

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

**ADROPİN, HIF-1 α VE APELİN
BİYOBELİRTEÇLERİNİN AKUT
MEZENTER İSKEMİ TANISINDAKİ ROLÜ**

Arş. Gör. Dr. Engin KURT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Erdal TEKİN

ERZURUM-2020

İçindekiler	
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
ONAY	v
TEŞEKKÜR.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mezenter İskemi.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Anatomi.....	3
2.1.2.1. Çölyak Arter	5
2.1.2.2. Süperior Mezenterik Arter	5
2.1.2.3. İnferior Mezenterik Arter	5
2.1.2.4. Mezenterik Kolleteraller	6
2.1.2.5. Venöz Sistem.....	7
2.1.3. Etyoloji	7
2.1.3.1. Süperior Mezenterik Arter Embolisi	7
2.1.3.2. Mezenterik Arter Trombozu.....	8
2.1.3.3. Nonokluzif Mezenterik İskemi (NOMİ).....	8
2.1.3.4. Mezenterik Ven Trombozu (MVT)	9
2.1.4. Patofizyoloji.....	9
2.1.5. Fizik Muayene ve Klinik Bulgular	13
2.1.5.1. Tanı.....	13
2.1.5.2. Labaratuar Testleri:	14
2.1.5.3. Radyolojik Yöntemler.....	15
2.1.5.3.1. Direkt karın radyografisi	15
2.1.5.3.2. Ultrasonografi.....	15
2.1.5.3.3. Bilgisayarlı Tomografi.....	15
2.1.5.3.4. Manyetik Rezonans Anjiyografi	16
2.1.5.3.5. Anjiyografi.....	16
2.1.6. Tedavi.....	17

2.1.7. Prognoz	18
2.2. Adropin	18
2.3. Hipoksi-İndüklenebilir Faktör-1 Alfa	23
2.4. Apelin	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü	30
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer	30
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	30
3.4. Numunelerin Toplanması	32
3.5. Biyokimyasal Analizler	32
3.5.1. Serum Adropin Analizi	32
3.5.2. Serum HIF-1 α Analizi	33
3.5.3. Serum Apelin Analizi	35
3.6. Verilerin Analizi	36
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Veriler	37
4.2. Biyokimyasal analiz sonuçları	38
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	50
KAYNAKLAR	51

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4. 1. Cinsiyete Göre Yüzde ve Sıklık.....	37
Tablo 4. 2. Gruplara ait yaş verileri.....	37
Tablo 4. 3. AMİ grubuna ait sağkalım verileri.....	38
Tablo 4. 4. Tüm gruplara ait adropin, HIF-1 α ve apelin konsantrasyonları.....	41
Tablo 4. 5. Tüm gruplarda verilere ait korelasyonlar.....	43



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Abdominal aorta ve dalları (27).....	4
Şekil 2. 2. Abdominal aortanın mesenterik dalları (27).....	4
Şekil 2. 3. Mezenterik iskeminin patofizyolojisi (8).....	12
Şekil 2. 4. Adropin.....	19
Şekil 2. 5. Adropinin eksprese edildiği dokular (96).....	20
Şekil 2. 6. HIF-1 α 'nın etkileri	25
Şekil 2. 7. Apelin (134).....	27
Şekil 4. 1. Adropinin tüm gruplara göre kıyaslanması	39
Şekil 4. 2. HIF-1 α 'nın tüm gruplara göre kıyaslanması	40
Şekil 4. 3. Apelinin tüm gruplara göre kıyaslanması.....	41
Şekil 4. 4. Adropine ait ROC eğrisi	42
Şekil 4. 5. HIF-1 α 'ya ait ROC eğrisi	42

ONAY

“Adropin, Hif-1 α , Apelin Biyobelirteçlerinin Akut Mesenter İskemi Tanısındaki Rolü ” isimli çalışmamız kliniğimizin 03.02.2020 tarih 2000040987 sayılı yazısı ile yapılmasına karar verilmiş olup Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 05.02.2020 tarih 1 nolu oturum ve 5 nolu kararıyla da Dr. Öğr. Üyesi Erdal TEKİN denetiminde Arş. Gör. Dr. Engin KURT tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür. Tezimizin Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.02.2020 tarih ve 2 sayılı oturumunun 2 no'lu kararı ile etik kurallara uygun olduğu kabul edilmiştir.

Finansal Destek:Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje ID:8477, Proje kodu: TTU-2020-8477)



TEŞEKKÜR

Hekimlik hayatımın çok önemli bir aşamasının sonuna gelmişken;

Acil Tıp Kliniği'nin değerli hocaları Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR'a, Doç.Dr. Atıf BAYRAMOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Erdal TEKİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Osman KOÇAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Sultan Tuna AKGÖL GÜR'e, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ÖZLÜ'ye

Tez çalışmasına dahil edilen hastaların kanlarının toplanmasında tüm asistan arkadaşlarıma, ancak ekstra katkı sağlayan Dr.Mesud FAKİRULLAHOĞLU'na, Dr.Muhammed Zübeyir KÖSE'ye, Dr.Tuğba SANALP MENEKŞE'ye, Dr.Emine ÖZDAL'a

Acil Tıp Asistanlığında teorik ve pratik olarak üstümde çok büyük emekleri olan dostluklarından büyük keyif aldığım değerli kıdemlilerim Dr.Safa DÖNMEZ'e, Dr.Selahattin KARAGÖZ'e, Dr.Nazım Onur CAN'a, Dr.Ömer Faruk GEMİŞ'e

Tanıtmaktan ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr.Mert VURAL'a, Dr.Emre ŞENGÜN'e, Dr.Erol LALOĞLU'na, Dr.Ahmet ŞENOL'a, Dr.Abdulselam AYDEMİR'e

Birlikte çalıştığım hemşirelere, triaj ekibine, personellere ve konsultan hekim arkadaşlarıma

Doğduğum günden beri her anımda yanımda olup destekleyen değerli abim ve ablalarıma

Hayatıma girdiğinden beri iyi günümde, kötü günümde, sağlıkta, hastalıkta, tez konumun belirlenmesinde, tezimin laboratuvar çalışmasında ve yazımında bana destek olan değerli eşim Nezahat KURT'a

Asistanlık hayatımın yoğunluğundan ötürü bazen ihmal ettiğim ancak eve her döndüğümde beni büyük bir mutlulukla karşılayıp güç veren bana moral olan sevgili kızlarım Elif Ece ve Eylül Duru'ya

KISALTMALAR VE SİMGELER

AMİ: Akut Mezenterik İskemi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTA: Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi

HIF: Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör

İ/R: İskemi/Reperfüzyon

İMA: İnferior Mezenterik Arter

İMV: İnferior Mezenterik Ven

KA: Karın Ağrılı Grup

Mİ: Miyokard İnfarktüsü

NOMİ: Non-Oklüziv Mezenterik İskemi

NO: Nitrik Oksit

ROC: Receiver Operating Characteristic

SMA: Süperior Mezenterik Arter

SK: Sağlıklı Kontrol

SMV: Süperior mezenterik ven

ÖZET
ADROPİN, HIF-1A VE APELİN BİYOBELİRTEÇLERİNİN AKUT
MEZENTER İSKEMİ TANISINDAKİ ROLÜ

Amaç: Akut Mesenter İskemi (AMİ) nadir görülmekle beraber mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Hastalığın tanısı için spesifik bir biyobelirteç olmaması teşhis ve tedavide geç kalınmasına bunun sonucunda da mortalitenin yüksek olmasına sebep olmaktadır. Mevcut çalışmada Adropin, Apelin, Hif-1 α proteinlerinin mezenter iskeminin erken tanısında belirteç olup olmayacağı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniğine başvuran 20 akut mezenter iskemili hasta (AMİ), 20 karın ağrılı hasta (KA) ve 20 sağlıklı kontrol (SK) olmak üzere toplam 60 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen kişilerden alınan 5 mL kan örneklerinden elde edilen serumlar -80 °C'de çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Serum adropin, HIF-1 α ve apelin konsantrasyonları ELISA metoduyla ölçüldü.

Bulgular: AMİ grubunda serum adropin konsantrasyonları hem karın ağrılı hem de sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). AMİ hastalarında serum HIF-1 α seviyeleri anlamlı olarak hem karın ağrılı gruptan hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek gözlenirken, karın ağrılı grup ve sağlıklı grup arasında bir fark gözlenmemiştir. Serum apelin düzeylerinde AMİ grubuyla karın ağrılı grup arasında bir fark görülmemiştir. AMİ için ROC analizinde HIF-1 α orta derecede (EAA:0,705) ve adropin ise zayıf derecede (EAA:0,692) bir biyobelirteç olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: AMİ grubunda belirgin olarak artmış olarak gözlenen adropin ve HIF-1 α değerlerinin yüksek mortaliteye sahip olan AMİ'nin erken tanı ve dolayısıyla erken tedavi edilmesini sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut mesenter iskemi, apelin, adropin, HIF-1 α , biyobelirteç

ABSTRACT
THE ROLE OF ADROPIN, HIF-1 α AND APELIN BIOMARKER IN THE
DIAGNOSIS OF ACUTE MESENTARY ISCHEMIA

Objective: Acute Mesenteric Ischemia is a rare disease with high mortality. The absence of a specific biomarker for the diagnosis of the disease causes delay in diagnosis and treatment and consequently high mortality. In the present study, it was investigated whether Adropin, Apelin, Hif-1 α proteins could be markers in the early diagnosis of mesenteric ischemia.

Materials and Methods: Our study included 60 patients, 20 acute mesenteric ischemia patients (AMI), 20 abdominal pain patients (AP) who were admitted to Atatürk University Medical Faculty Emergency Medicine Clinic, and 20 healthy controls (SC). Serums obtained from 5 mL blood samples taken from people included in the study were stored at -80 °C until the working day. Serum adropin, HIF-1 α and apelin concentrations were measured by ELISA method.

Results: Serum adropine concentrations in the AMI group were significantly higher than in both abdominal pain and healthy control groups ($p < 0.05$). While serum HIF-1 α levels were significantly higher in AMI patients compared to both the abdominal pain group and the healthy control group ($p < 0.05$), there was no difference between the abdominal pain group and the healthy group. There was no difference in serum apelin levels between the AMI group and the abdominal pain group ($p > 0.05$). HIF-1 α was found to be a moderate (AUC: 0.705) and adropine was found to be a weak biomarker (AUC: 0.692) in the ROC analysis for AMI.

Conclusion: It suggests that adropine and HIF-1 α values, which are observed to be significantly increased in the AMI group, may provide early diagnosis and therefore early treatment of AMI with high mortality.

Keywords: Acute mesenteric ischemia, apelin, adropine, HIF-1 α , biomarker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

AMİ ince bağırsaklarda kan akışının ani şekilde kesilmesi sonucu bağırsağın ilgili bölümünde iskemi, hücresel hasar, nekroz ve hastanın tedavi olamaması sonucunda ölümlü sonuçlanabilen bir hastalıktır (1). AMİ'yi 4 farklı şekilde görebiliyoruz. Oklüziv mezenterik arterial embolizm (%50), non-oklüziv mezenterik iskemi (NOMİ) (%20), mezenterik arterial tromboz (MAT) (%15-25) ve son olarak mezenterik venöz tromboz (MVT) (%5-15) (2,3). İnsidansı düşük olup karın ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran hastaların % 0,09-0,2'sini oluşturduğu düşünülmektedir (4). Nadir görülmesine rağmen zamanında teşhis edilip tedavi edilememesi durumunda mortalitesi %60-80'lere varmaktadır (5,6). Mortalite ve morbiditeye etki eden en önemli faktör iskeminin ne kadar sürdüğüdür. Emboliye bağlı iskemilerde 6 saat içerisinde bağırsak kan akımının yeniden sağlanması prognozu olumlu yönde etkiler (7,8).

Erken tanı konulabilmesi için klinisyenin dikkatli anamnez alması esastır. Hastalığın klasik özellikleri olan muayene ile uyumsuz karın ağrısı, bulantı-kusma ve ishal ne yazık ki hastaların çok az bir kısmında bulunur. Bunların dışında dikkat edilmesi gereken, hastanın yaşının 50'nin üstünde olması, hastada aterosklerotik kalp hastalığı olması, kalp kapak hastalıkları, kalp yetmezliği, aritmi, düşük kan akımı durumları, geçirilmiş miyokard enfarktüsü (MI) ve sepsis gibi durumlar olmalıdır (9–11).

Mezenterik iskemiye doğrulayan laboratuvar çalışmaları yoktur. Lökositoz, laktat yüksekliği, Amilaz, ALT, AST, GGT yüksekliği gibi laboratuvar anormallikleri spesifik değildir ve hastalıkta geç ortaya çıkar; yoklukları hiçbir şekilde akut iskemiye dışlamaz (12–15). Akut mezenterik iskemisinin erken tanısında radyolojik yöntemlerin de rolü kısıtlıdır. Direkt karın grafileri spesifik olmayıp genellikle akut batına sebep olan başka hastalıkların ayırt edilmesinde kullanılır (8).

Mezenterik vasküler hastalık tanısında dubleks ultrasonografi, hem duyarlılık hem de % 85 ila % 90 özgüllük ile yüksek derecede güvenilirlik ve tekrarlanabilirliğe sahiptir. Ancak testin değeri, radyoloğun becerisine bağlıdır. Ayrıca obezite, bağırsak gazı gibi hasta ile ilgili özellikler de test sonucunu etkileyen başka faktörlerdir (16,17).

Bilgisayarlı tomografide (BT) bağırsak duvarında kalınlaşma, asit görülebilir fakat bu bulgular nonspesifiktir ve genellikle iskeminin geç döneminde görülür ayrıca mezenter arter kökünde tıkanma görülebilir. AMİ tanısında selektif mezenterik anjiyografi altın standarttır, ancak invaziv bir teknik olması ve uzmanlık gerektirmesi nedeniyle uygulaması zordur (8,15,18). BT anjiyografi (BTA) büyük ölçüde standart anjiyografinin yerini almaktadır çünkü daha kolay bulunur ve daha hızlı gerçekleştirilir. 2010'da yayınlanan bir metaanaliz, yüksek duyarlılığı (% 93) ve özgüllüğü (% 96) nedeniyle BTA'nın birinci basamak görüntüleme yöntemi olduğunu doğrulamıştır (19).

Vasküler homeostazında etkin rol alan endotel fonksiyon aktivitesini etkileyen faktörlerden biri adropindir. Hipoksi ile indüklenen HIF-1, çok sayıda gelişimsel ve fizyolojik süreçte kritik roller oynayan bir ana oksijen homeostazı düzenleyicisidir. Bir adipokin olan apelinin son zamanlarda damarların gelişiminde ve stabilizasyonunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. AMİ yüksek mortaliteye sahip olmasından ötürü hastalığa erken ve hızlı tanı koyabilmek hastaların yaşam şansını artırmaktadır. Ancak bugüne kadar AMİ tanısı için spesifik bir biyokimyasal belirteç bulunamamıştır. Bu klinik çalışmada, AMİ'nin acil servisteki hızlı tanısalla yaklaşımına katkı sağlayacağını ve dolayısıyla mortalitesinde azalma ile sonuçlanacağını umduğumuz Adropin, Hif-1 α , Apelin biyomoleküllerinin kan serum düzeyleri tespit edilerek bu belirteçlerin erken tanı ve prognozundaki rolü araştırıldı.

Ayrıca projede belirteçlerin intestinal iskemide serum düzeyleri değerlendirilirken, söz konusu belirteçlerin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesi ve birbirine üstünlüğü olup olmadığı ve bu belirteçlerin ayrı ya da birlikte kullanımının erken tanı için önemi de araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mezenter İskemi

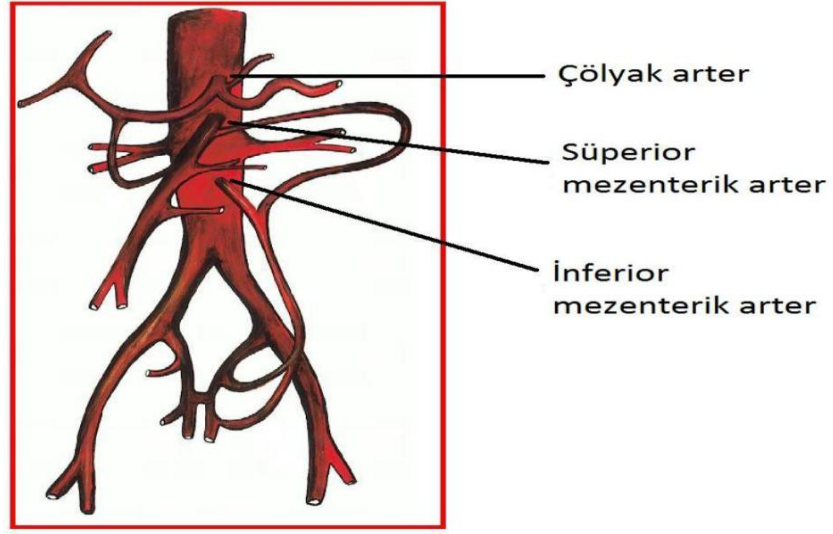
2.1.1. Tarihçe

Mezenterik iskeminin tarihçesi çok eski olup ilk kez 15. yüzyılda Antonio Beneviene tarafından tanımlanmıştır. Litten 1875 yılında, hayvanlarda Süperior Mezenterik Arter (SMA)'nın bağlanması sonucu ortaya çıkan patofizyolojik gelişmeleri bildirmiştir (15). Akut mezenterik iskemide ilk başarılı cerrahi girişim 1895 yılında yapılmış olup iskemi nedeniyle oluşan nekrozun tedavisi için ince bağırsak rezeksiyonu gerçekleştirilmiştir (20,21). Cokinis, 1921 yılında mezenter iskemiyi anlatırken “tanısı imkansız, prognozu umutsuz, tedavisi yararsız” ifadesini kullanmış; akut mesenter iskeminin en yaygın tanımı olan “fizik muayene ile uyumsuz karın ağrısı”na dikkat çekmiştir (22). 1936 yılında Dunphy fizik muayene ile uyumsuz periumblikal ağrısı ve kilo kaybı olan 47 yaşındaki bir erkek hastanın aniden ölmesi sonucunda yaptığı otopside çölyak arteri tamamen tıkayan yeni trombüslü kronik mezenter iskemiyi görmüş (23).

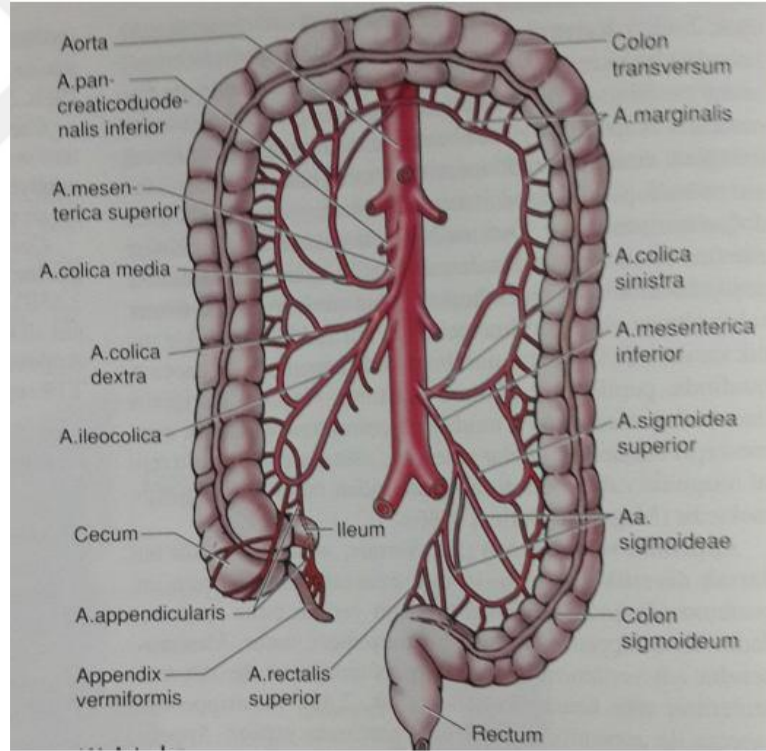
Mezenterik iskemi tanısındaki ilk önemli çalışmalar ise 1960'lı yıllarda başlamıştır. Aakhus ve Brabrand 1967 yılında yayımladıkları çalışmalarında SMA yetmezliğinin tanısında anjiyografiyi önermişlerdir (15,24).

2.1.2. Anatomi

Gastrointestinal sistemin özofagus proksimali ve rektum distali dışında kalan bölgenin arteriyel kan dolaşımı Abdominal Aortanın ön yüzünden çıkan üç ana dal olan Çölyak Arter, Süperior Mezenterik Arter (SMA), ve İnférieur Mezenterik Arter (İMA) tarafından sağlanmaktadır (25,26) (Şekil 1,2).



Şekil 2. 1. Abdominal aorta ve dalları (27)



Şekil 2. 2. Abdominal aortanın mesenterik dalları (27)

2.1.2.1. Çölyak Arter

Abdominal aortanın ön yüzeyinden onikinci torakal vertebra hizasına denk gelen bölgede dik olarak ayrılan kısa ve çapı geniş bir arterdir. Çölyak arter, diyafragmayı geçtikten sonra 3 ana dala ayrılır. Bu dallar sırasıyla hepatik arter, splenik arter ve sol gastrik arter. Çölyak arter, fizyolojik olarak özofagusun 1/3 alt kısmından başlayıp, duodenum ikinci kısmının ortalarına kadar olan ön bağırsak bölümünü, hepatobiliyer sistemi ve dalağı kanlandırır. Çölyak arterin aortadan dik ayrılması, çapının geniş olması ve dalları arasındaki anastomozların varlığı nedeniyle iskemik hastalığı nadirdir (27–29).

2.1.2.2. Süperior Mezenterik Arter

Çölyak arterin 1 cm distalinden, birinci lumbal vertebra düzeyinde abdominal aortanın ön yüzünden 45 derecelik açıyla çıkar. Bu durum trombüs oluşumu için uygun bir ortam oluşturur ve kısmen de olsa neden pek çok mezenterik embolinin bu seviyede oluştuğunu açıklar. SMA ilk olarak inferior pankreatikoduodenal arteri verdikten sonra jejunal arter, ileal arter, ileokolik arter, sağ kolik arter ve orta kolik arter dallarını verir. SMA duodenumun distal 2. kısmından başlayarak jejunumu, ileumu, çekumu, apendiksi, çıkan kolonu ve proksimal 2/3 transvers kolonu besler (26,30). Drummond'un marjinal arteri ve Riolan arkı aracılığıyla inferior mezenterik arterle anastomoz yapar.

2.1.2.3. İnferior Mezenterik Arter

Abdominal aortadan çıkan üç ana damarın en incesidir. İMA'nın anatomik yapısına bakıldığında aortadan üçüncü lomber vertebra hizasında, SMA'nın yaklaşık 5 cm altından ayrıldığı görülmektedir. Transvers kolonun distalinden başlayarak splenik fleksura, desendan kolon, sigmoid ve rektumu içine alan arka bağırsak bölümünün arteriyel dolaşımını sağlar. İMA'nın ana dalları; Sol kolik arter, sigmoid arter ve süperior rektal arter olup, bu sonuncusu İMA'nın devamıdır. Sol kolik arter; distal transvers kolon, splenik fleksura ve desendan kolonun, Sigmoid

arter; İnen kolonun alt kısmının ve sigmoid kolonun dolaşımını sağlar. Superior rektal arter ise 3. sakral vertebra hizasında ikiye ayrılarak rektumun iki yanında internal sfinkter hizasına kadar iner rektum proksimalinin arteriyel perfüzyonunu sağlar ve distal rektumu kanlandıran internal iliak arterin dalı olan, orta rektal arter ve alt rektal arterlerle anastomozlar oluşturur (27–29,31).

2.1.2.4. Mezenterik Kollateraller

Mezenter damarların obstrüksiyonu durumunda kollateral dolaşımın, intestinal iskemiye karşı koruyucu bir rolü vardır. Arteriyel tıkanıklık durumunda, tıkanıklığın distalinde gelişen arteriyel hipotansiyona cevap olarak kollateral damarlar açılır. Sistemik basınç distaldeki basınçtan yüksek olduğu müddetçe kollaterallerdeki akım artarak devam eder. Mezenterik kollateraller; çölyak trunkusun (ÇT) kendi dalları arasında, ÇT ile SMA arasında, SMA ile İMA arasında ve İMA ile aortanın terminal dalları arasındaki kollateraller olarak gruplandırılabilir. ÇT ile SMA arasındaki temel kollateral dolaşım ana hepatik arterin ilk dalı olan gastroduodenal arter ve pankreatikoduodenal arter yoluylaadır. Bu kollateral dolaşım toplumda %75 oranında görülür. SMA'nın omental dalları ile ÇT dalları arasındaki kollaterale Barlow arkı, ÇT ile SMA arasındaki direkt bağlantıya Bühler arkı adı verilir. Bühler arkı embriyonik ventral segmental arterlerin bir kalıntısı şeklinde ortaya çıkar ve nadiren görülür. SMA ve İMA arasında üç önemli kollateral dolaşım mevcuttur. Bunların en önemlisi ilk kolleteral olan Drummond'un marjinal arteridir. SMA'nın sağ ve orta kolik arterleriyle İMA'nın sol kolik arterinin asendan dalları arasında oluşur. Bu arter bağırsak duvarına yakın mesafeden paralel ilerleyen bir anastomoz ağıdır ve sonunda vasa rektaları verir. SMA veya İMA tıkanıdığı zaman genişleyerek dolaşımın devamını sağlamaya çalışır. İkinci kollateral Riolan arkıdır. Riolan arkı mezenterin içinde olup daha merkezi durumdadır. SMA'nın orta kolik arteriyle İMA'nın sol kolik arterinin birleşmesinden oluşur. Üçüncü kolleteral SMA ve İMA arasında gerçekleşir. Bu ikisinden biri tıkanığında belirginleşen kıvrımlı arterdir. Bu kolleteralin görülmesi her zaman mezenterik arteriyel tıkanmayı gösterir. Rektum embriyolojik olarak ektoderm ve endodermin birleştiği yerdedir. Bu durum rektal arterlerin farklı yerlerden köken almasına neden olur. Rektal arterler, İMA ile

hipogastrik arterler arasında çok önemli bir kollateral dolaşım sağlarlar. Süperior rektal arter sigmoid kolonun mezosu içinde ilerleyerek rektumun arka yüzüne gelir. Burada verdiği dallar ile rektum çevresinde bir arter ağı oluşturur. Bu ağdan çıkan ince dallar daha aşağıda bulunan hipogastrik arterin dalları olan median rektal arter ve internal pudental arter arasında anastomozlar yaparlar (27–29,31–33).

2.1.2.5. Venöz Sistem

Süperior mezenterik ven (SMV) ve inferior mezenterik ven (İMV) aynı isimdeki arterlerle paralel bir şekilde ilerleyerek bağırsakları drene ederler. İMV, splenik vene dökülür. Splenik ven de SMV ile birleşerek portal veni oluşturur. Portal ven yanına midenin koroner venlerini de alarak karaciğer içine girer. Karaciğerden çıkan hepatik ven ise vena kava inferiora açılır (15,31).

2.1.3. Etyoloji

Akut mezenter iskemi, mezenteri besleyen arterlerin veya venöz akımın tıkanması, şokta olduğu gibi bağırsaklara gelen oksijen miktarında aniden azalma veya tamamen kesilmesi sonucunda gelişir. AMİ; SMA embolisi (%50), MAT (%15-25), NOMİ (%20), ve MVT (%5-15) şeklinde karşımıza çıkabiliyor (2,3).

2.1.3.1. Süperior Mezenterik Arter Embolisi

Çölyak arter ve İMAya oranla SMA'nın aortadan daha dar bir açıyla çıkıyor olması nedeniyle emboli daha sık görülmektedir (34). Embolilerin bir kısmı SMA'nın başlangıç düzeyinde obstruksiyon, distalinde ise vazospazm şeklinde görülür. Daha yaygın olanı ise, SMA'nın ana dalının çıkış yerinin altında 3 ile 10. cm arasına yerleşir. Anjiyografik görüntüde tipik bir şekilde kan akımının hemen hemen durduğu bir dolum defekti gözlenir. Embolinin ileokolik arterin çıkış bölgesinin proksimalinde olması halinde major emboli olarak adlandırılır. Çoğu zaman orta kolik arter de etkilendiğinden proksimal jejunumdan transvers kolon ortasına kadar olan geniş bir barsak segmentinde iskemi görülür (35,36).

Mezenterik emboli, atriyal fibrilasyon gibi kardiyak disritmiler, zayıf ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili global miyokardiyal disfonksiyonlu sol ventrikül veya endokardite bağlı kalp kapakçıkları gibi kardiyak disritmilerle ilişkili sol atriyumdan kaynaklanabilir (24). SMA embolili hastaların üçte birinde geçirilmiş periferik emboli atakları tespit edilmiştir. (15). Süperior mezenterik arter embolisinde kollateral dolaşımın sınırlı olması nedeniyle akut okluzyon sonucu semptomlar hızlı ilerler. Tanıda gecikme, akut SMA embolisinde mortalite oranını %90'lara kadar çıkartabilmektedir (37).

2.1.3.2. Mezenterik Arter Trombozu

En sık olarak SMA'nın aortadan çıkış yerine yerleşir. Genellikle önceden var olan, aterosklerotik patolojilere bağlı oluşan darlığın üzerine oturur. Böyle vakalarda aterosklerotik patolojiler nedeniyle beslenme sonrası gelişen karın ağrısı, yemek yeme korkusu, zayıflama gibi kronik mezenter iskemisine ait semptomlar mevcuttur. Akut iskemik atak, çoğu zaman kronik mezenter iskemisinin üzerine eklenir. SMA trombozu, yemek yedikten sonra ani başlayan, şiddetli periumblikal ağrı ile karakterize bir klinik tablodur. İskeminin ilerlemesi ile ağrı devamlı hale gelir. SMA trombozu, aortografide aortadan çıktıktan sonraki 1- 2 cm'lik mesafenin tam tıkalı olması ile tanınabilir. Kollaterallere bağlı olarak SMA'nın distalinde bir miktar dolun görülebilir. Kollaterallerdeki belirginleşmenin varlığı, kronik SMA tıkanıklığının göstergesidir (27,28,31,32,38).

2.1.3.3. Nonokluzif Mezenterik İskemi (NOMİ)

İlk defa 1958 yılında Ende, Cohen ve Wilson AMİ sebebiyle ölen, fakat obstruktif bir arter ya da ven patolojisi bulunmayan vakalar tespit etmeleri üzerine NOMİ olgularını tarif etmişlerdir (31). Burada en önemli sebep mezenterik vazokonstrüksiyondur. Yapılacak erken anjiografide mezenterde obstruktif bir lezyon olmadığı görülecektir. Bununla beraber SMA dallarında non obstruktif darlık, spazm ve intramural damarların dolun defekti tipik bulgulardır (27,28,32,38). Sıklıkla 50 yaş üstü kişilerde, ciddi aterosklerotik kalp hastalığı, konjestif kalp

yetmezliği, geçirilmiş yakın zamanlı MI, kardiyopulmoner by-pass, büyük abdominal operasyonlar, Şok gibi yaŐamı tehdit eden hipotansif durumlarda ve devamlı dijital grubu ilaç kullanan hastalarda görülmektedir. Kullanılan alfa adrenerjik ve diğer vazopressör ajanların da etyolojide rolü olduğu kabul edilmektedir (31,32,39). Yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması ve buralarda bu tür ilaçların kullanımının artması son yıllarda NOMİ vakalarının sayısının artmasına neden olmuŐtur (40).

2.1.3.4. Mezenterik Ven Trombozu (MVT)

MVT, Virchow triadının bir kombinasyonuna, yani durgun kan akışı, hiperkoagülopati ve vasküler inflamasyona atfedilir, ancak yaklaşık% 20'si idiyopatikdir. Hiperkoaglabilitate, Faktör V Leiden, protrombin mutasyonu, protein S ve C eksikliği, antitrombin eksikliği ve antifosfolipid sendromu gibi kalıtsal hastalıklara bağlı olabilir (41). Trombofili, maligniteler, hematolojik bozukluklar ve oral kontraseptiflere bağlı olarak da MVT görülebilir (42). Kan akışını deđiŐtiren ilave bileŐenler arasında portal hipertansiyon, pankreatit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sepsis ve travma yer alır. Bu durumlarda, bağırsak ödeminin sonuçları ve venöz tromboza sekonder artan vasküler direncin sonuçları, arteriyel kan akışının azalmasına ve bağırsak iskemisine yol açar (4).

2.1.4. Patofizyoloji

Bağırsaklar istirahatte vcttaki kanın %20'sini, yemek sonrası ise %35'ini alır. Bağırsak kanlanması kan basıncı 70 mmHg'nın altına düştüğünde tehlikeye girerken, 40 mmHg'nın altında ise iflas noktasına gelir ve bağırsak progresif olarak daha iskemik hale gelir (39). Bağırsak kontraksiyonu sırasında arterlerde kan akımı azalır, gevŐemede ise artar. Bağırsak içindeki basıncı 30 mmHg ve daha fazla arttıran kontraksiyonlar arteriyel kan akımını önemli ölçüde azaltır. Total mezenterik kan akımını ayarlayan en önemli mekanizma arteriolar dirençtir (28,38).

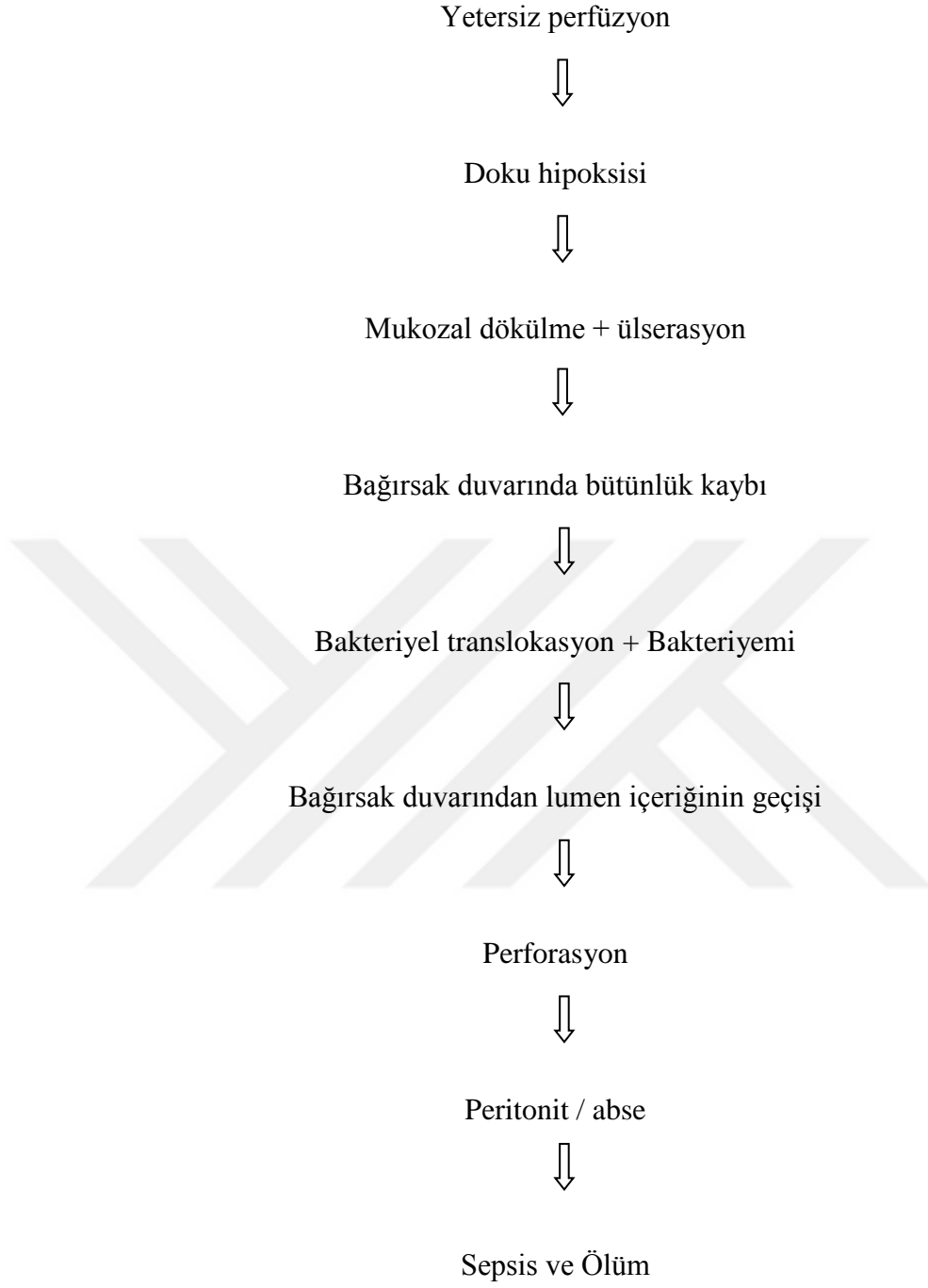
Mezenterik kan akımı  yolla kontrol edilir.

- a) İnterinsik kontrol: Bağırsakların kan akımı ve oksijen ihtiyacının karşılanması için, doku oksijenizasyonu ve arteriolar transmural basınç değişikliğine karşılık gelişen kontrol mekanizmasıdır.
- b) Nörolojik kontrol: Splanchnik sinirlerden çıkan sempatik uyarılarla, mezenterik arter ve arteriollerde vazokonstrüksiyon oluşur.
- c)) Hümorale kontrol: Alfa adrenerjik ajanlar, dijital preparatları, anjiotensin-II, vazopressin ve prostaglandin-F2 vazokonstrüksiyon yapar. Beta adrenerjik ajanlar, prostaglandin-E1, kolesistokinin, gastrin ve glukagon ise vazodilatasyona neden olurlar (27,28).

Mezenterie besleyen damarlardaki kan akımının ani kesilmesi sonucu bağırsakta akut iskemi gelişmektedir. Vasospazm, yetersiz kollateral oluşum ve perfüzyon basıncındaki azalma iskemiyin başlamasına sebep olur. Tıkanmanın distalindeki bağırsak kanlanması lokal ve hümorale faktörlerin etkisiyle yaklaşık 6 saat daha idame ettirilebilir. Bağırsaklarda mezenterik kan akımında ki %75 e varan azalmaya rağmen 12 saat süreyle ışık mikroskopunda patolojiye rastlanamayabilir, bunun sebebi normal koşullarda oksijenin zaten mevcut mezenterik kapillerlerin beşte biri tarafından karşılanmasıdır (27,28). Obstrüksiyon sürer ve 6 saatlik kritik zaman aşılırsa bağırsakların perfüzyon basıncı düşer. Daha sonra obstrüksiyon ortadan kaldırılırsa bile refleksi vazokonstrüksiyona bağlı olarak ilerleyici bir iskemi gelişir (27). İntestinal iskemi; doku oksijenlenmesini azaltarak dokularda değişikliklere neden olmaktadır. Bu durum intraselüler adenosin trifosfat (ATP) azalmasına ve hücre homeostazisinin bozulmasına yol açmaktadır (43–45). İskemi sırasında oksijenin yetersiz olması ve mitokondride oksidatif fosforilasyonun bozulması direkt veya metabolitleri aracılığıyla hücresel hasara yol açan mediyatörlerin birikmesine neden olur (46). İskemiyin devam etmesi halinde ise biriken bu mediyatörlerin sürekli etkisiyle nekroza kadar giden progresif hücre değişiklikleri meydana gelir. Kalıcı değişiklikler ortaya çıkmadan önce iskemiyin ortadan kalkmasıyla birlikte enerji metabolizması tekrar düzene girerek toksik ürünler ortamdaki uzaklaştırılır ve hücrelerin normal fonksiyonlarına hızla geri dönmesi sağlanır (45,47). İskemiyin süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak, dokulara tekrar oksijenin ulaşmasıyla birlikte doku hasarı daha da fazla artabilmektedir (oksijen paradoksu) (46).

Deneysel mezenter iskemi-reperfüzyon (İ/R) modelinde, reperfüzyon sırasında oluşan doku hasarının iskemi sırasında oluşana göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (48). İskemik dokunun reperfüzyonu süperoksit anyonu, hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve peroksinitrit gibi toksik serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açar (49). Serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonuna sebep olurlar ve sonucunda yapısal ve metabolik değişikliklere neden olarak hücre ölümü ve nekroza yol açarlar. İntestinal İ/R'nin özellikle reperfüzyon sırasında artan bir akut inflamatuvar cevap meydana getirir ve lokal etkisinden daha zararlı bir sistemik cevap oluşturur. Aktive olan nötrofiller sitotoksik serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler ile birlikte iskemik hasarı artırır (50).

İnce bağırsaklardaki İ/R, mukoza bariyerinin delinmesine neden olarak bakteriyel translokasyon ve inflamatuvar cevabın aktivasyonuna yol açar. Bu da diğer organlarda gösterilen asit-baz denge bozukluğuna yol açmaktadır (51). Nötrofil depleksyonunun ve nötrofilendotel hücre etkileşmesi inhibisyonunun İ/R hasarını önleyebildiği gösterilmiştir (52–54). Nötrofiller ilk olarak damar duvarına yaklaştıktan sonra endotel boyunca yuvarlanırlar ve sonunda da endotelin içinden göçmeden önce sıkıca yapışırlar (55). Adezyonu ve sonrasında endotelin içinden göçü takiben aktive nötrofiller daha fazla serbest oksijen radikali, proteolitik enzimler (kollajenaz, elastaz, katepsin G) ve peroksidaz salıverilmesini sağlayarak lokal yıkıma sebep olurlar. Aktive nörofillerin akciğer, karaciğer, böbrek ve diğer organlar tarafından tutulması, çoklu organ yetmezliği gelişmesindeki önemli bir basamaktır (45). İskeminin ilerlemesi durumunda sepsis, asidoz, septik şok ve en son olarak da ölüm görülür.



Şekil 2. 3. Mezenterik iskeminin patofizyolojisi (8)

2.1.5. Fizik Muayene ve Klinik Bulgular

Vital bulgular hastalığın erken dönemlerinde normal olabilir. Taşikardi sıklıkla ilk bulgulardan olmakla birlikte, beta bloker kullanan veya kardiyak ileti bozukluğu olan hastalarda görülmeyebilir. Yaşlılarda ciddi hastalıklarda dahi sistemik bir yanıt olarak ateş olmayabilir. Hipotansiyon geç bir bulgudur ve kötü prognoz işaretidir. Sempatik deşarja bağılı olarak soğuk terleme olabilir. Geçirilmiş kardiyak hastalık anamneziyle birlikte soğuk terlemenin görülmesi hastaların yanlışlıkla myokard iskemisi tanısı almasına neden olabilir (56). AMİ, tanısı çok zor olan hastalıklardandır(57). 50 yaşın üzerinde risk faktörlerini taşıyan hastalar veya AF ya da vaskülit tanısı olan genç hastalarda ani başlayan 2 saatten fazla süren ciddi karın ağrısıyla beraber şişkinlik ve nedeni açıklanamayan asidoz varlığında AMİ hastalığını akla getirmek gerekir (27). Tipik olarak göbek çevresinde şiddetli, kramp şeklinde ağrı ile karşımıza çıkar. İskeminin ilerlemesi ile ağrı devamlı hale gelir (28).

Karın ağrısının yanı sıra bulantı, kusma görülebilir. Başlangıçta karın yumuşak olup defans ve rebaunt yoktur, bağırsak sesleri aktiftir. (31,58). İskemi ilerledikçe 6 saatten sonra periton irritasyon bulgularına bağılı olarak hassasiyet, defans ve rebaunt oluşur. Gaz gayta çıkaramama, bağırsak seslerinde azalma, karında şişkinlik görülmeye başlanır. (28,32). Yaklaşık 12-24 saat sonra nekrozun ilerlemesiyle peritonit bulguları ortaya çıkar bu aşamada prognoz artık çok kötüdür. Doku ölümü sebebiyle hastanın soluk alıp vermesi sonucunda ortama dışkı kokusuna benzer bir koku yayılır (28,31,58).

2.1.5.1. Tanı

Luther ve arkadaşlarının 1979-2000 yılları arasını kapsayan çalışmalarında mesenter iskemi nedeniyle ameliyat yapılmış 64 hastanın 12'sine angiografi ile 14'üne BT ile ameliyat öncesi AMİ tanısı koyabilmiş 38 hastada ise AMİ tanısı ameliyat esnasında konmuştur. Sonuç olarak AMİ'de laboratuvar ve görüntüleme yöntemiyle tanı koymak zor olup tedavide gecikme yüksek oranda ölüme (%67) sebep olmaktadır (59).

2.1.5.2. Labaratuar Testleri:

Serum biyobelirteçlerinin akut mezenterik iskeminin erken tespiti için başlangıçta umulduğu kadar değerli olduğu kanıtlanmamıştır. Bugüne kadar yapılan birçok araştırmaya rağmen, muhtemelen bağırsak tarafından salgılanan karmaşık proteinlerin hepatik metabolizmasına bağlı olarak, klinik olarak yararlı hiçbir biyobelirteç tanımlanmamıştır (60). Akut mezenterik iskemide labaratuarda görülen en sık bulgular lökositoz, yüksek anyon açığı ve yüksek laktat düzeylerinin eşlik ettiği metabolik asidozdur (15,61).

Hastalar dehidratasyon ve azalmış oral alım nedeniyle laktik asidoz ile gelebilir. Bu nedenle, tek başına laktat düzeyine dayalı olarak erken iskemiye karşı geri döndürülemez bağırsak hasarının ayrımı, başka klinik kanıtlar eşlik etmediği sürece güvenilir değildir. AMİ'nin yerleşmiş tanısında 2 mmol / l'den yüksek serum laktat seviyeleri geri dönüşümsüz bağırsak iskemisiyle ilişkilendirilmiştir (62).

D-dimerin, devam eden pıhtı oluşumunu ve fibrinoliz yoluyla endojen yıkımı yansıtan, bağırsak iskemisinin bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (63). Normal bir D-dimer ile başvuran hiçbir hastada bağırsak iskemisi tespit edilmemiştir. D-dimer'in 0.9 mg /L'nin üstünde olması özgüllük %82, duyarlılık %60, doğruluk oranı %79 olarak tespit edilmiştir (64). Bu nedenle, D-dimer erken değerlendirmede faydalı olabilir.

Serum amilaz, lipaz, AST, LDH, ALP ve kreatinin fosfokinaz yükseklikleri sıklıkla mezenterik iskemi vakalarında tespit edilmekle birlikte akut mezenterik iskemi tanısı için yeterince sensitif ve spesifik değildir. Hiperfosfatemi ve hiperkalemi geç dönem bulguları olup bağırsak infarktı ile ilişkilidir. Bu parametrelerin yüksek olması tanı koydurucu olmadığı gibi normal olması da AMİ tanısını ekarte ettirmez (60).

AMI tanısına yardımcı olduğu bildirilen diğer biyobelirteçler arasında bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein (I FABP), serum alfa-glutasyon S-transferaz (alfa-GST) ve kobalt-albümin bağlanma deneyi (CABA) bulunmaktadır (65,66). Bu biyobelirteçler, akut mezenterik iskeminin gelişmiş tanısal doğruluğunu sağlayabilir, ancak doğruluğunu ve değerlerini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekir.

2.1.5.3. Radyolojik Yöntemler

2.1.5.3.1. Direkt karın radyografisi

AMİ hastalarında genel olarak spesifik olmayıp hastaların büyük çoğunluğunda tamamen normal olabilir (67). Genellikle mezenter iskeminin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (ileus, perforasyon vb) (68). Hastaların %40'ından daha azında kalınlaşmış bağırsak duvarları, asidi düşündüren buzlu cam görünümü, submukozal ödem veya hemorajiyi düşündüren parmak izi belirtisi gözlenir (69).

İnfarktın ilerlediği ileri dönemlerde, portal sistemde gaz, bağırsak duvarlarında hava imajı (pnömatozis intestinalis) görülebilir (8,70).

2.1.5.3.2. Ultrasonografi

Akut Mezenter İskemi tanısında erken dönemde yapılan konvansiyonel ultrasonografi (USG) çalışmalarında çok anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Doppler USG'nin gelişmesiyle güvenilirliği artmaktadır. Yapana bağımlı bir görüntüleme yöntemi olması, obesite, geçirilmiş batın operasyonları, hasta uyumu ya da bağırsak gazları gibi faktörlerden olumsuz etkilenebilmektedir. Optimum bir inceleme için en az 8 saatlik bir açlık dönemi önerilmektedir ki, acil durumlarda bunu sağlamak olası olmayabilir (71,72).

Doppler USG, özellikle SMA ve çölyak arterin görüntülenmesinde önem arz eder, fakat SMA tıkanmalarında nadiren tanı koydurabilir. NOMİ tanısında ise faydalı değildir (27,31).

2.1.5.3.3. Bilgisayarlı Tomografi

AMİ'de BT erken dönemde tanı koydurmaz. Bağırsak duvar kalınlığının artması, içi sıvı ile dolu geniş bağırsak ansları, mezenterin ödemli olması, mezenterik venlerin belirginleşmesi ve asit BT'nin spesifik olmayan bulgularıdır. Bağırsak

duvarı içinde hava bulunması, mezenterik ven veya portal ven içinde hava bulunması spesifik bulgular arasındadır ancak bu bulgular geç döneme ait olup bağırsakta gelişen transmural nekrozu yansıtmaktadır (27,73).

Mesenter iskemi tanısında anjio fazında bilgisayarlı tomografi (BTA) çekilmesi ilk basamak görüntüleme tekniği olarak tavsiye edilmektedir (74,75). Böbrek yetmezliğinin varlığına rağmen BTA uygulanmalıdır, çünkü gecikmiş tanı, gözden kaçan tanı veya yanlış tedavinin sonuçları böbrekler için çok daha zararlıdır (19,76).

2.1.5.3.4. Manyetik Rezonans Anjiyografi

Son yıllarda geliştirilen MR anjiyografi, AMİ'nin tanısında invaziv anjiyografik incelemelere yakın duyarlılık ve özgüllükte sonuçlar alınmaktadır. Çölyak arter ve SMA çıkışlarında stenoz veya oklüzyonun gösterilmesinde yararlıdır. Portal veya mezenterik ven trombozunun gösterilmesinde; sensitivite %100, spesifisite %98 dir (77).

2.1.5.3.5. Anjiyografi

Anjiyografi, hem damarların anatomik yapılarını ortaya koyması hemde terapötik yararlar sağlaması nedeniyle AMİ tanısı için altın standarttır. Anjiyografinin sensitivitesi %74-100 ve spesifisitesi %100'dür (30,78). Tanı koydurucu olmasının yanında, kateter aracılığıyla direkt olarak bir vazodilatatör ajan veya fibrinolitik ilaç uygulanabilmesine fırsat sağlar. Bu nedenle terapötik olabilen tek tetkik yöntemidir. Altın standart olmakla beraber anjiyografi invaziv, zaman alıcı ve potansiyel olarak nefrotoksik bir girişimdir (15). Ayrıca pek çok sağlık kuruluşunda bulunmamasının yanında girişimsel radyoloji konusunda deneyimli uzmanlar gerektirmesi gibi nedenlere bağlı olarak anjiyografi AMİ tanısında pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.1.6. Tedavi

Etiyolojisi ne olursa olsun, AMİ tanısı konulur konulmaz gecikmeden tedaviye başlanmalıdır. Tedavide ilk yapılması gereken sıvı-eloktrolit dengesinin ve asidozun düzeltilmesi için kristalloid mayilerle agresif sıvı resüsitasyonudur. Geniş spektrumlu uygun antibiyotik başlanmalıdır. Bağırsak içi basıncı azaltmak için nazogastrik sonda ile dekompresyon yapılması perforasyon riskini azaltır. İdrar çıkışı foley sonda ile sıkı takip edilmelidir. Kontrendikasyon olmaması durumunda sistemik heparin tedavisi trombüsün dokuda ilerlemesini önlemek amacıyla hemen başlanır (79). Akut arteriyel iskemilerin çoğunda cerrahi girişim şarttır. Yapılacak cerrahi girişimin amacı mezenterik kanlanmanın yeniden sağlanmasıdır. Böylece daha kısa bir bağırsak segmenti rezeke edilebilir. Ancak ciddi doku ölümü varsa bağırsağın ilgili bölümleri çıkarılıp toksik kaynak uzaklaştırılmalıdır. Tıkanmanın sebebi emboli ise embolektomi yapılır. Bağırsağın kanlanması tekrar başladıktan sonra bağırsak renginin düzelmesi ve mezenterik arterdeki nabzın geri dönmesi önemli olmakla birlikte tek başına yeterli değildir. Çoğu vakada 24-36 saat sonra hem geri kalan bağırsakların canlılığını ve hem de anastomoz sağlığını değerlendirmek açısından “second-look” girişimi önerilmektedir.

Akut SMA trombozunun tedavisi daha komplikedir. Alta yatan aterosklerotik lezyonun çıkarılmasından ziyade yeniden damarlanma girişimlerini zorunlu kılar. İntravenöz fluoressein infüzyonu sonrası Wood lambası altında yapılan inceleme, peroperatif canlılık saptanması açısından en iyi yöntemdir. Ancak bu yöntemi kullanmak pek çok ameliyathanede teknik olarak mümkün değildir. MVT için girişimsel radyolojik tedaviler hakkında yayınlanmış verilerin çoğu küçük vaka serilerindedir. Sistemik intravenöz tPA başarıyla bildirilmiştir (80). Trans-juguler intrahepatik portosistemik şant, akut tromboz durumunda trombolizin etkinliğini artıran ve pıhtı fragmanlarının vakumu gibi çalışan portal basıncını düşürme mantığı ile MVT için kullanılabilir (81–83).

MVT'nin tekrarlama olasılığına karşın ameliyat sonrası rutin olarak antikoagülan tedavi uygulanır. (28,31). NOMİ'nin tedavisi farmakolojik olup SMA içine selektif vazodilatör infüzyonu ile gerçekleştirilir (84).

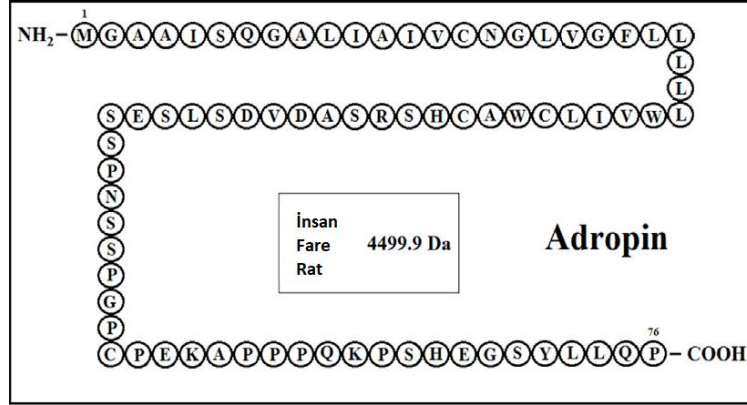
2.1.7. Prognoz

AMİ'nin tanısındaki ilerlemelere rağmen farklı çalışmalarda farklı morbidite ve mortalite rakamları tespit edilmektedir. Ancak bu çalışmaların ortak noktası mortalitenin hala çok yüksek seviyede olmasıdır. Luther ve arkadaşları (59) yaptıkları çalışmalarda mortalite oranını %67 olarak tespit etmişken, 103 olguluk bir seride %85 olarak bildirilmektedir (85). Bu oran MVT'da %30-50, NOMİ'de %50-55 düzeyindedir. Mortaliteyi belirleyen en önemli sebep, bağırsak nekroza gitmeden ve peritonit gelişmeden önce tanının konmuş olmasıdır. Prognozun etkileyen en önemli faktör ise iskeminin süresi ve çıkarılan bağırsak kısmının büyüklüğüdür. 12 saatten önce teşhis konulan hastalarda bağırsak canlılığı %100, 12-24 saat arası %56, 24 saatten fazla olan olgularda sadece %18 olarak bildirilmiştir. 24 saat içinde tanı konan hastalarda yaşam şansı %60 iken, 24 saatten sonra oran %30'a düşmektedir. Peritoneal bulgular gelişmeden önce, anjiyografi ile erken tanı konabilirse sağkalım %90'ların üzerine çıkar. Ölüm nedenleri geniş bağırsak nekrozu, rekürren SMA embolisi veya trombozu, diğer alanlara emboli, kardiopulmoner yetmezlik ve intestinal hemorajidir (28,31,32,86).

2.2. Adropin

Adropin terim olarak latince ateş anlamındaki *adura* ve katı veya sıvı yağlar anlamındaki *pinquis* kelimelerinin ilk üç harflerinin birleştirilmesiyle türetilmiştir. Diğer bir adı enerji homeostazı-ilişkili proteindir. İlk olarak 2008 yılında karaciğer ve beyin dokusunda izole edilmiş olan adropin peptit yapılı bir hormondur. Enerji homeotazı-ilişkili gen (ENHO) üzerinden kodlanan adropin 76 amino asit (MA:4499,9 kDa) içeren öncül bir polipeptit olarak sentezlenmektedir. Daha sonra preolitik yıkılmayla 1-33 amino asit sinyal dizisi ayrılarak, 43 amino asitlik 34-76'lık dizisi fonksiyon görür. Adropinin amino asit dizilimi insan, fare, rat, at ve şempazede aynı iken; domuz ve ineklerde iki, köpeklerde ise bir tane amino asit değişiklik gösterir. Adropin, metabolik regülasyon, insülin duyarlılığı ve endotelial fonksiyonlarda önemli rol oynayan endokrin bir faktör olarak işlev gören ileri

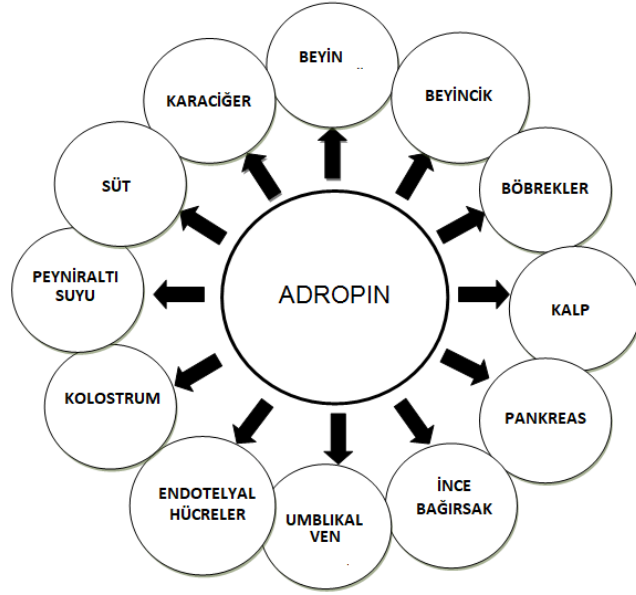
derecede korunmuş bir polipeptittir (87,88). Şekil 2.4'de Adropin'in aminoasit sıralaması gösterilmektedir.



Şekil 2. 4. Adropin

Çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda adropin seviyesi değişiklikler göstermektedir. Adropin konsantrasyonunun azalması obezite ile ilişkili insülin direnci (87,89,90) gestasyonel diyabetes mellitus (91), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (90) akut miyokard enfarktüsü (92) ve endotelial disfonksiyon gibi birçok hastalığa eşlik eder (93–95). Düşük adropin konsantrasyonları insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik sendromun diğer özellikleri için bir risk faktörü olabilir [8]. Kandaki adropin konsantrasyonlarının, vücut kütle indeksi (BMI) (89,92,93) ve yaş ile ters orantılı olduğu; erkeklerin kadınlara göre daha yüksek adropin seviyelerine sahip olduğu (89) bildirilmiştir.

Adropin sadece plazma ve serumda değil, diğer vücut sıvılarında da biyokimyasal olarak tespit edilebilir. Yayınlar ayrıca ayrı dokularda adropin saptamak için immünohistokimyasal yöntemler sunmaktadır.



Şekil 2. 5. Adropinin eksprese edildiği dokular (96)

Yapılan çalışmalar, adropinin, beyindeki yüksek ekspresyona sahip (karaciğere kıyasla 6 kat daha yüksek) hücre zarı ile ilişkili bir protein olduğunu göstermektedir. Membrana bağlı bir protein olarak adropin, hücre-hücre iletişimini modüle edebilir (97). Merkezi sinir sistemindeki adropin ekspresyonu, bir nöropeptidin özelliklerine sahip olduğunu düşündürmektedir. Yine bu proteinin periferik dokularda otokrin / parakrin faktörü olarak işlev gördüğü öne sürülmüştür (98). Bununla birlikte, bu hipotezleri doğrulayan bir araştırma yoktur. Ayrıca, adropinin yarılanma ömrü ile ilgili herhangi bir veri rapor edilmemiştir. Ancak peptid yapılı hormonların yarılanma ömürleri 3-30 dk. aralığında olmasından dolayı bu peptid hormonunun yarılanma ömrünün birkaç dakika olabileceği varsayılmaktadır (99).

Adropinin kandaki normal konsantrasyonu $3,1 \pm 1,3$ ng/mL (91) 3,4-4,5 ng/mL (89) ve yaklaşık 10 ng/mL (100) olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. İdrar adropin konsantrasyonunun serum adropin konsantrasyonlarından yaklaşık olarak 4 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir ve adropin düzeylerindeki bu farklılıkların uygunsuz örnek toplama, örneklerin analizleri veya örneklerin transferinden dolayı olabileceği düşünülmektedir (99).

Diyabetli hastalarda koroner ateroskleroz ile serum adropin düzeyi arasında ilişki incelenmesinde tüm hastalarda koroner ateroskleroz skoru yükseldikçe serum adropin düzeyinin azaldığını gösterilmiştir (94). Düşük adropin konsantrasyonunun koroner aterosklerozun ilerlemesi ve kardiyovasküler olay artışı ile bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür. Yine aynı araştırma diyabetik hastalarda HbA1c düzeyi ile adropin arasındaki ilişki incelenmesinde ve hasta grubunda adropin düzeyi daha yüksek bulunmuş ve diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre adropin seviyesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgularla adropin düşüklüğünün diyabet patogenezinde rol alabileceği sonucuna varılmaktadır.

Şu ana kadar elde edilen kanıtlar, adiponektin, leptin, resistin ve visfatin gibi parakrin ve nöroendokrin faktörlerin metabolik düzenleme ve enerji homeostazındaki rollerinin yanında endotelial fonksiyon ve aterosklerozun önemli modülatörleri olabileceğini düşündürmektedir (101–104). Bu nedenle üretimleri ve / veya etkilerindeki düzensizlikler, sadece insülin direncinin değil, aynı zamanda endotelial disfonksiyonun gelişiminin de altında olabilir.

Adropinin endotel fonksiyonunda koruyucu ve düzenleyici rolü olduğu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Adropin, damar duvarı endotelinde vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör-2 (VEGFR-2) ve fosfatidil inositol-3-fosfat kinaz (PI3PK) yolunu aktive edip, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivitesini artırarak nitrik oksit (NO) salınımını arttırdığı ve indirekt etkiyle damar çeperinde vazodilatasyon yaptığı gözlemlenmiştir. Lovren ve ark. (105) yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmasında, iskemik dokuya sentetik adropin⁽³⁴⁻⁷⁶⁾ peptidi vermiş ve adropinin reperfüzyon yaparak iskemik dokuda iyileşme sağladığını göstermişlerdir. Topuz ve ark. (106) yapmış oldukları klinik çalışmada, diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu olanların serum adropin seviyesi endotel disfonksiyonu olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Ve bu veriler ile adropinin kardiyovasküler patolojiler ile ilişkili olabileceği öne sürmüşlerdir. Kardiyak Sendrom X (efor ile oluşan göğüs ağrısı, pozitif egzersiz test ve normal koroner anjiyogram ile karakterize bir sendrom)'li hastalarda serum adropin konsantrasyonlarının düşük olduğu gösterilmiştir (93). Başka bir çalışmada ise, kalp yetmezliği vakalarında serum adropin düzeyleri yüksek bulunmuş ve elde edilen

bu veriler ile kardiyovasküler hastalık ile adropin arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir(107).

Endotel, vasküler homeostazın korunmasında önemli bir role sahiptir ve endotele genellikle en büyük endokrin organ denir. Endotel hücreleri biyolojik olarak aktif bir takım maddeleri sentezler ve salgılar. Endotelyum, damarın genişlemesini ve daralmasını düzenleyen faktörler arasında bir denge sağlamak için önemlidir (96,108). Endotel hücreleri tarafından üretilen en aktif vazodilatör nitrik oksittir (NO) ve sentezi nitrik oksit sentaz (NOS) ile L-arginin'den gerçekleşir (109). Endotelyumdaki değişiklikler, biyolojik aktivitenin ya da üretiminin olmaması nedeniyle nitrik oksidin azaltılmış etkisi ile ilişkilidir (110). Endotel fonksiyonu ve eNOS (endotel nitrik oksit sentaz) aktivitesini etkileyen faktörlerden biri adropindir (111). Bu proteinin tip 2 diyabetli hastalarda endotel disfonksiyonunu gösteren bir belirteç olduğu bildirilmiştir (106).

Yine adropinin, arka bacak iskemisinin indüksiyonunu takiben murin uzuv perfüzyonunu ve kılcak yoğunluğu arttırdığı ortaya konmuştur (105). Adropinin, inflamatuvar biyobelirteç olan C reaktif protein (CRP) ile negatif korelasyon gösterdiği ve ciddi aterosklerozlu hastaların daha düşük adropin düzeyleri sergilediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar adropinin antienflamatuvar yanıtı etkileyebileceğini ve ateroskleroza azaltabileceğini göstermiştir (94). Yang ve ark.(112) , adropinin endotel hücre geçirgenliğini azalttığını ve iskemiye bağlı kan-beyin bariyeri hasarını modüle ettiğini bildirmişlerdir. Artmış serum adropin genellikle miyokardiyal hipoksik-iskemik hasar için aday bir tanı işareti olarak kabul edildiğinden, hipoksi serum adropini yükseltebilecek katabolizmayı artırır.

Endotel fonksiyonu aterotrombozun gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı için, adropinin metabolik modülasyon üzerindeki kanıtlanmış etkilere paralel olarak vasküler hastalıkları sınırlamak için yeni bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (105).

2.3. Hipoksi-İndüklenebilir Faktör-1 Alfa

Hipoksi veya oksijen düzeyinin azalması hücresel düzeyde birçok değişikliğin oluşmasıyla sonuçlanır. Hipoksi koşullarında organizma hipoksi ile tetiklenen faktör aracılığıyla hızlı ve etkin moleküler bir yanıtla sahiptir. Bu faktör hem oksijen desteğini artırır hem de anaerobik ATP üretimini attıran adaptif genlerin transkripsiyonuna öncülük eder (113). Eritropoietinlerde (EPO) kronik hipoksinin etki mekanizmalarının araştırılmasıyla hipoksiyle-indüklenen faktör (HIF) keşfedilmiştir. Kanın parsiyel oksijen basıncı düştüğünde, renal intersitisyel fibroblastlarda EPO üretimi artmaktadır. Hipoksik şartlarında EPO mRNA ve protein sentezi ile birlikte eritropoetik cevaplar indüklenir ve EPO üretimi 100 misli artar. Yapılan DNA-protein etkileşimi araştırmaları ile EPO geninin 3' enhancer bölgesinde bir protein kompleks tanımlanmış ve bu kompleksin sadece hipoksizde bu bölgeye bağlandığı tespit edilmiştir (114).

Hipoksi şartlarında hücresel cevap çok aşamalı bir süreçtir ve transkripsiyonel cevapların çoğu HIF'ler tarafından regüle edilir. İnsanda hipoksiyle indüklenen genleri aktive eden HIF-1 gen proteini, HIF-1 α ve HIF-1 β alt birimlerinden oluşan bir heterodimerdir. HIF-1 α gen ailesinin en iyi bilinen elemanlarından biridir. HIF-1 β temel olarak ekspresyon edilirken, HIF-1 α ekspresyonu, yaklaşık olarak 40 mmHg kısmi basınca karşılık gelen %6'lık O₂ konsantrasyonundan daha az O₂'ye maruz kalan hipoksik hücrelerde ekspansiyonel bir artışla indüklenir (115).

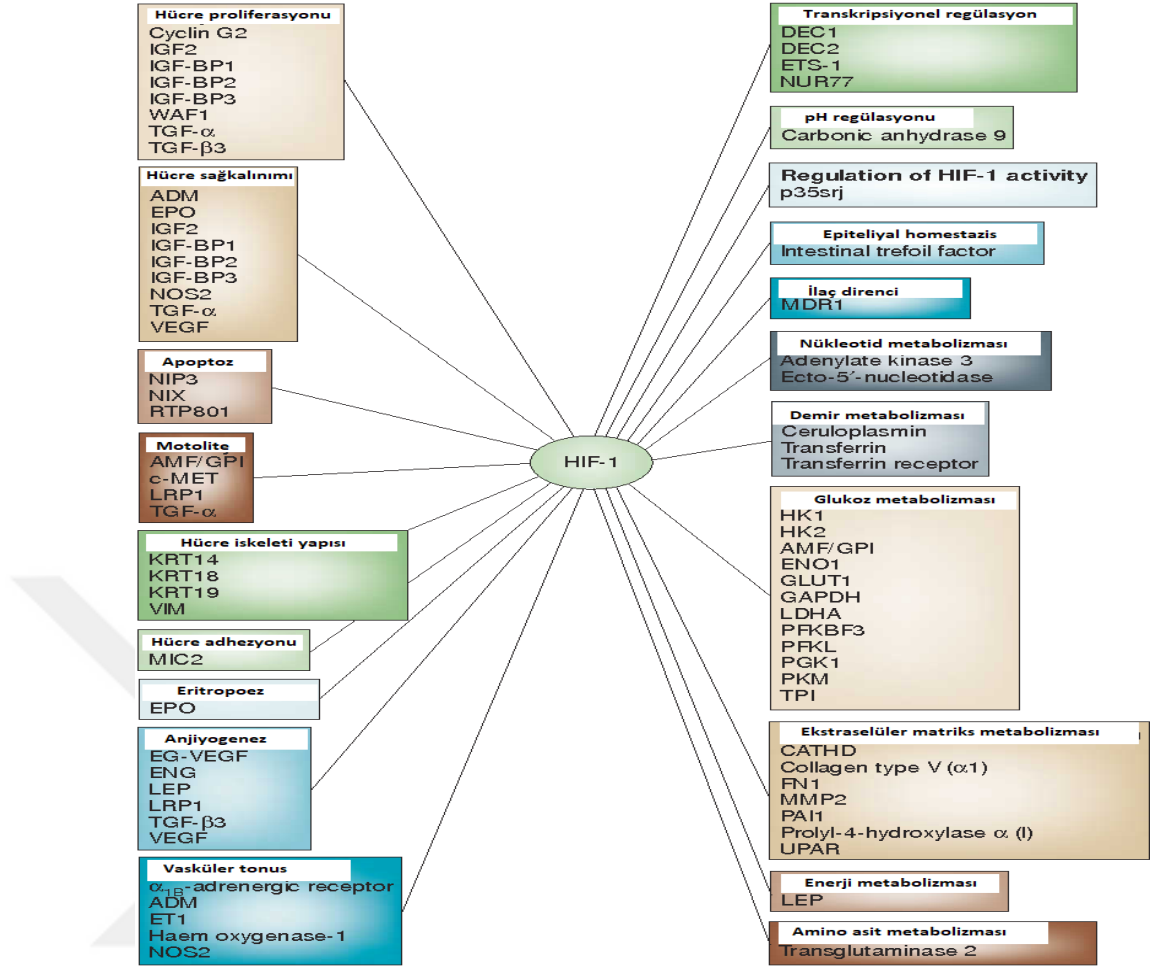
Bütün hücre tiplerinde ekspresyon edilen HIF-1, 120 kDa α - alt ünitesi ve 91-94 kDa büyüklüğündeki Aril Hidrokarbon Reseptör Nükleer Taşıyıcısı (ARNT) β - alt ünitesinden oluşan bir komplekstir. HIF-1 α alt ünitesi 826 amino asit içerir ve HIF-1 β alt ünitesi ise, 789 amino asitten oluşur. Her iki alt ünite de nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) taşır ve basic helix-loop-helix (bHLH) ve Per-ARNT-Sim (PAS) motifleri içerirler (116). Normoksik koşullarda HIF-1 α proteininin çok kısa olup, yaklaşık olarak 5 dakika kadardır (117).

HIF-1 α hipoksi olmayan normoksi hücrelerde kararsızdır ve E3 ubiquitin ligaz kompleksinin bir parçası olan von Hippel-Lindau proteini (VHL) proteininin hedefi olduğundan ubiquitinle işaretlenir ve proteazomal yıkıma maruz kalır (117). Hipoksik

koşullar altında ise az miktarda ubiquitine edilir, proteozomal yıkımdan kaçarak HIF-1 α fraksiyonu protein birikmesine neden olur ve kararlı hale gelerek fosforillenir (118). Böylece nükleusa geçerek HIF-1 β ile birleşerek heterodimerik bir kompleks oluşturur ve hipoksiyle indüklenebilen genlerin promotor bölgesinde DNA bağlanma motifi olan hipoksi cevap elementleri (HRE) ile bağlanır ve sonuç olarak hedef genlerin transkripsiyonlarını başlatır (119,120).

Hücreler oksijen basıncındaki değişikliklere uyum gösterme eğilimindedir. HIF-1'in hedef genlerinin buldukları dokuya oksijen sağlanmasındaki değişimlere özel bir şekilde adaptasyon göstermesi beklendik bir durumdur. Yapılan araştırmalar, HIF-1'in adaptasyonu ile düzenlenen farklı özellikte yüzden fazla gen tanımlanmıştır. Aynı zamanda arteriyel endotel hücrelerinde, insan genlerinin %2'den fazlasının, direkt ya da indirekt olarak HIF-1 tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (121,122).

HIF-1 proteinleri hücre ve dokularda düşük oksijen basıncına adaptasyon, hücre sağ kalımı, metabolizması ve çoğalması, anjiyogenez, vasküler tonus, eritropoez, glikoz alınımları ve demir metabolizması ve diğer fonksiyonları regüle eden proteinleri kodlayan birçok genin aktivasyon cevaplarının anahtar düzenleyicisidir (113,123). (Şekil 2.6)



Şekil 2. 6. HIF-1 α 'nın etkileri

Bugüne kadar α alt birimleri için HIF-1 α , HIF-2 α ve HIF-3 α olmak üzere üç izoform açıklanmıştır (124). Bu izoformların ekspresyonları dokuya özgü bir şekilde değişir ancak yine de hepsi HIF α alt birimleri, benzer posttranslasyonel modifikasyonlarla, esas olarak bir prolin hidroksilaz enzimleri (PHD) ailesi tarafından düzenlenir (125). Oksijen arzı talebi aştığında, yedek mitokondriyal oksijen rezervuarı mevcuttur ve PHD enzimleri, bu oksijeni tanımlanmış prolin kalıntıları üzerinde HIF'i hidroksile etmek için kullanır ve onun VHL E3 ubiquitin ligaz ve proteozomal degradasyon yoluyla her yerde bulunmasını hedefler. Bu nedenle normoksida, HIF'in transkripsiyonel etkisi hedeflenen proteozomal degradasyon yoluyla bastırılır (126). HIF regülasyonunun diğer bir belirleyicisi, HIF'yi inhibe eden faktör (FIH) olarak adlandırılan bir asparagin hidroksilazdır. Normoksida, FIH, HIF-1'deki bir asparajin kalıntısını hidroksile ederek,

transkripsiyonel koaktive edici proteinlerle etkileşimi önler (125). Bu süreç hücredeki oksijen bolluğuna bağlıdır; bu nedenle hipoksi, HIF alt birimlerinin hidroksilasyonunu engelleyerek HIF yolağının stabilizasyonuna ve aktivasyonuna yol açar (127).

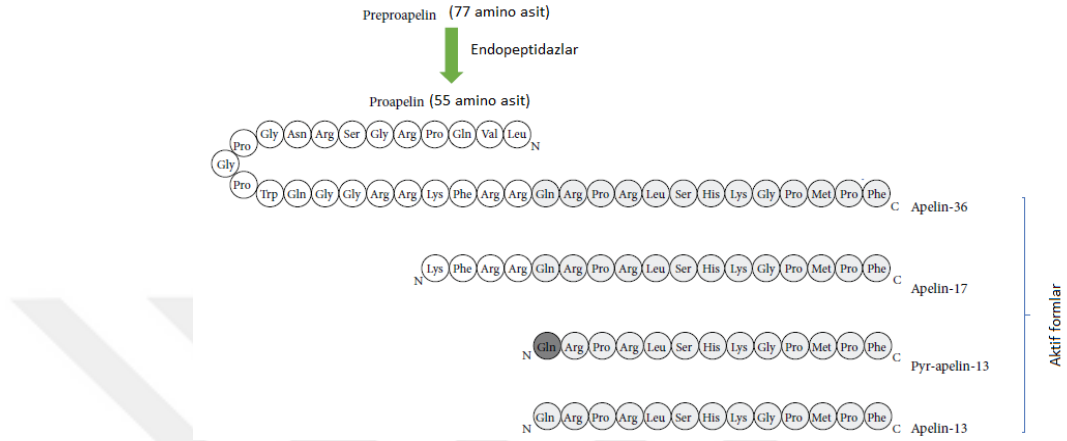
HIF-1 ile düzenlenen önemli bir molekül potent bir anjiyogenik aktivatör olan VEGF'dir. HIF-1 VEGF'in ekspresyonunu indüklemektedir. VEGF endotel hücrelerin matürasyonunu ve motilitesini tetikler ve böylece anjiyogenez hızlanır. Buna bağlı olarak kanla oksijenin hücrelere taşınması sağlanır (128). HIF-1 α ekspresyonunun kaybına bağlı olarak endotel hücrelerinde proliferasyon, kemotaksis ve ekstrasellüler matriks penetrasyonu gibi anjiyogenez aşamalarında farklılıklar olur (129).

2.4. Apelin

Adipoz dokunun endokrin fonksiyonlarına aracılık ettiği düşünülen yeni bir adipokini olan apelin 'ters farmakoloji' ile ilk önce anjiyotensin reseptörü AT1 ile ilişkili varsayılan reseptör proteini (APJ) keşfedilmiş, daha sonra Tatamoto ve ark. (130) tarafından 1998 yılında sığır mide ekstraktlarından bu reseptörün ligandı izole edilmiş ve apelin olarak adlandırılmıştır. Bilindiği gibi peptid ve nöropeptidler biyolojik aktivitelerini G proteini ile ilişkili olan reseptörler (GPCRs) aracılığı ile gerçekleştirirler. DNA izolasyonunda farklı olan ve ligandları bilinmeyen GPCRs'lere genel olarak 'orphan' GPCRs denilmiştir ki, bunlar henüz tanımlanmamış hormon ve nöropeptidlerin özellikli reseptörüdürler (131). 1993 yılında keşfedilen bir orphan GPCRs olan APJ reseptörü, 380 amino asitlik, G proteinine bağlı ve 7 adet transmembran domaini bulunan bir reseptördür. Yapısal olarak anjiyotensin II tip 1 (AT1) reseptörüne çok benzeyen APJ geni 11. kromozom üzerinde q12 lokalizedir (132).

Apelin geni, Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunur, bu genden 77 aminoasitlik bir pre-pro-apelin sentezlenir. Daha sonra parçalanarak farklı sayıda aminoasit dizisi (apelin-10, apelin-11, apelin-12, apelin-13, apelin-15, apelin-17, apelin-19 ve apelin-36 gibi) içeren parçalar oluşturur ve bu fragmanların biyolojik

olarak aktif olması için en az on iki tane C-terminal amino asit kalıntısı içermesi gerekmektedir (130,133). İnsanlarda en aktif form apelin 13 olarak belirlenmiştir. (Şekil 2.7)



Şekil 2. 7. Apelin (134)

Araştırmalar APJ'nin merkezi sinir sisteminin birçok yerinde varlığını bildirmektedir (133,135). İnsanlarda APJ'nin periferal dağılımını inceleyen Edinger ve ark. ince bağırsak, kolon mukozası, yumurtalık ve dalak APJ mRNA'sının bulunduğunu rapor etmişlerdir (136). Midede fundik bölgede APJ ekspresyonu bol miktarda görülürken, duodenumdan ise tunika mukozasında, özellikle duodenal epitel hücrelerinde görülmektedir (137). Jejunumda APJ ekspresyonu çoğunlukla villusun üst yarısında görülür (138). Son zamanlarda apelin/APJ birlikteliğinin fizyolojik önemi üzerine araştırmalar yapılmasına rağmen, apelinergic sistemin çok sayıda fizyolojik fonksiyonu tam olarak nasıl etkilediği keşfedilmeyi beklemektedir (139). Yapılan araştırmalar, APJ ve apelinin homeostatik süreçlerde merkezi ve periferal roller üstlenebileceği vurgulanmaktadır. Bu çalışmalarda apelinergic sistemin kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesi başta olmak üzere anjiyogenez, sıvı homeostazı, enerji metabolizması ile stres duyarlı hipotalamus-hipofiz eksen üzerine nöroendokrin modülatör olarak rol alabileceğini gösterilmiştir (140). Bu sonuçlar apelinergic sistemin sözü edilen düzenleyici sistemler içerisinde bir patofizyolojik faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Apelin üzerine yapılan deneysel araştırmalar öncelikle kardiyovasküler sistem üzerine yoğunlaşmış, ancak sonrasında yapılan araştırmalarda apelinin; gıda alımının düzenlenmesinde (141), sıvı metabolizmasının regülasyonunda (142), deneysel ağrı modellerinde (143), kemik metabolizmasında (144) ve insan adipositlerinde oluşan oksidatif stresin önlenmesi (145) gibi çok sayıda süreçte rol aldığı rapor edilmiştir. Apelin reseptör antagonisti (F13A) kullanılarak APJ'nin bloke edilmesi, ratlarda mukozal kan akışında, prostaglandin E2 üretiminde ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunda bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (146).

Vazodilatasyon etkisi apelinin bir başka özelliğidir. Anjiyotensin-II (Ang-II)'nin vazokonstriktif etkisini bloke edebilir ve NO'nun vazodilatatif etkisini artırabilir (147,148). Apelin/APJ sistemi, VEGF varlığında endotelial hücre proliferasyonu üzerinde uyarıcı bir etkiye sahiptir ve anjiyogenez sırasında kan damarı çapının düzenlenmesinde rol oynayabilir (149). Apelin/APJ sistemi, ayrıca sodyum tutulmasını önler ve antidiüretik hormon AVP'nin salgılanmasını artırır ve sonuç olarak kan basıncını düşürür (148). Apelin/APJ sisteminin, endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin ve kemokin varyasyonunun ekspresyonunda rol oynayabildiğine dair kanıtlar vardır, bu da damarların endotel hasarını ve ağır hipertansiyonu artırabilir (150). Kafkas popülasyonu üzerine yapılan bir klinik çalışmada, dolaşımdaki düşük apelin düzeyinin hipertansiyona neden olabileceği bulunmuştur (151). Bu nedenle, apelin/APJ sisteminin hipertansiyon için umut verici bir terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir.

Apelin genellikle vasküler düz kas hücrelerinde bulunmamasına rağmen, düz kas hücresi pozitif aterosklerotik plaklarda eksprese edildiği bilinmektedir (152). Ayrıca, aterosklerotik plak apelin, APJ reseptörleri ile ko-lokalizedir, bu da koroner aterosklerozda apelin-APJ sinyali olasılığını düşündürür. Apelin, vasküler yatağa ve altta yatan koşullara bağlı olarak vazodilatasyon veya vazokonstriksiyona neden olabileceğinden karmaşık vazomotor etkilere sahiptir. Apelinlerin bu ikili etkileri, kan damarı duvarının hem endotelial hem de düz kas hücresi katmanlarında APJ reseptörlerinin varlığına atfedilir. Vazoaktif ajanlar, kasılma veya gevşemeyi sağlayan vasküler düz kas hücreleri veya hem vazodilatasyona (örn. NO, prostasiklin) hem de vazokonstriksiyona aracılık eden maddeleri (örn. endotelial) salgılayabilen endotelial hücreleri üzerinde doğrudan etkili olabilir (153).

Yeni yayınlanan çalışmalarda, apelin ekspresyonunun vücuttaki enflamasyon gelişmesi ile pozitif korelasyon gösterdiği yönündedir. Apelin kolit hastası olan farelerin kolon dokusunda ve enflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan insanlarda yükseldiği gösterilmiştir. Apelin esas olarak epitel hücreleri tarafından eksprese edildiği ve hücre kültürüne sentetik apelin eklenmesi ile epitel hücre çoğalmasını arttırdığını rapor eden çalışmalar mevcuttur (154). Son zamanlarda apelin lenfatik damarların gelişiminde ve stabilizasyonunda önemli bir rol oynadığı açıklanmıştır (155,156). Dikkat çekici bir şekilde, mezenterin lenfatik taşınmasındaki kusurların Crohn hastalığının patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (157,158). Bu çalışmada apelinin Crohn hastalarının mezenterik yağ dokusunda yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. Ek olarak, yerleşik kolitli IL10-/- farelerine apelin uygulanması sonucu kolon dokusunda TNF α , IL-6 ve IL-1b gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmasıyla sadece hastalığın iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda bağırsak lenfatik fonksiyonunun artmasını sağladığı gösterilmiştir. Bunu artmış bir lenfatik damar yoğunluğu ve lenfanjiyografide artmış bir lenfatik drenajı olarak gözlemlemişlerdir (159). Bu bulgulara dayanarak, bağırsak epitel hücreleri üzerinde apelin rejeneratif bir fonksiyonunun yanı sıra bağırsak lenfatik drenajında destekleyici bir rolü olabilir.

Hipoksi, pulmoner arteriyel endotelial ve düz kas hücrelerinde apelin gen ekspresyonunu arttırmaktadır (160). Apelin regülasyonunda yer alan birkaç anahtar yol hakkında bilgi olmasına rağmen, apelin gen ekspresyonu ile apelinin dolaşım ve / veya çevre dokulara salınması arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Ayrıca, ekzojen apelin uygulamasının kardiyovasküler hastalıklar üzerinde yararlı etkileri olmasına rağmen (130) endojen apelin rolü ve aynı zamanda apelin salınımı için uyarıcılar, kardiyovasküler sağlık ve hastalık ile sınırlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü

Araştırmamız; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisinde yapılmış klinik bir çalışmadır. Bu çalışma ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne karın ağrısı şikâyeti ile başvuran ve çekilen BTA ile akut mesenter iskemi tanısı alan hastalar üzerinde gönüllülük esasına göre yapılmıştır. Araştırmaya katılacak hastalara araştırmaya başlamadan önce araştırmanın yapılma amacı, yöntemi ve araştırma için ayrımları istenen zaman konusunda bilgiler verildi. Araştırmaya katılmanın herhangi bir risk taşımadığı, katılımın tamamen gönüllülük esasına dayandığı, istediği zaman araştırmadan ayrılabilceği hastalara açıklandı. Sözel ve yazılı olarak izinleri alındı. "Özerklik", bireysel bilgilerin başkalarına açıklanmayacağı konusunda açıklama yapılarak "Gizlilik ve Gizliliğin Korunması" ilkesine uyulmasına özen gösterildi. Elde edilen bilgilerin ve cevaplayanın kimliğinin gizli tutulacağı belirtilerek "Kimliksizlik ve Güvenlik" ilkesi ile araştırmaya katılan her bireye eşit davranıldı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Etik Kurul Toplantı Sayısı:2 Karar No:2, Tarih:27.02.2020). Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışmamız "İyi Klinik Uygulama" standartlarına uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Araştırma, Erzurum ilinde bulunan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ndeki Acil Tıp Kliniği'nde yürütüldü.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olan hastalar,
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalar,

- Çekilen BTA ile AMİ tanısı almış hastalar (AMİ grubu),
- Karın ağrısı şikayetiyle kliniğe başvuran ve AMİ olmayan hastalar (KA)
- Herhangi bir sağlık problemi bulunmayan kişiler (Kontrol grubu)

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar,
- 18 yaşından küçük olan hastalar,
- Gebe hastalar,
- Mental retarde veya kooperasyon sağlanamayan hastalar,
- İşitme engeli olan hastalar,
- Türkçe konuşmayı ve okumayı bilmeyen hastalar,
- Kronik hastalığı olanlar (Kronik Akciğer Hastalıkları)

Çalışmanın amacı, uygulanması ve sonuçlarının yararları hakkında tüm katılımcılara bilgi verilmiştir ve kabul eden tüm katılımcılar aydınlatılmış onam formu imzalayarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya hastalardan alınan anamnez, yapılan fizik muayene, tetkik ve görüntüleme sonucunda mesenter iskemi hastalığı tanısı konan hastalardan dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan 20 hasta, karın ağrısı şikayetiyle acil tıp polikliniğine başvuran mezenter iskemi dışındaki tanı konmuş diğer akut batın hastalarından dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan 20 hasta ve mesenter iskemi tanısı konmuş hastalarla aynı demografik özelliklerine sahip dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan 20 kişi alınmıştır. Çalışma üç grup olarak tasarlanmıştır. 20 AMİ tanısı almış, 20 karın ağrılı grup (KA), 20 sağlıklı kontrol grubu (SK) olmak üzere 60 kişi üzerinde yürütülmüştür.

3.4. Numunelerin Toplanması

Hasta ve kontrol gruplarından alınan 5 mL kan örnekleri vakumlu jelli biyokimya kan tüplerine alındı ve santrifüj cihazında 3500 rpm'de 10 dk. santrifüj edildikten sonra tüpün üst kısmındaki serum fazı 1,5 mL'lik ependorf tüplerine alikotlanarak aktarıldı. Tüm serum örnekleri çalışma gününe kadar -80 °C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.5. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler öncesi tüm serum örnekleri -80°C derin dondurucudan çıkartılarak bir gün önceden +4°C buzdolabı ortamına erimesi için konuldu. Analiz yapılacağı gün tüm örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra analiz işlemleri gerçekleştirildi. Numunelerin hepsi aynı gün, aynı şartlar altında analiz işlemine tabi tutuldu. Spektrofotometrik ölçümler Bio-Tek PowerWave XS (USA) mikroyu okuyucu ile yapıldı.

3.5.1. Serum Adropin Analizi

Serum numunelerinde adropin konsantrasyon analizi ticari olarak sağlanan Human Adropin (AD) ELISA Kit (Cat No: 201-12-3107, SunRed) kiti kullanılarak ölçüldü.

Deney protokolü kit içeriğindeki ölçüm prosedürü kitapçığında yer alan yönerge ve açıklamalara göre yine kit içeriğinde temin edilen reaktif solüsyonlar kullanılarak aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı.

Standart Hazırlama:

Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına bekletildi. 640 ng/L adropin standart stok çözeltisinden standart seyreltme solüsyonu kullanılarak seri dölüsyonla aşağıdaki standartlar hazırlandı.

Standart No.5 (640 ng/L) : Adropin Orijinal Standart

Standart No.4 (320 ng/L) : 120 µL Standart No.5 + 120 µL Standart Seyreltici

Standart No.3 (160 ng/L) : 120 µL Standart No.4 + 120 µL Standart Seyreltici
Standart No.2 (80 ng/L) : 120 µL Standart No.3 + 120 µL Standart Seyreltici
Standart No.1 (40 ng/L) : 120 µL Standart No.2 + 120 µL Standart Seyreltici

Analiz için,

Adım 1: Tüm reaktifler, standart solüsyonlar, kör (blank) ve numuneler yönergelere uygun bir şekilde hazırlandı. 96'lık pleytte yer alan kuyucuklarda standart ve numunelerin yerleri belirlendi.

Adım 2: Standart kuyucuklara 50 µL standart eklendi. Numune kuyucuklarına 40 µL serum örnekleri ve üzerine 10 µL AD-antibody eklendi.

Adım 3: Kör kuyucuğu hariç, her kuyucuğa 50 µL Streptavidin-HRP reaktifi pipetlendi.

Adım 4: Pleytin üzeri sızdırmaz bir jelatin ile kapatılarak 37 °C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.

Adım 5: Üzerindeki jelatin çıkarılarak önce dekante edildi sonra pleyt, yıkama tamponu ile 4 kez yıkandı.

Adım 6: Her bir kuyucuğa Kromojen Solüsyon A ve Kromojen Solüsyonu B'den 50 µL pipetlenerek, 37 °C'de 10 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı.

Adım 7: Her kuyucuğa 50 µL Stop Solüsyonu pipetlenerek 450 nm'de spektrofotometrik mikropleyt okuyucu kullanarak her kuyucuğun absorbans değeri ölçüldü.

Ölçümler sonucunda, oluşturulan adropine ait standart grafik eğrisi yardımıyla tüm numunelerin absorbans değerlerinden adropin konsantrasyonları hesaplandı ve seyreltme faktörüyle çarpıldı.

3.5.2. Serum HIF-1α Analizi

Serum numunelerinde HIF-1α'in konsantrasyon analizi ticari olarak sağlanan Human HIF-1α ELISA Kit (Cat No: 201-12-0423, SunRed) kiti kullanılarak ölçüldü.

Deney protokolü kit içeriğindeki ölçüm prosedürü kitapçığında yer alan yönerge ve açıklamalara göre yine kit içeriğinde temin edilen reaktif solüsyonlar kullanılarak aşağıda belirtildiği gibi yapıldı.

Standart Hazırlama:

Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına bekletildi. 160 ng/L HIF-1 α standart stok çözeltisinden standart seyreltme solüsyonu kullanılarak seri dölüsyonla aşağıdaki standartlar hazırlandı.

Standart No.5 (160 ng/L) : HIF-1 α Orijinal Standart

Standart No.4 (80 ng/L) : 120 μ L Standart No.5 + 120 μ L Standart Seyreltici

Standart No.3 (40 ng/L) : 120 μ L Standart No.4 + 120 μ L Standart Seyreltici

Standart No.2 (20 ng/L) : 120 μ L Standart No.3 + 120 μ L Standart Seyreltici

Standart No.1 (10 ng/L) : 120 μ L Standart No.2 + 120 μ L Standart Seyreltici

Analiz için,

Adım 1: Tüm reaktifler, standart solüsyonlar, kör (blank) ve numuneler yönergelere uygun bir şekilde hazırlandı. 96'lık pleytte yer alan kuyucuklarda standart ve numunelerin yerleri belirlendi.

Adım 2: Standart kuyucuklara 50 μ L standart eklendi. Numune kuyucuklarına 40 μ L serum örnekleri ve üzerine 10 μ L AD-antibody eklendi.

Adım 3: Kör kuyucuğu hariç, her kuyucuğa 50 μ L Streptavidin-HRP reaktifi pipetlendi.

Adım 4: Pleytin üzeri sızdırmaz bir jelatin ile kapatılarak 37 $^{\circ}$ C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.

Adım 5: Üzerindeki jelatin çıkarılarak önce dekante edildi sonra pleyt, yıkama tamponu ile 4 kez yıkandı.

Adım 6: Her bir kuyucuğa Kromojen Solüsyon A ve Kromojen Solüsyonu B'den 50 μ L pipetlenerek, 37 $^{\circ}$ C'de 10 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı.

Adım 7: Her kuyucuğa 50 μ L Stop Solüsyonu pipetlenerek 450 nm'de spektrofotometrik mikropleyt okuyucu kullanarak her kuyucuğun absorbans değeri ölçüldü.

Ölçümler sonucunda, oluşturulan HIF-1 α 'ya ait standart grafik yardımıyla tüm numunelerin absorbans değerlerinden HIF-1 α konsantrasyonları hesaplandı ve seyreltme faktörüyle çarpıldı.

3.5.3. Serum Apelin Analizi

Serum numunelerinde apelin konsantrasyon analizi ticari olarak sağlanan Human Apelin (AP) ELISA Kit (Cat No: 201-12-2015, SunRed) kiti kullanılarak ölçüldü.

Deney protokolü kit içeriğindeki ölçüm prosedürü kitapçığında yer alan yönerge ve açıklamalara yine kit içeriğinde temin edilen reaktif solüsyonlar kullanılarak göre aşağıda belirtildiği gibi yapıldı.

Standart Hazırlama:

Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına bekletildi. 120 ng/L apelin standart stok çözeltisinden standart seyreltme solüsyonu kullanılarak seri dölüsyonla aşağıdaki standartlar hazırlandı.

Standart No.5 (120 ng/L) : Apelin Orijinal Standart

Standart No.4 (60 ng/L) : 120 μ L Standart No.5 + 120 μ L Standart Seyreltici

Standart No.3 (30 ng/L) : 120 μ L Standart No.4 + 120 μ L Standart Seyreltici

Standart No.2 (15 ng/L) : 120 μ L Standart No.3 + 120 μ L Standart Seyreltici

Standart No.1 (7,5 ng/L) : 120 μ L Standart No.2 + 120 μ L Standart Seyreltici

Analiz için,

Adım 1: Tüm reaktifler, standart solüsyonlar, kör (blank) ve numuneler yönergelere uygun bir şekilde hazırlandı. 96'lık pleytte yer alan kuyucuklarda standart ve numunelerin yerleri belirlendi.

Adım 2: Standart kuyucuklara 50 μ L standart eklendi. Numune kuyucuklarına 40 μ L serum örnekleri ve üzerine 10 μ L AD-antibody eklendi.

Adım 3: Kör kuyucuğu hariç, her kuyucuğa 50 μ L Streptavidin-HRP reaktifi pipetlendi.

Adım 4: Pleytin üzeri sızdırmaz bir jelatin ile kapatılarak 37 °C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.

Adım 5: Üzerindeki jelatin çıkarılarak önce dekante edildi sonra pleyt, yıkama tamponu ile 4 kez yıkandı.

Adım 6: Her bir kuyucuğa Kromojen Solüsyon A ve Kromojen Solüsyonu B'den 50 µL pipetlenerek, 37 °C'de 10 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı.

Adım 7: Her kuyucuğa 50 µL Stop Solüsyonu pipetlenerek 450 nm'de spektrofotometrik mikropleyt okuyucu kullanarak her kuyucuğun absorbans değeri ölçüldü.

Ölçümler sonucunda, oluşturulan apeline ait standart grafik yardımıyla tüm numunelerin absorbans değerlerinden apelin konsantrasyonları hesaplandı ve seyreltme faktörüyle çarpıldı.

3.6. Verilerin Analizi

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılım durumu örneklem büyüklüğü <50 olduğu için Shapiro Wilk-W testi ile yapıldı. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren veriler için Independent Samples t testi, göstermediği durumda ise Mann Whitney-U testi kullanıldı.

İkiden fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis 1-way ANOVA (k samples) testi kullanılarak yapıldı.

İki sürekli değişkenin korelasyon analizinde normal dağılım gösteren veriler için Pearson, göstermeyen veriler için ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılmayacağını ve cut-of değerini belirlemek için ROC analizi testi uygulandı. Tüm veriler için istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %43,3 (N:26) kadın, %56,7 (N:34) erkekti. Tüm gruplara ait cinsiyet verileri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4. 1. Cinsiyete Göre Yüzde ve Sıklık

Cinsiyet	AMİ		KA		SK	
	N	%N	N	%N	N	%N
Kadın	5	25	10	50	11	55
Erkek	15	75	10	50	9	45

AMİ, KA ve SK gruplarına ait yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p < 0,05$). Tüm gruplara ait yaş verileri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 2. Gruplara ait yaş verileri

	AMİ	KA	SK	p
	Ort ± SD (Min-Max)	Ort ± SD (Min-Max)	Ort ± SD (Min-Max)	
Yaş (yıl)	72,14 ± 11 (50-91)	69,4 ± 8,96 (51-82)	71,44 ± 9,62 (52-87)	0,659

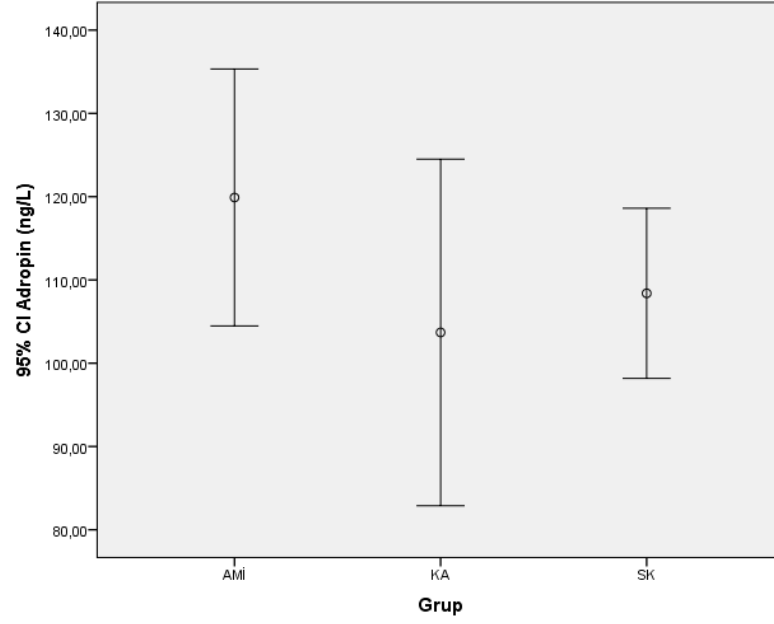
AMİ grubuna dahil edilen hastalardan %55'i ex olmuşken, %45'i ise hayatta kaldı (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. AMİ grubuna ait sağkalım verileri

Sağkalım	Hayatta		Ex	
	N	%N	N	%N
Kadın	3	%15	2	%10
Erkek	6	%30	9	%45
Toplam	9	%45	11	%55

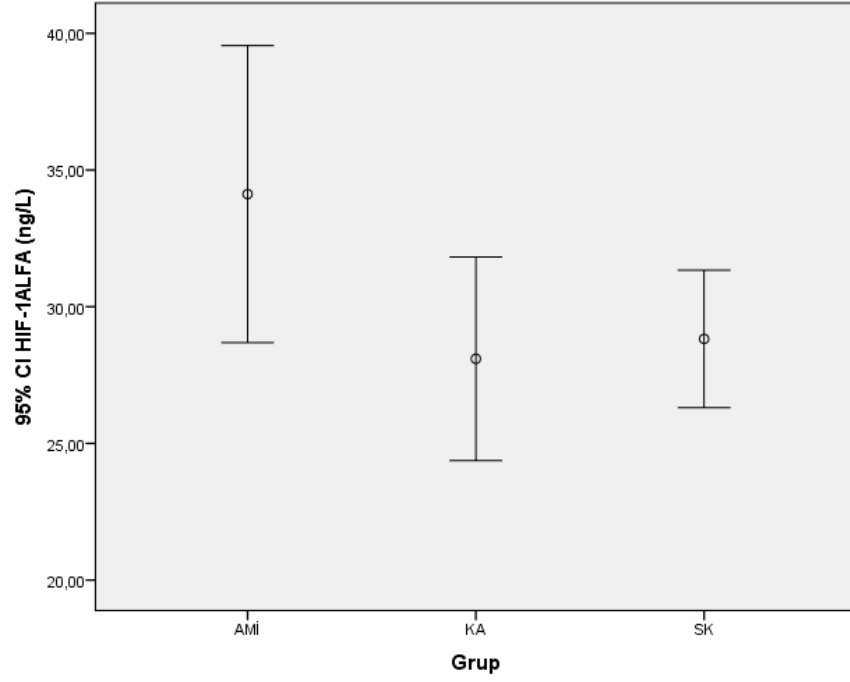
4.2. Biyokimyasal analiz sonuçları

Adropin için yapılan biyokimyasal analizler sonucunda AMİ grubunda $119,89 \pm 32,96$, karın ağrılı grupta $103,69 \pm 44,48$ ve sağlıklı kontrol grubunda $108,38 \pm 21,81$ ng/L olarak ölçüldü. İkili karşılaştırmalara göre AMİ grubu KA ve SK gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi (sırasıyla $p=0,037$, $p=0,048$) (Tablo 4.4). AMİ, KA ve SK gruplarının üçlü karşılaştırmalarında ise adropin değerleri arasındaki fark anlamlı olarak belirlendi ($p=0,038$).



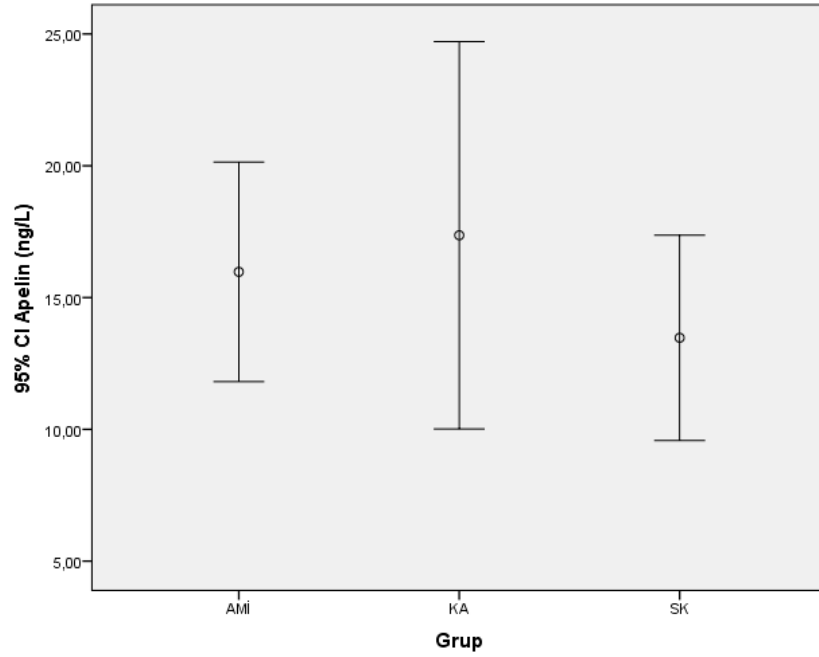
Şekil 4. 1. Adropinin tüm gruplara göre kıyaslanması

HIF-1 α için yapılan biyokimyasal analizler sonucunda AMİ grubunda $34,11 \pm 11,60$, karın ağrılı grupta $28,39 \pm 7,95$ ve sağlıklı kontrol grubunda $28,82 \pm 5,37$ ng/L olarak ölçüldü. Yapılan ikili karşılaştırmalarda AMİ grubu KA ve SK gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,047$) (Tablo 4.4). AMİ, KA ve SK gruplarının üçlü karşılaştırmalarında ise HIF-1 α değerleri arasındaki fark anlamlı olarak belirlendi ($p=0,025$).



Şekil 4. 2. HIF-1 α 'nın tüm gruplara göre kıyaslanması

Apelin için yapılan biyokimyasal analizler sonucunda AMİ grubunda $15,97\pm 8,89$, karın ağırlı grupta $17,36\pm 15,69$ ve sağlıklı kontrol grubunda $13,47\pm 8,32$ ng/L olarak ölçüldü. İkili kıyaslamalarda AMİ grubu KA grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,079$). Yine AMİ grubu SK grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi ($p=0,006$) (Tablo 4.4). AMİ, KA ve SK gruplarının üçlü karşılaştırmalarında ise apelin değerleri arasındaki fark anlamlı olarak belirlendi ($p=0,044$).



Şekil 4. 3. Apelinin tüm gruplara göre kıyaslanması

Tablo 4. 4. Tüm gruplara ait adropin, HIF-1 α ve apelin konsantrasyonları

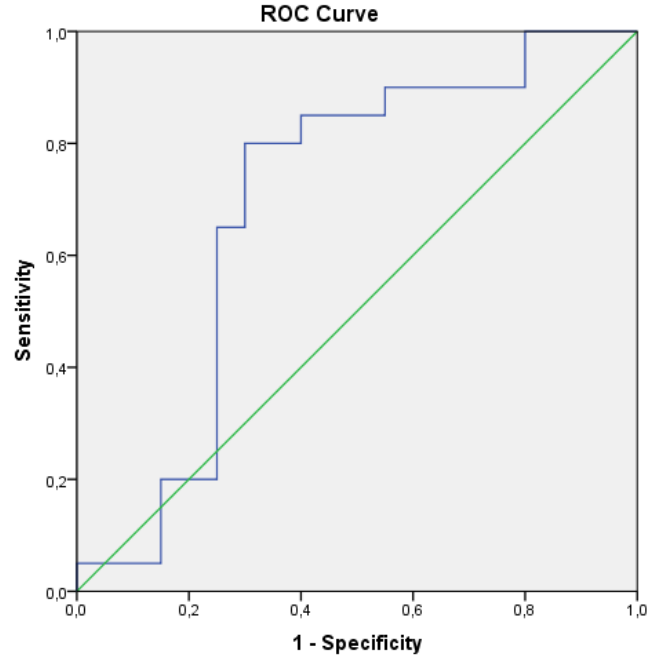
	AMİ Ort ± SD (Min - Max)	KA Ort ± SD (Min - Max)	SK Ort ± SD (Min - Max)
Adropin (ng/L)	119,89 ± 32,96 ^{a,b} (70,01 - 213,89)	103,69 ± 44,48 (38,10 - 200,96)	108,38 ± 21,81 (8,03 - 46,71)
HIF-1α (ng/L)	34,11 ± 11,6 ^b (21,37 - 75,19)	28,39 ± 7,95 (9,09 - 44,03)	28,82 ± 5,37 (21,01 - 43,01)
Apelin (ng/L)	15,97 ± 8,89 ^{a,b} (10,47 - 49,13)	17,36 ± 15,69 (7,78 - 70,58)	13,47 ± 8,32 (8,01 - 46,71)

a: Karın ağırlı grupla karşılaştırıldığında $p < 0,05$.

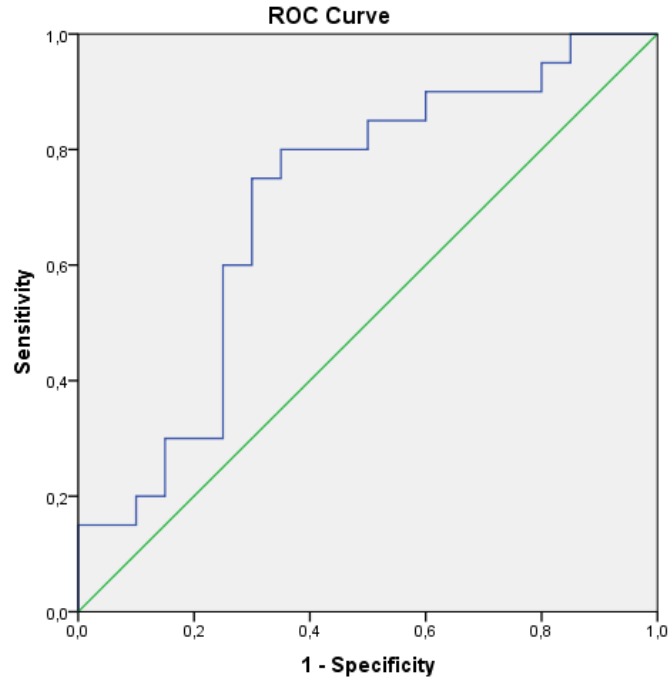
b: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0,05$.

AMİ ve karın ağırlı hastaları ayırt etmede adropin için eğri altında kalan alan (EAA):0,692 ve $p = 0,037$, HIF-1 α için EAA=0,705 $p = 0,027$ olarak analiz edildi. Adropin için cut-off değeri 108 ng/L, HIF-1 α için 28 ng/L olarak belirlendi. AMİ

için tanı koydurmada adropin ve HIF-1 α 'ya ait ROC eğrisi analizi Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4. 4. Adropine ait ROC eğrisi



Şekil 4. 5. HIF-1 α 'ya ait ROC eğrisi

Korelasyon analizlerinde tüm gruplarda adropin, HIF-1 α ve apelinin birbirleriyle anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken en güçlü korelasyon AMİ grubunda gözlemlendi ($p < 0,001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Tüm gruplarda verilere ait korelasyonlar

Grup				Adropin (ng/L)	Apelin (ng/L)	HIF-1ALFA (ng/L)
AMİ	Spearman's rho	Adropin (ng/L)	R	1,000	,885**	,920**
			P		,000	,000
		Apelin (ng/L)	R	,885**	1,000	,951**
			P	,000		,000
		HIF-1ALFA (ng/L)	R	,920**	,951**	1,000
			P	,000	,000	
KA	Spearman's rho	Adropin (ng/L)	R	1,000	,851**	,898**
			P		,000	,000
		Apelin (ng/L)	R	,851**	1,000	,764**
			P	,000		,000
		HIF-1ALFA (ng/L)	R	,898**	,764**	1,000
			P	,000	,000	
SK	Spearman's rho	Adropin (ng/L)	R	1,000	,773**	,818**
			P		,000	,000
		Apelin (ng/L)	R	,773**	1,000	,775**
			P	,000		,000
		HIF-1ALFA (ng/L)	R	,818**	,775**	1,000
			P	,000	,000	

5. TARTIŞMA

Bağırsakta mezenterik damarların kan akımındaki ani yetersizlik nedeniyle oluşan AMİ, hem bağırsaklarda hem de diğer hayati organlarda da hasar oluşturan ve hayatı tehdit eden akut karın hastalığıdır (2,17). AMİ toplumda sık görülen bir hastalık tablosu olmamakla beraber literatürdeki çalışmalarda 70 yaş üstü akut karın olgularında AMİ oranı %10'lara çıkmaktadır. Günümüzde halen, tanı konulmasına rağmen sonucun genel olarak ölümcül olduğu bir hastalık olmaya devam etmektedir. Bu hastalık için 1933'te bildirilen %70- 90 mortalite oranları günümüz oranları ile hemen hemen aynıdır (31). Mortalitenin bu denli yüksek oluşunun başında bağırsaklarda doku ölümü oluşmadan önce tanının konulmasındaki yetersizlik, NOMİ olgularının tahmin edilenden çok olması ve geç tanınması söylenebilir. Sonuca etki eden en önemli faktör iskemi süresinin uzunluğudur.

AMİ hastalığından şüphelenildiğinde, çok hızlı bir şekilde tanı konulmalıdır. Ancak birçok potansiyel plazma biyobelirteçi yıllarca araştırılmasına rağmen kanıtlanmış kesin bir biyobelirteç mevcut değildir. Karın ağrısı ile gelen hastalardan sıklıkla geniş biyokimyasal tetkikler istenmesine rağmen bu hastalarda AMİ'yi dışlayacak bir tetkik yoktur. Bazı anormal parametreler tanıyı desteklese de normal bulgular AMİ tanısını ekarte ettirmez (15). AMİ'ye ait net bir laboratuvar belirtecinin olmamasından dolayı tanısı güçtür ve spesifik bir tanı testi de henüz bulunmamaktadır. Hastalardan alınacak detaylı anamnez ve tam fizik muayene tanıda yardımcı olabilir ve bu nedenle tanı koymak için vakaya hekimin şüpheyile yaklaşması gerekmektedir (161).

Martinez ve ark. superior mezenterik arter embolisi saptanan hastalarda semptomların başlamasından sonraki 12 saat içinde tanı konulanlarda %100, 12-24 saat aralığında tanı konulanlarda ise %56 ve 24 saatten sonra ise %18 bağırsak canlılığı sağlandığını bildirmişlerdir (30).

AMİ tanısında radyolojik tetkiklerden genellikle en çok kullanılan ince kesitli kontrastlı BT ve BT anjiyografidir. Bunlar üç boyutlu konfigürasyonla, vasküler oklüzyonu ve iskemik değişiklikleri çok iyi göstermektedir ve spesifitesi %94, sensitivitesi %96'dır (74,161). Ancak akut böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek

fonksiyonlarındaki bozukluğu oluşturabilir (162). Yine kontrast alerjisi gelişebilecek hastalar için kullanımı sakıncalıdır. Ayrıca hem cihaz özellikleri hem de çekim kaynaklı nedenlerle teknik olarak yetersiz BT görüntüleri oluşabilir ve bu da yalancı negatif sonuçlar olabilir (161). Vasküler patolojileri selektif kateter anjiyografi altın standart olmasına karşın, BT'deki gibi kontrast madde duyarlılığı olan durumlar ve bilhassa mesai dışı saatlerde acil olarak ulaşılmadaki kısıtlılıklar nedeniyle dezavantajları bulunmaktadır hem de hipotansif ve hipovolemik hastalarda da kullanımı sınırlıdır (74,163).

Fizik muayene ve anamnezin nonspesifik ve değişken, radyolojik incelemelerin bir çok olguda patolojiyi ortaya çıkarmada yetersiz ve hastalığın mortalitesinin çok yüksek olması ayrıca erken tanı konmasının mortalite üzerine primer faktör olması nedeniyle spesifik bir biyobelirteç arayışını ortaya çıkarmıştır (164,165).

AMİ için bir biyobelirteç arayışında Lange ve ark. (166) yaptıkları araştırmada laktatın %100 sensitif ama %42 spesifik olduğunu öne sürerken Meyer ve ark (57) ise serum laktat ölçümünün AMİ'de tanıda spesifik bir doğrulayıcı olmadığı sonucuna varmışlardır.

Kurt ve ark.(167) tarafından ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada D-dimerin AMİ'deki sensitivitesini %88,8, spesifitesini %90, pozitif tahmin ettirici değerinin %88,8 ve negatif tahmin ettirici değerinin ise %100 olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgulara D-dimerin AMİ erken tanısında faydalı olabileceğini savunmuşlardır. Acosta ve ark.(168) ise AMİ teşhisi konulan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, D-dimerin AMİ hastalarında İBH ve intestinal obstrüksiyon hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek konsantrasyonlarda olduğunu gözlemiş ve D-dimer değerinin sensitivitesi %100, spesifitesi %36 olarak bildirilmiştir.

Vasküler homeostazında etkin rol alan endotel fonksiyon aktivitesini etkileyen faktörlerden biri adropindir. Endotel fonksiyonu aterotrombozun gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı için, adropinin metabolik modülasyon üzerindeki kanıtlanmış etkilere paralel olarak vasküler hastalıkları sınırlamak için yeni bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (105).

İBH'li hastalarda serum adropin düzeylerinin azaldığını bildiren ilk ve tek çalışma Brnik ve ark. (169) tarafından 2020 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada 30 ülseratif kolit ve 25 Chron hastalığı olmak üzere toplam 50 hasta üzerinde yürütülmüştür. İBH'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir adropin düşüklüğü gözlenirken, ülseratif kolit ve Chron grubları arasında ise bir fark gözlenmemiştir. Yine adropin düzeyleri ile İBH şiddet skorları arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir. Yaptıkları lojistik regresyon analiz değerlendirmesine dayanarak adropinin İBH'nin karmaşık patofizyolojisinde yer alabileceğini ve hatta potansiyel olarak hastalık aktivitesinin yeni bir prediktörü olarak hizmet edebileceği öne sürülmüştür.

AMİ hastalarında adropin düzeyleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmazken Mİ hastalarında yüksek serum adropin düzeylerinden dolayı kardiyak markır olarak kullanılacağını öne süren çalışmalar bulunmaktadır (107,170).

Mevcut çalışmamızda AMİ grubunda serum adropin konsantrasyonları hem karın ağrılı hem de sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak literatürde karşılaştıracağımız herhangi bir çalışma mevcut olmadığından bu konuda bir kıyaslama yapılamamıştır. Serum adropin düzeylerinin bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili yapılan ROC analizine göre zayıf derecede bir biyobelirteç olabileceği gözlenmiştir.

Rat gastrointestinal sisteminde, en yüksek apelin konsantrasyonları hem gastrik ekzokrin hem de endokrin hücrelerinde, midenin fundus kısmında ve ince bağırsağın proksimal kısmında bulunmuştur. Apelin konsantrasyonunun ince bağırsak boyunca ve kolondan da sentezlendiğini kanıtlayan yayınlar mevcuttur (154,171). Son yıllarda yapılan bir çalışmada Ge ve ark. (159) apelin ekspresyonunun vücuttaki inflamasyonun ortaya çıkmasıyla pozitif olarak ilişkili olduğunu ve Crohn hastalığından muzdarip hastalarda mezenterik adipoz doku ve kolon dokularında apelin ekspresyonunda bir artış gözlendiğini göstermişlerdir. Yerleşik kolitli IL10^{-/-} farelerinde apelin uygulanmasıyla kolon dokusunda pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF α , IL-6 ve IL-1b gibi) üretiminin azalmasıyla hem hastalığın iyileştiği hem de bağırsak lenfatik fonksiyonunun arttığı gösterilmiştir. Bunu artmış bir lenfatik damar yoğunluğu ve lenfanjiyografide artmış bir lenfatik

drenajı olarak gözlemlemiştirlerdir (159). Yine Randolph ve ark. (158) mezenterin lenfatik taşınmasındaki kusurların Crohn hastalığının patogeneğinde rol oynadığını ileri sürmüştür. Bu araştırmayla apelinin Crohn hastalarının mezenterik yağ dokusunda yüksek miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, bağırsak epitel hücreleri üzerinde apelin rejeneratif bir fonksiyonunun yanı sıra bağırsak lenfatik drenajında destekleyici bir rolü olabilir.

Sağiroğlu ve ark. (172) tarafından yapılan deneysel çalışmada mezenter I/R indüklenmiş ratlarda apelinin etkilerini araştırılmış ve apelin uygulamasının bağırsak dokusunda histopatolojik olarak pozitif etkilere sahip olduğunu bildirmişlerdir.

İzole insan ve sıçan periferik arterleri ile yapılan deneysel çalışmalar apelin kaynaklı gevşemelerde NO için bir rol önermektedir. Salcedo ve ark. apelin uygulamasıyla izole insan mezenterinin gevşemesini, N-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) varlığında azaltmışlardır (173). Gaiger ve ark. insan Simpson-Globali-Behmel sendrom (SGBS) adiposit hücre hattında yaptıkları çalışmada hipoksi indüksiyonu ile leptin ve apelin mRNA ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığını belirtmişlerdir. Bu durumda hipoksiye yanıt olarak salgılanan apelin proteininin miktarı, normoksi hücrelere kıyasla artmıştır. Ayrıca, apelin mRNA ekspresyonunun gözlemlenen hipoksiyle indüklenen indüksiyonunun birinci fazda HIF-1 α 'ya bağlı olduğunu da göstermişlerdir. Aynı çalışmada, insan adipositleri tarafından apelin ekspresyonunun ve sekresyonunun hipoksik koşullar altında güçlü bir şekilde indüklendiğini ve apelin indüksiyonu ile hipoksiye erken yanıtın HIF-1 α 'ya bağlı olduğunu ilk kez rapor etmişlerdir (174).

Yaptığımız çalışmada serum apelin düzeyleri AMİ grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir. Literatürle mevcut çalışmamız kıyaslandığında bizim çalışmamızda iskemi durumunda apelinde bir artış olduğu yönünde diğer çalışmalara paralellik göstermektedir. Ancak AMİ grubuyla karın ağrılı grup arasında bir fark gözlenmemiştir.

Eyries ve ark. (160) apelinin hem in vivo hem de in vitro hipoksiyle indüklenebilen bir gen olduğunu rapor etmişlerdir. Hipoksiyle indüklenen apelin ekspresyonunun HIF tarafından düzenlendiğini göstermişlerdir. Dahası apelin ekspresyonunun hipoksik indüksiyonunun in vitro endotelial proliferasyonu

düzenlediğinin belirlemişlerdir. Hipoksiyle indüklenen apelin ekspresyonu, vasküler hücrelerin düşük oksijen seviyesine adaptif fizyolojik ve patofizyolojik yanıtında yer alan yeni bir mekanizma sağlayabileceği ve burada hipoksik dokular, kısmen endotel hücrelerinin proliferasyonu yoluyla anjiyogenezi teşvik eden apelin salgılanmasıyla yeni kan damarlarının oluşumuna yönlendirebileceğini ileri sürmüşlerdir.

HIF-1, çok sayıda gelişimsel ve fizyolojik süreçte kritik roller oynayan bir ana oksijen homeostazı düzenleyicisidir. Hipoksi genellikle solid tümör, miyokard enfaktüsü ve inflamasyonda patofizyolojik bir durum olarak ortaya çıkarken; embriyonik gelişim sırasında ve egzersiz yapan kaslarda fizyolojik bir durumdur. Hidroksilasyon, asetilasyon, fosforilasyon ve degradasyon gibi birçok adımla stabilizasyonu gerçekleşen alfa alt ünitesi; anjiogenez, karbonhidrat metabolizması ve inflamasyon üzerindeki etkileri nedeniyle hipoksideki gerçek belirteç görevini üstlenmektedir (175). Keşfinden bu yana HIF hakkında bilinenler eksponansiyel olarak artmıştır. Hipoksinin gen ekspresyonu yoluyla hücre biyolojisi, fizyolojisindeki önemi ve oksijen homeostazında oynadığı kritik rolü çok önemlidir.

HIF-1 sinyal yolağı bağırsak homeostazının ana düzenleyicisi olarak ortaya çıkmıştır ve bağırsak inflamatuvar hastalığında ikili bir rol aldığı gözükmektedir. Kannan ve ark. (176) deneysel olarak ratlar üzerinde yürüttükleri çalışmada intestinal HIF-1 aktivasyonunun I/R indüklü bağırsak mukozal hasarda proksimal bir regülatör olduğunu belirtmişlerdir. 45 dakika SMAO uygulanan yaygın tip farelerde sham grubuna göre HIF-1 konsantrasyonunda belirgin bir artış olduğunu, bağırsak geçirgenliğinin sham grubuna göre 3 kat arttığını ve HIF-1 α +/- (kısmi HIF eksikliği) olan farelerde ise belirgin bir değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir. Yine histolojik değerlendirme de SMAO uygulanan yaygın tip grupta sham grubuna göre değerlendirildiğinde villus uçlarında geniş bir küntleşme, subepitelyal kaldırma görünümü, tıkanıklık ve villus uçlarının dökülme gözlenmiştir. Bununla birlikte bağırsak I/R şiddeti ve süresinin HIF-1'in bağırsak koruyucu veya zarar verici yönünde rol alacağını belirtmişlerdir.

Yürüttüğümüz çalışmada AMİ hastalarında serum HIF-1 α seviyeleri anlamlı olarak hem karın ağrılı gruptan hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, serum HIF-1 α düzeylerinde karın ağrılı grup ve sağlıklı grup arasında

bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamızın HIF-1 α bulguları deneysel olarak iskemik durumlarda yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir ancak yine insanlarda mezenter iskemi ile ilgili bir çalışma mevcut olmadığından herhangi bir karşılaştırma yapılamamıştır. HIF-1 α 'nın bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili yapılan ROC analizine göre orta derecede bir biyobelirteç olabileceği görülmüştür.

Adropin, apelin ve HIF-1 α için yaptığımız korelasyon analizlerinde tüm gruplarda bu üç parametrenin birbiriyle güçlü bir pozitif korelasyon sağladığı gözlemlenmiştir. Yine bu korelasyonlar arasında en güçlü korelasyonun AMİ grubunda olduğu görülmüştür. İskemi durumunda bu üç proteinin birbirinin sentezini etkilediği düşünülebilir. Hipoksi şartlarında apelinin HIF-1 α ile düzenlediğini kanıtlayan çalışma (160) mevcutken adropin için böyle bir veri henüz kaydedilmemiştir.

6. SONUÇ

Akut mezenterik iskemide adropin, HIF-1 α ve apelinin bir biyobelirteç olup olamayacağı ile ilgili yürütülen çalışmamızda:

AMI grubunda bu üç parametre karın ağrılı gruba göre yüksek bulunmuş ancak sadece adropin ve HIF-1 α için bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Yine ROC analizine göre adropinin zayıf, HIF-1 α 'nın ise orta derece bir biyobelirteç olabileceği kanısına varılmıştır.

Araştırmamızın sınırlılıkları arasında sayabileceğimiz nadir görülen bir hastalık olması dolayısı ile örneklem sayısının az olması ve literatürde mezenter iskemi hastalarında bu parametrelerin ilk kez çalışılmış olması nedeniyle destekleyici bir çalışmanın olmaması dikkate alındığında gelecekte daha geniş örneklem sayısı ile ayrıntılı deneysel ve klinik çalışmalarla adropin, HIF-1 α ile ilişkili biyobelirteç çalışmalarının denenebileceği öngörülmektedir.

AMI grubunda belirgin bir şekilde artmış olarak gözlenen adropin ve HIF-1 α değerlerinin akut mezenterik iskemi patofizyolojisi açısından ele alındığında önemli bir bakış açısı kazandırabildiği, yüksek mortaliteye sahip olan AMI'nin erken tanı ve dolayısıyla erken tedavi edilmesini sağlayabileceğini sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR

1. Patel A, Kaleya RN SR. Pathophysiology of mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 1992;72:31–41.
2. S. A. Mesenteric ischemia. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(171–8).
3. Clair DG BJ. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med.* 2016;374:959–68.
4. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, Ben-Ishay O, Rubinstein C, Balogh ZJ, Civil I, Coccolini F, Leppaniemi A, Peitzman A, Ansaloni L, Sugrue M, Sartelli M, Di Saverio S, Fraga GP CF. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surger. *World J Emerg Surg.* 2017;12:38.
5. Kassahun WT, Schulz T, Richter O HJ. Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393:163–71.
6. Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, Hallett JW Jr, Bower TC, Panneton JM, Schleck C, Ilstrup D, Harmsen WS NA. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. *J Vasc Surg.* 202AD;35:445–52.
7. Menon NJ, Amin AM, Mohammed A HG. Acute mesenteric ischaemia. *Acta Chir Belg.* 2005;105:344–354.
8. H Y. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today.* 2005;35:185–195.
9. Brandt LJ BS. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology.* 200AD;118:954–968.
10. Thompson JS, Burnett DA, Markin RS VW. Intestinal mucosa daimine oxidase activity reflects intestinal involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterology.* 1988;83:756–760.
11. D'Agostino L, Daniele B, Pignata S, Barone MV, Ciacci C, Sollazzo R MG. Postheparin plasma diamine oxidase increases in patients with coeliac disease during gluten free diet. *Gut.* 1987;28:131–134.

12. Burns BJ BL. Intestinal ischemia. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003;32:1127–43.
13. Sanson TG OK. Evaluation of abdominal pain in the elderly. *Emerg Med Clin North Am.* 1996;615–27.
14. Diamond S, Emmett M HW. Bowel infarction as a cause of death in dialysis patients. *JAMA.* 1986;256:2545–7.
15. Martinez JP HG. Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am.* 2004;22:909–928.
16. Moneta GL, Yeager RA, Dalman R, Antonovic R, Hall LD PJ. Duplex ultrasound criteria for diagnosis of splanchnic artery stenosis or occlusion. *J Vasc Surg.* 1991;14:511–8.
17. AbuRahma AF, Stone PA, Srivastava M, Dean LS, Keiffer T, Hass SM MA. Mesenteric/cealic duplex ultrasound interpretation criteria revisited. *J Vasc Surg.* 2012;55(2):428–36.
18. Herbert GS SS. Acute and chronic mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 2007;87:1115–34.
19. J. M. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2010;256:93–101.
20. Schwartz LB GB. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 1997;77:275.
21. Boley SJ, Brandt LJ SR. History of mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 1997;77:275–88.
22. Cudnik MT, Darbha S JJ. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2013;20:1087–100.
23. JE. D. Abdominal pain of vascular origin. *Am J Med Sci.* 1936;192:109.
24. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D BM. Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients. *Ann Surg.* 2005;241:516–22.

25. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Smith RB, Skandalakis LJ SP. Karındaki büyük damarlar. In: JE S, editor. Skandalakis Cerrahi Anatomi. Ankara: Palme Pub Ltd; 2008. p. 579–610.
26. JPJ. VD. Behavioral anatomy of the abdominal arteries. Surg Clin North Am. 1993;73:699–725.
27. AK G. İskemik Barsak Hastalıkları [Internet]. 2007. Available from: <http://www.endoskopist.org.images/muayenehane.jpg>
28. Ö. G. Barsakların Vasküler Hastalıkları. In: İLİÇİN Gürler, BİBEROĞLU Kadir, SÜLEYMANLAR Gültekin ÜS, editor. Temel İç Hastalıkları. 1. Ankara: Güneş Kitapevi; 2004. p. 1018–23.
29. A. Ç. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi; 1994. 253–7 p.
30. Lobo Martinez E, Merono Carvajosa E, Sacco O MME. Embolectomy in mesenteric ischemia. Rev Esp Enferm Dig. 1993;83:351–4.
31. Ş. D. Mezenter Damar Hastalıkları. In: G. K, editor. Genel Cerrahi. 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p. 883–93.
32. A. T. Mezenterik vasküler hastalıklar. In: İ S, editor. Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitapevi; 2004. p. 1499–502.
33. Kachlik D B V. Macroscopic and microscopic intermesenteric communications. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2006;150(1):121–4.
34. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ BC. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. Arch Intern Med. 2004;164:1054–62.
35. Kaley RN, Sammartan RJ BS. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. Surg Clin North Am. 1992;72:Kaley RN, Sammartan RJ, Boley SJ. Aggressive appr.
36. Bakal CW, Sprayregen S W EL. Radiology in intestinal ischemia: angiographic diagnosis and management. Am Surg Clin North. 1992;72:Bakal CW, Sprayregen S, Wolf EL. Radiology in inte.

37. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M van GTS review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg.* 2004;91:17–27.
38. Sabiston David C. Temel Cerrahi. A. K, editor. Ankara: Güven Kitabevi; 1979. 244–254 p.
39. Corman G, Marvin L, Allison Stephen I KJP. Kolon ve rektal cerrahinin el kitabı. Alabaz Ö. Adana: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. 687–90 p.
40. Corke. KMG and CF. Infarcted Intestine: A Diagnostic Void. *ANZ J Surg.* 2004;74:260–5.
41. Moore HB, Moore EE, Lawson PJ, Gonzalez E, Fragoso M, Morton AP, Gamboni F, Chapman MP, Sauaia A, Banerjee A SCF shutdown phenotype masks changes in rodent coagulation in tissue injury versus hemorrhagic shock. *S* 2015;158:386–92. Fibrinolysis shutdown phenotype masks changes in rodent coagulation in tissue injury versus hemorrhagic shock. *Surgery.* 2015;158:386–92.
42. Cohn DM, Roshani S MS. Thrombophilia and venous thromboembolism: implications for testing. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:573–81.
43. CG SRC. Acute mesenteric ischemia. *Surgery.* 1993;114:489–90.
44. WE. CRCJL. Update in management of mesenteric ischemia. *World Journal of Gastroenterology.* 2006;12(20):3243–7.
45. PA. G. Ischaemia-reperfusion injury. *The British Journal of Surgery. Br J Surg.* 1994;81:637–47.
46. McCord J. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985;312:159–63.
47. DA. GDHMP. Ischemiareperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1986;548:47–63.
48. DN. PDG. (1986). Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol.* 250:749–53.

49. Poussios Andreadou I, Papalois AD, , Rekka E, Gavalakis N, Aroni K, Kourounakis PN, Fotiadis C SM. Protective effect of a novel antioxidant non-steroidal anti-inflammatory agent (compound IA) on intestinal viability after acute mesenteric ischemia and reperfusion. *Eur J Pharmacol.* 2003;465(3):275–80.
50. Takahashi A, Tomomasa T, Kaneko H, Watanabe T, Tabata M, Morikawa H, Tsuchida Y KH. Intestinal motility in an in vivo rat model of intestinal ischemia-reperfusion with special reference to the effects of nitric oxide on the motility changes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(3):283–8.
51. Turnage RH, Guice KS OK. Endotoxemia and remote organ injury following intestinal reperfusion. *J Surg Res.* 1994;56(6).
52. Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Harlan JM GD. Role of neutroerfusion-induced microvascphils in ischemia-reperular injury. *Am J Physiol.* 1987;253:H699-703.
53. BL. SADTHJG. Neutrophil depletion attenuates human intestinal reperfusion injury. *J Surg Res.* 1994;57(1):192–6.
54. Kurose I, Anderson DC, Miyasaka M, Tamatani T, Paulson JC, Todd RF, Rusche JR GD. Molecular determinants of reperfusion-induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage. *Circ Res.* 1994;74(2):336–43.
55. Xia G, Martin AE BG. Heparin-binding EGF-like growth factor downregulates expression of adhesion molecules and infiltration of inflammatory cells after intestinal ischemia/reperfusion injury. *J Pediatr Surg.* 2003;38(3):434–9.
56. Aydın B. Akut Mezenterik İskeminin Erken Tanısında D-Dimer Ve L-Laktat Düzeylerinin Yeri: Deneysel Çalışma. *PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ;* 2009.
57. Meyer T, Klein P, Schweiger H LW. How can the prognosis of acute mesenteric artery ischemia be improved? Results of a retrospective analysis. *Zentralbl Chir Nürnberg.* 1998;123:230–4.

58. O'Mara CS EC. Acute mesenteric ischemia. In: GD Z, editor. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1986. p. 3–36.
59. Luther B, Moussazadeh K, Müller BT, Franke C, Harms JM, Ernst S SW. Die akute mesenteriale Ischämie - unverstanden oder unheilbar? [The acute mesenteric ischemia - not understood or incurable?]. Zentralbl Chir. 2002;127(8):674–84.
60. Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A WJ. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. World J Surg. 2009;33:1374–83.
61. Kozuch PL BL. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(3):201–15.
62. Nuzzo A, Maggiori L, Ronot M, Becq A, Plessier A, Gault N, Joly F, Castier Y, Vilgrain V, Paugam C, Panis Y, Bouhnik Y, Cazals-Hatem D CO. Predictive factors of intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia: prospective study from an intestinal stroke center. Am J Gastroenterol. 2017;112:597–605.
63. Powell A AP. Plasma biomarkers for early diagnosis of acute intestinal ischemia. Semin Vasc Surg. 2014;27:170–5.
64. Block T, Nilsson TK, Björck M AS. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for diagnostic accuracy of or intestinal ischaemia. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68:242–8.
65. Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, Yamazaki M, Shimizu M, Hayashida K KM. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia. Br J Surg. 2014;101:232–8.
66. Treskes N, Persoon AM van ZA. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med. 2017;12(6):821–36.

67. McKinsey JF GB. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 1997;77(2):307–18.
68. Roentgenol AAJ. Diagnosis of bowel infarction: a comparison of plain films and CT scans in 23 cases. Smerud MJ, Johnson CD, Stephens DH. 1990;154(1):99–103.
69. Chien-Hua L, Jyh-Cherng Y, Huan-Fa H, Hurng-Sheng W, Shih-Yi C C-HC. Pneumatosis intestinalis and hepatic-portal-mesenteric venous gas in intestinal ischemia. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99:96–9.
70. Abboud B, Daher R BJ. Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass surgery. *World Gastroent.* 2008;14:5361–70.
71. Mitchell EL MG. Mesenteric duplex scanning. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2006;18:175–83.
72. Nicoloff AD, Williamson WK, Moneta GL, Taylor LM PJ. Duplex ultrasonography in evaluation of splanchnic artery stenosis. *Surg Clin North Am.* 1997;77:339–55.
73. Wiesner W, Mortelé Koenrad J, Glickman Jonathan N, Ji H RPR. Pneumatosis Intestinalis and Portomesenteric Venous Gaz in Intestinal Ischemia. Correlation of CT Finding with Severity of Ischemia and Clinical Outcome. *AJR.* 2001;177:1319–23.
74. Oliva IB, Davarpanah AH RFA. Appropriateness Criteria ® imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging.* 2013;38:714–9.
75. Horton KM FE. Multi-Detector Row CT of Mesenteric Ischemia: Can It Be Done? *Radiograp.* 2001;21(6):1463–73.
76. Aschoff AJ, Stuber G, Becker BW, Hoffmann MH, Schmitz BL SH. Evaluation of acute mesenteric ischemia: accuracy of biphasic mesenteric multi-detector CT angiography. *Abdom Imaging.* 2009;34:345–57.
77. Lauenstein TC, Ajaj W, Narin B, Göhde SC, Kröger K DJ. MR imaging of apparent small-bowel perfusion for diagnosing mesenteric ischemia:

- feasibility study. *Radiology*. 2005;234:569–75.
78. Schoots IG, Levi MM, Reekers JA, Lameris JS VGT. Thrombolytic therapy for acute superior mesenteric artery occlusion. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16:317–29.
 79. Huang HH, Chang YC, Yen DH, Kao WF, Chen JD WL. Clinical factors and outcomes in patients with acute mesenteric ischemia in the emergency department. *J Chin Med Assoc*. 2005;68(7):299–306.
 80. Hmoud B, Singal AK KP. Mesenteric venous thrombosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4:257–63.
 81. al Karawi MA, Quaiz M, Clark D, Hilali A, Mohamed AE JM. Mesenteric vein thrombosis, non-invasive diagnosis and follow-up (US + MRI), and non-invasive therapy by streptokinase and anticoagulants. *Hepato- Gastroenter*. 1990;37(5):507–9.
 82. Semiz-Oysu A, Keussen I CW. Interventional radiological management of prehepatic obstruction of [corrected] the splanchnic venous system. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:688–95.
 83. Sehgal M HZ. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunts during lytic therapy of extensive portal splenic and mesenteric venous thrombosis: long-term follow-up. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11:61–5.
 84. Meilahn JE, Morris JB, Ceppa EP BG. Effect of prolonged selective intramesenteric arterial vasodilator therapy on intestinal viability after acute segmental mesenteric vascular occlusion. *Ann Surg*. 2001;234:107–15.
 85. LW. O. The surgical management of acute occlusion of the superior mesenteric artery. *Ann Surg*. 1978;188:721–31.
 86. Schrock TR. Acute vascular lesions of the small intestine & mesentery. In: W WL, editor. *Surgic diagnosis & treatment*. 9th ed. California: Appleton&Lange; 1991. p. 626–9.
 87. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza A, Chouljenko VN, et

- al. NIH Public Access. 2008;8(6):468–81.
88. Jasaszwili M, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Functions — Review of a Decade of Research. 2020;1–12.
 89. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, St-Onge MP, Ravussin E, Havel PJ. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;
 90. Sayin O, Tokgöz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;
 91. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatal Medicine*. 2013;
 92. Yu H you, Zhao P, Wu M chun, Liu J, Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regulatory Peptides*. 2014;
 93. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, et al. Deficiency of a New Protein Associated with Cardiac Syndrome X; Called Adropin. *Cardiovascular Therapeutics*. 2013;
 94. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014;
 95. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan HL, Bandla HPR. Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: Potential relevance to endothelial function. *Journal of Pediatrics*. 2013;
 96. Marczuk N, Cecerska-Heryś E, Jesionowska A, Dołęgowska B. Adropin - physiological and pathophysiological role. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*. 2016;70:981–8.

97. Wong CM, Wang Y, Lee JTH, Huang Z, Wu D, Xu A, et al. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/notch signaling pathway in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(37):25976–86.
98. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity*. 2012;
99. Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides* [Internet]. 2014;56:94–110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2014.03.021>
100. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2013;
101. Lovren F, Pan Y, Shukla PC, Quan A, Teoh H, Szmitko PE P, MD, Gupta M, Al-Omran M VS. Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E1440–E1449.
102. Teoh H, Quan A, Bang KW, Wang G, Lovren F, Vu V HJ, Szmitko PE, Al-Omran M, Wang CH, Gupta M, Peterson MD ZH, Chan L, Freedman J, Sweeney G VS. Adiponectin deficiency promotes endothelial activation and profoundly exacerbates sepsis-related mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E658 –E664.
103. Taşlı NG, Uçak T, Karakurt Y, Keskin Çimen F, Özbek Bilgin A, Kurt N, et al. The effects of rutin on cisplatin induced oxidative retinal and optic nerve injury: an experimental study. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2018;37(3).
104. Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, Wu X, Mahadev K, Hough K CL, Goldstein BJ SR. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J Clin Invest*. 2007;117:1718 –1726.

105. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122(11 SUPPL. 1):185–92.
106. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S AS. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med*. 2013;61:1161-1164.
107. Lian W, Gu X, Qin Y ZX. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med*. 2011;50:1523–7.
108. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F.Jr. VJA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1149–60.
109. Tousoulis D., Kampoli A.M., Tentolouris C. PN, Curr. SC. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10:4–18.
110. van den Oever I.A., Raterman H.G., Nurmohamed M.T. S, S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:792393.
111. Sena C.M., Pereira A.M. SR. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*., 2013;1832:2216–31.
112. Yang C, DeMars KM, Hawkins KE C-JE. Adropin reduces paracellular permeability of rat brain endothelial cells exposed to ischemia-like conditions. *Peptides*. 2016;81:29–37.
113. EE. B. Hypoxia-induced mediators and neurologic disease. *Neurology*. 2009;73(7):560–5.
114. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Current Opinion in Cell Biology*. 2001;13(2):167–71.
115. Jiang B-H, Semenza GL, Bauer C MH. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension. *Am J Physiol*. 1996;271:C1172–80.
116. Déry, M.A., Michaud, M.D., Richard DE. Hypoxia-inducible factor 1:

- regulation by hypoxic and non-hypoxic activators. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(3):535–40.
117. Salceda S. CJ. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions: its stabilization by hypoxia depends upon redox-induced changes. *J Biol Chem.* 1997;272(7):22642–2264.
 118. Sutter CH, Laughner E SG. HIF-1 α protein expression is controlled by oxygen-regulated ubiquitination that is disrupted by deletions and missense mutations. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97:4748–53.
 119. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, Kriegsheim A, Hebestreit HF, Mukherji M, Schofield CJ, Maxwell PH P, CW RP. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science.* 2001;292:468–72.
 120. Jain S, Maltepe E, Lu MM, Simon C, Bradfield CA. Dev M. Expression of ARNT, ARNT2, HIF1 α , HIF2 α and Ah receptor mRNAs in the developing mouse. 1998. 73:117–23.
 121. Minet E, Michel G, Mottet D, Raes M MC. Transduction pathways involved in Hypoxia-Inducible Factor-1 phosphorylation and activation. *Free Radic Biol Med.* 2001;31(7):847–55.
 122. Ohh M, Park CW, Ivan M, Hoffman MA, Kim T, Huang LE PN, Chau V KW. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the β -domain of the von Hippel-Lindau protein. *Nat Cell Biol.* 2000;2:423–7.
 123. Cassavaugh J. LKM. Hypoxia-Mediated Biological Control. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2011;112:735–44.
 124. Glover LE CS. Hypoxia and metabolic factors that influence inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterology.* 2011;140:1748– 1755.
 125. Kaelin WG, Jr RP. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell.* 2008;30:393–402.

126. Jr. KW. Proline hydroxylation and gene expression. *Annu Rev Biochem.* 2005;74:115–128.
127. Chan MC, Holt-Martyn JP, Schofield CJ RP. Pharmacological targeting of the HIF hydroxylases—a new field in medicine development. *Mol Aspects Med.* 2016;47(48):54–75.
128. Skinner, H.D., Zheng, J.Z., Fang, J., Agani, F., Jiang BH. Vascular endothelial growth factor transcriptional activation is mediated by hypoxia-inducible factor 1alpha, HDM2, and p70S6K1 in response to phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling. *J Biol Chem.* 2004;279(44):45643–51.
129. Tang N, Wang L, Esko J, Giordano FJ, Huang Y, Gerber HP, Ferrara N JR. Loss of HIF-1 in endothelial cells disrupts a hypoxia-driven VEGF autocrine loop necessary for tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2004;6:485–95.
130. Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M. X., Kawamata, Y., Fukusumi, S., Hinuma, S., Kitada, C., Kurokawa, T., Onda, H., & Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;251(2):471–476.
131. Stadel JM, Wilson S BD. Orphan G protein-coupled receptors: a neglected opportunity for pioneer drug discovery. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18(11):430–7.
132. O’Dowd, B. F., Heiber, M., Chan, A., Heng, H. H., Tsui, L. C., Kennedy, J. L., Shi, X., Petronis, A., George, S. R., & Nguyen T. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene.* 1993;136:355–60.
133. Medhurst, A. D., Jennings, C. A., Robbins, M. J., Davis, R. P., Ellis, C., Winborn, K. Y., Lawrie, K. W., Hervieu, G., Riley, G., Bolaky, J. E., Herrity, N. C., Murdock, P., Darker JG. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem.* 2003;84(5):1162–72.

134. Kurowska P, Barbe A, Różycka M, Chmielińska J, Dupont J RA. Apelin in Reproductive Physiology and Pathology of Different Species: A Critical Review. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:9170480.
135. Matsumoto M, Hidaka K, Akiho H, Tada S, Okada M YT. Low stringency hybridization study of the dopamine D4 receptor revealed D4-like mRNA distribution of the orphan seven-transmembrane receptor, APJ, in human brain. *Neurosci Lett*. 1996;219(2):119–22.
136. Edinger, A. L., Hoffman, T. L., Sharron, M., Lee, B., Yi, Y., Choe, W., Kolson, D. L., Mitrovic, B., Zhou, Y., Faulds, D., Collman, R. G., Hesselgesser, J., Horuk, R., & Doms RW. An orphan seven-transmembrane domain receptor expressed widely in the brain functions as a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *J Virol*. 1998;72(10):7934–40.
137. Kapica, M., Jankowska, A., Antushevich, H., Pietrzak, P., Bierla, J. B., Dembinski, A., & Zabielski R. The effect of exogenous apelin on the secretion of pancreatic juice in anaesthetized rats. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(1):53–60.
138. Antushevich H, Pawlina B, Kapica M, Krawczynska A, Herman AP, Kuwahara A, Kato I ZR. Influence of fundectomy and intraperitoneal or intragastric administration of apelin on apoptosis, mitosis, and DNA repair enzyme OGG1,2 expression in adult rats gastrointestinal tract and pancreas. *J Physiol Pharmacol*. 2013;64(4):423–8.
139. O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE PG. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol*. 2013;2019(1):R13–35.
140. Sandal, S., Tekin S. Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2013;1:55–62.
141. Sunter D, Hewson AK DS. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett*. 2003;353:1–4.

142. Taheri S, Murphy K, Cohen M et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 202AD;291:1208–12.
143. Lv SY, Qin YJ, Wang NB, Yang YJ CQ. Supraspinal antinociceptive effect of apelin-13 in a mouse visceral pain model. *Peptides.* 2012;37:165–70.
144. Tang, S. Y., Xie, H., Yuan, L. Q., Luo, X. H., Huang, J., Cui, R. R., Zhou, H. D., Wu, X. P., & Liao EY. Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides.* 2007;28(3):708–718.
145. Than A, Zhang X, Leow MK, Poh CL, Chong SK CP. Apelin attenuates oxidative stress in human adipocytes. *J Biol Chem.* 2014;289(6):3763–74.
146. Birsen İ, Gemici B, Acar N, Üstünel İ İ-UV. The role of apelin in the healing of water-immersion and restraint stress-induced gastric damage. *J Physiol Sci.* 2017;67(3):373–85.
147. Jia, Y. X., Lu, Z. F., Zhang, J., Pan, C. S., Yang, J. H., Zhao, J., Yu, F., Duan, X. H., Tang, C. S., & Qi YF. Apelin activates L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in rat aortas. *Peptides.* 2007;28(10):2023–9.
148. Wu D, He L CL. Apelin/APJ system: a promising therapy target for hypertension. *Mol Biol Rep.* 2014;41(10):6691–703.
149. Kidoya, H., Ueno, M., Yamada, Y., Mochizuki, N., Nakata, M., Yano, T., Fujii, R., & Takakura N. Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J.* 2008;27(3):522–34.
150. Nagano K, Ishida J, Unno M, Matsukura T FA. Apelin elevates blood pressure in ICR mice with L-NAME- induced endothelial dysfunction. *Mol Med Rep.* 2013;7(5):1371–5.
151. Xie H, Luo G, Zheng Y, Hu D, Peng F XL. Lowered circulating apelin is significantly associated with an increased risk for hypertension: A meta-analysis. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(5):435–40.

152. Pitkin SL, Maguire JJ, Kuc RE DA. Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man. *British J Pharm.* 2010;160:1785–1795.
153. O'Rourke ST, Vanhoutte PM MV. Biology of blood vessels: vascular pharmacology. In: Creager MA, Dzau VJ LJ, editor. *Vascular Medicine*. 3. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2006. p. 71–100.
154. Han, S., Wang, G., Qiu, S., de la Motte, C., Wang, H. Q., Gomez, G., Englander, E. W., & Greeley, G. H. J. Increased colonic apelin production in rodents with experimental colitis and in humans with IBD. *Regul Pept.* 2007;142(3):131–7.
155. Sawane M, Kajiya K, Kidoya H, Takagi M, Muramatsu F TN. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity. *Diabetes.* 2013;62(6):1970–80.
156. Kim, J. D., Kang, Y., Kim, J., Papangeli, I., Kang, H., Wu, J., Park, H., Nadelmann, E., Rockson, S. G., Chun, H. J., & Jin SW. Essential role of Apelin signaling during lymphatic development in zebrafish. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(2):338–45.
157. Rahier JF, De Beauce S, Dubuquoy L, Erdual E, Colombel JF, Jouret-Mourin A, Geboes K DP. Increased lymphatic vessel density and lymphangiogenesis in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(5):533–43.
158. Randolph, G. J., Bala, S., Rahier, J. F., Johnson, M. W., Wang, P. L., Nalbantoglu, I., Dubuquoy, L., Chau, A., Pariente, B., Kartheuser, A., Zinselmeyer, B. H., & Colombel JF. Lymphoid Aggregates Remodel Lymphatic Collecting Vessels that Serve Mesenteric Lymph Nodes in Crohn Disease. *Am J Pathol.* 2016;186(12):3066–73.
159. Ge, Y., Li, Y., Chen, Q., Zhu, W., Zuo, L., Guo, Z., Gong, J., Cao, L., Gu, L., & Li J. Adipokine apelin ameliorates chronic colitis in Il-10^{-/-} mice by promoting intestinal lymphatic functions. *Biochem Pharmacol.* 2018;148:202–212.

160. Eyries M, Siegfried G, Ciomas M, Montagne K, Agrapart M, Lebrin F SF. Hypoxia-induced apelin expression regulates endothelial cell proliferation and regenerative angiogenesis. *Circ Res.* 2008;103:432–440.
161. Yıkılmaz A, Karahan OI, Şenol S, Tuna IS AH. Value of multislice computed tomography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Eur J Radiol.* 2011;80:297–302.
162. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D BM. Incidence of acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery-a populationbased study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27:145–50.
163. Bertran X, Muchart J PR. Occlusion of the superior mesenteric artery in a patient with polycythemia vera: resolution with percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Hematol.* 1996;72:89–91.
164. Gündüz A, Türedi S MA. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study . *Am J Emerg Med.* 2008;26:202–5.
165. Akyıldız H, Akcan A, Öztürk A, Sözüer E, Küçük C Kİ. The correlation of the D-dimer test and biphasic computed tomography with mesenteric computed tomography angiography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Am J Surg.* 2009;197:429–33.
166. Lange H JR. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg.* 1994;160:381–4.
167. Kurt Y, Akin ML, Demirbas S, Uluutku AH, Gulderen M, Avsar K CT. DDimer in early diagnosis of acute mesenteric ischemia secondary to arterial occlusion in rats. *Eur Surg Res.* 2005;37:216–9.
168. Acosta S, Nilsson TK BM. D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Br J Surg.* 2004;91:991–4.
169. Brnić D, Martinovic D, Zivkovic PM, Tokic D, Tadin Hadjina I, Rusic D, Vilovic M, Supe-Domic D, Tonkic A BJ. Serum adropin levels are reduced in patients with inflammatory bowel diseases. *Sci Rep.* 2020;10(1):9264.

170. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Çakmak T EM. Elevated adropin: a candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I. *Peptides*. 2014;58:91–7.
171. Antushevich H, Bierła J, Pawlina B, Kapica M, Krawczyńska A, Herman AP, Kato I, Kuwahara A ZR. Apelin's effects on young rat gastrointestinal tract maturation. *Peptides*. 2015;1–5.
172. Sağıroğlu T, Oğuz S, Sağıroğlu G, Copuroğlu E, Yalta T, Sayhan MB YM. The effects of apelin on mesenteric ischemia and reperfusion damage in an experimental rat model. *Balkan Med J*. 2012;29(2):148–52.
173. Salcedo A, Garijo J, Monge L, Fernández N, Luis García-Villalón A, Sánchez Turrión V, Cuervas-Mons V DG. Apelin effects in human splanchnic arteries. Role of nitric oxide and prostanoids. *Regulat Pept*. 2007;144:50–55.
174. Geiger K, Muendlein A, Stark N, Saely CH, Wabitsch M, Fraunberger P DH. Hypoxia induces apelin expression in human adipocytes. *Horm Metab Res*. 2011;43(6):380–5.
175. Calapoğlu NŞ. Hipoksiye Karşı Hücresel Cevabın Düzenleyicisi : HIF -1 Regulator of Cellular Response to Hypoxia. *Smyrna Tıp Dergisi*. 1992;48–53.
176. Kannan KB, Colorado I, Reino D, Palange D, Lu Q, Qin X, Abungu B, Watkins A, Caputo FJ, Xu DZ, Semenza GL, Deitch EA FR. Hypoxia-inducible factor plays a gut-injurious role in intestinal ischemia reperfusion injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(5):G853-61.