEKİN	GTF Radyoloji AD.Bşk.Liği		Meme MRG'de parankimal zemin kontrastlanması ve meme kanseri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
73.	Dr.Farid BAGHIROV	GTF Kardiyoloji AD. Bşk.Liği		Primer Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Akut ST Elevasyonlu Miyokard infarktüsü Hastalarında Uzun Koroner Lezyonların Tedavisinde Uzun Tek Stent ve Overlap Stentlerin Anjiyografik ve Klinik Sonuçlarının Karşılaştırılması	Kabul Edildi.
74.	Dr. Nurullah AYDOĞAN	Ankara SUAM	Şehir	Tekrarlayan genetik anormalliklerde ilişkili akut miyeloid lösemi (AML) vakalarında genetik anormallikler ile blastik hücrelerin rölatif floresan ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması	Kabul Edildi.
75.	Dr. Akın KARAMAHMUTOĞLU	Ankara SUAM	Şehir	Temporal kemik kırığı olgularının retrospektif analizi ile klinik ve radyografik bulgular ışığında prognozun belirlenmesi	Kabul Edildi.
76.	Dr. Nur Sultan ÖLMEZ	GTF Sağlık ve Hst.AD.Bşk.Liği	Çocuk	Ventriküloperitoneal/Ventriküloatrial şant enfeksiyonu olan çocuk hastaların klinik laboratuvar bulgularının ve tedavi sürecinin değerlendirilmesi	Kabul Edilmedi: Program yöneticisinin hakem üye olması uygun değildir.