



**T.C.  
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RATLARDA DENEYSEL MEZENTER İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARINDA  
ALFA LİPOİK ASİT VE L-KARNİTİNİN BAKTERİYEL TRANSLOKASYON,  
OKSİDATİF STRES VE BARSAK MUKOZAL DEJENERASYON ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**Dr. Semih YAMAN**

**GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**Mayıs 2018  
BOLU**



**T.C.  
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RATLARDA DENEYSEL MEZENTER İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARINDA  
ALFA LİPOİK ASİT VE L-KARNİTİNİN BAKTERİYEL TRANSLOKASYON,  
OKSİDATİF STRES VE BARSAK MUKOZAL DEJENERASYON ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**Dr. Semih YAMAN**

**GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL**

**Mayıs 2018  
BOLU**

T.C.  
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Tez Onay Belgesi

Adayın Adı Soyadı : Semih YAMAN

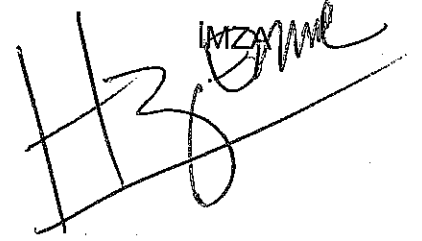
Anabilim Dalı/Bilim Dalı : Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

Tezin Başlığı : Ratlarda Deneysel Mezenter İskemi/Reperfüzyon Hasarında  
Alfa Lipoik Asit ve L-Karnitinin Bakteriyel Translokasyon, Oksidatif Stres ve Barsak Mukozal  
Dejenerasyon Üzerine Etkileri

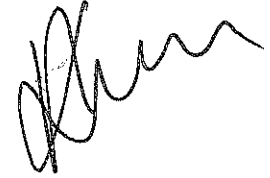
Tezin Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL

Tezin Savunma Tarihi : 23 / 05 / 2018

Jüri Başkanı Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı



Üye Prof. Dr. Nuri Aydın KAMA  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı



Üye Prof. Dr. Mevlüt PEHLİVAN  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı



DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ahmet URAL

DEKAN V.

## ÖZET

### RATLARDA DENEYSEL MEZENTER İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDA ALFA LİPOİK ASİT VE L-KARNİTİNİN BAKTERİYEL TRANSLOKASYON, OKSİDATİF STRES VE BARSAK MUKOZAL DEJENERASYON ÜZERİNE ETKİLERİ

**Amaç:** Bu çalışmada, ratlarda deneysel mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında Alfa lipoik asit ve L-Karnitinin bakteriyel translokasyon, oksidatif stres ve barsak mukozal dejenerasyon üzerine etkileri incelenmiştir. Mezenter iskemide bakteriyel translokasyon, oksidatif stres ve barsak mukozal dejenerasyonu azaltmak ve hatta engellemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Deneyde erişkin ağırlıkları yaklaşık 250-300 gr. olan erkek Wistar-Albino cinsi 35 adet rat kullanılmıştır. Ratlar rastgele seçim ile Grup I (Sham), Grup II (Mezenter İskemi [Mİ]), Grup III (Alfa lipoik asit + Mezenter iskemi [ALA+Mİ]), Grup IV (L-Karnitin + Mezenter iskemi [L-K+Mİ]), Grup V (Alfa lipoik asit grubu + L-Karnitin + Mezenter iskemi [ALA+L-K+Mİ]) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Grup II, III, IV ve V'te ratların anestezi indüksiyonu sonrası laparotomi yapılarak SMA bulunmuştur. Bulldog klemp ile klemlenerek iskemi sağlanmıştır. Grup III, IV ve V'te iskemiden önce; grup III'te mezenter iskemi oluşturulmadan 30 dk önce ratlara 100 mg/kg dozunda Alfa lipoik asit intraperitoneal yolla, grup IV'te; mezenter iskemi oluşturulmadan 30 dk önce ratlara 200 mg/kg dozunda L-Karnitin intraperitoneal olarak, grup V'te; mezenter iskemi oluşturulmadan 30 dk önce 100 mg/kg dozunda Alfa lipoik asit, 200 mg/kg dozunda L-Karnitin intraperitoneal olarak verilmiştir. Tüm gruplarda işlem sonrasında laparotomi yapılarak oksidatif hasar tespiti için v. portadan kan alınarak TAS, TOS ve OSİ (TOS/TAS) değerlerine ve intestinal dokudan (ileum) örnek alınarak MDA bakılmıştır. Bakteriyel translokasyon tespiti için mezenterik lenf nodu, karaciğer, dalak ve ileumdan alınan örnekler 1 ml'lik broth besiyeri içerisine konularak homojenize edilmiştir. Hazırlanan bu homojenizatlar Kanlı ve Eosin Metilen Blue agara ekilerek 24-48 saat 37 °C'de inkübe edilmiştir. Mukozal dejenerasyonun tespiti için intestinal dokudan (ileum) alınan örnekler %10 nötral formalinde 24 saat tespit edildikten sonra parafin bloklar hazırlanmıştır. 5µm kalınlığında kesitler hazırlanmış, mikroskopik inceleme yapılarak Chiu hasar skorlaması ile puanlandırılmıştır. Oksidatif hasarın gösterilmesinde grupların TAS, TOS, MDA ve TOS/TAS değerleri arasındaki farklar ve histopatolojik açıdan grupların Chiu skorlaması arasındaki farklar non-parametrik yöntemler ile çoklu grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırmaları için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Mikroorganizma üremesinin değerlendirilmesinde gruplar ve dokular arasındaki bağ ayr

ayrı Ki-Kare testleri ile test edilmiştir. Veri analizi için SPSS 22.0 programı kullanılmış, istatistiksel testler  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** TAS değeri için, ALA+Mİ ile Sham grubu (p-değeri=0.011), ALA+Mİ ile L-K+Mİ grubu (p-değeri=0.004) ve L-K+Mİ ile ALA+L-K+Mİ grubu (p-değeri=0.002) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TOS ve MDA değerleri için gruplar arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir. OSİ (TOS/TAS) değeri için, Mİ ile ALA+L-K+Mİ grubu (p-değeri=0.026) ve L-K+Mİ ile ALA+L-K+Mİ grubu (p-değeri=0.026) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bakteriyel translokasyon için, Ki-Kare testleri gruplar ile mikroorganizma üremesi arasında bağ olduğunu (p-değeri<0.001) ancak dokular ile mikroorganizma üremesi arasında bağ olmadığını göstermiştir (p-değeri=0.680). Ayrıca gruplar birlikte değerlendirildiğinde en çok mikroorganizma üremesi Mİ grubunda gerçekleşmiştir. Mİ grubunu sırasıyla ALA+Mİ, L-K+Mİ, ALA+L-K+Mİ ve Sham grupları izlemiştir. Histopatolojik olarak Chiu skorlaması ile mukozal dejenerasyon değerlendirildiğinde, Sham grubundaki Chiu skorları tüm ratlar için 0 olarak elde edilmiştir. Bu nedenle Sham grubu ile diğer tüm gruplar arasındaki ikili farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p-değeri=0.001). En yüksek Chiu skorları Mİ grubunda elde edilmiştir. İstatistiksel olarak p-değerlerine göre Mİ grubu ile diğer tüm gruplar arasındaki ikili farklar anlamlı bulunmuştur. Chiu skorları açısından ALA+Mİ grubu ile L-K+Mİ ve ALA+L-K+Mİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ALA+Mİ ve ALA+L-K+Mİ gruplarındaki ratlar birbirine yakın skorlar almıştır. Ayrıca L-K+Mİ grubu ALA+Mİ ve ALA+L-K+Mİ gruplarına göre daha yüksek skorlar almıştır ve L-K+Mİ ile ALA+L-K+Mİ grupları arasındaki ikili fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p-değeri=0.026).

**Sonuç:** Bu çalışma ALA ve L-Karnitinin güçlü antioksidan özelliklerinden dolayı mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında oksidatif stresi baskılamak için kullanılabileceğini ancak ALA ve L-Karnitinin birlikte kullanımı sonucu elde edilen sinerjik etki ile çok daha güçlü antioksidan etki oluşturacağını göstermiştir. ALA ve L-Karnitin güçlü birer antibakteriyel ajandır ancak ALA ve L-Karnitinin birlikte kullanımı sonucu elde edilen sinerjik etki ile çok daha güçlü antibakteriyel etkileri sayesinde mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında bakteriyel translokasyonu azaltabileceğini göstermiştir. Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası oluşan barsak mukozal dejenerasyonunun engellenmesinde ALA ve L-Karnitinin etkili birer ajan olduğu, ancak ALA ve L-Karnitinin birlikte kullanımı sonucu elde edilen sinerjik etki ile çok daha güçlü etki meydana getirdiği gözlenmiştir. Bu çalışmada ALA ve L-Karnitin tek başlarına kullanımından ziyade birlikte kullanılmalarının mezenter iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası bakteriyel translokasyon, oksidatif stres ve barsak mukozal dejenerasyonu üzerine etkilerinin çok daha güçlü olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Alfa Lipoik Asit, Bakteriyel Tranlokasyon, L-Karnitin, Mezenter İskemi/Reperfüzyon Hasarı, Mukozal Dejenerasyon

## ABSTRACT

### THE EFFECTS OF ALPHA LIPOIC ACID AND L-CARNITIN ON BACTERIAL TRANSLOCATION, OXIDATIVE STRESS AND MUCOSAL DEGENERATION OF EXPERIMENTAL MESENTER ISCHEMIA-REPERFUSION

**Aim:** In this study, the effects of alpha lipoic acid and L-Carnitine on bacterial translocation, oxidative stress and intestinal mucosal degeneration in experimental mesenteric ischemia-reperfusion injury were investigated bacterial translocation in mesenteric ischemia, oxidative stress, and intestinal mucosal degeneration.

**Materials and Methods:** In the experiment, adult weights were about 250-300 gr. 35 male Wistar-Albino strains were used. Rats were randomly assigned to Group I (Sham), Group II (Mesenteric ischemia [MI]), Group III (Alpha lipoic acid + Mesenteric ischemia [ALA+MI]), Group IV (L-Carnitine + Mesenteric ischemia [L-K+MI]), Group V (Alpha lipoic acid + L-Carnitine + Mesenteric ischemia [ALA+L-K+MI]) including divided into 5 groups. In Group II, III, IV and V, SMA was found after laparotomy after induction of anesthesia in rats. Bulldog clamped with clamp to provide ischemia. In Group III, IV and V, In group III, rats were injected intraperitoneally with Alfa lipoic acid at a dose of 100 mg/kg 30 min before mesenteric ischemia, in group IV; L-Carnitine at a dose of 200 mg/kg was intraperitoneally administered to rats 30 minutes before mesenteric ischemia, in group V; Alpha lipoic acid at 100 mg/kg dose and L-Carnitine at 200 mg/kg dose were given intraperitoneally 30 minutes before mesenteric ischemia. In all groups, after the procedure, laparotomy was performed and MDA was taken from the intestinal tissue (ileum) and TAS, TOS and OSI (TOS / TAS) values by taking blood from portal vein for oxidative damage detection. For detection of bacterial translocation, samples taken from the mesenteric lymph node, liver, spleen and ileum were homogenized by placing them in 1 ml broth medium. These prepared homogenates were incubated at 37 °C for 24-48 hours with a Bloody agar and Eosin Methylene Blue agar. For detection of mucosal degeneration, samples taken from the intestinal tissue (ileum) were fixed in 10% neutral formalin for 24 hours and then paraffin blocks were prepared. Sections with a thickness of 5µm were prepared, scored with Chiu damage scoring by microscopic examination. Differences between the TAS, TOS, MDA and OSI (TOS/TAS) values of the groups in terms of oxidative damage and the differences between the Chiu scoring of the groups in terms of histopathologic were used by non-parametric methods, Kruskal-Wallis test for multiple group comparisons and Mann Whitney U test for dual group comparisons. In the evaluation of the microorganism reproduction, the bonds between the groups and the tissues were tested by separate Chi-Square tests. SPSS 22.0 program was used for data analysis and statistical tests were performed at a significance level of  $\alpha = 0.05$ .

**Findings:** For the TAS value, ALA + MI with Sham group (p-value = 0.011), ALA + MI with L-K + MI group (p-value = 0.004) and L-K + MI with ALA + L-K + MI group (p-value = 0.002) statistically significant difference was found between. There was no statistically significant difference between the groups for TOS and MDA values at 0.05 significance level. For the OSI (TOS/TAS) value, MI with ALA + L-K + MI group (p-value = 0.026) and L-K + MI with ALA + L-K + MI group (p-value = 0.026) statistically significant difference was found between. In view of bacterial translocation, Chi-Square tests showed that there was no link between the tissues and microorganisms (p-value = 0.680), indicating that there is a link between groups and microorganism leukemia (p-value <0.001). Also, when the groups were evaluated together, most of the microorganisms were found in the MI group. MI group followed by ALA + MI, L-K + MI, ALA + L-K + MI and Sham groups respectively. When mucosal degeneration was assessed histopathologically by Chiu scoring, the Chiu scores in the Sham group were obtained as 0 for all rats. For this reason, the binary differences between the Sham group and all other groups were statistically significant (p-value = 0.001). The highest Chiu scores were obtained in the MI group. Statistically, the binary differences between the MI group with all other groups were found to be significant according to the p-values. There was no statistically significant difference between ALA + MI group with L-K + MI and ALA + L-K + MI in terms of Chiu scores. ALA + MI and ALA + L-K + MI groups had similar scores. In addition, L-K + MI group had higher scores than ALA + MI and ALA + L-K + MI groups and the binary difference between L-K + MI with ALA + L-K + MI groups was statistically significant (p-value = 0.026).

**Results:** This study demonstrates that ALA and L-Carnitine can be used to suppress oxidative stress in mesenteric ischemia/reperfusion injury due to its strong antioxidant properties, but the combined use of ALA and L-Carnitine will result in a stronger antioxidant effect with the resulting synergistic effect. ALA and L-Carnitine are potent antibacterial agents, but the combined use of ALA and L-Carnitine has shown that synergistic action can result in bacterial translocation in mesenteric ischemia/reperfusion injury due to its more potent antibacterial effects. It has been observed that ALA and L-Carnitine are effective agents in the prevention of intestinal mucosal degeneration after mesenteric ischemia/reperfusion injury, but it has been observed that synergy effect of ALA and L-Carnitine combined with synergistic effect is more powerful. In this study, it was found that the combined use of ALA and L-Carnitine alone on their own was much more effective on bacterial translocation, oxidative stress and intestinal mucosal degeneration after mesenteric ischemia/reperfusion injury.

**Key Words:** Alpha Lipoic Acid, Bacterial Translocation, L-Carnitine, Mesenteric Ischemia / Reperfusion Injury, Mucosal Degeneration

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde beş yıl boyunca değerli bilgilerini bizlerle paylaşan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım saygıdeğer danışman hocam ve Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı başkanım; Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL'a, öğretim üyesinden ziyade bir abi gibi her zaman ve her konuda destekleri ile bizi hayata ve Genel Cerrahi uzmanlığına hazırlayan sayın hocam; Doç. Dr. Mustafa ŞİT başta olmak üzere, Prof. Dr. Nuri Aydın KAMA, Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL, Yrd. Doç. Dr. Bahri ÖZER, Yrd. Doç. Dr. Oğuz ÇATAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma hayatım boyunca tüm zor anlarda yanımda olan dostum Dr. Selçuk KÖKSAL başta olmak üzere tüm asistan kardeşlerime teşekkür ederim.

Genel Cerrahi Servisinde, Genel Cerrahi Polikliniğinde ve ameliyathanede her an destek olan başta Semra AYTÖP, Arzu UZUNÖZ ve Nuray ŞEN olmak üzere tüm hemşire ve mesai arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Desteklerinden ötürü kıymetli dayım Bolu Organize Sanayi Bölge Müdürü Mustafa Gülen'e müteşekkirim.

Altı yıldır hayatımın her iyi ve kötü anında destekleri ile yanımda olan, bütün zorlukları benimle sırtlanan ve anlayışı, sabrı ile çalışma hayatımı kolaylaştıran Yrd. Doç. Dr. Zühal ÖZDEMİR'e tüm kalbimle sonsuz teşekkür ederim.

Hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim, doğduğum andan bugüne dek destekleri ve anlayışları ile daha da güçlü kalmamı sağlayan başta annem Emine YAMAN olmak üzere babam İbrahim YAMAN, kardeşim Süheyla YAMAN ve tüm aileme içtenlikle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

<b>KABUL-ONAY</b>	i
<b>ÖZET</b>	ii
<b>ABSTRACT</b>	iii
<b>TEŞEKKÜR</b>	iv
<b>İÇİNDEKİLER</b>	v
<b>TABLolar</b>	vii
<b>ŞEKİLLER</b>	viii
<b>RESİM ve GRAFİKLER</b>	iv
<b>SİMGE ve KISALTMALAR</b>	v
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1. Mezenter İskemi Tarihçe	1
1.2. İnce Barsak ve Kolonun Embriyolojisi – Histolojisi	1
1.2.1. Embriyoloji	1
1.2.2. Histoloji	2
1.2.2.1. İnce barsak histolojisi	2
1.2.2.2. Kolon histolojisi	4
1.3. İnce Barsak ve Kolon Anatomisi	6
1.3.1. Duodenum anatomisi	6
1.3.2. Jejunum ve ileum anatomisi	7
1.3.3. Kolon anatomisi	7
1.3.4. İnce barsak ve kolon arteriyal sistem	8
1.3.4.1. Çölyak arter	8
1.3.4.2. Süperior mezenterik arter	9
1.3.4.3. İnferyor mezenterik arter	10
1.3.4.4. Çölyak arter ve süperior mezenterik arter arasındaki kollateralleşme	11
1.3.5. İnce barsak ve kolon venöz sistem	12
1.4. İnce Barsak ve Kolon Fizyopatolojisi	12
1.4.1. İskemi/reperfüzyon hasarı	16
1.4.1.1. İskemi/reperfüzyon hasarında serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve etkileri	18
1.4.1.1.1. Serbest oksijen radikalleri	19
1.4.1.1.2. Serbest oksijen radikallerinin etkileri	21
1.4.1.2. Antioksidan savunma mekanizmaları	23
1.4.1.2.1. Süperoksid dismutaz	23
1.4.1.2.2. Katalaz	24
1.4.1.2.3. Glutasyon peroksidaz	24
1.5. Alfa Lipoik Asit	24
1.6. L-Karnitin	26
1.7. Bakteriyel Translokasyon	27
1.7.1. Barsak florası	27
1.7.2. Bakteriyel translokasyon mekanizması	28
1.7.3. Bakteriyel translokasyona karşı savunma mekanizmaları	28

1.7.4. İskemi-reperfüzyon hasarında bakteriyel translokasyon	30
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	31
2.1. Histopatolojik İnceleme	33
2.2. Biyokimyasal İnceleme	35
2.3. Mikrobiyolojik İnceleme	35
2.4. İstatistiksel İnceleme	35
<b>3. BULGULAR</b>	37
3.1. Biyokimyasal Analizler	37
3.1.1. TAS değeri bulguları	38
3.1.2. TOS değeri bulguları	39
3.1.3. MDA değeri bulguları	40
3.1.4. OSİ (TOS/TAS) değeri bulguları	41
3.2. Mikrobiyolojik Analizler	42
3.3. Histopatolojik Analizler (Chiu skorlaması)	46
<b>4. TARTIŞMA</b>	53
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	60
5.1. Sonuç	60
5.2. Öneriler	60
<b>6. KAYNAKLAR</b>	61
<b>7. EKLER</b>	

## TABLULAR

Tablo	Sayfa
1.1. Hücre zedelenmesi nedenleri	13
1.2. Serbest radikaller ve diğer reaktif O2 bileşikler	20
2.1. İnce barsağın histopatolojik değerlendirilmesi, Chiu skoru	34
3.1. Grupların TAS, TOS, MDA ve TOS/TAS değerlerine ait ortalamalar, standard sapmalar (SS) ve değer aralıkları (en küçük değer – en büyük değer)	37
3.2. Her bir grubun mikroorganizma üremesinin dokulara göre dağılımı	43
3.3. Gruplara göre mikroorganizma üremeleri bakımından ikili grup karşılaştırmaları	45
3.4. Grupların Chiu skorlamasına ait tanımlayıcı istatistikler ve ikili grup karşılaştırmaları için Mann Whitney U testine ait p-değerleri	47

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. İnce barsak histolojik görünümü	4
Şekil 1.2. Kolon histolojik görünümü	5
Şekil 1.3. Duodenum kısımları	7
Şekil 1.4. Çölyak arter dallar ve SMA ile anastomozları	8
Şekil 1.5. SMA ve dalları	9
Şekil 1.6. İMA ve dalları	10
Şekil 1.7. Bühler arkı, Riolan arkı, Drummond marjinal arter	11
Şekil 1.8. Mezenterik ve portal venöz sistem	12
Şekil 1.9. Mezenter iskemi sınıflandırması	14
Şekil 1.10. İskemide membran hasarı	19

## RESİM ve GRAFİKLER

Resim ve Grafik	Sayfa
3.1. Gruplara göre TAS değerleri ve 0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan ikili karşılaştırmaya ait p-değerleri	38
3.2. Gruplara göre TOS değerleri	39
3.3. Gruplara göre MDA değerleri	40
3.4. Gruplara göre OSİ (TOS/TAS) değerleri ve 0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan ikili karşılaştırmaya ait p-değerleri	41
3.5. İlaç gruplarına göre dokulardaki mikroorganizma üreme yüzdeleri	44
3.6. Gruplara göre mikroorganizma üreme sayısı	45
3.7. Gruplara göre Chiu skorları	46
Resim 1. Sham grubuna ait mikroskopik görüntüler	48
Resim 2. Mİ grubuna ait mikroskopik bulgular	49
Resim 3. ALA+Mİ grubuna ait mikroskopik bulgular	50
Resim 4. L-K+Mİ grubuna ait mikroskopik bulgular	51
Resim 5. ALA+L-K+Mİ grubuna ait mikroskopik bulgular	52

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ADP	Adenozin Difosfat
AF	Atrial Fibrilasyon
AIDS	Adult Immune Disease Sendrom
ALA	Alfa Lipoik Asit
AMP	Adenozin Monofosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
Ca <sup>++</sup>	Kalsiyum
Ca-ATPaz	Kalsiyum Adenozin Trifosfataz
CFU	Colony Forming Unit
DHLA	Dihidrolipoik Asit
dk	Dakika
DNA	Deoksinükleik Asit
GPx	Glutatyon Peroksidaz
GSH	Glutatyon
H	Hidrojen
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksid
HOCL	Hidroklorik Asit
Ig	Immunoglobulin
IM	İntramuskuler
İ/R	İskemi-Reperfüzyon
İMA	Inferior Mezenterik Arter
İMV	Inferior Mezenterik Ven
İPDA	İnferior pankreatikoduodenal arter
İRS	İskemi/Reperfüzyon Sendromu
IV	Intravenöz
KAT	Katalaz
KC	Karaciğer
LD50	Latel Doz 50
L-K	L-Karnitin

MDA	Malondialdehit
mg/kg	Milligram/Kilogram
Mİ	Mezenter İskemi
ml	Mililitre
MLN	Mezenterik Lenf Nodu
Na/K-ATPaz	Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfataz
NaCl	Sodyum Bikarbonat
NAD <sup>+</sup>	Okside Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NF-KB	Nükleer Faktör Kappa B
NO	Nitrik Oksit
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Superoksit Radikali
OH <sup>-</sup>	Hidroksil Radikali
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
pH	Power of Hydrogen
PMNL	Polimorfonükleer Lökositler
PNL	Polimorf Nüveli
pO <sub>2</sub>	Parsiyel Oksijen
RNA	Ribonükleik Asit
ROT	Reaktif Oksijen Türevleri
SMA	Superior Mezenterik Arter
SMV	Superior Mezenterik Ven
SOD	Superoksit Dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikali
SPDA	Superior Pankreatikoduodenal Arter
TAS	Total Antioksidan Durum
TOS	Total Oksidan Durum
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
TPN	Total Paranterel Nutrisyon
XD	Ksantin Dehidrogenaz
XO	Ksantin Oksidaz

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Mezenter İskeminin Tarihçesi

İlk defa XV. yüzyılda, mezenterik emboli ile barsak iskemisi arasında bir ilişki dikkat çekmiştir (1). 1895 yılında Eliot intestinal enfarktüslerde tek tedavinin iskemik intestinal segmentin rezeksiyonu olması gerektiğini tespit etmiştir. 1900 yılında kronik arteriyel tıkanmaların karın ağrısına sebep olabileceği düşünülmüştür. 1936 yılında Dunphy Peter tarafından yapılan otopsi çalışmalarında öldürücü intestinal enfarktüslerden önce tekrarlayan karın ağrılarında ve mezenterik arter iskemisine dikkat çekmiştir. Mikkelsen mezenterik arter embolilerinin cerrahi ile tedavi edilebileceğini vurgulamış ve ardından Shaw ve Maynard başarı ile intestinal iskemi ameliyatını yayınlamıştır. 1950 yılında ilk kez akut mezenterik arter embolisinde intestinal revaskülarizasyon uygulanmış fakat çok fazla dikkat çekmemiştir (2, 3).

## 1.2. İnce Barsak ve Kolonun Embriyolojisi - Histolojisi

### 1.2.1. Embriyoloji

Primitif barsak fetal hayatın 3. haftasında, ön barsak (foregut), orta barsak (midgut) ve arka barsak (hindgut) olarak gelişir. Mide, intrauterine 4. haftada foregut distalinde genişleme olarak gözlenir. Duodenum distal bölümü, ince barsaklar ve kolonun sağ yarısı midguttan meydana gelir.

Midgut, önde yolk sak'a açılır ve 5. haftada aralarındaki ilişki dar bir duktus aracılığı ile (yolk sak ve duktus omfalomezenterikus) olur. Midgut'un önünde, yolk sak'ın hemen arkasındaki kabarıntı çekumun yerini belirleyerek ileum ile kolon arasındaki sınırı ortaya koyar. Başlangıçta midgut mezenter aracılığıyla karın arka duvarına tutunmuştur. Midgut'un gelişimi ile mezenter de uzar. Fetusun karın boşluğu hızla gelişen barsaklara yeterli alanı sağlayamaz ve intraabdominal basınç artar. Gelişimin 6. haftasında midgut, ortada duktus omfalomezenterikus olmak üzere mezenteri ile birlikte umbilikal kord içine doğru fitiklaşır. Midgut'un kranial ve kaudal uçları mezenterik bantları ile karın arka duvarına yapışmıştır. Bu bantlar ayrıca foregut ve hindgut'un umbilikal kord içine fitiklaşmasını engellemektedir. Jejunum ve ileumun bir bölümü umbilikal

halkanın kranial (prearteryel) bacağından, ileumun terminal bölümü, çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3'ü ise kaudal (postarteryel) bacağından oluşur. İntestinal rotasyon, midgut'un kranial ve kaudal uçlarında saat yönünün tersine olur. Midgut, başlangıçta 90 derecelik rotasyon yaptığından distal ileum ve proksimal kolon fetusun sol tarafında, jejunum ve proksimal ileum ise sağ tarafındadır. Bir süre sonra abdominal kavite hızla genişler, karın içi basınç azalır ve tüm barsaklar karın içine döner. Jejunum SMA'nın arkasında karın boşluğunun sol arkasına yerleşir. Sol önde ise ileum ve çıkan kolon mevcuttur. Fizyolojik umbilikal herni intrauterin 11. haftada küçülerek kaybolur.

Kolonun rotasyonu, çekumun karın boşluğunda sağ üst kadrana uzanmasına kadar devam eder. İleoçekal bölge saat yönünün tersinde 180 derecelik dönüş yapar ve SMA etrafında 270 derecelik rotasyonunu tamamlamış olur. Böylece çekum ve distal ileum sağ üst kadrana yerleşir. Ardından ince barsak ve kolon segmentleri uzadıkça çekum ve terminal ileum batın sağ alt kadrana yerleşir. Jejunum sol üst kadrana, ileum ise karın orta bölümüne ve sağa yerleşerek Lintrauterin rotasyonunu tamamlamış olurlar. Ancak duodenojejunal ve çekokolik segmentlerin rotasyonu herhangi bir aşamada durursa komplet veya inkomplet rotasyon anomalileri ortaya çıkar. Primitif barsak kanalından transvers kolonun üçte bir kısmı, inen kolon 1/3 kısmı ve sigmoid kolon gelişir. Rektum ile anüsün iç kısmı ise kloakanın dorsal parçasından gelişir (4).

## **1.2.2. Histoloji**

### **1.2.2.1. İnce barsak histolojisi**

İnce barsaklar içten dışa dört katmandan meydana gelir:

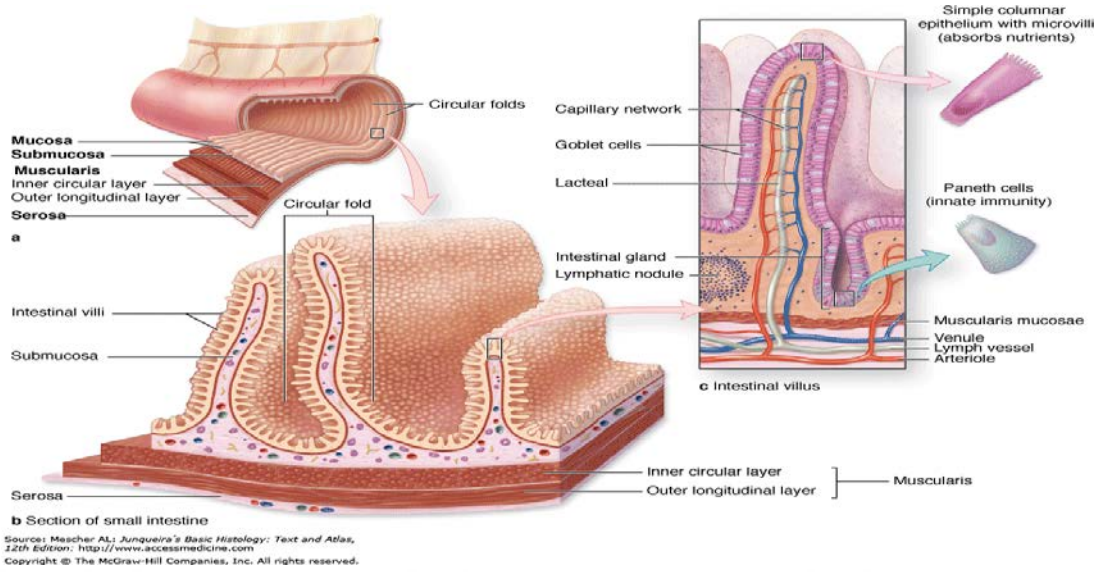
- Tunika mukoza
- Tunika submukoza
- Tunika muskularis
- Tunika seroza

**Tunika mukoza:** Üç katmandan meydana gelir. En içte bulunan epitelyal tabaka, tek sıralı silindirik epitel hücrelerinden oluşur. Absorbsiyonu sağlayan bu tabakada mukus salgılayan Goblet hücreleri bulunur. Mukozanın ikinci tabakası olan lamina propriya gevşek bağ dokudan oluşur. Bu tabakada kan damarları, lenfatik kapillerler, sinir lifleri, Lieberkühn bezleri, lenf folikülleri bulunur. Kümeler halinde olan lenf foliküllerine 'Peyer Plakları' denir. Mukozanın en dışında yer alan muskuler tabaka, içte sirküler, dışta longitudinal düz kas liflerinden oluşur. Barsakların emilim yüzeyini arttırmak için mukozanın iç yüzünde plika sirkularis denilen mukozal kıvrımlar mevcuttur. Uzunlukları ve sayıları jejunumda daha fazla olan bu kıvrımların yüzeyinde, 0.5-1 mm boyutlarında lümen içine parmaksı uzanım gösteren villuslar bulunur. Villuslar ince barsağın iç yüzüne kadifemsi bir görünüm verirler. Villusların ortasında santral lenfatik kapiller (lakteal) vardır ve submukozadaki lenfatik damarlara açılırlar. Ayrıca mikrovillus denilen ince barsağın iç yüzeyini döşeyen silindirik epitelden lümen içine uzanım gösteren ipliksi yapılar bulunur (Şekil 1.1) (5).

**Tunika submukoza:** Gevşek bağ dokudan oluşan bu katmanda damar-sinir ağları ve ganglion hücreleri mevcuttur. Muskuler tabakanın mukoza üzerinde hareketini sağlar (Şekil 1.1).

**Tunika muskularis:** Bu katman düz kas liflerinden oluşur. Dışta longitudinal, içte sirküler kaslar mevcuttur. Dıştaki kas liflerinin kasılması ince barsakları kısaltıp ve genişletirken içteki liflerin kasılması ince barsakları uzatır ve daraltır (Şekil 1.1).

**Tunika seroza:** Peritondan oluşur. 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. Bu seroza yaprakları arasında ince barsakların damar ve sinirleri, lenf damarları, ganglionları ve değişik miktarda yağ bulunur. Subseroza ise gevşek bağ dokusundan oluşur.



Şekil 1.1. İnce barsak histolojik görünümü

### 1.2.2.2. Kolon histolojisi

Kolon, içten dışa doğru dört tabakadan oluşur:

- Tunika mukoza
- Tunika submukoza
- Tunika muskularis
- Tunika seroza

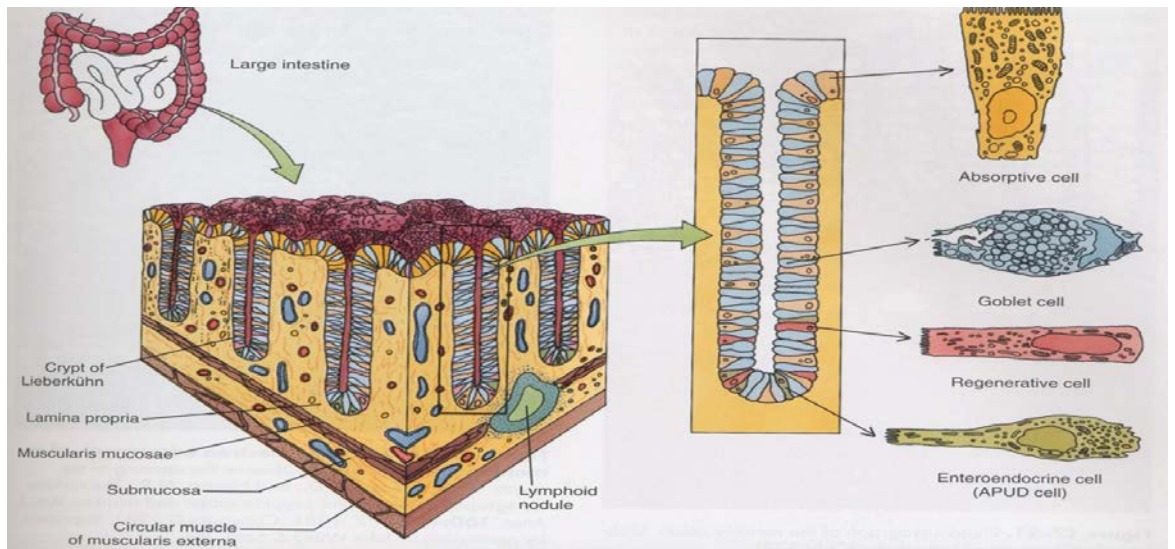
**Tunika mukoza:** Mukoza, epitel tabakası, lamina propriya ve muskularis mukozadan oluşan üç komponente ayrılır (6, 7). Kolon mukozası epitel tabakasında beş farklı epitelyal hücre tipi vardır. Bunlar, absorbtif kolonositler, mukus sekrete eden Goblet hücreleri, enteroendokrin hücreler, panet hücreleri ve M hücreleridir (8, 9). Absorbtif kolonositler eozinofilik sitoplazmalı, Goblet hücrelerinin müsininden farklı müsin içeren küçük apikal vezikülleri vardır. Goblet hücrelerinin nükleusu absorbtif kolonositler gibi hiperkromatik, dens ve irregülerdir. Apikal pollerinde çok sayıda, müsin kompozisyonu farklı mukus granülleri bulunur (10). Endokrin hücreler dominant olarak kriptlerde, nadiren lamina propriada lokalizedirler. Küçük, yuvarlak ve

koyu eozinofilik granüller içerirler (11). Panet hücreleri piramidal hücrelerdir. Bazalde oval nükleusları ve apikalde karakteristik dens eozinofilik sitoplazmik granülleri vardır. Panet hücrelerinin sellüler immünitede önemli rolü ve hücre-matriks etkileşimi ile apoptoziste rolü vardır (12). Membranöz (M) hücreler absortif kolonositlerin varyantıdır. İmmünolojik hücreler olup antijen sunarlar (8). Lamina propriya tabakası inflamatuvar ve mezenkimal hücreler ile ekstrasellüler matriksten oluşur. İnflamatuvar hücreler B lenfosit, T lenfosit, plazma hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri ve makrofajlardır ve lamina propriya alanının %30-50'sini kaplarlar (13). Lamina propriyada kriptlerin çevresindeki miyofibroblastlar ve subepitelyal miyofibroblastlar olmak üzere iki farklı populasyonda miyofibroblast ile kapillerler ve lenfatik kanallar bulunur. Muskularis mukoza tabakası lamina propriya ile submukoza arasında, daha çok sirküler seyirli düz kas liflerinden oluşur (Şekil 1.2) (7).

**Tunika submukoza:** Lamina propriyada olduğu gibi gevşek bağ dokusundan oluşur ve burada Meissner pleksusu vardır (Şekil 1.2) (7).

**Tunika muskularis:** İçte sirküler, dışta longitudinal kas tabakası vardır. Sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında Auerbach pleksusu vardır. Peristaltizmi düzenleyen, interstisiyel Cajal hücreleri, Meissner ve Auerbach pleksuslarında ağ oluşturur (Şekil 1.2) (14).

**Tunika seroza:** Mezotel hücreleri ve altında ince, gevşek bir bağ dokusundan ibarettir (7).



Şekil 1.2. Kolon histolojik görünümü

### 1.3. İnce Barsak ve Kolon Anatomisi

Abdominal kavitenin büyük miktarını dolduran ve oldukça hareketli, mide ile çekum arasında uzanan ince barsak, gastrointestinal sistemin en uzun bölümüdür. Yaklaşık 5-7 m uzunluğundaki ince barsak duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç bölümden oluşur (15). Karın boşluğunun yan, üst ve alt kısımlarına yerleşen kolonunun, ileoçekal bileşkedен anüse kadar olan uzunluğu yetişkinlerde yaklaşık 189.5 +/- 26.3 cm'dir. Kolorektal uzunluk 60 yaşından sonra değişmemektedir. 60 yaşından önce ise transvers kolonun uzunluğu yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksine bağlı olarak değişkenlik gösterir (16). Kolon; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olmak üzere ileoçekal bölgeden anüse kadar 6 alt bölgeye ayrılır (6).

#### 1.3.1- Duodenum anatomisi

Duodenum, C şeklinde ve ortalama 30 cm uzunluğundadır. L1 vertebra seviyesinde orta hattın sağından başlayarak, önce arkaya ve yukarıya, sonra da L3-L4 (umbilikus) seviyesine kadar alçalır (17).

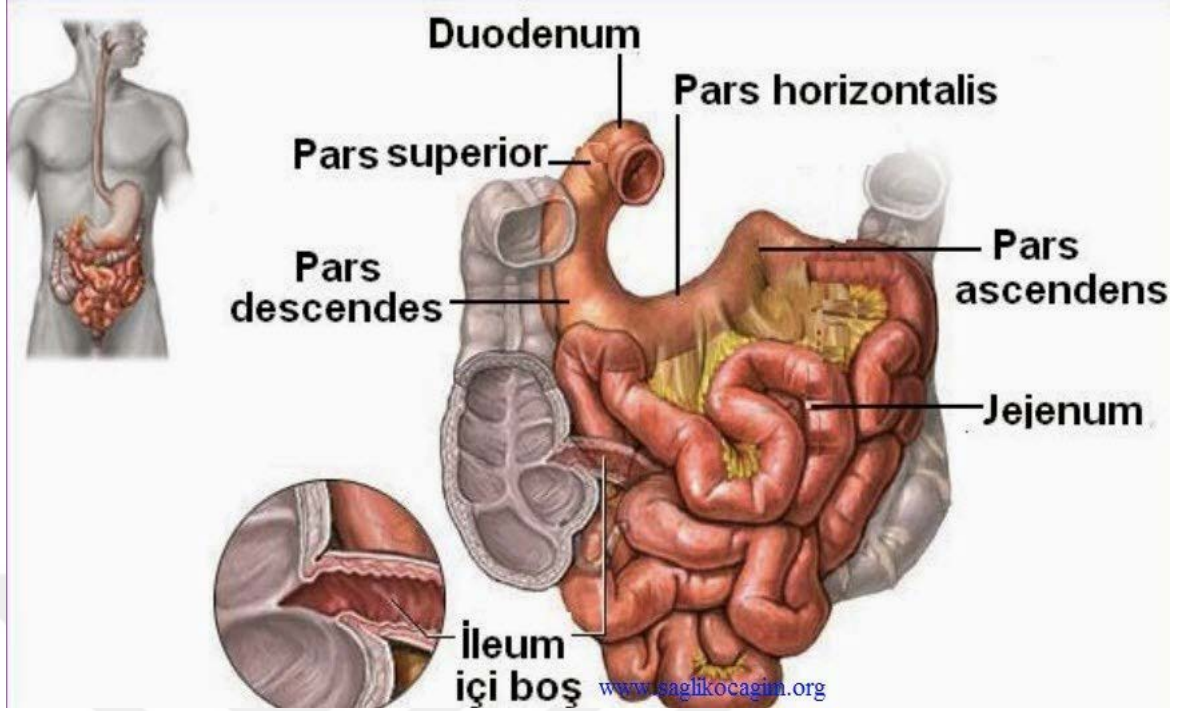
Duodenum dört bölümden oluşur (Şekil 1.3);

-Pars superior; ilk bölüm, intraperitonealdır ve bulbus ismiyle anılır.

-Pars descendens, ikinci bölümdür. Karaciğer ve pankreas gibi salgı organlarının döküldüğü kısımdır (papilla duodeni) ve retroperitonealdır.

-Pars horizontalis, retroperitonealdır.

-Pars ascendens, duodenumun son bölümüdür. Treitz ligamanı aracılığıyla karın arka duvarına asılır (18).



Şekil 1.3. Duodenum kısımları

### 1.3.2. Jejunum ve ileum anatomisi

Jejunum ve ileum duodenum ile çekum arasında kalan ince barsak bölümüdür. Makroskopik olarak jejunum ve ileumu ayırmayı sağlayan sınır yoktur. Ancak kural gereği, jejunum batın sol alt kadranda, ileum batın sağ alt kadranda yer alır ve peritonla örtülüdür. İnce barsak mezenteri Treitz ligamanından başlayarak çekuma kadar uzanım gösterir ve yaklaşık 15 cm uzunluğundadır. Bir yelpaze gibi açılarak, yaklaşık altı metre uzunluğundaki ince barsağı karın arka duvarına asar. Peritondan oluşan yapraklar arasında barsakların arterleri, venleri, lenfatikleri, lenf ganglionları, visseral sinirleri ve değişik miktarlarda yağ dokusu bulunur (18, 19).

### 1.3.3. Kolon anatomisi

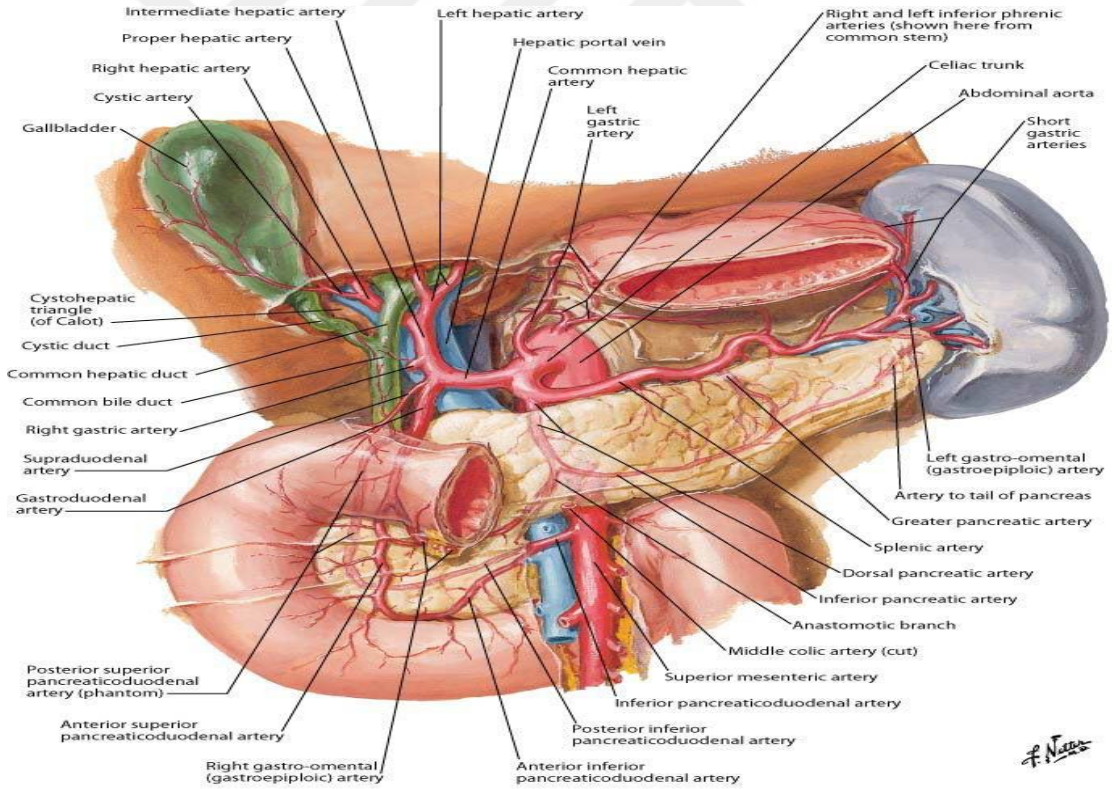
Rektum dışındaki kolon segmentlerinde, kolona paralel seyreden Tenia coli adı verilen üç şerit vardır. Bu şeritler barsağın dış tabakasındaki kas liflerinin bir araya gelerek sıkışması ile meydana gelir. Teniaların uzunluğu barsağın uzunluğuna göre daha az olduğundan barsak duvarının tenialar arasında kalan çıkıntı ve kabartılara 'haustra coli' denir. Rektumun distal 8 cm'den 15 cm'e kadar olan kısmı periton ile örtülü değildir (20).

### 1.3.4. İnce barsak ve kolon arteriyel sistem

Proximal özofagus ile distal rektum dışında kalan tüm gastrointestinal kanalın arteriyel kanlanması, çölyak arter, Superior Mezenterik Arter (SMA) ve İnfirior Mezenterik Arter (İMA) aracılığı ile sağlanır (21).

#### 1.3.4.1. Çölyak arter

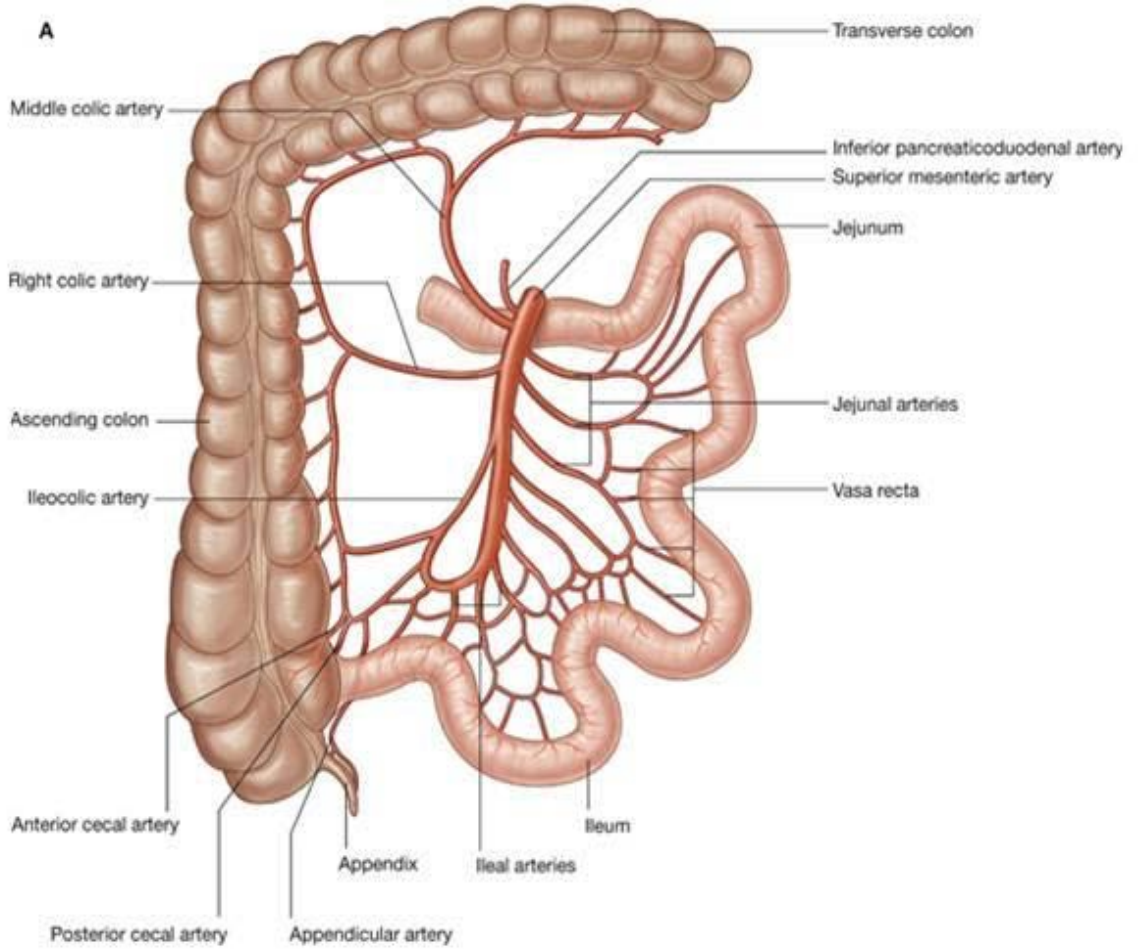
T12 vertebra seviyesinde, aort ön yüzden çıkar. Çölyak arter, diyafragmatik krusları geçtikten sonra, hepatik arter, splenik arter ve sol gastrik arter olmak üzere üç ana dala ayrılır. Özofagus alt 1/3 ile duodenum ikinci kıta arasında kalan bölümün, hepatobiliyer sistemin ve dalağın kanlanmasını sağlar. Çölyak arterin, büyük çaplı olması, aorttan dik açıyla çıkması ve dalları arasındaki anastomozlar nedeniyle mide iskemisi çok azdır (Şekil 1.4) (21, 22).



Şekil 1.4. Çölyak arter dallar ve SMA ile anastomozları

### 1.3.4.2. Süperior mezenterik arter (SMA)

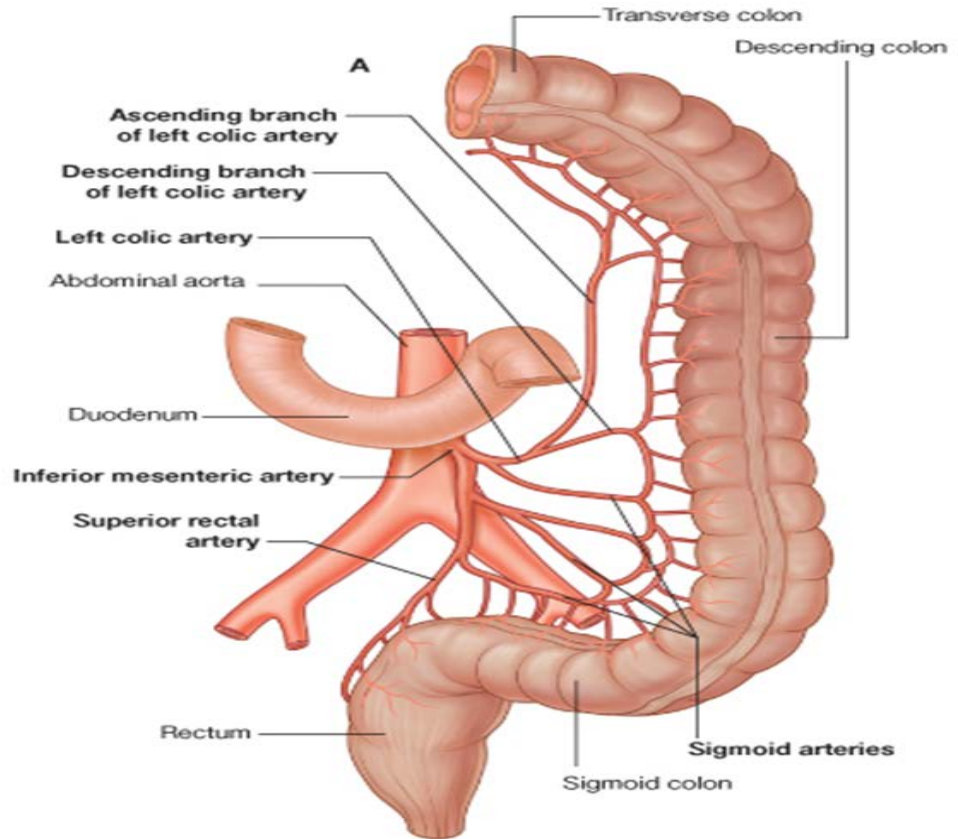
SMA, L1 vertebra seviyesinde çölyak arterin 1 cm altından, aort ön yüzden 45 derecelik açı ile çıkar ve mezenter yaprakları arasında sağ fossa iliakaya kadar iner ve çapı giderek daralır. SMA, duodenumun ikinci bölümünden başlayarak transvers kolonun distal 1/3'üne kadar olan tüm barsak segmentlerini besler. SMA, İnferior Pankreatikoduodenal Arter (İPDA), 4-6 jejunal dal, 9-13 ileal dal, midkolik, sağ kolik ve ileokolik arterleri verir. Jejunal ve ileal dallar kendi aralarında 3-4 kez yay tarzında anastomozlar yaparak vasa rektaları meydana getirirler. Vasa rektalar ise son olarak barsak duvarına girerler. İleokolik arter, terminal ileum, çekum ve çıkan kolonun proksimal bölümünü beslerken sağ kolik arter, çıkan kolonu, midkolik arter ise transvers kolonun 2/3 proksimalini besler (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. SMA ve dalları

### 1.3.4.3. İnferior mezenterik arter (İMA)

L3 vertebra seviyesinde, SMA'nın yaklaşık 5 cm aşağısından, aort bifurkasyonu'nun ise 3-4 cm üstünden aortadan ayrılır. İMA transvers kolon distalinden başlayarak splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumu besler. Ana dallar, sol kolik arter, sigmoid arter ve süperior rektal arter olup, süperior rektal arter İMA'nın uç dalıdır. Sol kolik arter, distal transvers kolon, splenik fleksura ve inen kolonun, sigmoid arter, inen kolonun alt kısmının ve sigmoid kolonun kanlanmasını sağlar. Üst rektal arter ise S3 vertebra seviyesinde ikiye ayrılarak rektumun iki yanında internal sfinkter hizasına kadar iner ve rektum proksimalinin kanlanmasını sağlar. Ayrıca distal rektumu besleyen internal iliak arterin dalı olan, orta rektal arter ve alt rektal arterlerle anastomozlar yapar (Şekil 1.6) (21, 23).



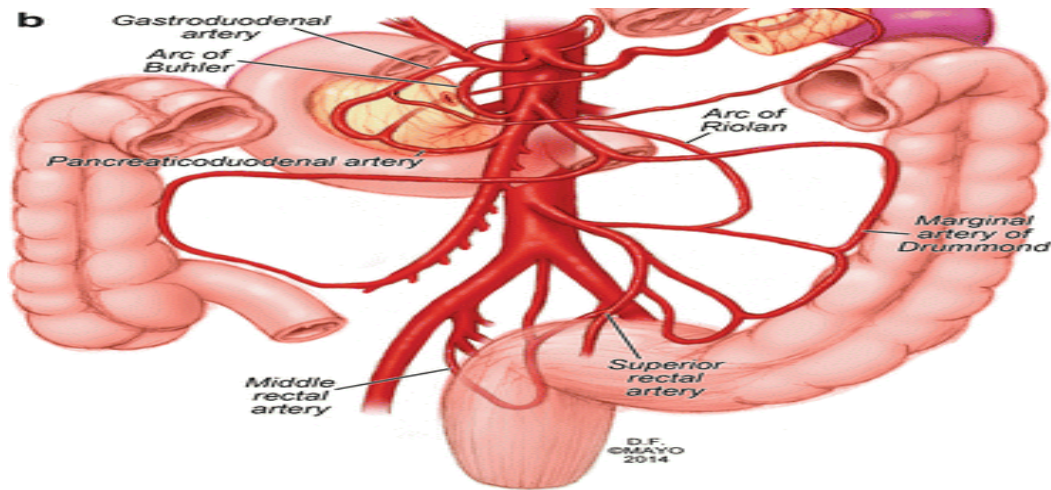
Şekil 1.6. İMA ve dalları

#### 1.3.4.4. Çölyak arter ile süperior mezenterik arter arasındaki kollateralleşme

Kollateral dolaşım, mezenterik damarların tıkanmasına bağlı intestinal iskemiye engellemeye çalışır. Bir mezenterik arter oklüzyonunda, oklüzyonun distalinde oluşan arteriyel hipotansiyona cevap olarak mevcut kollateral damarlar hemen açılırlar. Distaldeki basınç sistemik basınçtan düşük kaldığı müddetçe bu kollaterallerdeki akım daha da artar (21, 24). SMA'nın ilk dalı İPDA'dır. İPDA'nın ön ve arka dalları Süperior Pankreatikoduodenal Arter (SPDA) aracılığı ile çölyak arterle anastomoz yapar. Ayrıca SMA'nın omental dalı ile çölyak arter arasında gelişebilen Barkow arkı ve embriyonik bir kalıntı olan Bühler arkı bulunur (Şekil 1.7) (21, 23).

SMA ile İMA arasında ise üç önemli anastomoz bulunur. Birincisi, SMA'nın sağ ve midkolik arterleriyle İMA'nın sol kolik arterinin arasında olan Drummond'un marjinal arteridir. Bu arter, kolona paralel seyrederek vasa rektaları meydana getirir. SMA veya İMA'dan biri tıkanığında bu arter genişler. İkincisi, daha derinde SMA'nın midkolik ve İMA'nın sol kolik dalı arasındaki Riolan arkıdır. Üçüncüsü ise herhangi bir tıkanıklıkta belirginleşen meandering arteridir ki, varlığı daima mezenterik arteriyel oklüzyonun varlığını gösterir (21, 23).

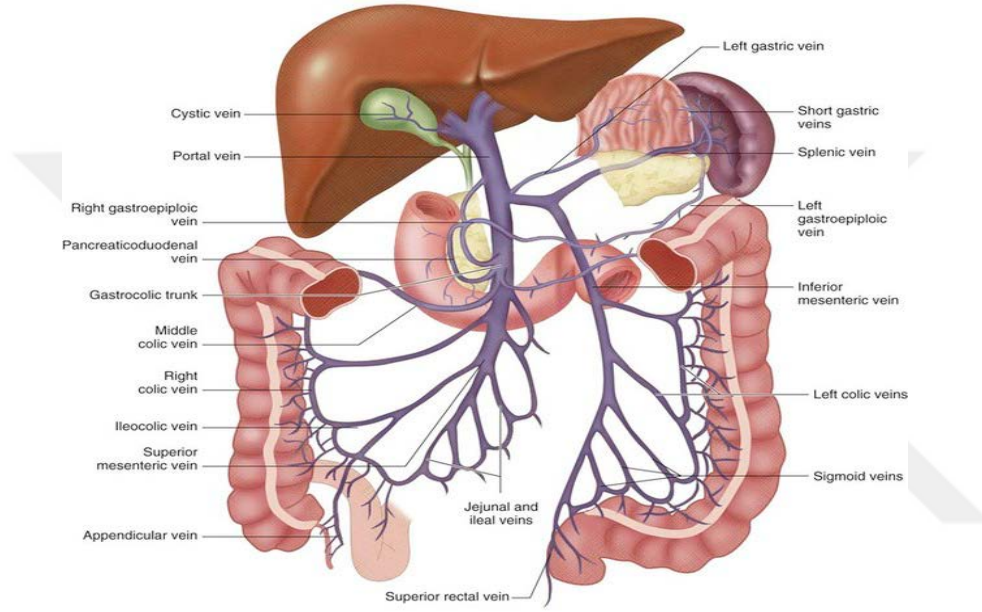
Kolonda SMA ve İMA arasındaki anastomozlar kolonun vasküler hastalıklarında, akut ve kronik obstrüksiyonlarında oldukça önem arz etmektedir. Kachlik ve Baca (25) yaptıkları kadavra çalışmalarında gastrointestinal kanalın tüm arteriyel yapılarını incelemiş ve 76 tane kollateral damar bulmuşlardır.



Şekil 1.7. Bühler arkı, Riolan arkı, Drummond marjinal arter

### 1.3.5. İnce barsak ve kolon venöz sistem

Midenin venöz drenajı splenik ven ile barsakların venöz drenajı vena porta aracılığı ile olur (Şekil 1.8) (26). İnce barsak ve splenik fleksuraya kadar olan kolon Süperior Mezenterik Ven (SMV) ile kalan kolon segmentleri ve rektum İnfierior Mezenterik Ven (İMV) ile drene olur. Ayrıca portal venöz drenajın her major bölgesinde kollateral venöz damarlar mevcuttur (26).



Şekil 1.8. Mezenterik ve portal venöz sistem

### 1.4. İnce Barsak ve Kolon Fizyopatolojisi

Organizma farklı özellikler taşıyan hücrelerin oluşturduğu, farklı doku ve organlardan oluşur. Organ veya doku hasarı, hücrede meydana gelen moleküler ve yapısal değişiklikler ile başlar. Zararlı uyarılara karşı hücrede bir dizi değişiklikler olur. Fizyolojik veya bazı patolojik uyarılara bağlı hücrede hiperplazi, hipertrofi, atrofi, metaplazi gibi hücresel adaptasyonlar gözlenir ve hücre yaşamı devam ettirilir. Şayet uyarılar hücresel adaptasyon sınırı aşıyorsa veya uyarılara hücrede adaptasyon sağlanamıyorsa hücre zedelenmesi olarak adlandırılan bir dizi olaylar zinciri başlar. Bu olaylar zinciri iki türlü hücresel zedelenme ile karşımıza çıkar.

A- Geri dönüşümlü zedelenme

## B- Geri dönüşümsüz zedelenme

Hücre zedelenmesinde özellikle dört hücre sistemi etkilenir;

- Hücre membran bütünlüğü
- Aerobik solunum ve ATP oluşumu
- Protein sentezi
- Hücre genomu.

**Tablo 1.1. Hücre zedelenmesi nedenleri**

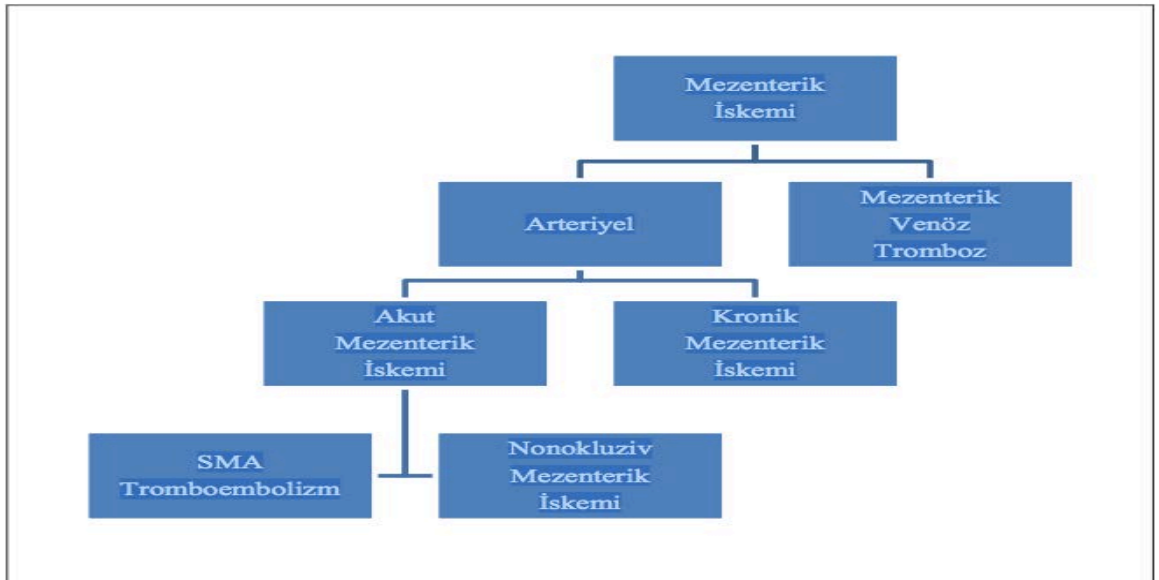
Oksijen yetersizliği	Hücre hasarı ve hücre ölümünün en sık nedeni
Fiziksel ajanlar	Travma, yanık, donma
Kimyasal ajanlar-İlaçlar	Arsenik, civa
İmmünolojik reaksiyonlar	Otoimmün hastalıkların bazıları
Genetik bozukluklar	Down sendromu, orak hücreli anemi vb.
İnfeksiyöz ajanlar	
Beslenme bozuklukları	
Yaşlanma	

Mezenter iskemi patofizyolojisi ise esas olarak barsakların metabolik ihtiyacını karşılayacak yeterli kan akımının sağlanamamasıdır (27, 28). Akut iskemi barsaklarda anaerobik metabolizmaya neden olur. Bölgesel asidoz kramp ağrısıyla birlikte önce hiperperistaltizme, buna bağlı barsak boşalmasına ve devamında barsak duvarı hipoperfüzyonuna bağlı şiddetli iskemik ağrıya sebep olur. Viseral ağrı belirsizdir ve innervasyonunu paylaştığı süperfisyal abdominal duvar bölgesine yansır (29). Bu nedenle, ön barsak yapılarının ağrıları epigastriumda, orta barsak yapılarının ağrıları periumblikal bölgede, son barsak yapılarının ağrıları umblikulus altında ve kloakadan gelişmiş yapıların viseral ağrıları suprapubik bölgede hissedilir (29).

Barsaklar, kan akımındaki azalmayı önemli miktarda tolere edebilirler (26). İstirahatte, barsak kapillerlerinin %80 kadarı yeterli oksijenden ödün vermeksizin perfüze olur. Barsak mukozası hipoperfüzyon süresince artan miktarlarda oksijen çeker ve iskeminin başlangıç periyodunda mukozal bütünlük korunur. Uzamış iskemi, intestinal mukozal bariyerin bozulmasına ve sonunda bakteri translokasyonuna izin veren inflamatuvar reaksiyonu başlatır. Transmural nekroz bir kez oluştuğunda lokal peritoneal ve sistemik inflamatuvar yanıt hızlıca bu durumu takip eder (30).

Başlangıç fazında viseral iskemi ağrısı şiddetli ve devamlıdır, palpasyonla artmaz, fizik muayenede abdominal rijidite veya peritoneal işaretler yoktur (29). Bu klasik sonuçlar ‘fiziksel bulgularla orantısız ağrı’ akut mezenter iskemiye dayanmaktadır. Başlangıçta kusmayla birlikte barsak boşalması muayene eden doktoru yanıltabilir ve dikkatini diğer gastrointestinal hastalıklara ayırmasına neden olabilir. Peritoneal inflamasyonla birlikte olan ileri süreçte, ağrının karındaki yeri belirginleşir ve ilişkili fizik muayene bulguları oluşur.

Oklüziv arteriyel mezenter iskemi non-oklüziv mezenter iskemi veya embolik SMA oklüzyonundan klinik prezentasyonla, zaman zaman laparotomiyle bile ayırmak çok zor bazen imkansız olmaktadır (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Mezenter iskemi sınıflandırması

Kardiyak kaynaklı emboli, aortadan ayrılma açısı ve çapı nedeniyle genellikle SMA orijinini tercih eder. Mezenterik arteriyel embolilerin birçoğu kalbin sol kısmından, genellikle sol atrium veya sol ventriküldeki bir trombüsten ya da mitral veya aortik kapaklardaki bir lezyondan kaynaklanır (31). Daha az sıklıkta ise emboli, ülsere aortik aterosklerotik bir plaktan veya bir tromboze aortik anevrizmadan kaynaklanır. Trombüs atılmasını ve embolizasyonu en çok kardiyak aritmiler, özellikle de Atrial Fibrilasyon (AF) kolaylaştırır. Yapılan bir çalışmada mezenter iskemisi tespit edilen hastaların %60'ında EKG bulgusu olarak AF tespit edilmiştir (32). Myokardial diskinezi, kardioversiyon ve kardiyak kateterizasyon emboliye eğilim oluşturan diğer klinik durumlardır. SMA embolisi tipik olarak proksimal jejunal dallar ve orta kolik arterin orijininin distalini tutar. Bu durum, proksimal jejunumun korunduğu, transvers ve distal kolonun perfüze olduğu ince barsak ve kolon iskemisi paternine yol açar. Çölyak arter ve İMA embolileri daha nadirdir. Hipogastrik arter embolisi, gelişmiş pelvik kollateraller nedeniyle nadiren iskemiye neden olur (33). Kronik ateroskleroz zemininde gelişen akut mezenterik arter trombozu semptomları, yemeklerle kötüleşen yeri belirsiz ağrıdan akut embolik oklüzyonu tarifleyen ani şiddetli ağrıya kadar değişen şekilde ortaya çıkabilir. Bu semptomlar daha önceden var olan kollateral akıma bağlıdır. Genellikle, mezenterik venöz tromboz başlangıç aşamalarında kısmen oklüzivdir ve yemek yerken karın ağrısı ve bulantıyı içeren semptomlara neden olur (34, 35). Portal venin akut total oklüzyonu, akut SMA oklüzyonuna benzer karın ağrısına neden olur, ek olarak abdomende venöz konjesyona ve sıvı sekestrasyonuna bağlı abdominal distansiyon ve diffüz hassasiyet ortaya çıkar. İntestinal iskemik sendromların geç dönemi, intestinal infarkt ve sistemik inflamatuvar yanıt ile sonuçlanır. Nekrotik barsak rezeksiyonunun gecikmesi kardiyovasküler kollapsa yol açabilir. Mortalite oranları intestinal infarktla birlikte çok yüksektir.

Kolon iskemisi, genellikle kronik mezenterik arteriyel yetmezliğin veya non-oklüziv mezenter iskeminin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve daha sıklıkla inen ve sigmoid kolonda görülür (36, 37). Bölgesel hipoperfüzyon mukozal ayrışmadan transmural infarkta kadar olan geniş bir spektrumla sonuçlanır. Semptom spektrumu sıklıkla divertiküler hastalıklara benzer. İskeminin şiddetine genişliğine ve sürecine göre kanama, lokal inflamasyon, peritonit ile birlikte perforasyon ve geç dönem darlıklar oluşabilir. Ayrıca, non-oklüziv mezenter iskemide transvers kolon ve sağ kolon da dahil olabilir.

#### 1.4.1. İskemi/reperfüzyon hasarı

Oksijen ( $O_2$ ) tüm canlılar için önemli bir moleküldür. Hidrojen, karbon, nitrojen ve kükürtle beraber organik moleküllerin yapısal atomlarını meydana getirir. Ayrıca aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki görevinden dolayı  $O_2$  çok önemli bir elementtir. Oksidaz ve katalaz enzimleri  $O_2$ 'yi substrat olarak kullanarak organik moleküllerin yapılarına sokarlar.  $O_2$ 'nin yapısal görevi dışında ayrıca enerji metabolizmasında büyük bir rolü vardır (38).

İskemi, dokuya  $O_2$  ve yaşam için şart diğer maddelerin iletilmemesidir (39). İskemi esnasında hücrede enerji depolarının boşalması sonrası bir seri olaylar zinciri başlar. Tekrar perfüze olan dokuda bir yandan iskemi süresince zarar gören bazı fonksiyonların geri dönüşü sağlanmaya çalışılırken, diğer yandan da hızlı ve yüksek miktardaki  $O_2$  radikalleri doku hasarına neden olur (40).

İnce barsak İ/R hasarı SMA'nın tıkanmasının sonucu meydana gelen ciddi bir klinik tablodur ve sonrasında dokuda şiddetli hasar gözlenir. Bu hasarın ardından Çoklu Organ Yetmezliği (ÇOY) gözlenebilir. Mezenterik dolaşım arteriyel tromboz, emboli, Henoch-Schönlein purpurası, dissemine intravasküler koagülasyon gibi damar içi veya volvulus, invaginasyon, strangüle herni, tümör, fibrotik bant gibi bası yapan nedenler sonrası bozularak intestinal iskemi meydana getirmektedir. Ayrıca hipertansiyon, vasokonstrüksiyon, kan viskozite bozukluğu, ateroskleroz ve hipotansiyon gibi tıkanıklık oluşturmadan intestinal iskemiyeye neden olmaktadır (41).

Akut intestinal iskemide mortalite %25-75 arasındadır. Tamamen mezenterik dolaşıma bağlı olan ince barsaklar bazı bölgelerinde karın arka duvarıyla damarsal bağlantıları olan kalın barsağa göre iskemiyeye daha duyarlıdır. Ancak eşit iskemi sonrası meydana gelen hasar, hızla oluşan ikincil bakteriyel yayılma nedeniyle kalın barsakta daha fazla gözlenir. SMA, İMA ve hipogastrik arter sistemlerinden en az beslenen inen kolon ve rektumun orta kısmında iskemik hasar daha fazla gözlenir (42). İnce barsakların mukozası gelen kan akımının yarısını alırken, muskularis propriya kan akımının sadece %10-15'ini almaktadır. Bundan ötürü ince barsakların mukoza ve submukozaları iskemiyeye, kalın barsaklar mukoza ve submukozasına göre daha hassastır. Arteriyel tıkanmada, iskemik barsak dokusu ile normal barsak dokusunun net bir sınırla ayrılırken, venöz tıkanmada ise sınırlar belirgin değildir (43).

İskeminin şiddeti ve süresine bağlı barsak duvarındaki hasar, tüm katları içeren transmural enfarktüstün, sadece mukozal ve submukozal ile sınırlı mural enfarktüse ve muskularis mukozada sınırlı mukozal enfarktüse kadar değişkenlik gösterir. İskemik hasar genellikle mukozadan dış katmana doğru seyrederek. Histopatolojik olarak ödem, villuslarda yassılaşıma, interstisyel kanama, nekroz ve mukozanın parçalanması gözlenir. 24 saat içinde barsak bakterileri tarafından barsakta gangren veya perforasyon gözlenir. İskemide barsak mukozasında kanama, ödem, kalınlaşma ve yüzeysel ülserasyonlar izlenir (44). Mukozal hasar, proteolitik enzimlerin, bakterilerin ve endotoksinlerin barsak lümeninden sistemik dolaşıma geçişine neden olur (45).

Klinikte barsak iskemisinde genellikle ara ara olan şiddetli karın ağrısı görülür. Gaita deşarjı yavaşlar, bazen rektal kanama ile kusma gözlenir. Şiddetli ağrı atakları arasında ağrısız dönemler de olur ve bu dönemde fizik muayene normal olabilir. Ayrıca barsak iskemisinde barsak seslerinde artış olur. İlerleyen zamanda karın ağrısının şiddeti azalmakla birlikte yaygın ve sürekli bir hal alır. Fizik muayenede karında yaygın hassasiyet görülür. Bu evrede barsak sesleri azalmıştır. Barsakta oluşan nekroz ile birlikte sıvı, protein ve elektrolit kaybı gözlenir (46). Yaygın peritonit meydana gelir. Sıvı-elektrolit bozukluğuna bağlı hastanın genel durumu kötüleşir ve şok dönemine geçilir. Tedavi edilmezse mortalite oldukça yüksektir (42, 47).

Barsağın neovaskülarizasyonu için bir kaç hafta gereklidir ve bu dönem malabsorbsiyonla birlikte dir. Genellikle mukozal ülserasyon ve lümen içi kanama vardır ancak kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmaz. Ardından intestinal strüktür gelişir ve barsaklarda mekanik tıkanıklık olur (48).

Yüksek mortalite ve morbidite sebebiyle, araştırmacılar dokuyu nekrozdaki korumak ve organ fonksiyonlarını geri kazanmak adına iskemik dokunun yeniden kanlanmasını sağlamak için çalışırlar. Ancak son dönemlerde reperfüzyonun, iskemik dokuda geç nekroz riski doğurduğu ve doku fonksiyonunu sınırladığı tespit edilmiştir. Reperfüzyon hasarı geçici intestinal iskemi sonrası gelişmekte ve hipokside oluşan doku hasarını artırmaktadır (39).

Uzamış iskemi sonrası reperfüzyona eşlik eden histopatolojik değişiklikler, hücre şişmesi, pinositoz veziküllerinin kaybı, endotel hücrelerinin alttaki bazal membrandan ayrışması ve endotel hücre yüzeyine aktive lökositlerin yapışmasıdır. Reperfüzyon sonrası erken dönemde izlenen en major değişiklikler serbest oksijen radikallerinde artış ve Nitrik Oksit (NO) azalmadır (48).

#### 1.4.1.1. İskemi/reperfüzyon hasarında serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve etkileri

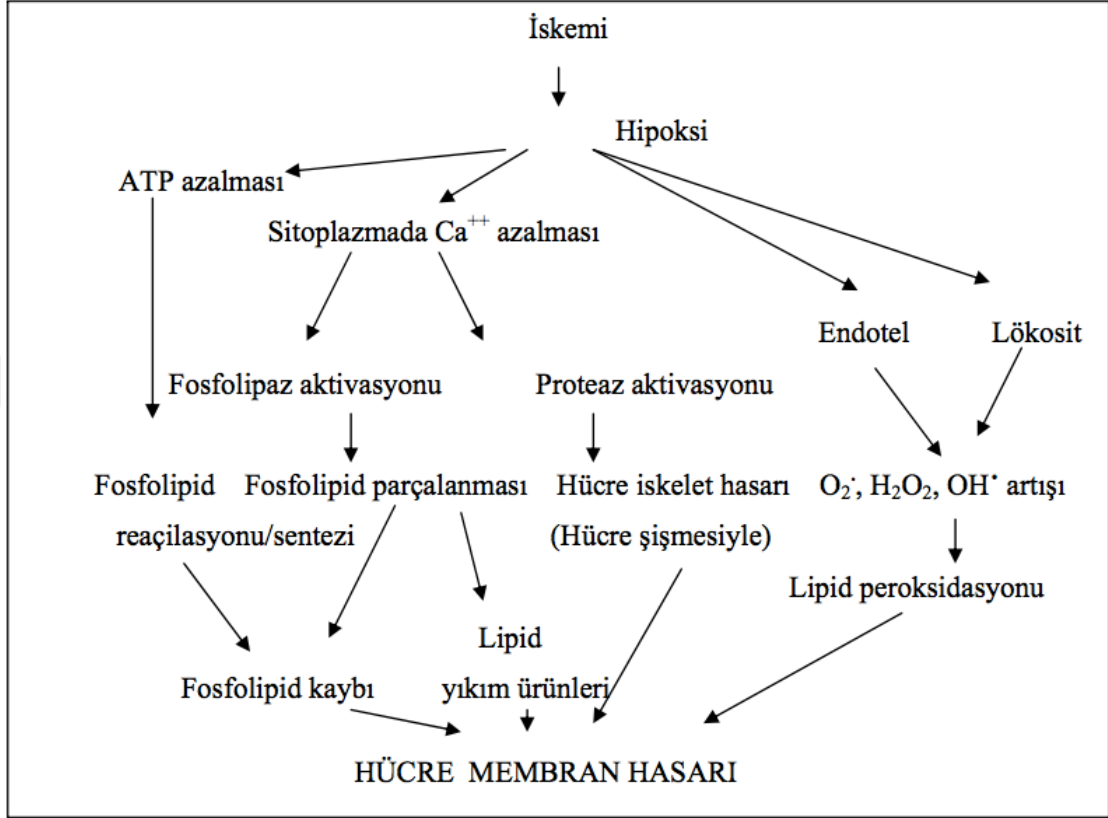
Dokuda bozulan aerobik enerji üretimi sonrası enerji tüketiminin devam etmesine bağlı anaerobik enerji üretimi aktif olur ve laktik asit birikimi gözlenir. Hipoksi esnasında adenozin trifosfat (ATP) kullanımı devam etmesine rağmen üretim azalır. Enerjiden zengin fosfatlar ATP'den adenozin monofosfata indirgenir ve ardından adenozine redükte edilir. Adenozin ise hücre dışına geçerek hipoksantine indirgenir ve dokuda hipoksantin birikimi olur. Normal şartlarda hipoksantin, nikotinamid adenindinükleotid varlığında ksantin dehidrogenaz (XD) enzimi ile ürik asit dönüştürülür. Bu reaksiyonda nikotinamid adenindinükleotid okside formu elektron alıcısıdır. İskemi sırasında hücrenin kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) dağılımının düzenlenmesi de bozular ve hücre içi  $Ca^{+2}$  artar. Bu olay XD'nin, ksantin oksidaz (XO) formuna dönüşmesine sebep olur (49). Vücuttaki XD ve XO en fazla barsak duvarındaki villuslarda olduğu tespit edilmiştir (50).

Reperfüzyonda dokuya gelen  $O_2$  ile hipoksantin XO enzimi ile ürik aside dönüşür. Elektronlar moleküler  $O_2$  aktarılır,  $O_2$  süperoksit radikaline ( $O_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )'e dönüşür. Ayrıca süperoksit anyon radikali endotel hücrelerinde  $H_2O_2$ , hidroksil radikali ( $OH\cdot$ ) ve hipoklorit asit (HOCL) gibi diğer  $O_2$  metabolitlerinin oluşmasına neden olur (51).

Reperfüzyon sırasında, hücre içine  $Ca^{+2}$  akışının artması sonucu fosfolipaz  $A_2$  aktivasyonu gözlenir. Fosfolipaz  $A_2$ , membrandaki fosfolipidlerden yağ asitlerini ayırarak, lesitinden lisesitin, sefalinden lizosefalin ve fosfatidilkolinden lizofosfatidilkolin meydana getiren hidrolitik bir enzimdir. Bu ürünler iskemi sırasında hasarlanan doku için toksiktir. Özellikle lizofosfatidilkolin konsantrasyonu reperfüzyonun ardından fosfolipaz aktivasyonundaki artışla koreledir, yüksek düzeylerde sitotoksiktir ve iskemi aşırı geçirgenliği artırır (52). Ayrıca fosfolipaz  $A_2$  aktivasyonu sonrası siklooksijenaz yolak ile prostoglandinler, lipooksijenaz yolak ile lökotrien B4 ve diğer araşidonik asit metaboliti olan tromboksan  $A_2$  meydana gelir. Tromboksan  $A_2$ , lökotrien B4 güçlü kemotaktik maddelerdir ve proteolitik enzimleri uyararak,  $O_2$  radikallerinin artmasına neden olurlar. Membran fosfolipidlerinin, fosfolipaz aracılığıyla parçalanmasına bağlı hücre bütünlüğü kaybolur. Ayrıca reperfüzyona bağlı dokuda nötrofil aktivasyonu ve birikimine sebep olur (53).

İskemiye bağlı hasar gören damar endotelin aracılığıyla nötrofil ve trombosit aktivasyonu olur. Ayrıca meydana çıkan kompleman 3a ve kompleman 5a aracılı nötrofil göçü SOR oluşmasına

neden olur. Oluşan SOR ise antiproteazları inaktive ederek lizozomlardan salgılanan proteolitik enzimler aracılığıyla membran hasarı oluşturur (Şekil 1.10) (54).



Şekil 1.10. İskemide membran hasarı (54)

#### 1.4.1.1.1. Serbest oksijen radikalleri (SOR)

Serbest radikal, hiç eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür ve oldukça reaktiftir. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transport sonrası oluşurlar. Serbest radikaller pozitif, negatif veya nötral yüklü olabilirler ve organik veya inorganik moleküller olabilirler (55).

#### Süper oksijen radikalleri (SOR) ve reaktif oksijen türleri

SOR biyokimyasında önemli olan maddeler O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>-</sup> ve geçiş metallerinin iyonlarıdır ancak en önemli serbest radikaller O<sub>2</sub>'den oluşan radikallerdir. O<sub>2</sub>'nin elektron

dağılımında iki tanesi eşlenmemiştir. Bu nedenle O<sub>2</sub> bazen diradikal olarak da değerlendirilir. O<sub>2</sub> bu özelliği sayesinde serbest radikallerle daha kolay reaksiyona girer (56). Tablo 1.2’de dokuda meydana gelen serbest radikaller listelenmiştir.

**Tablo 1.2. Serbest radikaller ve diğer reaktif O<sub>2</sub> bileşikleri (61).**

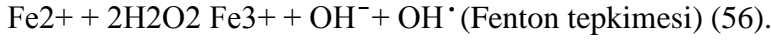
Serbest radikaller	Radikal olmayan reaktif O <sub>2</sub> bileşikleri	.SOR etkisi sonucu oluşan radikaller
Süperoksid (O <sub>2</sub> .)	Hidrojen peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Karbon merkezli radikaller (R.) Peroksil/Karboksil (ROO.) Alkoksil (RO.) Thiyl radikaller (RS.)
Hidroksil (OH <sup>•</sup> )	Singlet oksijen (O <sub>2</sub> )	
Hidroperoksil (HO <sub>2</sub> .)	Hipokloröz asit (HOCl)	
Nitrik oksid (NO.)	Peroksinitrit (ONOO.)	
Azot dioksit (NO <sub>2</sub> .)	Ozon (O <sub>3</sub> )	
	Lipid hidroperoksit (LOOH)	

1- Süperoksit radikali: Tüm aerobik hücrelerde O<sub>2</sub>'nin bir elektron olarak indirgenmesi sonucunda oluşur. Süperoksit radikali direkt etkiden ziyade H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olması sonucu hücreye zarar verir. Süperoksitin, serbest bir radikal olan NO ile birleşmesiyle reaktif oksijen türevi olan peroksinitrit oluşur. Fagositoz görevi yapan makrofaj, nötrofil ve monositler tarafından enzimatik olarak üretilirler (57).

2- Hidrojen peroksit: Moleküler O<sub>2</sub>'nin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması ile peroksit oluşur ve peroksit iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi oluşturur. Hidrojen peroksit membranlardan rahatlıkla geçebilen uzun süreli bir oksidandır. KAT enzimi aracılığıyla H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub>' ye yıkılır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bir serbest radikal olmamasına rağmen, reaktif O<sub>2</sub> türleri içine girerek serbest radikal oluşumunda önemli bir rolü vardır. Örneğin, süperoksid ile tepkimesi sonucu en reaktif ve zararlı serbest radikal olan OH<sup>•</sup> radikalini oluşturur. Buna Haber-Weiss tepkimesi adı verilir. Haber-Weiss tepkimesi, hem katalizörlü hem de katalizörsüz olarak gerçekleşir. Fakat katalizörsüz tepkime yavaş ilerler. Bu tepkime aşağıdaki gibidir;



Demir ile katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu tepkimede önce ferri demir ( $Fe^{3+}$ ) süperoksit enzimi ile ferro demire ( $Fe^{2+}$ ) indirgenir. Ardından ferro demir, Fenton reaksiyonu ile  $H_2O_2$ 'den hidroksil radikalleri üretilir. Bu tepkime aşağıdaki gibi ilerler;



Görüldüğü üzere süperoksit, hem  $H_2O_2$  kaynağı hem de geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisidir. İndirgenmiş geçiş metalleri (demir ve bakır) okside şekillerine göre  $H_2O_2$  ile birlikte daha reaktiftirler (58).

3- Hidroksil Radikali:  $H_2O_2$ 'nin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle (Fenton reaksiyonu) oluşur. Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalmasına bağlı hidroksil radikali oluşur ve yarılanma ömrü kısa olan güçlü reaktif bir  $O_2$  radikalidir (59).

4- Nitrik Oksit: Hemostatik olaylarda ve organizmanın savunma mekanizmalarında otokrin ve parakrin etkisi olan nitrik oksit makrofajlar, nötrofiller, hepatositler ve endotel hücrelerinde üretilir. En önemli işlevi dokularda interlökin-1 ve sitokinlerin benzeri etkileridir (60). Tümör hücrelerini, parazitleri, bakteri ve mantar hücrelerini öldürmede görev almasına rağmen yüksek düzeylerde normal hücreler üzerinde de toksik etkisi yapar. Süperoksit ile inaktifleşir ve Süperoksit Dismutaz (SOD) enzimi ile korunur. Bu bakımdan serbest radikal tutucu etkisi yanında yüksek düzeyde süperoksit ile güçlü bir oksidan olan peroksinitriti meydana getirir. Spontan olarak parçalanarak hidroksil radikali ve nitrojen oksit oluşur.

#### **1.4.1.1.2. Serbest oksijen radikallerinin etkileri**

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, Deoksinükleik Asit (DNA), karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklere etki ederler.

1- Membran lipidlerine etkileri (lipid peroksidasyonu): Lipidler serbest radikal hasarından en fazla etkilenen biyomoleküllerdir. Hücre membranında bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri

oluştururlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin ve kolesterolün oksidatif hasarlanmasına lipid peroksidasyonu denilmektedir. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu üç aşamada olur. Birinci aşamada; çoklu doymamış yağ asitlerinin metil grubuna serbest radikal saldırısı ile lipid molekülündeki alkilik hidrojen kopartılır ve eş zamanlı alkil radikali oluşur. Alkil radikali O<sub>2</sub> ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatabilen OH<sup>•</sup> radikalini oluşturur. İkinci aşamada; radikal membran lipidlerinin moleküler O<sub>2</sub> ile reaksiyona girmesi ile lipid peroksit radikalleri oluşur. Lipid peroksit radikalleri de hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerini sağlamakta ve kendileri de açığa çıkan H atomlarını alarak lipid peroksitlerine dönüşmektedir. Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle sona ermektedir. Bu ürünlerden biri olan malondialdehit (MDA) proteinlerin amino grubuna, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir. Sonuçta zincirler arası reaksiyon durmakta ve radikal olmayan ürün oluşmaktadır (62). MDA, yağ asidi oksidasyonunun özgün ya da kantitatif bir indikatörü değildir fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle benzerlik gösterir (63).

2- Proteinlere etkileri: Serbest radikallerin çift bağ ve tiyol içeren moleküllerle reaktivitesinin yüksek olmasından ötürü özellikle triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein aminoasitleri serbest radikal hasarına duyarlıdır. Yapısında veya katalitik aktivitesinde bu aminoasitler yer alan enzimler radikal etkisi ile inhibe olurlar. Ayrıca radikal etkisi ile sitoplazmik ve membran proteinlerinde çapraz bağlanmalar ve agregat oluşumu görülür. Normalde modifikasyonlara dirençli olan prolin, lizin gibi aminoasitler, O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve OH<sup>•</sup> radikallerinin etkisi ile nonenzimatik olarak hidroksilasyona uğrayabilirler (64).

3- Karbonhidratlara etkileri: Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler, DNA, ribonükleik asit ve proteinlere bağlanabilir ve çapraz bağ oluşturabilirler. Bağ dokusunun önemli bir mukopolisakkaridi olan hyalüronik asitin serbest radikallerle etkileşerek bağ dokusunun durağanlığının bozulmasına ve sıvının akışkanlığının kaybına neden olur (64).

4- Nükleik asitler ve DNA'ya etkileri: İyonize edici serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Sitotoksiste de hem nükleobaz modifikasyonuna hem de DNA'nın çift sarmal yapısının bozulmasına bağlıdır (65).

#### **1.4.1.2. Antioksidan savunma mekanizmaları**

SOR, oksijenin metabolize edilmesi sırasında sürekli olarak küçük miktarlarda üretilen oksijen metabolitleridir. Vücutta hem yararlı (enfeksiyöz ajanlara karşı savunma ve hücrel sinyal sistemlerinde görev alması), hem de zararlı (oksidatif stresi artırarak hücrel lipidlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vermesi) etkileri mevcuttur (66). Travma, iskemi veya enfeksiyon nedeniyle oluşabilecek doku hasarı sonrası birçok mekanizma ile oluşan SOR vücuttaki oksidatif stresi artırırlar (67). Antioksidanlar ise bu serbest radikallerle etkileşen ve onların yarattığı hasarı engelleyen maddelerdir. Antioksidanlar bu etkilerini oksidan maddelerin biyolojik hedeflere ulaşmasından önce bu maddelerle etkileşerek, zincirleme reaksiyonları önleyerek veya oksijenin daha yüksek reaktif maddelere aktivasyonunu önleyerek gösterirler (68).

Çeşitli kaynaklardan gelen serbest radikallere maruziyet nedeniyle organizmamızda bir seri savunma mekanizmaları gelişmiştir (69). Serbest radikaller nedeniyle oluşan oksidatif strese karşı savunma mekanizmaları önleyici mekanizmalar, tamir mekanizmaları, fiziksel savunmalar ve antioksidan mekanizmaları içerir. Enzimatik antioksidanlar Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GPx) ve katalazı içerirken, enzimatik olmayan antioksidanlar askorbik asit (C vitamini),  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini), glutasyon (GSH), karotenoidler, flavonoidler ve diğer antioksidanları içerir (66).

##### **1.4.1.2.1. Süperoksit dismutaz (SOD)**

Serbest radikallere karşı ilk savunma SOD enzimi ile olur. SOD,  $O_2\cdot$  radikalini metabolize ederek daha toksik hidroksil radikali oluşmasını bloklar.  $O_2\cdot$  radikalini  $H_2O_2$ 'ye ve moleküler  $O_2$ 'ye dönüştürür. Reaksiyon sonucu oluşan  $H_2O_2$  tarafından inhibe edilir (56).

Enzim metalloprotein yapıdadır. Ökaryotik hücrelerde dört ayrı şekli vardır.  $O_2\cdot$  molekülleri ile spontan dismutasyona uğrayabilir. Sulu ortamda hızlı şekilde kendiliğinden dismutasyona uğrayarak  $O_2$  ve  $H_2O_2$  oluşturur. SOD varlığı dismutasyon hızını  $10^4$  kat artırır. SOD,  $O_2\cdot$  radikalinin substratla tepkimeye girmesini ve  $OH\cdot$  gibi daha toksik moleküllerin

oluşmasını engeller. Organizmada oksidatif stresin ve dokuda  $pO_2$ 'nin arttığı durumlarda SOD enzim aktivitesi artmaktadır.

Hidrojen peroksit, Fenton reaksiyonu veya Haber-Weiss reaksiyonları ile çok daha reaktif olan  $OH \cdot$  radikali oluşturabilir. Oluşan  $H_2O_2$ 'e karşı ikinci savunma KAT ve GPx enzimleriyle sağlanır (70).

#### **1.4.1.2.2. Katalaz (KAT)**

KAT, tüm hücrelerde varolan ve yapısında bir hemoprotein içeren bir enzimdir. %20 sitoplazmada, %80 peroksizomlarda bulunur. Tetramerik yapıdadır ve her bir aktif merkezde bir hem grubu içerir.  $H_2O_2$ 'nin oluşum hızının arttığı durumlarda katalitik reaksiyonla iki molekül  $H_2O_2$ 'yi suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (63). Katalaz, tepkimede bir molekül  $H_2O_2$ 'ye  $e^-$  vericisi, diğerini de elektron alıcısı olarak kullanır.  $H_2O_2$  üretim hızı arttıkça KAT aktivitesi de artar ve glutatyon tükenmesini önler. KAT,  $O_2$ . tarafından inhibisyona uğrar (71).

#### **1.4.1.2.3. Glutatyon peroksidaz (GPx)**

Glutatyon sistemi, oksidatif hasarın azaltılmasında rol oynayan, serbest radikallerin hücre içinde detoksifikasyonunu sağlayan ve lipid peroksidasyonunu engelleyen en önemli endojen mekanizmalardandır. GPx enzimi, selenyuma bağlı sitoplazmik bir enzim olup  $H_2O_2$ 'yi detoksifiye ederek su ve okside glutatyonla dönüştürür. GPx'in antioksidan aktivitesini göstermesi, hücre içinde yeterli konsantrasyonda glutatyon redüktaz, GSH ve nikotinamid adenin dinükleotid bulunmasına bağlıdır (72).

#### **1.5. Alfa Lipoik Asit (ALA)**

ALA doğal olarak oluşan ve iki sülfür molekülü içeren kısa zincirli bir yağ asitidir (73). Düşük redoks potansiyeli ve benzersiz redüksiyon kapasitesi sayesinde reaktif oksijen türevlerinin yakalanmasında ve diğer antioksidanların okside formlarının redüksiyonunda görev alan ALA'ya bu yüzden 'antioksidanların antioksidanı' denilmektedir (74).

ALA'yı da içeren antioksidan ilaçlar patolojik süreçlerin başlamasını önleyebilir, yavaşlamasını sağlayabilir hatta sonrasında tamirde de görev alırlar. ALA metal şelasyonu, reaktif oksijen radikallerini yakalama, NF- $\kappa$ B transkripsiyon faktör aktivitesini düzenleyici etkisi, tamir

sistemlerindeki görevi ve ubikinon, C vitamini, E vitamini ve glutasyon gibi endojen antioksidanların rejenerasyonu yolu ile etki gösteren çok etkili bir antioksidandır (73, 75). ALA hem suda hem de yağda çözüldüğü için hayvanlardaki ve bitkilerdeki hücrel membranlar ve sitozolde çözünebilmektedir (76). Tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunan bu molekül enerji sentezinde görevli mitokondrial solunumsal enzimler olan pirüvat dehidrogenaz ve  $\alpha$ -keto-glutarat dehidrogenaz enzimlerinin temel kofaktörüdür (73). Açıl gruplarını bağlar ve onları bir enzim kompleksinden diğerine transfer eder. Bu arada Dihidrolipoik Asite (DHHLA) redükte olur, DHHLA daha sonra lipoamid dehidrogenaz ile NAD<sup>+</sup>'dan NADH oluşturarak okside olur (73).

Birçok deneysel çalışmada hem ALA hem de DHHLA'nın çeşitli formlarda oksidatif stres karşısında dokudaki antioksidan kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir (73). ALA'nın yapısını oluşturan 6,8-dithio-octanic acid molekülü direkt olarak ROT ile reaksiyona girerken, indirgenmiş formu olan DHHLA diğer endojen antioksidanlarla etkileşime girerek ve intrasellüler glutasyonu arttırarak etki eder (77).

Vücutta yüksek metabolik aktivite olan dokular yüksek oranda ALA içermektedir (73). Hayvanların özellikle böbrek, kalp ve karaciğer dokularında, ıspanak, brokoli ve patatesteki yüksek oranda bulunan endojen bir ajandır (78). Oral yoldan diyet desteği olarak yaygın kullanımı olan ALA'nın tedavide kullanılan intravenöz formu da bulunmaktadır. Oral olarak alındıktan sonra lipolizin olarak yüksek oranda emilir fakat karaciğer tarafından izomer ve formülüne bağlı olarak büyük oranda metabolize edilerek %20-38 oranında biyoyararlanım değerine ulaşır. Bu düşük biyoyararlanım nedeniyle ratlarda %50 ölümcül doz değerleri ağızdan 1130 mg/kg, intraperitoneal 200 mg/kg, subkutaneal 230 mg/kg ve intravenöz yolla 180 mg/kg olarak ölçülmüştür (73). Yapılan hayvan çalışmalarında ALA'nın dozunun %80'inin renal ekskresyon ile atıldığı gösterilmiştir (77).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda ALA'nın in vivo olarak; endojen antioksidan seviyelerinde artış sağladığı, T helper lenfositler üzerine olumlu etki gösterdiği ve lipid peroksidasyon ürünlerini azalttığı gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında ise eritrositlerdeki Na/K-ATPaz ve Ca-ATPaz aktivitelerini etkilediği, etanol plazma seviyesini düşürdüğü, lokomotor aktivite üzerine olumlu etki gösterdiği, hipokampal hücre hasarını azalttığı, beyindeki GSH seviyesini düşürdüğü, cilt enflamasyonunu azalttığı, sinir iletimini hızlandırdığı ve sinir kan akımını arttırdığı, katarakt

oluşumunu azalttığı, astımda havayollarındaki enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (73, 75). Bu etkileri nedeniyle AIDS, renal lithiazis, etanol intoksikasyonu, beyin iskemisi, felç, parkinson hastalığı, deri enflamasyonu, diabetik nöropati, radyasyon hasarı ve katarakt hastalığında prelinik çalışmalarda ve klinikte kullanılmaktadır (73, 74, 78). Oral olarak kullanılan ALA sindirim sisteminden kolayca emilir ve biyoyararlanımı iyidir (75, 77). Diabetik nöropatinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bu ilaçta önemli yan etki de görülmemiştir (75).

## 1.6. L-Karnitin

L-Karnitin, insan ve hayvanlarda başlıca karaciğerde sentezlenip kas dokusuna taşınmaktadır. Yaklaşık %98'i iskelet ve kalp kasında bulunur. Ayrıca, önemli bir bölümü beslenme ile alınabilmektedir. Bu sebeple vücutta L-Karnitin her zaman her iki kaynağın da karışımı şeklinde bulunur. Doğumdan itibaren 6. aydan sonra L-Karnitin düzeyi normal yetişkin düzeyine ulaşır. İnsan vücudu yaklaşık 20 mg/gün L-Karnitin üretmektedir. L-Karnitin sentezi; esansiyel amino asit olan lizin ve metiyoninine, demire, C vitaminine , B6 ve niasine ihtiyaç duymaktadır ve eksikliklerinde L-Karnitin sentezi azalmaktadır. Bu mikroelementlere duyduğu ihtiyaçtan dolayı L-Karnitin kolin ve a-lipoik asite benzeyen 'vitamin benzeri yapı' olarak da bilinmektedir. Bu sebeple yetersiz diyet, fizyolojik stres durumları ve bazı klinik olgularda eksojen L-Karnitin takviyesi gerekmektedir.

L-Karnitin, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında önemli rol oynamakta, kalp ve kasların normal fonksiyonunda L-Karnitine ihtiyaç duyulmaktadır. L-Karnitin; sperm motilitesini artırır ve infertilitede kullanılır. Ayrıca bağışıklık sistemi, hipertansiyon, diabet gibi birçok hastalığın tedavisinde destekleyici tedavi olarak kullanılmaktadır (79). Karnitinlerin serbest radikallere karşı membran stabilizasyonu ile hücre hasarını engelleyerek antioksidan özellikte olduğu, mitokondrial hasarı önleyerek enerji üretimini artırıp, serbest radikallerin geçişini de azalttığı gösterilmiştir (80). L-Karnitin güçlü antioksidan özellikte bir bileşiktir ve özellikle lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. Antioksidan etkilerinden ötürü oksidatif strese bağlı oluşan kronik hastalıkların engellenmesinde faydalı olduğu bilinmektedir (81). Karnitin'in, kalp kasında lipid esterlerinin birikimi ve lipid peroksidasyon ürünü malonyldialdehid (MDA) üretimini engelleyerek ATP sentezini artırdığı düşünülmektedir (82). Ayrıca, Radikal Oksijen Türlerinin (ROS) sentezini

hızlandıran Fe<sup>++</sup> ile kompleksler oluşturarak lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır (83). Yapılan çalışmalarda gençlere oranla yaşlı ratlardaki lipid peroksidasyonun arttığı, antioksidan etkiye sahip SOD, glutatyon ve katalaz, C ve E vitaminlerinin azaldığı ancak L-Karnitin takviyesi ile hasarın azaldığı gözlenmiştir (84, 85).

### **1.7. Bakteriye Translokasyon**

Bakteriyel translokasyon, barsağın bariyer görevinin ortadan kalkmasının ardından barsak içindeki canlı veya ölü mikroorganizmaların ve toksik ürünlerinin, karaciğer, dalak, Mezenterik Lenf Nodu (MLN) ve sistemik dolaşıma yayılması olarak tanımlanmaktadır. Yanık, açlık, mekanik intestinal obstrüksiyon, cerrahi, travma vb. gibi durumlarda barsak bariyer fonksiyonunun ve mukozal bütünlüğünün bozulması, bakterilerin absorpsiyonunu artırarak barsak dışına çıkmasına ve sistemik dolaşıma ulaşmasına sebep olmaktadır. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar bakteriyel translokasyonun ince barsak kaynaklı olduğunu göstermiştir (86, 87, 88, 89).

#### **1.7.1. Barsak florası**

Normal flora, mikroorganizmaların yerleşimine ve yayılımına karşı koruyucudur. Barsak florasındaki aerobik mikroorganizmaların anaeroplara oranı 1/1000'dir. Normal barsak florasında bulunan anaerobik bakterilerin içinde patojen olmayanların yanısıra insanda hastalık etkeni olabilen türler de mevcuttur. Bifidobacterium türleri ve Bacteroides fragilis'in 1 gr dışkıdaki miktarı 10<sup>10</sup>-10<sup>11</sup> kadardır. Buna karşın aerobik bakterilerden enterobakterilerin sayısı 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> dir. Barsak florasının %99'undan fazlasını anaerobik bakteriler oluşturmaktadır (90). Duodenumda anaerobik bakteri sayısı azdır. Jejunumda az sayıda anaerobik çomak şeklindeki bakteriler bulunsa da, florasını maya, laktobasil, alfa-hemolitik streptokok gibi fakültatif anaerobik gram(+) mikroorganizmalar oluşturur. Jejunumdan ileuma doğru ilerledikçe mikroorganizmaların tür ve sayılarında artış görülür. İleumun başlangıcında anaerobik ve aerobik organizmalar eşit sayıdadır.

### **1.7.2. Bakteriye translokasyon mekanizması**

Normal barsak florası patojen mikroorganizmaların barsakta kolonizasyonunu ve translokasyonunu kontrol eder. Bu olaya kolonizasyon direnci de denmektedir (90). Barsak mikroflorasının aşırı çoğalması, barsak bariyerinin bozulması ve konağın immünolojik durumu gibi nedenlerle normal floradaki mikroorganizmalar barsak dışına çıkarak bakteriyel translokasyona neden olur. Barsaktaki villuslar anaerobik bakterilerden oluşan biofilm ile örtülü mukus tabakası ile çevrelenmiştir. Bu başlıca enterobakterler olmak üzere, aerobik gram (-) enterik basillerin aşırı çoğalmasını engelleyerek patojen bakterilerin enterositlere yapışmasını önler. Enterik aerobik gram (-) bakterilerin artışı veya anaerobik mikrofloranın azalması bakteriyel translokasyona eğilimi artırır (91). Translokasyona uğrayan bakteriler intrasellüler patojenlerdir ve fagositoza karşı direnç gösterirler, lökositlerin içinde çoğalabilirler ve lökositlerin dışında da canlı kalabilirler. Anaerob bakteriler nadiren translokasyona neden olurlar. Bu anaerobların mukozada kolonize olarak epitelyuma bağlanamaması veya epitele bağlansalar bile fagositoza daha duyarlı olmaları ile açıklanmaktadır. *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve diğer enterobakterler, *Pseudomonas aeruginosa*, enterokok, laktobasiller, stafilokok cinsi bakteriler en sık translokasyona uğrayan bakterilerdir (92).

Gastrik asidite, pankreatikobiliyer sekresyon, intestinal immünolojik faktörler ve başlıca intestinal peristaltizm barsağın mikrobiyolojik dengesini koruyan endojen faktörlerdir (93).

### **1.7.3. Bakteriye translokasyona karşı savunma mekanizmaları**

- 1- Fiziksel savunma mekanizması: Epitel tabakası ve intestinal peristaltizmdir.
- 2- Sekretuar savunma mekanizması: Mide asiditesi, safra asitleri ve safra tuzları, mukus yapımı ve proteolitik enzimlerdir.
- 3- Bakteriye savunma mekanizmaları: Bakteriye antagonizma ve kolonizasyon rezistansı.
- 4- İmmunolojik savunma mekanizmaları: Sekretuar Immunoglobulinler (Ig), makrofajlar ve Polimorfonükleer Lökositler (PMNL).

## **Barsak bariyeri**

Barsak bariyeri patojen mikroorganizmalara ve toksik ürünlere karşı savunmada önemli bir yere sahiptir. Barsağın hücresel bariyerini; kolumnar epitel hücrelerinden meydana gelen katman, Goblet hücreleri, lenfositler ve M hücreleri meydana getirir. Sağlam epitelyum hücre yapısının, fonksiyonunun ve sıkı bağlantılarının bozulmaması bakteriyel translokasyonu engeller.

## **Barsağın immünolojik bariyeri**

Peyer plakları, lenf folikülleri, lamina propria lenfositleri, mezenterik lenfoid hücreler ve IgA'dan oluşur. Antijenik uyarı sonrasında oluşan T ve B lenfositler peyer plaklarından ayrılarak mezenter lenf nodlarına, oradan da lenfatikler aracılığı ile vücudun çeşitli bölgelerine giderler. İntestinal lümeneye IgA sekresyonu, bakteriyel invazyona karşı ilk savunmayı yaparak lokal immunitenin translokasyonu engellemesini sağlar. Bunun tersine IgG ve IgM fagositoza yol açarak bakteri translokasyonunu hızlandırmaktadır (87, 88, 94, 95).

Bakteriyel translokasyonun meydana gelmesi için bazı fizyolojik mekanizmaların hasar görmesi gerekmektedir :

**1-** Barsağın patojen olmayan anaerobik bakterilerce kolonizasyonu diğer bakterilerin mukozaya bağlanmasını engeller ve bakteriyel çoğalmayı azaltır. Antibiyotik kullanımı, intestinal staz ve beslenme değişikliği sonucu barsak florasının içeriğindeki değişimler translokasyon ile sonuçlanır (95).

**2-** Barsağın mukozası ve mukus tabakası koruyucu bariyer için yeterlidir. Barsak kanlanmasının bozulması, hemorajik şok, Total Parenteral Nutrisyon (TPN) gibi durumlarda barsak mukozasında atrofi meydana gelebilir ve barsak bütünlüğü bozulabilir (95).

**3-** İmmün sistemin baskılandığı hallerde mikroorganizmalar fagositozdan kaçıp transloke olabilirler (95, 96).

**4-** Çeşitli kemoterapötikler ve steroidler bakteriyel translokasyonu artırır. Timusu alınan ratlarda MLN'ye %50 translokasyon tespit edilmiştir ve T lenfositlerin translokasyondaki rolünü göstermiştir (95, 96).

#### 1.7.4. İskemi/reperfüzyon hasarında bakteriyel translokasyon

İskemi ve hemorajik şok barsakta mukozal hasar yaparak bakteriyel translokasyona sebep olur (97, 98, 99, 100, 101, 102, 103). Diğer dokularda olduğu gibi barsaklarda da oksijenin ani düşüşü, ATP'nin yıkılarak ADP (adenozin difosfat) ve AMP (adenozin monofosfat) olarak bilinen difosfo ve monofosfo derivelerine dönüşmesine neden olur. Mukoza içindeki enerji metabolizmasının bozulması, yüzey koruyucu müküs yapımını baskılar. Hasarın şiddetine bağlı olarak barsak villuslarının uç kısımlarında geçici olarak dökülme ya da yaygın hemorajik nekroz ve sonuçta barsak mukozasında dökülme görülür. Ancak iskemide sadece hipoksi değil aynı zamanda reperfüzyon da mukozal hasara eşlik eder. AMP hücre dışına geçerek hipoksantine dönüşür. Aynı anda Ksantin Dehidrojenaz (XDH) Ksantin Oksidaza dönüşür (XO). Bu olaya dehidrojenaz/oksidaz (D/O) dönüşümü denir. Rat barsağı XDH yönünden zengindir ve bu nedenle D/O dönüşümü hızlıdır. Ancak doku oksijenize kanla reperfüze olduğunda, XO hipoksantini ksantine dönüştürür ki, bu ürün de gelen oksijenle etkileşerek mukozal hasardan sorumlu agresif O<sub>2</sub> radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu olaylar zincirine iskemi/reperfüzyon sendromu ya da İRS denir. Oksijen radikallerinin barsak mukozasında İRS'ye bağlı hasar meydana getirdikleri iyi bilinmektedir. XO tarafından hipoksantin ksantine dönüşümü olayında meydana gelen O<sub>2</sub> radikallerinin kaynağının PNL (polimorf nüveli)'ler olduğu düşünülmektedir. İskemi sırasında PNL'ler barsak mukozasında hızla çoğalarak endotele tutunur ve permeabilite artışına neden olur. Barsak reperfüzyonundan 15 dakika sonra akciğerlerde de gösterilebilen bu olay, bir oksijen radikal temizleyicisi olan Süperoksit Dismutaz (SOD), ya da PNL'lerin uygun antikorlarla normalin % 10'unun altına düşürülmesiyle baskılanabilmektedir (103).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Yaptığımız çalışma randomize kontrollü hayvan deneyidir. Çalışma protokolü için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK.1). Deneyler Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapılmıştır.

Otuz beş adet yaklaşık 250-300 gram ağırlığında 2-4 aylık Wistar-Albino cinsi erkek rat kullanılmıştır. Çalışma süresince tüm hayvanların 22-24<sup>0</sup>C ısı ve %45-50 nemli odalarda, 12 saatlik zaman dilimlerinde aydınlık-karanlık döngüsünde tutularak, suya ve yiyeceğe serbestçe ulaşabilmeleri sağlanmıştır. Gruplar randomize edilmiş ve ratlar 1 den 35'e kadar numaralandırılmıştır.

İntra Muskuler (İM) olarak 90 mg/kg ketamin (Ketalar; Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul -Türkiye) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun; Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. İstanbul - Türkiye) verilerek genel anestezi sağlanmıştır. Solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve vücut ısıları sürekli monitörize edilmiştir. Her bir grupta 7 adet rat olacak şekilde;

- Sham grubu,
- Mezenter İskemi grubu,
- ALA + Mezenter iskemi grubu,
- L-Karnitin + Mezenter İskemi grubu,
- ALA + L-Karnitin + Mezenter İskemi grubu,

olmak üzere 5 grup oluşturulmuştur.

Oral yoldan alınan ALA biyoyararlanımının %20-38 arasında olduğu gösterilmiştir. Bu düşük biyoyararlanımdan dolayı çalışmamızda intraperitoneal yoldan uygulama yapılmasına karar verilmiştir. ALA dozuyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. ALA'nın etkilerini incelemek amacıyla genellikle 100-800 mg arasındaki dozlar tercih edilmiştir (104). ALA'nın LD50 dozunun ratlarda intravenöz 400-500 mg/kg, köpeklerde oral 400-500 mg/kg olduğu tespit edilmiştir. Köpeklerde karaciğer enzim düzeylerine göre en düşük yan etki dozunun 121 mg/kg/gün olduğu saptanmıştır

(105). Yapılan bir başka çalışmada 45 dk iskemi ve 60 dk reperfüzyon öncesi 100 mg/ kg ALA uygulamasının karaciğerdeki oksidatif hasarı engelleyebileceği tespit edilmiştir (106). Yine yapılan bir çalışmada 100mg/kg ALA ve 100mg/kg L-Karnitin uygulanarak 60 dk iskemi ve 30 dk reperfüzyon yapılan karaciğer hasarında oksidatif stres üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (107). Barsak reperfüzyon hasarında L-Karnitin üzerine yapılan bir çalışmada ratlara 200mg/kg İV L-Karnitin uygulanmış ve sonuçlar oldukça anlamlı çıkmıştır (108).

Tüm bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda ratlara 45 dk mezenter iskemi (bulldog klemp ile SMA kapatılmıştır) ve 60 dk mezenterik reperfüzyon (bulldog klemp açılmıştır) şeklinde iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturulmuştur. İskemiden 30 dk önce intraperitoneal yoldan 100 mg/kg ALA, 200 mg/kg L-Karnitin uygulanmıştır.

**Grup 1.** Sham grubu (n=7): Ratlara sadece anestezi verilmiştir, mezenter iskemi oluşturulmamıştır. İşlem sonrası kan ve intestinal doku (ileum), karaciğer, mezenterik lenf nodları, dalak doku örnekleri alınmış, patolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak incelenmiştir.

**Grup 2.** Mezenter iskemi grubu (Mİ) (n=7): 45 dk'lık mezenter iskemi ve ardından 60 dk'lık reperfüzyon oluşturulmuş, sonrasında kan, mezenterik lenf nodu, karaciğer örneği, dalak örneği ve intestinal doku (ileum) örnekleri alınmış, patolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak incelenmiştir.

**Grup 3.** ALA + Mezenter iskemi grubu (ALA+Mİ) (n=7): Bu grupta mezenter iskemi oluşturulmadan 30 dk önce 100mg/kg ALA intraperitoneal uygulanmıştır. 45 dk'lık mezenter iskemi ve ardından 60 dk'lık reperfüzyon oluşturulmuş, sonrasında kan ve intestinal doku (ileum), karaciğer, mezenterik lenf nodları, dalak doku örnekleri alınmış, patolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak incelenmiştir.

**Grup 4.** L-Karnitin + Mezenter iskemi grubu (L-K + Mİ) (n=7): Bu grupta mezenter iskemi oluşturulmadan 30 dk önce 200mg/kg L-Karnitin intraperitoneal uygulanmıştır. 45 dk'lık mezenter iskemi ve ardından 60 dk'lık reperfüzyon oluşturulmuş, sonrasında kan ve intestinal doku (ileum), karaciğer, mesenterik lenf nodları, dalak doku örnekleri alınmış, patolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak incelenmiştir.

**Grup 5.** ALA + L-Karnitin + Mezenter iskemi grubu (ALA + L-K + Mİ) (n=7): Bu grupta mezenter iskemi oluşturulmadan 30 dk önce 100mg/kg ALA ve 200mg/kg L-Karnitin intraperitoneal uygulanmıştır. 45 dk'lık mezenter iskemi ve ardından 60 dk'lık reperfüzyon oluşturulmuş, sonrasında kan ve intestinal doku (ileum), karaciğer, mesenterik lenf nodları, dalak doku örnekleri alınmış, patolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak incelenmiştir.

## **2.1. Histopatolojik İnceleme**

Her bir grupta 7 adet rat bulunan; 5 ayrı çalışma grubuna ait toplam 35 adet barsak dokusu, her biri doku miktarının en az 10 katı kadar hacimde %10'luk formaldehit içeren ayrı ayrı saklama kaplarında, uygun şekilde kodlanarak, histopatolojik değerlendirmeleri yapılmak üzere Tıbbi Patoloji bölümüne gönderilmiştir. Çeşme suyu altında yapılan barsak lümeni temizliğinin ardından ait oldukları formaldehit dolu doku kaplarında 1 gün süreyle fiksasyona bırakılmıştır.

Ertesi gün yapılan makroskobik değerlendirmenin ardından her bir rata ait barsak dokusu, bütünlüğü bozulmadan önce (Nikon D 3100) fotoğraf makinesiyle fotoğraflanmıştır. Her bir rata ait barsak segmentinden 1 cm aralıklarla 4-5 mm kalınlığında örnekler alınarak takip kasetlerine konulmuştur. Normalden daha dilate veya oblitere görünen alanlar ile doku bütünlüğünün bozulduğu alanlardan daha sık örnekleme yapılmıştır. Her bir rat için en az 10 farklı barsak segmentinden kesitler elde edilmiştir.

Doku takip cihazında (Leica ASP 300S) %60, %70, %80, %90 ve %96'luk alkol, 3 kez ksilol, ksilol-parafin, parafin (46 derecede eritilmiş) ve sert parafinde (58 derecede eritilmiş) 120 dakika bekletildikten sonra, doku gömme cihazında (Leica EG 1160) parafin bloklara gömülmüştür. Elde edilen parafin bloklar oda sıcaklığında sertleştikten sonra buzdolabında +4 derecede bekletilmiştir. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Leica RM 2255) ile alınan 5 mikron kalınlığındaki kesitler etüvde kurutulduktan sonra Hematoksilen&Eozin yöntemi ile (Leica Auto Stainer XL) boyamaları yapılmıştır. Üzerlerine lamelleri yapıştırılarak değerlendirmeye hazır hale getirilmiştir.

Kesitler (Leica DM 200 LED) binoküler başlıklı ışık mikroskobunda değerlendirilmiştir. Infinity Analiz 1 marka görüntü analiz sistemi ile gerekli görülen dokular fotoğraflanarak dijital ortama aktarılmıştır.

Her bir grupta tüm ratlara ait dokular ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Her bir rata ait barsak dokusundaki hasar incelenmiştir. Lamina propria'daki lenfoplazmositer infiltrasyon, ödem, konjesyon, ülser ve villöz atrofi ayrı ayrı değerlendirilerek skorlanmıştır.

Chiu ve ark. tarafından yayınlanan ve ince barsakta iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası mukozal dejenerasyonun değerlendirilmesinde kullanılan nümerik skora sistemi olan 'Chiu Sınıflaması' yapılmıştır (Tablo 2.1). Her bir rata ait barsak doku kesitlerinin tamamı incelenmiştir. Birden fazla skora sahip dokuların varlığında en yüksek skor o rat için 'Chiu Skoru' kabul edilmiştir.

**Tablo 2.1. İnce barsağın histopatolojik değerlendirilmesi, Chiu skoru**

<b>SKOR</b>	<b>BULGU</b>
<b>0</b>	Normal mukozal villuslara sahip dokular
<b>1</b>	Kapiller konjesyonla birlikte villus üst uçlarında subepitelyal ayrılmalar bulunan dokular
<b>2</b>	Subepitelyal ayrılmaların mukoza epitelini yukarı doğru ittiği orta yoğunluktaki görünüme sahip dokular
<b>3</b>	Subepitelyal ayrılmaların büyük oranda gözlendiği villus boyunca mukozal epitelin yukarı itildiği villus uçlarında deformasyonların izlendiği dokular
<b>4</b>	Villus deformasyonunun lamina propria'ya kadar uzandığı belirgin konjesyon gösteren kapillerin izlendiği dokular
<b>5</b>	Doku bütünlüğünün bozulduğu lamina propria'da yaygın ülserin ve hemorajinin izlendiği dokular

## 2.2. Biyokimyasal İnceleme

V. portadan kan ve intestinal doku (ileum) örnekleri alınmıştır. Alınan intestinal doku (ileum) örneğinden Malondialdehit (MDA), V. porta'dan alınan kan örneklerinde Total Antioksidan Durum (TAS), Total Oksidan Durum (TOS) parametreleri Rel Assay kitleri ile çalışılmıştır.

## 2.3. Mikrobiyolojik İnceleme

MLN, KC, Dalak ve İleum 1 ml'lik broth besiyeri içerisine konularak homojenize edilmiştir. Hazırlanan bu homojenizatlar Kanlı ve Eosin Metilen Blue (EMB) agara ekilerek 24-48 saat 37 °C'de inkübe edilmiştir.

Grup I Sham grubu: KC, Dalak, MLN ve İleumda mikroorganizma üremesi gözlenmemiştir. Bu sonuç deney ortamı ve metoda bağlı olarak herhangi bir kontaminasyon olmadığını göstermiştir.

Grup 2, 3, 4 ve 5'e ait KC, Dalak, MLN ve İleumda üreme gözlenmiştir. Üreyen mikroorganizmalar ekim yapılan Kanlı agar ve EMB agardaki koloni morfolojileri, pigment oluşturmaları, hemoliz oluşturma özellikleri, gram boyama özellikleri ve mikroskopik görüntüleri yönünden incelenerek değerlendirilmiştir. Gram negatif bakterilerin identifikasyonuna oksidaz testi, biyokimyasal özellikleri, laktoz kullanıp kullanmamalarına göre; Gram pozitif bakteriler ise katalaz, koagülaz test pozitiflikleri, optokin duyarlılığı, PYR testi, basitrasin duyarlılığı ve mannitol salt agardaki üreme özelliklerine göre cins ve tür düzeyinde tanımlanmıştır.

## 2.4. İstatistiksel İnceleme

Grupların TAS, TOS, MDA ve TOS/TAS değerleri arasındaki farklar, veriler normal dağılım göstermediğinden, non-parametrik yöntemler ile karşılaştırılmıştır. Çoklu grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırmaları için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplara ve dokulara göre mikroorganizma üremeleri çapraz tablolar ile özetlenmiştir. Mikroorganizma açısından gruplar ve dokular arasındaki bağ ayrı ayrı Ki-Kare testleri ile test edilmiştir. Histopatolojik açıdan grupların Chiu skorlaması arasındaki farklar,

veriler normal dağılım göstermediğinden, non-parametrik yöntemler ile karşılaştırılmıştır. Çoklu grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırmaları için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Veri analizi için SPSS 22.0 programı kullanılmış, istatistiksel testler  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde gerçekleştirilmiştir.



### 3. BULGULAR

#### 3.1. Biyokimyasal Analizler

Her bir gruba ait veri dağılımları özet istatistikler (Tablo 3.1) ve kutu-çizgi grafikleri (Şekil 3.1 - 3.4) ile özetlenmiştir.

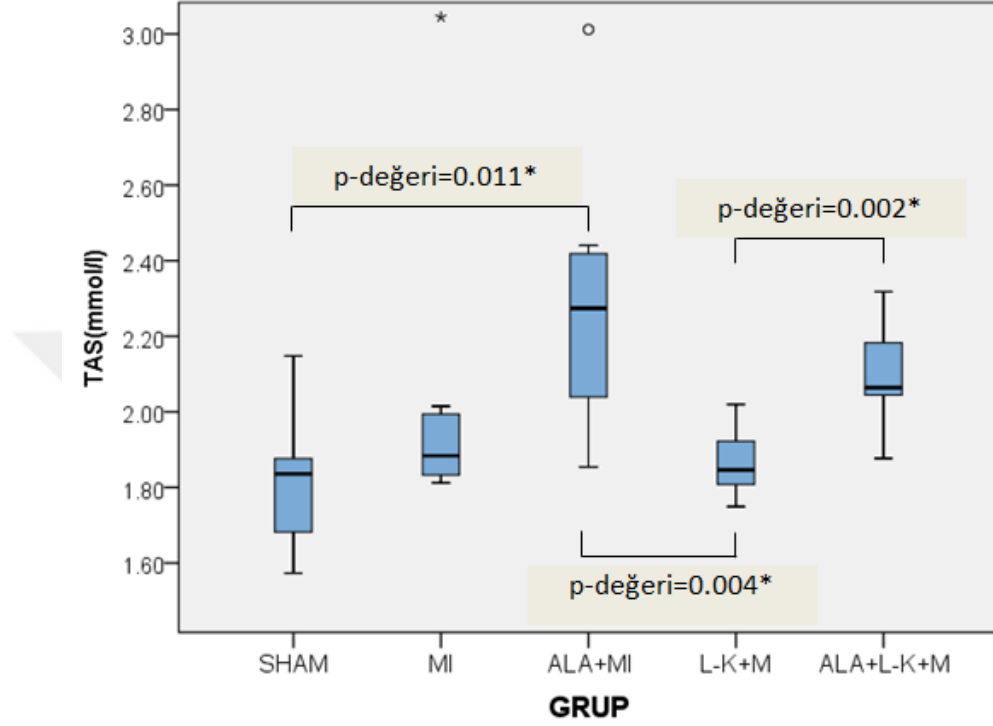
TAS, TOS, MDA ve OSİ (TOS/TAS) biyokimyasal parametreler Tablo 3.1'de gösterilmektedir. Ayrıca tüm parametrelerin gruplara göre ortalamaları, standart sapmaları (SS) ve değer aralıkları (en küçük değer-en büyük değer) verilmiştir. Her bir parametre ayrı ayrı gruplara göre değerlendirilmiş ve bulgular grafikler ile sunulmuştur.

**Tablo 3.1. Grupların TAS, TOS, MDA ve TOS/TAS değerlerine ait ortalamalar, standard sapmalar (SS) ve değer aralıkları (en küçük değer – en büyük değer).**

GRUP	Parametre	TAS	TOS	MDA	OSİ
		(mmol/l)	( $\mu$ mol/l)	(nmol/mg)	(TOS/TAS)
SHAM	Ortalama (SS)	1.81 (0.18)	31.92 (17.52)	7.95 (5.90)	17.13 (7.93)
	Değer aralığı	1.57 - 2.15	12.13 - 57.94	1.63 - 19.54	7.24 - 29.14
Mİ	Ortalama (SS)	2.05 (0.44)	38.22 (41.96)	12.33 (6.51)	16.37 (12.19)
	Değer aralığı	1.81 - 3.05	16.12 - 132.89	1.52 - 19.82	8.80 - 43.64
ALA+Mİ	Ortalama (SS)	2.29 (0.38)	29.35 (21.12)	12.40 (3.89)	12.17 (6.19)
	Değer aralığı	1.85 - 3.01	15.59 - 76.42	7.50 - 17.12	7.75 - 25.37
L-K+Mİ	Ortalama (SS)	1.86 (0.10)	25.97 (8.23)	11.41 (4.94)	13.85 (3.93)
	Değer aralığı	1.75 - 2.02	18.85 - 43.70	5.43 - 18.87	10.27 - 21.97
ALA+L-K+Mİ	Ortalama (SS)	2.10 (0.14)	19.53 (6.65)	10.11 (6.01)	9.22 (2.80)
	Değer aralığı	1.88 - 2.32	10.11 - 31.93	4.09 - 18.11	4.95 - 14.25

### 3.1.1. TAS değeri bulguları

TAS değeri bakımından grupların aldığı değerlerin dağılımı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan ikili farklar aşağıda Grafik 3.1’de verilmiştir.

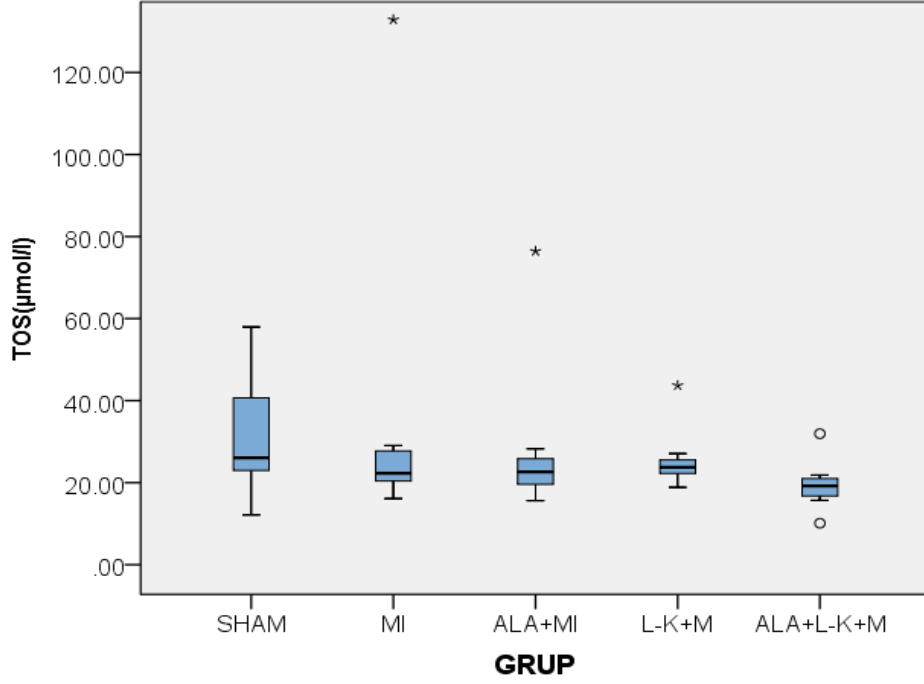


**Grafik 3.1. Gruplara göre TAS değeri ve 0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan ikili karşılaştırmaya ait p-değerleri.**

TAS değeri için en büyük değer 3,05 mmol/l ile Mİ grubunda, en küçük değer ise 1,57 mmol/l ile Sham grubunda gözlenmiştir. Ancak gruplara göre ortalama değerlere bakıldığında en yüksek ortalama 2,29 mmol/l ALA + Mİ grubunda iken; en düşük ortalama 1,81 mmol/l ile Sham grubunda elde edilmiştir. İkili farklara bakıldığında, ALA+Mİ ile Sham grubu (p-değeri=0.011), ALA+Mİ ile L-K+Mİ grubu (p-değeri=0.004) ve L-K+Mİ ile ALA+L-K+Mİ grubu (p-değeri=0.002) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer ikili gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

### 3.1.2. TOS değeri bulguları

TOS değeri bakımından grupların aldığı değerlerin dağılımı Grafik 3.2’de verilmiştir.

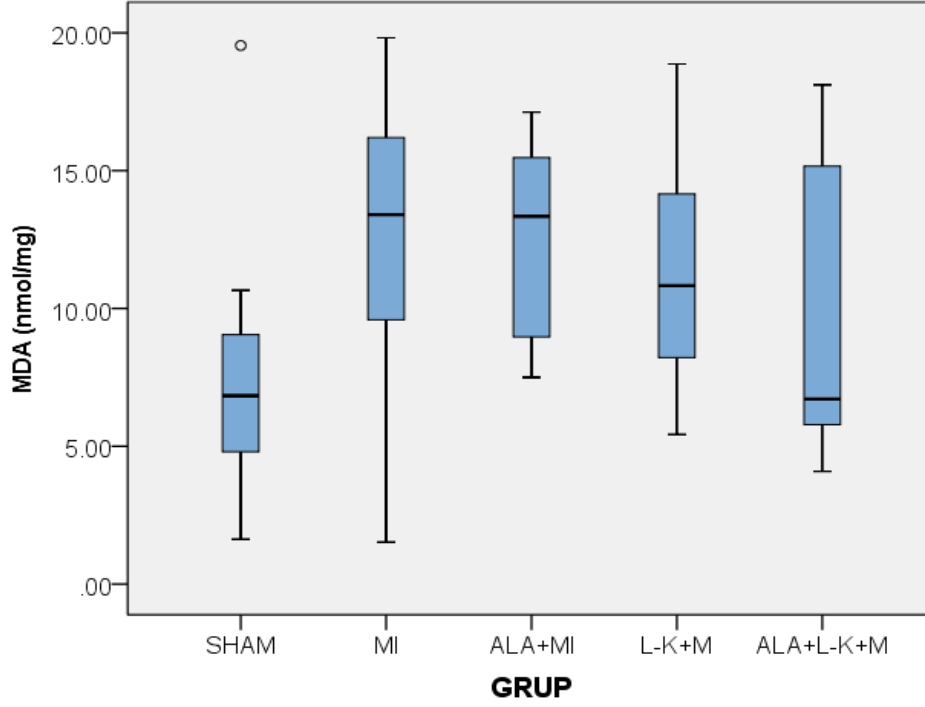


Grafik 3.2. Gruplara göre TOS değerleri

TOS değeri için en büyük değer 132,89 µmol/l ile Mİ grubunda iken; en küçük değer 10,11 µmol/l ile ALA + L-K + Mİ grubunda elde edilmiştir. Gruplara göre ortalama değerler incelendiğinde en yüksek ortalama 38,22 µmol/l ile Mİ grubunda iken; en düşük ortalama değer 19,53 µmol/l ile ALA + L-K + Mİ grubunda elde edilmiştir. Ancak istatistiksel testler ile gruplar arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir.

### 3.1.3. MDA değeri bulguları

MDA değeri bakımından grupların aldığı değerlerin dağılımı Grafik 3.3'te verilmiştir.

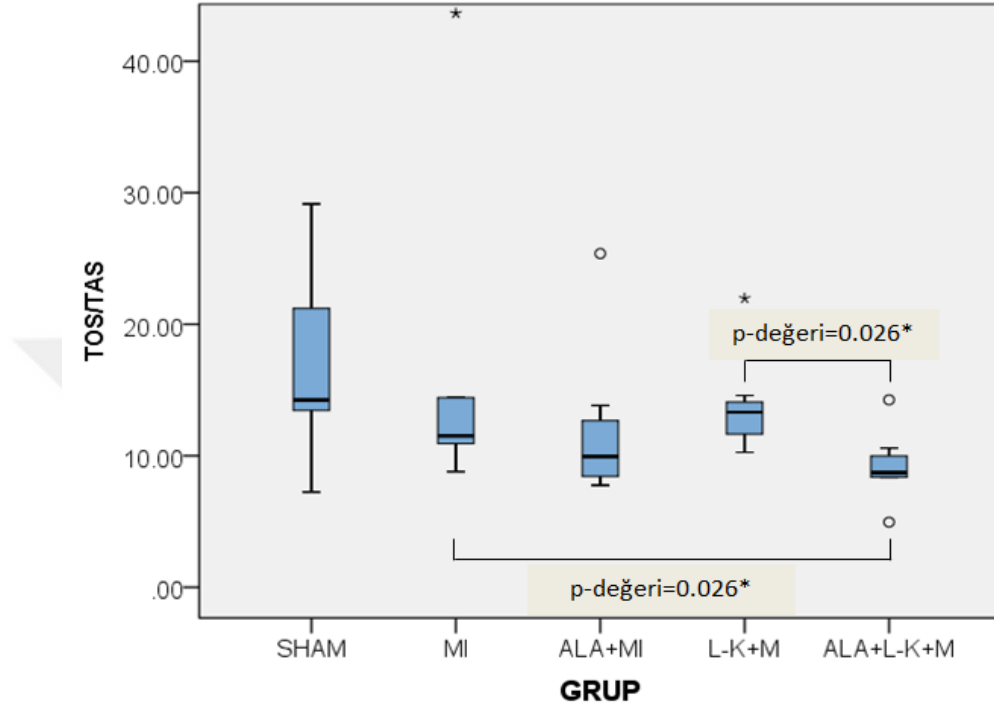


**Grafik 3.3. Gruplara göre MDA değeri**

MDA değeri için en büyük değer 19,82 nmol/mg ile Mİ grubunda iken; en küçük değer 1,52 nmol/mg ile yine Mİ grubunda elde edilmiştir. Gruplara göre ortalama değerler incelendiğinde en yüksek ortalama 12,40 nmol/mg ile ALA + Mİ grubunda elde edilirken; en düşük ortalama 7,95 nmol/mg ile Sham grubunda gözlenmiştir. Ancak istatistiksel testler ile gruplar arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir.

### 3.1.4. OSİ (TOS/TAS) değeri bulguları

OSİ (TOS/TAS) değeri bakımından grupların aldığı değerlerin dağılımı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan ikili farklar Grafik 3.4'te verilmiştir.



**Grafik 3.4. Gruplara göre TOS/TAS değeri ve 0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan ikili karşılaştırmaya ait p-değerleri.**

OSİ (TOS/TAS) değeri için en büyük değer 43,64 ile Mİ grubunda, en küçük değer 4,95 ile ALA + L-K + Mİ grubunda gözlenmiştir. Gruplara göre ortalama değerler incelediğinde en yüksek ortalama 17,13 ile Sham grubunda, en düşük ortalama ise 9,22 ile ALA + L-K + Mİ grubunda elde edilmiştir. İkili farklara bakıldığında, Mİ ile ALA+L-K+Mİ grubu (p-değeri=0.026) ve L-K+Mİ ile ALA+L-K+Mİ grubu (p-değeri=0.026) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

### 3.2. Mikrobiyolojik Analizler

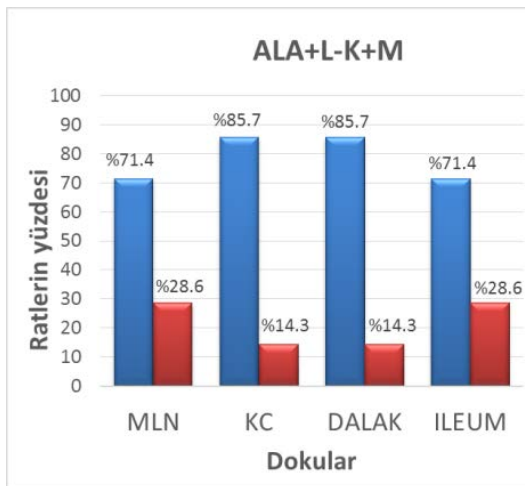
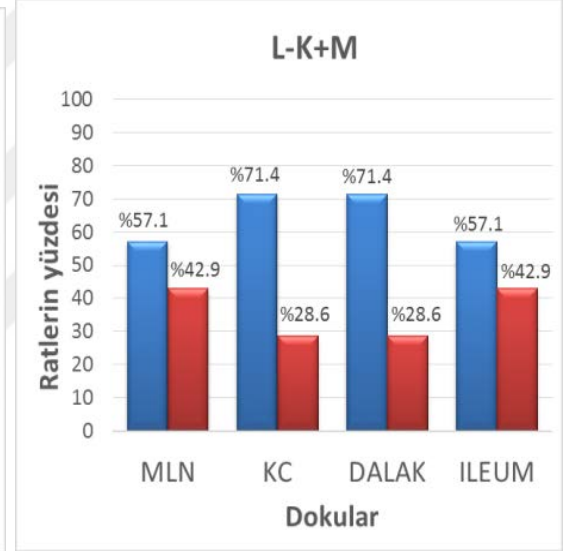
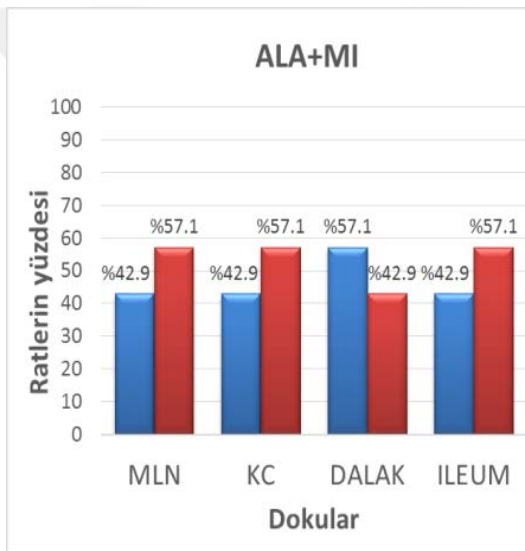
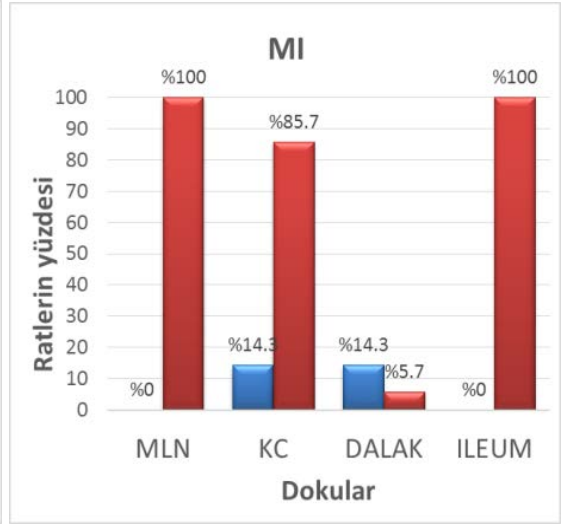
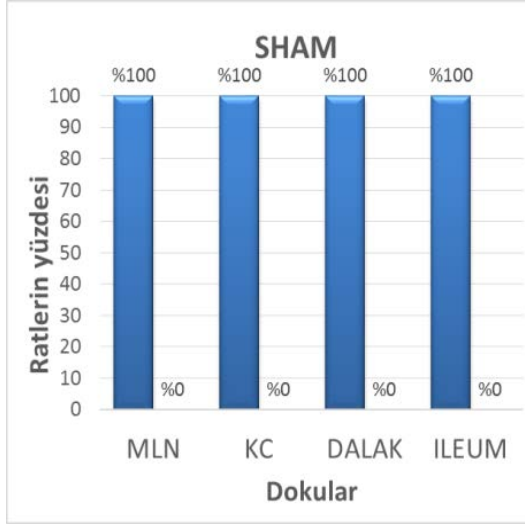
Gruplara ve dokulara göre mikroorganizma üremeleri çapraz tablo ve sütun grafikler ile özetlenmiştir.

Tablo 3.2’de ve Grafik 3.5’te dokulardaki mikroorganizma üremeleri her bir grup için ayrı ayrı verilmiştir. Buna göre, Sham grubunda hiçbir dokuda mikroorganizma üremesi gözlenmemiştir. Mİ grubunda, ratların %92,9’unda mikroorganizma üremesi gözlenmiştir. Dokulara ayrı ayrı bakıldığında ise, Mİ grubunda MLN ve İleum dokularında ratların tamamında, KC ve dalak dokularında ratların %85,7’sinde mikroorganizma üremesi saptanmıştır. ALA+Mİ grubunda, ratların %53,6’sında mikroorganizma üremesi gözlenmiştir. Dokulara ayrı ayrı bakıldığında ise, ALA+Mİ grubunda MLN’de %57,1, İleumda %57,1, karaciğerde %57,1, dalakta %42,9 mikroorganizma üremesi saptanmıştır. L-K+Mİ grubunda, ratların %35,7’sinde mikroorganizma üremesi gözlenmiştir. Dokulara ayrı ayrı bakıldığında ise, L-K+Mİ grubunda MLN’de %42,9, İleumda %42,9, karaciğerde %28,6 ve dalakta %28,6 mikroorganizma üremesi saptanmıştır. ALA+L-K+Mİ grubunda, ratların %21,4’ünde mikroorganizma üremesi gözlenmiştir. Dokulara ayrı ayrı bakıldığında ise, ALA+L-K+Mİ grubunda MLN’de %28,6, ileumda %28,6, karaciğerde %14,3, dalakta %14,3 mikroorganizma üremesi saptanmıştır. Üreme gözlenen tüm kültürlerde en sık izole edilen bakterilerin sırası ile *Eschericia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterococcus sp.*, *Koagülaz Negatif Stafilokoklar (Staphylococcus sp.)* ve *Proteus sp.* olduğu görülmüştür.

Ki-Kare testleri gruplar ile mikroorganizma üremesi arasında bağ olduğunu (p-değeri<0.001) ancak dokular ile mikroorganizma üremesi arasında bağ olmadığını göstermiştir (p-değeri=0.680). Grafik 3.5’te farklı dokulardaki mikroorganizma üremesi her bir ilaç grubu için ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Bu sayede dokulardaki mikroorganizma üremesinin ilaç gruplarına göre farklılaşıp farklılaşmadığı izlenmiştir. Grafik 3.5’te görüldüğü gibi tüm dokular açısından en çok mikroorganizma üremesi Mİ grubunda gerçekleşmiştir. Mİ grubunu sırasıyla ALA+Mİ, L-K+Mİ, ALA+L-K+Mİ ve Sham grupları izlemiştir.

**Tablo 3.2. Her bir ilaç grubundaki mikroorganizma üremesinin dokulara göre dağılımı**

Grup	Doku	Oran	Mikroorganizma Üremesi		Toplam
			Yok	Var	
SHAM	MLN	Sayı Yüzde (%)	7 100.0%	0 0.0%	7 100.0%
	KARACİĞER	Sayı Yüzde (%)	7 100.0%	0 0.0%	7 100.0%
	DALAK	Sayı Yüzde (%)	7 100.0%	0 0.0%	7 100.0%
	ILEUM	Sayı Yüzde (%)	7 100.0%	0 0.0%	7 100.0%
	TOPLAM	Sayı Yüzde (%)	28 100.0%	0 0.0%	28 100.0%
Mİ	MLN	Sayı Yüzde (%)	0 0.0%	7 100.0%	7 100.0%
	KARACİĞER	Sayı Yüzde (%)	1 14.3%	6 85.7%	7 100.0%
	DALAK	Sayı Yüzde (%)	1 14.3%	6 85.7%	7 100.0%
	ILEUM	Sayı Yüzde (%)	0 0.0%	7 100.0%	7 100.0%
	TOPLAM	Sayı Yüzde (%)	2 7.1%	26 92.9%	28 100.0%
ALA+Mİ	MLN	Sayı Yüzde (%)	3 42.9%	4 57.1%	7 100.0%
	KARACİĞER	Sayı Yüzde (%)	3 42.9%	4 57.1%	7 100.0%
	DALAK	Sayı Yüzde (%)	4 57.1%	3 42.9%	7 100.0%
	ILEUM	Sayı Yüzde (%)	3 42.9%	4 57.1%	7 100.0%
	TOPLAM	Sayı Yüzde (%)	13 46.4%	15 53.6%	28 100.0%
L-K+Mİ	MLN	Sayı Yüzde (%)	4 57.1%	3 42.9%	7 100.0%
	KARACİĞER	Sayı Yüzde (%)	5 71.4%	2 28.6%	7 100.0%
	DALAK	Sayı Yüzde (%)	5 71.4%	2 28.6%	7 100.0%
	ILEUM	Sayı Yüzde (%)	4 57.1%	3 42.9%	7 100.0%
	TOPLAM	Sayı Yüzde (%)	18 64.3%	10 35.7%	28 100.0%
ALA+L-K+Mİ	MLN	Sayı Yüzde (%)	5 71.4%	2 28.6%	7 100.0%
	KARACİĞER	Sayı Yüzde (%)	6 85.7%	1 14.3%	7 100.0%
	DALAK	Sayı Yüzde (%)	6 85.7%	1 14.3%	7 100.0%
	ILEUM	Sayı Yüzde (%)	5 71.4%	2 28.6%	7 100.0%
	TOPLAM	Sayı Yüzde (%)	22 78.6%	6 21.4%	28 100.0%



## Mikroorganizma Üremesi

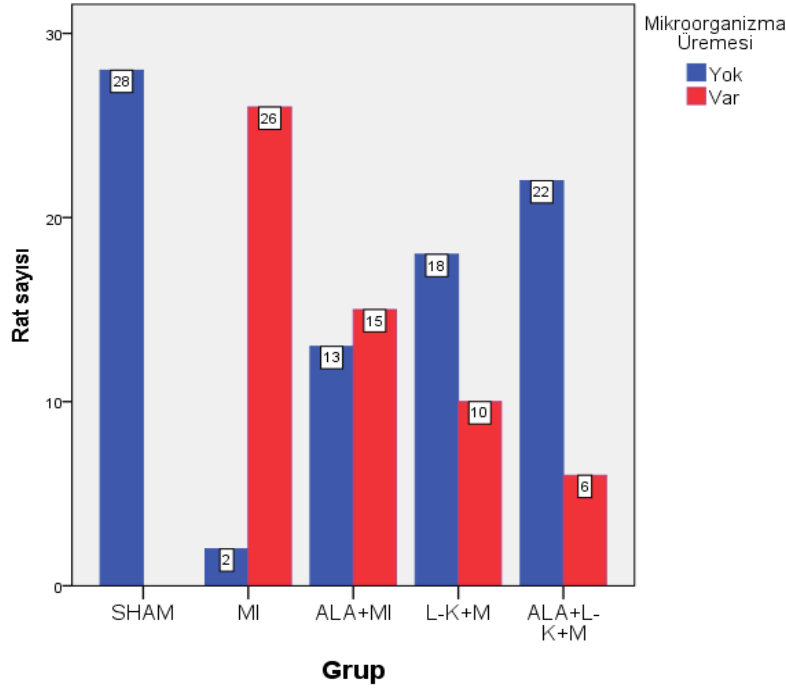
■ YOK

■ VAR

Grafik 3.5. İlaç gruplarına göre dokulardaki mikroorganizma üreme yüzdeleri

Tablo 3.3. Gruplara göre mikroorganizma üremeleri bakımından ikili grup karşılaştırmaları

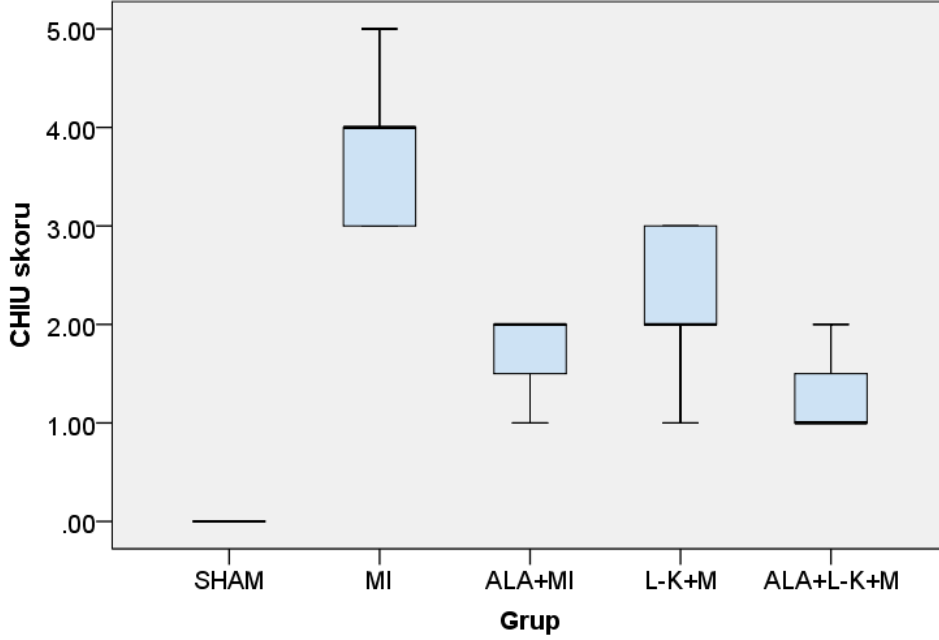
Grup	Grup	p değeri
Sham	Mİ	<0.001
Sham	ALA+Mİ	<0.001
Sham	L-K+Mİ	<0.001
Sham	ALA+L-K+Mİ	<0.001
Mİ	ALA+Mİ	<0.001
Mİ	L-K+Mİ	<0.001
Mİ	ALA+L-K+Mİ	<0.001
ALA+Mİ	L-K+Mİ	<0.001
ALA+Mİ	ALA+L-K+Mİ	<0.001
L-K+Mİ	ALA+L-K+Mİ	<0.001



Grafik 3.6. Gruplara göre mikroorganizma üreme sayısı

### 3.3. Histopatolojik Analizler (Chiu skorlaması)

Her bir gruba ait veri dağılımları kutu-çizgi grafikleri ile özetlenmiştir (Grafik 3.7).



Grafik 3.7. Gruplara göre Chiu skorları

Chiu skorlaması açısından gruplar arasında fark olup olmadığına Kruskal Wallis testi ile bakılmıştır. Test sonucuna göre Chiu skorlaması gruplara göre farklı dağılıma sahip olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p-değeri<0.001).

Chiu skorlaması bakımından grupların aldığı değerlerin özet istatistikleri ve Mann Whitney U testine göre ikili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklar Tablo 3.4'te verilmiştir. Buna göre Sham grubundaki Chiu skorları tüm ratlar için 0 olarak elde edilmiştir. Bu nedenle Sham grubu ile diğer tüm gruplar arasındaki ikili farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p-değeri=0.001). Grafik 3.7'de de görüldüğü gibi en yüksek Chiu skorları Mİ grubunda elde edilmiştir. Tablo 3.4'teki p-değerlerine göre Mİ grubu ile diğer tüm gruplar arasındaki ikili farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Chiu skorları açısından ALA+Mİ grubu ile L-K+Mİ ve ALA+L-K+Mİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Grafik 3.7'den de anlaşılacağı gibi ALA+Mİ ve ALA+L-K+Mİ gruplarındaki ratlar birbirine yakın skorlar almıştır. Ayrıca L-K+Mİ grubu ALA+Mİ ve ALA+L-K+Mİ gruplarına göre daha yüksek skorlar almıştır ve L-K+Mİ ile ALA+L-K+Mİ grupları arasındaki ikili fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p-değeri=0.026).

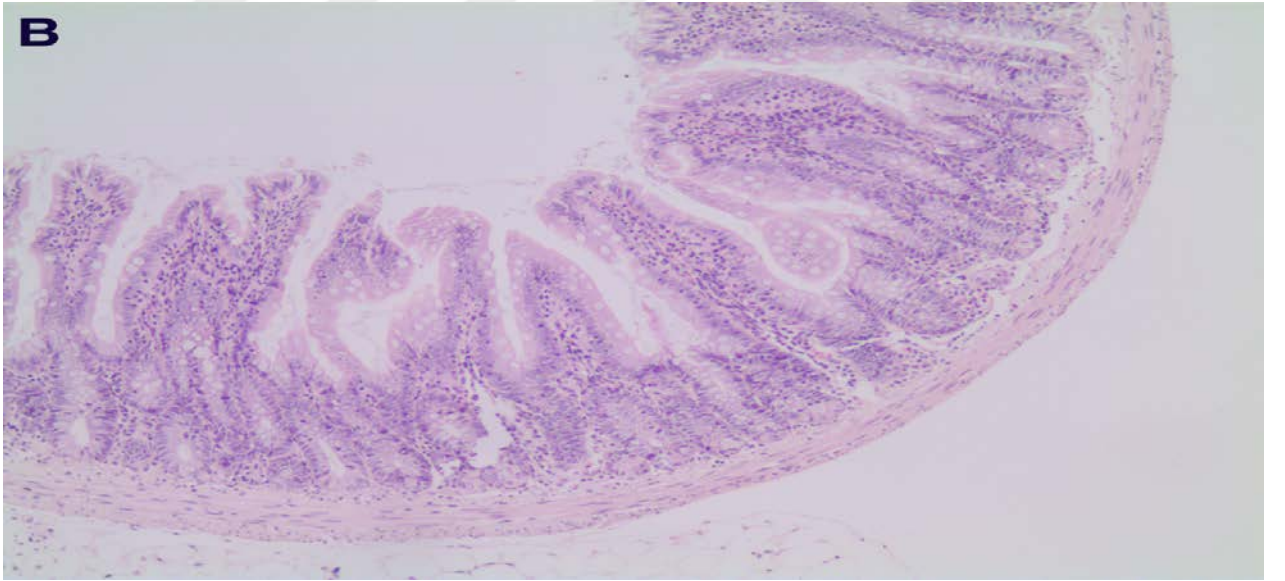
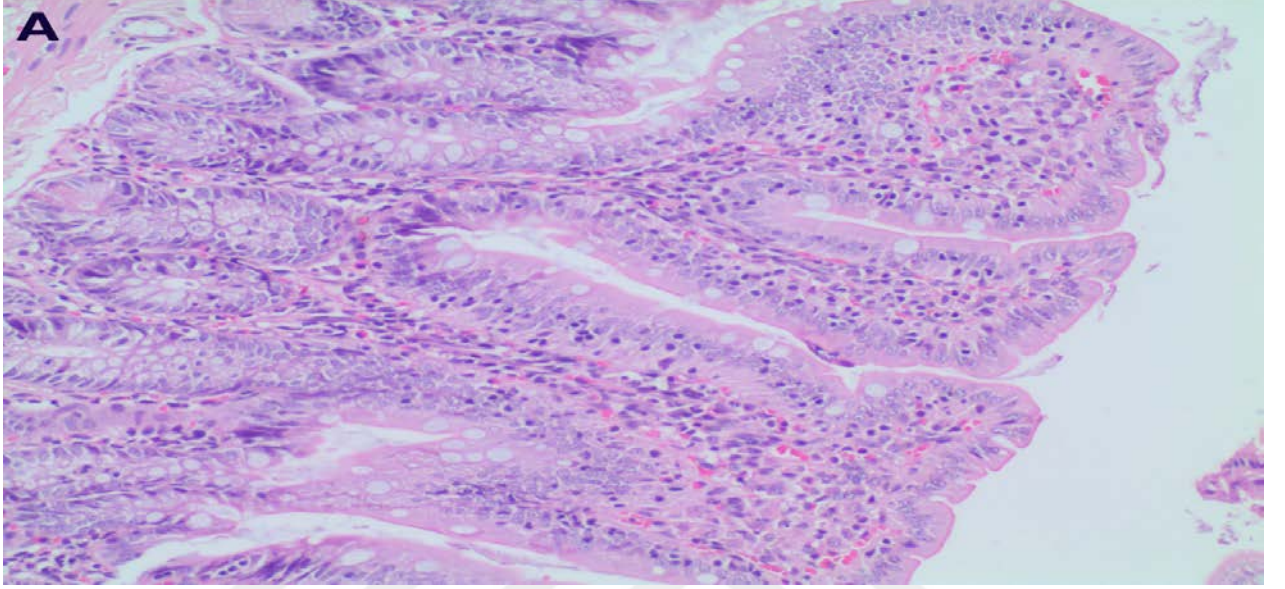
**Tablo 3.4. Grupların Chiu skorlamasına ait tanımlayıcı istatistikler ve ikili grup karşılaştırmaları için Mann Whitney U testine ait p-değerleri**

GRUP	Ortalama (SS)	Medyan	Değer aralığı	p-değeri <sup>a</sup>
SHAM	0.0 (0.0)	0	0-0	SHAM vs. Mİ = 0.001 * SHAM vs. ALA+Mİ = 0.001 * SHAM vs. L-K+Mİ = 0.001 * SHAM vs. ALA+L-K+Mİ = 0.001 *
Mİ	3.71 (0.75)	4	3 - 5	Mİ vs. ALA+Mİ: 0.001 * Mİ vs. L-K+Mİ: 0.007 * Mİ vs. ALA+L-K+Mİ: 0.001 *
ALA+Mİ	1.71 (0.48)	2	1-2	ALA+Mİ vs. L-K+Mİ: 0.165 ALA+Mİ vs. ALA+L-K+Mİ: 0.209
L-K+Mİ	2.28 (0.75)	2	1-3	L-K+Mİ vs. ALA+L-K+Mİ : 0.026 *
ALA+L-K+Mİ	1.28 (0.48)	1	1-2	

<sup>a</sup> Mann Whitney U testine ait p-değerleri

\*  $\alpha=0.05$  düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklar

*Sham* grubunun ince barsak kesitlerinin mikroskopik incelenmesi sonucu, doku bütünlüğünün normal olduğu, lamina propriada morfolojik değişikliklerin oluşmadığı ayrıca ülserasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, kapiller permeabilite artışı ve hemorajiye rastlanmadığı saptanmıştır (Resim 1).

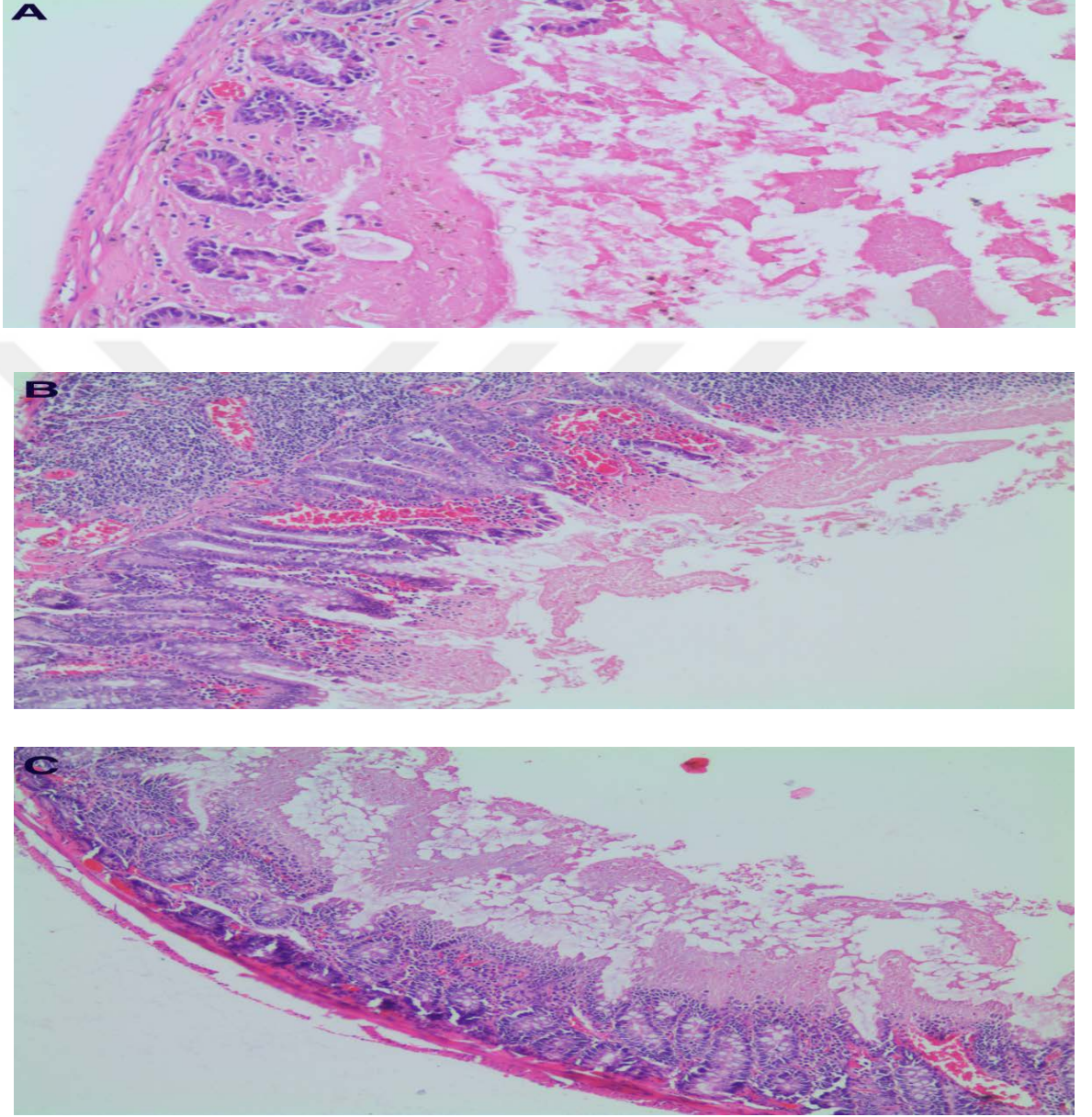


**Resim 1. *Sham* grubuna ait mikroskopik görüntüler (HE).**

A ve B- Normal ince barsak mukozası.

A: X200, B: X100 büyütme

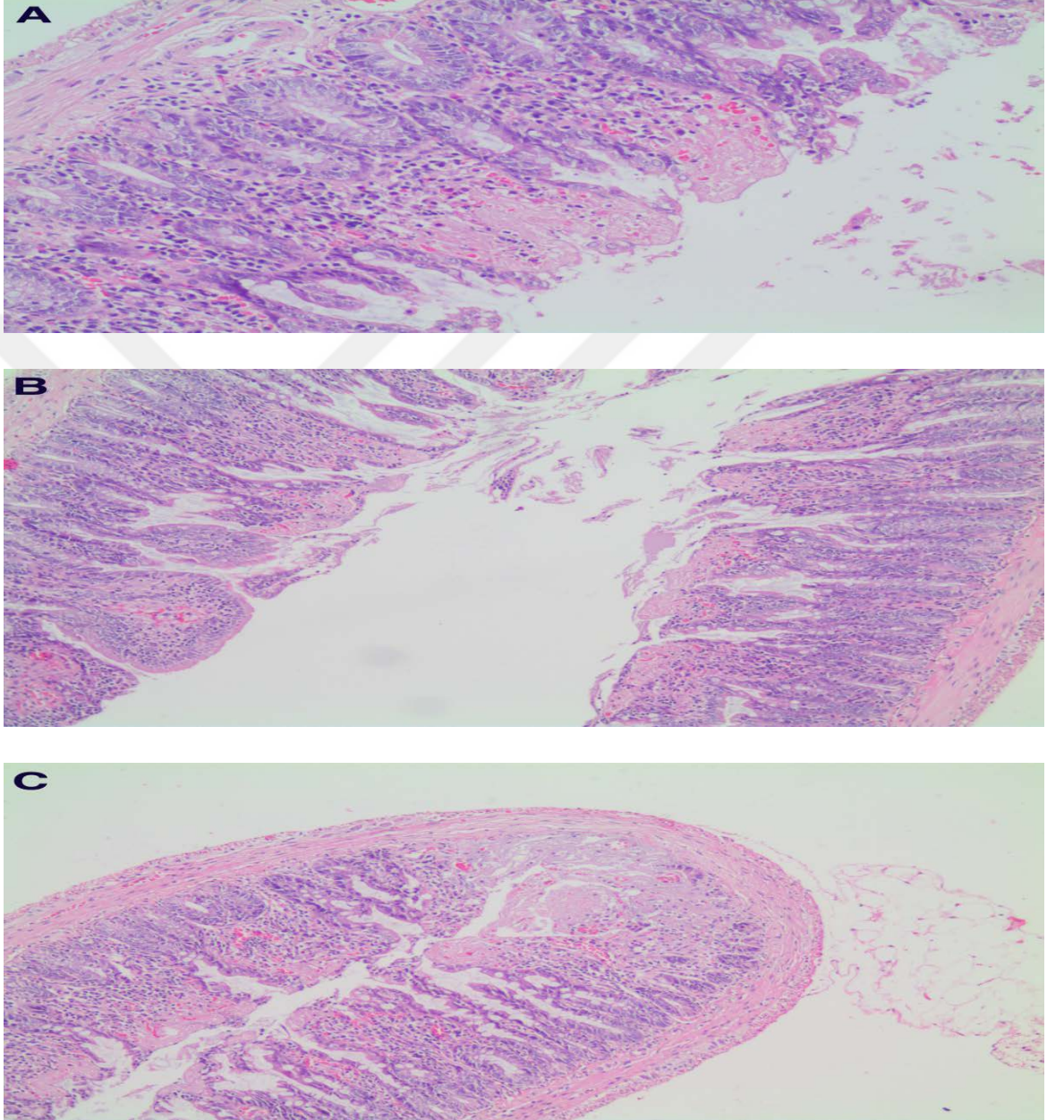
*Mİ* grubunun ince barsak kesitlerinde villuslarda yaygın ülserasyon, belirgin deformasyonlar, yoğun lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu yanı sıra belirgin konjesyon, dilate kapiller damarlar gözlenmiştir (Resim 2).



**Resim 2. *Mİ* grubuna ait mikroskopik bulgular (HE).**

- A- Villuslarda lamina propriaya kadar uzanan yaygın ülserasyon, doku bütünlüğü bozulmuş görünümündedir.  
B- Villuslarda belirgin deformasyonlar, yoğun lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu yanı sıra belirgin konjesyon.  
C- Dilate kapiller damarlar  
A: X200, B: X200, C: X100 büyütme

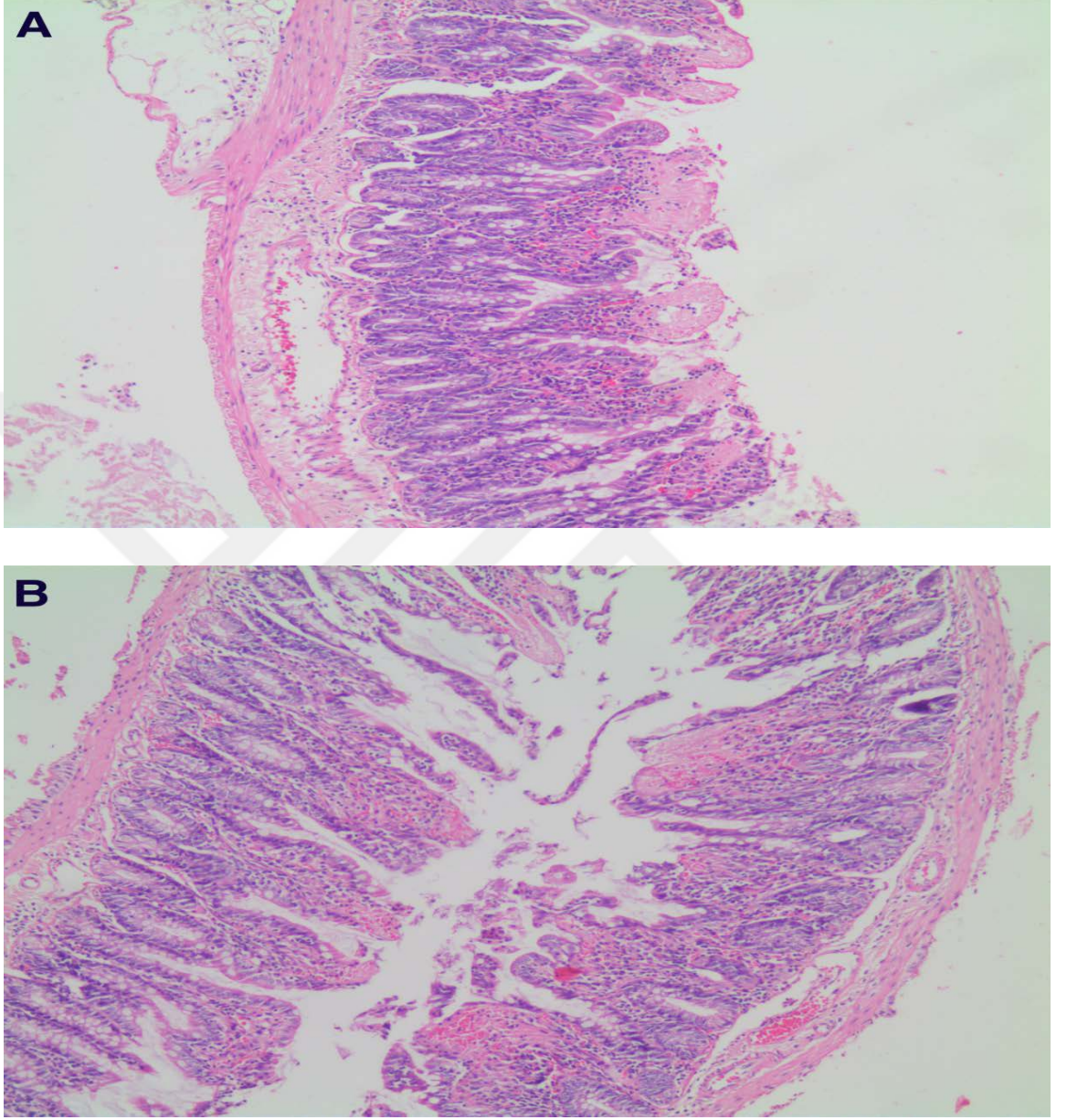
*ALA+Mİ* grubunun ince barsak kesitlerinde bazı villusların üst uçlarında daha belirgin olmak üzere ülserasyon gözlenirken villusların bazılarında normal görünüm mevcuttu. dikkati çekmektedir. Ülserasyon gözlenen alanlarda lamina propriada konjesyon da göze çarpmıştır (Resim 3).



**Resim 3. *ALA+Mİ* grubuna ait mikroskopik bulgular (HE).**

- A- Villusların üst uçlarında ülserasyon ve lamina propriada konjesyon.
  - B- Aynı kesitte normal görünümde olan villus yapıları.
  - C- Tam kat villus epitelinin ortadan kalktığı, lokalize bir alanda derinleşen ülser.
- A: X200, B: X100, C: X100 büyütme

*L-K+MI* grubunun ince barsak kesitlerinde villusların üst uçlarında ülserasyon, submukozada konjesyon ve ödem, subepitelyal ayrışmalar gözlenmiştir (Resim 4).



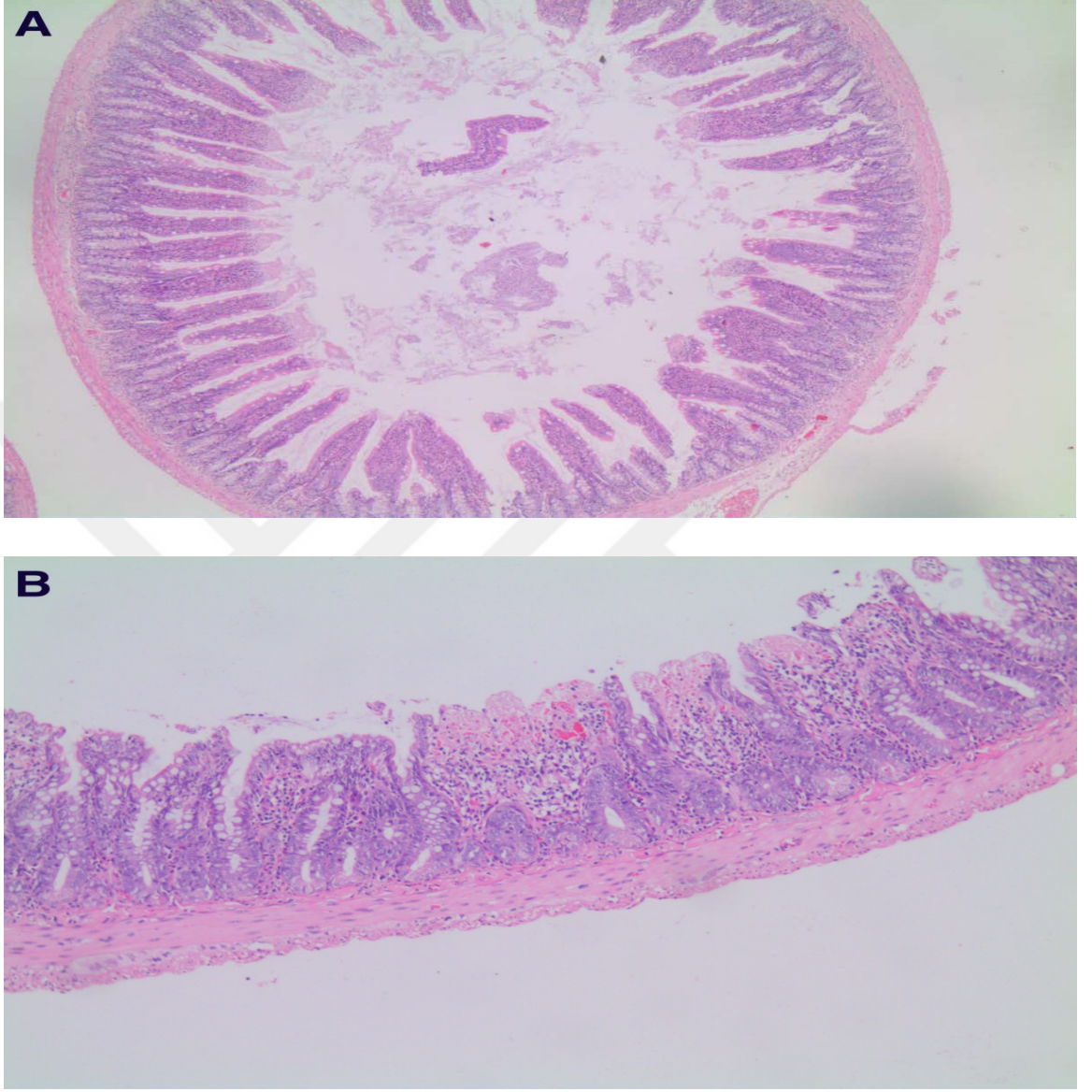
**Resim 4. *L-K+MI* grubuna ait mikroskopik bulgular (HE).**

A- Villusların üst uçlarında başlayan ülserasyon lamina propriaya doğru ilerlemektedir. Submukozada belirgin ödem ve konjesyon dikkati çekmektedir.

B- Mukozada subepitelyal ayrışmalar, villusların üst uçlarında hafif deformasyon ve submukozal ödem izlenmektedir.

A: X100, B: X100 büyütme

*ALA+L-K+MI* grubunun ince barsak kesitlerinde villusların uç kısımlarında yüzeysel ülserasyon izlenmiştir (Resim 5).



**Resim 5. *ALA+L-K+MI* grubuna ait mikroskopik bulgular (HE).**

A- Tam kat barsak mukozasında hazırlanan enine bir kesitte villusların uç kısımlarında hafif ülserasyon bulguları izlenmiştir

B- Yüzeysel ülserasyon izlenmektedir

A:X100, B:X200 büyütme

## 4. TARTIŞMA

İskemi, dokunun oksijen ve yaşam için gerekli diğer maddelere olan ihtiyacı ile bu ihtiyacın sunumu arasındaki yetersizlik durumudur (39). Mezenter iskemi ise genel cerrahi acillerinde %25-75 arasında mortalite oranı ile seyreden ciddi bir tablodur. Mezenter iskemide ince barsaklara gelen kan akımı azaldığı veya tamamen kesildiği için dokunun oksijenlenmesi bozulur ve bunun sonucunda aerobik enerji üretimi yetersiz kalır. Reperfüzyon, iskemi sebebi ile bozulan doku oksijenizasyonunun iskemik tablonun ortadan kalkması ile dokunun tekrar oksijenlenmesidir. Fakat bu aşamada dokuya aniden ve çok miktarda oksijen gelmesi sonucu SOR oluşur. SOR, iskemi sonucu hasarlanan dokularda normal dokuya nazaran çok daha fazla toksik etki yapar ve hücre zedelenmesine neden olur. İskemi-reperfüzyon hasarının ilk döneminde barsak duvarında dejenerasyon görülür. Önce mukozadan başlayan dejenerasyon ileri aşamada barsak duvarının tüm katmanlarında gözlenir. Bu noktada barsak duvarında ödem, villuslarda ülserasyon, nekroz ve mukozal parçalanma ile barsak duvarında tam kat parçalanma meydana gelir ve barsak duvarı bütünlüğü kaybolur. Barsak duvarı bütünlüğünün bozulması ile barsağın bariyer görevi de ortadan kalkar. Sonucunda barsak içindeki canlı veya ölü bakteriler ve bunların toksik ürünlerinin karaciğer, dalak, MLN ve sistemik dolaşıma yayılmasına bakteriyel translokasyon denir. Bu sırada reperfüzyon ile birlikte meydana gelen SOR da sistemik dolaşıma geçer. Bu noktada sepsis ve çoklu organ yetmezliğine (ÇOY) gidiş başlar. İskemi-reperfüzyon hasarını azaltarak, ÇOY'a gidişi engellemek için birçok tedavi yöntemi mevcuttur. Ancak tedavi yöntemlerinin yetersizliği nedeni ile bu alanda çok sayıda çalışma yapılmaktadır ve tedaviye yardımcı çok sayıda ajan denenmektedir. Bu çalışma da aynı amaç ile yapılmıştır. Çalışmada ratlarda deneysel mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında ALA ve L-Karnitinin bakteriyel translokasyon, oksidatif stres ve barsak mukozal dejenerasyon üzerine etkileri araştırılmıştır.

Birçok çalışmada deneysel mezenter iskemi/reperfüzyon hasar modelini oluşturmak için 30 dk-60 dk arasında iskemi, 30 dk-120 dk arasında reperfüzyon en çok kullanılan ve anlamlı sonuçlar veren süreler olarak uygulanmıştır (107, 108). ALA ve L-Karnitinin etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalarda genel olarak 100-800 mg/kg arasında ALA, 100-200 mg/kg arasında L-Karnitin dozları kullanılmıştır (104, 105, 106, 107, 108). ALA ve L-Karnitin dozlarının uygulama zamanı için çalışmalar genellikle işlemden 30-60 dk önce uygulanmış ve anlamlı sonuçlar

bulunmuştur (107, 108). Bu çalışmada 45 dk iskemi, 60 dk reperfüzyon yapılarak; iskemi/reperfüzyon hasar modeli oluşturulmuştur. Beş gruptan oluşan ve toplamda 35 adet rat üzerinde yapılan bu çalışmada, ALA + Mİ ve ALA + L-K + Mİ gruplarına, ALA iskemiden 30 dk önce 100 mg/kg dozunda, L-K + Mİ, ALA + L-K + Mİ gruplarına ise iskemiden 30 dk önce 200 mg/kg dozunda L-Karnitin intraperitoneal yolla uygulanmıştır.

ALA'yı içeren antioksidan ilaçlar, patolojik süreçlerin başlamasını önleyebilir, yavaşlamasını sağlayabilir, hatta sonrasında tamirde de görev alırlar. ALA metal şelasyonu, reaktif oksijen radikallerini yakalama, NF-κB transkripsiyon faktör aktivitesini düzenleyici etkisi, tamir sistemlerindeki görevi ve ubikinon, C vitamini, E vitamini ve glutasyon gibi endojen antioksidanların rejenerasyonu yolu ile etki gösteren çok etkili bir antioksidandır (73, 75). Hayvan çalışmalarında ise eritrositlerdeki Na/K-ATPaz ve Ca-ATPaz aktivitelerini etkilediği, etanol plazma seviyesini düşürdüğü, lökomotor aktivite üzerine olumlu etki gösterdiği, hipokampal hücre hasarını azalttığı, beyindeki GSH seviyesini düşürdüğü, cilt enflamasyonu azalttığı, sinir iletimini hızlandırdığı ve sinir kan akımını arttırdığı, katarakt oluşumunu azalttığı, astımda havayollarındaki enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (73, 75). Bu etkileri nedeniyle AIDS, nefrolithiazis, etanol intoksikasyonu, beyin iskemi, felç, Parkinson hastalığı, deri enflamasyonu, diyabetik nöropati, radyasyon hasarı ve katarakt hastalığında prelinik çalışmalarda ve klinikte kullanılmaktadır (73, 74, 78) Ademoğlu ve ark. (109)'nın deneysel kolit modelinde antioksidan etkisi olduğu bilinen vitamin E ve selenyumunu birlikte intraperitoneal olarak kullanmaları sonrası kolitteki enflamasyonu azattığını göstermeleri, Isozaki ve ark. (110)'nın suda çözünen vitamin E derivativesiyle kolit üzerinde olumlu sonuçlar alması ve ALA'nın E vitamini eksikliği bulgularını tedavi ettiği düşünüldüğünde kolitte ALA kullanımını mantıklı gözükmektedir (73, 109, 110). Güven ve ark. (111) I/R hasarında ALA kullanımını sonucu MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı fark olduğunu tespit etmişler ve ALA'nın I/R hasarına karşı koruyucu olduğu sonucuna varmışlardır. Michael ve Leunisin (112) ALA'nın bakteriyel translokasyona etkilerini inceledikleri çalışmada, ALA'nın hastalarda morbiditeyi azalttığını ve bakteriyel translokasyonun etkilerini azalttığını gözlemişlerdir.

İlgili çalışmalardan yola çıkılarak yapılan bu çalışmada, ratlara iskemiden 30 dk önce 100mg/kg dozunda verilen ALA'nın oksidatif stresi baskıladığı gözlenmiştir. ALA + Mİ grubunun TAS değerleri, Sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,011). Ayrıca

ALA + Mİ grubunun TAS değerleri, L-K + Mİ grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004). ALA + Mİ grubunun TOS, OSİ (TOS/TAS) değerleri açısından diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu durum ALA'nın İ/R hasarında antioksidan seviyeyi artırarak; oksidatif strese karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada ALA'nın antioksidan özellik bakımından L-Karnitinden daha güçlü bir ajan olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında birçok nedenden ötürü meydana gelen İ/R hasarı gözlenen dokularda ALA oldukça güçlü etkileri olan, kullanılabilir ajandır. Bu çalışmadaki mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında da kullanılabilir bir ajan olduğu gözlenmiştir, ancak bunun için destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır. ALA + Mİ grubunda İ/R hasarı sonrası mikroorganizma üreme oranı %53,6 olarak tespit edilmiştir. Mİ grubunda ise bu oran, %92,9'dur. ALA + Mİ grubu ile Mİ grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. ALA + Mİ grubu L-K + Mİ grubu ile bakteriyel translokasyonda mikroorganizma üremesi açısından kıyaslandığında ise, L-K + Mİ grubu istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar göstermektedir ki mezenter iskemi/reperfüzyon hasarına bağlı ALA koruyucu bir ajandır. Özellikle Mİ grubuna kıyasla güçlü antibakteriyel bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında ALA kullanımının, bakteriyel translokasyonu kısmen engelleyerek sepsis oluşmasını ve sepsise bağlı ölümün engellenmesinde kullanılabilir bir ajan olduğunu gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışma ALA'nın, mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında oluşabilecek bakteriyel translokasyonda L-Karnitin kadar etkili bir antibakteriyel ajan olmadığını da göstermektedir.

Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında barsak mukozal bütünlüğü bozularak barsak içeriğinin batın içine geçişi söz konusudur. Bu noktada barsak mukozal bütünlüğünü korumaya yardımcı tüm maddeler aynı zamanda bakteriyel translokasyonun engellenmesine de yardımcı olmaktadır. Bu çalışmada da bu amaçlanarak mezenter iskemiden 30 dk önce 100mg/kg dozunda verilen ALA'nın etkilerine bakılmıştır. Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında barsak mukozal dejenerasyonu göstermede kullanılan Chiu skorlaması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda, ALA + Mİ grubu Mİ grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Ayrıca ALA + Mİ grubu ile L-K + Mİ grubu karşılaştırıldığında, ALA + Mİ grubu istatistiksel olarak L-K + Mİ grubundan daha anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında oluşan mukozal dejenerasyonun engellenmesinde ALA'nın kullanılabilir güçlü bir ajan olduğunu göstermektedir. Barsak mukozal bütünlüğünün korunmasındaki etkisinden dolayı bakteriyel

translokasyonun engellenmesinde de anlamlıdır. Ayrıca mukozal dejenerasyonun engellenmesinde bir diğer çalışma grubu olan L-K + Mİ grubunda kullanılan L-Karnitinden de daha güçlü etkileri olduğunu göstermektedir.

L-Karnitin memeli metabolizmasında enerji üretiminde, organik asitlerin (pirüvik asit, benzoik asit) detoksifikasyonunda ve mitokondri membranından uzun zincirli yağ asitlerinin taşınımında görev alan temel bir bileşiktir. Ancak L-Karnitinin etkileri bununla sınırlılığı değildir. L-Karnitin, infertilite, bağışıklık sistemi, hipertansiyon, diabet gibi birçok hastalığın tedavisinde de kullanılmaktadır. L-Karnitinin SOR'a karşı süpürücü etkisi, membran stabilizasyonu, mitokondrial hasarı önlediği ve böylece enerji üretimini artırması etkilerinden dolayı antioksidan olduğu gösterilmiştir. Ayrıca L-Karnitin angina ataklarını azalttığı, efor kapasitesini artırdığı, kalp yetmezliği ve aritmilerde faydalı olduğu, trigliserid ve kolesterolü düşürmesi nedeniyle gıda takviyesi olarak tavsiye edilmektedir.

Yuan ve ark. (113) yaptığı deneysel bir çalışmada iskemi/reperfüzyon hasarında L-Karnitin etkinliği incelenmiş ve L-Karnitinin bakteriyel translokasyon ve mukozal hasarı azalttığı izlenmiştir. Hosgorler ve ark. (108) sadece reperfüzyon hasarında L-Karnitinin yerini araştırdıkları çalışmada, L-Karnitinin barsak reperfüzyon hasarını azalttığını ve anastomoz güvenliğini artırdığını gözlemlemişlerdir. Canbaz ve ark. (114) yaptıkları çalışmada karaciğer iskemi/reperfüzyon hasarına karşı L-Karnitinin koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır. Yapar ve ark. (115) farelerde oluşturduğu akut karaciğer asetaminofen toksisitesinde L-Karnitin, serumda artmış olan MDA seviyesini azalttığını bildirmişlerdir.

İlgili çalışmalardan yola çıkılarak yapılan bu çalışmada, ratlara mezenter iskemiden 30 dk önce 200mg/kg dozunda verilen verilen L-Karnitin oksidatif strese karşı kısmen etkisi olduğu izlenmiştir ancak diğer gruplar ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç L-Karnitin antioksidan özelliğinin olduğunu ancak ALA kadar güçlü bir antioksidan ajan olmadığını göstermektedir.

Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası oluşabilecek bakteriyel translokasyona karşı L-Karnitin etkileri incelenmiştir. Buna göre L-K + Mİ grubunda %35,7 oranında mikroorganizma üremesi gözlenirken; Mİ grubunda %92,9 oranında mikroorganizma üremesi gözlenmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. L-K + Mİ grubu ALA + Mİ grubuna kıyasla da

istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. Tüm bu bulgular, L-Karnitinin güçlü antibakteriyel etkinlik göstererek mezenter iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası bakteriyel translokasyonun engellenmesinde kullanılabilir bir ajan olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar ışığında hem ALA hem de L-Karnitin güçlü birer antibakteriyel ajan olmakla birlikte L-Karnitin ALA'ya göre çok daha güçlü bir antibakteriyel bir ajandır. Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası gözlenebilen bakteriyel translokasyonun engellenmesinde L-Karnitinin yardımcı ajan olarak kullanılması sepsis oluşumunu ve sepsise bağlı ölüm oranını düşürebileceği gözlenmiştir. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılarak sonuçların desteklenmesi önemlidir.

Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında barsak mukozal bütünlüğü bozularak barsak içeriğinin batın içine geçişi söz konusudur. Bu noktada barsak mukozal bütünlüğünü korumaya yardımcı tüm maddeler aynı zamanda bakteriyel translokasyonun engellenmesine de yardımcı olmaktadır. Bu çalışmada da bu amaçlanarak mezenter iskemiden 30 dk önce 200mg/kg dozunda verilen L-Karnitinin etkilerine bakılmıştır. Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında barsak mukozal dejenerasyonu göstermede kullanılan Chiu skorlaması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda, L-K + Mİ grubu Mİ grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç, L-Karnitin mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında meydana gelen mukozal dejenerasyonun engellenmesinde kullanılabilir bir ajan olduğunu göstermektedir. Bu sonuç ile mukozal bütünlüğün korunarak bakteriyel translokasyonun engellenmesinde de yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışma ile desteklenmesi önemlidir. L-K + Mİ grubu ile ALA + Mİ grubu kıyaslandığında ise mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında barsak mukozal dejenerasyonunun engellenmesinde ALA'nın L-Karnitin'e göre daha güçlü etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Taştekin ve ark. (116) ratlarda deneysel arterit modelinde ALA ve L-Karnitin birlikte kullanımının daha etkili sonuçlar verdiğini gözlemlemişlerdir. Zaitone ve ark. (117) Parkinson hastalığında ALA ve L-Karnitin etkileri üzerine yaptıkları çalışmada iki ajanın birlikte kullanımının tek tek kullanımlarına göre daha iyi sonuçlar verdiğini bulmuşlardır. Kim ve ark. (118) ratlarda ALA ve L-Karnitin takviyesinin antioksidan aktiviteler ve lipid profilleri üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada L-Karnitin ALA'ya göre daha antioksidan özellik gösterdiği ancak birlikte kullanımının sinerjistik etki ortaya çıkararak daha iyi sonuçlar verdiğini tespit etmişlerdir. Özgün ve ark. (107) ise karaciğer I/R hasarında ALA ve L-Karnitin koruyucu etkileri

üzerine yaptıkları deneysel çalışmada hem L-Karnitinin hem de ALA'nın hepatik nekrozu anlamlı derecede azalttığını gözlemlemişlerdir.

Tüm bu çalışmalar ALA ve L-Karnitinin birlikte kullanımının sinerjik bir etki doğurduğunu göstermektedir. Bu çalışmada da ratlarda mezenter iskemi oluşturulmadan 30 dk önce 100mg/kg ALA ve 200 mg/kg L-Karnitin birlikte verilmiştir. Bulgulara bakıldığında ALA + L-K + Mİ grubu TAS değerleri bakımından Sham, Mİ, L-K + Mİ gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002). ALA + Mİ grubu ile kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. TOS ve MDA değerleri tüm gruplar arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. OSİ (TOS/TAS) değerleri kıyaslandığında ise ALA + L-K + Mİ grubu, Mİ ve L-K + Mİ grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,026), (p=0,026). Bu bulgular sonucunda hem ALA'nın hemde L-Karnitinin antioksidan oldukları, Kim ve ark. (118) yaptığı çalışmanın aksine ALA'nın L-Karnitine göre daha güçlü bir antioksidan ajan olduğu gözlenmiştir. Ayrıca ALA ve L-Karnitinin birlikte kullanımının sinerjik etki oluşturarak antioksidan özellik göstermesi bakımından hem L-Karnitinden hem de ALA'dan çok güçlü olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar oksidatif stresin arttığı birçok durumda hem ALA'nın hem de L-Karnitinin kullanılabilceğini ancak birlikte kullanımının sinerjik etki ile çok daha güçlü bir antioksidan etki doğuracağını göstermiştir.

Hem ALA'nın hem de L-Karnitinin güçlü birer antibakteriyel ajan olduğu bu çalışmada gösterilmiştir. Ancak her iki ajanın birlikte kullanımı antioksidan etkide olduğu gibi antibakteriyel etkide de sinerjik davranarak çok daha güçlü etkiler oluşturduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, sinerjik etki sonucu ALA + L-K + Mİ grubunda sadece %21,4 oranında mikroorganizma üremesi gözlenmiştir. Bu sinerjik etki Sham grubu hariç Mİ, ALA+Mİ, L-K+Mİ grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Ayrıca çalışmada, mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında bakteriyel translokasyonun engellenmesinde ALA ve L-Karnitinin birlikte kullanılmasının ayrı ayrı kullanılmasına kıyasla çok daha etkili olduğu gözlenmiştir. Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası gözlenen bakteriyel translokasyonun engellenmesinde ALA ve L-Karnitinin birlikte kullanımı üzerine yapılacak olan çalışmalar ile desteklenmesi oldukça önemli olup, belki de mezenter iskemi hastalarında görülen bakteriyel translokasyon engellenerek sepsise gidiş önlenabilir ve mezenter iskeminin mortalitesi azaltılabilir.

Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında barsak mukozal bütünlüğü bozularak barsak içeriğinin batın içine geçişi söz konusudur. Bu noktada barsak mukozal bütünlüğünü korumaya yardımcı tüm maddeler aynı zamanda bakteriyel translokasyonun engellenmesine de yardımcı olmaktadır. Bu çalışmada da bu amaçlanarak mezenter iskemiden 30 dk önce 100mg/kg ALA ve 200mg/kg L-Karnitin verilerek etkilerine bakılmıştır. Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında barsak mukozal dejenerasyonu göstermede kullanılan Chiu skorlaması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda ALA+Mİ grubu ile L-K+Mİ ve ALA+L-K+Mİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ALA+Mİ ve ALA+L-K+Mİ gruplarındaki ratlar birbirine yakın skorlar almıştır. Ayrıca L-K+Mİ grubu ALA+Mİ ve ALA+L-K+Mİ gruplarına göre daha yüksek skorlar almıştır ve L-K+Mİ ile ALA+L-K+Mİ grupları arasındaki ikili fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p-değeri=0.026). Bu veriler hem ALA'nın hem de L-Karnitin mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında meydana gelen mukozal dejenerasyonun engellenmesinde kullanılabilecek birer ajan olduğunu göstermektedir. ALA ve L-Karnitin mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında barsak mukozal dejenerasyonunun engellenmesinde karşılaştırıldığında ALA'nın L-Karnitine göre daha güçlü etkiye sahip olduğu ancak en güçlü etkinin ALA ve L-Karnitin birlikte kullanımı sonucu sinerjik etki ile elde edildiği tespit edilmiştir. Bu sonuç ile mukozal bütünlüğün korunarak bakteriyel translokasyonun engellenmesinde de hem ALA'nın hem de L-Karnitin yardımcı olabileceği, ancak ALA ve L-Karnitin birlikte kullanımının sinerjik etki ile çok daha güçlü olacağı düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışma ile araştırma sonuçlarının desteklenmesi önemli görünmektedir.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

### 5.1. Sonuç

Bu çalışma ALA ve L-Karnitinin güçlü antioksidan özelliklerinden dolayı mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında oksidatif stresi baskılamak için kullanılabileceğini, ancak ALA ve L-Karnitinin birlikte kullanımı sonucu elde edilen sinerjik etki ile çok daha güçlü antioksidan etki oluşturacağını göstermektedir. ALA ve L-Karnitin güçlü birer antibakteriyel ajandır, ancak ALA ve L-Karnitinin birlikte kullanımı sonucu elde edilen sinerjik etki ile çok daha güçlü antibakteriyel etkileri sayesinde mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında bakteriyel translokasyonu azaltabileceğini göstermiştir. Mezenter iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası oluşan barsak mukozal dejenerasyonunun engellenmesinde ALA ve L-Karnitin etkili birer ajan olduğu, ancak ALA ve L-Karnitinin birlikte kullanımı sonucu elde edilen sinerjik etki ile çok daha güçlü etki meydana getirdiği gözlenmiştir. Bu çalışmada ALA ve L-Karnitin tek başlarına kullanımından ziyade birlikte kullanılmalarının mezenter iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası bakteriyel translokasyon, oksidatif stres ve barsak mukozal dejenerasyonu üzerine etkilerinin çok daha güçlü olduğu tespit edilmiştir.

### 5.2. Öneriler

Bu çalışmada, ALA ve L-Karnitin özellikle birlikte kullanımının mezenter iskemi riski bulunan hastalarda ve mezenter iskemi şüphesi ile takip edilen hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltacağı deneysel olarak ratlarda ispatlanmıştır. Bu çalışma Faz I çalışma olduğundan bu konuda Faz II-Faz III çalışmalar yapılarak bu araştırma sonuçları desteklediği takdirde Genel Cerrahi acillerine başvuran mezenter iskemi riski bulunan hastalarda bu iki ajanın kullanılabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- **Schwartz LB, Gewertz BL.** Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am*, **1997**; 77-275.
- 2- **Sabiston DC.** (Çev. A. Kazancıgil). Temel Cerrahi. Ankara: Güven Kitabevi, **1979**: 244-54.
- 3- **Dunphy JE.** Abdominal pain of vascular origin. *Am J Med Sci*, **1936**; 192: 109-113.
- 4- **Kayalı H.** İnsan Embriyolojisi. 2. Baskı, İstanbul: Güven Kitabevi, **1982**.
- 5- **Değerli Ü.** Cerrahi Gastroenteroloji. İstanbul: Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, **1984**.
- 6- **Rosai J.** Rosai and Ackermans's Surgical Pathology. 9<sup>th</sup>. Ed., Vol. 1. Philadelphia: Elsevier's Health Sciences, **2004**.
- 7- **Dahl J, Greenson KJ.** Colon Histology for Pathologists. Stacey EM. Ed. 3<sup>th</sup>. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; **2009**: 627-648.
- 8- **Kraehenbuhl JP, Neutra MR.** Epithelial M cells: differentiation and function. *Annu Rev Cell Dev Biol*, **2000**; 16: 301-332.
- 9- **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.
- 10- **Jass JR.** Mucin core proteins as differentiation markers in the gastrointestinal tract. *Histopathology*, **2000**; 37: 561-564.
- 11- **Schonhoff SE, Giel-Moloney M, Leiter AB.** Minireview: development and differentiation of gut endocrine cells. *Endocrinology*, **2004**; 145: 2639-2644.
- 12- **Porter EM, Bevins CL, Ghosh D, Ganz T.** The multifaceted Paneth cell. *Cell Mol Life Sci*, **2002**; 59:156-170.
- 13- **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.
- 14- **Rumessen JJ, Vanderwinden JM, Rasmussen H, Hansen A, Harn T.** Ultrastructure of interstitial cells of Cajal in myenteric plexus of human colon. *Cell Tissue Res*, **2009**; 337(2): 197-212.
- 15- **Erimoğlu C.** İnsan Anatomisi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi, **1990**: 132-5.
- 16- **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.
- 17- **Yıldırım M.** Topografik Anatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, **2000**: 244-8.
- 18- **Özkuş K, Demirci S, Barlas BO.** İnce bağırsak anatomisi. *J Surg Med Sci*, **2005**; 1(8): 1- 2.
- 19- **Kalaycı G.** Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, **2002**: 374-5, 1299-3000.
- 20- **Netter FH.** Abdomen. Atlas of Human Anatomy. Netter FH, Colacino S, Eds. NJ, Ciba-Geigy Corp; **1989**: 251-256, 264-268.

- 21- **Gürbüz AK.** (2007). İskemik barsak hastalıkları. <http://www.endoskopist.org.images/muayenehane.jpg>. (25.02.2018).
- 22- **Çimen A.** Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, **1994**: 253-7.
- 23- **Dilege Ş.** Mezenter Damar Hastalıkları. Kalaycı G. Ed. Genel Cerrahi'de. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **2002**: 883-93.
- 24- **Törünler A.** Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek İ. Ed. Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi, **2004**: 1499-502.
- 25- **Kachlik D, Baca V.** Macroscopic and microscopic intermesenteric communications. *Biomed Pap Med Fac Üniv Palacky Olomouc Czech Repub*, **2006**; 150: 121-30.
- 26- **Marston A, Clarke JM, Garcia Garcia J, et al.** Intestinal function and intestinal blood supply: a 20 year surgical study. *Gut*, **1985**; 26: 656-66.
- 27- **Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD.** Acute mesenteric ischemia: A clinical review. *Arch Intern Med*, **2004**; 164: 1054-1062.
- 28- **McKinsey JF, Gewertz BL.** Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am*, **1997**; 77: 307-18.
- 29- **Curie DJ.** Abdominal Pain. London: Hemisphere Pub Corp; **1979**.
- 30- **Moore EE, Moore FA, Franciose RJ, et al.** The postischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure. *J Trauma*, **1994**; 37: 881-7.
- 31- **Batellier J, Kieny R.** Superior mesenteric artery embolism: eighty two cases. *Ann Vasc Surg*, **1990**; 4 (2): 112-115.
- 32- **Agaoglu N, Türkyilmaz S, Özlü C, Arslan MK, Colak E.** Significance of antithrombin III, Protein C and Protein S in acute mesenteric ischemia patients. *Acta Chir Belg*, **2004**; 104: 184-6.
- 33- **Moore WS.** Visceral ischemic syndromes. In: Moore WS, Ed. Vascular and endovascular surgery. 7<sup>th</sup> Ed. New York: Saunders; **2005**.
- 34- **Boley SJ, Kaley RN, Brandt LJ.** Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am*, **1992**; 72: 183-201.
- 35- **Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, et al.** Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg*, **1994**; 20: 688-97.
- 36- **Scharff JR, Longo WE, Vartanian SH, et al.** Ischemic colitis: spectrum of disease and outcome. *Surgery*, **2003**; 134: 624-30.
- 37- **Walker AM, Bohn RL, Cali C, et al.** Risk factors for colon ischemia. *Am J Gastroenterol*, **2004**; 99: 1333-7.
- 38- **Kılınç K, Kılınç A.** Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **2002**; 33(2): 110-8.
- 39- **Vejchapipat P, Williams SR, Spitz L, Pierro A.** Intestinal metabolism after ischemia- reperfusion. *J Pediatr Surg*, **2000**; 35(5): 759-64.
- 40- **Ayvaz S.** N-Asetilsisteinin intestinal iskemi-reperfüzyon hasarına etkisi., Doktora Tezi, *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Edirne, **2005**: 63s.

- 41- **Dixon MF**. The small intestine. In: Whitehead R. Ed. Gastrointestinal and Oesophageal Pathology. Livingstone: Curchill; **1995**: 665-77.
- 42- **Kumar V, Cotran RS, Robbins SL** (Ed.). Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **2000**: 3-24.
- 43- **Carden DL, Granger DN**. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*, **2000**; 190(3): 255-66.
- 44- **Mitsuda S, Brandt LJ**. Pathology of intestinal ischemia. *Surgical Clinics of North America*, **1992**; 72(1): 43-63.
- 45- **Ozturk C, Avlan D, Cinel I, Cinel L, Unlu A, Camdeviren H, et al**. Selenium pretreatment prevents bacterial translocation in rat intestinal ischemia/reperfusion model. *Pharmacol Res*, **2002**; 46(2): 171-5.
- 46- **Yasuhara H**. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today*, **2005**; 35(3): 185-95.
- 47- **Hanglud U, Bergqvist D**. Intestinal ischemia-the basics. *Langenbeck's Arch Surg*, **1999**; 384: 233-8.
- 48- **Schoenberg MH, Beger HG**. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med*, **1993**; 21(9): 1376-86.
- 49- **Hatungil R**. Serbest radikallerin yol açtığı doku hasarı. *MEÜ Tıp Fak Derg*, **2002**; 3: 460-9.
- 50- **Van Ye TM, Roza AM, Pieper GM, Henderson J Jr, Johnson CP, Adams MB**. Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphologic damage. *J Surg Res*, **1993**; 55(5): 553-8.
- 51- **Urbaniak JR, Seaber AV, Chen L**. Assessment of ischemia and reperfusion injury. *Clin Orthop Relat Res*, **1997**; 334: 30-6.
- 52- **Schoenberg MH, Beger HG**. Oxygen radicals in intestinal ischemia and reperfusion. *Chem Biol Interact*, **1990**; 76(2): 141-61.
- 53- **Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM**. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci*, **2004**; 49(9): 1359-77.
- 54- **Türkyılmaz Z**. Karaciğer iskemi-reperfüzyon zedelenmesinde pentoksifilin, dimetilsülfoksit ve eksojen melatoninin koruyucu etkilerinin karşılaştırılması., Doktora Tezi, *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Edirne, **2003**.
- 55- **Halliwell B**. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?. *Lancet*, **1994**; 344(8924): 721-4.
- 56- **Cuzzocrea S, Reiter RJ**. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol*, **2001**; 426(1-2): 1-10.
- 57- **Grace PA**. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*, **1994**; 81(5): 637-47.
- 58- **Tamer L, Polat G, Eskandari G, Ercan B, Atik U**. Serbest radikaller. *MEÜ Tıp Fak Derg*, **2000**; 1: 52-8.
- 59- **Gunel E, Caglayan F, Caglayan O, Dilsiz A, Duman S, Aktan M**. Treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. *J Pediatr Surg*, **1998**; 33(10): 1536-9.
- 60- **Aktan ÖA, Yalçın SA**. Ischemia-reperfusion injury, reactive oxygen metabolites and the surgeon. *Turk J Med Sci*, **1998**; 1-5.

- 61- **Aydiner ÇY.** Deneysel testis torsiyonunda doku hasarının önlenmesinde N- asetilsisteinin rolü., Doktora Tezi, *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Edirne, **2005**: 52s.
- 62- **Cui K, Luo X, Xu K, Ven Murthy MR.** Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **2004**; 28(5): 771-99.
- 63- **Shah PC, Brolin RE, Amenta PS, Deshmukh DR.** Effect of aging on intestinal ischemia and reperfusion injury. *Mech Ageing Dev*, **1999**; 107(1): 37-50.
- 64- **Baykal Y, Kocabalkan F.** Serbest radikaller ve hücre hasarı. *Sendrom*, **2000**; 9: 31-9.
- 65- **Uysal M.** Serbest radikaller, lipit peroksidleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*, **1998**; 11: 336-41.
- 66- **Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, **2007**; 39: 44-84.
- 67- **Oldham KM, Bowen PE.** Oxidative stress in critical care: is antioxidant supplementation beneficial?. *J Am Diet Assoc*, **1998**; 98: 1001-8.
- 68- **Azzi A, Davies KJ, Kelly F.** Free radical biology - terminology and critical thinking. *FEBS Lett*, **2004**; 558: 3-6.
- 69- **Cadenas E.** Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors*, **1997**; 6: 391-7.
- 70- **Yalçın SA.** Antioksidanlar. *Klinik Gelişim*, **1998**; 2: 342-7.
- 71- **Aebi H.** Catalase in-vitro assay methods. *Methods Enzymol*, **1994**; 105: 121-6.
- 72- **Oral T.** İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, **2002**: 665-74.
- 73- **Biewenga GP, Haenen GR, Bast A.** The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*, **1997**; 29: 315-31.
- 74- **Bilska A, Wlodek L.** Lipoic acid - the drug of the future?. *Pharmacol Rep*, **2005**; 57: 570-77.
- 75- **Cho YS, Lee J, Lee TH, Lee EY, Lee KU, Park JY, et al.** Alpha-lipoic acid inhibits airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **2004**; 114: 429-35.
- 76- **Wada H, Shintani D, Ohlrogge J.** Why do mitochondria synthesize fatty acids?. Evidence for involvement in lipoic acid production. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1997**; 9: 1591-6.
- 77- **Teichert J, Tuemmers T, Achenbach H, Preiss C, Hermann R, Ruus P, et al.** Pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in subjects with severe kidney damage and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol*, **2005**; 45: 313-28.
- 78- **Karakoyun B, Yuksel M, Ercan F, Erzik C, Yegen BC.** Alpha-lipoic acid improves acetic acid-induced gastric ulcer healing in rats. *Inflammation*, **2009**; 32: 37-46.
- 79- **Crentsil V.** Mechanistic contribution of carnitine deficiency to geriatric frailty. *Ageing Res Rev*, **2010**; 9: 265-268.
- 80- **Dökmeci D, Akpolat M.** Karnitinin antioksidan etkisi. *Demet Sag Bil Tıp Derg*, **2004**; 2(8): 28-36.

- 81- **Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M.** Placebo- controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertility and Sterility*, **2005**; 84: 662-671.
- 82- **Rodrigues B, Xiang H, McNeill JH.** Effect of L-Carnitine treatment on lipid metabolism and cardiac performance in chronically diabetic rats. *Diabetes*, **1988**; 37: 1358-1364.
- 83- **Arduini A.** Carnitine and its acetyl esters as secondary antioxidants?. *American Heart Journal*, **1992**; 123: 1726-1727.
- 84- **Gülçin I.** Antioxidant and antiradical activities of L-Carnitine. *Life Sciences*, **2006**; 78: 803-811.
- 85- **Schnackenberg CG, Wilcox C.** The SOD mimetic tempol restores vasodilation in afferent arterioles of experimental diabetes. *Kidney International*, **2001**; 59: 1859-1864.
- 86- **Parks RW, Clements WD, Pope C, Halliday MI, Rowlands BJ, Diamond T.** Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. *J Anat*, **1996**; Dec; 189 (Pt 3): 561-565.
- 87- **Margaritis VG, Filos KS, Michalaki MA, Scopa CD, Spiliopoulou I, Nikolopoulou VN, Vagianos CE.** Effect of oral glutamine administration on bacterial translocation, endotoxemia, liver and ileal morphology and apoptosis in rats with obstructive jaundice. *World J Surg*, **2005**; Oct; 29(10): 1329-34.
- 88- **Karatepe O, Acet E, Battal M, Adas G, Kemik A, Altioek M, Kamali G, Koculu S, Catay A, Kamali S, Karahan S.** Effect of glutamine and curcumin on bacterial translocation in jaundiced rats. *World J Gastroenterol*, **2010**; Sep 14; 16(34): 4313-20.
- 89- **Zulfikaroglu B, Zulfikaroglu E, Ozmen MM, Ozalp N, Berkem R, Erdogan S, Besler HT, Koc M, Korkmaz A.** The effect of immunonutrition on bacterial translocation, and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice. *Clin Nutr*, **2003**; Jun; 22(3): 277-81.
- 90- **Guarner F, Malagelada JR.** Gut flora in health and disease. *Lancet*, **2003**; 361: 512-519.
- 91- **Kennedy JA, Parks RW, Clements WDB, Rowlands BJ.** Failure of macrophage activation in experimental obstructive jaundice: Association with bacterial translocation. *Br J Surg*, **1995**; 82: 1433.
- 92- **Duffy LC.** Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. *J Nutr*, **2000**; 130: 432-436.
- 93- **Nieuwenhuijs VB, Van Dijk JE, Gooszen HG, Akkermans LMA.** Obstructive jaundice. Bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. *Digestion*, **2000**; 62:255-261.
- 94- **Ohshio G, Manabe T, Tobe T, et al.** Circulating immune complex, endotoxin and biliary infection in patients with biliary obstruction. *Am J Surg*, **1988**; 155: 343-347.
- 95- **Albillos A, Hera A.** Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation: working out the role of probiotics and antioxidants. *J Hepat*, **2002**; 37: 523-526.
- 96- **Kimmings AN, Van Deventer SJH, Obertop H, Rauws EAJ, Huibregtse K, Gouma DJ.** Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. *Gut*, **2000**; 46: 725-731.

- 97- **Yao YM, Bahrami S, Leichtfried G, Redl H, Schlag G.** Pathogenesis of hemorrhage-induced bacteria/endotoxin translocation in rats. Effects of recombinant bactericidal/permeability-increasing protein. *Ann surg*, **1995**; 221(4): 398-405.
- 98- **Saydjari R, Beerthuizen GI, Townsend CM, Jr, Herndon DN, Thompson JC.** Bacterial translocation and its relationship to visceral blood flow, gut mucosal ornithine decarboxylase activity, and DNA in pigs. *J Trauma*, 1991; 31(5): 639-644.
- 99- **Redan JA, Rush BF, Lysz TW, Smith S, Machiedo GW.** Organ distribution of gut-derived bacteria caused by bowel manipulation or ischemia. *Am J Surg*, **1990**; 159: 85-90.
- 100- **Deitch EA, Bridges W, Baker J.** Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibition or inactivation. *Surgery*, **1988**; 104: 191-198.
- 101- **Saadia R, Schein M, MacFarlane C, Boffard KD.** Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg*, **1990**; 77: 487-492.
- 102- **Cottier H, Kraft R.** (Eds). Gut-Derived Infectious-Toxic Shock (GIST). *Curr Stud Hematol Blood Transfus*. Basel: Karger, **1992**; No 59: 44-65.
- 103- **Cottier H, Kraft R.** (Eds). Gut-Derived Infectious-toxic Shock (GIST). *Curr Stud Hematol Blood Transfus*. Basel: Karger, **1992**; No 59: 163-203.
- 104- **Allison Sarubin Fragakis CT.** Popular Dietary Supplements. 3<sup>th</sup>. Ed. United States of America: Diana Faulhaber, **2007**.
- 105- **Packer L, Kraemer K, Rimbach G.** Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*, **2001**; 17(10): 888-895.
- 106- **Dulundu E, Ozel Y, Topaloglu U, Sehirlı O, Ercan F, et al.** Alpha- lipoic acid protects against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Pharmacology*, **2007**; 79(3): 163-70.
- 107- **Sayılan Özgün G, Özgün E, Başaran ÜN, Altaner Ş, Süt N, Eskiocak S.** Protective effects of  $\alpha$ -lipoic acid and L-carnitine in liver ischemia/reperfusion injury. *Türk Biyokimya Dergisi*, **2014**; 39(2): 169-175 doi:10.5505/tjb.2014.02525.
- 108- **Hosgorler FU, Atila K, Terzi C, Tanriverdi Akhisaroglu S, Oktay G, Kupelioglu A, Ergor G, Saydam S.** Carnitine protects the intestine against reperfusion injury in rats. *Journal of Surgical Research*, **2010**; 159: 603-610. doi:10.1016/j.jss.2009.03.028.
- 109- **Ademoglu E, Erbil Y, Tam B, Barbaros U, Ilhan E, Olgac V, et al.** Do vitamin E and selenium have beneficial effects on trinitrobenzenesulfonic acid-induced experimental colitis. *Dig Dis Sci*, **2004**; 49: 102-8.
- 110- **Isozaki Y, Yoshida N, Kuroda M, Takagi T, Handa O, Kokura S, et al.** Effect of a novel water-soluble vitamin E derivative as a cure for TNBS-induced colitis in rats. *Int J Mol Med*, **2006**; 17: 497-502.
- 111- **Guven A, Tunc T, Topal T, Kul M, Korkmaz A, Gundogdu G, Onguru O, Ozturk H.** Alpha-lipoic acid and ebselen prevent ischemia/reperfusion injury in the rat intestine. *Surg Today*, **2008**; 38(11): 1029-35. doi: 10.1007/s00595-007-3752-9.

- 112- **Maes M, Leunis JC.** Normalization of leaky gut in chronic fatigue syndrome (CFS) is accompanied by a clinical improvement: effects of age, duration of illness and the translocation of LPS from gram-negative bacteria. *Neuroendocrinol Lett*, **2008**; 29(6): 902-910.
- 113- **Yuan Y, Guo H, Zhang Y, Zhou D, Gan P, Ming Liang D, Yong Chen J.** Protective effects of l-carnitine on intestinal ischemia/reperfusion injury in a rat model. *J Clin Med Res*, **2011**; 3(2):78-84.
- 114- **Canbaz H, Akca T, Tataroglu C, Caglikulekci M, Dirlik M, Ayaz L, Ustunsoy AB, Tasdelen B, Aydin S.** The effects of exogenous l-carnitine on lipid peroxidation and tissue damage in an experimental warm hepatic ischemia-reperfusion injury model. *Current Therapeutic Research Volume*, **2007**; 68(1): 32-46.
- 115- **Yapar K, Kart A, Karapehlivan M, Atakisi O, Tunca R, Erginsoy S, et al.** Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice. *Exp Toxicol Pathol*, **2007**; 59(2): 121-8.
- 116- **Tastekin N, Aydogdu N, Dokmeci D, Usta U, Birtane M, Erbas H, Ture M.** Protective effects of L-carnitine and alpha-lipoic acid in rats with adjuvant arthritis. *Pharmacol Res*, **2007**; Oct; 56(4):303-10.
- 117- **Zaitone SA, Abo-Elmatty DM, Shaalan AA.** Acetyl-L-carnitine and  $\alpha$ -lipoic acid affect rotenone-induced damage in nigral dopaminergic neurons of rat brain, implication for Parkinson's disease therapy. *Pharmacol Biochem Behav*, **2012**; Jan; 100(3): 347-60. doi: 10.1016/j.pbb.2011.09.002.
- 118- **Kim MY, Kim EJ, Kim YN, Choi C, Lee BH.** Effects of  $\alpha$ -lipoic acid and L-carnosine supplementation on antioxidant activities and lipid profiles in rats. *Nutr Res Pract*, **2011**; Oct; 5(5): 421-428.

T.C.

**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu**

Sayı : 203

26...15.. /2017

Konu : Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	<b>ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)</b>	Ratlarda deneysel mezenter iskemi reperfizyon hasarında alfa-lipoik asit ve L-Karnitinin bakteriyel translokasyon oksidatif stres ve barsak mukozal dejenerasyon üzerine etkileri
	<b>SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)</b>	Prof.Dr. Mehmet Hayri ERKOL
	<b>DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)</b>	Doç. Dr. Mustafa ŞİT, Arş.Gör.Semih YAMAN
	<b>ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)</b>	AİBÜ Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi

KARAR (DECISION)	<b>Karar no (Decision No):</b> 2017/27	<b>Tarih (Date):</b> 10.05.2017
	Prof.Dr. Mehmet Hayri ERKOL'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın 35 adet Sıçan ile gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık Alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Aysel KÜKNER (Başkan)	Histoloji ve Embriyoloji AD. Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Erol AYAZ (Üye)	Tıbbi Parazitoloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL (İn vivo Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Ali Rıza GEZİCİ (Üye)	Beyin Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Fatih ULAŞ (Üye)	Göz Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	Mustafa Şit
Doç. Dr. Orçun TOPTAŞ (Üye)	Cerrahi AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Diş Hek. Fakültesi	
Doç. Dr. Yeşim YENER (Üye)	AİBÜ Temel Eğitim Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Eğitim Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Eray KEMAHLI (Üye)	Üroloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Yrd.Doç.Dr.Hayriye ORALLAR (Üye)	Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Yrd.Doç.Dr.Ayhan ÇETİNKAYA (Üye)	Fizyoloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Vet. Hek. Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLU BEYPİLİÇ AŞ.	
Av. Cihan KARAGÖZ (Sivil Toplum Kuruluşu üyesi)	Avukat	Tabaklar Mahallesi Hürriyet cad.No.47/7Merkez/ BOLU	