

**TC
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEZENTER İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINDA
LİKOPENİN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR İKİZ

BOLU-2014

TC
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. M. Hayri ERKOL
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

MEZENTER İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINDA
LİKOPENİN ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR İKİZ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç. Dr. Nurettin KAHRAMANSOY

BOLU-2014

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan değerli hocam Prof. Dr. M. Hayri ERKOL'a, uzmanlık eğitimim süresince tüm bilgilerini paylaşan, etik değerlerin anlamını öğreten ve asistan eğitimini çok önemseyen değerli hocam Prof. Dr. Cavit ÇÖL'e, cerrah olmamda önemli yere sahip olan engin bilgi birikimini benden esirgemeyen Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL'e, tecrübeleriyle yol gösterici olan Prof. Dr. Nuri Aydın KAMA'ya, yetişmemde sonsuz emekleri olan Doç. Dr. Oğuz HASDEMİR ve Doç. Dr. Oktay BÜYÜKAŞIK'a

Bu tezin planlanması, yürütülmesi, hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen cerrahi anlamda da bilgi ve tecrübesinden çok şey kazandığım Doç. Dr. Nurettin KAHRAMANSOY'a

Asistanlık eğitimim boyunca yetişmemde her türlü fedakarlığı gösteren bana arkadaşçasına davranan, hocam demekten onur duyduğum değerli Yrd. Doç. Dr. Mustafa ŞİT'e

Tezin hazırlanması sırasında emeği geçen Doç. Dr. Esra KOÇOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Tülin FIRAT ve Yrd.Doç. Dr. Mehmet TOSUN'a

Asistanlığım sırasınca birlikte çalıştığım Arzu UZUNÖZ, Semra AYTÖP ve tüm hemşire ekibine, deney aşaması ve tez süresince yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Emrah POŞUL ve Op. Dr. Affan ÇAKIR'a

Büyük fedakarlıkla beni yetiştiren, hakkını ödeyemeyeceğim anneme

Sevgisiyle destek olan kardeşime

Cerrah olduğumu bir yerlerden gördüğüne ve gurur duyduğuna inandığım babam MUHİTTİN İKİZ'e

İçtenlikle teşekkür ederim

Dr. Özgür İKİZ

Bolu-2014

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE.....	2
2.2. BARSAK HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİ	2
2.2.1. Çölyak Arter.....	4
2.2.2. Süperiyor Mezenterik Arter.....	4
2.2.3. İnferiyor Mezenterik Arter	4
2.2.4. Çölyak Arter ve Süperiyor Mezenterik Arter Arasındaki Kollateraller	5
2.2.5. Süperiyor Mezenterik Arter ve İnferiyor Mezenterik Arter Arasındaki Kollateral	5
2.2.6. Venöz Sistemi	5
2.2.7. Lenf Sistemi	6
2.3. ETYOLOJİ.....	6
2.3.1. Arteriyel emboli	8
2.3.2. Arteriyel tromboz	8
2.3.3. Nonoklüsiv iskemi	8
2.3.4. Venöz tromboz	9
2.4. FİZYOpatOLOJİ.....	10
2.4.1. İskemik Reperfüzyon ve Oksidatif Hasar	11
2.4.2. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Antioksidan Savunma	13
2.4.2.1. Likopen.....	14
2.4.3. Normal Barsak Florası ve İmmünolojik Savunma	16
2.4.3.1. Bakteriyal Translokasyon	18
2.5. KLİNİK BULGULAR.....	19
2.6. TANI	20
2.6.1. Laboratuvar Testleri.....	22
2.7. TEDAVİ	22
2.8. PROGNOZ	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 Histopatolojik İnceleme	25
3.2 İmmunhistokimyasal İnceleme	25
3.3 Biyokimyasal İnceleme	26
3.4 Mikrobilolojik İnceleme	26
3.5 İstatistiksel İnceleme	27
4. BULGULAR	28
4.1 Biyokimyasal Değerlendirme	28
4.2 Histopatolojik Değerlendirme	31
4.3 İmmünohistokimyasal Değerlendirme	38
4.4 Mikrobiolojik Değerlendirme	42
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

MALT	:	Mucosal associated lymphoid tissue
GALT	:	Gut associated lymphoid tissue
SMA	:	Süperior mezenterik arter
İMA	:	İnferior mezenterik arter
SMV	:	Süperior mezenterik ven
İMV	:	İnferior mezenterik ven
AMİ	:	Akut mezenter iskemisi
NOMİ	:	Nonoklüsiv mezenterik iskemi
SOD	:	Süperoksid dismutaz
GPx	:	Glutasyon peroksidaz
Vit E	:	Vitamin
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
PDGF-BB:		Platelet kaynaklı büyüme faktörü
IgA	:	İmmünglobulin A
sIgA	:	Sekretuar immünglobulin A
IL	:	İnterlokin
BT	:	Bakteriyal translokasyon
DPL	:	Diagnostik periton lavajı
AST	:	Aspartat aminotransferaz
ALT:		Alanin aminotransferaz
GGT:		Gamaglutamil transferaz
LDH:		Laktik dehidrogenaz
CK:		Kreatinin fosfokinaz
ALP:		Alkalen fosfataz
DAP:		Diamino benzidin

ŞEKİL VE RESİMLER

ŞEKİL 1: Abdominal aorta ve dallarının şematik görünümü.....	3
ŞEKİL 2: Serum AST,ALT,GGT,ALP değerlerini ortalamalarına göre gösterilmesi.....	28
ŞEKİL 3: Serum LDH ve CK düzey ortalama değerlerine göre gösteren tablo.....	29
RESİM 1: Deneysel geçici mezenterik iskemi oluşturulurken superior mezenterik arter bağlanması.....	32
RESİM 2: Geçici iskemi grubundaki deneklerde başlangıçta barsakların makroskopik görünümü.....	32
RESİM 3: Geçici iskemi sonrası 12. saatte barsakların makroskopik görünümü.....	33
RESİM 4: Sham grubuna ait normal ileal villus yapılarının görünümü.....	34
RESİM 5: Kontrol grubuna ait ileum dokusu görüntüsü.....	35
RESİM 6: Mezenter iskemi öncesi likopen verilen 3. gruba ait ileum dokusu görüntüsü.....	36
RESİM 7: Mezenter iskemi sonrası likopen verilen 4. grubu ait ileum dokusu görüntüsü	37
RESİM 8: Sham grubuna ait IgA yoğun boyanmasının olduğu ileum dokusu immunohistokimyasal boyama görüntüsü.....	38
RESİM 9: Kontrol grubuna ait IgA boyanmasının olmadığı ileum dokusu immunohistokimyasal boyama görüntüsü.....	39
RESİM 10: Mezenter iskemi öncesi likopen gruba verilen ait orta yoğunlukta IgA boyanmasının olduğu ileum dokusu immunohistokimyasal boyama görüntüsü.....	40
RESİM 11: Mezenter iskemi sonrası likopen verilen gruba ait hafif yoğunlukta IgA boyanmasının olduğu ileum dokusu immunohistokimyasal boyama görüntüsü.....	41

TABLÖLAR

TABLO 1: Mezenterik iskemide etyolojik faktörler	7
TABLO 2: Mezenterik venöz tromboz nedenleri	10
TABLO 3: Reperfüzyon hasarı ilerlemesi	12
TABLO 4: Antioksidanlar ve işlevleri	13
TABLO 5: Sindirim sistemindeki bakterilerin dağılımı	16
TABLO 6: Gruplarda serum AST,ALT,GGT,LDH,ALP,CK değerleri (median,25-75 yüzdilik)	28
TABLO 7: Grupların histopatolojik hasar skorları (ortalama±standard sapma)	37
TABLO 8: Grupların, mukozal IgA yoğunluğuna göre değerleri(ortalama±standard sapma).....	41
TABLO 9: Grupların kan kültürü ve mezenter lenf nodunda bakteriyel üremenin karşılaştırması	43

ÖZET

Özgür İKİZ, Mezenter İskemi Reperfüzyon Hasarında Likopenin Etkisinin Araştırılması: Uzmanlık Tezi, Bolu, 2014

Mezenter iskemi erken teşhisi ve tedavisi güç bir hastalıktır. İskemi sonrası gelişen reperfüzyon hasarından serbest oksijen radikalleri aracılığıyla oksidatif hasar sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada antioksidan olan likopenin geçici mezenter iskemide oluşan reperfüzyon hasarını azaltıcı ve önleyici etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 28 adet wistar albino dişi rat kullanıldı. Ratlar eşit olarak sham, kontrol (sadece geçici mezenter iskemi yapılan grup), geçici iskemi öncesi likopen verilen ve geçici iskemi sonrası likopen verilen grup olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Geçici iskemi süresi 30 dakika olarak belirlendi. Likopen verilen gruplara 4 mg/kg oral likopen verildi. Mezenter iskemi sonrası 12. saatte ratlardan kan, doku ve kültür örnekleri alındı.

Mezenter iskemi öncesi likopen verilen grubun LDH, CK, histolojik hasar skoru, IgA ve bakteriyel translokasyon değerlerinin sham grubu ile benzerlik taşıdığı gözlemlendi. İskemik doku hasarının mezenter iskemi öncesi likopen verilen grupta, kontrol grubuna göre daha az olduğu tespit edildi ($p=0,011$). Ayrıca doku hasarını göstermekte destekleyici kabul edilen biyokimyasal parametrelerden olan CK ve LDH'nın ortalama değerleri, iskemi öncesi likopen verilen grupta kontrol grubuna göre yine belirgin olarak düşük bulundu.

Mukozal IgA miktarının ayrıca kontrol grubunda sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğu tespit edildi ($p=0,001$). Mukozal IgA seviyesinin mezenter iskemi öncesi likopen verilen grupta kontrol grubundan yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0,014$). Kontrol grubunun hem mezenterik lenf nodu kültüründe hem de kan kültüründe sham grubuna göre bakteri üremesinin arttığı tespit edildi. Bakteri üremesi bakımından mezenter iskemi öncesi likopen verilen grubun ise sham grubuna benzer özellikler taşıdığı ancak kontrol grubuna göre daha az sayıda bakteri üremesinin olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak; mezenter iskemi öncesi verilen likopenin doku hasarını azalttığı, mukozal IgA kaybını önlediği, barsağın bariyer etkisini kaybetmesini önlemesi ve beraberinde inflamasyonu sınırlandırması sonucu bakteriyel translokasyonu azalttığı tespit edilmiştir. Likopenin bu sonuçları antioksidan etkisinin yanı sıra muhtemel immünmodülatör ve antibakteriyel etkileri aracılığıyla sağlandığı düşünülmüştür. Likopenin iskemik reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Mezenter iskemi, Likopen, İmmünglobulin A, Bakteriyel Translokasyon

ABSTRACT

Özgür İKİZ. Reserch of the effects of lycopene in mesenteric ischemia reperfusion injury; expertise thesis. Bolu. 2014

Early diagnosis and treatment of acute mesenteric ischemia is a difficult disease. Free radicals are responsible from postischemic reperfusion damage by oxygen. Lots of antioxidants were used in experimental researches to reduce free oxygen radical mediated tissue damage. In this study inhibitory and reductant affect of antioxidant lycopene was investigated on mesenteric ischemia reperfusion injury.

Twenty eight female Wistar albino rats were used in this study. Rats were divided into 4 groups; sham, control group (the only group of mesenteric ischemia) and lycopene given before ischemia, lycopene given after ischemia. Reperfusion was provided for 30 minutes. Lycopene field groups were given 4 mg/kg lycopene, per oral. After the mesenteric ischemia, Blood, tissue and culture samples were taken from rats at 12 hours.

LDH, CK, histological injury score, IgA and bacterial translocation levels of the lycopene given before mesenteric ischemia group were observed to be similar to, those of the sham group. It was observed that ischemic tissue damage in lycopene given before mesenteric ischemia group was less that of the control group ($p=0,011$). Also average values of CK and LDH which are used as supportive biochemical parameters to show tissue damage; were significantly lower in the lycopene given before ischemia group than the control group.

It has been detected that mucosal IgA levels are less in control group compased to the than sham group ($p=0.001$). Mucosal IgA level was shown to be higher in lycopene given before mesenteric ischemia group than the control group ($p=0,014$). Increased bacterial growth was found in the control group rather than the sham group at not only mesenteric lymph node culture but also, at blood culture. Lycopene given before mesenteric ischemia group, had same characteristics with, the sham group about bacterial growth. However fewer bacterial growth have been found, at this group compared to control group.

As a result, it has shown that giving lycopene before mesenteric ischemia decreases tissue damage, reduces loss of mucosal IgA, protects intestinal barrier and decreases bacterial translocation by limitting inflamation, and tissue damage has on it was thought that Lycopene probaby has on immunomodulatory and antibacterial. It's effects revealed that lycopene reduces, ischemic reperfusion damage in intestine

Keywords: Mesenteric ischemia, lycopene, Immunglobulin A, Bacterial translocation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mezenter iskemi %1-2 sıklıkla görülen, erken teşhisi ve tedavisi güç bir hastalıktır. Genellikle doku nekrozu geliştiği zaman tanı konulmaktadır. Nispeten erken dönemde tanı konan olgularda da reperfüzyon sonucu sistemik inflamatuvar süreç hızlanmakta; kan dolaşımındaki serbest oksijen radikalleri artmış bulunmaktadır (1). Söz konusu sistemik inflamatuvar süreci kontrol altına almak ve serbest oksijen radikallerini azaltmak amacıyla deneysel olarak birçok madde kullanılmıştır. Bunlar arasında allopurinol ve glutamin sayılabilir (2).

Likopen; tek oksijen ile serbest radikallerin etkilerini önleme kapasitesi ve antioksidan etkisi yönünden son zamanlarda yapılan çalışmalarda dikkatleri üzerine çeken, özellikle domates, karpuz, greyfurt ve kuşburnunda bulunan bir maddedir. Likopen biyolojik etkin oksijen gruplarına karşı hem in vivo hem de in vitro doku ve hücrelerin iyileşme ya da korunmasına katkıda bulunmakta olan bir karotenoiddir (3-6).

Likopenin belirgin antioksidan etkinliği ve reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisi miyokard, testis ve beyin üzerinde yapılan iskemi reperfüzyon çalışmalarında gösterilmiştir (7-9). Bununla birlikte, literatürde, mezenterik iskemiye bağlı intestinal iskemi reperfüzyonda etkisi olup olmadığı üzerine bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Planlanan çalışmayla likopenin mezenterik iskemiye bağlı intestinal iskemi reperfüzyon hasarını önleyici veya azaltıcı etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

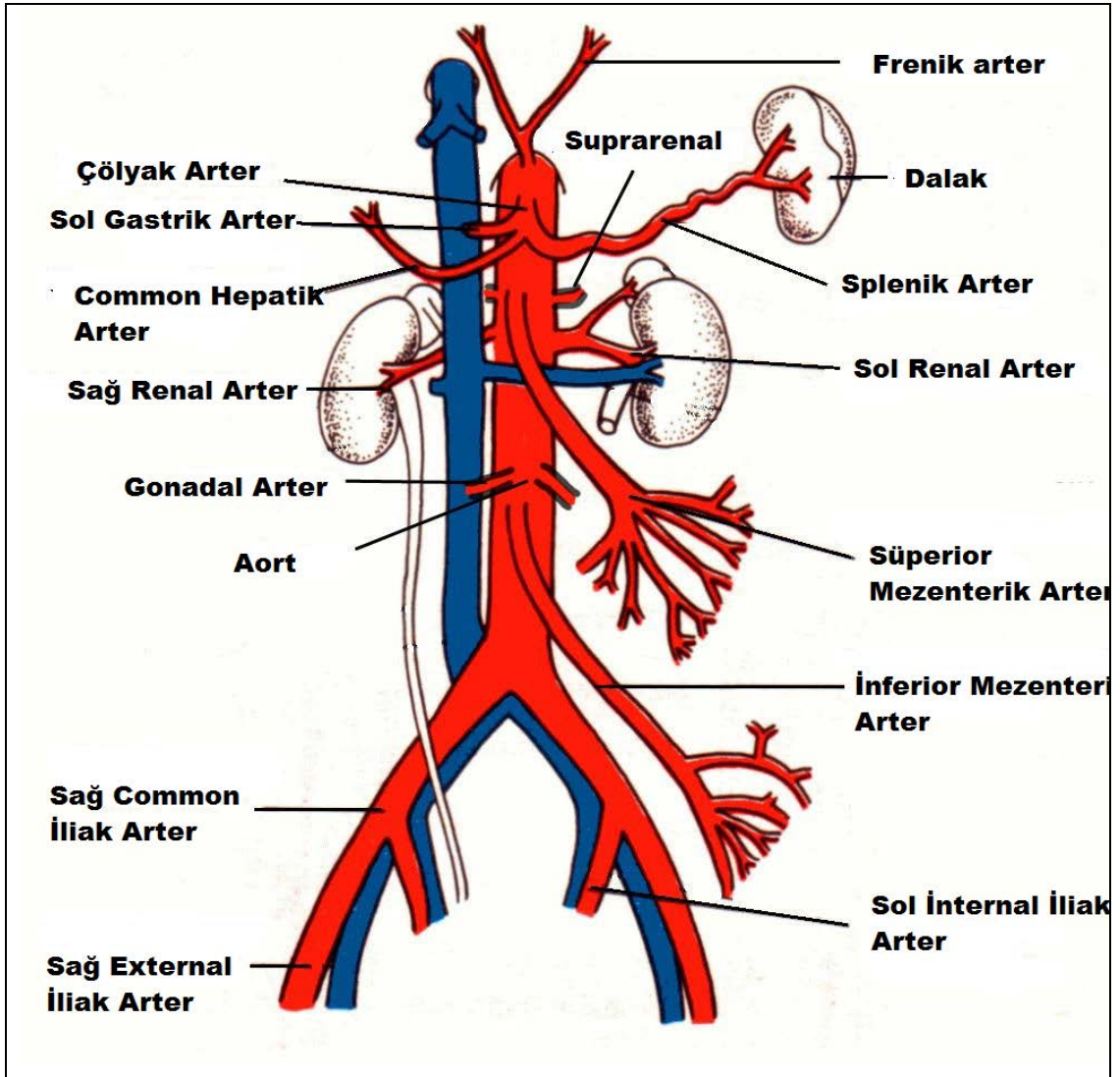
Ondördüncü yüzyıldan itibaren mezenterik vasküler oklüzyon ile intestinal gangren arasında nedensel ilişki olabileceğinden şüphelenilmekle birlikte infarkt nedenli ilk başarılı intestinal rezeksiyon olgusu ilk kez 1800'lü yılların sonunda rapor edilmiştir (10). 1901'de Schnitzler kronik postprandial karın ağrısı olan ve otopsisinde kronik ateroskleroz üzerine superimpose olmuş akut süperior mezenterik arter trombozundan kaynaklanan intestinal enfarktı bulunan bir hastayı sunmuşlardır (11). Bundan 50 yıl sonra kronik mezenter iskemisi için ilk başarılı cerrahi tedavi bildirilmiştir (12).

2.2. BARSAK HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİ

İnce barsaklar dört ana kattan oluşur. İçten dışa doğru sıralandığında Tunica mukoza, Tunica submukoza, Tunica muskularis ve Tunica seroza olarak adlandırılır. Tunica mukoza lümeniden dışa doğru; epitelyum, lamina propria ve muskularis mukoza tabakalarından oluşmuştur. Lamina propria, kan ve lenf damarlarından zengin gevşek bir bağ dokusu olup düz kas hücreleri, bezler ve lenfoid dokular içerir. Muskularis mukoza, mukozayı submukozadan ayıran ince bir kas tabakasıdır (13). Tunica mukoza da makroskopik olarak da seçilebilen iki önemli yapı vardır. a) Kerkring valvülleri/ Plika sirkulares: Barsak lümenini sirküler ya da spiral biçimde saran genellikle paralel konumdaki mukoza kıvrımlarıdır. b) Villus: Çıplak gözle tüm mukoza yüzünden seçilen küçük parmak ya da yaprak biçimindeki mukoza kabartılarıdır (14). Tunica submukoza kan ve lenf damarlarının yanı sıra sinir pleksusu içeren (Meissner Pleksusu) gevşek bağ dokusudur (13). Barsak duvarının en sağlam tabakasıdır ve bu nedenle barsak dokusuna konulan dikişler mutlaka bu tabakadan geçmelidir (15). Tunica muskularis içte sirküler, dışta ise longitudinal olarak seyreden iki katmanlı bir kas dokusudur. Bu iki katman arasında Myenterik (Auerbach) pleksus adı verilen sinir pleksusu ile kan ve lenf damarları içeren bağ dokusu bulunur (13). Tunica seroza kan ve lenf damarları ile yağ dokusundan zengin ince ve gevşek bir bağ dokusu tabakasıdır. Mezotelyum denilen tek katlı yassı epitelle örtülüdür (13).

Sindirim kanalı lümenini örten epitelin başlıca fonksiyonları; kanal içerikleri ile organizma arasında seçici geçirgen bir bariyer olmak yiyeceklerin sindirim ve transportunu kolaylaştırmak sindirim ürünlerinin absorpsiyonuna aracılık etmek sindirim sistemin aktivitesinde rol oynayan bazı hormonları oluşturmaktır (16-18).

Mezenterik iskemi açısından abdominal aortanın en önemli üç major dalı: Çölyak trunkus Süperior mezenterik arter (SMA) ve İnförior mezenterik arterdir (İMA). Barsak dolaşımını bu üç dal oluşturur. SMA ve İMA arasındaki kollateral gelişimi de akut ve kronik mezenterik iskemi patofizyolojisinde önemli rol oynar (19).



Şekil 1. Abdominal aorta ve dallarının şematik görünümü (20).

2.2.1. Çölyak Arter

Çölyak arter, T12 hizasında aortanın ön yüzünden dikey olarak ayrılan bir arterdir. Çölyak arter hepatik arter splenik arter ve sol gastrik arter olmak üzere üç ana dala ayrılır. Çölyak arter özefagusun 1/3 alt kısmından başlayıp, duodenum ikinci kıta ortalarına kadar olan ön barsak (foregut) bölümünün, hepatobiliyer sistem ve dalağın perfüzyonundan sorumludur. Çölyak arterin, büyük çaplı bir arter olması ve aortadan dik açıyla ayrılması nedeniyle tromboz ve emboli gelişmesi oldukça nadirdir (19,21) (şekil 1).

2.2.2. Süperior Mezenterik Arter

SMA, birinci lomber vertebra hizasında çölyak arterin 1 cm distalinden, aortanın ön yüzünden, 45 derecelik bir açıyla çıkar. Duodenumun ikinci kıtasından transvers kolonun distal 1/3'üne kadar olan barsak segmentlerinin beslenmesini sağlar. SMA, inferior pankreatikoduodenal arter, middle kolik, sağ kolik ve ileokolik arter olmak üzere 4 ana dal verir. Ayrıca jejunum ve ileumu besleyen dalları verir. İleokolik arter, sağ alt kadrana ilerleyerek terminal ileum, çekum ve çıkan kolonun proksimal bölümünü besler. Sağ kolik arter çıkan kolonu, orta kolik arter ise transvers kolonu besler (19).

2.2.3. İnferior Mezenterik Arter

İMA, aortanın sol yan yüzünden, üçüncü lomber vertebra hizasında renal arterler ve iliak bifürkasyon seviyesinde aortadan ayrılır. Distal transvers kolondan başlayıp splenik fleksura, inen kolon, sigmoid ve rektumu içine alan arka barsak bölümünün arteriyel dolaşımından sorumludur. Ana dalları; sol kolik arter, sigmoid arter ve süperior rektal arterdir. Sol kolik arter; distal transvers kolon, splenik fleksura ve inen kolonun, sigmoid arter ise inen kolonun alt kısmının ve sigmoid kolonun dolaşımını sağlar. Süperior rektal arter, 3. sakral vertebra hizasında ikiye ayrılarak rektumun iki yanında internal sfinkterlere kadar iner, rektum proksimal 1/3'ünün arteriyel perfüzyonunu sağlar ve distal rektumu kanlandıran iliaka internanın dalı olan, orta rektal arter ve alt rektal arterlerle anastomozlar oluşturur (19,21,22).

2.2.4. Çölyak Arter ve Süperior Mezenterik Arter Arasındaki Kollateraller

Mezenterik damarlardaki tromboz ve emboli durumunda intestinal iskemiye karşı en önemli koruyucu faktör kollateral gelişimidir. Bir mezenterik arter tıkandığında, tıkanıklığın distalinde oluşan arteriyel hipotansiyona yanıt olarak mevcut kollateral damarlar hemen açılırlar (19,21,22). SMA'nın ilk dalı olan inferior pankreatikoduodenal arterin ön ve arka dalları çölyak arterden çıkan süperior pankreatikoduodenal arter ile kollateral anastomoz oluştururlar. Ayrıca pankreatikoduodenal arter ve gastroduodenal arterler aracılığıyla, SMA ve çölyak arter arasında bir kollateralleşme de vardır. SMA'nın omental dalı ile çölyak arter arasında gelişebilen Barkow arkı ve embriyonik bir kalıntı olan Bühler arkı da vardır (19,22).

2.2.5. Süperior Mezenterik Arter ve İnferior Mezenterik Arter Arasındaki Kollateraller

SMA ile İMA arasında üç tane önemli kollateral anastomoz bulunmaktadır. En önemlisi, Drummond'un marjinal arteri olup, SMA'nın sağ ve orta kolik arterleriyle İMA'nın sol kolik arterinin assendan dalı arasında oluşmuş bir anastomozdur. SMA veya İMA tıkandığı zaman bu arter belirgin derecede genişler. Diğer önemli ilişki de Riolan arkıdır. Riolan arkı, SMA'nın orta kolik ve İMA'nın sol kolik dalını birleştirir. SMA ile İMA arasında bulunan bir diğer ilişki , varlığı daima mezenterik arteriyel tıkanmayı gösteren Meandering arteridir (19,22).

2.2.6. Venöz Sistem

Barsakların venleri genellikle arterlere paralellik gösterir. İnferior mezenterik ven, splenik vene dökülür. Splenik ven ise süperior mezenterik venle birleşerek portal veni oluşturur (19,22).

2.2.7.Lenf Sistemi

Peyer plakları ile mezenter yaprakları arasında yer alan nodüllerle sağlanır. İnce barsaklarda lenfoid dokular üç yerde bulunurlar. Peyer plakları, intraepitelial lenfositler ve lamina propriadaki lenfoid hücrelerdir. Bu sistemin fonksiyonları da diğer immün sistem fonksiyonları gibidir. Lenf sisteminin başlangıcı villusların ortasındaki santral lenf aralıklarıdır. Bunlar villusların dibinde ve submukozada bulunan lenf damar ağı ile birleşirler. Bu ağlardan çıkan lenf damarları mezenterin iki yaprağı arasındaki lenf ganglionlarına ulaşırlar. Sayılabilen iki yüzden fazla küçük mezenterik nodul, vasa rekta ve arterleri boyunca ilerleyerek büyük superior mezenter lenf nodlarına drene olur. Buradan ve çöliyak nodüllerden çıkan lenfatik damarlar, sol renal arterin altından geçerek sol lomber lenfatik gövdede (%70) veya sisterna silide (%25) sonlanır (23).

2.3. ETYOLOJİ

Akut mezenter iskemi (AMİ), barsaklara gelen oksijen miktarının ani azalması veya kesilmesi sonucunda gelişir. En sık nedenler: SMA embolisi, kronik ateroskleroz zemininde SMA trombozu ve nonoklüziv mezenterik iskemidir. Sıklıkla şok ve / veya mezenterik vasospazm gibi düşük kan akımlı durumlarla birliktedir. AMİ'nin daha nadir nedenleri arasında aort diseksiyonu, travma, digital veya ergotamin kullanımı bulunmaktadır. Mezenterik iskemi etyolojisi tablo 1'de gösterilmiştir.

Mezenterik iskemide etyolojik faktörler
Emboli (%50-55) - Kardiak aritmi (atrial fibrilasyon) - Miyokardial diskinezi - Prostetik kapak - Kardioversiyon - Kardiak kataterizasyon - Geçirilmiş miyokard infarktüsü
Trombus (%15-20) - Arteriyel yetersizlik - Koroner Hastalıklar - Serebrovasküler Durumlar - İleri yaş - Hiperkolesterolemi ve Hipertrigliseridemi - Diabet - Hipertansiyon - Konjestif kalp yetmezliği - Hiperkoagülabilite - Vasküliter Hastalıklar - Aortik veya mezenterik arter anevrizması - Travma
Nonoklüziv mezenterik iskemi (%30) - Kardiojenik şok - Hipovolemik şok - Konjestif kalp yetmezliği - Pulmoner ödem - Major kardiak cerrahi - Abdominal cerrahi

Tablo 1. Mezenterik iskemide etyolojik faktörler

2.3.1. Arteriyel emboli

SMA embolisi, AMİ olgularının yaklaşık %50'sinden sorumludur. SMA, aortadan dar bir açıyla çıkması ve geniş bir çapı olması nedeniyle anatomik olarak emboliye yatkındır (24). İMA ise küçük çaplı olduğu için nadiren emboliye uğrar. Çoğu mezenterik arteriyel emboli, sol atrium veya sol ventriküldeki bir trombüsten ya da aortik veya mitral kapaklardaki bir lezyondan kaynaklanır (25). Daha az sıklıkta ise emboli, ülserle aortik aterosklerotik bir plaktan veya bir tromboze aortik anevrizmadan kaynaklanır. Özellikle atrial fibrilasyon trombüs atılmasını ve embolizasyonu kolaylaştırır. Antikoagülan ilaç kullanımı, atrial fibrilasyona bağlı emboli riskini oldukça azaltır (26). Myokardial diskinezi, kardioversiyon ve kardiyak kateterizasyon emboliye eğilim oluşturan diğer klinik durumlardır. Bu klinik durumlarda aniden gelişen karın ağrısı varlığında, SMA embolisi ön tanımlar arasında düşünülmelidir. Hastaların önemli bir kısmı ilk kez mezenter emboli atağı ile kendini göstermesine karşın yaklaşık %20'si tekrarlayan emboli atağı geçirmektedir (25). Embolilerin yaklaşık %15'i SMA orjininde olur, çoğunluğu SMA orijininin orta kolik arterin 3-10 cm distalinden geçtikten sonra SMA'nın incelmış segmentinde yerleşir (26). Emboli, mezenterik akımı tam ve akut tıkanma eğilimi gösterdiği için koruyucu mezenterik kollateral gelişimi için yeterli süre kalmaz. Embolik arteriyel oklüzyon kaynaklı barsak iskemisinin reaktif mezenterik vazokonstriksiyon ile birlikte olduğu durumlarda kollateral akım daha fazla azalır ve iskemik hasar daha şiddetli olur (25).

2.3.2. Arteriyel tromboz

Arteriyel tromboz, AMİ olgularının yaklaşık %15'ini oluşturur. SMA veya çölyak arter trombozu genellikle daha önceden var olan bir stenozla birlikte olur. Tipik olarak SMA'deki plak yavaşça gelişerek yıllar içinde kritik stenoz oluşturur ve bir düşük akım periyodu sırasında rezidüel lümen aniden tromboze olur. Hastalarda genellikle koroner, serebrovasküler veya periferik arteriyel yetersizlikle birlikte olan aterosklerotik hastalık mevcuttur. Hastaların yaklaşık üçte birinde akut ataktan önce malabsorbsiyon, postprandial ağrı ve kilo kaybını içeren kronik mezenter iske mi kliniği vardır (24).

2.3.3. Nonoklüsiv iskemi

Nonoklüsiv mezenterik iskemi, AMİ ataklarının yaklaşık %20-30'undan sorumludur. Özellikle altta yatan aterosklerotik hastalık varlığında, arteriyel veya venöz obstrüksiyon olmaksızın, mezenterik vazokonstriksiyona sekonder mezenterik iskemi ortaya çıkabilir (27). Kardiojenik veya hipovolemik şoka bağlı düşük kan akım durumlarında artan sempatik aktiviteye bağlı gelişen vazokonstriksiyon gelişmektedir. Bu etki vazopressin ve anjiotensin aracılığı ile kaynaklıdır (28). Mezenterik vazospazm, kolaylaştırıcı olayın düzeltilmesinden sonra bile devam edebilir ve iskemik hasarı sürdürebilir. Vazokonstriktif ilaçlar özellikle alfa adrenerejik ajanlar, vazopressin, ergotamin, diüretikler ve digital glikozidler, non-oklüsiv mezenterik iskemiyeye yol açabilir. Digitaller ve türevi ilaçlar, toksik olmayan seviyelerde bile mezenterik dolaşımdaki arteriyel ve venöz düz kas hücrelerinde paradoksal ve sürekli bir kontraksiyona neden olabilir (29).

Nonoklüsiv mezenterik iskemi (NOMİ) predispozan faktörleri arasında miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem, aort yetmezliği, dializ ve major kardiyak veya intraabdominal cerrahi bulunmaktadır (30,31). Nonoklüsiv mezenterik iskemili hastalarda şiddetli karın ağrısı gibi klasik semptomlar olmayabilir. Tanıda gecikme ve altta yatan predispozan faktörlerden dolayı bu hastalarda mortalite oranı tedaviyle ilişkisiz olarak yüksektir.

2.3.4. Venöz tromboz

Süperior mezenterik ven (SMV) trombozu AMİ'nin %5-10 nedenini oluşturmaktadır (32,33). SMV'in çap ve akımının daha fazla olması nedeniyle, semptomatik SMV trombozu, semptomatik inferior mezenterik ven (İMV) trombozundan daha sık gözükmetedir. Mezenterik venöz tromboz nedenleri tablo 2'de ayrıntılı gösterilmiştir.

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 İntraabdominal abseler
Travma
Portal hipertansiyon

Tablo 2. Mezenterik venöz tromboz nedenleri (19)

2.4. FİZYOPATOLOJİ

Mezenterik kan akımı üç yolla kontrol edilir.

a) İntrensek kontrol: Barsağın kan akımı ve oksijen ihtiyacını karşılamak için, doku oksijenasyon ve arteriolar transmural basınç değişikliklerine cevap olarak gelişen kontrol mekanizmasıdır.

b) Nörolojik kontrol: Splanjik sinirlerden çıkan sempatik uyarılarla, mezenterik arter ve arteriollerde vazokonstriksiyon oluşur (19).

c) Hümorale kontrol: Alfa adrenerjik ajanlar, digital ilaçlar, anjiotensin-II, vazopressin ve prostaglandin F₂ vazokonstriksiyon yaparken, beta adrenerjik ajanlar, prostaglandin E₁, kolesistokinin, gastrin ve glukagon ise vazodilatasyona neden olurlar (19,34).

Mezenterik damarların kan akımındaki ani azalma sonucu barsakta akut iske mi gelişmektedir. İske miyi arterlerdeki vazospazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma başlatır. Tıkanmanın sonrasında barsak kanlanması ilk 6 saat içerisinde lokal ve hü morale mekanizmalarla idame ettirilebilir. Normal koşullarda oksijen, mevcut mezenterik kapillerler tarafından karşılanabildiği için barsaklar mezenterik kan akımında %75 oranında ki bir azalmaya 12 saat süreyle ışık mikroskobunda saptanabilecek bir değ işi kliğ e yol açmaksızın dayanabilirler (34-36). Tıkanma devam eder ve bu kritik süre aşı lırsa barsakların perfüzyon basıncı düş er ve tıkanıklık ortadan kaldırıl sa bile refleks vazokonstriksiyona bağı lı olarak ilerleyici bir iske mi geliş ir. Epitel disfonksiyonundan dolayı kapiller permeabilite artar. Kan akımı kritik bir düzeyin altına indiğ inde mukozadan serozaya doğru yönelim gösteren hü cre ö lümü süreci baş lar, epitel hü crelerde villöz atrofi baş lar. Oluş an mukozal nekroz, ülserasyona dönüşür. İske mi devam ettiğ inde, submukoza ve muskularis proprianın infarktı transmural nekrozla sonuçlanır.

Kısa süreli iskemilerde doku yaralanmasının çoğ u reperfüzyon sırasında gerçekleşmektedir (34). Eğ er iskemik olay, erken aşamada geriye dö ndürülebilirse, epitel rejenere olur ve barsak yapısal ve işlevsel olarak normale dö ner (19,34-36).

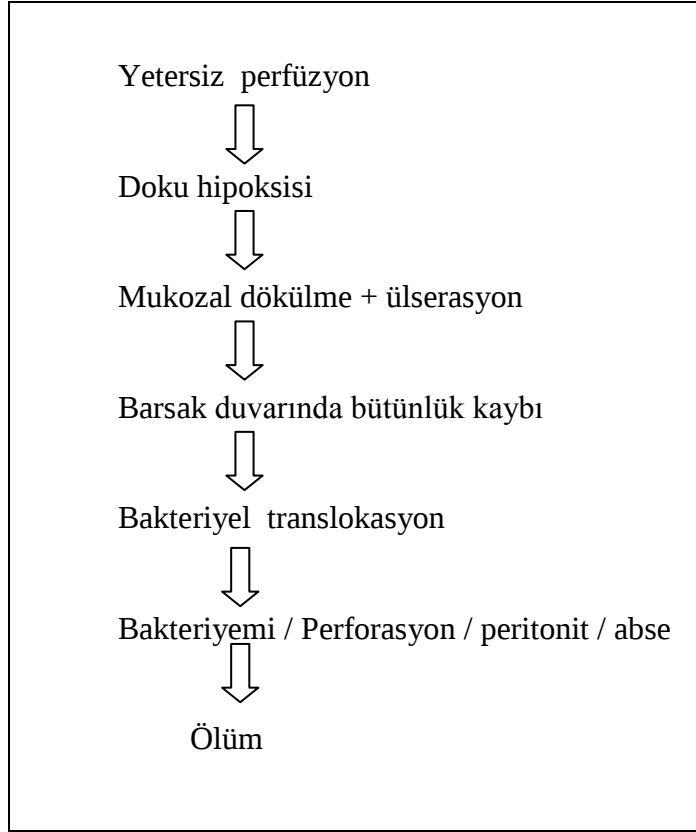
2.4.1. İske mik Reperfüzyon ve Oksidatif hasar

İske mi, kan akımının hü cresel fonksiyonları karşılamadaki yetersiz kalması durumudur. İske mi sırasında hü cresel enerji depolarının tükenmesi sonucunda iskemik kaskat olarak bilinen olaylar zinciri başlamaktadır. İske mik dokunun reperfüzyonu yani kesilen kan akımının tekrar sağlanması durumunda bir yandan iske mi sırasında kaybolan bazı fonksiyonların geri gelmesi sağlanır. Diğ er yandan ani ve fazla miktardaki oksijen ve dolaşımdaki kan elemanlarının iskemik dokularda özellikle serbest oksijen radikalleri ile daha ileri hasarlara yol açmaktadır (37).

Reperfüzyon, artmış kapiller permeabilite yolu ile interstisyel ö dem ve lü minal sıvı birikimine yol açar. Hasara uğ ramış intestinal mikrosirkülasyon, suya

olduğu gibi bakterilere karşı da direncini kaybeder ve böylece bakteriyel translokasyon, endotoksemi veya bakteriyemi meydana gelir. Bu bakteriyel translokasyon, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, erişkin solunum sıkıntısı sendromu ve kardiyak disfonksiyon gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Akut intestinal iskeminin kötü prognozu bu sepsis benzeri sistemik cevapların sebep olduğu multipl organ yetmezliği ile yakından ilişkilidir.

Reperfüzyon hasarı AMİ'nin bir sonucudur. İskemi sırasında, noniskemik dokuda predominant olarak bulunan ksantin dehidrogenaz, irreversibl olarak ksantin oksidaza dönüşür. Bu enzim aracılığıyla reperfüze barsakta aktive nötrofiller moleküler oksijenden süperoksid (O_2^-), peroksid (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH^-) gibi toksik oksijen serbest radikalleri ortaya çıkarır. İskemik dokularda serbest oksijen radikallerinin üretimi için intraselüler mekanizmalar tümüyle aktive olur. Ancak oksijen olmadığından fonksiyonsuzdurlar. Kan akımının düzelmesi ve oksijen sağlanması ile birlikte, büyük miktarda serbest oksijen radikali oluşur. Bu radikaller hücre membranında bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu yoluyla hücre hasarına neden olurlar. Bu oksijen metabolitleri ve nötrofil enzimleri aynı zamanda vasküler endotele doğrudan ve dolaylı hasar yoluyla, çevre dokularda ve uzak organlarda ciddi hasara yol açar. Mezenterik endoteliumda bulunan yüksek konsantrasyondaki ksantin dehidrogenazın bağırsağın reperfüzyon hasarına uğrama eğiliminde olmasının nedenlerinden biri olduğu ileri sürülmüştür (10). Reperfüzyon hasarı ilerlemesi tablo 3'de gösterilmiştir.



Tablo 3: Reperfüzyon hasarı ilerlemesi

2.4.2. Serbest oksijen radikallerine karşı antioksidan savunma

Organizmada, serbest oksijen radikalının hasar oluşturuca etkilerine karşı antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Normal koşullarda bu toksik türlerin hasar oluşturuca etkileri antioksidanlarla sınırlanmaktadır. Böylece oksidatif hasara bağlı olarak ortaya çıkan doku hasarı en aza indirilmektedir. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki hassas denge korunmadığı takdirde, hücre hasarına kadar giden bir çok patolojik değişiklik ortaya çıkar . Antioksidanlar doğrudan etkiyle oksidanları inaktif hale getirebilirler (38-40). Bilinen endojen antioksidanlar ve işlevleri aşağıda belirtilmiştir. Antioksidan ve işlevleri tablo 4'de gösterilmiştir.

Antioksidanlar	İşlevi
Sitokrom oksidaz	Süperoksit nötralizanı
SOD Süperoksiti	H ₂ O ₂ 'ye çevirir
Katalaz	Peroksit nötralizanı
GPx	Lipit peroksidasyon ürünleri indirger
GSH-redüktaz	Disülfidleri indirger
α - tokoferol	Peroksidasyonu azaltır
β - karoten	Peroksil temizleyicisi
Glutatyon	Tripeptit Rredoks substratı
Ürik asit	Hidroksil toplar, Vit C'yi korur
Sistein	Organik bileşikleri indirger
Albumin	Serbest radikal giderici
Bilirubin	Zincir kırıcı antioksidan
Seruloplazmin	Süperoksiti H ₂ O ₂ 'ye çevirir
Transferrin	Demir iyonlarını bağlar
Laktoferrin	Demir iyonlarını bağlar
Ferritin	Doku demiri bağlayıcısı
Askorbik asit	Vit E'yi rejenere eder

Tablo 4 Antioksidanlar ve işlevleri

2.4.2.1. Likopen

Önemli bir karotenoid olan likopen en fazla domates (*Lycopersicum esculentum*)'te olmak üzere karpuz, pembe greyfurt gibi meyve ve sebzelerde bulunur (41-42). Karotenoidler, en önemli kaynağı bitkiler olan doğal olarak görülen pigmentlerin geniş oranda dağılmış bir grubudur. Genellikle kırmızı, sarı ve turuncu renklidir. Karotenoidler, bitkilerin fotosentezi için ışık toplama, özellikle de yıkıcı fotoooksidasyona karşı koruyucu olarak gereklidir. Karotenoidler, çoğu ticari gıda maddelerine kimyasal sentezle üretilen saf bileşikler ya da doğal ekstraktlar şeklinde renklendirici olarak ilave edilirler (43).

İnsanlar tarafından bitkisel besinlerle alınan karotenoidler, A-Vitamini prekürsörü olarak görev yaparlar. Bunların başlıcaları α -karoten, β -karoten ve β -kriptoksantindir. En fazla bulunan ve en etkili olanı β -karotendir. β -karoten, vitamin A prekürsörü olma özelliği yanında biyolojik önemi lipid antioksidanı olması ve özellikle single oksijenleri olmak üzere serbest radikalleri nötralize etmesidir (44).

Karotenoidler insan sağlığı için çok önemlidirler (45). Karotenoidlerin özellikleri ve fonksiyonları onların kimyasal yapısına bağlıdır. Fotosentezde olduğu gibi enerji transfer reaksiyonlarında en önemli faktörün özellikle tekli ve konjuge çift bağlı bir sistemle 40 karbonluk ünitenin ($C=C$) kuyruk kuyruğa bağlanması ile şekillenen tetraterpen yapısında uzamalarının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Molekölün bu özelliği singlet oksijen (O_2) toplamalarına izin verir. Karotenoidlerin bu radikal toplama özellikleri sayesinde, çoğu epidemiyolojik çalışmalarda, malignite, kalp rahatsızlıkları, dejeneratif göz hastalıkları gibi ciddi rahatsızlıklara karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (41,46-50).

Likopen kimyasal olarak 11 konjuge ve 2 konjuge olmayan olmak üzere toplam 13 çift bağ içeren, siklik olmayan ve beta iyonon halkası içermediği için A vitamini aktivitesinden yoksun bir karotenoiddir. Lineer hidrokarbon yapısı sayesinde yağlı bölgelerde bulunma şansı da artar. Bundan dolayı likopen, insan vücudunda en çok serumun düşük yoğunluklu (LDL) ve çok düşük yoğunluklu (VLDL) lipoprotein fraksiyonların ile böbrek üstü bezleri, testisler, karaciğer ve prostat bezinde bulunur (51).

En güçlü antioksidanlardan olan likopenin, hücrenin kritik öneme sahip biyomolekülleri olan lipitler, lipoproteinler ve DNA'yı oksidasyona karşı koruyarak kanser ve ateroskleroza önleyici etkisinin olduğuna inanılmaktadır (52).

Likopen, antioksidan özelliğinin yanı sıra apoptozis özelliğinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF-BB) aracılığıyla tümör hücrelerinin otokrin büyümesini ve dermal fibroblast kemotaksisini uyararak ve tümör anjiyogenezinde mitojen etki oluşturarak antikanserojen ve antimetastatik etkileri olan bir karotenoiddir (53-64).

Ayrıca likopenin belirgin antioksidan etkinliği ve reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisi miyokard, testis ve beyin üzerine yapılan iskemi reperfüzyon çalışmalarında gösterilmiştir (7-9).

2.4.3. Normal Barsak Florası ve İmmünolojik Savunma

Yetişkinlerin kolon florasında 400-500 tür bakteri mevcuttur. Gastrointestinal kanalda ince barsak içerisinde 10^2 - 10^3 /gr bakteri varken ileumun son kısmında ve kalın barsakta 10^{12} - 10^{13} /gr mikroorganizma bulunmaktadır (65-67). Barsak florasında bulunan bakteriler tablo 5'de gösterilmiştir.

MİDE 0-1000 bakteri/ml Lactobacillus Streptokok Stafilokok	İLEUM 1000- 10^4 bakteri/ml Enterobacteria Bacteroides Bifidobacterium Lactobacillus Streptokok Stafilokok Clastridium
DUODENUM-JEJUNUM 100-100,000 bakteri/ml Enterobacteri Stafilokok Streptokok Lactobacillus Bifidobacterium Maya	KALIN BARSAK 10^{20} - 10^{22} Bakteri/ml Enterobacteri (E.Coli) Bifidobakterim Bacteroides Eubacterium Peptostreptokok Lactobacillus Streptokok Fusobacterium Clastridium Maya

Tablo 5 . Sindirim sisitemindeki bakterilerin dağılımı

Barsak bariyerinden enterik bakteri translokasyonu, inflamatuvar immün yanıtın katılımı ile çoklu organ hasarı ve sepsis gelişimine katkıda bulunur. İntestinal bakterilerce oluşturulan endotoksin mezenterik doku içine transmigre olarak bu yanıtı aracılık eder. Histolojik olarak stresin oluşturduğu mukozal lezyonlar villuslardan aşağı doğru hatta epitelyumdan lamina propriaya kadar uzanır. İntestinal lümeninden mezenterik dokulara bakteri translokasyonu, azalmış immünkapasite ve mezenterik, sistemik dokuda artmış bakteri türü ile ilişkilidir. Nonimmünolojik ve immünolojik savunma aşağıda özetlenmiştir.

1. Nonimmünolojik Savunma

Mikrobiyal; (kontakt inhibisyon, kolonizasyon direnci) ve mekanik; (tükürük sekresyonu, peristaltizm, mukus tabaka (bakteri adheransını önler), epitelyal bariyer, desküamasyon (bakteri kolonizasyonu lümene atılır)).

2. İmmünolojik Savunma

a. “Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT)” mucosal associated lymphoid tissue (MALT) için antijenik örneklem yeri olarak önemli rol oynar. GALT içerisinde önemli koruyucu yapılar bulunmaktadır. (Peyer plakları, apendiks, mezenterik lenf nodları, soliter lenfoid nodüller, intraepitelyal lenfositler, lamina propria lenfositleri).

b. MALT

c. Sekretuar IgA (sIgA)

Barsak mukozasının %25’i lenfoid dokudur ve immünsekretuar hücrelerin %75’i barsakta bulunur. Sekretuar IgA barsak lamina propria hücrelerinden salgılanır. Vücudun IgA üretiminin çoğu intestin tarafından gerçekleştirilir. Kritik hastanın intesitinde sıklıkla kolonize olan gram-negatif bakteriler mukozal epitelyal hücrelere güçlü bir şekilde adhere olma yeteneğine sahiptir. Bakteriyel adheransın IgA aracılıklı inhibisyonu olasılıkla enteral nütrisyon sırasında translokasyonun önlenmesinde en önemli mekanizmadır. IgA eksikliği veya yokluğunda IL-6, IL-8 salınımı ve permeabilite artışı olur. Total parenteral nütrisyon ve elementel diyetler kolesistokinini ve dolayısı ile IgA sekresyonunu azaltır (16-18).

Bu bakterilerin çoğu konakçı ile kommensal yaşam şekliyle varlıklarını devam ettirirler. Kommensal bakteriler sindirim kanalının lümenini geçmezler.

Kommensal bakterilerin epitelyal hücre proliferasyonunda etkili oldukları ve barsak epitel hücrelerinden proinflamatuvar kimyasalların oluşumuna neden oldukları bildirilmiştir. Sindirim kanalı mukozası epitel, bağ dokusu (lamina propria) ve GALT (gut-associated lymphoid tissues)'dan oluşan bir sistem ile kommensal bakterileri kontrol altında tutmaktadır. Sekrete edilen IgA antikorları, kommensal bakterilerin mukozal bariyeri aşıp geçmesine izin vermez. IgA antikor aracılıklı immun cevap, kommensal antijenlerin GALT'daki dentritik hücreler (DC) aracılığı ile B hücrelerine sunulması ile oluşmaktadır. Gastrointestinal kanalda devamlı ve bol miktarda yaklaşık günde 5 gram IgA üretilmektedir. IgA özellikle kommensal bakteri ve diyet antijenlerine bağlanır. Genel olarak GALT'daki antijenik uyarının, IgA+ lenfoblastların lamina propriaya yerleşmesine, orada plazma hücrelerine differansiye olarak IgA sekresyonuna yol açtığı kabul edilir. Mezenterik lenf nodları IgA antikorların oluşumu için indüklemeye bölgesi olarak yer almakta olup burada kommensal bakterilerin mukozal fagositler tarafından parçalanması kolaylaşmaktadır. Dentritik hücreler mikroplara ait antijenik peptidleri, lokal olarak GALT'da B ve T lenfositlerine veya submukozayı drene eden lenf nodlarında kommensal mikrobial antijenlerin B-hücrelerine sunumu kommensal spesifik IgA yanıtını tetikler. Bu kommensal bakterilerin mukozadan sistemik dolaşıma geçmesini ve sistemik inflamatuvar yanıtın oluşmasına engel olur (68).

2.4.3.1. Bakteriyel Translokasyon

Bakteriyel translokasyon (BT) terimi, mikroorganizmaların ve bunların ürünlerinin barsak lümeninden transepitelyal olarak ekstralümenal bölgelere geçişini ifade eder (69). Barsak lümenindeki bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalar ve bunların ürettiği endotoksin vb. maddeler barsak bariyerini geçerek mezenter lenf nodlarına ve portal-sistemik dolaşıma ulaşırlar. Yapılan çalışmalarda sepsiste, yanıklarda, major travmada, iskemik hastalıklarda bakteriyel translokasyonun gerçekleştiği gösterilmiştir (69).

BT oluşumunu kolaylaştıran başlıca faktörler; lümendeki patojen mikrobiyal sayısındaki artış, epitelyal hasarlanma, azalmış kan akımı ve oksijen sunumu ve immünsupresif ilaçlardır. Bu durumlarda mikroorganizmalar, makrofajlar (barsak antijenlerinin uzaklaştırılması), direkt olarak epitel hücreleri (transselüler) ya da

epiteldeki ülserasyonlar aracılığıyla (paraselüler), lenfatik ve portal sistem yolunu kullanarak sistemik dolaşıma geçerek sepsis ve multiorgan yetmezliğine yol açan kaskatı başlatırlar (69,70).

Bakteriyel translokasyona uğrayan en sık mikroorganizmalar: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, Koagülaz negatif staphylococcus, *Staphylococcus aureus*, *Basillus spp.* , *Coryneforms*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Laktobasillus* olarak sıralanır (71).

Bakteriyel translokasyon oluşmasında, barsak florasında değişme, bakterilerin ve endotoksinlerin immün direnci kırması ve barsak mukoza bariyerinin bozulması en önemli mekanizmalardır (72).

Bakteriyel translokasyon, immün sistem üzerine etkisini üç yolla gösterir (73).

1) GALT yoluyla :T hücre supresyonu, B hücre azalması, mukozal sekretuar IgA azalması

2) Portal yolla : Kupffer hücresi fonksiyonunun baskılanması

3)Sistemik yolla:Makrofaj-lenfosit fonksiyonunun baskılanması

Özellikle GALT yoluyla B hücre sayısındaki azalma sekretuar IgA azalmasına yol açar. Sekretuar IgA barsak lümeni içinde bakteri-endotoksininin epitele tutunmasını engelleyerek bakteriyel translokasyona engel olmaktadır (74,75).

2.5. KLİNİK BULGULAR

Akut mezenterik iskemi tanı konulmada zorluk çekilen hastalıklardan biridir (76). Risk faktörlerini taşıyan hastalarda, ani başlayan ciddi karın ağrısı, beraberinde abdominal distansiyon ve nedeni açıklanamayan asidoz varlığında AMİ'den şüphelenilmelidir (19). Karın ağrısı olguların hepsinde mevcuttur. Ağrı tipik olarak diffüz ve periumblikaldır, fakat epigastriumda, suprapubik bölgede ve sağ alt kadranda da kendini gösterebilir. Ağrı akut trombozda ve embolide başlangıçta intestinal spazm nedeni ile kolik tarzındadır, zamanla doku nekrozunun gelişmesi ile sürekli bir hal alır. Olguların %50'sinde kusma, %25'inde ise diyare mevcuttur.

Şiddetli abdominal ağrı ve huzursuzluğa rağmen fizik muayenede akut batın belirtilerinin görülmemesi erken visseral iskemide karakteristiktir.

Başlangıçta batın palpasyonda hafif hassas olup barsak sesleri mevcuttur. İskemi ilerledikçe batında defans gelişmeye başlar ve barsak seslerinde azalma olur. Dışkıda gizli kan ve zamanla kanlı diare görülebilir. Lökositöz başlangıçtan itibaren mevcuttur ve nekrozun ilerlemesi ile dramatik olarak artar. SMA embolisinde abdominal ağrının başlangıcı genelde birdenbire olur buna karşın akut trombozda ağrının başlangıcı sinsidir ve fazla dramatik olmayan başlangıçtan dolayı tanıda gecikmeler olabilir. Akut mezenterik iskemi, divertikülit ve akut apandisit gibi akut batın bulguları veren hastalıklara göre daha nadir görülmektedir. Bu nedenle tanısı ilk anda akla gelmemektedir. 50 yaş üzeri, aritmi, aterosklerotik kalp hastalığı, kronik konjestif kalp hastalığı ve daha evvel geçirilmiş emboli anamnezi olan hastalarda AMİ'den şüphe edilmelidir (77-80).

2.6. TANI

Akut mezenterik iskemi tanısı koymada erken dönemde güçlükler çekilmektedir. Özellikle açıklanamayan karın ağrıları ve kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda mutlaka AMİ düşünülmelidir. Fizik muayene ile uyumlu olmayan karın ağrısının varlığı AMİ için bir ipucu olabilir (22,76). AMİ'de tanı ve operasyonda gecikmeden dolayı mortalite oranı (%67) nispeten yüksektir (81). Tanıda radyolojik olarak en yararlı testler renkli doppler USG ve anjiyografidir. Barsak nekrozunun belirlenmesi için yapılan, düz karın grafisi ve renkli doppler USG'yi karşılaştıran bir çalışmada, karın grafisinin nekrotik barsağın incelenmesinde %40'luk hassasiyete sahip olduğu belirtilmişken, renkli doppler ultrasonografinin hassasiyetini %100 olarak bulmuşlardır (82). Diğer bir çalışmada ise intestinal iskemi nedeniyle operasyon geçirmiş 64 hastadan 12'sine anjiyografi ile 14'üne bilgisayarlı tomografiyle operasyon öncesi tanı konabilmiş, 38 hastada ise AMİ tanısı operasyon esnasında konulmuştur (81).

Başlangıçta ateş, nabız ve kan basıncı gibi vital bulgular normal iken, iskemi ilerledikçe ateş, hipotansiyon ve taşikardi gözlenir. Erken tanı ve operasyon bu hastalıkta hayati öneme sahip olmasına rağmen erken dönemde tanı koyduracak spesifik bir test yoktur. Karın muayene bulguları belirsiz olan her hastada AMİ' den

şüphelenilmelidir. AMİ' de erken tanı, müdahalede başarı oranını arttırdığından çok önemlidir (83-85).

Direkt karın grafileri özellikle diğer karın ağrısı nedenlerinin ekarte edilmesinde kullanılmaktadır (12). Doppler ultrasonografi, SMA veya çölyak aksis proksimal stenozlarını veya komplet oklüzyonunu yüksek özgüllük (%92–100) ancak rölatif olarak düşük duyarlılık (%70–89) ile gösterir. Anjiyografi; akut mezenter arter oklüzyonu şüphesinde erken dönemde uygulanması gereken en önemli tanı yöntemidir. AMİ'nin tanısında ve tedavisinde temel yöntem anjiyografidir. Anjiyografi emboli, trombüs, spazm mevcutduyetinin, mezenterik akımın olup olmadığını ve operasyonda ne yapılacağını gösterir (84-86). Doğru sonuç için hasta normovolemik olmalıdır. Erken anjiyografide yanlış negatiflik oranı yüksektir (87).

Erken anjiyografide NOMİ için 4 tanı kriteri vardır;

a), Mezenterik arkusun spazmı

b) Süperior mezenterik arterde dallarında sosis dizisi görünümlü genişleme ve daralmalar

c) Süperior mezenterik arterde dallarının çıkışında darlık

d) Duvar içi damarların doluşunda bozukluktur (19,22,34).

Bilgisayarlı tomografi erken dönemde tanı koydurucu değildir. Barsak duvar kalınlığında artma, içi sıvı dolu dilate barsak ansları, mezenterde ödem, mezenterik venlerin dolgunlaşması ve asit bilgisayarlı tomografinin nonspesifik bulgularıdır. Spesifik bulgular arasında ise barsak duvarı içinde hava bulunması ve mezenterik ven veya portal ven içinde hava bulunması sayılabilir (19,78). Spesifik bulgular geç döneme aittir ve barsakta gelişen transmural nekrozu yansıtmaktadır. Tanı yöntemlerinin yeterli olmadığı merkezlerde tanı aşamasında parasentez yapılırsa seröanginoz bir sıvı varlığı görülür. Barsak dokusunun canlılığını izlemek için diagnostik periton lavajı (DPL) ve tanısal laparoskopi yapılabilir (22,88). Laparoskopi, anjiyografi kontrendike olduğunda yararlı olabilir. Ancak seroza hala normal görünümdeyken gelişmiş olan mukozal nekrozu (erken dönem) atlayabilir. Ayrıca AMİ'den şüphelenilen hastalarda laparoskopinin zararlı olduğu durumlar olabilir çünkü intraperitoneal basınç 20 mm Hg'yi aştığında SMA'nın kan akımı azalmaktadır (19).

2.6.1. Laboratuvar Testleri

Hastalığın ilk safhasında lökositoz dışında laboratuvar bulgusu yoktur. İlerleyen saatlerde 20,000'lere varan lökositoz, hemokonsantrasyon ve ateş vardır. Serumda aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT), laktat dehidrojenaz (LDH), amilaz ve kreatin kinaz (CK) yükselir. Metabolik asidoz sıklıkla AMİ'ye eşlik edip, hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha da belirgin bir hal alır (26). Böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, bilirubin düzeylerinde artış, laktik asidoz ve potasyum seviyelerinde yükselme laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Serumda ve peritoneal sıvıda inorganik fosfor düzeyinde artış irreversibl iskemi bulgusudur. Fakat normal değerleri iskemiye ekarte ettirmemektedir (89).

2.7. TEDAVİ

Akut mezenterik iskemi tanısı konduğunda, ilk yapılması gereken sıvı-elektrolit balansının sağlanması, sıvı açığının kapatılması ve asidozun düzeltilmesidir. Barsak iskemisi, bakteriyel translokasyon ve sepsise yol açtığı için geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Moniterize edilen hastara santral kateterizasyon uygulanır. Nazogastrik ve foley sonda takılır. Tanı konur konmaz trombüsün dokuda ilerlemesini önlemek için sistemik heparinizasyon başlanır. Akut arteriyel olguların çoğunda cerrahi girişim kaçınılmazdır. Genel prensip önceliğin mezenterik akımın yeniden sağlanmasına yönelik olmalıdır. Barsak duvarının beslenmesi sağlanarak daha kısa bir segment rezeke edilir. Ancak perfore olmuş ve çok ciddi doku ölümünün izlendiği segmentler süratle rezeke edilerek toksik kaynağın daha fazla vücutta kalmasına izin verilmemelidir. Tıkanma nedeni emboli ise SMA'e transvers bir kesi yapılarak fogarty kateteri ile embolektomi gerçekleştirilir. Yeniden kanlanma sağlandıktan sonra barsak renginin ve mezenterik arterdeki nabızın geri dönmesi önemli olup tek başına yeterli değildir. Çoğu vakada 24-36 saat sonra hem geri kalan barsakların canlılığını ve hemde sağlıklı bir anastomoz yapılabilirliğini değerlendirmek açısından "second-look" girişimi önerilmektedir. Ameliyatta belkide en önemli aşama yeniden kanlanma sonrası

barsak canlılığının saptanmasıdır. Serozada renk değişikliği ve barsak peristaltizminin varlığı önemli ancak kesin olmayan parametrelerdir. Mezenterik arkusta elle nabızın alınması ve doppler ile nabız sinyalinin alınması önemli bulgulardır. Ameliyat sonrası rutin olarak antikoagülan tedavi uygulanan tek iskemik barsak hastalığı mezenterik venöz trombozudur. Çünkü tekrarlama olasılığı sıktır (22,34).

2.8. PROGNOZ

AMİ'nin morbidite ve mortalite oranları %50–70 düzeyindedir (22). Yaşam oranını belirleyen en önemli faktör, barsak nekrozu ve peritonit gelişmeden önce tanının konmasıdır. Prognozu etkileyen en önemli faktör iskemi süresinin uzunluğu ve yapılan barsak rezeksiyonlarının genişliğidir. Peritoneal bulgular gelişmeden önce, anjiyografi ile erken tanı konabilirse sağkalım %90'ların üzerine çıkar. İlk 12-24 saat içinde tanı konan hastalarda yaşam şansı %60 iken, 24 saatten sonra oran %30'a düşmektedir. Ölüm nedenleri geniş barsak nekrozu, rekürren süperior mezenterik arter embolisi veya trombozu, diğer alanlara emboli, kardiopulmoner yetmezlik ve intestinal hemorajidir (88). Tüm bulgular AMİ'nin prognozunun yüksek oranda mortal seyrettiğini gösterir. Mortalitenin bu denli yüksek olmasından dolayı zaman içerisinde erken tanı ve tedaviye götürecek laboratuvar bulguları ve görüntüleme teknikleri ile ilgili birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulundan (HAYEK) onay alındı. Deneyler Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma merkezinde yapıldı. Çalışma süresince tüm hayvanlar 12 saatlik zaman dilimlerinde aydınlık-karanlık döngüsünde tutuldu, suya ve yiyeceğe serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı. Deney için 28 adet 250–300 gr ağırlığında Wistar albino dişi rat kullanıldı. Gruplar randomize edildi ve her bir grupta 7 adet rat olacak şekilde sham grubu, kontrol, geçici mezenter iskemi öncesi likopen verilen ve geçici mezenter iskemi sonrası likopen verilen olarak dört grup oluşturuldu. Genel anestezi, 50 mg/kg intramusküler ketamin (Ketalar; Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul -Türkiye) ve 10 mg/kg kslazin (Rompun; Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. İstanbul - Türkiye) kullanılarak sağlandı. Cerrahi işlem, steril koşullarda ve orta hat kesisi ile yapıldı. Her grupta aşağıdaki işlemler uygulandı.

1.grup (sham): Süperior mezenterik arter (SMA) posteriorundan oklüzyon yapılacak gibi geçildi. Ardından batin kapatıldı. Postoperatif 12. saatte intrakardiyak kan alınarak denekler sakrifiye edildi. Kültür amacıyla periton sürüntüsü, ince barsak lenf nodu örnekleri alındı.

2.grup (kontrol): Operasyonda SMA 3/0 ipekle askıya alınarak 30 dakikalık geçici oklüzyon yapıldı. Ardından batin kapatıldı. Postoperatif 12. saatte intrakardiyak kan alınarak denekler sakrifiye edildi. Kültür amacıyla periton sürüntüsü, ince barsak lenf nodu örnekleri alındı.

3.grup (L-pre): Deneklere operasyondan 12 saat önce gavaj ile 0,4 mg/kg likopen verildi. Operasyonda SMA'da 30 dakikalık geçici oklüzyon yapıldı. Ardından batin kapatıldı. Postoperatif 12. saatte intrakardiyak kan alınarak denekler sakrifiye edildi. Kültür amacıyla periton sürüntüsü, ince barsak lenf nodu örnekleri alındı.

4.grup(L-post): Operasyonda SMA'da 30 dakikalık geçici oklüzyon yapıldı. Ardından batin kapatıldı. Postoperatif 1. saatte gavaj ile 0,4 mg/kg likopen verilip 12. saatte intrakardiyak kan alınarak denekler sakrifiye edildi. Kültür amacıyla periton sürüntüsü, ince barsak lenf nodu örnekleri alındı.

3.1. Histopatolojik İnceleme

Terminal ileumdan alınan doku örnekleri % 10'luk formaldehitte tespit edildi. Doku takibi aşamasında dokular dereceli alkollerden geçirilerek dehidrate edildikten sonra, ksilende şeffaflaştırıldı ve parafin bloklara gömüldü. 5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve H&E ile boyandı.

Makroskopik ve mikroskopik değerlendirmeler, histopatolog tarafından körleme usulü yapıldı. İskemiye bağlı morfolojik değişikliklerin skorlanmasında Caplan ve ark. tarafından tarif edilen skorlama sisteminin minimal modifikasyonu kullanıldı (90). Bu skorlama sistemine göre iskemik hasar 6 ayrı kategoride değerlendirildi. Buna göre:

Grade 0; Normal mukozal villuslar.

Grade 1; Yüzey epitelinde minimal hidropik dejenerasyon

Grade 2; Yüzeyel villus epitel apeksinde minimal nekroz

Grade 3; Villuslarda masif epitelial dökülme, villus uçlarında çıplaklaşma.

Grade 4; Villuslarda belirgin dejenerasyon, tam kat mukozal nekroz

Grade 5; Transmural nekroz.

3.2. Histopatolojik İnceleme

Parafin bloklardan 5 mikronluk kesitler alındı. Ksilende 3 dk. bekletildi. Ardarda %100-%95-%80-%75'lik alkol solusyonlarında ikişer dakika bekletildi. PBS'de 5 dk. bekletildi. Citrat Buffer solusyonda mikrodalgada (600-450-300-150 W) toplam 20 dk. kaynatıldı. 20 dk. soğutmaya bırakıldı. Daha sonra distile su ve PBS solusyonunda yıkandı. Blocking buffer A solusyonda 1 saat bekletildi. Daha sonra anti-rat IgA antikoru (Abbiotec, 0,1 mg, Cat. No. 250842) blocking buffer A solusyonunda dilüe edilerek damlatıldı ve bir gece +4 °C 'de buzdolabında inkübe edildi. Daha sonra sekonder antikor damlatılarak 1 saat oda sıcaklığında bekletildi.

Sonrasında DAB solusyonu ile 5 dk. işaretlenen dokular, bidistile suyla yıkandıktan sonra Mayer's Hematoksilen ile 1 dk. Çekirdek boyaması yapıp yıkandı. Hızlıca %70-80-100 'lük alkollerden geçirilerek dehidrate edildi. Hazırlanan kesitler histopatolog tarafından mukozal IgA boyanma yoğunluğu açısından körleme usulü, kalitatif olarak sınıflandırıldı. Buna göre:

Grade 1: Mukoza ve lümende çok az sekreatuar IgA boyanması yada boyanma yok

Grade 2: Mukoza ve lümende hafif yoğunlukta IgA boyanması

Grade 3: Mukoza ve lümende orta yoğunlukta IgA boyanması

Grade 4: Mukoza ve lümende çok yoğun IgA boyanması

3.3. Biyokimyasal İnceleme

Deneklerden elde edilen kan örnekleri antikoagülan olarak K3EDTA içeren tüplere (Becton Dickinson, New Jersey, ABD) konuldu. Daha sonra 4500Xg (savurma gücü)'de 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazma -80 derecede çalışma gününe kadar bekletildi. Aşamalı olarak çözödürölen plazma uygun laboratuvar metodlarıyla AST, ALT, GGT, LDH, CK değerleri öölöüldü.

3.4. Mikrobilolojik İnceleme

Kan ve doku öörnekleri alınmadan öönce steril bir eküvyon ile peritoneal kaviteden köültür için süröüntü alındı.

Kan köültürü için Bactec Plus Anaerobic F (Becton Dickinson, Maryland, US) ve Bactec Plus Peds Plus F (Becton Dickinson, Maryland, US) otomatize köültür sistemi kullanıldı ve her denek için bir aerop bir de anaerop köültür şişesine ayrı ayrı 3-10'ar ml kan inoküle edildi. Üreme olduğu belirlenen şişelerden subköültür yapılarak uygun ve gerekli aerop ve anaerop koşullar sağlandı. Yukarıda belirtilen bakteri tanımlama prosedürleri uygulandı. Kan köültürleri için yedi günlük inkübasyon süresi beklendi. Bu süre içinde üreme sinyali vermeyen öörnekler Gram boyalı preparatları yapıldıktan ve %5 koyun kanlı agar besiyerlerine pasajlanıp üreme olmadığı doğrulandıktan sonra sonuç "negatif" olarak kabul edildi.

Alınan süröüntü öörnekleri deney şartlarına bağlı olası bakteriyel kontaminasyonun belirlenmesi amacıyla Kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekildi ve 24-48 saat süre ile 37 °C 'de inkübasyona bırakıldı (91,92). Daha sonra alınan 2 adet mezenter lenf nodu steril koşullarda alınarak tartıldı ve birisi 1 ml tiyoglikolatlı buyyon içinde diğeri 1 ml triptik soya buyyon içinde laboratuvara transfer edildi. Dokular steril cam boncuk yöntemiyle homojenize edildi. Alınan öörnekler hızlı bir

şekilde işlendi ve ekimleri yapıldı. Aerop kültürler için örnekler %5 kanlı agar ve EMB agara ekilerek 37 °C'de 24-48 saat inkübe edildi. Anaerop örnekler kanlı, EMB ve Schaedler besiyerine (Oxoid, İngiltere) ekildi. Ekimler anaerop kavanoz içinde 37°C'de 72 saat inkübe edildi. Anaerop ortam, Anaerob indiktor (bioMérieux, Fransa) ile takibi yapılarak, gaz kitleri ve sistemleriyle (GENbag, bioMérieux, Fransa) sağlandı.

Aerop ve anaerop kültürlerde üreme olan petrilerdeki koloniler bakterilerin boyanma ve morfolojik özelliklerini değerlendirmek için Gram yöntemiyle boyandı. Besiyerlerinde üreyen bakteri koloni sayıları kaydedildi. İdentifikasyon için standart mikrobiyolojik yöntemlerin (katalaz, koagülaz, oksidaz testleri) yanı sıra Phoenix (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Spark, Md, USA) otomatize sistemi ve API 20A (bioMérieux, Fransa) kullanıldı (93). Aerotolerans kontrolü için kanlı besiyerine pasaj yapılarak, aerop ortamda 24 saat 37 °C'de inkübe edildi.

Üreme saptanan dokularda bakteriyel translokasyon indeksi olarak, doku gramı başına düşen mikroorganizma sayısını hesaplamak için şu formül kullanıldı: Doku başına düşen koloni sayısı (kob/g) = [Koloni sayısı (kob) x Sulandırım değeri x 10] / [Doku ağırlığı] (93).

Peritoneal sürüntü, kan ve mezenter lenf nodları mikrobiyoloji analizi üreme olması pozitif, üreme olmaması negatif olacak şekilde istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.5. İstatistiksel İnceleme

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grupların genel olarak karşılaştırılmalarında P<0,05 anlamlı olarak kabul edildi. Gruplararası ikili karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi ile yapıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafiklerle gösterildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda randomizasyon sonucu oluşturulan üç gruptaki 21 rat, gereç ve yöntemde tanımlanan deney prosedürüne uygun işlemlere tabii tutulduktan sonra takibe alındılar. Tüm gruplardaki ratların tamamı deney süresince yaşamış olup mortalite gözlenmemiştir.

4.1. Biyokimyasal değerlendirme

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=7)	Grup 3 (n=7)	Grup 4 (n=7)	p
AST	445 [310,3 – 835,8]	513 [469,5 – 651,3]	561 [423 – 682]	523,5 [476,5 – 682,3]	0,733
ALT	124 [100 – 142,5]	90,5 [67,8 – 177,3]	112 [105 – 163]	123 [106,5 – 145]	0,585
GGT	4 [4 – 7,8]	4 [4 – 7,5]	4 [4 – 7]	4 [4 – 4,3]	0,832
LDH	1962 [989 – 4049]	4283 [4021 – 9546]	1891 [1209- 4095]	2014 [1398- 4953]	0,00078
ALP	193,5 [166,3 – 223,5]	173,5 [156,8 – 187,8]	115 [96 – 273]	195,5 [150,8 – 225,3]	0,389
CK	2221,5 [1039 – 4000]	5695,5 [3125- 7246]	2225 [1056 – 3546]	2543,5 [1398-2953]	0,00037

Tablo 6. Grupların serum AST,ALT,GGT,LDH,ALP,CK değerleri (U/L) (median, %25-75 yüzdellik)

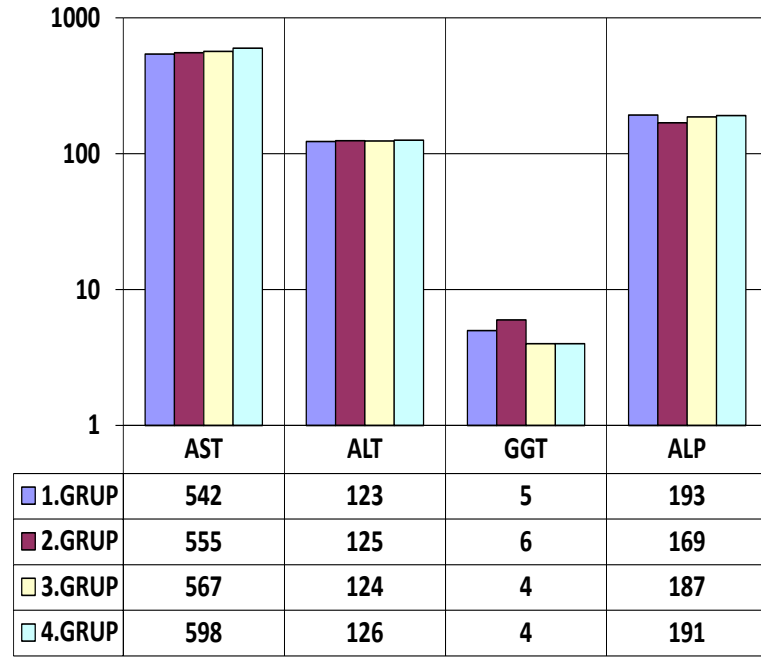
Serum AST düzeyi grup 1'de $542,3 \pm 270,5$ U/L, grup 2'de $555,2 \pm 131,9$ U/L, grup 3'de $567,7 \pm 120,8$ U/L, grup 4'de $598 \pm 246,7$ U/L bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. (ortalama±standard sapma)

Serum ALT düzeyi grup 1'de $123 \pm 25,9$ U/L, grup 2'de $125,5 \pm 91,4$ U/L, grup 3 'de $4,9 \pm 1,5$ U/L, grup 4'de $7 \pm 23,5$ U/L bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. (ortalama $\pm$ standard sapma)

Serum GGT düzeyi grup 1'de $5,5 \pm 2,5$ U/L, grup 2'de $6 \pm 4,4$ U/L, grup 3 'de $4,9 \pm 1,5$ U/L, grup 4'de $4,2 \pm 0,4$ U/L bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. (ortalama $\pm$ standard sapma)

Serum ALP düzeyi grup 1'de $193,7 \pm 43,6$ U/L, grup 2'de $169,8 \pm 21,2$ U/L, grup 3 'de $187,7 \pm 148,1$ U/L, grup 4'de $191,2 \pm 63,0$ U/L bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. (ortalama $\pm$ standard sapma)

(Tablo 6) (şekil 2)



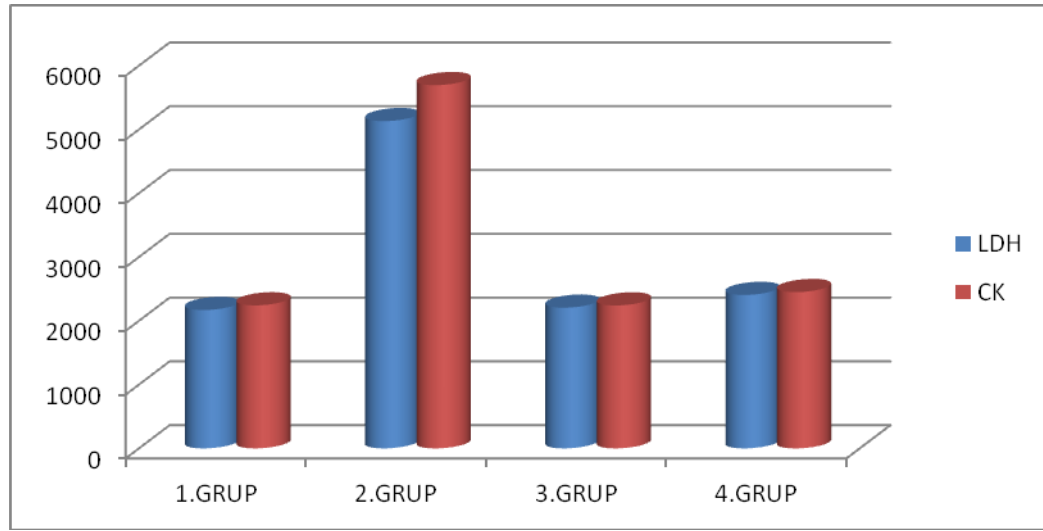
Şekil 2: Serum AST,ALT,GGT,ALP değerlerinin ortalamalarına göre gösterilmesi

Serum LDH düzeyi grup 1'de $2169,17 \pm 411$ U/L, grup 2'de $5131,8 \pm 872$ U/L, grup 3 'de $2206,4 \pm 469,7$ U/L, grup 4'de $2406 \pm 553,3$ U/L bulundu. Tüm gruplar incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı. ($p=0,00078$).

Plazma LDH düzeyi açısından gruplar tek tek karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 grupları arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü. ($p=0,00078$). Grup 1'e göre grup 2'de ortalama değerler 2-3 kat yüksek bulundu. Diğer grupların aralarındaki ikili karşılaştırılması sonucu grup 1, 3, 4'ün ikili olarak grup 2 ile karşılaştırıldığında grup 2'ye göre değerlerin 2-3 kat düşük ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. (sırayla $p=0,028$, $p=0,025$, $p=0,048$). Grup 1-3, 1-4, 3-4 kendi aralarındaki karşılaştırılmasında herhangi bir anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,836$ - $0,926$ - $0,836$) (Tablo 6) (şekil 3).

Serum CK düzeyi grup 1'de 2242,2±473,1 U/L, grup 2'de 5288,2±632 U/L, grup 3 'de 2241,7±281 U/L, grup 4'de 2450,5±231 U/L bulundu. Tüm gruplar incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (p=0,00037).

Serum CK düzeyi açısından gruplar tek tek karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 grupları arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (p=0,018). Grup 1'e göre grup 2'de ortalama değerler 2-3 kat yükselme görüldü. Diğer grupların aralarındaki ikili karşılaştırılması sonucu grup 1,3,4'ün ikili olarak grup 2 ile karşılaştırıldığında grup 2'ye göre değerlerin 2-3 kat düşük ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. (sırasıyla p=0,018, p=0,031, p=0,036). Grup 1-3, 1-4, 3-4 kendi aralarında ki karşılaştırılmasında herhangi bir anlamlı fark bulunamadı. (p=1, p=0,394, p=0,366) (Tablo 6) (Şekil 3).



Şekil 3. Serum LDH ve CK ortalama değerlerine göre (U/L) gösteren tablo

4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Deney protokolü gereği uygun bekleme süreleri sonrası geçici mezenter iskemi oluşturuldu (resim 1). 12 saat sonunda kan örneği alındıktan sonra ratlar sakrifiye edilip barsak dokuları öncelikle makroskopik, sonra mikroskopik olarak değerlendirildi (resim 1). Sham grubunda makroskopik olarak renk değişikliği veya ek herhangi bir patoloji izlenmezken (Grade 0) (Resim 2), Grup 2'de mavimsi renk değişikliği gözlemlendi (çoğunlukla Grade 4) (Resim 2). Grup 3'te renk değişikliği hafif olurken (Grade 1-2), grup 4'de ise mavimsi renk bir makroskopik görünüm izlendi. (Grade 2-3-4) (sırasıyla Resim 2 ve 3).



Resim 1. Deneysel geçici mezenterik iskemi oluşturulurken superior mezenterik arterin askıya alınması

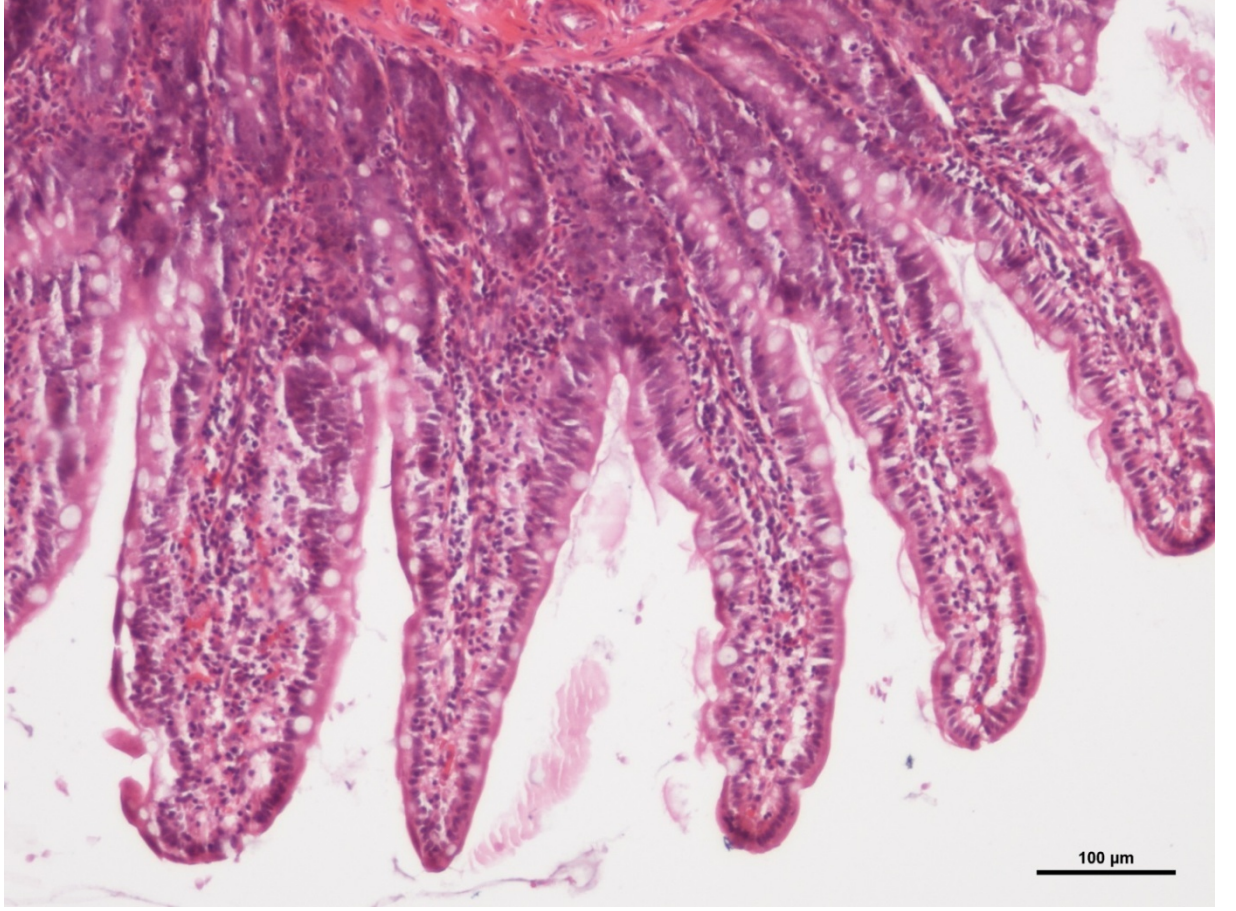


Resim 2. Geçici iskemi grubundaki deneklerde başlangıçtaki barsakların makroskopik görünümü



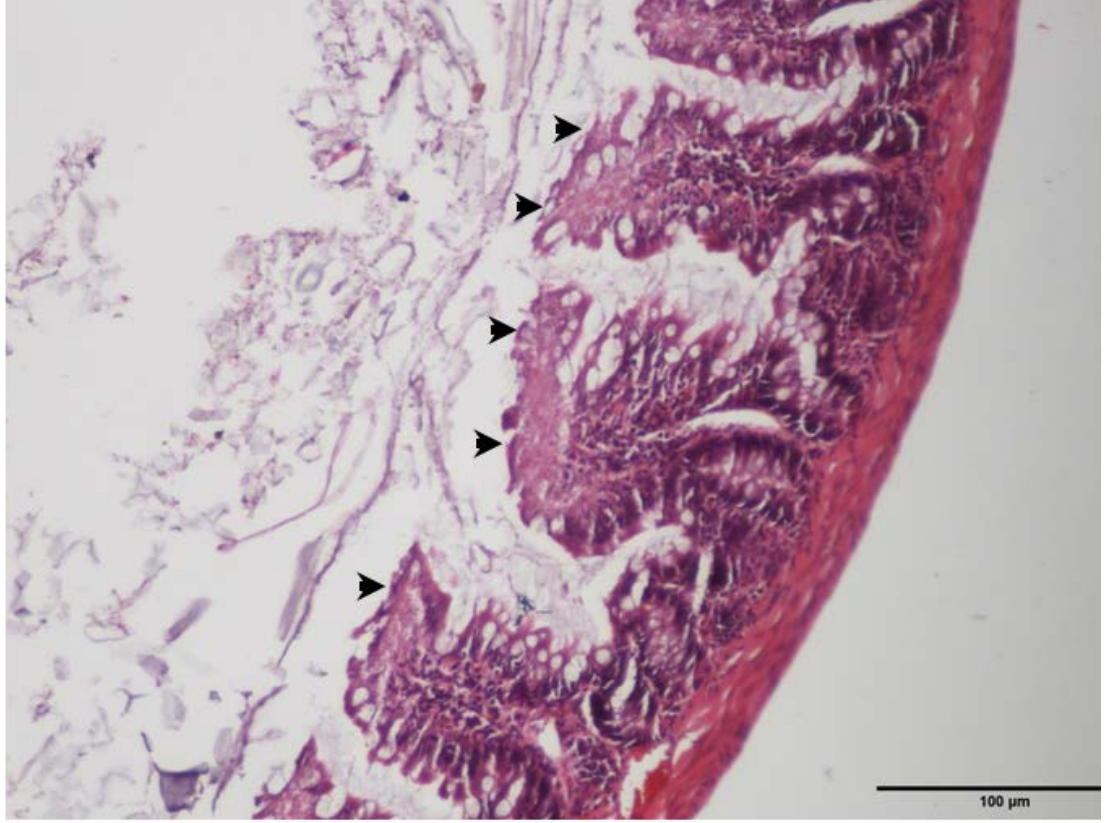
Resim 3. Geçici iskemi grubu deneklerde 12. saatte barsakların makroskopik görünümü

Grup 1’de yedi ratta Grade 0 mukozal değişiklik saptandı. (Resim 4). Grup 2’de bir ratta Grade 2, geri kalan 6 ratta grade 4 mukozal değişiklik saptandı (Resim 5). Grup 3’te bir ratta Grade 0, dört ratta Grade 1, bir ratta Grade 2, bir ratta da grade 3 mukozal değişiklik saptandı (Resim 7). Grup 4’te iki ratta grade 1 ,bir ratta grade 2,iki ratta grade 3, iki ratta da grade 4 değişiklik bulundu (Resim 8).



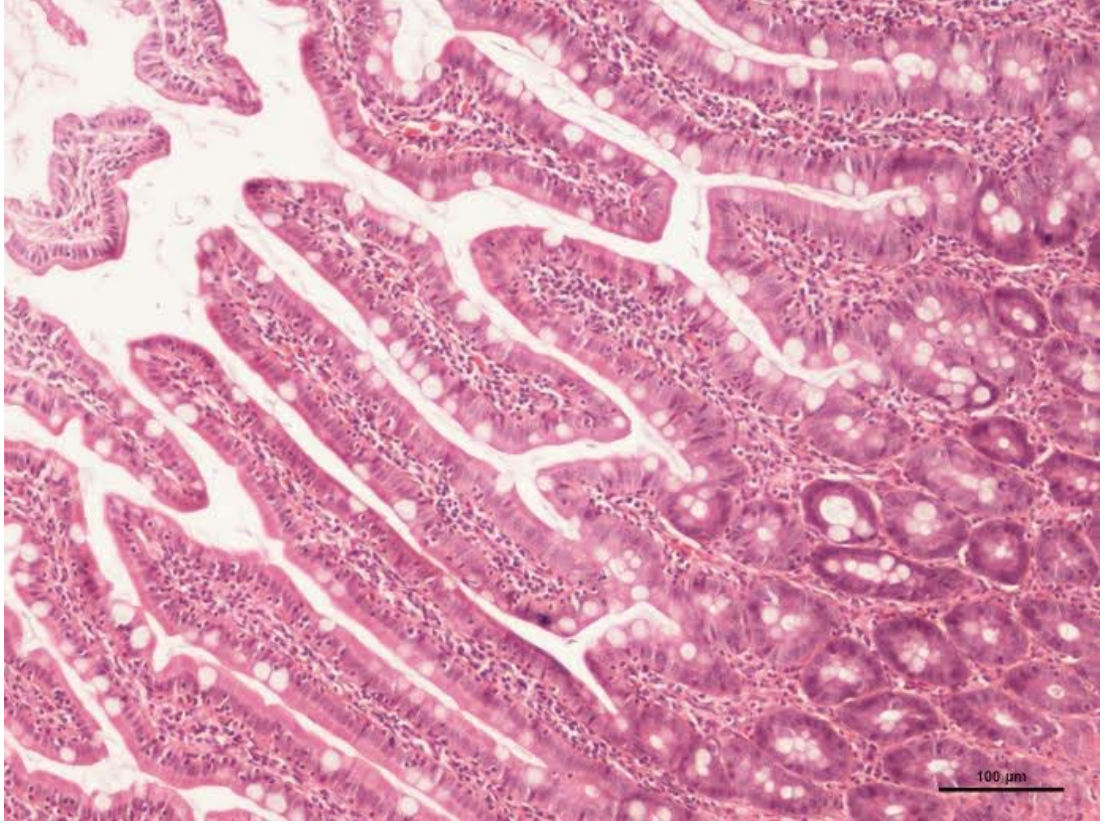
Resim 4. Sham grubuna ait normal ileal villus yapılarının görünümü.

Hematoksilen&Eozin, x100

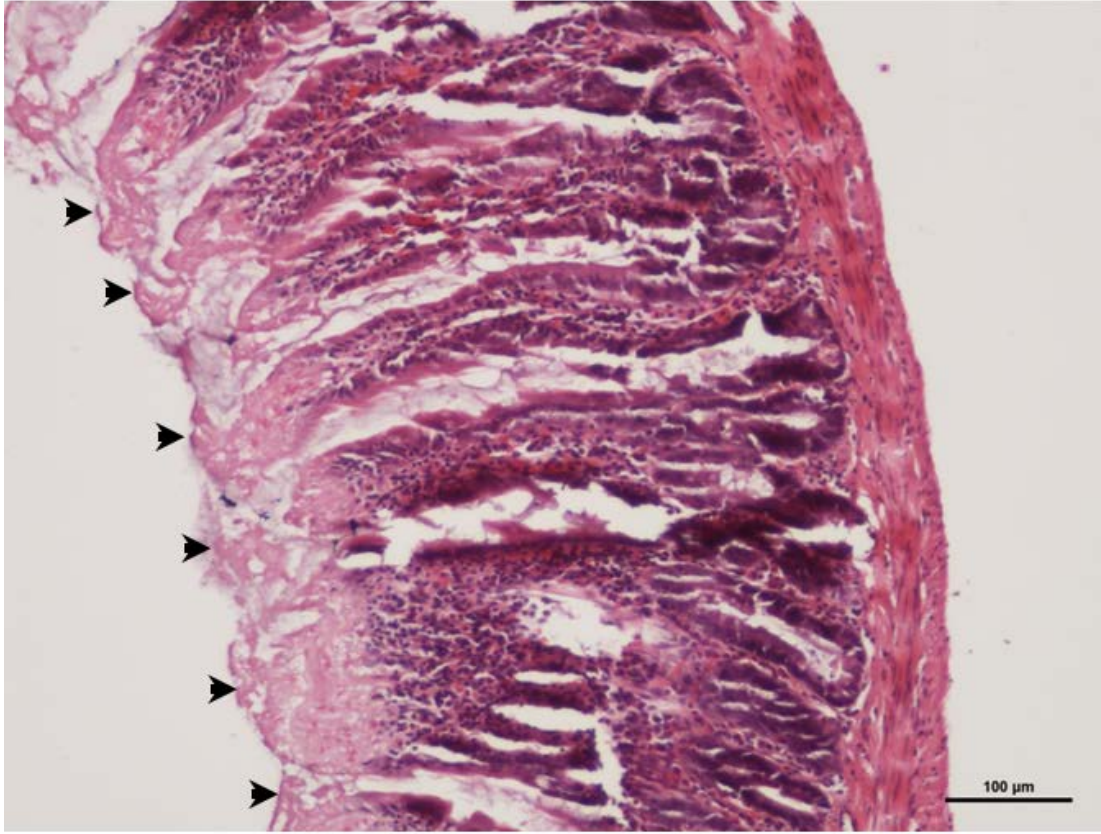


,

Resim 5. Kontrol grubuna ait ileum dokusu görüntüsü. Villus yapılarında nekroz (→), epitelde dejenerasyon ve dökülme göze çarpmaktadır. Hematoksilen&Eozin, x100



Resim 6. Mezenter iskemi öncesi likopen verilen 3. gruba ait ileum dokusu görüntüsü. İleum dokusu Villus yapılarında sham grubuna benzerlik göze çarpmaktadır. Hematoksilen&Eozin, x100



Resim 7. Mezenter iskemi sonrası likopen verilen 4. grubu ait ileum dokusu görüntüsü. Villus yapılarında nekroz, ayrılmalar dikkat çekmektedir. Hematoksilen&Eozin, x100

Bu histopatolojik bulgu skorları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p=0,001$) (tablo 7).

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=7)	Grup 3 (n=7)	Grup 4 (n=7)	p
Grade	0±0	3,7±0,8	1,4±0,98	2,5±1,2	<0,001

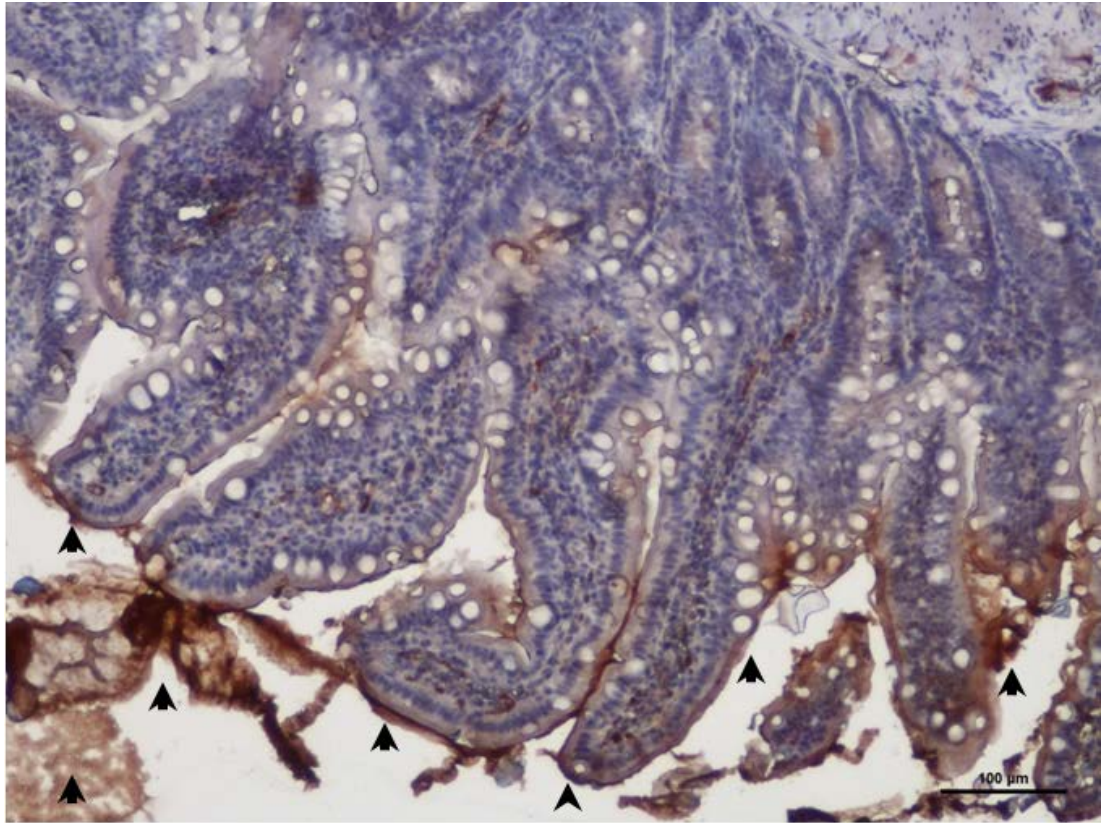
Tablo 7. Gruplardaki histopatolojik bulgu skorları (ortalama±standard sapma)

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında grup 1-2, 1-4, 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış(sırasıyla $p=0,001$, $p=0,041$, $p=0,011$).

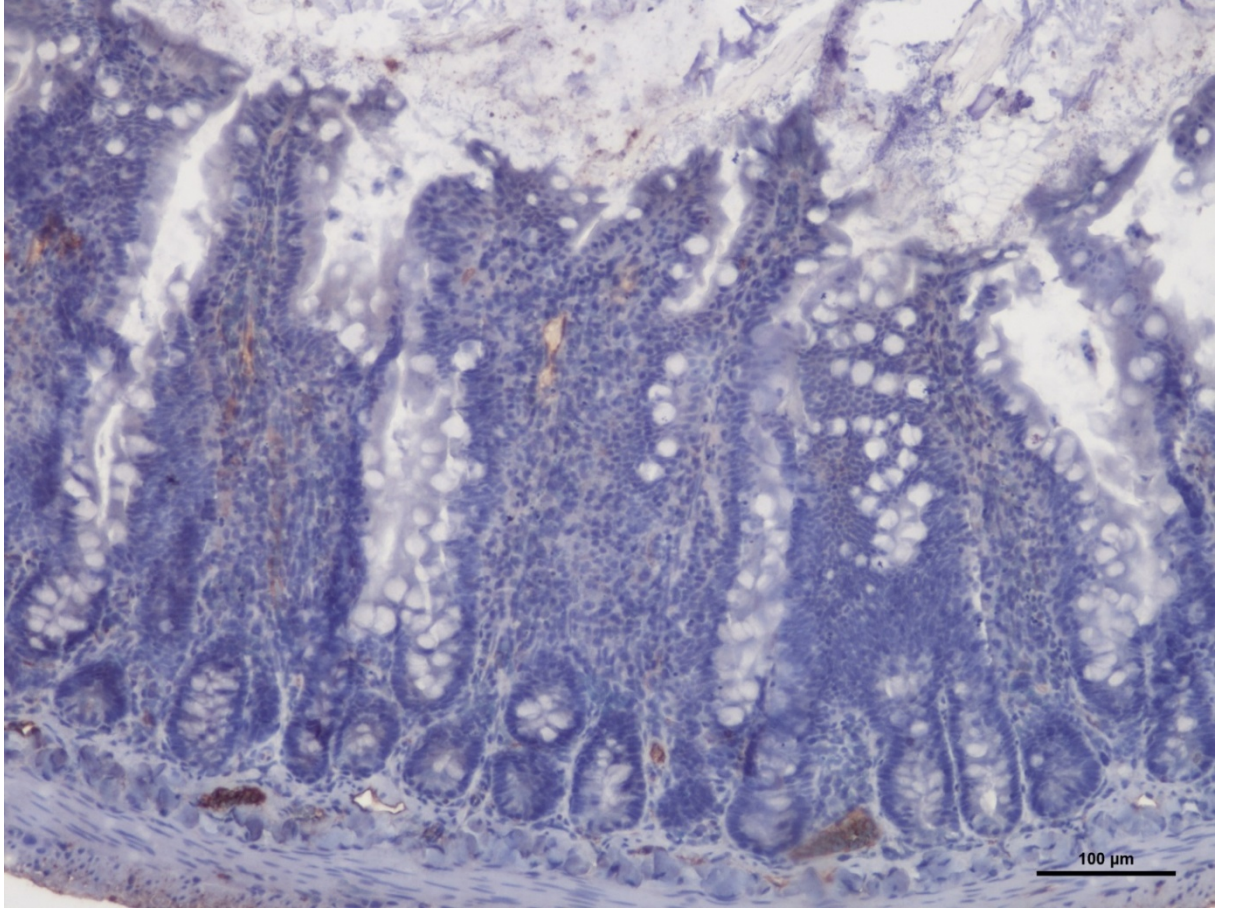
Grup 1-3, 2-4, 3-4 arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,081$, $p=1$, $p=1$). Histopatolojik hasara göre gruplar değerlendirildiğinde grup 3'te ki ileum dokularında normal villus yapıları, hafif hidropik değişiklikler gözlemiştir. Sham grubuyla neredeyse aynıdır. Buna karşılık dokuda nekroz ve villüs kaybının olduğu kontrol grubundan tamamen ayrılmıştır. 4. grup ise kontrol grubuyla benzer histopatolojik doku bulgularına sahiptir.

4.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

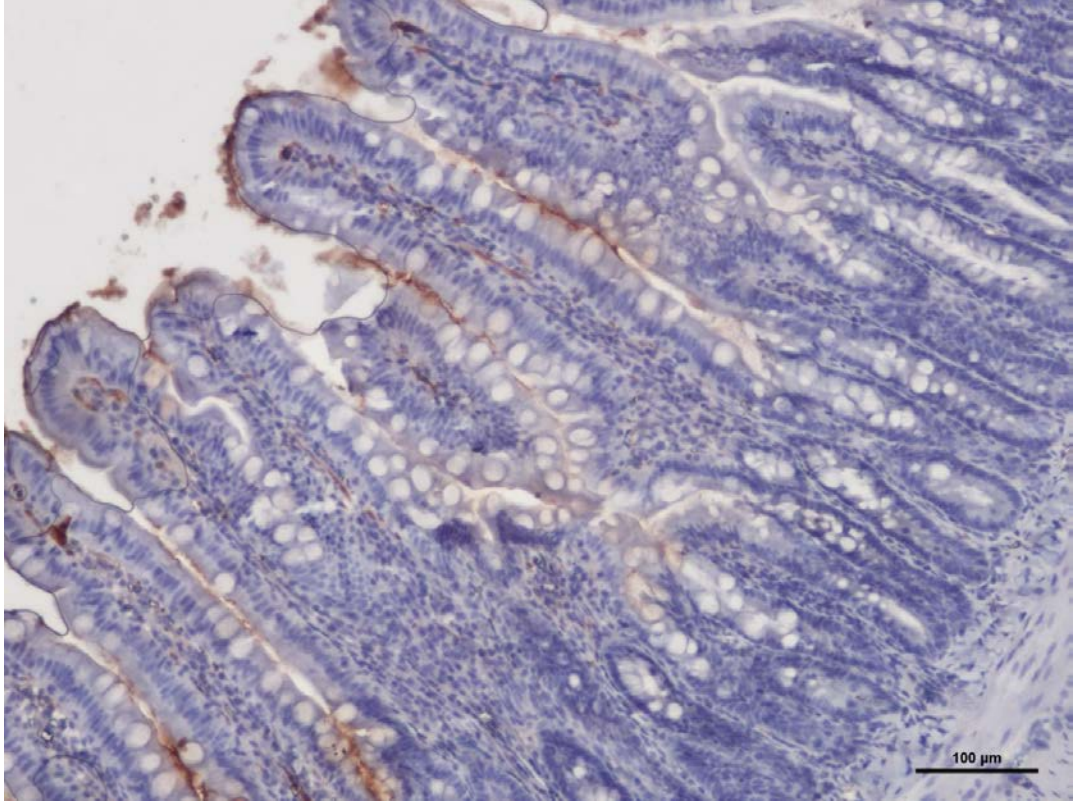
Grup 1'de yedi ratta yoğun boyanma (Grade 4) saptandı (Resim 8). Grup 2'de dört ratta boyanma olmadı, geri kalan 3 ratta hafif boyanma (grade 1) saptandı (Resim 9). Grup 3'te dört ratta yoğun boyanma (Grade 4), iki ratta orta boyanma (grade 3), bir ratta sınıflama hafif boyanma (grade 2) saptandı (Resim 10). Grup 4'te üç ratta orta düzey boyanma (Grade 3), üç ratta hafif düzey boyanma (Grade 2), bir ratta boyanma olmadığı (Grade 1) bulundu (Resim 11).



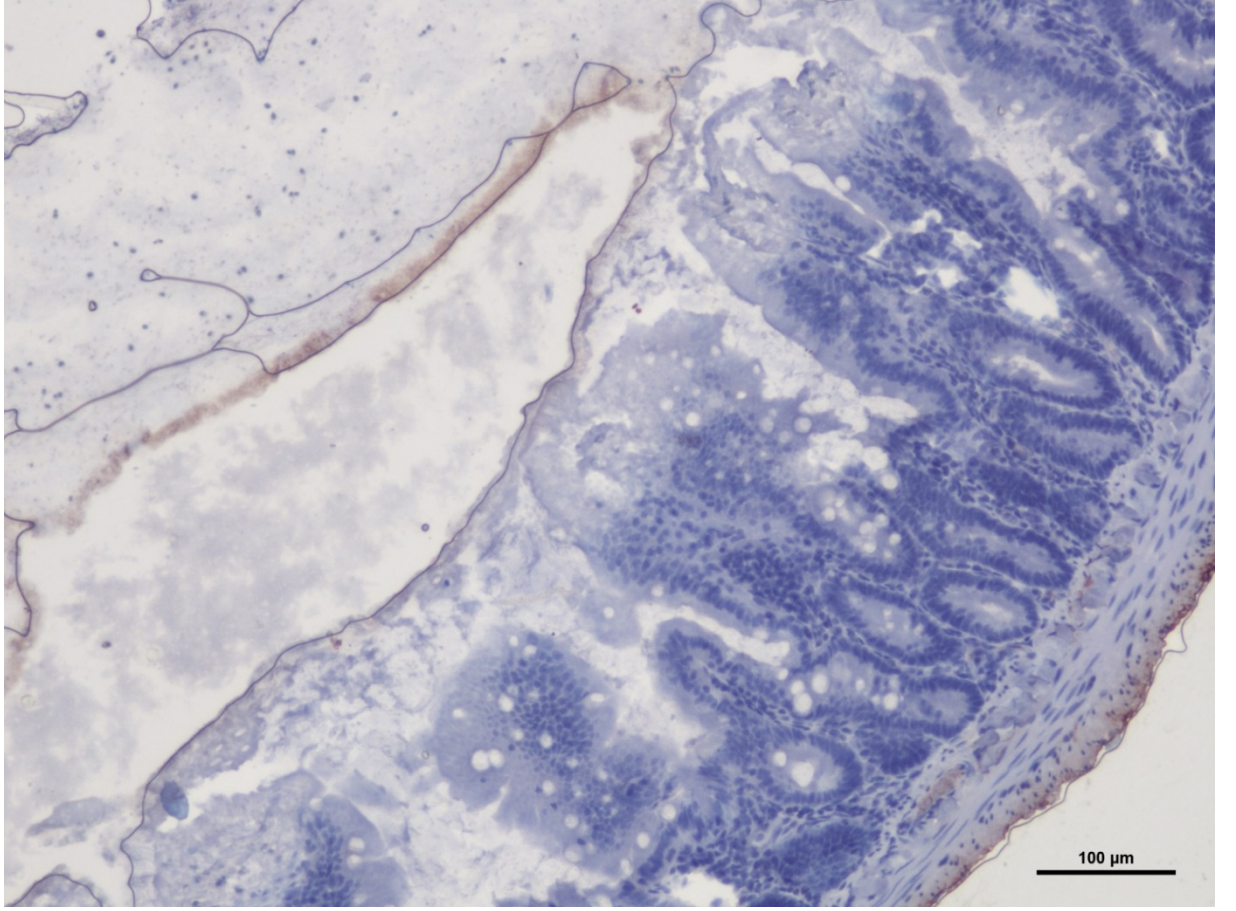
Resim 8 Sham grubuna ait yoğun boyanmanın olduğu ileum dokusu immunhistokimyasal boyama görüntüsü. Daiminobenzidin (DAB) ile işaretlenmiş mukozal IgA (→) görülmektedir. Hematoksilen&Eozin, x100



Resim 9 Kontrol grubuna ait IgA boyanmasının olmadığı ileum dokusu immunhistokimyasal boyama görüntüsü. DAB ile işaretlenmiş mukozal IgA'nın (kahverengi görünüm) sham grubuna göre azaldığı görülmektedir. Hematoksilen&Eozin, x100



Resim 10 Mezenter iskemi öncesi likopen verilen gruba ait orta yoğunlukta IgA boyanmasının olduğu ileum dokusu immunohistokimyasal boyama görüntüsü DAB ile işaretlenmiş mukozal IgA'nın (kahverengi görünüm) sham grubundakine benzediği görülmektedir. Hematoksilen&Eozin, x100



Resim 11 Mezenter iskemi sonrası likopen verilen gruba ait hafif yoğunlukta IgA boyanmasının olduğu ileum dokusu immunohistokimyasal boyama görüntüsü, DAB ile işaretlenmiş mukozal IgA'nın (kahverengi görünüm) sham grubuna göre azaldığı görülmektedir. Hematoksilen&Eozin, x100

Bu immünohistokimyasal skrolama istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p=0,001$) (Tablo 8).

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
IgA yoğunluk skorları	Ort.±SS	4±0	1,43±0,54	3,38±0,74	1,75±0,71	<0,001

Tablo 8. Grupların, mukozal IgA yoğunluğuna göre değerleri (ortalama±stardard sapmaları)

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında grup 1-2, 1-4, 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,001$ $p=0,011$, $p=0,014$). Grup 1-3, 2-4, 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,410$, $p=1$, $p=1$). IgA yoğunluklarına bakıldığında göre 3. grup sham grubuyla benzer yoğunlukta boyanma tespit edildi. Bu sonuç iskemi öncesi likopenin verilmesinin IgA kaybını önlediğini gösterdi. 4. grup ise kontrol grubundaki gibi az boyanma gösterdi. İskemi sonrası verilen likopenin IgA yoğunluğunu değiştirmediyi anlaşıldı.

4.4. Mikrobiyolojik Değerlendirme

Kan ve doku örnekleri alınmadan önce steril bir eküvyon ile peritoneal kaviteden kültür için sürüntü, mezenterik lenf doku örneği ardından kan kültürü alındı. Alınan örnekler uygun aerob ve anaerob besi yerlerinde üreme için bekletildi. Peritoneal sürüntü kültüründe tüm gruplarda hiç üreme olmadı. Grup 1'de kan kültüründe üreme gözükmezken, mezenterik lenf nodu kültüründe bir ratta *Staphylococcus saprophyticus* ($1,5 \times 10^5$), bir ratta da *Pasteurella aerogenes* ($1,2 \times 10^3$) üremesi oldu. Grup 2'de kan kültüründe 5 adet ratta sırasıyla *Staphylococcus sciuri*, *Actinomyces naeslundii*, *Staphylococcus sciuri*, *Peptococcus niger*, *Staphylococcus capitis* ssp *urealyticus*, geri kalan iki ratta kan kültüründe üreme olmazken, mezenterik lenf nodu kültüründe bir rat dışında geri kalan altı ratta da stafilokok üremesi oldu. Grup 3'de kan kültüründe sadece bir ratta hem stafilokok hem de peptostreptokok ürerken diğer 6 ratta üreme olmadı. Aynı grubun mezenterik lenf nodları karşılaştırılırken iki ratta üreme gözlenirken *Enterococcus faecalis* ($1,6 \times 10^5$), *Staphylococcus capitis* ssp *urealyticus*, *Staphylococcus aureus* (1×10^4), diğer 5 ratta üreme olmadı. Grup 4'de kan kültüründe 4 ratta üreme olmazken 3 ratta *Pediococcus pentosaceus* ($1,2 \times 10^3$), *Enterococcus faecalis* ($1,6 \times 10^5$), *Staphylococcus aureus* (1×10^4), üremesi oldu. Mezenterik lenf nodunda 3 ratta üreme olmazken, 4 ratta *Klebsiella* spp (2×10^5), *Staphylococcus gallinarum* ($1,1 \times 10^3$), *Staphylococcus sciuri* ($1,7 \times 10^4$), *Pasteurella aerogenes* (2×10^4) üremesi oldu.

Kan ve mezenter lenf nodları mikrobiyoloji analizi üreme olması pozitif, üreme olmaması negatif olacak şekilde istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tablo 9 ile gösterildi.

		Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=7)	Grup 3 (n=7)	Grup 4 (n=7)	p
Kan kültürü	Negatif	7 (%100)	2 (%33,3)	6 (%85,7)	4 (%57,1)	0,0027
	Pozitif	-	5(%71,4)	1 (%14,3)	3 (%42,9)	
Mezenter lenf nodu	Negatif	5 (%71,4)	1 (%14,3)	5 (%71,4),	3 (%42,9)	0,0097
	Pozitif	2 %(28,6)	6 (%85,7)	2 (%28,6)	4 (%57,1)	

Tablo 9 – Grupların kan kültürü ve mezenter lenf nodunda bakteriyel üremenin karşılaştırılması

Kan kültüründe üreme olup/ olmaması açısından gruplar kendi açısından karşılaştırıldığında grup 1-2, 1-4, 2-3, 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (sırasıyla $p=0,041$, $p=0,035$, $p=0,049$, $p=0,049$). Grup 1-3, 2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış (sırasıyla $p=1$, $p=0,538$). Kan kültür sonuçlarına göre 3 grup sham grubuyla benzer, kontrol grubuyla farklılık gösterdi. 4 grup ise kontrol grubuyla benzer üreme özelliklerine sahiptir.

Mezenterik lenf nodu kültürü üreme olup/olmaması açısından gruplar kendi açısından karşılaştırıldığında grup 1-2, 1-4, 2-3, 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (sırasıyla $p=0,048$, $p=0,046$, $p=0,034$, $p=0,039$). Grup 1-3, 2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış (sırasıyla $p=0,295$, $p=0,445$). Mezenterik lenf nodu kültürleri de kan kültür sonucuyla paralellik göstermiştir. 3 grupta üremeyen bakteri sayısı sham grubuna yakın kontrol grubundan azdır.

5. TARTIŞMA

AMİ, ince barsağın akut batına yol açan vasküler bir patolojisi (94). Hastaneye akut karın ağrısı nedeniyle başvurup yatırılan hastaların %1–2'sini akut mezenterik iskemiler oluşturmaktadır.

AMİ'nin en sık sebebi SMA embolisidir. Embolinin kaynağı genel olarak aterosklerotik ve romatizmal kalp hastalıklarıdır. Geçirilmiş miyokard infarktüsüne bağlı sol atrial ya da ventriküler trombus, mitral stenoz veya diğer kapak lezyonları, konjestif kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon en sık bilinen diğer nedenler olarak sıralanmaktadır (22,34).

AMİ, mortalitesi %70'lere varan ölümcül bir hastalıktır (22,94). Mortalite oranının bu denli yüksek olmasının nedenlerinin başında barsaklarda doku ölümü oluşmadan önce tanının konulmasındaki güçlük ve gecikmedir. İskemik dokunun reperfüzyonu yani kesilen kan akımının tekrar sağlanması durumunda bir yandan iske mi sırasında kaybolan bazı fonksiyonların geri gelmesi sağlanırken, diğer yandan ani ve fazla miktardaki oksijen ve dolaşımdaki kan elemanlarının iskemik dokularda özellikle serbest oksijen radikalleri ile daha ileri hasarlara yol açmaktadır (37).

Bu radikaller hücre membranında bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu yoluyla hücre hasarına neden olurlar. Organizmada serbest oksijen radikallerinin hasar oluşturu cu etkilerine karşı antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Böylece oksidatif hasara bağlı olarak ortaya çıkan doku hasarı en aza indirilmektedir. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki hassas denge korunmadığı takdirde hücre hasarına kadar giden bir çok patolojik değişiklik ortaya çıkar (38-40).

Oksidatif stres sonucu organizmada üretilen toksik moleküller hücre, doku ve organlarda hasarlara yol açmaktadır. Oksijen kullanımı sonucu organizmada serbest radikaller üretilir. Serbest radikaller yüksek enerjili ortaklanmamış elektrona sahip olduklarından lipid, protein ve DNA'da hasarlar oluşturlar. İske mi- reperfüzyon sürecinde reaktif oksijen türlerinin fazla miktarda oluştuğu ve bunların da özellikle reperfüzyonda arttığı, bu nedenle intestinal doku hasarının da reperfüzyonda geliştiği ileri sürülmektedir (34). iske mi sırasında oksidatif mekanizmaların devreye girmesi

bu klinik problemin çözümünde antioksidan sistemin kilit rol oynayabileceğini düşündürmüş ve konuyla ilgili birçok deneysel çalışma yapılmıştır (95-99).

Güçlü bir antioksidan olan likopen, beta-karotenin asiklik formu olup, antioksidan özelliğinin yanında apoptotik özelliğinin de olduğu ve platelet kaynaklı büyüme faktörünü uyararak tümör hücrelerinin otokrin büyümesini engellediği gösterilmiştir. Aynı zamanda dermal fibroblast kemotaksisi ve tümör anjiyogenezi için mitojen etki oluşturarak uyardığı ve hücre siklusunu durdurucu etkileri sayesinde antikanserojen ve antimetastatik etkileri olduğu tespit edilmiştir (53-64).

Antioksidan etkinliği ve reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisi miyokard, testis ve beyin üzerine yapılan iskemi reperfüzyon çalışmalarında gösterilmiştir (7-9).

Reifen ve ark. likopen verilen deneysel kolit modelinde, likopenin antioksidan ve antiinflamatuvar etkisini göstermişlerdir (3). Pankaj ve ark. geçici koroner arter oklüzyonu yoluyla deneysel miyokard iskemisi oluşturmuşlar, iskemi ve reperfüzyon sonrası miyokard hasarı ile likopen arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, likopen tedavisinin miyokard hasarında ve hemodinamik stabilizasyonda koruyucu etkisi olduğunu tespit etmişlerdir (7). Hekimoğlu ve arkadaşları ratlarda, yaptıkları çalışmada likopeni sol testiküler arteri klempleyip-açarak oluşturdukları deneysel testiküler iskemi reperfüzyon modelinde 4 mg/kg likopen uygulamasının etkisini incelemişlerdir. Sonuçta likopenin, testiküler torsiyon sonrası gelişen iskemi ve reperfüzyon hasarı sonucunda oluşan sperm konsantrasyonunda ve motilitesinde azalmayı engellediğini bulmuşlardır. Bu etkinin de likopenin antioksidan özelliğinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (8). Hsiao ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada orta serebral arter oklüzyonu yaparak fokal serebral iskemi meydana getirmişlerdir. Likopen verilmesi sonucu muhtemelen antioksidan özelliği sayesinde iskemik beyindeki hasarında infarkt hacmini azaldığını göstermişlerdir (9).

Çalışmamızda mezenter iskemi öncesi likopen verilen grupta kontrol grubuna göre, iskemik doku hasarının anlamlı olarak daha az olduğu gözlenmiştir. Ayrıca doku hasarını göstermekte destekleyici kabul edilen biyokimyasal parametrelerden olan CK ve LDH'nin ortalama değerleri, iskemi öncesi likopen verilen grupta bu enzim değerleri yine belirgin olarak düşük bulunmuştur.

Augustin ve ark. vitamin E' nin antioksidan özelliğiyle intestinal iskemi reperfüzyon sonrası nötrofil birikiminin sebep olduğu serbest radikal oluşumunu önlediğini ve lipid peroksidasyonunu azalttığını göstermişlerdir (96). Koltuksuz ve ark. ise ratlar üzerinde yaptıkları deneysel geçici intestinal iskemi modelinde profilaktik kafeik asid fenetil ester kullanımının oksijen radikallerini elimine ederek ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunu engelleyerek kafeik asid fenetil esterinin iskemi reperfüzyon hasarını önlediğini göstermişlerdir (98). Hammerman ve ark. da yaptıkları çalışmada pentoksifilin, antioksidan etki ile, deneysel intestinal iskemi reperfüzyon hasarı sonrasında yapılan anastomozun iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir (99). Bizim çalışmamızda da likopenin benzer şekilde iskemi reperfüzyon hasarını önleyici etkisini muhtemelen antioksidan özelliği sayesinde gerçekleştirdiği düşünülmüştür.

CK düzeyi yine birçok deneysel mezenter iskemi modelinde çalışılmıştır. Thompson ve ark. yaptığı çalışmada 2 saatlik SMA geçici ligasyonundan 8 saat sonra ölçülen CK plazma düzeylerinin anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiştir (100). Geoffrey ve ark. köpekler üzerinde süperior mezenterik arter ligasyonu oluşturmuş, iskemi sonrası en fazla yükselen enzimin CK olduğunu göstermiş, enfarktüs oluşumundan önceki erken dönemde de CK' nın tanıya yardımcı bir laboratuvar testi olduğunu göstermişlerdir (101). CK' nın MB, MM ve BB olarak üç komponenti vardır. CK-MB kalp kasındaki hasar durumunda yükselirken, mezenter iskemide de 24 saat sonra artmaktadır. Mezenter iskemide 3 saat geçtikten sonra öncelikle düz kas hasarını gösteren CK-BB, daha sonra ise çizgili kasın hasarında artmakta olan CK-MM yükselmektedir (101). Plazma CK izoenzim düzeyi SMA oklüzyonundan hemen sonra yükselmektedir. Bir çalışmada özgüllüğü %100 ve duyarlılığı %63 bulunmuştur (102). De Toma ve ark. deneysel SMA oklüzyonu yapılan çalışmalarında LDH değerlerini bir mezenter iskemi belirteci olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (103). Graeber ve ark. da kolonik iskemilerde serum LDH ve CK değerlerinin anlamlı şekilde yükseldiğini göstermişler, kolonik iskemilerde LDH ve CK' nın serum belirteci olabileceğini belirtmişlerdir (104,105).

Bizim çalışmamızda da CK ve LDH değerleri kontrol grubunda, sham grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kontrol grubu CK ve LDH değerleri belirgin yükselmişti. Ayrıca mezenter iskemi öncesi likopen verilen grupta,

CK ve LDH değerlerinin sham grubundaki değerlere yakın olduğu bulunmuştur. Kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Stein ve ark verapamil üzerinde oluşturdıkları deneysel hepatik iskemi modelinde verapamilin antioksidan özelliğiyle CK ve LDH seviyelerinde anlamlı etki oluşturunak şekilde düşme olduğunu göstermişlerdir (106). Bizim çalışmamızda mezenter iskemi öncesi verilen likopenin serum CK ve LDH değerlerinde anlamlı şekilde düşürdüğü gözlemlendi. Likopenin bu etkisinin antioksidan özelliği sayesinde doku hasarını azaltmasına bağlı olduğu düşünölmektedir.

Mezenter iskemide hepatosellöler hasar oluşmakta, karaciğerin ölçölen tüm enzimlerinde normal değerlerine göre yükselme olmaktadır. İskemi oluştuğunda, bu enzimlerden AST'nin ve ALT'nin yükseldiği, fakat bu artışların iskemiyi tanımakta veya tedavisini değerlendirmekte yeterli duyarlılıkta olmadığı literatürde gösterilmiştir (103,106). ALP' ın hem ince barsak, hem de kolon iskemisinde arttığı, fakat spesifik olmayan bu artışın tanı koymak içinde yeterli olamayacağı saptanmıştır (107). Bizim çalışmamızda da AST, ALT, GGT, ALP' nin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Bunun sebebinin AST, ALT, GGT, ALP' nin daha çok karaciğer spesifik olup ince barsaklar üzerine spesifitesinin az olmasına ve geçici mezenter iskemide karaciğer hasarının erken dönemde oluşmamasına bağlamaktayız.

Sindirim kanalı mukozası epitel, lamina propria ve GALT'dan oluşun bir sistem ile kommensal bakterileri kontrol altında tutmaktadır. Sekrete edilen IgA antikorları, kommensal bakterilerin mukozal bariyeri aşır geçmesine izin vermez. Mezenterik lenf nodları IgA antikorların oluşumu için indökleme bölgesi olarak yer almakta olup burada kommensal bakterilerin mukozal fagositler tarafından parçalanması kolaylaşmaktadır. Dendritik hücreler mikroplara ait antijenik peptidleri, lokal olarak GALT'da B ve T lenfositlerine veya submukozayı drene eden lenf nodlarında kommensal mikrobial antijenlerin B-hücrelerine sunumu kommensal spesifik IgA yanıtını tetikler bu da kommensal bakterilerin mukozadan sistemik dolaşıma geçmesini ve sistemik inflamatuvar yanıtın oluşmasına engel olur (68). Sekretuar IgA, barsak lümeni içinde bakteri endotoksininin epitele tutunmasını engelleyerek bakteriyel translokasyona engel olmaktadır (74,75).

Macpherson ve ark. IgA'nın bakterilere karşı T hücrelerinden bağımsız bir işlev ile mukozal bağışıklık oluşturdıklarını göstermişlerdir (108). Keiichiro ve ark. fare ince barsakları üzerinde yaptıkları çalışmalarda mukozal IgA'nın mukozal bağışıklık sisteminin güçlü savunma mekanizması olduğunu belirtmişlerdir (109). Kadaoui ve ark. da fare barsağında yaptıkları deneylerde sekretuar IgA'nın azaltılması sonucu bakteriyel translokasyonun arttığını göstermişlerdir (110). Alverdy ve ark. ratlar üzerindeki yaptıkları çalışmalarda glukokortikoid verilerek sekretuar IgA üretimini azaltmışlar ve IgA'nın azaldığı ratlarda transloke olan bakteri sayısının arttığını göstermişlerdir (111).

Çalışmamızda mezenter iskemi oluşturulan grupta mukozal IgA seviyelerinin sham grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi. Ayrıca mezenter iskemi öncesi likopen verilen grupta ki mukozal IgA seviyesi kontrol grubundakine göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuçta mezenter iskemi oluşturulan ratlarda mukozal IgA seviyesinin azaldığı ve mezenter iskemi öncesi verilen likopenin mukozal IgA seviyesini azalmasını engellediği gözlenmiştir. Likopenin bu etkisi doku hasarını önlemesi olduğu düşünülmüştür. Literatürde intestinal iskemi reperfüzyon hasarında, antioksidan maddelerin mukozal IgA seviyesi ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Likopenin mukozal IgA kaybını önleyerek immünmodülatör olarak da etki yaptığı gösterilmiş olup bu ilişkinin açığa kavuşması için ayrıca daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Mezenter iskemi sonrası likopen verilen grup ile kontrol grubu arasında mukozal IgA seviyesi açısından benzerlik mevcuttu. Bu sonuçla iskemik doku hasarı geliştikten sonra verilen likopenin oluşan hücre hasarı nedeniyle azalan mukozal IgA sekresyonu üzerine etkisiz kalmasından dolayı olduğu düşünüldü.

Berg ve Garlington tarafından bakteriyel translokasyon, enterik bakterilerin barsak epitelinden geçerek lamina propriaya, mezenterik lenf nodlarına ve muhtemel diğer dokulara yayılımı olarak tanımlanmıştır (112). İlk olarak bakteri translokasyonu canlı bakterilerin geçisi olarak tanımlanmasına rağmen, günümüzde bakteriyel fragmanlar veya bakteriyel endotoksinler gibi cansız bakteri ürünlerinin translokasyonunun da immün sistemi uyardığı anlaşılmıştır (113). Normal şartlarda gastroenterik sistem besinleri absorbe ederken bakteriyel içeriği barsak lümeninde

tutar ve bu işlev "barsağın bariyer görevi" olarak adlandırılır. Barsak bariyerinin ilk komponenti "bakteriyel antagonizm" ve "kolonizasyon direnci" özelliği bulunan intestinal mikrofloradır (114). Diğer komponentleri ise, epitelin fiziksel bariyer fonksiyonu lümen içeriği ile epitel arasındaki mukus tabakası bakteri duvarında ki epitel yapışma bölgelerini bloke eden IgA sekresyonu ve bakterinin uzun süre intestinal mukoza ile temasını engelleyen intestinal peristaltizmdir. Bu savunma mekanizmalarını aşarak transloke olan bakteri ve bakteriyel ürünler ise ilgili lenfoid dokularda ve immün sistemde etkisiz hale getirilir.

Barsak iskemisi, obstruksiyonu, hemorajik şok, sepsis, ağır travma gibi durumlarda bakteriyel translokasyon geliştiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (115). MacFie ve ark. 927 hasta üzerinde 13 yıl boyunca yürüttükleri çalışmada 130 hastada bakteriyel translokasyon saptamış ve bu hastalarda sepsisin daha sık görüldüğünü göstererek bakteriyel translokasyonun önemini vurgulamıştır (116). Öztürk. ve ark. antioksidan olan selenyumun ratlarda iskemi reperfüzyon hasarından sonra bakteriyel translokasyonu azalttığını göstermişlerdir (117). Aynı şekilde Medeiros ve ark. da glukon ve glutaminin antioksidan özelliği ile translokasyona uğrayan bakteri sayısında azalma sağladığını göstermişlerdir (118). Sileri ve ark. rat üzerinde yaptıkları çalışmalarda iskemi reperfüzyon sonrası melatoninin oksidatif hasarı engelleyerek bakteriyel translokasyonu azalttığını ifade etmektedirler (119).

Bu çalışmada transloke olan bakteri üremesinin mezenter iskemi öncesi likopen verilen grupta hem mezenterik lenf nodu kültüründe hem de kan kültüründe kontrol gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı biçimde üremenin azaldığı tespit edildi. Bu çalışmada da daha önce yapılan antioksidanlar ve mezenter iskemi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara paralel olarak likopenin bakteriyel translokasyonu azalttığı düşünülmüştür. Mezenter iskemi öncesi verilen likopenin oksidatif hasarı engelleyerek iskemik doku hasarını azaltması sonucu mukozal IgA düzeyini azalmasını engellediği, barsağın bariyer etkisini kaybetmesini önlediği ve beraberinde inflamasyonu sınırlandırdığı düşünülerek bakteriyel translokasyonu azalttığı kanısına varıldı.

En sık bakteriyel translokasyona uğrayan mikroorganizmalar: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter*

freundrii, Morganella morganii, Enterococcus faecalis, Clostridium perfringens, Bacteroides fragilis, Koagulaz negatif Staphylococcus, Staphylococcus aureus, Basillus spp. Coryneforms, Pseudomonas aeruginosa, Laktobasillus olarak sıralanmaktadır (71). Bizim çalışmamızda da barsak flora bakterilerinin ön planda olduğu diğer yapılan çalışmalarla benzerlik gösteren bakteri üremeleri gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Koagulaz negatif Staphylococcus, Staphylococcus aureus, Klebsiella spp, Pasteurella aerogenes tespit edilmiştir. Bu çalışmada da barsak flora bakterilerinin ön planda olduğu gözlemlendi, ve diğer yapılan çalışmalarla benzerlik gösteren bakteri üremeleri saptandı. Gram negatif anaerob bakterilerin çok sayıda gözükmesi sürpriz olmadı.

Likopenin bu etkilerinin antioksidan ve muhtemel antibakteriyel etkisine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Başka antioksidanların kullanımıyla bakteriyel translokasyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma mevcut olup literatürde likopenle bu ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. İlerleyen dönemlerde bu ilişkiyi inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, mezenter iskemi öncesi verilen likopen iskemi reperfüzyona bağlı doku hasarını engellemektedir. Doku hasarını gösteren biyokimyasal parametreler olan CK ve LDH' ın artışını engellemektedir. Mezenter iskemi öncesi verilen likopenin lamina propiadan salgılanan mukozal IgA'nın azalmasını engellediği ve bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterildi. Bu sonuçlar ışığında, mezenter iskemi öncesi verilen likopenin doku hasarını azaltması, mukozal IgA kaybını önlemesi, barsağın bariyer etkisini kaybetmesini önlemesi ve beraberinde inflamasyonu sınırlandırması sonucu bakteriyel translokasyonu azalttığı düşünüldü. Likopenin bu sonuçlarla antioksidan etkisinin yanı sıra muhtemel immünmodülatör ve antibakteriyel etkileri de olabileceği öngörülmektedir. İmmünmodülatör ve antibakteriyel etkileri hakkında kesin hüküm vermek için daha ileri çalışmalara gerek vardır. Literatürde likopen ile mezenter iskemi ve reperfüzyon hasarı arasındaki ilişkiyi değerlendiren yeterli sayıda deneysel veya klinik çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada likopenin iskemi reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiş olup, klinik kullanımı için daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1-Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. Critical Care Medicine 1993;21:1376-86.
- 2-Y Tazuke M, Wasa Y, Shimizu HS, Wang A, Okada. Alanyl-glutamine-supplemented parenteral nutrition prevents intestinal ischemia reperfusion injury in rats. JEN J Parenter Enteral Nutr 2003; 27:110-115.
- 3-Reifen R, Nissenkorn A, Matas Z, Bujanover Y. 5-ASA and lycopene decrease the oxidative stress and inflammation induced by iron in rats with colitis. J Gastroenterol 2004; 396: 514-19.
- 4-Heber D and Lu QY. Overview of mechanisms of action of lycopene. Exp Biol Med 2002; 227: 920-923.
- 5-Matos HR, Di Mascio P, Medeiros MH. Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture. Arch Biochem Biophys 2000; 383 ; 56-5.
- 6-Velmurugan B, Bhuvaneswari V, Nagini S. Antiperoxidative effects of lycopene during N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis. Fitoterapia 2002; 73: 604-611.
- 7-Pankaj B, Suresh KG, Shreshth KO, Mukesh N, Rajan M, Santosh K, Dharamvir SA. Cardioprotective effect of lycopene in the experimental model of myocardial ischemia reperfusion injury. Mol Cell Biochem. 2006;289 1,2:1-9.
- 8-Hekimoglu A, Kurcer Z, Aral F, Baba F, Sahna E, Atessahin A. Lycopene, an antioxidant carotenoid, attenuates testicular injury caused by ischemia/reperfusion in rats. The Tohoku Journal of Experimental Medicine 2009; 218:141-7.
- 9-Hsiao G, Fong TH, Tzu NH, Lin KH, Chou DS, Sheu JR. A potent antioxidant, lycopene, affords neuroprotection against microglia activation and focal cerebral ischemia in rats. In Vivo. 2004;18:351-6.
- 10-Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. Surgery Today 2005; 35:185.
- 11-Schnitzler J. Zur symptomatologie des darmarterienverschlesses. Wien Med Wochensh 1901;51:505.
- 12-Schwartz LB, Gewertz BL. Mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 1997;77:275.
- 13-Junqueira L.C, Carneiro J, Kelley O.R. Basic Histology, Aytekin Y.(çeviri editörü), Barış Kitapevi, 1993;15: 336-370,
- 14-Özkuş K, Demirci S, Barlas B, İnce Barsak Anatomisi, Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci 2005; 1(8):1-2.

- 15-Schwartz S, Shires T, Spencer F, Daly J, Fisher J, Galloway A. Principles of Surgery, 7th Edition, Geçim E.İ (çeviri editörü), Antip, 2004;25: 1235-1282.
- 16-Alverdy JC, Chi HS, Sheldon GF. The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity: The importance of enteral stimulation. Ann Surg 1985;202:681.
- 17-Alverdy JC, Faber E. Nutrition and immunity. In: Zaloga GP (ed). Nutrition in Critical Care. St Louis: Mosby, 1994:545-56.
- 18-Johnson CD, Kudsk KA. Nutrition and intestinal mukozal immunity. Clinical Nutrition 1999;18:337-44.
- 19- Gürbüz AK. İskemik barsak hastalıkları 2007 [http://www. endoskopist.org.images /muayenehane. jpg](http://www.endoskopist.org/images/muayenehane.jpg). (28.12.2013)
- 20-Web.1.2013.<http://www.coursehero.com/file/6959255/abdominal-arteries/> (28.12.2013).
- 21-Çimen A. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1994;25–37.
- 22-Dilege S. Mezenter Damar Hastalıkları. Kalaycı G (Editör). Genel Cerrahi. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002;883–93.
- 23-Sayek İ. Temel Cerrahi, Cilt 1, Gastrointestinal sistem anatomisi, In: İlgi S, ed. 2.baskı Güneş Kitabevi, 1996; 899-900.
- 24-McKinsey JF, Gewertz BL. Acute mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 1997;77:307.
- 25-Batellier J, Kieny R. Superior mesenteric artery embolism: eighty two cases. Ann Vasc Surg 1990;4:112.
- 26- Hylek EM, Skates SJ, 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;335:540,
- 27-Bassiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 1997;77:319.
- 28-Reilly PM , Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion.Crit Care Med 1993;21:S55.
- 29-Kim EH, Gewertz BL. Chronic digitalis administration alters mesenteric vascular reactivity. J Vasc Surg 1987;5:382.
- 30-John AS, Tuerff SD, Kerstein MD. Nonocclusive mesenteric infarction in hemodialysis patients. J Am Coll Surg 2000 ;190:84.

- 31-Gennaro M, Ascer E, Matano R, et al. Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass. *Am J Surg* 1993;166:231.
- 32-Moriau M, Azerad MA. Importance of a medical treatment in mesenteric vein thrombosis (MVT) . *Acta Gastroenterol Belg* 1996;59:146.
- 33-Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, et al. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990's. *J Vasc Surg* 1994;20:688.
- 34-Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G (Editörler). *Temel İç Hastalıkları'nda*. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004;1018-23.
- 35-Sabiston David C. (Çeviri: A. Kazancıgil). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güven Kitabevi; 1979:244-54.
- 36-Schrock TR. Acute vascular lesions of the small intestine & mesentery. Way Lawrence W (Ed.). *Surgical diagnosis & treatment*. 9th ed. California: Appleton&Lange; 1991;626-9.
- 37-Ateş B İntestinal İskemi-Reperfüzyon Uygulamalarında Değişik Antioksidanların Koruyucu Etkilerinin Araştırılması (tez). Malatya: İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2001;25.
- 38-Mathers J. Fraser JA. McMahon M. Saunders RD. Hayes JD. McLellan LI. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress. *Biochem Soc Symp*. 2004; (71):157-76.
- 39-Fang YZ. Yang S. Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. Review 2002;18(10):872-9.
- 40-Aslan R. Homeostatik mekanizmanın korunması ve sağaltımda antioksidanlar. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 1999;12(8), 475-480.
- 41-Stahl W. Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans. *Arch Biochem Biophys*, 1996;1;336(1):1-9.
- 42-Yaping Z. Suping Q. Wenli Y. Zheng X. Hong S. Side Y. Dapu W. Antioxidant activity of lycopene extracted from tomato paste towards trichloromethyl peroxy radical CCl₃O₂. *Food Chemistry*, 2002;77, 209-212.
- 43-Cadenas E. Packer L. *Handbook of antioxidants*. Marcel Dekker. Inc. New York, 1996.
- 44-Handelman GJ. The evolving role of carotenoids in human biochemistry. *Nutrition*. 2001;17(10):818-22.
- 45-Canene-Adams K. Campbell JK. Zaripheh S. Jeffery EH. Erdman JW. Jr. The tomato as a functional food. *J Nutr*. 2005;135(5):1226-30.

- 46-Stahl W. Sies H. Bioactivity and protective effects of natural carotenoids BBA-Molecular basis of disease 2005;1740:2:101-107.
- 47-Kucuk O. Sarkar FH. Djuric Z. Sakr W. Pollak MN. Khachik F. Banerjee M. Bertram JS. Wood DP. Jr. Effects of lycopene supplementation in patients with localized prostate cancer. *Exp Biol Med* (Maywood). 2002;227(10):881-5.
- 48-Kozuki Y. Miura Y. Yagasaki K. Inhibitory effects of carotenoids on the invasion of rat ascites hepatoma cells in culture. *Cancer Lett*. 2000;3;151(1):111-5.
- 49-Young AJ. Lowe GM. Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Arch Biochem Biophys*. 2001;1;385(1):20-7.
- 50-Mannisto S. Smith-Warner SA. et al: Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(1):40-8.
- 51-Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ* 2000;163(6):739-44.
- 52-Rao AV, Agarwal S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am Coll Nutr* 2000;19(5):563- 9.
- 53-Krinsky NI. Overview of lycopene, carotenoids, and disease prevention. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988; 218: 95–97.
- 54- Muzandu K, El Bohi K, Shaban Z, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujika SV. Lycopene and beta-carotene ameliorate catechol estrogen-mediated DNA damage. *Jpn J Vet Res* 2005; 52: 173–184.
- 55-Muzandu K, Ishizuka M, Sakamoto KQ, Shaban Z, El Bohi K, Kazusaka A, Fujita S. Effect of lycopene and beta-carotene on peroxynitrite-mediated cellular modifications. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 215: 330–340,
- 56-Matsushima-Nishiwaki R, Shidoji Y, Nishiwaki S, Yamada T, Moriwaki H, Muto Y. Suppression by carotenoids of microcystin-induced morphological changes in mouse hepatocytes. *Lipids* 1995; 30: 1029-1034.
- 57-Lian F, Smith DE, Ernst H, Russell RM, Wang XD. Apo-10'-lycopenoic acid inhibits lung cancer cell growth in vitro, and suppresses lung tumorigenesis in the A/J mouse model in vivo. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1567–1574.
- 58-Gunasekera RS, Sewgobind K, Desai S, Dunn L, Black HS, McKeehan WL, Patil B. Lycopene and lutein inhibit proliferation in rat prostate carcinoma cells. *Nutr Cancer* 2007; 58:171-177.
- 59-Fornelli F, Leone A, Verdesca I, Minervini F, Zacheo G. The influence of lycopene on the proliferation of human breast cell line(MCF-7). *Toxicol In Vitro*2007; 21: 217-223.

- 60- Barber NJ, Zhang X, Zhu G. Lycopene inhibits DNA synthesis in primary prostate epithelial cells in vitro and its administration is associated with a reduced prostate-specific antigen velocity in a phase II clinical study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9: 407–413.
- 61- Salman H, Bergman M, Djaldetti M, Bessler H (2007) Lycopene affects proliferation and apoptosis of four malignant cell lines. *Biomed Pharmacother* (2007); 61: 366-369.
- 62-Tang L, Jin T, Zeng X, Wang JS. Lycopene inhibits the growth of human androgen-independent prostate cancer cells in vitro and in BALB/c nude mice. *Journal of Nutrition* 2005; 135: 287-290.
- 63-Hwang ES, Lee HJ. Inhibitory effects of lycopene on the adhesion, invasion, and migration of SK-Hep1 human hepatoma cells. *Exp Biol Med* (Maywood) 2006; 231: 322-327.
- 64-Huang CS, Shih MK, Chuang CH, Hu ML (2005) Lycopene inhibits cell migration and invasion and upregulates nm23-h1 in a highly invasive hepatocarcinoma, SK-Hep-1 cells. *J Nutr* 2005;135: 2119-2123.
- 65-Gorbach SL; Probiotics and Gastrointestinal Health. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95(1) 2-4.
- 66-Bengmark S. Colonic Food; Pre and Probiotics. *Am. J. Gastroenterology* 2000;95(1) 5-7.
- 67-Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and Intestinal health effects: a clinical perspective. *British Journal of Nutrition* 2002, 88, 551-957.
- 68-Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective Ig A by Intestinal Dendritic Cells Carrying Commensal Bacteria. *Science* 2004;303,1662-65.
- 69-Barber AE, Jones WG, Minei JP, et al: Glutamine or Fiber Supplementation of a Defined Formula Diet: Impact on Bacterial Translocation, Tissue Composition, and Response to Endotoxin, *JPEN* 1990;14:335.
- 70-Borden JR, Hassett J, La Paca, The gut origin septic status in blunt multiple trauma (ISS=40) in the ICU, *Ann surg* 1987;206:427.
- 71-Guarner F, Malagelada J.R Gut flora in health and disease *Lancet* 2003;361:512-519.
- 72-Deitch EA, Xu D, Qi L, et al: Bacterial translocation from the gut impairs systemic immunity. *Surgery* 1991;109:269.
- 73-Mainous MR, Block EFS, Deitch EA: Nutritional support of the gut, *New Horizons* 1994;2:193.
- 74-Janu P, Li J, Renegan KB, et al: Recovery gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity after parenteral nutrition, *Ann Surg* 1997;225:707.
- 75-Li J, Kudsk KA, Gocinsky B, et al: Effects of parenteral enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue, *J trauma* 1995;39:44.

- 76-Meyer T, Klein P, Schweiger H, Lang W. How can the prognosis of acute mesenteric artery ischemia be improved? Results of a retrospective analysis. *Zentralbl Chir Nürnberg* 1998;123:230–34.
- 77-Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000;118:954–68.
- 78-Wiesner W, Khurana B, Ji H, et al. CT of acute bowel ischemia. *Radiology* 2003;226:635–50.
- 79-Valji K. *Vascular _nterventional Radiology mesenteric arteries* (1th ed.) W.B. Saunders Company, California 1999;182–203.
- 80-Bailey RW, Bulkley GB, Hamilton SR, et al. Protection of the small intestine from nonocclusive mesenteric ischemic injury due to cardiogenic shock. *Am J Surg* 1987;153:108–16.
- 81-Luther B, Moussazadeh K, Müller BT, Franke C, Harms JM, Ernst S, et al. The acute mesenteric ischemia-not understood or incurable. *Zentralbl Chir Duesseldorf* 2002;127:674–84.
- 82-Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, et al. Necrotizan Enterocolitis: Assessment of Bowel Viability with Color DopplerUS. *Radiology* 2005;235:587–94.
- 83-Zhang Y, Leng YF, Xue X, Zhang Y, Wang T, Kang YQ. Effects of penehyclidine hydrochloride in small intestinal damage caused by limb ischemia-reperfusion. *World J Gastroenterol*. 2011;14;17:254–9.
- 84- Marston A. Acute intestinal ischemia. In: *Gastrointestinal Emergencies*. London: WB Saunders 1992;42–160.
- 85-Badiola CM, Scoppetta DJ. Rapid revascularization of an embolic superior meseneric artery occlusion using pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis with urokinase. *AJR* 1997;169:55–7.
- 86-Ogihara S, Yamamura S, Tomono H, Iwabuchi H, Ebihara T, Minagava Y, et al. Superior mesenteric arterial embolism: Treatment by trans-catheter thromboaspiration. *J Gastroenterol* 2003;38:272–7.
- 87-Simo G, Echenaguisia AJ, Camunez F, Turegano F, Cabrera A, Urbano J. Superior mesenteric arterial embolism: Local fibrinolytic treatment with urokinase. *Radiology* 1997;204:775–9.
- 88-Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek İ. Temel Cerrahi. Ankara Günes Kitabevi; 2004;1499–502.
- 89-Danse EM, van Beers, Gaoffetta P, et al. Acute intestinal ischemia due to occlusion of the superior mesenteric artery: Detection with Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1996;15:323–26.

- 90-Caplan MS, Sun XM, Hsueh W. Hypoxia causes ischemic bowel necrosis in rats: the role of platelet-activating factor (PAF-acether). *Gastroenterology*. 1990;99:979–86.
- 91-Akçay MN, Capan MY, Gundogdu C, et al. Bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. *J Int Med Res* 1996;24:17-26.
- 92-Wallace JL, Cirino G. The development of gastrointestinal sparing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:405-406.
- 93-Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Barış Yayınları, İzmir 2002;24-25.
- 94-Menon NJ, Amin AM, Mohammed A, Hamilton G: Acute mesenteric ischaemia. *Acta Chir Belg* 2005;105:344–54.
- 95-Augustin AJ, Goldstein RK, Milz JL. Influence of anti-inflammatory drugs and free radical scavengers on intestinal ischemia induced oxidative tissue damage. *Advances In Experiment Med Biol* 1992;316:239-251.
- 96-Schmeling DJ, Caty MG, Oldham KT, Guice KS. Cytoprotection by diclofenac sodium after intestinal ischemia/reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 1994;29:1044-1048.
- 97-Koltuksuz U, Ozen S, Uz E, Gültek A. Caffeic acid phenethyl ester prevents intestinal ischemia reperfusion injury in rats. *J Pediatr Surg* 1999;34:1458-1462.
- 98-Hammerman C, Goldschmidt D, Caplan MS, Kaplan M. Amelioration of ischemia-reperfusion injury in rat intestine by pentoxifylline-mediated inhibition of xanthine oxidase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:69-74.
- 99-Kazem A, Demirbağ M, Üstündağ B, Özercan YH, Sağlam M. The role of melatonin in prevention of intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pediatr Surg* 2000;35:1444-1448.
- 100-J S Thompson, L E Bragg, W W West. Serum enzyme levels during intestinal ischemia. *Ann Surg*. 1990;211:369–373.
- 101-Geoffrey M. Graeber, Dane K. Wukich, Patrick J. Cafferty, John F. O'Neill, Robert E. Wolf, Norman B. Ackerman,,John W. Harmon, Ann Surg. 1981;194(6):708–715.
- 102 -Fried M, Murthy U, Hassig S, Woo J, Oates RP. Creatinin kinase isoenzymes in the diagnosis of intestinal infarction. *Dig Dis Sci* 1991;36:1589–93.
- 103-De Toma G, Marzano D, Salvatore P, Cerza F, De Cesare E, Giacobazzo M, Martelletti P, Antonucci M. Enzymatic and metabolic changes in peripheral serum after superior mesenteric artery ligation in dogs *Ital J Surg Sci*. 1983;13(4):269-73.

- 104-Graeber G, Cafferty P, Reardon M, Changes in serum total creatine phosphokinase (CPK) and its isoenzymes caused by experimental ligation of the superior mesenteric artery. *Am J Surg* 1981; 193:499-505.
- 105-Graeber GM, Wukich DK, Cafferty PJ, O'Neill JF, Wolf RE, Ackerman NB, Harmon JW *Ann Surg*. Changes in peripheral serum creatine phosphokinase (CPK) and lactic dehydrogenase (LDH) in acute experimental colonic infarction. 1981 Dec;194(6):708-15.
- 106-Stein HJ, Oosthuizen MMJ, hinder RA, Lamprechts H. Effect of verapamil on hepatic ischemia reperfusion injury. *Am J Surg* 1993; 165:96-9.
- 107-Barrett S, Davidson E, Bradley E. Intestinal alkaline phosphatase and base deficit in mesenteric occlusion. *J surg Res* 1976;20:243.
- 108-Macpherson, Dominique Gatto et al; Primitive T Cell-Independent Mechanism of Intestinal Mucosal IgA Responses to Commensal Bacteria *Science* 23 June 2000; 288(5474).
- 109-Keiichiro Suzuki, Bob Meek, et al; Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *PNAS* 1986-1987;101 (10),1073.
- 110- Kadaoui KA, Corthésy B Secretory IgA mediates bacterial translocation to dendritic cells in mouse Peyer's patches with restriction to mucosal compartment. *J Immunol*. 2007;179(11):7751-7.
- 111-J Alverdy and E Aoye The effect of glucocorticoid administration on bacterial translocation. Evidence for an acquired mucosal immunodeficient state. *Ann Surg*. 1991;214(6) 719-723.
- 112-Berg R.D. Garlington A.W. Translocation of Certain Indigenous Bacteria from the Gastrointestinal Tract to the Mesenteric Lymph Nodes and Other Organs in a Gnotobiotic Mouse Model *Infect Immunol* 1979;23:403-411.
- 113-White J. S., Hoper M, Parks R. W. Et al: Patterns of Bacterial Translocation in Experimental Biliary Obstruction *J Surg. Res* 2006;132:80-84.
- 114-Parks R. W. Clements W. D. B., Pope C. Halliday M. I. Rowlands B. J. and Diamond T. Bacterial Translocation and Gut Microflora in Obstructive Jaundice *J Anat* 1996;189:561-565.
- 115-Albillos A. Herrera A: Multifactorial Gut Barrier Failure in Cirrhosis and Bacterial Translocation: Working out the Role of Probiotics and Antioxidants *J. Hepatol* 2002; 37: 523-526.

116- MacFie : B. S. Reddy, et all: Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years British Journal of Surgery 2006; 93(1)87–93.

117-Oztürk C, Avlan D, Cinel I, Cinel L, Unlü A, Camdeviren H, Atik U, Oral U. Selenium pretreatment prevents bacterial translocation in rat intestinal ischemia/reperfusion model. Pharmacol Res. 2002;46(2): 171-5.

118-Sileri P, Sica GS, Gentileschi P, Venza M, Benavoli D, Jarzembowski T, ManzelliA, GaspariAL. Melatonin reduces bacterial translocation after intestinal ischemia reperfusion injury. Transplant Proc. 2004;36(10):2944-6.

119-Medeiros AC, Chacon DA, Sales VS, Egito ES, Brandão-Neto J, Pinheiro LA, Carvalho MR .J Glucan and glutamine reduce bacterial translocation in rats subjected to intestinal ischemia-reperfusion. Invest Surg. 2006;19(1):39-46.