

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSSEL İSKEMİ  
REPERFÜZYON HASARINDA, ANAKİNRA  
(KİNERET)'NİN KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Muhammed KANDEMİR

Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2019



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL İSKEMİ  
REPERFÜZYON HASARINDA, ANAKİNRA  
(KİNERET)'NİN KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Muhammed KANDEMİR

Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Doç. Dr. Necdet Fatih YAŞAR

ESKİŞEHİR  
2019

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Muhammed KANDEMİR'e ait "Sıçanlarda oluşturulan deneysel iskemi reperfüzyon hasarında, Anakinra (Kineret)'nin koruyucu etkisinin araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 30.10.2019

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Adnan ŞAHİN Genel Cerrahi Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. Necdet Fatih YAŞAR Genel Cerrahi Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Mustafa Cem ALGIN Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun..... Tarih ve..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan sayın danışman hocam Doç. Dr. Necdet Fatih YAŞAR'a Genel Cerrahideki eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocalarıma, tüm eğitim hayatım boyunca ve asistanlık sürecimde maddi ve manevi desteklerini hissettiğim kıymetli aileme ve eşime teşekkür ederim.

## ÖZET

**KANDEMİR M, Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel İskemi Reperfüzyon Hasarında Anakinra(Kineret)'nın Koruyucu Etkisinin Araştırılması: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Eskişehir 2019.** Mezenter iskemide erken tanı ve tedavisi güç olan bir hastalıktır. Bu çalışmada proinflatuar sitokin olan İL-1'in reseptör antagonisti olan Anakinra'nın reperfüzyon hasarını azaltıcı ve önleyici etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada 32 adet Sprague Dawley cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar rastgele ve eşit olarak kontrol(sadece laparotomi yapılan grup), sham(sadece geçici mezenter iskemide yapılan grup), geçici iskemide öncesi Anakinra 50 mg/kg ve 100mg/kg verilen grup olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Geçici iskemide süresi 60 dakika, reperfüzyon süresi 120 dakika olarak belirlendi. Reperfüzyon sonrası intrakardiyak kan ve terminal ileumdan doku örnekleri alındı. Kan örneklerinden SOD, CAT, MDA, terminal ileumdan İL-1, İL-6, TNF $\alpha$ , kaspaz-3, P53 testleri çalışıldı. Doku örnekleri ayrıca histopatolojik değerlendirmeye alındı. Bizim çalışmamızda gruplar arasında plazma SOD, CAT, MDA düzeyleri anlamlı farklılık göstermiştir. Sham grubuna göre Anakinra verilen grupta anlamlı olarak azaldığı görülmesine rağmen dozlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Dokuda TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 düzeylerini önemli derecede azalttığı görüldü. Kaspaz-3 düzeylerini düşürdüğü görüldü. Dozlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. P53 düzeylerini anlamlı derecede değiştirmediği görüldü. Anakinra verilen gruplarda histopatolojik değerlendirmede iskemide reperfüzyon hasarını büyük bir oranda azaldığı görüldü. Sonuç olarak Anakinra'nın intestinal İ/R hasarı üzerinde önemli derecede etkili olduğu ancak 50mg/kg ve 100mg/kg dozları arasında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü.

**Anahtar kelimeler:** İntestinal iskemide, reperfüzyon hasarı, anakinra, İL-1 reseptör antagonisti

## ABSTRACT

**KANDEMİR M, Investigation of the Protective Effect of Anakinra (Kineret) in Experimental Ischemia Reperfusion Injury in Rats: Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of General Surgery Thesis Eskişehir 2019.** Mesenteric ischemia is a clinical condition difficult to diagnose and to treat. The aim of this study was to investigate the effects of IL-1 receptor antagonist Anakinra, a proinflammatory cytokine, on reducing and preventing reperfusion injury. Thirty-two Sprague Dawley female rats were used in the study. The rats were randomly and equally divided into four groups as control (laparotomy only), sham (temporary mesenteric ischemia only), Anakinra 50 mg / kg and 100mg / kg pre-transient ischemia. Temporary ischemia time was 60 minutes and reperfusion time was 120 minutes. Intracardiac blood samples and tissue samples from terminal ileum were obtained. Tissue samples were taken from intracardiac blood and terminal ileum after reperfusion. Blood samples were analyzed for SOD, CAT, MDA and tissue samples were analyzed for IL-1, IL-6, TNF alpha, caspase-3, P53. Tissue samples were also evaluated histopathologically. In our study, plasma SOD, CAT, MDA levels were significantly different between the groups. Although there was a significant decrease in the Anakinra groups compared to the sham group, no significant difference was found between the treatment groups. It was observed that tissue levels of TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 were decreased significantly in the treatment groups. It was observed that caspase-3 levels were decreased as well. There was no significant difference between the doses. P53 levels did not change significantly. Histopathological examination showed that ischemia reperfusion injury was significantly reduced by Anakinra. As a result, it was found that Anakinra is significantly effective on intestinal I / R injury but there was no significant difference between 50mg / kg and 100mg / kg doses.

**Key words:** intestinal ischemia, reperfusion injury, anakinra, IL-1 receptor antagonist

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
1.1. Hipotez	2
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Embriyoloji	3
2.3. Histoloji	3
2.4. Anatomi	4
2.4.1. İnce bağırsak anatomisi	4
2.4.2. Vasküler anatomi	6
2.4.3. Lenfatik ve sinir sistemi	12
2.5. Mezenter iskemi etyolojisi	12
2.5.1 Mezenterik arter embolisi	12
2.5.2. Mezenterik arter trombozu	13
2.5.3 Nonoklüsiv mezenterik iskemi	14
2.5.4. Mezenterik ven trombozu	14
2.6. İskemi reperfüzyon hasarı	15



	Sayfa
2.6.1. Akut hücre zedelenmesi	16
2.6.2. İskemi reperfüzyon hasarı fizyopatolojisi	18
2.6.3. Mezenter iskemi reperfüzyon hasarı	25
2.7. Klinik bulgular	26
2.8. Anakinra (kineret)	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Deney hayvanları ve ortam	29
3.2. Deney gruplarının oluşturulması	30
3.3. Ameliyat prosedürü	30
3.4. Biyokimyasal ve histopatolojik analizler	34
3.4.1. ELİSA yöntemi ile kan plazmasından sod, cat ve mda incelenmesi	34
3.4.2. PCR yöntemi ile dokuda kaspaz-3, p53,TNF $\alpha$ , il-1, il-6 ölçümü	35
3.4.3. Histopatolojik inceleme	36
3.5. İstatistiksel analiz	37
4. BULGULAR	38
4.1. Plazmada SOD, CAT ve MDA değerleri	38
4.2. PCR yöntemi ile dokuda kaspaz-3, p53,TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 değerleri	41
4.3. Histopatolojik bulgular	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	55

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

A	Arteria
Aİ	Apoptotik indeksi
AMI	Akut mezenter iskemi
AMP	Adenozin monofosfat
ATP	Adenozin trifosfat
Ca+2	Kalsiyum
CAT	Katalaz
DAB	Diaminobenzidine
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
FasL	Fas Ligand
GL-PS	Ganoderma lucidum polisakkaritlerinin
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen peroksit
H-E	Hematoxylin-Eosin
IL-1	İnterlökin 1
IL-1Ra	İnterlökin-1 reseptör antagonisti
IL-3	İnterlökin-3
IL-6	İnterlökin-6
IMA	İnferior mezenterik arter
IMV	İnferior mezenterik ven
INT	Iodonitrotetrazolium
I/R	İskemi/reperfüzyonu
ip	İntraperitoneal

K	Potasyum
L	Lumbal
LDH	Laktat dehidrojenaz
MDA	Malondialdehid
MI	Miyokard infarktüsü
mRNA	Mesajcı Ribonükleik asit
Na+	Sodyum
NADH	Nikotin amid adenin dinükleotid
Nm	Nanometre
NO	Nitrik oksit
NOMI	Nonoklüsiv mezenterik iskemi
O <sub>2</sub>	Oksijen
OH	Hidroksil
ONOOH	Peroksinitrit
PAF	Platelet aktive edici faktör
PCR	Polymerase Chain Reaction
PG	Prostaglandin
Ph	Power of hydrogen
PMNL	Polimorfonükleer lökositler
PV	Portal ven
rhIL-1Ra	Rekombinant human interlökin 1 reseptör antagonisti
SMA	Superior mezenterik arter
SMV	Superior mezenterik ven
SOD	Süperoksit dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikalleri
T	Torakal

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. İnce barsak villus yapısı	6
2.2. Turunkus çölyakus ve dalları	7
2.3. Süperior mezenterik arter ve dalları	8
2.4. İnférieur mezenterik arter ve dalları	9
2.5. SMA ve çölyak arter arasındaki anatomik arklar	10
2.6. Süperior ve inferior mezenterik arterler arasındaki anatomik arklar	11
2.7. Mezenter iskemide etyolojik faktörler	14
2.8. Mezenterik venöz tromboz nedenleri	15
2.9. Hücre zedelenmesi	18
3.1. Deney grupları	30
4.1. Bağırsak dokularının histolojik olarak incelenmesi	46

**RESİMLER**

	Sayfa
3.1. Deneklerin cildinin traşlanması	31
3.2. Deneklerin cilt temizliği	31
3.3. Orta hat üzerinde 3 cm lik insizyon ile batının açılması	31
3.4. SMA'nın izole edilmesi	31
3.5. Operasyon sırasında açık olan batının nemli spanç ile üzerin örtülmesi	32
3.6. Operasyon sonrası prolen ile kapatılan batın görüntüsü	32
3.7. 1 saat iskemi sonrası bağırsakların görünümü	33
3.8. Operasyondan 1 saat önce yapılan intraperitoneal anakinra enjeksiyon yapılması	33

**GRAFİKLER**

	Sayfa
4.1. Plazmada SOD değerlerinin grafik üzerinde gösterilmesi	38
4.2. Plazmada CAT değerlerinin grafik üzerinde gösterilmesi	39
4.3. Plazmada MDA değerlerinin grafik üzerinde gösterilmesi	40
4.4. Dokuda IL-1 değerleri	41
4.5. Dokuda IL-6 değerleri	42
4.6. Dokuda TNF $\alpha$ değerleri	43
4.7. Dokuda kaspaz-3 değerleri	44
4.8. Dokuda P53 değerleri	45

## 1.GİRİŞ

Organlar ve dokular başta transplantasyon, hipovolemik şok, kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle iskemiye maruz kalmaktadırlar. Geçmişten günümüze, üzerinde birçok çalışma yapılmasına rağmen, iskeminin organ üzerine oluşturduğu hasar ve iskemi sonrası reperfüzyonun etkileri, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

İskemi, bir organın veya dokunun beslenmesindeki yetersizliğe bağlı olarak ortaya çıkan geri dönüşümlü yada geri dönüşümsüz olabilen hücre veya doku hasarıdır[1]. Bir dokunun harabiyetinin derecesi, dokuya ve iskemi süresine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Reperfüzyon, iskemik bir doku veya organın kan akımının yeniden sağlanmasına denir. Reperfüzyon sonrasında iskemiye bağlı olarak gelişen doku hasarına ek olarak daha şiddetli doku hasarlarına yol açabilen bir süreci tetikleyebilmektedir.

Mezenter iskemiyle ilgili terminoloji konusunda farklı sınıflandırmalar mevcuttur. Bazı araştırmacılar mezenter iskemiye vasküler yapıların tıkanma mekanizmasına göre sınıflandırırken, bazı araştırmacılar patogenezini esas alan bir sınıflandırma yapmışlardır. Başka bir grup ise olayın akut yada kronik oluşuna göre sınıflandırmışlardır. Akut mezenter iskemisi, mezenteri besleyen damarların oklüzyonu sonucu barsak beslenmesinin bozulmasıdır. Akut mezenter iskemi (AMI), mezenterik arteriyel emboli ve tromboz, mezenterik venöz trombüs ve nonoklüziv mezenterik iskemi sebebiyle ortaya çıkmaktadır[2]. Mezenter iskemi toplumda nadir olarak görülen, erken teşhis ve tedavisi güç olan bir hastalıktır. Tanı sıklıkla intestinal nekroz sonrası konulabilmektedir. Bu nedenle yüksek mortaliteye (%60–80) sahip olan abdominal vasküler acil bir durumdur[3, 4].

Mezenter iskemi/reperfüzyonu (İ/R) akut mezenter iskemisi, abdominal aorta anevrizması, ince barsak transplantasyonu, septik şok, hemorajik şok ve yanıklardan sonra da gelişebilen bir durumdur[5]. İnce barsaklardaki iskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarı endotel hücre şişmesi, kapiller geçirgenliğinin blokajı, intestinal vasküler akımında azalma ve mukozal bariyer fonksiyonunda bozulma gibi mikrovasküler ve mukozal değişiklikler ile karakterizedir.

Mezenter iskemi reperfüzyonu hasarının azaltılması için yapılan çalışmalar son 20 yıl içinde artmıştır. İskemik dokuda nekrozu önlemek için beslenmenin

tekrardan sağlanması gerekir. İskemik dokuda reperfüzyon sonrasında polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından salınan serbest oksijen radikallerinin üretilmesi doku hasarı üzerinde arttırıcı etki gösterir[6].

İskemi reperfüzyon sonucunda oluşan morbidite ve mortaliteyi azaltmak için bir çok molekül denenmektedir. Bu moleküller ile iskemi reperfüzyon sonucunda oluşan organ ve doku hasarı azaltılmış, buna ek olarak morbidite ve mortalite oranları düşürülmüştür. Reperfüzyon sonrasında makrofajlar tarafından, PMNL üretimi ve kemotaksisi için başta TNF $\alpha$  ve IL-1 olmak üzere bir takım sitokinler üretilmektedir.

IL-1, giderek artan sayıdaki hastalığın patogenezinde önemli rolü olduğu anlaşılan inflamatuvar bir sitokindir. Anakinra (kineret), rhIL-1Ra'nın (Rekombinant human interlökin 1 reseptör antagonisti) nonglikolize homologudur. IL-1 aktivasyonunun yarışmalı inhibitörüdür. Endojen IL-1Ra aktivitesini taklit eder. Anakinra, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nın Tip I IL-1 reseptöre bağlanmasını bloke eder. Böylece, proinflamatuvar IL-1 sinyal yolunu engelleyerek etki gösterir.

### **1.1. Hipotez**

Sıçanlarda oluşturulan mezenter iskemi reperfüzyon sonrası Anakinra (Kineret)'nin koruyucu etkisi vardır.

### **1.2. Amaç**

Bu projede amaç, mezenter İ/R sonucu oluşan hasar üzerine Anakinranın etkilerini biyokimyasal ve patolojik açıdan incelenmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Mezenterik vasküler kapanma ile intestinal iskemi arasındaki nedensel bağlantı olabileceği şüphesi ilk kez onbeşinci yüzyılda ortaya çıkmıştır[7]. İnfarkt nedenli ilk başarılı intestinal rezeksiyon ilk kez 1800'lü yılların sonunda rapor edilmiştir[8]. İntestinal infarkt sebebi ile yapılan ilk başarılı sonuçlanan ameliyat 1895 yılında Eliot ve ekibi tarafınca gerçekleştirilmiştir[7]. 1901 de Schnitzler kronik arteriyel tıkanmanın yemek sonrası abdominal ağrıya yol açtığını bulmuştur. Dunphy 1936'da kilo kaybı ve karın ağrısı şikayeti olan hastanın otopsisinde çölyak trunkusu tıkayan yeni trombüslü kronik mezenter iskemiye tanımlamıştır[9]. Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerinde ilerleme kaydedilmiş olup klinik ve radyolojik araştırmalar devam etmektedir.

### 2.2.Embriyoloji

Bağırsaklar embriyojik gelişimin dördüncü haftasında tüp şekilli ilkel bağırsak kanalını oluşturması ile gelişir. İlkel bağırsağın kranial kısmı ön (foregut), ara bölümü orta (midgut) ve arka kısmı son (hindgut) bağırsak olarak isimlendirilir. Foregut bağırsaktan özafagus, mide, duodenumun 1/3 lük proksimal kısmı oluşur. Midgut kranial bacak ve kaudal bacak olmak üzere iki kısma ayrılır. Kranial baccaktan duodenumun son 2/3lük kısmı, jejunum ve proksimal ileum gelişir. Kaudal baccaktan ise distal ileum, apendiks, asendan kolon ve proksimal 2/3 transvers kolon gelişir. Hindguttan transvers kolonun distal 1/3 ü inen kolon ve sigmoid kolon gelişir[10-13].

### 2.3.Histoloji

Bağırsak duvarı dıştan içe dört ana tabakadan oluşur; tunika seroza, tunika muskularis, tunika submukoza, tunika mukoza.

Tunika seroza periton tarafından oluşturulmuştur. Duodenumun retroperitoneal kısmı dışında periton ile sarılmıştır. Seroza yaprakları arasında damarsal yapılar, sinirler, lenfatik kanallar ve yağ bulunur.

Tunika muskularis düz kas liflerinden oluşmaktadır. İç kısımda sirküler dış kısımda longitudinal kaslar bulunur.

Tunika submukoza gevşek bağ dokudan oluşmaktadır. İçinde vasküler yapılar lenfatik kanallar, ganglion ve nöral pleksuslar bulunur. Tunika mukoza dıştan içe musküler tabaka, lamina propria ve epitelyal tabaka olarak üç kısımdan oluşur. Epiteli tek sıralı silindirik epiteldir. İnce bağırsak mukozası emilim yüzeyini genişletmek için kıvrımlı bir yapıya sahiptir[14].

## 2.4 Anatomi

İnce bağırsak anatomisi duodenum, jejunum, ileum olarak 3 bölümde incelenmektedir. Duodenum yaklaşık 25 cm uzunluğundaki ilk kısımdır. İnce bağırsağın geri kalan bölümleri sırasıyla jejunum ve ileumdur. Jejunum duodenumun bitişinden, diyafragmanın sağ krusundan başlayıp jejunumu asan duodenojejunal süspansör ligamentten (Treitz ligamanı) başlar. İnce bağırsakların 2/5 proksimal bölümü jejunum 3/5 distal bölümü ileum olarak değerlendirilir. Terminal ileum çekumda sonlanır. Gastrointestinal sistem çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olarak devam etmektedir. Gastrointestinal sistem abdominal aortada 3 ana vasküler yapıdan beslenmektedir. Bunlar arteria trunkus çölyakus, arteria mezenterika superior, arteria mezenterika inferiorudur.

### 2.4.1 İnce Bağırsak Anatomisi

İnce bağırsak 3 bölümden oluşmaktadır.

**Duodenum:** İnce bağırsağın ilk kısmıdır. En geniş, en kısa ve en hareketsiz bölümdür. Mezenteri yoktur. Pankreas baş kesimini C şeklinde sarmaktadır. Dört parçası vardır.

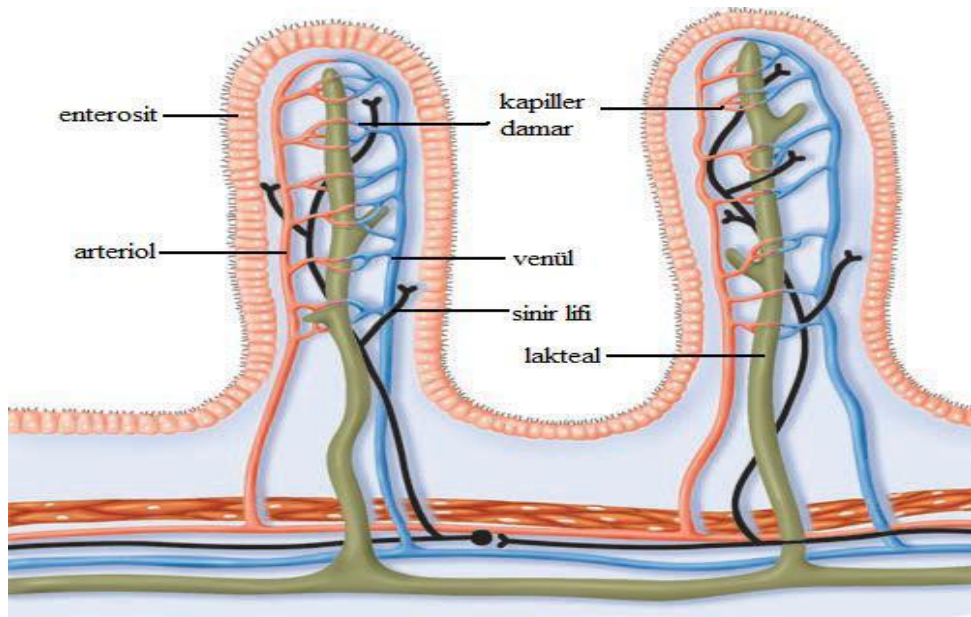
Süperior parçası (pars süperior; birinci kısım) ilk kısmıdır. Yaklaşık 5cm uzunluğundadır. Duodenumun tek intraperitoneal ve en hareketli kısmıdır. Pilordan başlayarak posteriora ve sağa doğru uzanır. Safra kesesinin boynu ve karaciğer kaudat lobu inferioruna doğru uzanır. Pilordan sonraki ilk 2-3cmlik kısmına bulbus duodeni denir. Diğer kısımlarına göre daha geniştir.

Desenden parçası (pars desendens; ikinci kısım) ortalama 8cm uzunluğundadır, Lumbal (L) 1 vertebra seviyesindeki safra kesesinin boynu hizasından başlayıp L4 vertebra korpus üst sınırına kadar uzanım gösterir. Pankreatik kanal (Wirsung) ve koledok, papilla duodeni major (Ampulla vateri) yoluyla bu kısma açılır. Santorini ise ampulla vaterinin yaklaşık 1-3cm proksimaline açılır.

Horizontal parçası (pars horizontalis; üçüncü, preaortik veya transvers kısım) yaklaşık 5-7.5cm uzunluğundadır. L4 vertebra korpus üst sınırından başlayarak abdominal aortaya doğru uzanım gösterir. Ön tarafında arteria ve vena mesenterica superior, arka tarafında ise Vena cava inferior vardır.

Assendan parçası (pars ascendens ; dördüncü kısım ) duodenumun son 2,5-3 cm'lik bölümüdür. Aorta solunda L2 vertebra korpus üst sınırına uzanır ve öne doğru dönerek Treitz ligamanında (ligamentum suspensori duodeni) biter. Arkasında Abdominal aorta bulunmaktadır.

**Jejunum:** İnce bağırsağın ikinci kısmıdır. Treitztan itibaren başlar ve ilk 2/5 lik kısmını oluturur. Jejunum ve ileum arasında net ayrım yapılabilecek morfolojik bir hatta sahip değildir. Jejunumdan ileuma doğru kademeli olarak değişiklikler gösterir. Genişliği duvar kalınlığı ve vaskülarizasyonu ileuma göre daha fazladır. Bunun nedeni jejunum mukozasındaki sirküler katlantıların (valvulae conniventes) daha büyük ve kalın olmasıdır. Villuslar ileuma göre daha büyüktür. Sıklıkla umbilikal ve sol iliak bölgelerde lokalizedir.



Şekil 2.1. İnce barsak villus yapısı

**İleum:** İnce bağırsağın son 3/5 lik kısmını oluşturur. İleoçekal valvde son bulur. Yaklaşık genişliği 3.75 cm olup jejunuma göre daha dardır. Mukozasındaki sirküler katlantılar jejunuma göre daha az sayıda ve daha küçük boyuttadır. Bu katlantılar distale doğru tamamen kaybolur. Lenf nodu grupları (Peyer plakları) jejunuma göre boyutça daha büyük ve fazla saydadır. Sıklıkla umbilikal, hipogastrik, sağ iliak ve pelvik bölgelerde lokalizedir.

Mezenter yaklaşık 10-15 cm uzunluğunda olup L2 vertebra korpusunun sol yarısından sağ sakroiliak eklem düzeyi arasında posterior abdominal duvara yelpaze şeklinde tutunmuştur. Mezenter yapraklarının arasında vasküler yapılar, sinirler, lenf nodları ve yağ dokusu bulunmaktadır. Jejunuma ait mezenterin iki yaprağı arasında bulunan yağ dokusu incedir, ileumda ise bu yağ dokusu daha fazladır.

#### 2.4.2.Vasküler Anatomi

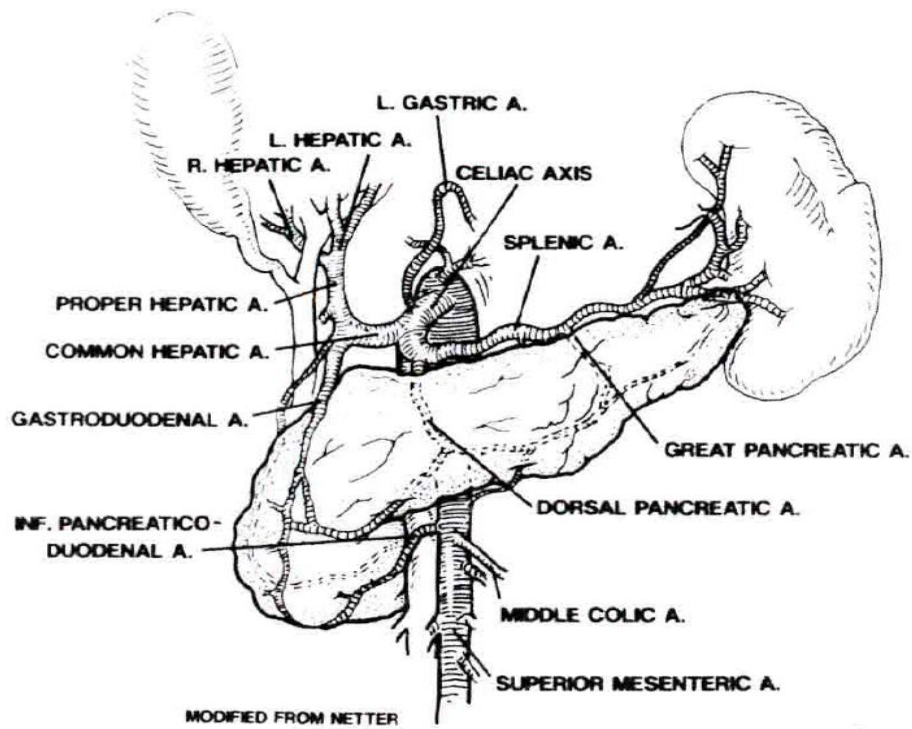
Gastrointestinal sistem abdominal aortada 3 ana vasküler yapıda beslenmektedir.

**Trunkus Çölyakus:** Trunkus çölyakus torakal (T) 12 vertebra hizasında abdominal aortadan çıkan ilk ana arterdir.

3 ana dalı vardır;

- 1) Arteria (A) gastrika sinistra
- 2) A. hepatica komunis
- 3) A. Lienalistir

Çölyak arter, gastrointestinal sistemin, özefagus distal 1/3 kısımdan başlayıp duodenum pars descendens ortalarına kadar olan bölümü (embriyolojik olarak foregut), dalak, karaciğer, safra kesesi ve pankreas kanlanmasını sağlar[15]. Çölyak arter çapının geniş olması, dalları arasındaki kollaterallerin bulunması ve aortadan dik açı yaparak çıkması sebebiyle bu bölgelerin trombüs ve emboli riski diğer vasküler yapılara göre daha düşüktür. Bu nedenle çölyak arter iskemik hastalığı nadir olarak görülmektedir[16, 17].



Şekil 2.2. Turunkus Çölyakus ve dalları

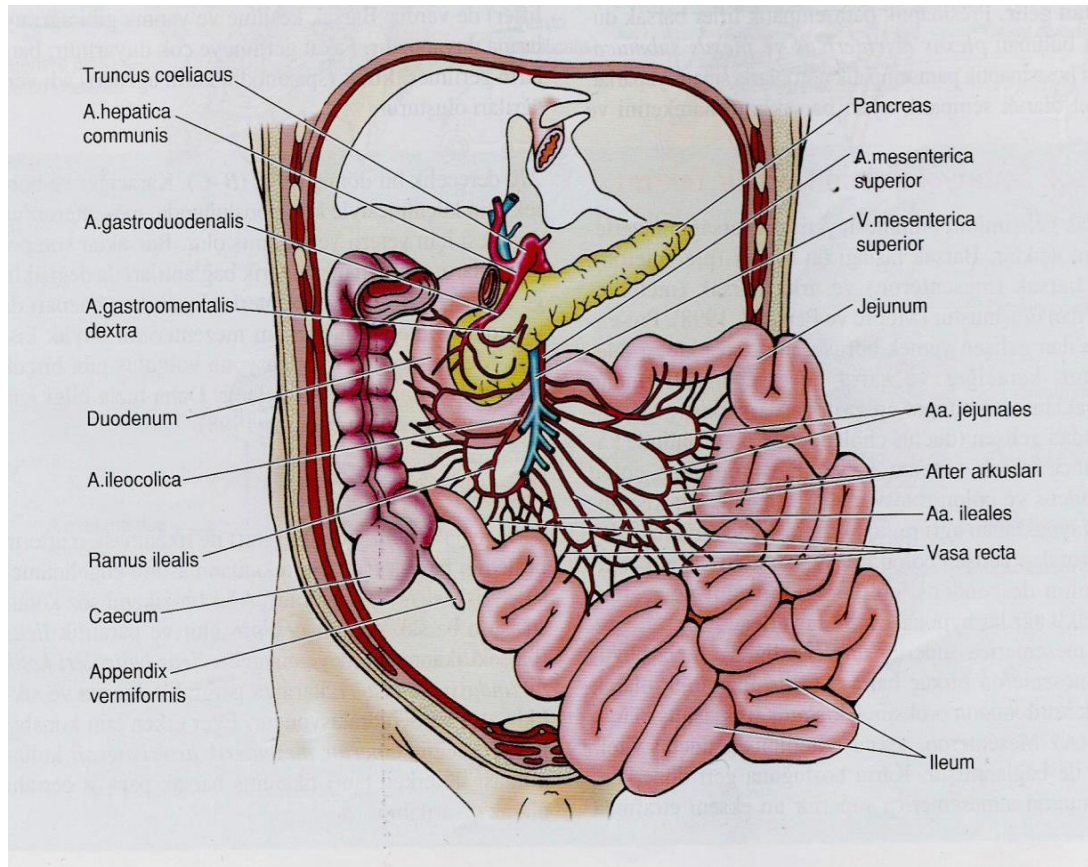
**Superior Mesenterik Arter:** Superior mezenterik arter (SMA), trunkus çölyakusun hemen altında abdominal aortanın ön yüzünden çıkar.

5 ana dalı vardır;

- 1) A. Pankreatikoduodenalis inferior

- 2) A. Jejunalis ve a. İlealis
- 3) A. İleokolika
- 4) A. Kolika dekstra
- 5) A. Kolika media

SMA gastrointestinal sistemin, duodenum pars descendens ortalarından başlayıp transvers kolon distal 1/3lük kısmına kadar olan bölümü ve pankreasın (embriyolojik olarak midgut) kanlanmasını sağlar[18]. Jejunal ve ileal dallar kendi aralarında 3-4 kez yay tarzında anastomozlar yaparlar. SMA aortadan yaklaşık 45 derecelik açı yaparak çıkması nedeniyle trombus ve emboli riski diğer vasküler yapılara göre daha fazladır[19]. Bu nedenle SMA iskemik hastalığı akut mezenter iskemi olgularının çoğunu oluşturmaktadır.



Şekil 2.3. Süperior mezenterik arter ve dalları

**İnferior Mezenterik Arter:** İnferior mezenterik arter (IMA), L3 vertebra hizasında aortanın sol yarısından çıkar.

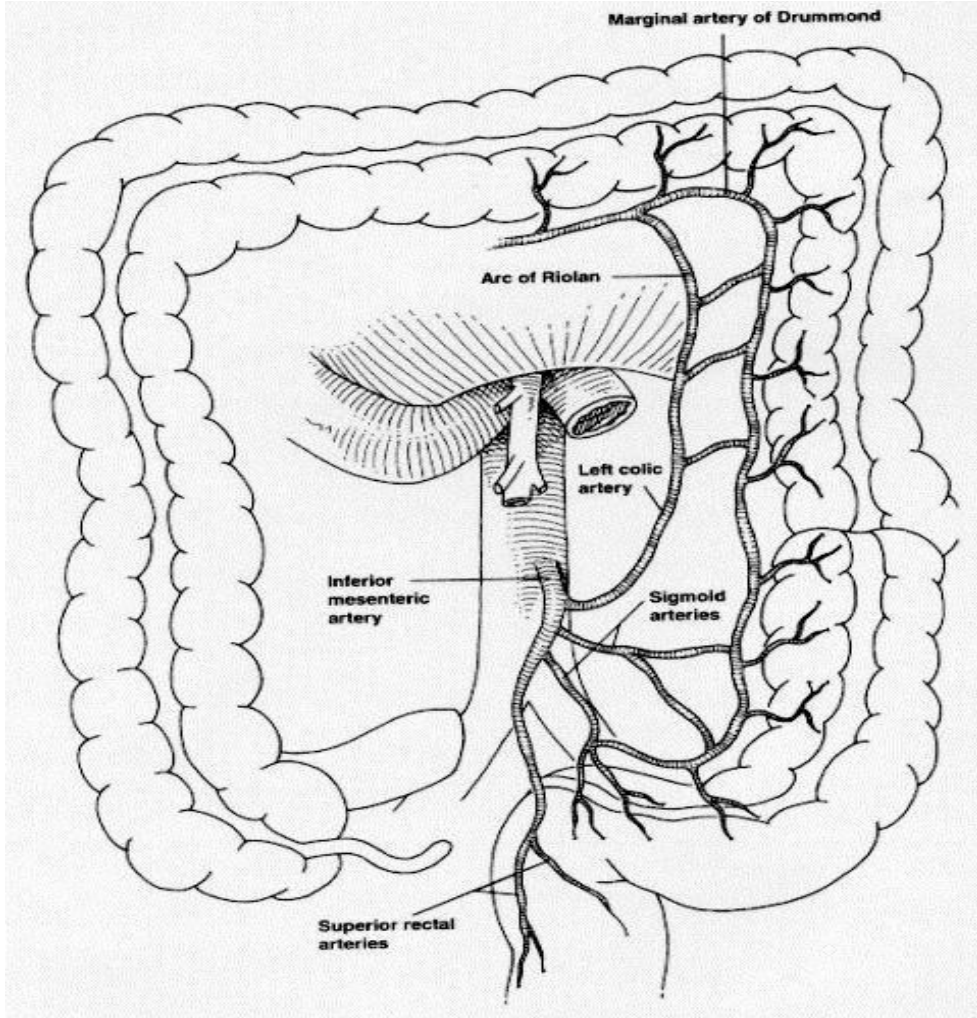
3 ana dalı vardır;

1)A. kolika sinistra

2)A. Sigmoidalis

3) A. rektalis süperior

İMA, gastrointestinal sistemin Transvers kolon distal 1/3'lük kısmından başlayıp, rektum proksimalinin 1/3'üne kadar olan bölümün (embriyolojik olarak hindgut) kanlanmasını sağlar[20]. İMA çapı dar olması nedeniyle trombüs ve emboli riski diğer vasküler yapılara göre daha düşüktür. Orta ve distal rektumun kanlanması ise internal iliak arterden sağlanmaktadır.

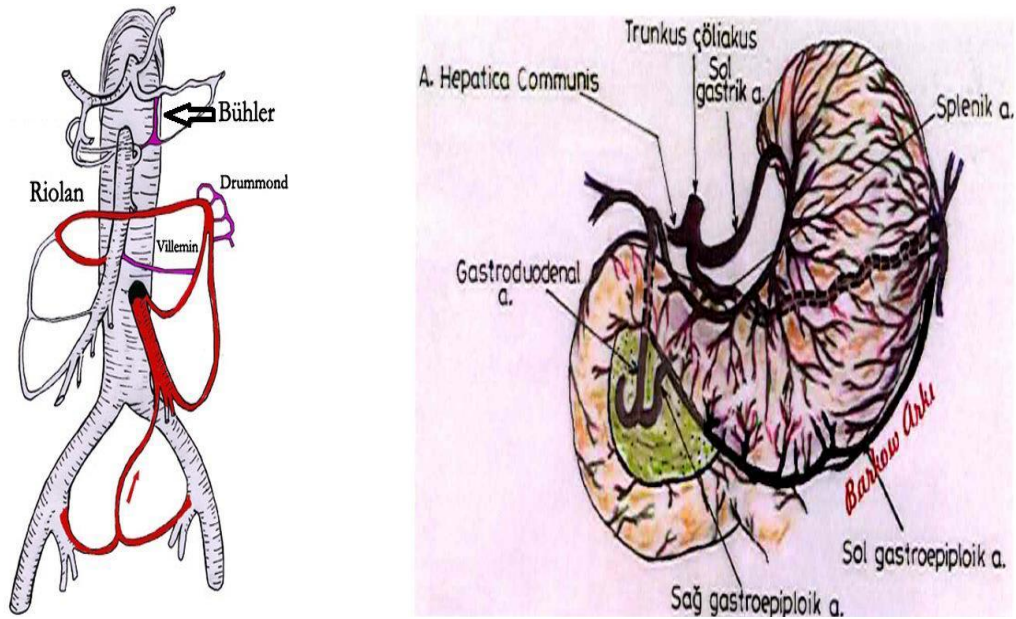


Şekil 2.4.İnferior Mezenterik Arter ve dalları



**Mezenterik Kollateraller:** Mezenterik kollateraller, mezenteri besleyen vasküler yapıların obstrüksiyonu durumunda kanlanmayı devam ettirerek intestinal iskemiyi önlemeye karşı koruyucu bir rol oynar. Arteriyal yapılar obstrüksiyona uğradığında obstrüksiyon distalinde hipotansiyon oluşur. Oluşan arteriyel hipotansiyona yanıt olarak mevcut kollateral vasküler yapılar açılır. Sistemik basınç distaldeki basınçtan yüksek olduğu sürece bu kollaterallerdeki akım artarak devam eder. Mezenterik kollateraller; çölyak trunkusun kendi dalları arasında, çölyak trunkus ile superior mezenter arter arasında, superior mezenter arter ile inferior mezenter arter arasında ve inferior mezenterik arter ile aortanın terminal dalları arasındaki kollateraller olarak gruplandırılabilir[21, 22].

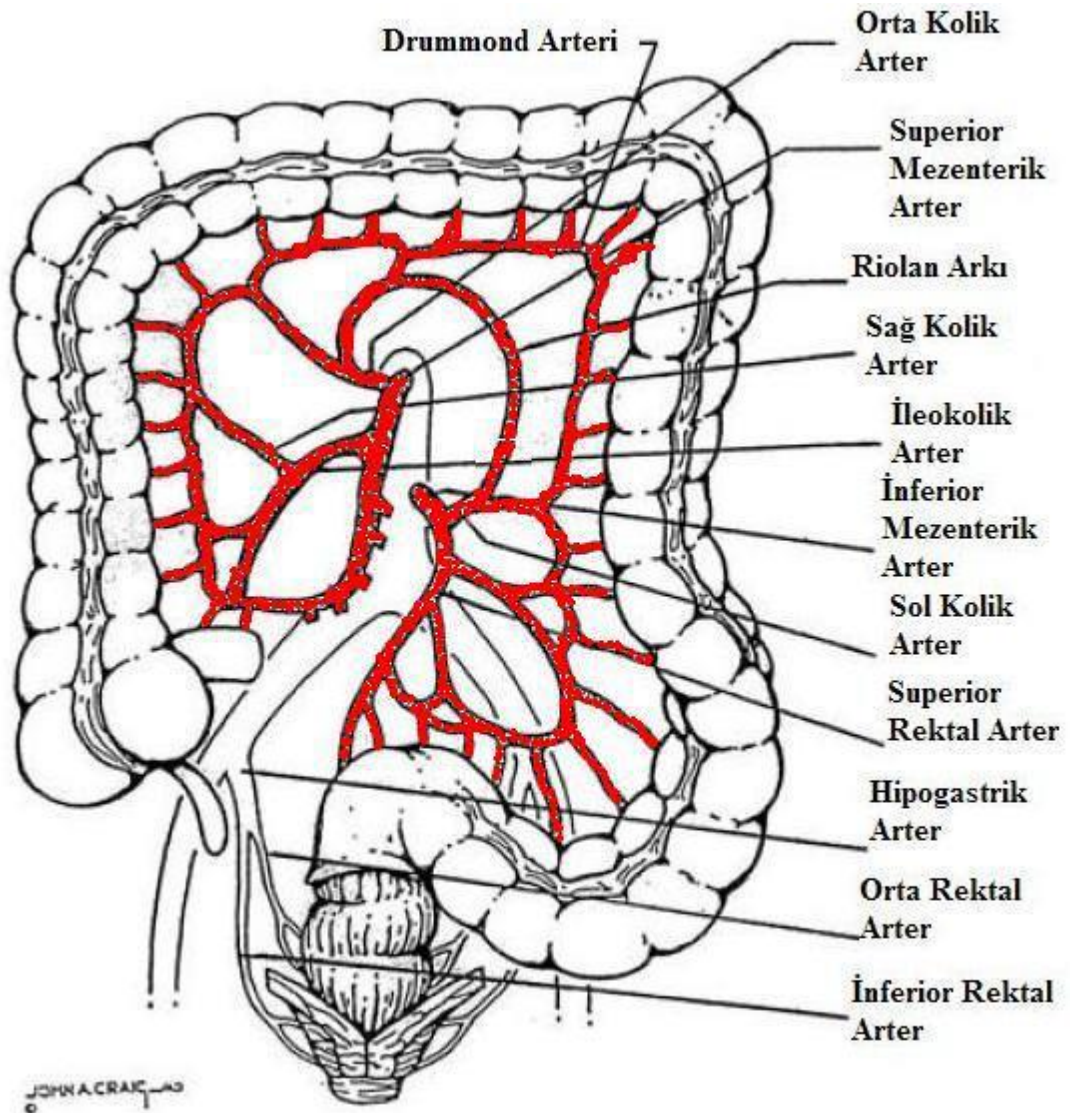
**Trunkus Çölyakus ile Superior Mezenterik Arter Arasındaki Kollateraller:** SMA'nın pankreatikoduodenalis inferior dalının radix anterior ve posterior dalı ile trunkus çölyakusun pankreatikoduodenalis superior dalları arasındaki kollateraller anastomoz oluştururlar. Bu kollateralin toplumda görülme sıklığı yaklaşık %75 oranındadır. SMA'nın omental dalları ile trunkus çölyakus dalları arasındaki kollaterale Barlow arkı denir. Trunkus çölyakus ile SMA arasındaki direkt kollaterallere Bühler arkı adı verilir.



Şekil 2.5. SMA ve Çölyak arter arasındaki anatomik arklar



**Süperior Mezenterik Arter ve İnfierior Mezenterik Arter Arasındaki Kollateraller:** SMA'nın sağ kolik ve orta kolik arteri ile IMA'nın sol kolik arteri arasındaki kollateraller anastomoz yaparak Drummond'un marjinal arterini oluşturur. SMA'in orta kolik arteri ile IMA'in sol kolik arteri Riolan arkını oluşturur. Meandering arteri ise mezenterik arter obstrüksiyonu sonucu gelişen SMA ve IMA arasındaki kollaterallerdir.



**Şekil 2.6.** Süperior ve inferior mezenterik arterler arasındaki anatomik arklar

**Venöz Sistem:** İnce bağırsağın venöz yapıları arterlere paralel bir seyir gösterir. İnfierior mezenterik ven splenik vene katılır kısa bir seyir göstererek

superior mezenterik ven ile birleşerek portal veni oluşturur. Portal ven mideden gelen koroner venlerle birleşerek karaciğer içerisine girer. Karaciğerden hepatik ven aracılığıyla vena kava inferiora dökülür[16].

### **2.4.3.Lenfatik ve Sinir Sistemi**

Lenfatik sistem peyer plakları ile mezenter yaprakları arasında yer alan nodüllerle sağlanır. İnce barsak lenfatikleri mukoza ve musküler tabakalara ait iki grup şeklindedir. Villuslardan çıkan lenfatikler mukoza ve submukozada birleşerek ganglionları oluştururlar. Bu ganglionlar mezenterik kenardaki vasküler yapılara drene olurlar. Musküler tabakaya ait lenfatikler çoğunlukla iki musküler lif tabakası arasında yerleşmiştir. Seyirleri boyunca mukozal lenfatikler ile serbestçe ilişkilenerken benzer şekilde drene olurlar[23].

İnce barsağın sinirleri süperior mezenterik arter çevresindeki sempatik pleksustan köken alır. Musküler tabakanın sirküler ve longitudinal lifleri arasında yer alan myenterik pleksus (Auerbach's pleksus) sinir ve ganglionlarına girerler. Buradan ikincil pleksus olan submukozal pleksusu (Meissner pleksus) oluşturulur. Submukozal pleksustaki ganglionlardan muskularis mukoza ve mukus membrana giden sinirler çıkar. Submukozal sinir demetleri myenterik pleksustakilerden daha düzenlidir[24].

### **2.5.Mezenter İskemi Etyolojisi**

Mezenter iskemi etyolojisi ile ilgili terminoloji konusunda literatüre girmiş farklı sınıflandırmalar mevcuttur. AMI, ince bağırsaklara giden kan akımının hızlı bir şekilde azalması veya tamamen kesilmesi sonucunda meydana gelir. En sık nedeni mezenterik arter embolisi, kronik aterosklerotik zeminde mezenter arter ve ven trombozu ile nonoklüziv mezenterik iskemidir. Sıklıkla mezenterik vasküler yapılarda vazospazm ve şok gibi düşük kan akımlı durumlarla birlikte gelir.

#### **2.5.1. Mezenterik Arter Embolisi**

Mezenter arter embolisi, trunkus çölyakusun aortadan dik açıyla çıkması, IMA'nın damar çapının dar olması nedeniyle bu arterlerde nadir görülmektedir. SMA'nın damar çapının geniş olması ve aortadan dar açıyla çıkması nedeniyle bu

arterde daha sık görülmektedir. SMA embolisi tüm arteriyel embolilerin %5'ini oluşturur. SMA embolisi akut mezenter iskemi olgularının yaklaşık ½ sini oluşturmaktadır[25]. SMA emboli etyolojisinde sıklıkla kardiyak problemler sorumludur. Genellikle sol kalpte oluşan mural trombuslar ile aort ve mitral kapaklardaki lezyonlardan kaynaklanır[26]. Nadir sebepler arasında endokardit ve aortun aterosklerotik plakları sorumlu tutulmaktadır. Başta atrial fibrilasyon olmak üzere Myokardial hareket kusuru, kardioversiyon ve kardiyak kateterizasyon emboliye eğilim oluşturan diğer klinik durumlardır. Antikoagülan ilaç kullanımı, atrial fibrilasyona sekonder gelişen emboli riskini azalttığı gösterilmiştir[27]. Hastaların büyük bir bölümü ilk kez mezenter emboli atağı ile kendini gösterirken buna karşın yaklaşık 1/5'i tekrarlayan emboli atağı geçirmektedir[28]. Emboli genellikle SMA'nın aortadan çıktığı yerin 3-10 cm distalinde görülür. Bu nedenle sıklıkla ileum etkilenmiş olur. AMI olgularının %18inde embolinin yerleştiği yer SMA kökünde olup distalinde sıklıkla vazospazm eşlik ettiği görülür[29, 30]. Emboliye sekonder SMA obstrüksiyonu olan hastaların %20'sinden fazlasında eşzamanlı olarak dalak ve böbrek gibi solid organlarda da emboli görülmektedir[31].

### **2.5.2. Mezenterik Arter Trombozu**

AMI'nın yaklaşık %15-25'i SMA trombozuna bağlı olarak ortaya çıkar. Genellikle önceden var olan kronik aterosklerotik zeminde gelişir. Bu zeminden gelişen plaklar zamanla giderek büyür ve SMA'yı tıkar. Olayın kronik olması kollaterallerin gelişmesini uyarır. SMA ile trunkus çölyakus ve/veya IMA arasında kollaterallerin görülmesi, kronik SMA trombozunun göstergesidir. Predispozan faktörler arasında ileri yaş, düşük kan akımı, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, konjestif kalp yetmezliği, hiperkoagülabilitate, vaskülitler, aort yada mezenterik arter anevrizması ve travma gibi nedenler bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık %30 unun anamnezinde, yemek sonrası ağrı, malabsorbsiyon ve kilo kaybını içeren kronik mezenter iskemi bulguları vardır. Semptom gösteren SMA trombozlu hastalarda sıklıkla çölyak arter oklüzyonu eşlik eder[32]. Hastalarda genellikle önceden var olan koroner, serebrovasküler veya periferik arteriyel yetersizlikle birlikte olan diffüz aterosklerotik hastalık mevcuttur.

## Mezenter İskemide Etyolojik Faktörler

Emboli (%50-55)	Trombus (%15-20)	Nonoklüsiv mezenterik iskemi (%30)
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Kardiak aritmi (atrial fibrilasyon)</li> <li>-Miyokardial diskinezi</li> <li>-Prostetik kapak</li> <li>-Kardioversiyon</li> <li>-Kardiak kataterizasyon</li> <li>-Geçirilmiş miyokard infarktüsü</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Arteriyel yetersizlik</li> <li>-Koroner Hastalıklar</li> <li>-Serebrovasküler Durumlar</li> <li>-İleri yaş</li> <li>-Hiperkolesterolemi ve Hipertrigliseridemi</li> <li>-Diabet</li> <li>-Hipertansiyon</li> <li>-Konjestif kalp yetmezliği</li> <li>-Hiperkoagülabilité</li> <li>-Vasküliter Hastalıklar</li> <li>-Aortik veya mezenterik arter anevrizması</li> <li>-Travma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Kardiojenik şok</li> <li>-Hipovolemik şok</li> <li>-Konjestif kalp yetmezliği</li> <li>-Pulmoner ödem</li> <li>-Major kardiak cerrahi</li> <li>-Abdominal cerrahi</li> </ul>

Şekil 2. 7. Mezenter İskemide Etyolojik Faktörler

### 2.5.3. Nonoklüsiv Mezenterik İskemi (NOMI)

Nonoklüsiv mezenterik iskemi (NOMI), AMI'lı olguların yaklaşık %20-30'unu oluşturmaktadır. Vasküler yapılarda tıkanıklık olmaksızın, mezenterik vasküler yapılarda vazokonstriksiyona sekonder mezenterik iskemi ortaya çıkmaktadır[33]. Kalp yetmezliği, ateroskleroza bağlı kalp hastalığı, geçirilmiş MI (Miyokard infarktüsü) öyküsü, kardiyopulmoner by-pass, büyük batın operasyonu, multiple travma, majör yanık, pankreatit, masif gastrointestinal kanama, şok, kardiyak ilaçlar gibi hayatı tehdit eden, ağır hipotansiyon oluşturan durumlar etyolojiden sorumlu tutulmaktadır[34]. Tedavisi altta yatan hastalığı ortadan kaldırmaktır. Bazı olgularda vazodilatatör ilaçların etkili olduğu gösterilmiştir[35].

### 2.5.4. Mezenterik Ven Trombozu

Mezenterik ven trombozu akut AMI'lı olguların yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. En sık superior mezenterik ven (SMV), sonra sırasıyla portal ven (PV) ve inferior mezenterik ven (IMV)'i tutar. Mezeneterik venöz tromboz venöz dönüşün azalmasına buna sekonder ince bağırsakların duvarında ödeme neden olur. Daha sonra dokunun perfüzyonu bozularak nekroza neden olmaktadır. Etyolojide en sık Hiperkoagülabilitéye neden olan hastalılar gösterilmiştir[36].

## **Mezenterik Venöz Tromboz Nedenleri**

**Hiperkoagülopati durumları;** Faktör 5 Leiden mutasyonu, antitrombin III yetmezliği, hiperfibrinojenemi, antifosfolipid sendromu , protein S yetmezliği, protein C yetmezliği, hormonlar veya hamilelik, malignite

**Hiperviskosite sendromları;** myeloproliferatif bozukluklar, orak hücreli Anemi

**İnfeksiyon veya inflamasyon;** pankreatit, akut apandisit, divertikülit, intraabdominal abseler

**Travma**

**Portal hipertansiyon**

Şekil 2.8. Mezenterik venöz tromboz nedenleri

### **2.6.İskemi-Reperfüzyon Hasarı**

İskemi bir organ veya dokuya giden kan akımının değişik nedenlerle azalarak, yetersiz hale gelmesi veya durmasına denir. İskemi sonucunda ilgili doku veya organda oksijen yetersizliğine bağlı olarak hipoksi gelişir[37]. İskemik dokuda, hipoksiye ek olarak enerji üretimi azalır ve üretilen artık metabolitler atılamaz. Bu olaylar sonucunda hücre disfonksiyonundan hücre ölümüne kadar gidebilen bir reaksiyon dizisi meydana gelir[38]. İskemiye bağlı hasarın şiddeti, hipoperfüzyonun süresi ve hücre tipine göre farklılıklar gösterir[39].

Reperfüzyon iskemik doku ve organın iskemi sonrasında yeniden perfüze olması durumuna denir. İskemik dokuda reperfüzyon sağlandıktan sonra, dokuya iskemi süresince göç eden polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından serbest oksijen radikalleri (SOR) ve süperoksit radikalleri üretilir. Bu metabolitler endotel hasarına ve bunun sonucunda vasküler geçirgenliğin artmasına yol açar. Üretilen SOR, iskemi nedeniye hasara uğrayan hücreye daha fazla yıkıcı etki gösterir[40]. Bunun dışında sitokinler ve adezyon molekülleri aktive olarak sistemik inflamatuvar yanıtı başlatır[41]. Reperfüzyon ile doku kanlaması eski haline dönerken fonksiyonları kısmen geri döner[42]. Reperfüzyon hasarının büyüklüğü doku tiplerine göre farklılık göstermektedir. Deri ve kemik dokuları reperfüzyon hasarına karşı dirençliyen, iskelet kası ve ince bağırsak mukozası daha duyarlıdır. İskemi-

reperfüzyon periyodunun uzunluğu ve derinliği, doku mikrosirkülasyonunun geri dönüşümünü, hücrenin temel yapı ve fonksiyonlarını değişik derecelerde etkileyerek hasarın büyümesine neden olmaktadır[43].

### 2.6.1. Akut Hücre Zedelenmesi

Akut hücre zedelenmesi başta iskemi olmak üzere radyasyon, oksijen toksisitesi, kimyasallar gibi nedenlere bağlı olarak oluşur. Etyolojide bir takım farklılıklar olsada hücredeki morfolojik değişiklikler benzerdir. Akut hücre zedelenmesi adaptasyon, geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak 3 yolla sonuçlanır.

**Adaptasyon;** yaşamını sürdürebilen hücrede yeni bir dengenin kurulmasıdır. Adaptasyon mekanizmaları içerisinde atrofi, hipertrofi, hiperplazi, metaplazi bulunmaktadır.

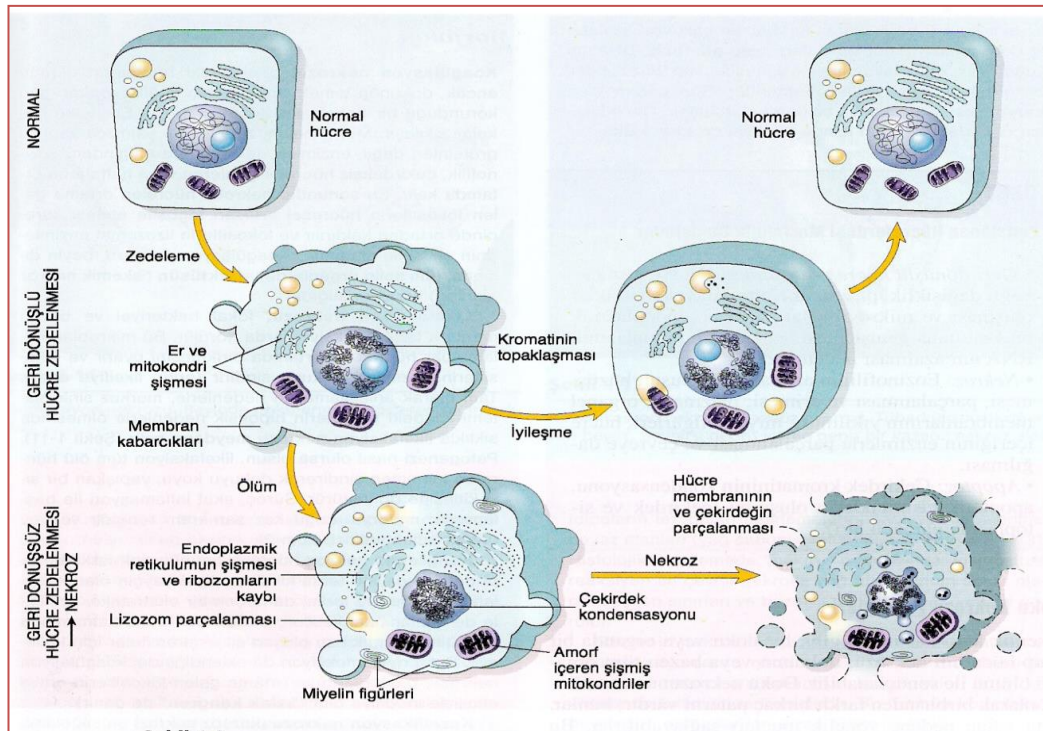
**Geri dönüşümlü hücre zedelenmesi;** akut hücre zedelenmesinin en sık nedeni hipoksidir. Hipoksidede, hücre içindeki oksijen azalmasına bağlı olarak aerobik solunum mekanizması bozulur ve mitokondrideki oksidatif fosforilasyon engellenir. Adenozin trifosfat (ATP) üretimi azalır veya tamamen durur. ATP kaybı sonucu olarak ATPaz aktivitesi de azalır. Hücre membranında bulunan enerji bağımlı sodyum ( $\text{Na}^+$ ) pompasının aktivitesi bozulur. Bunun sonucunda hücre içine sodyum girişi ve birikimi, hücre dışına potasyum ( $\text{K}^+$ ) çıkışı olur. Ardından su hücre içine girer ve hücre sel şişme meydana gelir. Hücre sel şişmenin bir diğer nedeni ise katabolitlerin birikimidir[44]. Hücrenin enerji metabolizması bu süreç içerisinde glikoza bağımlı hale gelir. Anaerobik glikoliz artar. Glikojen depoları hızla azalır. Hücre içinde laktik asit birikimi olur. Hücre içi pH düşer. Buna bağlı olarak pek çok hücre sel enzimin etkinliği azalır. Kalsiyum pompası aktivitesi bozulur. Hücre içine kalsiyum ( $\text{Ca}^{+2}$ ) girer ve organellere zarar verir.

Granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomlar ayrılır ve polizomlar monozomlara parçalanarak protein sentezi azalır. Hipoksinin devam etmesi durumunda membran geçirgenliği artar. Mitokondri fonksiyonları yavaşlar. Bu sırada hücre ve hücre içi organeller şişmiş ve genişlemiş olarak görülür. Buraya kadar olan olaylar zinciri geri dönebilir değişikliklerdir. İskeminin devam etmesi halinde

mitokondri ve lizozom membranlarında zedelenme oluşarak geri dönüşümsüz zedelenme meydana gelir.

**Geri dönüşümsüz hücre zedelenmesi;** mitokondri ve kristalarda aşırı vakuolizasyon ile plazma membranında major zedelenme vardır. Hücre membranındaki ileri derecedeki zedelenme sonucunda hücre içi faaliyetler için gerekli elemanların kaybolduğu görülür. Hücre içi pH düşer. Lizozom membranı parçalanır. Lizozom içindeki enzimler sitoplazmaya geçer. Asit hidrolazlar aktifleşir. Çekirdek ve sitoplazma yapıları sindirilir. Hücre membranı parçalanır. Hücre membran zedelenmesinin nedenleri mitokondri fonksiyon kaybı, membran fosfolipidlerinin giderek artan kaybı, hücre morfolojisindeki değişimler, SOR, lipid yıkım ürünlerinin artması ve hücre içi aminoasitlerin kaybı sorumlu tutulmaktadır.

Hücre içinde kalsiyum mitokondri ve düz endoplazmik retikulumda yüksek oranda bulunur. Normalde sitoplazma içinde kalsiyum miktarı çok düşük oranda tutulmaya çalışılır. Hücre ve organel membranlarının zedelenmesi, hücrelerarası mesafeden hücre içine doğru kalsiyum tutulumuna neden olur. Hücre tekrar oksijenlenmeye başladıktan sonra mitokondri tarafından tutulan kalsiyum hücresel enzimleri inhibe ederek proteinleri denature eder. Sonuç olarak koagülasyon nekrozuna özgü morfolojik değişiklikler oluşur[45]. İskemi sonucunda artan SOR kan akımı düzeldikten sonra reperfüzyon hasarına yol açar. Reperfüzyon oluşmazsa, letal iskemik hasar gelişir ama toksik SOR oluşmaz. Reperfüzyon sırasında iskemik alanda nötrofil toplanır ve trombositler aktive olur. Hücre içi Ca<sup>2+</sup> birikimi ile mikrovasküler hasarın dokudaki zedelenmenin nedeni olduğu bilinmektedir. Toksik oksijen türevlerinin büyük ölçüde iskemik alanda toplanan PMNL tarafından yapıldığı düşünülmektedir[46].



Şekil 2.9. Hücre zedelenmesi

### 2.6.2.İskemi-Reperfüzyon Hasarının Fiziopatolojisi

İskemik dokunun reperfüzyonu sırasında dokuya sağlanan oksijen ve besin metabolitler, hasarı azaltabileceği gibi hasarın artmasına da neden olabilir. İ/R sonrası ilgili dokuda mikrovasküler fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Arteriyollerde endotele bağımlı dilatasyon mekanizması yetersiz hale gelir. Kapillerlerde lökosit tıkaçları oluşarak endotelde sıvı geçirgenliği artar. Hasar yerine doğru lökosit hareketliği başlar. Postkapiller venüllerde plazma proteinleri damar dışına çıkar. Endotel hücreleri daha fazla SOR ve daha az nitrik oksit (NO) üretir. Endotel hücrelerinde süperoksit radikali ve NO arasındaki normal dengenin sağlanamaması, inflamatuvar mediyatörlerin üretim ve salınımına neden olur. Ayrıca adhezyon moleküllerinin biyosentezini de artırır[47].

Hipoksi sırasında mitokondriden üretilen ATP yapımı durur. Hücrel fonksiyonlar devam ettiği için ATP kullanımı devam eder. Hücre gerekli enerjiyi yüksek enerjili ATP'nin adenosin monofosfat (AMP)'a indirgenmesi sonucu fosfat bağlarının kırılmasından sağlar. Enerji kaybının daha da arttığı durumlarda ATP sırasıyla adenosin, inozin ve en son hipoksantine kadar katabolize olur[48]. Yapılan



bir mezenter iskemi reperfüzyon çalışmasında, ince bağırsak dokusunda 2 saatlik iskeminin ATP konsantrasyonunu yaklaşık %60 azalttığı, AMP'nin yaklaşık 8 kat ve hipoksantin 10 kat arttığı gösterilmiştir[49].

Normal dokularda hipoksantin, ürik aside indirgenir. Hipoksik dokuda hipoksantin metabolize edilemez ve birikir. İskemik dokuda bulunan ksantin dehidrogenazın çoğu ksantin oksidaza dönüşür[50]. Reperfüzyonun başlamasının ardından ksantin oksidaz hipoksantini ksantine, daha sonra ürik aside dönüştürür. Bu basamakta serbest oksijen radikalleri oluşur.

Hücrede oksidatif fosforilasyonun azalmasına bağlı ortaya çıkan enerji kaybı, hücre membranındaki enerji bağımlı iyon pompalarının disfonksiyonuna sebep olur. Böylece hücre içine Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> ve su girişi artar. Bununla beraber proinflamatuvar ürünlerin ve biyoaktif ajanların yapımı artar. Hücre koruyucu ürünlerin ve biyoaktif ajanların yapımı inhibe edilir. Böylece iskemi sonrasında oluşan reperfüzyon ile doku zedelenebilirliğini arttıran proinflamatuvar bir durum başlamış olur[51].

Hücrenin temel enerji kaynağı ATP'dir. Hidrofilik yapıda olduğu için hücre membranından geçemez ve hücre içinde depolanamaz. Hücre içinde ATP yapımı 2 yolla sağlanmaktadır.

- 1- Oksidatif fosforilasyon(Sitrikasit çevrimi-Krebs çevrimi): Buna aerobik glikoliz de denir. Memeli hücrelerinde kullanılan en önemli enerji yolağıdır.
- 2- Glikolitik yol: Anaerobik (oksijensiz) ortamda gerekli kimyasal enerjiyi oksijen(O<sub>2</sub>) gerektirmeden sağlayan yoldur. Glikozun pürivat üzerinden Laktat dehidrojenaz(LDH) enzimi ile laktik aside yıkılması sonucunda 2 ATP'lik enerji sağlanır. Glikoz başına üretilen enerji miktarı oksidatif fosforilasyona çok düşüktür. Fakat hipoksi durumunda yaşamsal fonksiyonların devamı için gerekli enerji bu yolla sağlanmaktadır.

İskeminin ilk dakikalarından itibaren uyarılan glikolitik yol, intrasellüler alanda sitrat, laktat, nikotin amid adenin dinükleotid (NADH) birikimi olur. Bu enzimler doku asidozunun gelişmesiyle inhibe olur. Glikoliz sonucu oluşan pürivatın anaerobik ortamda laktata dönüşür. Böylece hücrenin enerji kaynakları korunur. Laktik asit ve fosfat türevlerinin hidroliz sonucu ortamda inorganik fosfat birikimi olur. Bunların sonucunda hücre içinde laktat ve hidrojen artmasına bağlı hücre içi pH düşer ve asidoz gelişir[52].

Hücre içi artan asidozu azaltmak için  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  pompası ile hidrojen hücre dışına atılır. Bununla beraber  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  pompası ile de kalsiyum hücre içine yer değiştirir[53]. Hücre içi kalsiyum artar. İntrasellüler kalsiyumun artması kalsiyum bağımlı proteazların (fosfolipaz, proteaz, ATP az, endonüklez) aktive olmasına neden olur[54]. Aktive olan Fosfolipaz ile membran hasarı başlar, proteaz ile membran ve sitoskeletal proteinler parçalanır, ATPaz ile ATP azalması hızlanır ve endonükleaz ile kromatin parçalanması gerçekleşir[55].

Aktive olan proteazlar, intrasellüler hipoksantin dehidrogenaz (XD) enzimini ksantin oksidaza (XO) dönüştürür. İskemi sırasında ATP yıkımına bağlı olarak hücrede ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitleri birikir. Reperfüzyonun başlamasıyla ksantin oksidaz, hipoksantini önce ksantine ve sonra da ürik asite dönüştürür. Aktive olan proteazlar diğer yandan iskemi esnasında, tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 (İL-1), interlökin-3 (İL-3), nötrofillerden salınan elastaz ve kompleman aktivasyonunu sağlar. Endotelde ise bazı proinflamatuvar ürünlerin ve biyoaktif ajanların yapımı indüklenirken, diğer bazı koruyucu ürünlerin ve biyoaktif ajanların yapımı inhibe olur[56].

İskemik dokuların reperfüzyonu ile bazı hücreler nekroz veya apoptozis ile ölmeye devam eder. Etkilenen dokularda sıklıkla PMNL infiltrasyonu gözlenir. Parankimal hücreler, endotel hücreleri ve lökositlerce SOR yapımı uyarılır. Bu arada hasarlı mitokondrilerde oksijen yetersizliği veya alternatif yollardan oksijenin indirgenmesi ile de SOR oluşabilir. Hücresel antioksidan savunma sistemleri de iskemi nedeniyle zayıflar. Bu durum hücreyi reperfüzyon dönemindeki hasara karşı dayanıksız kılar[57].

Apoptoz fizyolojik ya da programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanır[58]. Apoptoz büyüme faktörlerinin geri çekilmesi, sitokinler, hücre içi kalsiyum miktarındaki artış, tümör nekroz faktör (TNF), TGF-B (Transforming Growth Factor), Fas/FasL sisteminin aktive olması, DNA hasarı nedeniyle p53'ün aktive olması, enfeksiyonlar ve glukokortikoid kullanımı gibi nedenlerle uyarılır[59]. DNA hasarına yanıt, hücre membranı tarafından letal sinyallerinin alınması (Fas ligandı), hücreye dorudan proteolitik enzim girişi olmak üzere üç farklı şekilde aktive olur. Apoptozdaki hücrelerde morfolojik olarak çekirdekdeki deoksiribonükleik asit (DNA) kırılması, kromatin çekirdekte yoğunlaşması, hücre çeperinde toplanması,

sitoplazma büzüşmesi görülür. Bu safhada hücre membran bütünlüğü ve mitokondrinin dış yapısı korunur. Sonuç olarak hücre apoptotik cisimcikler oluşturarak parçalanır. Bu cisimcikler yakınındaki yerleşik hücreler, bölgesel makrofajlar, mikroglial hücreler tarafından abartılı bir inflamatuvar reaksiyon olmadan fagosite edilir[60].

**p53:** p53 geni DNA tamiri yapan proteinlerin yazılımını sağlar. Normalde inaktiftir. Çeşitli nedenlerle DNA hasarının oluşmasıyla aktifleşerek hücre döngüsünü G1 fazında bloke eder. Böylelikle hücrenin DNA'sını kontrol etmesi ve gerekirse tamiri için zaman tanır. Normal hücrelerde mitozdan sonra siklus G1-S-G2 (interfaz) ve M (mitoz) şeklinde bir döngü içindedir. G1 fazı DNA sentezi için hazırlık yapıldığı aşamadır. Aynı zamanda protein ve RNA sentezi de bu aşamada gerçekleşir. Siklusun S fazı DNA'nın sentezlendiği aşamadır. G2 fazında ise protein sentezi ve hücre büyümeye devam ederken aynı zamanda RNA sentezi de bir yandan devam eder. Böylelikle hücre mitozla hazırlanır. DNA tamiri yapan proteinler, oluşmuş DNA hasarını onarabilirse hücre siklusundaki blok kalkar ve hücre çoğalmaya devam eder. P53 geni tarafından sentezlenen proteinler yardımıyla, bir hücrede normalde birbirini takip eden 7 kırılma onarılabilir. Eğer DNA hasarı tamir edilemeyecek kadar büyükse hücre onarımı yapılamaz ve apoptozis yolu açılır. Bu durumda p53 geni Bax proteininin aktivasyonunu sağlayarak mitokondri aracılığı ile apoptozisi başlatır. Böylelikle DNA hasarlı hücre ortadan kaldırılmış olur[61].

**Kaspaz-3:** Reperfüzyon sonucunda kaspaz-8 ile beraber aktive olur. Bunların aktivasyonu ile apoptoz başlar. Kaspaz-3 ve kaspaz-8 birlikte mitokondrial hücre membranının yapısında bozukluklara ve hücre disfonksiyonuna yol açar. Bunun yanında sitoplazmaya sitokrom C vitamini salınımına neden olur. Tüm bu olaylar sonucunda nükleer DNA yıkılarak hücrenin ölmesine sebep olmaktadır[62].

Nekrozda apoptozdan farklı olarak hücre sel büzüşme yerine şişme olur, bu nekrozun erken belirtisidir. Başlıca nedenleri hipertermi, oksidatif fosforilasyon-Krebs siklusu veya glikolizisin inhibisyonu, otolizis, hipoksi'dir[63]. Nekrotik hücre ölümünde enerji depolarında ani azalmaya bağlı olarak hücre membranının geçirgenliği bozulur. Sodyum ve su hücre içerisine girerek hücre şişer. Hücreyle birlikte mitokondirilerde de şişme gelişir. Organeller plazma içerisine dağılır. Hücre

membranı bütünlüğünü kaybeder. Proteolitik enzimler içeren plazma, hücreler arası boşluğa sızar, doku çevresinde inflamasyon ile birlikte hasar oluşturur[64].

İskemiye uğrayan dokunun reperfüzyonu sırasında ortaya çıkan reaksiyonlar sonrasında doku hasarı paradoksal olarak artar. Bunlar; Serbest oksijen radikali oluşumu, nitrik oksit (NO) miktarının azalması, nötrofil aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımıdır.

**Serbest oksijen radikalleri:** İ/R'da XO etkisine bağlı olarak süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) aşırı miktarda artar ve ortamdan etkin bir şekilde kaldırılamaz. Hidrojen peroksit daha sonra demir gibi geçiş metalleri veya süperoksit radikalleri ile reaksiyona girer hidroksil radikalini ( $OH^-$ ) oluşturur[65]. Serbest oksijen radikalleri birçok makromoleküllerle reaksiyona girerler. Serbest radikallerin hücre zarındaki  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  ATPaz üzerine etki eder. Hücre içi kalsiyum artar. Hücre içi kalsiyum miktarının yükselmesi fosfolipaz aktivitesini uyarır. Fosfolipaz aktivitesinin artması araşidonik asit düzeylerini arttırmaktadır. Artan araşidonik asit metabolizması, siklooksijenaz, lipoksijenaz yolları prostaglandin ve lökotrienlerin aktivasyonu ile  $O_2$  ve toksik lipid peroksidleri oluşmaktadır. Oluşan peroksitler, siklooksijenaz aktivitesi ile tromboksan oluşumunu arttırmaktadır. Artan tromboksan oluşumu vazokonstriksiyona neden olur. Lipoksijenaz yolağı üzerinden oluşan lökotrienler ve PAF vazokonstriksiyona, kemotaksise ve lökosit adherensine neden olur. Bütün bu başlangıç olayların endotel hasarına ve graft fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir[66].

Reaktif oksijen radikallerinin oluşması ve bunların ortaya çıkardığı toksik etkileri önleyen maddelere antioksidan adı verilir. Vücuttaki başlıca doğal antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidazdır.

**SOD:** Süper oksit radikalini  $H_2O_2$  ve moleküler  $O_2$  ye çevirmektedir. Bu sayede süper oksit radikalini kontrol altında tutar.

**CAT:** Karaciğer ve eritrositlerde yüksek iken beyin, kalp ve iskelet kaslarında düşük miktarlarda bulunur.  $H_2O_2$ 'yi moleküler  $O_2$ ye indirger. Bu sayede  $H_2O_2$ 'nin toksik etkisini azaltmış olur.

Reaktif oksijen türleri miktarındaki bu artış sonuçta hücre membranlarındaki lipit yapılarda hasar, hücre içi proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve DNA'da yapısal hasar meydana getirerek hücre zedelenmesine yol açar[67].

**Lipid Peroksidasyonu:** Serbest oksijen radikalleri plazma ve organel membranlarında etkisi sonucu lipid peroksidasyonu oluşur. Hidroksil radikali membran lipidleri ile birleşerek lipid peroksidasyon ürünleri oluşur. Bu ürünlerin başlıcaları malondialdehit (MDA), gelmektedir. Eritrosit ve lipozomal membranların okside olması ile bu yapıların fiziksel ve kimyasal özellikleri değişerek membranın iyon geçirgenliği bozulur. Eritrositlerde hemoliz olur. Böylece yaygın membran, organel ve hücre hasarı ortaya çıkar.

**MDA:** Lipid peroksidasyonu, lipid moleküllerindeki iki ansatüre bağ arasında yerleşmiş metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkması ile başlatılan kompleks bir yapıdır. Sonuçta yeni bir karbon merkezli lipid serbest radikali oluşur. Oksijen varlığında bu yeni lipid serbest radikalinden lipid peroksitler veya hidroperoksitler oluşmaktadır. Bu son ürünler nispeten daha stabil bir son ürün olan ve lipid peroksidasyonunun markeri olarak kullanılabilen MDA'ya dönüşür[68].

**Proteinlerin oksidatif modifikasyonu:** Serbest oksijen radikalleri triptofan, triozin, fenil alanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitleri etkilemektedir. Reaksiyon sonucunda özellikle karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelir. Böylece proteinlerin parçalanmasına neden olur. Proteinlerin parçalanmasıyla bazı enzimlerin disfonksiyonuna neden olur.

**DNA hasarı:** Serbest oksijen radikalleri, nükleer ve mitokondrial DNA yapısında bulunan timin ile reaksiyona girerek zincir kırılmalarına neden olur. DNA yapısında oluşan bu bozulma hücre ölümlerine neden olur.

**Nitrik oksit (NO) miktarının azalması:** Damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi ile L-arjininden sentezlenir. Guanilat siklaz enziminin "hem" demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarır. Vazodilatasyona neden olur. NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein yapısında bozukluklara ve reseptör disfonksiyonuna neden olur. NO reaktif oksijen türleri ile reaksiyon

vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOOH) oluşturur. Bu reaksiyonun dekompozisyonla HO- radikali oluşumunun artmasına yol açmaktadır [69].NO' in vivo çalışmalarda yarı ömrünün sadece birkaç saniye olduğu saptanmıştır. Normal fizyolojik durumlarda endojen NO oluşumu düşüktür. Sağlıklı kişilerde plazma nitrit konsantrasyonları sıfıra yakındır. Diğer yandan, NO' in metaboliti olan nitratın plazma konsantrasyonu çeşitli yayınlarda farklılık göstermesine rağmen, ölçülebilecek düzeylerde olup, örneğin septik şokta 100 µM/L'ye kadar yükselebilmektedir. Nitrat böbrekler yolu ile atılır. Plazmadaki yarı ömrü 5-8 saat arasındadır ve sağlıklı kişilerde plazma klerensi 20 ml/dak olarak bildirilmiştir[70].

**PMNL Aktivasyon:** İskemi-reperfüzyon hasarında reaktif oksijen radikalleri oluşumdan sorumlu bir diğer neden ise bölgeye gelen başta nötrofiller olmak üzere makrofajlar, endotel hücreleri ve mast hücreleri gibi inflamatuvar hücreler arasındaki etkileşimlerdir. Bu hücrelerden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasının yanında, bu hücreler tarafından salınan proinflamatuvar mediyatörler, PMNL'lerin bölgeye migrasyonuna ve adhezyonuna yol açar[71].Birçok çalışmada karaciğer, kalp, böbrek, akciğer ve beyin gibi organların I/R'a bağlı hasarında nötrofillerin doku düzeyinde ve sistemik olarak artış gösterdiği görülmüştür[72-75].

**Proinflamatuvar sitokin salınımı :** Reperfüzyon başlaması ile dolaşımda ve dokuda bulunan makrofajlar tarafından inflamasyon bölgesine nötrofil ve lenfositlerin çekilebilmesi için çeşitli mediatörler salgılanır. Bu mediatörler TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12 dir[76].

**Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ):** TNF $\alpha$  doku travması yada enfeksiyon nedeniyle proinflamatuvar sitokinlerin salınımını başlatan temel sitokindir. Monositler, makrofajlar ve T hücreleri tarafından salınır[77]. Akut travmalar da TNF cevabı hızlı ve kısadır. Yarılanma ömrü 15-18 dakikadır. Akut travmalar da 90 dakikada pik yaptığı ve 4 saat sonra dolaşımda ölçülemeyecek kadar düşer. TNF $\alpha$  cevabı kısa ve hızlı olmasına rağmen çeşitli sitokinlerin uyarılmasına bağlı olarak ilgili dokuda uzun bir etkiye sahiptir. Ayrıca stres sırasında kas yıkımından ve kaşeksiden sorumlu tutulmaktadır. Bunların dışında koagülasyonun aktivasyonu,

prostaglandin E2 (PGE2) ve platelet aktive edici faktör (PAF) düzeylerinin artmasına, glukokortikoidler ve eikozanoidlerin salınımında etkilidir[78].

**Interlökin-1 (IL-1):** Makrofajlardan ve endotelial hücrelerden TNF $\alpha$  uyarısı ile salınır. Etkileri TNF $\alpha$  ile benzerlik gösterir. Proinflamatuvar bir sitokindir. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olarak bilinen 2 türü vardır. IL-1 $\alpha$  hücre membranına direk temas ederek etki gösterir. İlk olarak 1940 yılında lökositik pirojen olarak tanımlanmış olup, yaklaşık 10.000 dalton molekül ağırlığındadır. Deney hayvanlarına verildiğinde ateş, koloni sitümulan faktör düzeyinde artış, nötrofili, iştahsızlık, uyku ve akut faz reaktanlarının sentezine yol açar. Daha yüksek dozlarda hipotansiyon ve lökopeniye neden olur.

**Interlökin-6 (IL-6):** İnsanda 26 kDa molekül ağırlığında bir proteindir. IL-6 monosit, fibroblast ve endotelial hücrelerin salınmaktadır[79]. IL-6 başlangıçta B-hücre farklılaşma faktörü olarak tanımlanmıştır çünkü aktive B-hücreleri tarafından antikor salınmamı uyarır[80]. Son yıllarda IL-6'nın sitotoksik T-hücreleri, megakaryositler ve diğer hemopoetik hücreler üzerinde proliferasyon ve farklılaşma sağlayıcı etkileri yanında, hepatik akut faz proteinlerinin ve plazma hücreleri tarafından immünglobulinlerin yapımının uyarımına neden olduğu bildirilmiştir. TNF $\alpha$  ve IL-1 in arttığı durumlarda arttığı gösterilmiştir.

### 2.6.3 Mezenter İskemi Reperfüzyon Hasarı

Bağırsaklara giden kan akımındaki azalma ilgili bağırsak segmentinde iskemik hasara yol açar. Reperfüzyon sağlandığında hücresel düzeyde bir takım mediatörlerin ortaya çıkması iskemik hasara uğrayan dokularda daha fazla hasar oluşmasına neden olur. Yapılan bir çalışmada iki saatlik intestinal iskemiye takiben, mukozal lezyonların esas olarak reperfüzyon sonrası geliştiğini gösterildi[81]. Diğer bir çalışmada üç saat süren intestinal iskemide net transmukozal sıvı akımı ölçülerek bağırsağın absorptif fonksiyonunun önemli derecede azaldığı tespit edildi[82].

İntestinal iskemi reperfüzyon hasarında ilk olarak mukoza etkilenir. Daha sonra seroza ya doğru etkilenme devam eder. İskemi uzun sürmesi halinde transmural infarkt oluşur. Reperfüzyon sonrası barsak sıvı absorpsiyon yeteneğini

eskisi gibi sağlayamaz ve bu da barsak lümeninden net sıvı kaybına neden olmaktadır.

Barsak iskemisinde diğer bir problem bakteriyel translokasyondur. Bakteriyel translokasyon, ince barsak morfolojik yapısında bozulmalara ve disfonksiyon bağlı olarak mukoza harabiyetinin gelişmesi ile oluşmaktadır. Bakteriyel translokasyonu başlatan sorumlu mekanizma değişken kan akımının yol açtığı iskemi ve reperfüzyon hasarıdır[83].

## 2.7. Klinik Bulgular

AMI erken tanı konmasında zorluk çekilen bir hastalıktır. Erken tanı ve müdahale AMI de önemli olmasına rağmen erken dönemde tanı koyduracak spesifik bir test yoktur. Tanı sıklıkla ince bağırsak nekrozu oluşuktan sonra konulmaktadır. Tanı ve tedavinin geç olması nedeniyle mortalite oranı (%67) yüksektir[84]. İleri yaş, emboli ve tromboz riski taşıyan hastalarda iki saatten uzun süren, ani başlangıçlı, akut batın tablosu gösteren ve nedeni açıklanamayan asidoz varlığında AMI tanısı düşünülmelidir[85].

İskemi için 1 ile 6 saatlik kritik bir süre vardır. Bu süre zarfında doku hayati fonksiyonlarını yerine getirebilir. Bu dönemde hafif ağrı, bulantı ve kusma görülür. Fizik muayenesinde defans ve rebaundun olmadığı, bağırsak seslerinin hiperaktif olduğu görülür. İskeminin ilerlemesi durumunda (özellikle 8 saatten sonra) mukozadan başlayıp submukozal dokuya doğru nekrozun olduğu görülür. Bu dönemde karında distansiyon oluşur. Fizik muayenesinde bağırsak seslerinin azaldığı, periton irritasyonuna bağlı olarak defans ve rebaundun olduğu görülür. İskeminin 12 ile 24 saat sürmesi durumunda transmural ince bağırsak nekrozu görülür. Fizik muayenesinde ciddi peritonit bulguları oluşur. Buna ek olarak metabolik ve hemodinamik bozukluklar ortaya çıkar. Bu döneme kadar iskeminin düzeltilmemesi kötü prognoza neden olur.

Tedavisinde ilk önce sıvı-eloktrolit dengesinin sağlanması ve asidozun düzeltilmesi gerekir. Bağırsak iskemisi nedeniyle oluşan bakteriyel translokasyon ve ileri dönemlerde sepsise yol açması nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotikler verilmelidir. Sıvı resüsitasyonunun takibi için santral venöz kateter, foley sonda ve nazogastrik sonda uygulanır. Erken tanı alan olgularda antikoagülan ilaçlar verilerek



takip edilir. NOMI olgularında vazodilatatör ilaçların verilmesi yararlı olmaktadır. Geç tanı alan olgularda nekrotik ince bağırsak segmentinin cerrahi olarak çıkarılması gerekir. Postoperatif dönemde antikoagülan tedavi başlanmalıdır.

## 2.8. Anakinra (Kineret)

İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), IL-1 ailesinin bir üyesidir. IL-1 reseptörlerine bağlanır fakat hücre içi bir tepkiye neden olmaz. 17 ve 18 kilodalton (kDa) olmak üzere İki adet formu vardır. 17 kDa formu monosit makrofaj ve nötrofillerden salınır. 18 kDa formu ise keratinosit, monosit, fibroblast ve epitelyum hücrelerinin sitoplazmalarında bulunur. İL -1Ra'lerinin her iki formu da aynı gen üzerinde kopyalanır. Sitokin sistemi kendi kendini düzenleyen bir sisteme sahiptir. Aktive olmuş sitokinlerin etkisini zayıflatmak amaçlı reseptörlere bağlanıp etkiyi zayıflatan protein yapıları üretilir. İnterlökin-1 reseptörü antagonisti(IL-1Ra), sitokin yada hormon benzeri molekül yapısında doğal spesifik reseptör antagonisti olarak tanımlandı. İL-1Ra biyolojik aktivitesi ilk olarak 1980 li yılların başında gösterilmeye başlandı. 1990 larda ise rekombinant interlökin bir antagonisti olarak tanımlandı. Geçmişte yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarla eşsiz bir biyokimyasal molekül olduğu vurgulanmıştır[86, 87].

Son 20 yıldır çalışmalar devam etmesine rağmen İL -1Ra lerin etkisi tam anlamıyla gösterilememiştir. İL -1Ra lerin sadece İL- 1 etkilerini antagonize etmediği ve bunun yanında bir çok etkisi olduğu düşünülmektedir. Doku üzerinde yapılan çalışmalarda bir çok etkisinin olduğu gösterilmiştir. Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarla İL-1 Ra mRNA ve proteinlerini dokular üzerindeki dağılımı incelendi. Çalışmanın sonuçları, IL1Ra mRNA'nın fare bağırsak, akciğer, lenf düğümleri, dalak, karaciğer ve cilt dokularında bulunduğunu göstermiştir[88].

Anakinra rekombinant yöntemle üretilen İL-1Ra İL-1 sitokininin reseptörüne bağlanmasını engelleyerek immün sistemi baskılar. Yapısal olarak doğal İL1-Ra'dan farkı amino ucuna bir metiyonin eklenmiş olmasıdır. IL-1 tip 1 reseptörünü indüklemeyen bağlanır ve böylece IL-1 a ve IL-1 $\beta$  aktivasyonu önler. Böylece İL-1'in proinflamatuvar etkisi önlenmiş olur. Anakinra, nispeten kısa in vivo yarı ömre (4-6 saat) sahiptir ve günlük olarak subkutan enjeksiyonla verilmelidir. Anakinra kullanan hastalarda enfeksiyona duyarlılığın arttığı görüldü.

2001 yılında, romatoid artritli yetişkinlerin tedavisi için onaylandı. Başta romatoid artrit (RA) olmak üzere bir çok romatizmal hastalıkların tedavi protokolünde yer almaya devam etmektedir.

Daha önceden yapılan bir çok çalışma ile etkileri araştırıldı. Bu çalışmaların başlıcaları arasında; İL-1Ra'nın sepsisli hastalarda [89], kronik romatizmal hastalıklar ile osteoartrit nedenli cerrahi yapılan hastalarda[90, 91], juvenil kronik artritli çocuklarda İL-6 ile korele olarak yüksek düzeyde olduğu gösterildi[92]. Ayrıca İL-1 ve İL-6 enjeksiyonu yapılan hastaların kanlarında İL-1Ra yüksek olduğu tespit edildi[93, 94].

Bunların dışında İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların bağırsak dokusunda İL-1Ra düzeyinin yüksek olduğu gösterildi. Ayrıca Crohn ve ülseratif kolitli hastaların bağırsak dokusunda IL-1 $\beta$  nın İL-1Ra ne göre yüksek olduğu gösterildi. İL-1Ra'nın göreceli düşüklüğü inflamatuvar hastalıkta etkili olduğu düşünüldü[95, 96].

Son 10 yılda birçok çalışma ile iskemi reperfüzyon hasarı üzerindeki etkileri araştırılmaya başlandı. Farelerde ve ratlarda yapılan deneysel miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarında verilen kısa süreli verilen Anakinra'nın miyokardiyal dokuda koruyucu etkisi olduğu gösterildi[97, 98]. Ratlarda oluşturulan deneysel serebral iskemi hasarında uzun dönemde serebral fonksiyonlar üzerinde etkisi olduğu gösterildi[97]. Ratlarda oluşturulan deneysel over iskemi reperfüzyon hasarında koruyucu etkisi olduğu gösterildi.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Deney Hayvanları ve Ortam

Bu deneysel çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu tarafından 05.11.2018 tarihinde etik kurul yönergelerine uygun görülerek 696/2018 kayıt no ile onaylanmıştır. Deney hayvanlarının üretilmesi, yetiştirilmesi ve operasyon odasının temini Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi TICAM (Tıbbi ve Cerrahi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi) laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmada 8- 12 hafta arasında, yaklaşık 200-250 gr ağırlığında Sprague-Dawley cinsi sağlıklı ve dişi toplamda 32 adet denek kullanıldı. Denekler rastgele her grupta 8 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Sıçanlar, deney öncesi tel kafeslerde, her kafeste 4 hayvan olarak rastgele gruplandı. Ortam sıcaklığı 20-25°C olacak şekilde, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık odada tutuldular. Sıçanlar, standart sıçan yemiyle serbest olarak beslendi. Suluktan serbestçe su içmeleri sağlandı.

#### Kullanılan Kimyasal Maddeler

- a) %10 povidone iodine solüsyonu (Merkez San. Ltd. Sti. İstanbul, Türkiye)
- b) Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı Warner-Lambert ilaç sanayi, Levent, İstanbul) 60 mg/kg dozunda intramusküler (im) kullanıldı
- c) Xylazine Hidroklorit (Rompun, Bayer Şişli. İstanbul) 10 mg/kg dozunda im kullanıldı
- d) Anakinra (Kineret 100mg/0.67 ml, Swedish Orphan Biovitrum AB, Stocholm, İsveç) 3. ve 4. gruba sırasıyla 50mg/kg ve 100mg/kg dozunda operasyondan 1 saat önce intraperitoneal (ip) olarak kullanıldı.

### 3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

32 adet rat, her biri 8 hayvandan oluşan 4 gruba randomize olarak ayrıldı.

		24.Saat
1. GRUP	Kontrol grubu	n=8
2.GRUP	Sham grubu	n=8
3.GRUP	I/R+ 50mg/kg anakinra grubu	n=8
4.GRUP	I/R+ 100mg/kg anakinra grubu	n=8

Şekil 3.1. Deney Grupları

**1. Grup Kontrol Grubu (n=8):** Bu grupta ratlara yalnızca laparotomi yapıldı, mezenter iskemi oluşturulmadı.

**2. Grup Sham Grubu (n=8):** Bu gruptaki sıçanlara işlem öncesi 1 saat önce 0.67ml/kg dozunda ip serum fizyolojik verildi. Daha sonra 60 dk'lık mezenter iskemi ve ardından 2 saat'lik reperfüzyon oluşturuldu.

**3. Grup I/R+ 50 mg/kg Anakinra Grubu (n=8):** Bu gruptaki sıçanlara işlem öncesi 1 saat önce 50 mg/kg dozunda ip Anakinra verildi. Daha sonra 60 dk'lık mezenter iskemi ve ardından 2 saat'lik reperfüzyon oluşturuldu.

**4.Grup I/R+ 100 mg/kg Anakinra Grubu (n=8):** Bu gruptaki sıçanlara işlem öncesi 1 saat önce 100 mg/kg dozunda ip Anakinra verildi. Daha sonra 60 dk'lık mezenter iskemi ve ardından 2 saat'lik reperfüzyon oluşturuldu.

### 3.3 Ameliyat Prosedürü:

Deneyde kullanılan tüm sıçanlara Xylazine (10mg/kg) ve Ketamine (60mg/kg) karışımı, aseptik şartlarda intramuskuler yolla uygulanarak genel anestezi sağlandı. Anestezi altında uyutulan sıçanlar deney masasına alındı. Isı kaybını azaltmak için ameliyat masası üzerinde ısıtıcı lamba kullanıldı. Supin pozisyona alındı ve ayaklarından sabitlendi. Tüm denekler cilt temizliğini yeterli

sağlamak amacıyla, operasyon insizyonunun bulunacağı batın bölgesi traşlandı. %10' luk povidone iodine kullanılarak cilt temizliği sağlandı.



**Resim 3.1.** Deneklerin cildinin traşlanması



**Resim 3.2.** Deneklerin cilt temizliği

Batın orta hat üzerinde yaklaşık 3 cm'lik insizyon yapılarak batına girildi.



**Resim 3.3.** Batının açılması



**Resim 3.4.** SMA'nın izole edilmesi

Cerrahi bölgede rahat manüplasyon yapmak için kolonik anslar batın dışarısına alındı. İnce barsak mezenter yapılarının proksimalinde SMA izole edildi. Aort ile SMA birleşim noktası görüldü.

**1.Grup:** SMA izole edilen denekler 1 saat batın açık olacak şekilde operasyon masasında tutuldu. Operasyon sırasında açık olan batın, sıvı ve ısı kaybını azaltmak için nemli spanç ile örtüldü.



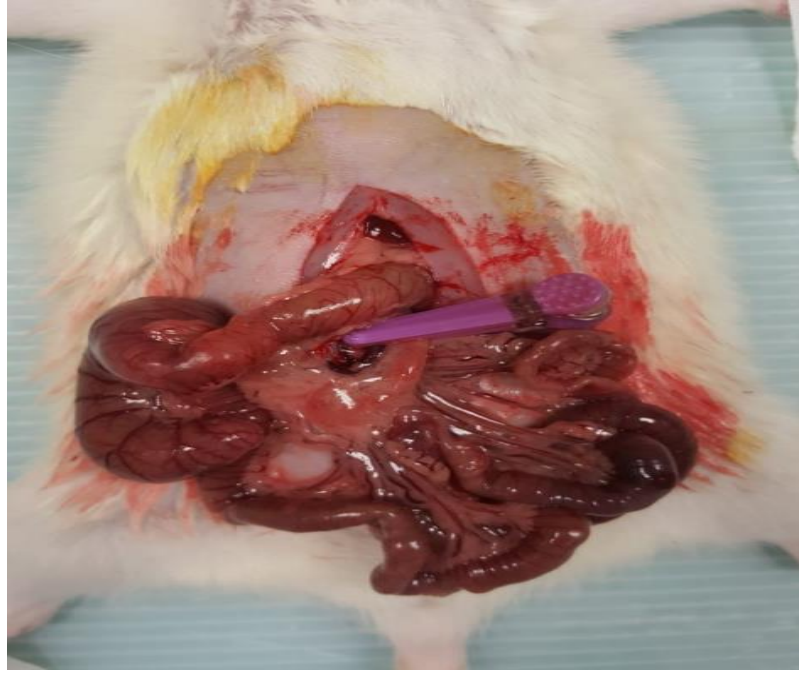
**Resim 3.5.** Operasyon sırasında açık olan batının nemli spanç ile üzerin örtülmesi



**Resim 3.6.** Operasyon sonrası prolen ile kapatılan batın görüntüsü

Ardından batın prolen (4/0 polypropylene, Prolene®; Ethicon, USA) kullanılarak primer olarak kapatıldı.

**2.grup:**SMA izole edilen deneklerin SMA'sı arteryel bulldog klemp (Vascu-statts, Scanlan, USA) yardımı ile 1 saat süreyle klemlendi. İnce barsak arter pulsasyonlarının kaybolduğu ve barsak renginin soluklaştığı görüldü. Operasyon sırasında açık olan batın, sıvı ve ısı kaybını azaltmak için nemli spanç ile örtüldü. 1 saat sonrasında vasküler klemp açıldı. İnce barsak arter pulsasyonlarının yeniden sağlandığı ve barsak renginin koyulaştığı görülerek reperfüzyonun sağlandığından emin olundu. Ardından batın prolen kullanılarak primer olarak kapatıldı.



**Resim 3.7.** 1 saat iskemi sonrası bağırsakların görünümü



**Resim 3.8.** Operasyondan 1 saat önce yapılan intraperitoneal anakinra enjeksiyonu yapılması

**3. grup:** Operasyondan 1 saat önce 50 mg/kg dozunda Anakinra verildi. Operasyonda SMA 1 saat bulldog klemplene ile klemplendi. İnce barsak arter pulsasyonlarının kaybolduğu ve barsak renginin soluklaştığı görüldü. Operasyon sırasında açık olan batın, sıvı ve ısı kaybını azaltmak için nemli spanç ile örtüldü. 1 saat sonrasında vasküler klemplene açıldı. İnce barsak arter pulsasyonlarının yeniden

sağlandığı ve barsak renginin koyulaştığı görülerek reperfüzyonun sağlandığından emin olundu. Ardından batın prolen kullanılarak primer olarak kapatıldı.

**4. grup:** Operasyondan 1 saat önce 100 mg/kg dozunda Anakinra verildi. Operasyonda SMA 1 saat bulldog klemp ile klemlendi. İnce barsak arter pulsasyonlarının kaybolduğu ve barsak renginin soluklaştığı görüldü. Operasyon sırasında açık olan batın, sıvı ve ısı kaybını azaltmak için nemli spanç ile örtüldü. 1 saat sonrasında vasküler klemp açıldı. İnce barsak arter pulsasyonlarının yeniden sağlandığı ve barsak renginin koyulaştığı görülerek reperfüzyonun sağlandığından emin olundu. Ardından batın prolen kullanılarak primer olarak kapatıldı.

Tüm denekler operasyon sonrasında 5 cc subkutan yolla ringer laktat solüsyonu verildi. 120 dk reperfüzyon sağlandıktan sonra tüm deneklere intramuskuler Ketamin ve Xylazin anestezisi verildi. Eski insizyon hattı üzerindeki sütürler alınarak batın açıldı. Tüm deneklerden önce terminal ileumdan 5 cm'lik doku örnekleri alındı. Ardından intrakardiyak 5 cc kan alındı. Daha sonra tüm denekler servikal dislokasyon uygulanarak sakrifiye edildi.

### **3.4. Biyokimyasal ve Histopatolojik Analizler**

Çalışmada kullanılan tüm deneklerden, plazma SOD, CAT, MDA çalışılması için kan ve doku kaspaz-3, p53, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 çalışılması ve histopatolojik değerlendirme için terminal ileumdan doku örnekleri alındı.

#### **3.4.1 ELİSA Yöntemi ile Kan Plazmasından SOD, CAT VE MDA İncelenmesi**

Uygulanan işlemler sonrasında tüm ratlardan intrakardiyak kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplere konuldu. Tüpler 4100 G devirde 15 dk santrifüj edildi. Üst fazda kalan plazmalar bir pipet aracılığıyla steril tüplere alındı. Daha sonra deneyin yapılacağı güne kadar -80°C'de saklandı. Deney günü plazmalar oda ısısında erimeleri beklendi. Vorteks yardımı ile karıştırıldı. Serum örneklerinde SOD, CAT, ve MDA düzeyi ölçüldü.

**Malondialdehid (MDA) ölçümü:** Plazmada MDA ölçümü Ohkawa ve arkadaşları tarafından 1979 yılında oluşturulan protokol kullanılarak yapıldı[99].



Tetrametoksiopropan standart olarak kullanıldı. Spektrofotometre cihazında, Tiyobarbütirik asit (TBA) ile MDA'nın reaksiyon vererek 532 nm dalga boyunda renkli bileşiklerin ölçülmesiyle hesaplandı. Serumda MDA ölçümü Cayman marka TBARS ölçüm kiti ile yapıldı (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, USA). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar  $\mu\text{mol/L}$  olarak verildi.

**Katalaz (CAT) aktivitesi ölçümü:** Plazmada CAT aktivitesi ölçümü 1984 yılında Aebi tarafından oluşturulan protokol kullanılarak yapıldı[100].  $25^{\circ}\text{C}$ 'de eritrosit hemolizatında  $\text{H}_2\text{O}_2$  (hidrojen peroksit)'nin dekompozisyon oranı, 30 saniye için 240 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serumda Katalaz ölçümü Cayman marka Katalaz ölçüm kiti ile yapıldı (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, USA). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar nmol/dk/ml olarak verildi.

**Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ölçümü:** Plazmada SOD aktivitesi ölçümü I.N.T. (Iodonitrotetrazolium) ile reaksiyon vererek oluşturulan viyole renkli formazon boyası şiddeti 505 nm dalga boyunda ölçüldü[101]. Serumda SOD ölçümü Cayman marka Süperoksid Dismutaz ölçüm kiti ile yapıldı (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, USA). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar U/ml olarak verildi.

#### **3.4.2 PCR Yöntemi ile Dokuda Kaspaz-3, p53, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 Ölçümü**

Uygulanan işlemler sonrası kaspaz-3, p53, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 ölçümü için tüm ratların terminal ileum dokusundan örnekler alındı. Alınan örnekler Tripüre içinde çalışma yapılacağı güne kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Dokulardan total RNA kloroform yöntemiyle total RNA izole edildi. Ependorf tüpü içerisinde elde edilen RNA'nın miktarı ve saflığını belirlemek amacıyla 1,5  $\mu\text{l}$  Nanodrop kullanılarak (Thermo Scientific, USA) 260 nm dalga boyunda optik dansite ölçülerek hesaplandı. Total RNA'dan cDNA sentezlendi. Kaspaz-3, p53, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 ölçümü primer

dizileri Roche, Almanya tarafından dizayn edildi. Kaspaz-3, p53, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 mRNA düzeyleri, Dual Label (Taqman prob) kullanılarak Roche Nano Lightcycler (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ile ölçüldü. Real-Time PCR da reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon sonuçları LightCycler® Nano Software'den alınan ct değerleri ile  $\Delta\Delta ct$  relatif kuantifikasyon yöntemiyle değerlendirildi.

### 3.4.3. Histopatolojik İnceleme

Alınan doku örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesinde hematoksil-eozin (H&E) boyası ile boyanmış kesitler incelendi.

#### Hematoksilen-Eozin (H&E)

Histopatolojik inceleme için alınan her bir ileum parçası %10'luk formalin içinde 48 saat süre ile fiksasyon uygulandı. Fikse olan örnekler üzerindeki fiksatifin çökmesini engellemek için 3-4 saat çeşme suyunda bekletildi. Bekletilen doku parçaları sırasıyla 45'er dakika %70'lik, %80'lik, %90'lık ve %96'lık alkol serilerinde bekletilerek dehidrate olmaları sağlandı. Dehidrate olan örnekleri şeffaflandırmak için, her defasında 20'şer dakika olmak üzere 2 kez ksilolde bekletildi. Şeffaflatılan örnekler 65°C 'de etüv içinde eritilmiş parafin havuzlarına alındı. 3 kez 60 dakika süreyle parafin havuzunda bekletildi. Parafine olan örnekler kasetlere gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan kesitlerin alınmasında kullanılacak mikrotom bıçağı buzdolabında soğutuldu. Mikrotom bıçağı ile tüm örneklerden 3 mikrometre kalınlığında doku kesitleri alındı. Kesitlerin 45°C'de su banyosunda bekletildi. Açılmaları sağlandı. Dokular temiz lamlar üzerine alındı. Yaklaşık 1 saat etüv içinde bekletildi. Preparatlar parafinden ayırmak için 2 kez 1'er saat süre ksilolde tutuldu. Deparafinize olan dokular 5'er dakika süreyle sırasıyla %96, %90, %80, %70' lik alkollerde ve distile suda bekletildi. Örnekler Hematoksilin ile 2 dakika ve Eozin ile 10 dakika olmak üzere Hematoksilin-Eozin (HE) ikili boyası kullanılarak boyandı. Çeşme suyu ile fazla boyası alındı. Kesitler hızla alkol serilerinden geçirilip dehidratasyonları sağlandı. Dokular iki ayrı ksilolde 30'ar dakika tutularak şeffaflandırıldı. Daha sonra kesitlerimiz Olympus BX 51 marka ışık mikroskopunda görüntülendi.

### **Histolojik Skorlama**

**Grade 0:** Sağlıklı mukozal villuslar.

**Grade 1:** Lamina propriyada nötrofil yoğunluğu.

**Grade 2:** Goblet hücresi kaybı ve genellikle mukozal villus apeksinde kapiller konjesyon gözlenir.

**Grade 3:** Lamina propriada dilate kapillerlerin görülmesi. Bazen lamina propriada artmış nötrofil yoğunluğu görülür.

**Grade 4:** Lamina proprianin sindirimi ve parçalanması. Beraberinde hemoraji de görülür.

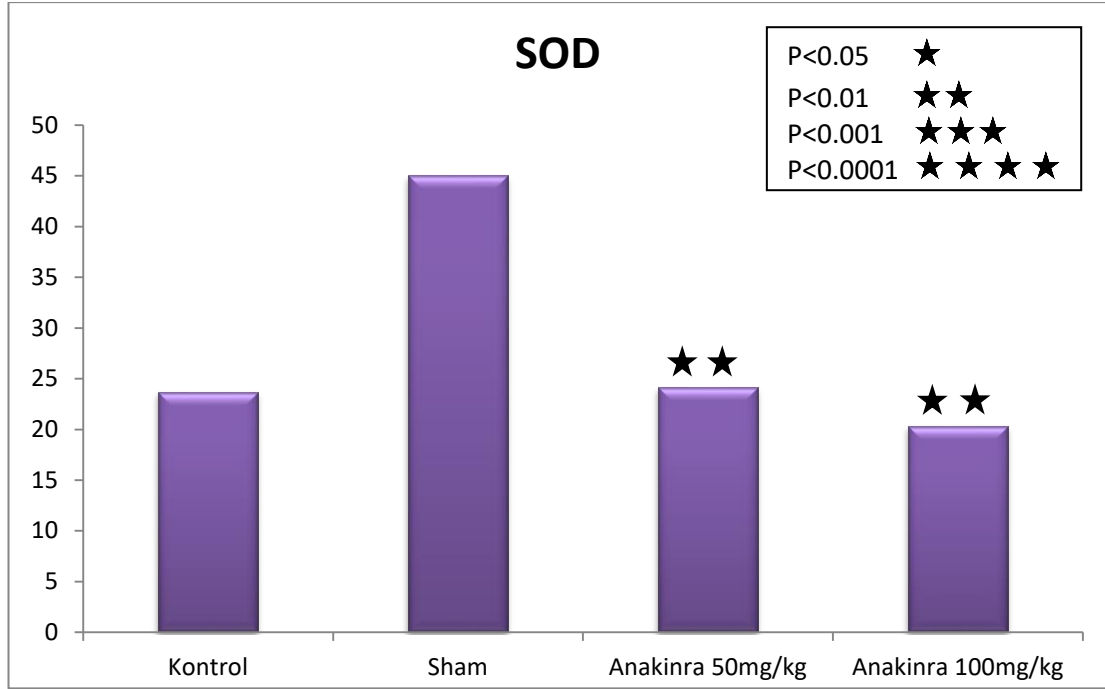
### **3.5. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme için GrapPad Prism6 programı kullanıldı. Gruplar ilk önce normal dağılım gösterip göstermediklerini belirlemek için Shapiro-Wilk Normallik Testi kullanılarak analiz edildi. SOD, CAT, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 normal dağılım gösterdi. Normal olarak dağılan veriler tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi ve daha sonra gruplar arasındaki farklılıklar Tukey testi ile değerlendirildi. MDA, kaspaz-3, p53 normal dağılım göstermedi. Normal dağılım göstermeyen veriler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi ve daha sonra gruplar arasındaki farklar Dunn testi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Plazmada SOD, CAT VE MDA Değerleri

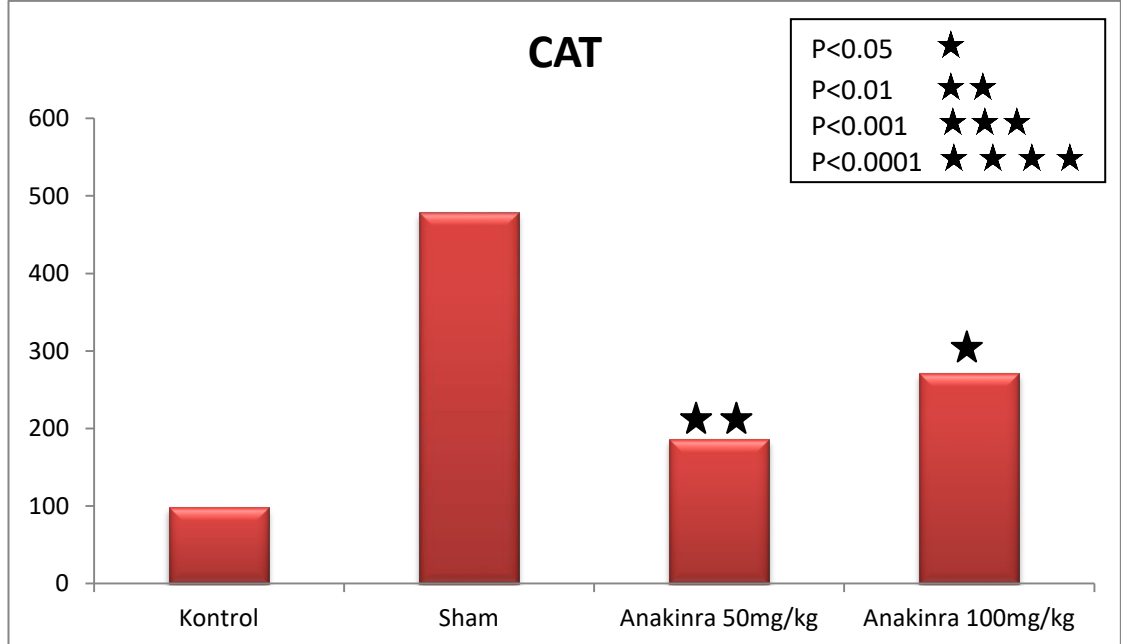
#### SOD



**Grafik 4.1.** Plazmada SOD değerlerinin grafik üzerinde gösterilmesi

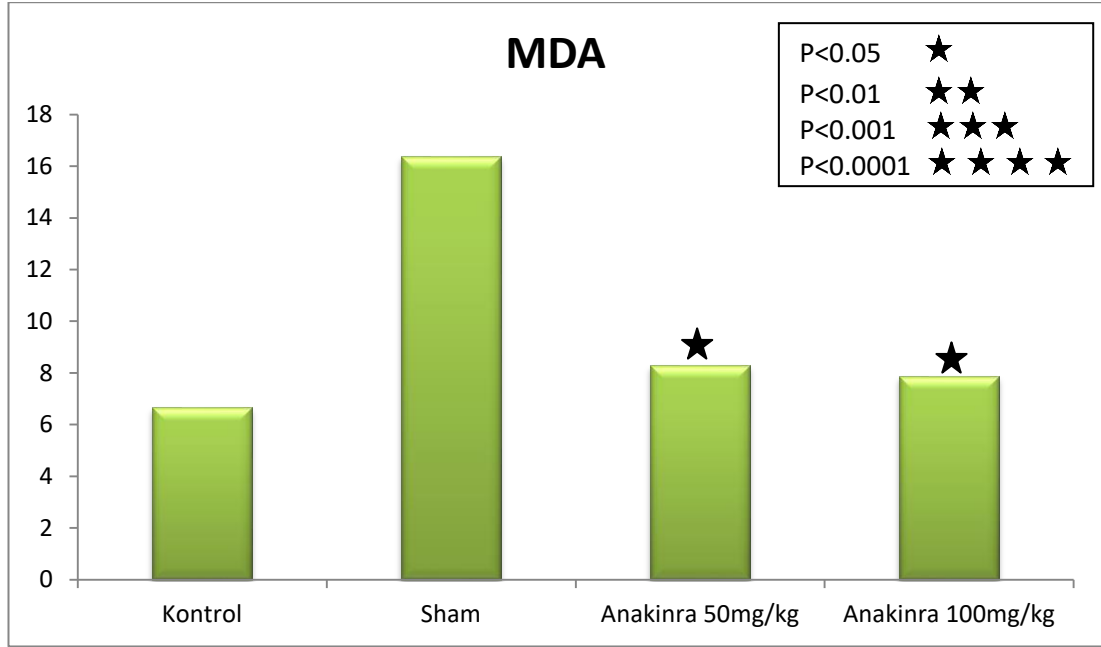
SOD mean değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.0016$ ). Sham grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.0073$ ). Sham grubu ile Anakinra 50 mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.0088$ ). Sham grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p=0,0017$ ). Anakinra 50mg/kg grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.9098$ ).

## CAT



**Grafik 4.2.** Plazmada CAT değerlerinin grafik üzerinde gösterilmesi

CAT aktivitesinde mean değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,0001$ ). Sham grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,0001$ ). Sham grubu ile Anakinra 50 mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0020$ ). Sham grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p=0,0361$ ). Anakinra 50mg/kg grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,6429$ ).

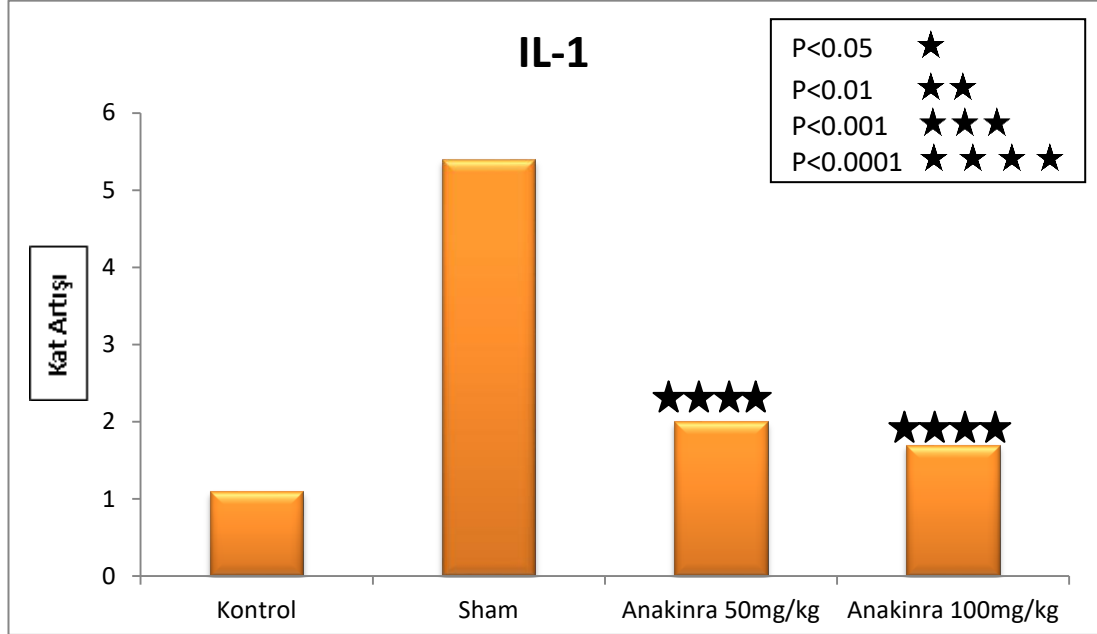
**MDA**

**Grafik 4.3.** Plazmada MDA değerlerinin grafik üzerinde gösterilmesi

MDA mean değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0017$ ). Sham grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0019$ ). Sham grubu ile Anakinra 50 mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0467$ ). Sham grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p=0,0164$ ). Anakinra 50mg/kg grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p> 0,9999$ ).

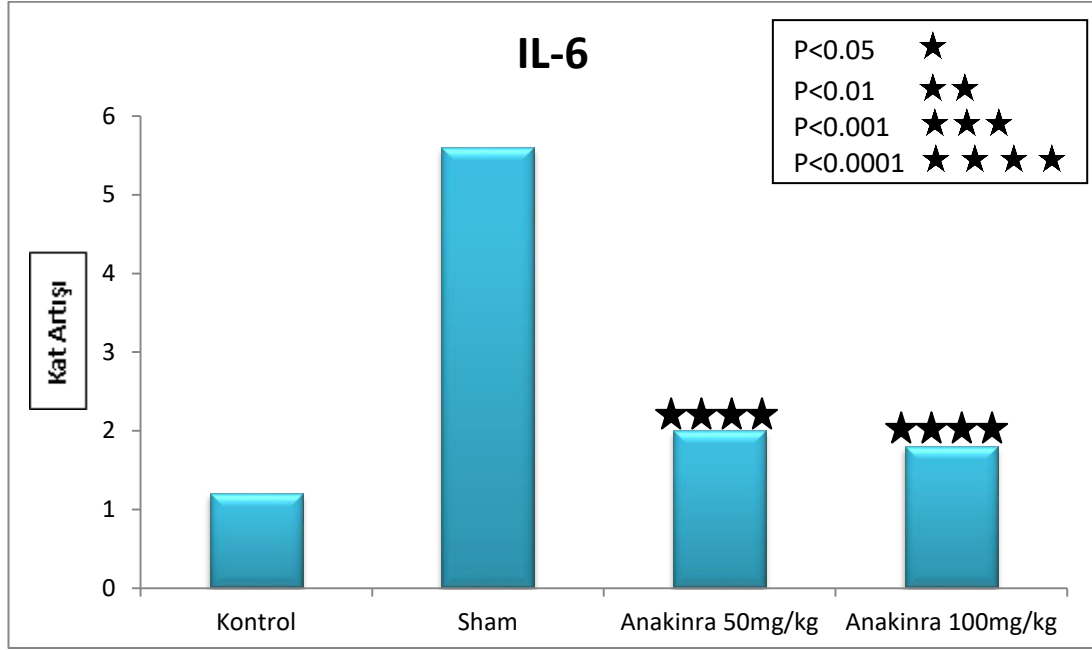
## 4.2. PCR Yöntemi ile Dokuda Kaspaz-3, p53, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 Değerleri

### IL-1



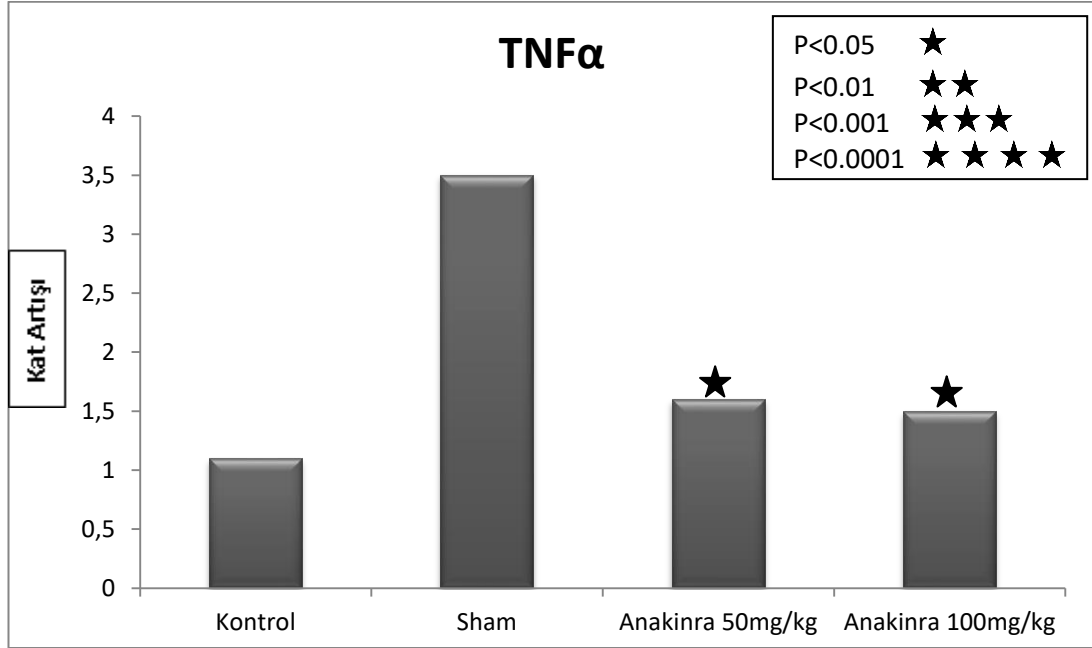
**Grafik 4.4.** Dokuda IL-1 değerleri

IL-1 mean değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,0001$ ). Sham grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,0001$ ). Sham grubu ile Anakinra 50 mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,0001$ ). Sham grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p < 0,0001$ ). Anakinra 50mg/kg grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,9525$ ).

**IL-6****Grafik 4.5.** Dokuda IL-6 değerleri

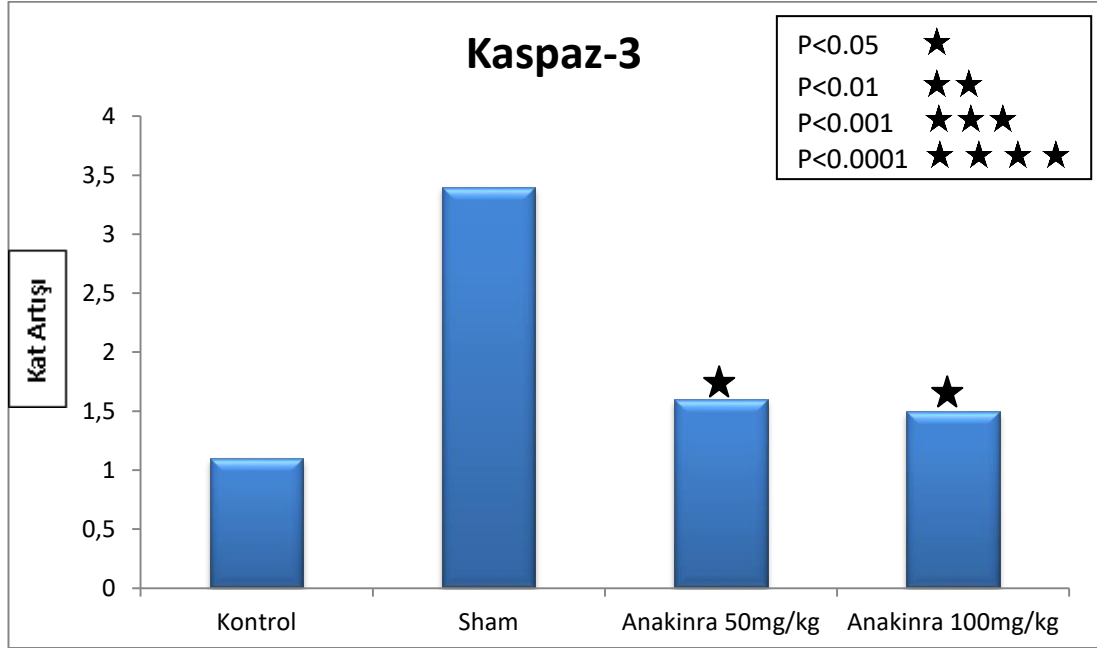
IL-6 mean değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,0001$ ). Sham grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,0001$ ). Sham grubu ile Anakinra 50 mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,0001$ ). Sham grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p < 0,0001$ ). Anakinra 50mg/kg grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,9255$ ).



**TNF $\alpha$** **Grafik 4.6.** Dokuda TNF $\alpha$  değerleri

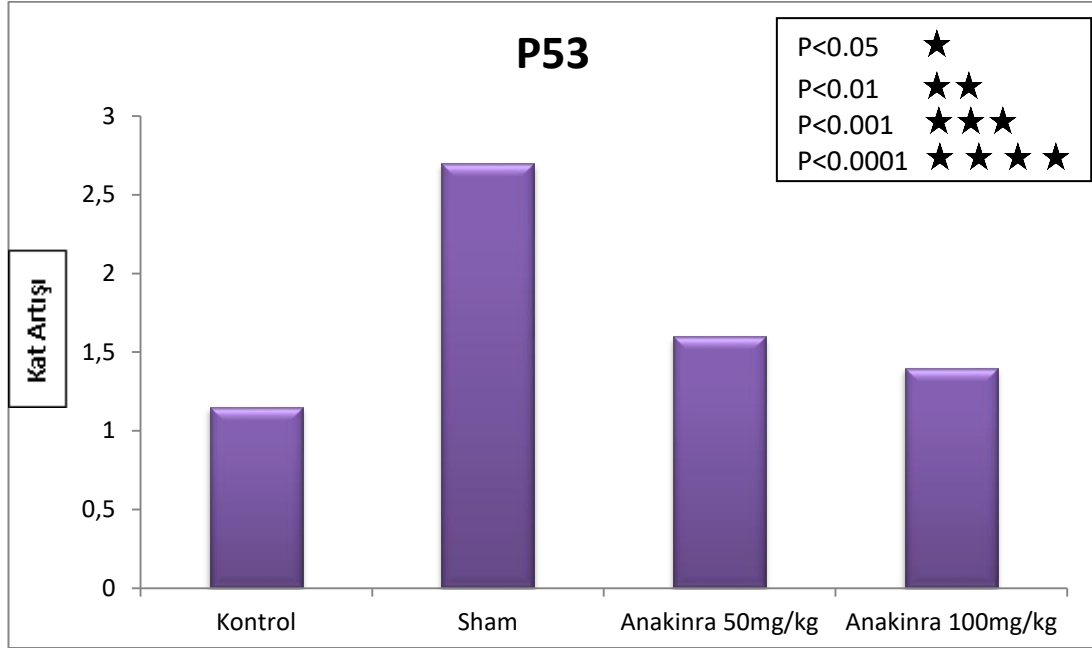
TNF $\alpha$  mean değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0040$ ). Sham grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0041$ ). Sham grubu ile Anakinra 50 mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0266$ ). Sham grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p=0,0240$ ). Anakinra 50mg/kg grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p> 0,9999$ ).

### Kaspaz-3



**Grafik 4.7.** Dokuda kaspaz-3 değerleri

Kaspaz-3 mean değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0172$ ). Sham grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0096$ ). Sham grubu ile Anakinra 50 mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0285$ ). Sham grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p=0,0413$ ). Anakinra 50mg/kg grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p> 0,9999$ ).

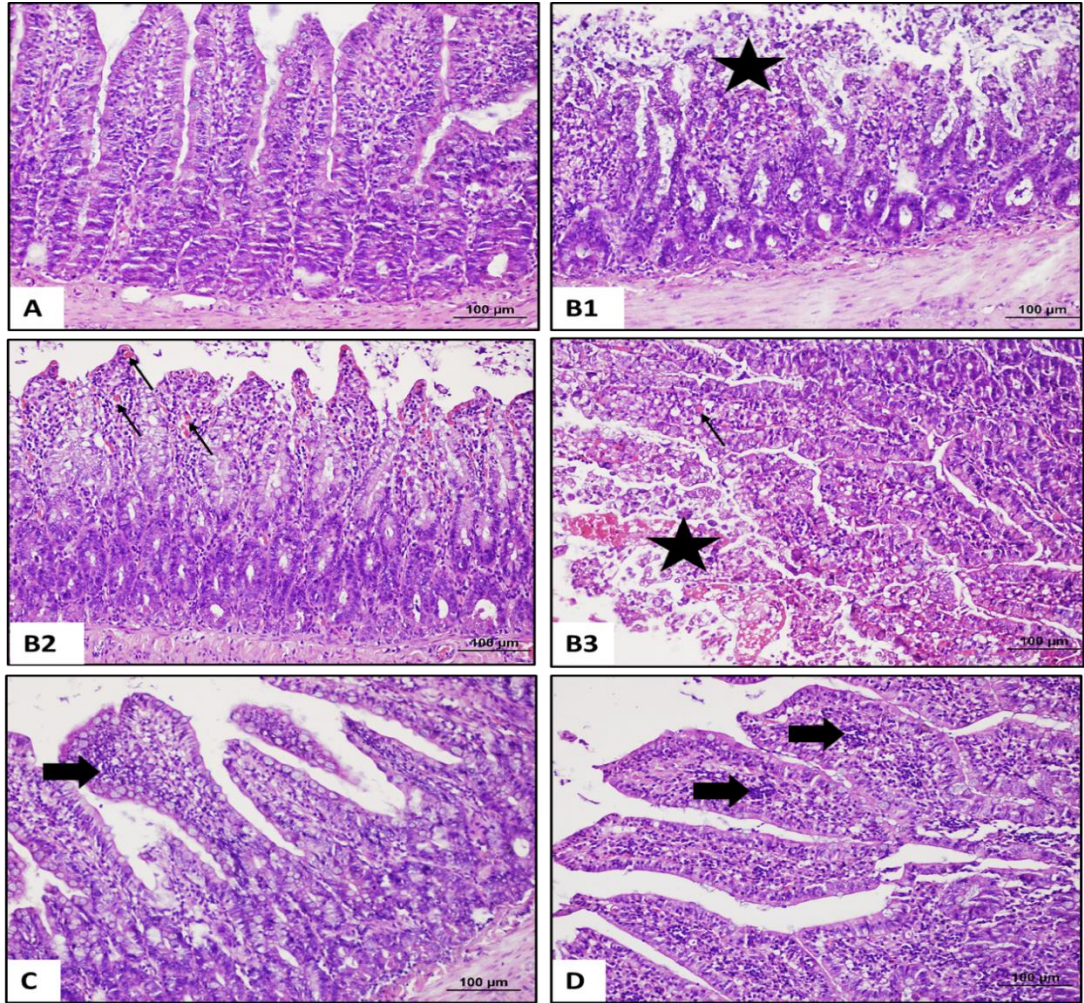
**P53****Grafik 4.8.** Dokuda P53 değerleri

P53 mean değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0,1094$ ). Sham grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,1435$ ). Sham grubu ile Anakinra 50 mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p> 0,9999$ ). Sham grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p> 0,9999$ ). Anakinra 50mg/kg grubu ile Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p> 0,9999$ ).

**4.3. Histopatolojik Bulgular**

Kontrol grubundaki bağırsak örnekleri incelendiğinde eozinofilik sitoplazma ve ökromatin çekirdeğe sahip bağırsak epitel hücreleri ve aralarındaki goblet hücrelerinden oluşan sağlıklı villus yapıları gözlenmiştir (Şekil 4.1, A). İskemi uygulanan gruba ait bağırsak örneklerinde farklı gradelerde bölgeler gözlenmiştir. Epiteli oluşturan bağlantı birimlerinin bozulduğu ve bu nedenle villus yapısının tamamen kaybolduğu, epitel dokusu ve lamina propriyanın büyük oranda döküldüğü gözlenmiştir (Grade 4) (Şekil 4.1, B1, B3). Lamina propriya tabakasında dilate

kapiller dikkat çekicidir (Grade 3) (Şekil 4.1, B2-B3). A5 uygulanan IR ratlarda villus yapısının kısmen korunduğu ancak lamina propriyada artmış lökosit yoğunluğu bulunmuştur (Grade 1) (Şekil 4.1, C). A10 uygulanan IR ratların villus yapıları A5 uygulananlara göre daha sağlıklı gözlenmekle beraber, lamina propriyada çok daha küçük nötrofil yoğunluğu gözlenmiştir (Grade 1)(Şekil 4.1, D).



**Şekil 4.1.** Bağırsak dokularının histolojik olarak incelenmesi (HE, x200). Sağlıklı villus yapılarının gözlendiği kontrol grubu (A). Lamina propriyanın parçalandığı (yıldız), goblet hücrelerinin gözlenmediği ve villus apeksinde kapiller konjesyonun belirlendiği (ince ok) IR uygulanmış grup (B). Lamina propriyada lenfosit odağı (kalın ok) gözlenen IR+A5 grubu (C). Lamina propriyada azalmış lenfosit odağı (kalın ok) gözlenen IR+A10 grubu (D).

## 5.TARTIŞMA

Bir organ ve dokuya giden kan akımının değişik nedenlere bağlı olarak azalması veya durmasına iskemi denir. İskemi sonrasında ilgili doku veya organa kan akımının tekrar sağlanması durumuna reperfüzyon denmektedir[102]. İskemik dokuda, hipoksiye ek olarak enerji üretimi azalır ve üretilen artık metabolitler atılamaz. Sonuç olarak hücrede şişme, hücreler arası dokuda ödem ve hücrelerde fonksiyon kaybı oluşur. Bu süreçten sonra iskeminin devam etmesi durumunda hücre nekrozu oluşur.

İskemik dokuda reperfüzyon sağlandıktan sonra, dokuya iskemi süresince göç eden polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından bir takım metabolitler üretilir. Üretilen bu metabolitler, iskemi nedeniyle hasara uğrayan hücre üzerinde daha fazla yıkıcı etki göstermektedir.

AMI, yüksek mortalite oranlarına sahip bir hastalıktır. Bunun nedeni spesifik tanı testinin olmaması, erken dönemde klinik tablonun oluşmaması, görüntüleme yöntemleriyle geç dönemde tespit edilmesi nedeniyle tanının geç dönemde konmasıdır. Tanı konma zamanının gecikmesi intestinal iskemi sonrası dokularda nekroz oluşumuna sebep olmaktadır. İlk 24 saat içerisinde tanı koyulan hastaların mortalite oranı %40 iken bu oran 24 saatten sonra tanı koyulan hastalarda %70'e yükselmektedir. İntestinal nekroz sonrası tanı konulan hastalarda nekrotik bölgenin cerrahi olarak çıkartılması gerekmektedir. Çoğu AMI'lı olguda masif ince bağırsak rezeksiyonu ve sağ hemikolektomi gerekmektedir. Bunun sonucunda erken dönemde sepsis ve majör cerrahiye bağlı komplikasyonlar görülürken geç dönemde yetersiz beslenme ile ilgili problemler yaşanmaktadır.

İntestinal İ/R iskemik barsak hastalıkları, inkarsere herni, ince barsak volvulusu nekrotizan enterokolit, intestinal trasplantasyon, hemodinamik şok ve sepsis gibi hastalıklar nedeniyle oluşmaktadır. İntestinal iskemi reperfüzyon aynı zamanda da yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir klinik durumdur[103, 104].

İnce barsak dokusu abdominal organlar arasında büyük oranda iskemi reperfüzyon hasarına en duyarlı organlardan biridir ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunda rol alan ksantin oksidazı en fazla bulunduran dokular arasında yer alır[105, 106]. İntesinal iskemi reperfüzyonunda serbest oksijen radikallerinin

miktarının ve fosfolipaz aktivitesinin diğer dokulara göre daha fazla artış göstermesi, ince barsak üzerindeki doku hasarının özellikle reperfüzyon sırasında geliştiği düşünülmektedir[107].

İntestinal I/R hasarı deneysel modellerinde birçok denek üzerinde değişik sürelerde iskemi ve değişik sürelerde reperfüzyon uygulandı. Yoshida ve arkadaşları 1998 yılında yaptığı çalışmada 60 dk. intestinal iskemi ve bunu takiben 90dk. reperfüzyon uygulayarak çalışma yaptılar[108]. Laurens ve arkadaşları 2017 yılında ratlar üzerinde 60 dk. intestinal iskemi ve sonrasında 60 dk. reperfüzyon uygulayarak çalışma yaptılar[109]. Lan Liu ve arkadaşları 2017 yılında yaptığı çalışmada 60 dk. intestinal iskemi ve bunu takiben 120 dk. reperfüzyon uygulayarak çalışma yaptılar[110]. Yaptığımız çalışmada 60 dk intestinal iskemi ve bunu takiben 2 saat reperfüzyon uygulayarak yaptık.

Reperfüzyon sırasında SOD enzimi aktivitesindeki artış süperoksit radikallerinin seviyesinin yükselmesine ve böylece doku hasarında şiddetlenmeye neden olur. Dimakakos PB. ve ark. 2002 yılında yaptığı çalışmada abdominal aort oklüzyonu oluşturulan hastalarda antioksidan molekül olan vitamin E'nin etkisini araştırdılar. Aort oklüzyonu öncesi vitamin E verilen hastalarda SOD aktivitesinde azalma olduğu tespit ettiler. Böylece reperfüzyon hasarında vitamin E'nin koruyucu etkisi olduğunu savunmuşlardır[111]. Bizim çalışmamızda SOD enzimi aktivitesinde sham grubu ile Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak Anakinra'nın İ/R hasarı üzerinde SOD enzimi aktivitesini azaltarak etki gösterdiğini ancak dozlar arasında belirgin farkın olmadığını gözlemledik.

Hidrojen peroksit(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), İ/R ile artan serbest oksijen radikallerinin önemli bileşenleri arasında yer alır. Bir metalloprotein olan, vücutta doğal olarak oluşan katalaz, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi su ve oksijene indirger. Böylece hidrojen peroksitin yıkıcı etkisini azaltır. Zhonghui ve arkadaşları 2014 yılında fareler üzerinde yaptığı deneysel çalışmada GL-PS ile iskelet kası iskemi reperfüzyon hasarındaki koruyucu etkisini araştırmışlar. Reperfüzyon hasarı üzerindeki etkiyi dokuda SOD, GSH-Px ve katalaz düzeylerini ölçerek göstermişlerdi. İ/R hasarı sonrası katalaz düzeyinin yükseldiğini ve GL-PS kullanılan grupta katalaz düzeyinin düştüğünü gösterdiler. Böylece GL-

PS'nin iskelet kası reperfüzyon hasarı üzerindeki koruyucu etkisi olduğunu savunmuşlardı [112]. Bizim çalışmamızda CAT enzimi aktivitesinde sham grubu ile Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak Anakinra'nın İ/R hasarı üzerinde katalaz enzimi aktivitesini azaltarak etki gösterdiği ancak dozlar arasında belirgin farkın olmadığını gözlemledik.

İ/R hasarı sonrası artan serbest oksijen radikalleri hücre membranındaki lipitlerin ve reseptörlerin yanı sıra, hücre içindeki nükleik asitlere ve enzimlere de zarar verirler. Membran lipitleri SOR'lardan en çok etkilenen hücre elemanıdır. Lipitler üzerinde poliansatü yağ asitlerini oksidasyonu ile lipit peroksidasyonunu uyarır. Lipit peroksidasyonu sonrası son ürün olarak MDA oluşur. MDA düzeyinin yükselmesi SOR düzeyinin yükselmesini ve bu ölçüde hücre hasarını göstermektedir. Zhong ve arkadaşları 2015 yılında renal iskemi reperfüzyon hasarında ganoderma lucidum polisakkaritlerinin (GL-PS) etkisini araştırmışlar. Hasar göstergesi olarak böbrek dokusunda alınan örneklerde lipit peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan MDA düzeylerini kıyaslama yapmışlar ve GL-PS kullanılan grupta MDA düzeylerinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdi. Böylece GL-PS kullanılarak böbrek iskemi reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisi olduğunu bildirmişlerdir [113]. Bizim çalışmamızda MDA düzeylerinde sham grubu ile Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak Anakinra'nın İ/R hasarı üzerinde MDA enzimi aktivitesini azaltarak etki gösterdiği ancak dozlar arasında belirgin farkın olmadığını gözlemledik.

İskemik dokuda reperfüzyon sağlanması ile dokuya oksijenin yanında PMNL'ler göç eder. PMNL'ler tarafından C3a ve interlökin-1(IL-1), lökotrien B4 (LT-B4), platelet aktive edici faktör (PAF) gibi kemotaktik mediatörler salınır. Böylece nötrofiller aktive olur. Aktif lökositler tarafından tümör nekrozis faktör (TNF $\alpha$ ) sentezi oluşur. Liu ML ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada ratlarda intestinal İ/R hasarında üriner tripsin inhibitörünün etkisini incelediler. Reperfüzyon hasar derecesini göstermede serumda TNF $\alpha$ , NO, MDA ve MPO

seviyelerini gözlediler. İskemik dokuda TNF $\alpha$  seviyelerini yükseldiğini, tripsin inhibitörü kullanılan grupta diğer gruplara göre daha düşük olduğunu saptadılar. TNF $\alpha$  salınımındaki azalma nötrofillerin aktivasyon ve agregasyonundaki azalmaya neden olduğunu ve buna bağlı olarak da reperfüzyon hasarında koruyucu rolü olduğunu savunmuşlardı [114]. Bizim çalışmamızda, TNF $\alpha$  düzeylerinde sham grubu ile Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak Anakinra'nın İ/R hasarı üzerinde proinflamatuvar sitokin olan TNF $\alpha$  aktivitesini azaltarak etki gösterdiğini ve dozlar arasında belirgin farkın olmadığını gözlemledik.

İL-1, iskemi-reperfüzyon aracılı inflamatuvar süreçlerde anahtar rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden biridir. TNF $\alpha$  ile birlikte inflamasyonun erken döneminde ortaya çıkar ve benzer ortak sinyal molekülleri üzerinden etki gösterir. Nötrofil aktivasyonuna ve endotelial lökosit adezyon moleküllerinin salınımına yol açar. Aktive olan nötrofillerden elastaz ve SOR'un salınımına neden olarak nötrofil aracılı endotel hasarına neden olmaktadır. Ayrıca TNF $\alpha$  ile birlikte apoptozu tetiklemektedir[115]. Hastürk A. ve arkadaşları 2009 yılında ratlarda spinal kord iskemi reperfüzyonu oluşturmuş ve serumda proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini incelemişlerdir. İ/R oluşturulmuş deneklerde İL-1 düzeylerinin yükseldiğini tespit ettiler ve böylece İ/R hasarında İL-1 in rolü olduğunu savundular [116]. Bizim çalışmamızda IL-1 düzeylerinde sham grubu ile Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak Anakinra'nın İ/R hasarı üzerinde İL-1 aktivitesini azaltarak etki gösterdiği ancak dozlar arasında belirgin farkın olmadığını gözlemledik.

İL-6, TNF $\alpha$  ve İL-1 tarafından kontrol edilen proinflamatuvar sitokindir. T ve B lenfositlerin hücre fonksiyonlarının düzenlenmesini kontrol ederek SOR'ların salınmasını ve nötrofillerin oksidatif patlamasını sağlar. Proinflamatuvar sitokinlerin sistemik aktivasyonun göstergesi olarak kabul görmüştür. Ueyema Y. ve arkadaşları 2019 yılında ratlar üzerinde deneysel intestinal iskemi reperfüzyon hasarı oluşturdukları. Hasarda koruyucu olarak aktif hekzoz bileşiği kullandılar. Çalışma



sonucunda bu bileşiğin koruyucu etkisi olduğunu savundular. İskemi reperfüzyon hasarında gruplarda TNF $\alpha$  ve İL-6 düzeylerindeki farklılığı ortaya koydular. Aktif heksoz bileşiği verilen grupta TNF $\alpha$  ve İL-6 düzeylerini daha düşük olduğunu buldular[117]. Bizim çalışmamızda IL-6 düzeylerinde sham grubu ile Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak Anakinra'nın İ/R hasarı üzerinde İL-6 aktivitesini azaltarak etki gösterdiği ancak dozlar arasında belirgin farkın olmadığını gözlemledik.

İ/R hasarında doku kaybına yol açan en önemli mekanizmalar nekroz ve apoptozdur. Akut iskemi sonrası dokulardaki kan akımının azalması, ATP tükenmesine ve ödeme neden olmaktadır. ATP tükenmesi dokularda nekroz gelişir. Kaspaz-3, interlökin dönüştürücü enzim ailesinin bir üyesidir. İnflamasyon ve apoptozun primer başlatıcısı olduğu bilinmektedir. İskemik olayların sonucunda kaspaz-3'teki artış DNA fragmentasyonuna neden olur. Literatürlerde kaspaz-3 aktivitesinin İ/R sonrası apoptozun güvenilir bir gösterge olduğu savunulmuştur. Sakurai ve ark. 2003 yılında yaptığı çalışmada spinal kordun 15 dakikalık iskemisini takiben motor nöronlarda kaspaz-3 immünoaktivitesinin arttığını göstermişlerdi[118]. Öztürk Ö.Ç. ve ark. 2016 yılında yaptığı çalışmada tavşanlarda deneysel spinal kord İ/R hasarı oluşturdu. Yaptığı çalışmada progesteron ve metilprednizolon kullanılan gruplarda kaspaz-3 aktivitesini daha düşük olduğunu göstermişlerdi. Kaspaz-3 aktivitesindeki azalma ile progesteronun antiapoptotik etkinliği olduğunu savunmuşlardı [119]. Bizim çalışmamızda kaspaz-3 düzeylerinde sham grubu ile Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak Anakinra'nın İ/R hasarı üzerinde kaspaz-3 aktivitesini azaltarak etki gösterdiği ancak dozlar arasında belirgin farkın olmadığını gözlemledik.

İ/R hasarı sonucu oluşan apoptoz, DNA hasarına genlerin yanıtıyla, hücre membranı tarafından letal sinyallerinin alınması ve hücreye proteolitik enzim girişi ile gerçekleşmektedir. Bu yollardan birinin aktive olması ile hücre apoptoza gitmektedir. P53 geni DNA hasarı oluştuğunda aktive olan bir tümör süpresör

genidir. P53 aktivasyonu ile DNA'sı hasarlanan hücreyi G1 fazında bloke eder ve DNA onarılması için hücreye süre tanımaktadır. Onarılmayan DNA'ya sahip hücrelerde apoptoz görülmeye başlar. Apoptoz olayı P53 geninin Bax proteinini aktive etmesi ile başlatıldığı gösterilmiştir[120]. Bizim çalışmamızda P53 düzeylerinde sham grubu ile Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Anakinra 50mg/kg ve Anakinra 100mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak Anakinra molekülünün p53 üzerinden apoptozu azaltmadığı görüldü.

Histopatolojik değerlendirmede kontrol grubundaki deneklerin bağırsak örnekleri incelendiğinde sağlıklı villus yapıları gözlemlendi. İskemi uygulanan gruba ait bağırsak örneklerinde epiteli oluşturan bağlantı birimlerinin bozulduğu ve bu nedenle villus yapısının tamamen kaybolduğu, epitel dokusu ve lamina propriyanın büyük oranda döküldüğü gözlemlendi. Anakinra 50mg/kg ve 100mg/kg verilen deneklerde villus yapısının kısmen korunduğu ancak lamina propriyada artmış lökosit yoğunluğu bulundu. Sonuç olarak histopatolojik değerlendirmede Anakinra'nın iskemi reperfüzyon hasarında etkili olduğunu ancak dozlar arasında belirgin bir farkın çok olmadığı görüldü.

Anakinra İL-1 reseptör antagonisti bir moleküldür. İL-1'in erken dönemde inflamasyonda görev aldığı nötrofil aktivasyonu, sitokinlerin salınımını, endotelial lökosit adezyon moleküllerinin salınımını inhibe eder. Böylece nötrofillerden salınan elastaz ve SOR'un salınımını inhibe olur. Sonuç olarak İ/R sonrası oluşan hasarı azaltılmış olur. Literatüre girmiş birçok kaynakta, İ/R hasarında etkili olduğu gösterildi. Stefano Toldo ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada fareler üzerinde miyokard iskemi reperfüzyonu uyguladı. Bazı gruplara rekombinant İL-1Ra intraperitoneal olarak uyguladı. Reperfüzyon sonrası miyokard fonksiyonlarını görüntüledi. Gruplar arasında farkı göstererek rekombinant İL-1Ra'lerinin miyokard iskemi reperfüzyon hasarında koruyucu rolü olduğunu savunmuştu[97]. Aynı yılda Christina Grothusen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deneysel miyokard iskemi reperfüzyon hasarı oluşturdu. Bazı gruplara Anakinra bazı gruplara eritropoetin verdi. Reperfüzyon sonrası miyokardiyal doku infarkt oranının eritropoeti ile değişmediği, Anakinra verilen grupta infarkt oranının daha az olduğunu göstermişti [98]. Sylvie Girard ve arkadaşlarının 2014 yılında ratlar üzerinde deneysel beyin

iskemi reperfüzyon hasarı oluşturdu ve bazı gruplara Anakinra verdiler. Gruplar arasındaki farklılığı göstererek, Anakinranın beyin iskemisi sonrasında uzun dönemde fonksiyonları iyileştirici etkisi olduğunu savundular [121]. Hirik E. ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada ratlara deneysel iskemi reperfüzyon hasarı oluşturdu. Reperfüzyon hasarını önlemek için 50 ve 100 mg/kg dozunda intraperitoneal yolla Anakinra verdiler. 50 mg/kg dozunda Anakinra verilen grupta verilmeyen gruba göre histopatolojik hasarın ve MDA ile İL-1 düzeylerinin daha az olduğunu gösterdiler. Ayrıca 100 mg/kg Anakinra verilen grupta diğer gruplara göre daha az histopatolojik hasar ve MDA ile İL-1 düzeylerinin daha düşük olduğunu gösterdiler. Böylece Anakinra'nın doza bağlı olarak testis iskemi reperfüzyon hasarında koruyucu rolü olduğunu savunmuşlardı [122]. Çalışmamızda grup 3'e 50 mg/kg dozunda grup 4'e 100mg/kg dozunda Anakinra verdik. Aldığımız sonuçlarda farklı dozlarda farklı etkiler görülmesine rağmen, istatistiksel olarak dozlar arasında anlamlı fark bulunmadı.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mezenter İ/R hasarı klinik olarak zor tedavi edilebilen bir olaydır. Daha önce mezenter iskemi reperfüzyonu ile ilgili bir çok çalışma denenmiştir. Yapılan bu çalışmaların çoğunda medikal tedavi olarak antioksidan ilaçlar ile tedavi edilmeye çalışılmıştır. Yaptığımız bu çalışmada iskemi reperfüzyon etkisi üzerinde daha öncesinde az çalışma yapılmış olan Anakinra molekülünü ve farklı dozlar arasındaki etkisini araştırdık. Çalışmamızda 60 dakikalık mezenter iskemi ve 120 dakika reperfüzyon uygulandı. Çalışma sonucunda Anakinra'nın mezenter iskemi reperfüzyon hasarında SOD, CAT, MDA, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 düzeylerini önemli derecede azalttığı görüldü. Kaspaz-3 düzeylerini düşürdüğü ve buna bağlı olarak apoptozu azalttığı görüldü. P53 düzeyleri anlamlı derecede değiştirmedeği görüldü. Histopatolojik değerlendirmede iskemi reperfüzyon hasarını büyük bir oranda azalttığı görüldü. Sonuç olarak İ/R hasarını azalttığı ancak 50mg/kg ve 100mg/kg dozları arasında çalışılan tüm parametrelerce anlamlı bir farkın olmadığı görüldü. İ/R hasarı sonucu oluşan doku hasarını önlemek için kesin bir tedavi protokolüne ulaşamamıştır. Anakinra gelecek için umut vadeden ajandır. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Siemionow M, A.E., Ischemia/reperfusion injury: A review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery*, 2004: p. 468-475.
2. H., Y., Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today*, 2005. 35(3): p. 185-195.
3. Menon NJ, A.A., Mohammed A, Hamilton G, Acute mesenteric ischaemia. *Acta Chir Belg*, 2005. 105: p. 344- 354.
4. Ujiki M, K.M., Mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 2005. 17: p. 309- 318.
5. Cappell, M., Intestinal (mesenteric) vasculopathy. I.Acute superior mesenteric arteriopathy and venopathy. *Gastroenterology Clinics of North America*, (1998). 27(4): p. 783-825.
6. Topaloğlu, Ü., et al., ince barsaklarda mezenter arter iskemisine bağlı iskemi reperfüzyon hasari üzerine prostaglandin e<sub>2</sub>'nin etkisi. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi*, 1997. 3(4): p. 258-264.
7. C., S.D., *Temel Cerrahi. Güven Kitabevi*. 1979. 244- 254.
8. H., Y., Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surgery Today*, 2005: p. 35:185.
9. JE., D., Abdominal pain of vascular origin. *Am J Med Sci*, 1936: p. 192:109.
10. CD, C., *Gray's Anatomy. LEA and FEBIGER*, 1984.
11. Ü, D., *Cerrahi Gastroenteroloji. Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi*, 1984.
12. H, K., *İnsan Embriyolojisi. Güven Kitabevi*. 1982.
13. AC, G., *WB Saunders Company. Textbook of medical Physiology*, 1976.
14. J, L.C., *Basic Histology. Appleton & Lange*, 1995. 8. edition.
15. AK., G., *iskemik barsak hastalıkları. serial online*, 2007.

16. Gönen Ö. G. İ. G. Ü.S., Biberoglu and A.n.S. K, Süleymanlar G (Editörler), Barsakların Vasküler Hastalıkları iç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, 2004: p. 1018- 23.
17. Wiesner W, K.B., Ji H, et al., CT of acute bowel ischemia. Radiology 2003. 226: p. 635-50.
18. A., Ç., Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1994.
19. RS., S., Klinik Anatomi. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 2004: p. 219.
20. Arıncı K, E.A., Anatomi dolaşım sistemi. Güneş Kitabevleri Ltd. Şti Vol. 1.baskı. 1995. 68-78.
21. A., T., Güneş Kitabevi. Temel Cerrahi mezenterik vasküler hastalıklar 2004.
22. Kachlik D, B.V., Macroscopic and Microscopic Intermesenteric Communications. Biomed Pap Med Fac Üniv Palacky Olomouc Czech Repub 2006. 150: p. 121- 30.
23. Cerrahi, S.İ.T., Gastrointestinal sistem anatomisi. Güneş Kitabevi. Vol. 2.baskı. 1996. 899-900.
24. O., K., Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi. 1976.
25. Clair DG, B.J., N Engl J Med., Mesenteric Ischemia. 2016. 374: p. 959–68.
26. 25-Batellier J, K.R., Superior mesenteric artery embolism: eighty two cases. Ann Vasc Surg, 1990. 4: p. 112.
27. Hylek EM, S.S., Sheehan MA, Singer DE. , An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med, 1996: p. 335:540.
28. Batellier J, K.R., Superior mesenteric artery embolism: eighty two cases. Ann Vasc Surg 1990. 4: p. 112.
29. Kaleya RN, S.R., Boley SJ. , Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. Surg Clin North Am, 1992. 72: p. 157- 82.
30. Bakal CW, S.S., Wolf EL. , Radiology in intestinal ischemia: angiographic diagnosis and management. Surg Clin North Am, 1992. 72: p. 125- 41.

31. Bala M, K.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, Catena F., Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*, Aug 2017. 7: p. 12:38.
32. Kärkkäinen JM, A.S., Acute mesenteric ischemia (part I) incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017. 31: p. 15–25.
33. HS., B., Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am*, 1997: p. 77:319.
34. Corman G, M.L., Allı son Stephen I, Kuehne Jonathan P., Kolon ve rektal cerrahinin el kitabı Nobel tıp Kitabevleri, 2004: p. 687-90.
35. ., D.G., Mezenter Damar Hastalıkları. Genel Cerrahi, ed. İ.N.T.p. Kitabevi. Vol. 2. 2002.
36. Harnik, I.G.a.L.J.B., Mesenteric venous thrombosis. *Vasc Med*, 2010. 15(5): p. 407-18.
37. Ozan E, K.L., Sapmaz T., Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarında Antioksidan Olarak Prostoglandin E1 (PGE1) Kullanımının İncelenmesi: Deneysel Çalışma. *Fırat Tıp Dergisi*, 2004. 9(3): p. 67-71.
38. Welbourn CR, G.G., Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB., Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg*, 1991. 5 p. 78:651.
39. In Kumar V, A.A., Fausto N and (eds), Cell Injury, Cell Death and Adaptations. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Philadelphia: Elsevier Saunders 2007. 8th Edition: p. 1-29.*
40. Cotran RS, K.V., Robbins SL. , Temel patoloji. Nobel ve Yüce. Vol. 5. 1995.
41. Olguner C, K.U., Kar A, Karci A, Iflekel H, Canyilmaz M, Mavioğlu O, Kizildağ S, Unlü G, Elar Z. and Ischemic preconditioning attenuates the lipid peroxidation and remote lung injury in the rat model of unilateral

- lower limb ischemia reperfusion. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006. 5: p. 50:150.
42. Manson PN, A.R., Im MJ, Bulkley GB, HoopesJE. , The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg*, 1983. 198: p. 87–90.
  43. İşlekel H, İ.S., Güner G. Norol Bil D, Biochemical Mechanism and Tissue Injury of Cerebral Ischemia and Reperfusion Part II: Tissue Injury. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*, 2000: p. 17:2.
  44. Mitchell RN, C.R., Hücre zedelenmesi, ölümü ve adaptasyonu İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi (WB Saunders Co), ed. T. patoloji. Vol. 6. 2000.
  45. Sastry PS, S.K., Apoptosis and the Nervous System. *J Neurochem*, 2000. 20: p. 74:1.
  46. Nagano T, Y.K., Matsumoto S, Okamoto R, Tagashira M, Ibuki N, Matsumura MK, Yabushita K, Okano N, Tsuji T., Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. *J Clin Immunol*, 1999. 7: p. 19:422.
  47. Chamoun F, B.M., O’ Donnel M, Rabb H., Pathophysiologic role of selectins and their ligands in ischemia reperfusion injury. *Front Biosci*, 2000. 5: p. 103-9.
  48. Oguzhan Ozcan, H.E., Zafer Yonden, İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİNE BİYOKİMYASAL BAKIŞ. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Dergi*, 2015. 6(23): p. 27-33.
  49. Schoenberg MH, F.B., Haglund U, Jung H, Sellin D, Younes M, Schildberg FW., Studies on the oxygen radical mechanism involved in the small intestinal reperfusion damage. *Acta Physiol Scand* 1985. 124(4): p. 581-9.
  50. Schaffer SW, R.R., and McCord JM., Possible role for calmodulin in calcium paradox-induced heart failure. *Eur Heart J*, 1983. 4: p. 81-7.
  51. Weight S.C., F.P.N., Nicholson M.L., Biphasic role for nitric oxide in experimental renal warm ischemia-reperfusion injury. *Br. J. Surg*, 1999. 86: p. 1039-1046.



52. AC., G., The kidneys and body fluids. In: Guyton AC (eds). Textbook of Medical Physiology. WB Saunders Company, 1991: p. 273-353.
53. CP., B., The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2009. 104: p. 181–8.
54. GN., D.M., Calcium-dependent proteolytic activity in rat liver: identification of two proteases with different calcium requirements. *Arch Biochem Biophys* 1981. 211 p. 253-7.
55. Pompermayer K, S.D., The ATP-sensitive potassium channel blocker glibenclamide prevents renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Kidney Int.*, 2005. 67: p. 1785–1796.
56. Lefer AM, L.D., The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res*, 1996. 32(4): p. 743-51.
57. Anaya-Prado R, T.-P.L., Lentsch AB, Ward PA, Ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2002. 105 (2): p. 248-58.
58. N., H., Apoptoz (Programlanmış Hücre Ölümü). *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 1997. 6: p. 196-7.
59. Hampton MB, O.S., Redox regulation of apoptotic cell death. *Biofactors*, 1998. 8: p. 1-5.
60. Büyükgebiz O, C.J., Apoptoz. *Sendrom*, 2001. 13: p. 102-7.
61. Schulze-Osthoff K, F.D., Los M, Wesselborg S, Peter ME., Apoptosis Signaling By Death Receptors. *European Journal of Biochemistry*, 1998. 254: p. 439-459.
62. Preisler HD, L.B., Yang R., Suppression of telomerase activity and cytokine messenger RNA levels, in acute myelogenous leukemia cell in vivo in patients by amifostine and interleukin 4. *J Clin Invest*, 2001. 101: p. 746-54.
63. EB., T., Apoptosis. *Annual Review of Physiology* 1998. 60: p. 525-32.

64. Nanji AA, H.-S.S., Apoptosis and necrosis: two types of cell death in alcoholic liver disease. *Alcohol Health and Research World*, 1997. 21: p. 325-30.
65. Valko M, M.H., Cronin MT., Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*, 2005. 12: p. 1161-208.
66. Gower J., H.G., Fuller B., Simpkin S., Green C.J., Protection against oxidative damage in cold-stored rabbit kidneys by deferroamine and indomethacin. *Cryobiology*, 1989. 26: p. 309-317.
67. A., C., An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol* 2006. 38: p. 1482-95.
68. Delabar JM, N.A., D'Auriol L, Jacob Y, Meunier-Rotival M, Galibert F, Sinet PM, Jérôme H., Cloning and sequencing of a rat CuZn Superoxide dismutase Cdna. *Eur J Biochem*, 1987. 166: p. 181-7.
69. CG, C., Cellular injury by oxidants. *Am J Med*, 1991. 30: 91 (3C): p. 23-30.
70. Vennalm A, B.G., Petterson AS., Dependence of the metabolism of nitric oxide (NO) in healthy whole blood on the oxygenation of its red cell haemoglobin. *Br J Pharmacol* 1992. 106: p. 507-508.
71. Serracino-Inglott F, H.N., and Mathie RT., Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg*, 2001. 181: p. 160–6.
72. RL., S.-S.G.a.E., Granulocytes as active participants in acute myocardial ischemia and infarction. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987. 1: p. 15–30.
73. Hansson RO, J.O., Lundstam S, Petterson S, Schersten T, Waldenström J., Effects of free radical scavengers on renal circulation after ischemia in the rabbit. *Clin Sci* 1983. 65: p. 605-10.
74. Pan J, K.A., Bateman B, Ortolano GA, John Pile-Spellman J., Reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies. *Neuroradiology*, 2007. 49: p. 93–102.

75. Dworakowski R, W.S., Momin A, Desai J, El-Gamel A, Wendler O., Reduced nicotin amide adenine dinucleotide phosphate oxidase-derived superoxide and vascular endothelial dysfunction in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008. 51: p. 1349–56.
76. Kalogeris T, B.C., Krenz M, Korthuis RJ., Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012. 298: p. 229-317.
77. Homer Vanniasinkam S, C.J., Gough MJ., Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1997. 14: p. 195-203.
78. Küçükakın B, G.I., Rosenberg J., Melatonin against surgical stres. *Ugeskr Laeger*, 2007. 14: p. 1306-8.
79. R., E.P.L., The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993. 32 (supp): p. 3-8.
80. J, M.R.C.A.W., Serum IL-6 levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1993. 52: p. 232-234.
81. Schoenberg MH, M.E., Sellin D Posthypotensive generation of superoxide radicals: Possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage. *Acta Chir Scand*, 1984. 150: p. 301-309.
82. Granger DN, H.M., Parks DA., Ischemic reperfusion injury: Role of oxygen derived free radicals. *Acta Physiol Scand* 1986. 548: p. 47- 63.
83. Sızlan A, G.A., Uysal B, Yanarateş O, Atım A, Öztaş E, Coşar A, Korkmaz A., Proanthocyanidin Protects Intestine and Remote Organs Against Mesenteric Ischemia/Reperfusion Injury. *World J Surg* 2009: p. 1384-91
84. Luther B, M.K., Müller BT, Franke C, Harms JM, Ernst S., The acute mesenteric ischemia-not understood or incurable. *Zentralbl Chir Duesseldorf* 2002. 127: p. 674–84.
85. Meyer T, K.P., Schweiger H, Lang W., How can the prognosis of acute mesenteric artery ischemia be improved? . Results of a retrospective analysis. *Zentralbl Chir Nürnberg*, 1998. 123: p. 230- 4.

86. AC., L., Interleukin-1 receptor antagonist. *Crit. Rev. Immunol*, 1995. 15: p. 77–105
87. CA., D., Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 1996. 87: p. 2095–147.
88. Shuck ME, E.T., Tracey DE, Bienkowski MJ., Cloning, heterologous expression and characterization of murine interleukin 1 receptor antagonist protein. *J. Immunol*, 1991. 21: p. 2775–80.
89. Pruitt JH, W.M., Edwards PD, Harward TRS, Seeger JW, Martin TD, Smith C, Kenney JA, Wesdorp RIC, Meijer S, Cuesta MA, Abouhanze A, Copeland EM III, Giri JG, Sims JE, Moldawer LL, Oldenburg HSA., Increased soluble interleukin-1 type II receptor concentrations in postoperative patients and in patients with sepsis syndrome. *Blood*, 1996. 8: p. 3282–88.
90. Suzuki H, T.H., Kashiwagi H. , Interleukin-1 receptor antagonist in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1996. 38: p. 1055–5971.
91. Grzelak I, O.W., Zaleska M, Durlak M, Lagiewska B, Muszynski M, Rowinski W., Blood cytokine levels rise even after minor surgical trauma. *J. Clin. Immunol*, 1996. 16: p. 159–64.
92. De Benedetti F, P.P., Massa M, Sartirana P, Ravelli A, Martini A., Circulating levels of interleukin 1 $\beta$  and of interleukin 1 receptor antagonist in systemic juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheum*, 1995. 13: p. 779–84.
93. Bargetzi MJ, L.M., Smith CG, Torti FM, Olsson I, Eisenberg SP, Starnes HF Jr., Interleukin-1 $\beta$  induces interleukin1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein in humans. *Cancer Res*, 1993. 53: p. 4010–13.
94. Tilg H, T.E., Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW., Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 1994. 83: p. 113–18.

95. Isaacs KL, S.R., Haskill JS., Cytokine messenger RNA profiles in inflammatory bowel disease mucosa detected by polymerase chain reaction amplification. *Gastroenterology Clinics*. 1992.
96. Gilberts ECAM, G.A., Katsel P, Harpaz N, Greenstein RJ., Molecular evidence for two forms of Crohn disease. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1994. 91: p. 12721–24.
97. Toldo, S., et al., Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection during myocardial ischemia reperfusion in the mouse. *Cardiovascular drugs and therapy*, 2012. 26(3): p. 273-276.
98. Grothusen, C., et al., Impact of an interleukin-1 receptor antagonist and erythropoietin on experimental myocardial ischemia/reperfusion injury. *The Scientific World Journal*, 2012. 2012.
99. Ohkawa H, O.N., Yagi K. , Assay for lipid peroxides in animals and tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, 1979. 95: p. 351-358.
100. H., A., Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, 1984. 105: p. 121-126.
101. Fitzgerald SP, C.J., Lamont JV., The establishment of reference ranges for selenium. The selenoenzyme glutathione peroxidase and the metalloenzyme superoxide dismutase in blood fractions. The fifth international symposium on selenium biology and medicine. Tennessee, USA, 1992: p. 20-23.
102. Montalvo-Jave, E., Escalante-Tattersfield, T., Ortega-Salgado, J.A., Piña, E., Geller, D.A., Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2008. 147: p. 153-159.
103. Vinardi S, P.A., Parkinson EJ, Vejchapipat P, Stefanutti G, Spitz L, et al. , Hypothermia throughout intestinal ischemia reperfusion injury attenuates lung neutrophil infiltration. *J Paediatr Surg*, 2003. 38: p. 88–91. 54.
104. Tullis MJ, B.S.G.B., Hepatic influence on pulmonary neutrophil sequestration following intestinal ischemia-reperfusion. *J Surg Res.*, 1996. 66: p. 143-146.

105. Granger DN, K.R., Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Annu Rev Physiol*, 1995. 57: p. 311-32.
106. Chiue CJ, M.A.A., Brown R., Intestinal mucosal lesions in low-flow states. *Arc Surg*, 1970. 101: p. 478.
107. Schoenberg MH, B.H., Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med*, 1993. 21: p. 1376-1386.
108. Yoshida WB, A.T., Mozziotta R, Qin F, Kashani M, Lee et al, Effect of alpha-tocopherol, taurin and selenium on the attenuation of ischemia/reperfusion injury of splanchnic agents *Cardiovasc. Surg*, 1998. 6(2): p. 178- 87.
109. Ceulemans LJ, V.L., Decuypere JP, Farré R, De Hertogh G, Lenaerts K, Jochmans I, Monbaliu D, Nevens F, Tack J, Laleman W, Pirenne J., Farnesoid X Receptor Activation Attenuates Intestinal Ischemia Reperfusion Injury in Rats. *PLoS One.*, 2017 Jan. 6;12(1).
110. Liu L, Z.R., Xiao L, Chung HK, Luo J, Turner DJ, Rao JN, Gorospe M, Wang JY., HuR Enhances Early Restitution of the Intestinal Epithelium by Increasing Cdc42 Translation. *Mol Cell Biol*, 2017 Mar. 17;37(7).
111. Dimakakos PB, K.T., Kondi-Pafiti A, Katsenis K, Doufas A, Chondros K, Kouskouni E., Oxygen free radicals in abdominal aortic surgery. An experimental study. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2002. 43(1): p. 77-82.
112. Zhonghui Z, X.Z., Fang F., Ganoderma lucidum polysaccharides supplementation attenuates exercise-induced oxidative stress in skeletal muscle of mice. *Saudi J Biol Sci*, 2014 Apr. 21(2): p. 119-23.
113. Zhong D, H., Liu M, Li X, Huang M, Zhou H, Lin S, Lin Z, Yang B., Ganoderma lucidum polysaccharide peptide prevents renal ischemia reperfusion injury via counteracting oxidative stress. *Sci Rep*, 2015 Nov. 25;5: p. 16910.

114. Liu ML, Z.J., Wu W, Liu RL., Protective effect of urinary trypsin inhibitor on injury after intestinal ischemia-reperfusion: experiment with rats. ZhonyhuaYi Xue Za Zhi, 2008. 88(4): p. 225-9.
115. Tuğrul Ünsal GÜNEŞ , M.İ.B., Tünay KURTĞLU , Aslıhan KARUL , 1 1 Erdem Ali ÖZKISACIK , Berent DİŞCİGİL, klinik araştırma rat alt ekstremite iskemi-reperfüzyon modelinde iskemik önkoşullama ve ardkoşullamanın erken dönem etkileri ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2011. 12(3): p. 21 - 27
116. Hasturk A, A.B., Calısaneller T, Ozdemir O, Oruckaptan H, Altınors N. , Analysis of serum pro-inflammatory cytokine levels after rat spinal cord ischemia/reperfusion injury and correlation with tissue damage. Turk Neurosurg, 2009. 19: p. 353-9
117. Ueyama, Y., et al., Active Hexose Correlated Compound has Protective Effects in Ischemia-Reperfusion Injury of the Rat Small Intestine. J Surg Res, 2019. 243: p. 265-273.
118. Sakurai M, N.T., Abe K, Horinouchi T, Itoyama Y, Tabayashi, Survival and death-promoting events after transient spinal cord ischemia in rabbits: Induction of Akt and caspase3 in motor neurons. Thorac Cardiovasc Surg, 2003. 125: p. 370-377.
119. Özden Çağlar ÖZTÜRK, B.G., Hayri KERTMEN, Hüseyin BOZKURT, Emin KASIM, and A.T.A. Mehmet Ali KANAT, Berrin İmge ERGÜDER, Mustafa Fevzi SARGON, Zeki ŞEKERCİ, Reperfusion Injury of the Rabbit Spinal Cord Neuroprotective Effects of Progesterone on Ischemia.
120. Kiess W, B.G., Hormonal Control Of Programmed Cell Death/Apoptosis. European Journal of Endocrinology 1998. 138: p. 482–491.
121. Girard, S., et al., Long-term functional recovery and compensation after cerebral ischemia in rats. Behav Brain Res, 2014. 270: p. 18-28.
122. Hirik, E., et al., Effect of anakinra, an interleukin one beta antagonist, on oxidative testicular damage induced in rats with ischemia reperfusion. Rev Int Androl, 2018. 16(3): p. 87-94.

