



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA OLUŞTURULAN

SÜPERİOR MEZENTERİK ARTER İSKEMİSİNDE

SESAMİN 'İN İLEUM ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ETKİNLİĞİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Dr. Hikmet ÖZESMER

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Mehmet Tolga KAFADAR

DİYARBAKIR - 2023

TEŞEKKÜR

Çalışmamda bana yön veren, destek ve emeklerini esirgemeyen, beni yüreklendiren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mehmet Tolga KAFADAR 'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Genel cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Sadullah GİRGİN, Prof. Dr. Ercan GEDİK, Prof. Dr. Mehmet YILMAZ, Prof. Dr. Mehmet Veysi BAHADIR, Prof. Dr. Abdullah OĞUZ, Prof. Dr. Burak Veli ÜLGER, Doç. Dr. Ulaş ADAY, Doç. Dr. Murat SEVMİŞ hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Histoloji Anabilim Dalında görevli Dr. Eda YILDIZHAN 'a teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatım süresince desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve varlıklarıyla bana güç veren anneme, babama, kardeşlerime teşekkürleri borç bilirim. Uzmanlık eğitimim süresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen motivasyon kaynağım değerli eşime teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım; Op. Dr. Esra HAMURCU, Op. Dr. M. Ali KIRŞAN, Op. Dr. Gizem YAMAN, Op. Dr. İbrahim Halil ÖCAL, Op. Dr. Mehmet RENÇBER, Op. Dr. Faruk TATLI, Dr. Faik Veysel AKPULAT, Dr. Mehmet Mazlum İNAN, Dr. Şakir KOCA, Dr. Azat KÖZGÜN, Dr. Mahsum BARÇIN, Dr. Baran DEMİR, Dr. Aydın BARS, Dr. Ömer Serhat DAĞ, , Dr. Mazlum GÜNDÜZ, Dr. Ferdi BAYRAK, Dr. Abdulkadir AKBAŞ, Dr. Alper KIZIL, Dr. Ferhat IŞIK, Dr. Mervan KAMAR, Dr. Hasan ALKLAY, Dr. Bilal URUÇ, Dr. Çağrı ARSLAN, Dr. Ali YILDIZDAĞ, Dr. Dilan YILDIZ, Dr. Zehra ŞEKHO, Dr. Hasip GÖZÖNÜNDE, Dr. Ata ÖNER'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
TABLO LİSTESİ.....	5
ŞEKİL LİSTESİ.....	6
KISALTMALAR.....	8
ÖZET.....	9
ABSTRACT.....	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
2.1. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1.1. İnce Barsak Embriyolojisi.....	12
2.1.2. İnce Barsak Anatomisi.....	13
2.1.3. İnce Barsak Histolojisi.....	14
2.1.4. İnce Barsak Fizyolojisi.....	15
2.2. Mezenterin Vasküler Anatomisi.....	16
2.2.1. Turunkus Çölyakus.....	16
2.2.2. Superior Mezenterik Arter.....	17
2.2.3. İnferior Mezenterik Arter.....	18
2.2.4. Mezenterik Yatağın Kollateral Dolaşımı.....	19
2.3. Akut Mezenterik İskemi.....	23
2.3.1. Arteriyel Emboli.....	24
2.3.2. Arteriyel Trombüs.....	24
2.3.3. Non-okluziv patolojiler.....	25
2.3.4. Mezenterik Venöz Trombüs.....	25
2.4. Mezenterik İskemi Reperfüzyon Hasarı.....	25
2.4.1. Superoksit Radikali (O_2^-).....	26
2.4.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	26
2.4.3. Hidroksil Radikali (OH^-).....	26
2.4.4. Mezenterik İskemi Reperfüzyon Hasarında Lökositler.....	27
2.4.5. Mezenterik İskemi Reperfüzyon Hasarında Kompleman Sistem.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Sesamin'in Hazırlanması.....	28
3.2. Karboksimetil Selüloz'un Hazırlanması.....	28
3.3. Ameliyat Prosedürü.....	28
3.4. Deney Hayvanları Gruplarının Oluşturulması ve Deney Protokolü.....	28
3.5. Histolojik Doku Takibi.....	30
3.5.1. Hematoksilen & Eozin Boyama Protokolü.....	30
3.5.2. Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Protokolü.....	30
3.6. İmmunohistokimyasal Metodlar.....	30
3.6.1. Bax İmmunohistokimyası.....	30
3.6.2. Kan Serum Malondialdehit (MDA) Değerlerinin Ölçülmesi.....	31
3.6.3. Total Antioksidan Kapasitesi (TAS).....	31
3.6.4. Total Oksidan Kapasitesi (TOS).....	32
3.6.5. Oksidatif Stres İndeksinin (OSİ) Ölçümü.....	32
3.7. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. MDA Analizi.....	33
4.2. TAS ve TOS Değerleri Analizi.....	33
4.3. OSİ Analizleri.....	34
4.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	35
4.5. İmmunohistokimyasal Değerlendirme.....	42
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. İstatistiksel analizleri yapılan MDA, TAS ve TOS değerlerinin Ortalama±Standart sapma değerleri.....	33
Tablo 2. İstatistiksel analizleri yapılan histolojik ve immunohistokimyasal hasar skorlamasının Ortalama±Standart sapma değerleri.....	37



ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Jejunum ve ileum arasındaki yapısal farklılıklar.....	13
Şekil 2. İnce barsak duvarı yapısı.....	14
Şekil 3. Çölyak trunkus ve dalları.....	15
Şekil 4. SMA ve dalları.....	17
Şekil 5. İMA ve dalları.....	18
Şekil 6. Bühler arkı.....	19
Şekil 7. A. Mesenterica superior ve A. Mesenterica inferiorun ana dalları.....	20
Şekil 8. Akut mezenterik iskeminin patofizyolojisi.....	22
Şekil 9. İR esnasında serbest oksijen radikallerinin oluşumu.....	24
Şekil 10. İstatistiksel analizi yapılan MDA değerlerinin ortalama grafiği.....	32
Şekil 11. İstatistiksel analizi yapılan OSI değerlerinin ortalama grafiği.....	33
Şekil 12. İstatistiksel analizi yapılan Chiu skorlamasının ortalama grafiği.....	34
Şekil 13. Kontrol grubu ileum dokusu mikrofafi.....	35
Şekil 14. Sesamin grubu ileum dokusu mikrofafi.....	36
Şekil 15. Mezenter iskemi ve reperfüzyon grubu ileum dokusu mikrofafi.....	37
Şekil 16. Sesamin + Mezenter iskemi ve reperfüzyon grubu ileum dokusu mikrofafi.....	37
Şekil 17. Kontrol grubuna ait ileum dokusu mikrofafi. Goblet hücrelerinde PAS pozitif reaksiyonlar.....	38
Şekil 18. Sesamin grubuna ait ileum dokusu mikrofafi. Goblet hücrelerinde PAS pozitif reaksiyonlar.....	38
Şekil 19. Mezenter iskemi ve reperfüzyon grubu ileum dokusu mikrofafi. Goblet hücrelerinde oldukça az sayıda PAS pozitif reaksiyonlar.....	39
Şekil 20. Sesamin + Mezenter iskemi ve reperfüzyon grubu ileum dokusu mikrofafi. Mezenter iskemi ve reperfüzyon grubuna kıyasla daha yoğun PAS pozitif reaksiyonlar.....	40
Şekil 21. İstatistiksel analizi yapılan dokuların histoskorlamasının ortalama grafiği.....	41
Şekil 22. Kontrol grubu immunohistokimya mikrofafi.....	42

Şekil 23. Sesamin grubu immunohistokimya mikrografı.....	42
Şekil 24. Mezenter iskemi ve reperfüzyon grubu immunohistokimya mikrografı.....	43
Şekil 25. Sesamin + Mezenter iskemi ve reperfüzyon grubu immunohistokimya mikrografı.....	43



KISALTMALAR

I/R : İskemi – reperfüzyon

MDA : Malondialdehit

TAS: Total Antioksidan Seviyesi

TOS: Total Oksidan Seviyesi

OSI: Oksidatif stres indeksi

AMI: Akut Mezenterik İskemi

SMA: Superior Mezenterik Arter

İMA: İnferior Mezenterik Arter

KO: Ksantin oksidaz

KDH: Ksantin Dehidrogenaz

MPO: Myeloperoksidaz

PAS: Periyodik Asit Schiff

1.1. ÖZET

Ratlarda Oluşturulan Superior Mezenterik Arter İskemisinde Sesamin'in İleum Üzerindeki Koruyucu Etkinliği.

Araş. Gör. Adı ve Soyadı: Hikmet ÖZESMER

Danışman: Doç. Dr. Mehmet Tolga KAFADAR

Anabilim Dalı: Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Akut mezenterik iskemi yaşla birlikte insidansı artan bir akut karın nedenidir. Tanı için spesifik biyokimyasal belirtecin ve fizik muayene bulgusunun olmaması mortalite ve morbiditenin artmasına neden olur. İncebarsaklar kan akımında meydana gelen %75 azalmaya yaklaşık 12 saat direnebilirler. Fakat olay ilerlemeye devam ederse transmural nekroz meydana gelerek barsak dokusu canlılığını kaybeder. Barsak dokusundaki asıl hasar reperfüzyon sağlandığı zaman görülmektedir. Bu çalışmada Sesamin 'in ince barsak iskemi – reperfüzyon hasarında koruyucu etkinliğini inceledik.

Materyal ve Metot:

Bu çalışmada 8-10 haftalık, 28 adet, Sprague-Dawley cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar 7 'li gruplar halinde 4 gruba ayrıldı. Grup 1; Kontrol grubu olup, bu gruptaki ratlara 3 hafta süreyle %5 karboksimetil selüloz 1ml/kg dozdan gavaj yoluyla peroral verildi. Grup 2; Superior Mezenterik Arter iskemi reperfüzyon (I/R) grubu olup, bu gruptaki ratlara %5 karboksimetil selüloz 3 hafta süreyle 1ml/kg dozdan gavaj yoluyla peroral verildi. Grup 3; Sesamin grubu olup, bu gruptaki ratlara Sesamin 3 hafta süreyle 30 mg/kg dozdan gavaj yoluyla peroral verildi. Grup 4; Superior Mezenterik Arter iskemi – reperfüzyon (I/R) + Sesamin grubu olup, bu gruptaki ratlara 3 hafta süreyle 30 mg/kg dozdan gavaj yoluyla peroral verildi.

Bulgular:

Malondialdehit (MDA) düzeyleri en yüksek mezenter I/R grubunda görülürken, Sesamin + Mezenter I/R grubunda anlamlı olarak daha düşük izlendi. Gruplar arası total antioksidan seviyesi (TAS) arasında anlamlı bir farklılık izlenmez iken, Sesamin + Mezenterik I/R grubundaki total oksidan seviyesi (TOS) Mezenterik I/R grubundan anlamlı olarak düşük olduğu izlendi. Sesamin + Mezenterik I/R grubunun histoskorlamasının Mezenterik I/R grubundan daha düşük olduğu izlendi. Kontrol grubu ile Sesamin grubu arasında anlamlı fark izlenmedi. Sesamin + mezenterik I/R grubunda bax ekspresyonunun Mezenterik I/R grubuna kıyasla anlamlı oranda daha az yoğunlukta olduğu izlendi.

Sonuç:

Histolojik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal parametrelere bakılarak iskemi ve reperfüzyon öncesi verilen Sesamin 'in güçlü antioksidan özelliği sayesinde ince barsaklarda oksidatif stresi azaltıp oluşan hasara karşı koruyucu olduğu izlendi.

Anahtar Kelimeler: İnce barsak, iskemi-reperfüzyon, sesamin, antioksidan

ABSTRACT

Introduction:

Acute mesenteric ischemia is cause of acute abdomen with increasing incidence with age. The absence of specific biochemical markers and physical examination findings for diagnosis lead to increasing of mortality and morbidity reducing blood flow to 75% in the small intestine can be tolerated for about 12 hours. But if it continues to progress, transmural necrosis intestinal occurs and that lead to loses of tissue vitality. The main damage to the intestinal tissue is seen when reperfusion is achieved. In this study we have checked the protective efficacy of sesamine in small intestine ischemia - reperfusion.

Material and Methods:

In this study, 8-10 weekly, 28 female rats of the Sprague-Dawley genus was used. Rats were divided into 4 groups in groups of 7. 1.Group; The control group of rats in this group was given 5% carboxymethyl cellulose perorally by gavage at a dose of 1ml/kg for 3 weeks. 2.Group; The Superior mesenteric artery ischemia reperfusion (I/R) group, in this group 5% carboxymethyl cellulose was given perorally by gavage at a dose of 1ml/kg for 3 weeks. 3.Group; Sesamin's group. The rats in this group were given cesamine perorally by gavage at a dose of 30 mg/kg for 3 weeks. 4.Group; Superior mesenteric artery ischemia – reperfusion (I/R) + sesamine group. In this group rats were given perorally by gavage at a dose of 30 mg/kg for 3 weeks.

Results:

Malondialdehyde (MDA) levels were highest in the mesenteric I/R group, while sesamine + mesenteric I/R group were significantly lower. While there was no significant difference between the groups total antioxidant level (TAL), the total oxidant level (TOL) in the sesamine + mesenteric I/R group was significantly lower than the mesenteric I/R group. Histological scoring of the sesamin + mesenteric I/R group was lower than the mesenteric I/R group. There was no significant difference between the control group and the sesamine group. Bax expression was significantly less concentrated in the sesamin + mesenteric I/R group compared to the mesenteric I/R group.

Conclusion:

By looking at histological, immunohistochemical and biochemical parameters, it was observed that sesamine given before ischemia and reperfusion reduces oxidative stress in the small intestine and protects them against damage because of its antioxidant effect.

Keywords: Small intestine, ischemia – reperfusion, sesamine, antioxidant

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akut mezenterik iskemi ileri yaşlarda görülen (58-63 yaş) mortalitesi oldukça yüksek (%60) bir akut karın nedenidir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara nazaran daha fazladır (1). Olguların %50 'si superior mezenterik arter embolisine, %25 aterosklerotik damar trombozuna, kalan %25 'lik kısım ise non okluziv venöz tromboza bağlı ortaya çıkmaktadır (2). Arteriyel emboliye bağlı akut mezenterik iskemide hastanın anamnezinde genellikle kardiyak disritmilere rastlanır. Damarlarda kritik düzeyde stenozu olan hastalarda ise arteriyel tromboz gelişmektedir. Non-okluziv mezenterik iskemide sepsis, alfa adrenerejik veya dijital preparatları kullanımı, kalp yetmezliği gibi durumlara sekonder azalmış mezenterik kan akımı neden olmaktadır (3).

Mezenterik iskemili hastaların büyük bir kısmı karın ağrısı, barsak aktivitesinde değişme, bulantı kusma gibi özgül olmayan fizik muayene bulguları ile başvurmaktadırlar. Bu tür hastalara peritoneal irritasyon bulgusu gelişmeden tanı koymak güçtür. Peritoneal irritasyon bulguları geliştikten sonra ise mukozada başlayan iskemi transmural ilerleyip barsak serozasına ulaşmış olur (4, 5).

Non okluziv olanlar hariç akut mezenterik iskemide tedavi laparotomi, varsa nekroze barsak segmentinin rezeksiyonu ve revaskülarizasyonudur (2-4). Non-obstrüktif mezenterik iskemi tedavisi ise arteriyel vazodilatör uygulanmasıdır (6).

İskemi nedeni ile bozulan kan akımının yeniden sağlanması iskeminin neden olduğu hasarın büyümesine neden olur. Bu duruma iskemi ve reperfüzyon hasarı denilmektedir. I/R hasarı organ transplantasyonu ve resüsitasyon gibi yüksek morbidite ve mortalitenin nedeni olarak gösterilmektedir (7, 8).

Yapılan çalışmalarda birçok bitki ve ilacın I/R hasarında koruyucu antioksidan etkileri gösterilmiştir. Bir flavinoid olan susamın oksidatif bozulmaya karşı direnç gösterdiği yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Susam yağında bulunan Sesamin sayesinde oksidatif bozulmaya karşı koruyucu özelliktedir (9). İskemi reperfüzyon hasarında Sesamin 'in antioksidan etkilerini gösteren çalışmalar sınırlıdır.

Biz de yaptığımız bu çalışma ile Sesamin 'in SMA iskemi ve reperfüzyonu durumunda oluşacak oksidatif stres durumu, inflamasyon ve apoptozis gibi bulguları; histopatolojik ve biyokimyasal markerlar doğrultusunda inceleyerek koruyucu etkinliğini ortaya koymayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. İnce Barsak Embriyolojisi

Dördüncü gestasyon haftasında endodermden gelişen ince barsak tüpü ince barsağın tanımlanan ilk prekürsörüdür. Ön barsak, orta barsak, son barsak olmak üzere üç bölüme ayrılır

Ön barsak ve son barsak embriyonun sırasıyla sefalik ve kaudal uçlarından gelişir ve bunların yolk kesesi ile ilişkisini sağlayan orta barsaktır. Orta barsağın dolaşımı superior mezenterik arter (SMA) tarafından sağlanır. Başlangıç aşamasında barsak tüpü ve yolk kesesi iletişim halinde olmalarına rağmen daha sonra vitellin dokusu oluşumu için ikisi arasındaki ilişki azalır. Gestasyonun sonlarına doğru vitellin dokusu ve duktus oblitere olur. Vitellin dokusunun tam olmayan obliterasyonu Meckel divertikülü oluşması ile sonuçlanır.

Uzamaya devam eden barsak yaklaşık olarak gestasyonun 5. haftasında abdominal boşluğa sığmayacak boyuta gelir ve ekstraçöломik uzanır. İlerleyen haftalarda barsaktaki uzama devam ederek gestasyonun 10. haftasında abdominal boşluğa geri döner. Orta barsağın boyca uzaması devam ederken SMA kendi eksenini etrafında sola 270 derece döner. Duodenojejunal bileşke SMA arkasından geçerek sola doğru kayar. Proksimal duodenum duodenojejunal bileşkenin en üst bölümünden gelişir ve ince barsağın büyük bölümünde olduğu gibi orta hattın sağında yer alır. Daha önce SMA arkasına geçmiş olan daha distal bölümden duodenum 3. ve 4. bölümler oluşur ve treitz ligamanı yardımıyla aortanın solundan karın arka duvarına bağlanır. SMA'nın önünde sola doğru 270 derece dönüşünü tamamlayan son barsakta karın içine dönerek karın arka duvarına tutunur.

Gestasyonel 4. haftadan itibaren ön barsağın kaudal, orta barsağın kranial ve splanknik mezenkimden duodenum gelişir. Midenin rotasyon hareketi sırasında duodenum sağa doğru hareket ederek C şeklinde retroperitoneal yerleşir. Epitel proliferasyonunun hızlandığı 6. haftadan itibaren barsak lümeninde daralmalar meydana gelir. İlerleyen zamanda vakuoller oluşarak 9. haftada barsak lümenini oluşturmak için birleşirler. Bu dönemdeki hatalar intestinal veb ve stenozlara neden olur fakat intestinal atrezilerin çoğu rekanilasyon hatası dışında organogenez döneminde meydana gelen iskemik ataklara ve plasental vasküler anomalilere bağlı olduğu düşünülmektedir. 9. haftadan itibaren kript ve villuslar gelişir ve organogenezin tamamlanması 12. haftada olur.

2.1.2. İnce Barsak Anatomisi

İnce barsak yaklaşık 4 ile 6 metre uzunluğunda (10), pilordan başlayarak çekuma kadar uzanan tübüler yapıdır. Sırasıyla duodenum, jejunum ve ileumdan oluşur. Sindirim sisteminin en uzun bölümünü oluşturan ve karın boşluğunun büyük bölümünü kaplayan oldukça hareketli bir organdır.

2.1.2.1 Duodenum

Duodenum pilordan başlayan yaklaşık 25-30 cm boyutunda pankreas başını C şeklinde saran ince barsakların ilk, en kısa ve en geniş bölümüdür. Felksura duodenojejunalis'e kadar uzanır. Fleksura duodenojejunalis L2 vertebra hizasına uzanır ve orta hattın soluna yerleşimlidir. İnce barsakların diğer bölümlerinin aksine hareketsiz olan duodenum birinci kısmında olan ampulla hariç sekonder retroperitoneal bir organdır.

Birinci kısım (Pars superior) : Pilordan başlayarak safra kesesi boynuna kadar uzanır. Yaklaşık boyutu 5 cm'dir. Bulbus olarak isimlendirilir ve intraperitonealdır. Küçük omentumun hepatoduodenal parçası ile üstten bağlantılı iken, büyük omentum alt kenarına bağlanır.

İkinci kısım (Pars descendens): Safra kesesi boyun hizasından başlayıp L4 vertebra hizasına uzanır. Uzunluğu 8 cm'dir. Pilordan itibaren 10. cm'de ampulla vateri bulunur. Koledok ve pankreatik kanal buraya açılır. Salgıların döküldüğü kısımdır. Pankreatikobiliyer kanal orta kısmında posteromedialde bu bölgeye açılır.

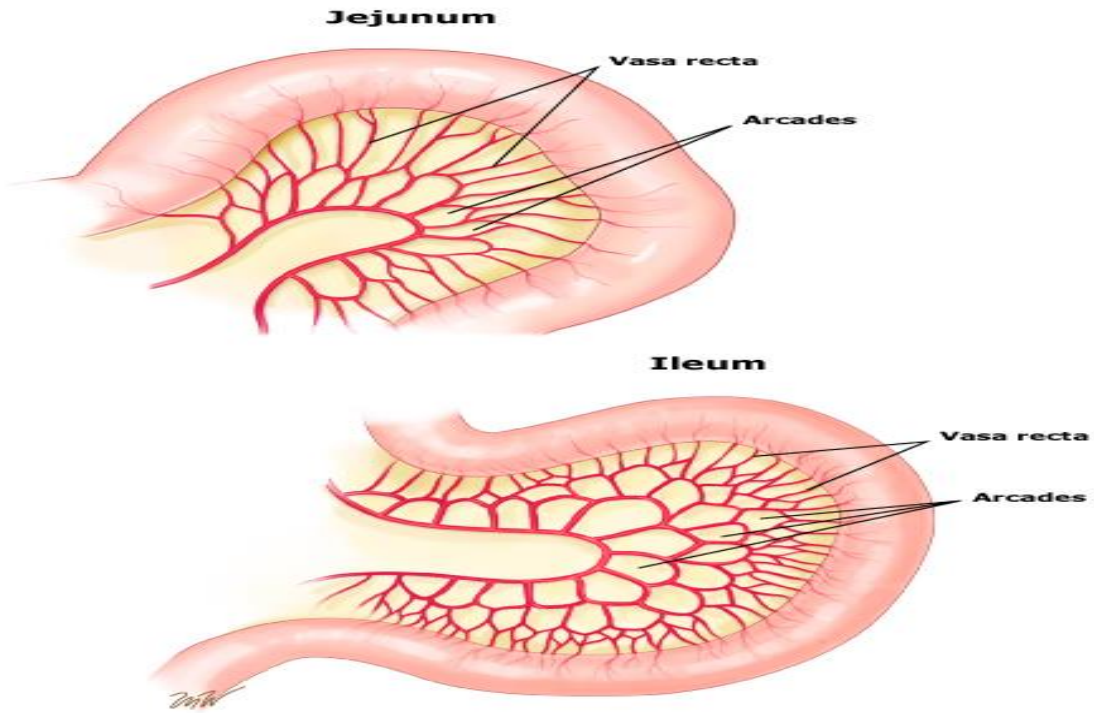
Üçüncü kısım (Pars horizontalis): Lumbal 3. veya 4. vertebra hizasından aortanın soluna doğru uzanır, hemen önünden mezenterik damarlar geçmektedir.

Dördüncü kısım (Pars ascendens): Lumbal 2. vertebranın solundan aortanın sol kısmına geçer ve duodenojejunal bileşkede sonlanır. Treitz ligamanı ile karın arka duvarına asılır.

2.1.2.2 Jejunum ve İleum

Jejunum ve ileum arasında kesin bir sınırdan söz edilememekle birlikte ince barsakların yaklaşık beşte ikilik kısmını jejunum, beşte üçlük kısmını ileum oluşturmaktadır. Karın içinin sol üst köşesini jejunum, sağ alt köşesini ise ileum doldurmaktadır. Jejunum fleksura duodenojejunalis'ten (Treitz ligamenti) başlar. İleum ise ileoçekal bileşkede sonlanmaktadır. Jejunum, ileum ve her ikisinin mezenteri visseral periton ile örtülüdür. Jejunum ve ileum'un mezenteri treitz ligamentinde başlayarak ileoçekal birleşke bölgesine uzanır ve yaklaşık 15 cm boyutundadır. Periton içerisinde arterler, venler, lenfatikler ve ganglionları, sinirler ve yağ dokusu bulunmaktadır. Anatomik olarak bariyer görevi gören ileoçekal valv ile ileum ve çekum birbirinden ayrılır.

İnce barsaklarda plika sirkularis ve valvula konnivalentes olarak isimlendirilen mukozal katlantılar mevcuttur. Bu katlantılar hem çıplak gözle hem de radyografik olarak görülebilir. Radyografik olarak görülebilmesi nedeni ile ince ve kalın barsak ayırımına yardımcı olmaktadır. Proksimal de mevcut olan katlantı sayısı distal barsak anslarına göre daha fazladır. Proksimal ince barsağın distal ince barsağa göre çapı daha geniş, duvarı daha kalın, mezenteri daha az yağlı ve daha uzun vasa rectaya sahiptir (Şekil 1).



Şekil 1. Jejunum ve ileum arasındaki yapısal farklılıklar

2.1.3. İnce Barsak Histolojisi

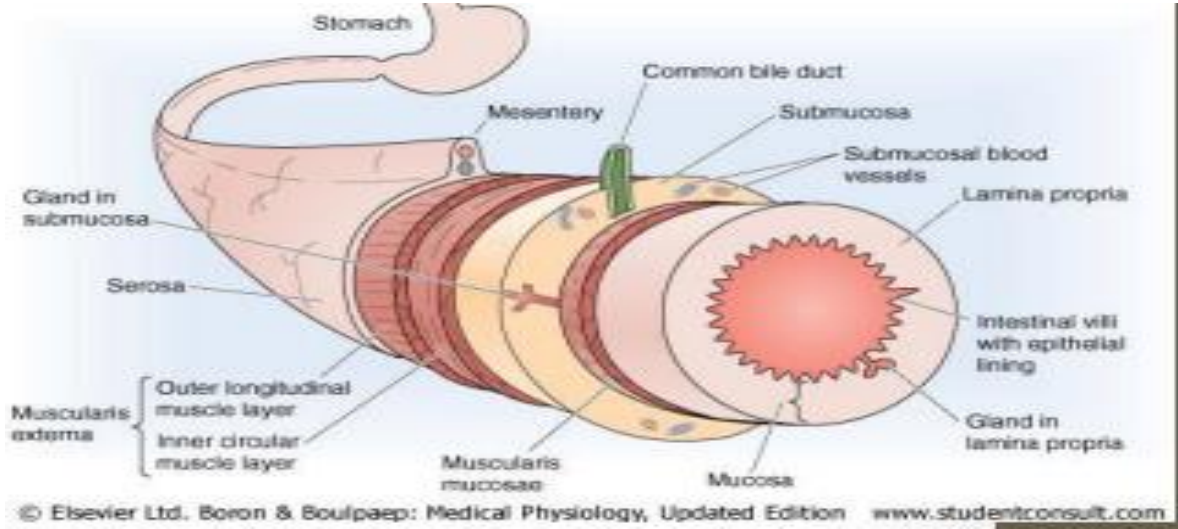
İnce barsak duvarı dört katmandan oluşmaktadır. (Şekil 2)

Mukoza: En iç kattaki tabakadır. Barsak lümeni ile bağlantılı olan epitel tabakası besinlerin emilimi ve salgılamının gerçekleştiği bölgedir. Mukoza villus ve kriptlerden oluşur. Villuslar kan ve lenfatik damarlar içeren çıkıntılardır. Kript tabanında multipotent kök hücreler bulunmaktadır. Mevcut kök hücreler enterosit ve goblet, enteroendokrin ve Paneth hücrelerine farklılaşabilir. Lamina propria epitel hücrelerinin oturduğu bağ dokusu tabakasıdır. Bağışıklık hücrelerinden zengindir ve enflamatuvar olaylara karşı koruyucu rol üstlenir. Muskularis mukoza ince bir kas tabakasıdır.

Submukoza: Barsak duvarındaki en sağlam yapıdır. Vasküler yapılar, lenfatikler ve Meissner plexusunu içerir. Barsak duvarının en güçlü yeri olduğundan anastomoz yaparken suturlara dahil edilmelidir. Duodenum da bulunan Brunner bezleri de bu tabakada bulunur ve alkali salgı yaparlar. Koledok ve pankreatik kanalın duodenuma açıldığı bölgede de brunner bezleri bulunmaz.

Muskularis propria: Longitudinal ve sirküler uzanan iki adet düz kas tabakası ve bu kas tabakaları arasında özelleşmiş sinir ağı olan myenterik (Auerbach) plexus ganglion hücreleri bulunur. Myenterik plexus sayesinde düz kas hücreleri arasında elektriksel iletimin devamlılığı ve elektriksel iletinin kas tabakası boyunca olması sağlanır.

Seroza: Tek kat mezoteliyal hücrelerden oluşan visseral peritonun parçasıdır.



Şekil 2. İnce barsak duvarı yapısı

2.1.4. İnce Barsak Fiziyojisi

Ana görevi karbonhidrat, yağ ve protein gibi besin maddelerinin sindirimi yoluyla vücuda gerekli enerji, su sağlayan ve elektrolit dengesini koruyan gastrointestinal sistemin en önemli organlarından biri ince barsaklardır. Besinlerin sindiriminin tamamlandığı yer olan ince barsaklarda aynı zamanda emilimde gerçekleşir. Başlıca safra salgıları ve pankreatik lipaz etkisi ile lipid sindirimi olup, lipid emilimi ise duodenum ve jejunum proksimal bölümünde gerçekleşir. Karbonhidrat ve proteinlerin sindirim ürünü olan aminoasitlerin ve monosakkaritlerin emilimi epitel hüclerinden aktif transport ile olur.

Plika, villus ve mikrovilluslar emilim yüzeyini arttıran önemli yapılardır. Muskularis mukoza da bulunan düz kas hareketleri sonucu villuslarda ritmik hareketler oluşur ve bu hareketler intestinal fonksiyonlar için oldukça önemlidir. Bu hareketler sayesinde villuslar üzerinde pompalayıcı bir kuvvet oluşarak lenfatik sıvılar mezenterik lenfatiklere doğru iletilir (11).

İnce barsaklarda karıştırıcı ve itici olmak üzere iki temel hareket vardır. Bu hareketlerin kontrolü intrinsek ve ekstrinsek nöral mekanizmalar yolu ile olur (12, 13).

2.1.4.1. Karıştırıcı Hareketler

A. Segment Kontraksiyonları: Kimus ile dolup gerilen barsak duvarında ritmik kontraksiyonlar meydana gelir. Proksimal kısımdan distale gittikçe bu kontraksiyonların sayılarında düşme olur. Duodenumda kontraksiyon sayısı dakikada 11-12 iken, distal ileal segmentlerde kontraksiyon sayısı dakikada 7 'dir. Bir grup sirküler kasta kontraksiyonlar gevşerken komşu grup kaslarda yeni seri başlayarak barsak sosis görünümü alır.

B. Pandül Hareketleri: Bu hareket lümen içerisinde karşılıklı longitudinal kasların kasılması ile meydana gelir (13).

2.1.4.2. İtici Hareketler

Lümen içerisindeki kimüs bu itici hareketler sayesinde proksimalden distale doğru itilir. Dalga hızı saniyede 0.5-5 cm arasındadır. Bu peristaltik hareketler herhangi bir segmentte başlayabilir. Kimüsün ince barsaktaki hızı dakikada yaklaşık 1 cm kadardır. Böylelikle kimüsün pilordan ileoçekal valvüle gelmesi için gereken süre yaklaşık olarak 3-10 saat aralığındadır (13).

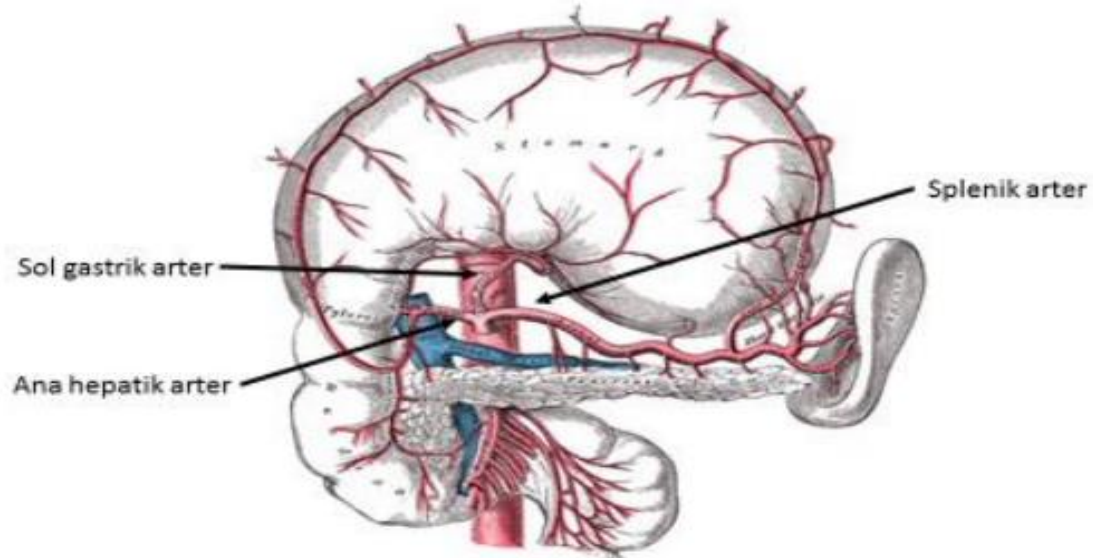
Sindirim sırasında barsak lümenine su, inorganik tuzlar ve organik maddelerin sekresyonu ve absorpsiyonu devam eder. Lümen içerisine salgılanan hormonlar olan sekretin ve kolesistokinin gibi hormonlar tekrar emilerek kan yoluyla mide ve villus hareketi, barsak motilitesi ve sekresyonu, pankreas ve safra sekresyonu gibi olayları kontrol ederler (12).

2.2. Mezenterin Vasküler Anatomisi

Anatomik varyasyonlar göstermekle birlikte özefagus ve distal rektum arasını besleyen 3 ana arter mevcuttur. Çölyak arter, superior mezenterik arter (SMA), inferior mezenterik arter (IMA). Bu üç arter kollateral bakımından oldukça zengindir ve fazla sayıda anatomik varyasyonları bulunmaktadır.

2.2.1. Turunkus Çölyakus

T12-L1 seviyesinde diafragmatik krusu geçen aorta çölyak arter dalını verir. Ventral aortadan ayrılan ilk dal olan çölyak trunkus kısa bir seyir sonrası üç ana dal verir (Şekil3).



Şekil 3. Çölyak trunkus ve dalları (Gray Henry. Anatomy of the Human Body 1918)

1. Sol gastrik arter
2. Ana hepatik arter
 - 2.1. Gastroduodenal arter
 - 2.2. Arteria hepatica propria
 - 2.3. Sağ gastrik arter

3. Splenik arter

3.1. Dorsal ve kaudal pankreatik arter

3.2. Kısa gastrik arterler

3.3. Posterior gastrik arter

Karaciğere doğru seyreden ana hepatik arter, gastroduodenal arter dalını verdikten sonra sağ ve sol hepatik arter dallarını verir. Duodenum ve pankreas boyun kısmı arasından ilerleyen gastroduodenal arter ilk dalı olan pankreatikoduodenalis superioru posterioru ardından pankreatikoduodenalis superior anterioru ve sağ gastroepiploik dallarını verir. Bu iki arter superior mezenterik arterin dalı olan pankreatikoduodenalis inferior ile yoğun kolleteral bağlantılara sahiptir.

2.2.2. Superior Mezenterik Arter (SMA)

Superior mezenterik arter (SMA) L1 vertebra hizasından, çölyak trunkusun yaklaşık 1 cm altından abdominal aortadan çıkan ikinci ventral daldır. Embriyolojik gelişim esnasından barsakların rotasyon hareketleri SMA ekseninde gerçekleşir. Distal duodenumdan başlayarak ince barsakların ve transvers kolon ortasına kadar olan bölümlerin beslenmesini SMA tarafından sağlanmaktadır.

SMA' nın dalları (Şekil 4);

1- İnferior pankreatikoduodenal arter

R. anterior

R. posterior

2- Jejunal ve ileal dallar

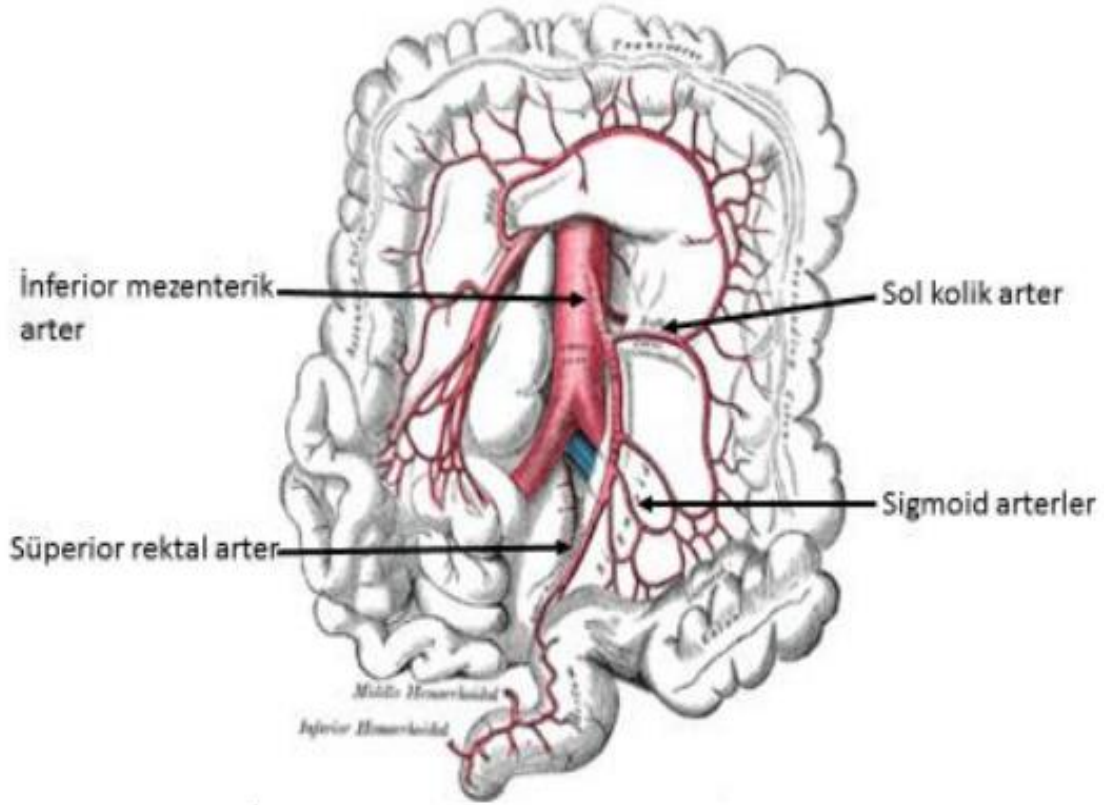
3- Orta kolik arter

4- Sağ kolik arter

5- İleokolik arter

Orta kolik arter %22 oranında, sağ kolik arter ise %10 oranında anatomik varyasyon olarak bulunmamaktadır.

SMA' nın ilk dalı inferior pankreatikoduodenal arterdir. SMA' nın sağ tarafından çıkar ve çölyak arter ile fazla sayıda kollateral oluşturur. Pankreas inferiorunu geçtikten sonra SMA proksimalinden orta kolik arter çıkar. Orta kolik arter transvers kolon mezosundan sağ ve sol dallarını vererek uzanır. Sağ kolik arter ise SMA' nın sağ taraftaki son dalıdır ve SMA' nın orta kesiminden çıkar. Parietal periton içerisinde seyri esnasında çıkan ve inen dallara ayrılır.



Şekil 5. İMA ve dalları (Gray, Henry. Anatomy of the Human Body 1918)

İMA' nın ilk dalı olan, sol kolik arterin çıkan dalı orta kolik arter ile kollateral yaparak transvers kolonun distalini ve splenik fleksurayı besler. Sol kolik arterden çıkan inen dallar ise sigmoideal arterler ile kollateraller yaparlar. Mezokolon içerisinde 2 veya 3 adet sigmoid arter mevcuttur. Üst sigmoid arter sol kolik arter ile alt sigmoid arter superior rektal arter ile kollateral yapar. Superior rektal arter ise pelvise girerken sağ ve sol dala ayrılır. Superior rektal arter orta ve inferior rektal arter ile kollateraller yapar.

2.2.4. Mezenterik Yatağın Kollateral Dolaşımı

Mezenterik yatak zengin kollateral ağa sahiptir. Bu nedenle bir tıkanıklığın semptomatik olması için birden fazla damarın foksiyonunun bozulması gerekmektedir. Kollateraller aynı damarın beslediği bölgelerde, mezenterik damarlar arasında veya mezenterik ve paryetal damarlar arasında olabilir.

Çölyak trunkus:

- 1- Sol ve sağ gastrik arter arasında,
- 2- Sol ve sağ gastroepiploik arter arasında,
- 3- Sol gastrik arter ve kısa gastrik arterler arasında,
- 4- Splenik arterin pankreasa giden dalları ve gastroduodenal arter arasında kollaterallere sahiptir.

Superior mezenterik arter:

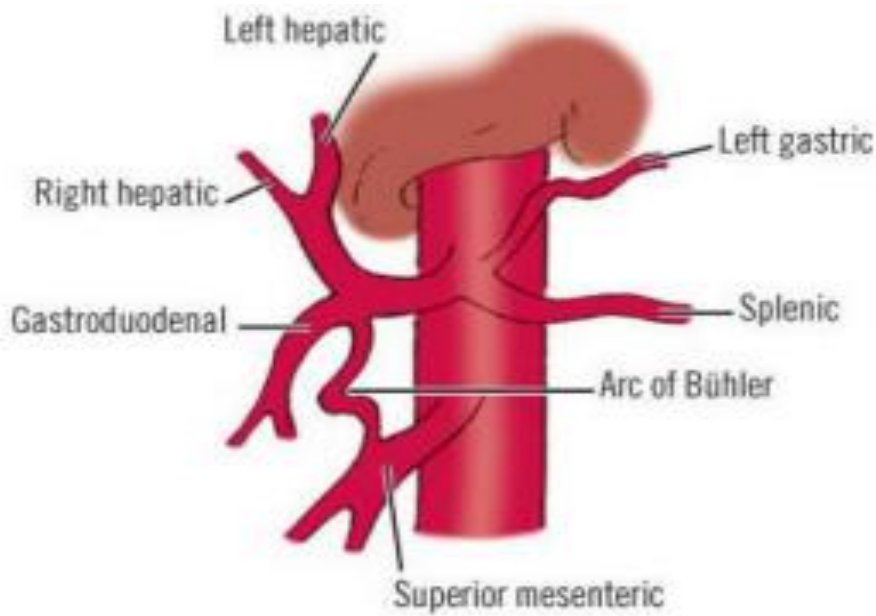
- 1- İnför pankreatikoduodenal arter ve jejunal arterler arasında,
- 2- Jejunal damarlar arasında,
- 3- Sağ kolik arter, orta kolik arter ve ileokolik arter arasında oluşan kollaterallere sahiptir.

İnför mezenterik arter:

- 1- Sigmoid, rektosigmoid ve superior rektal arterler arasında kollaterallere sahiptir.

2.2.4.1. Çölyak Trunkus ve Superior Mezenterik Arter arasındaki kollateraller:

- 1- Çölyak arter ve superior mezenterik arteri birbirine bağlayan embriyolojik arter kalıntısı olan Böhler arkı (Şekil 6).



Şekil 6. Böhler arkı (Van Damme JPJ. Behavioral anatomy of the abdominal arteries. Surg Clin North Am 1993)

- 2- Superior ve inferior pankreatikoduodenaller aracılığı ile olan kollateraller.
- 3- Bazı kişilerde çölyak arterden köken alarak SMA ile kollateraller yapan orta kolik arter.

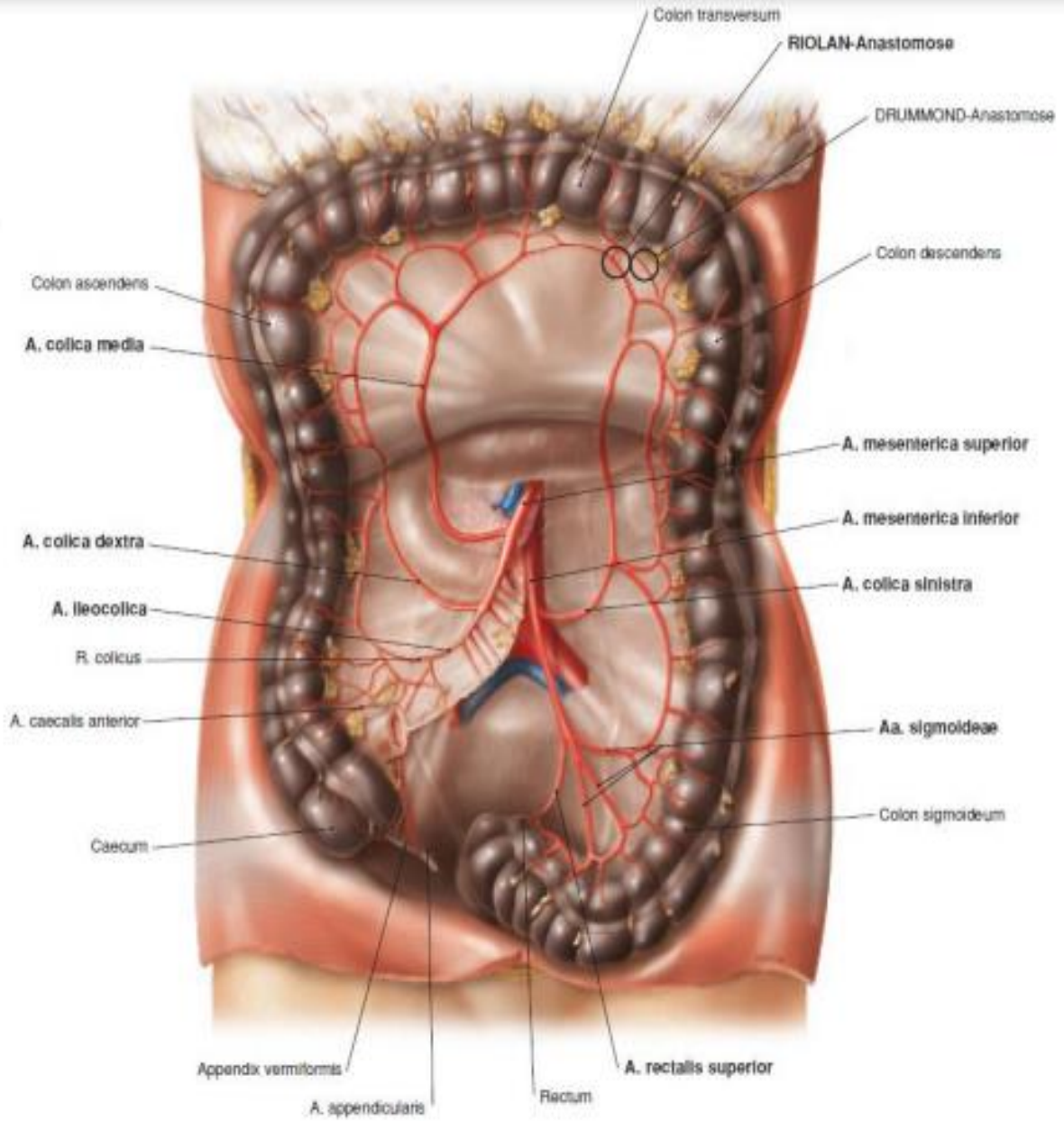
2.2.4.2. SMA ve İMA arasındaki kollateraller:

SMA ve İMA arasındaki kollateraller mezenterik iskemi durumunda hayati fonksiyona sahiptirler. Ayrıca mevcut kollateraller endoleak embolizasyon içinde giriş yeri olarak kullanılır (14).

1- Drummond'un marjinal arteri (Şekil 7); İleokolik arterden köken alır. Kolon duvarı yakınından ve kolon duvarına paralel seyrederek sonlara doğru vasa rektaları verir. Sağ ve orta kolik arter ile sol kolik arter arasında oluşan anastomozdur. SMA veya İMA 'de meydana gelen herhangi bir tıkanıklık durumuna bu ark genişleyerek cevap verir. Hastaların yaklaşık yarısında splenik fleksura düzeyinde bu ark tam olmayabilir ve arkın tam olmaması Griffith noktası olarak isimlendirilir (15). Böyle bir durumda kolon rezeksiyonu veya oklüziv hastalık meydana gelir ise kolonik iskemi gelişir (16).

2- Riolan arkı (Şekil 7); SMA' nın orta kolik arter dalı ile İMA' nın sol kolik arter dalı arasındaki arktır.





Şekil 7 Superior ve inferior mezenterik arterin ana dalları (Paulsen ve Waschke, 2010)

2.3. Akut Mezenterik İskemi (AMI)

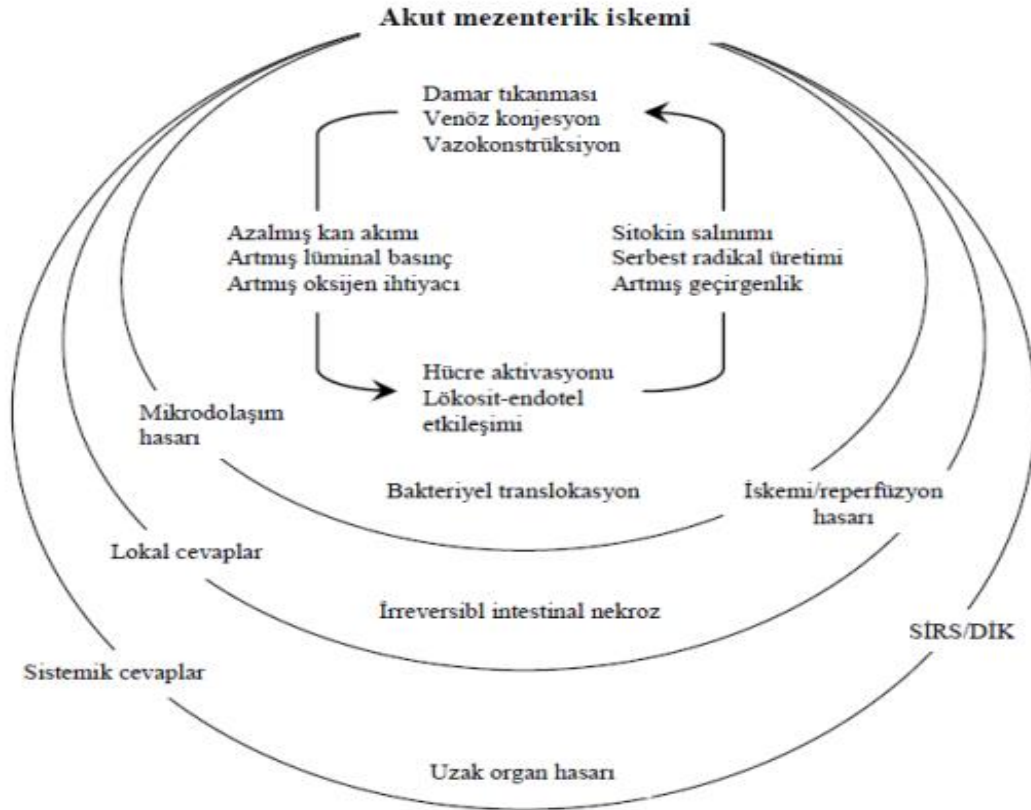
Hastane başvurularının %1' den azını akut mezenterik iskemi oluşturmaktadır (17,18). Akut karın ile başvuruların %1' ini oluşturmakta ve insidansı yaşla artmaktadır. Yetmiş yaş civarında insidansı %10' a ulaşır (18,19). Mortalite %30 ile %100 arasındadır (20, 21). Hastalığın spesifik bulgularının olmaması nedeniyle erken tanı güçleşir ve hastaların yaklaşık üçte biri cerrahi eksplorasyon veya mortalite öncesi tanı alabilmektedirler (22). Mortaliteyi azaltan en önemli etken erken tanıdır (23, 24). İlk 6-12 saatte ince barsaklar kan akımındaki %75'e kadar olan azalmayı tolere edebilmektedirler (25, 26).

Mezenterik kan akımı intrinsik kontrol, nörolojik kontrol, humoral kontrol olmak üzere üç yolla kontrol edilir. Doku oksijenasyonu ve arterioler transmural basınç değişikliği ile mezenterik kan akımı kontrolü intrinsik kontrol olarak isimlendirilir. Splanknik sinirlerden çıkan sempatik uyarılar ile arter ve arteriollerde vazokonstriksiyon oluşturularak nörolojik kontrol sağlanır.

Alfa adrenerjik ajanlar, dijital preparatları, anjiotensin 2, vazopressin vazokonstriksiyon yaparak ve beta adrenerjik ajanlar, kolesistokinin, gastrin, glukagon vazodilatasyona neden olarak mezenterik kan akımının hormonal kontrolü sağlarlar (27). İstirahat halinde iken barsaklar kardiyak debinin %20 sini, beslenme sonrası ise %35 'ini alırlar. Barsak mukozası ise barsağa gelen kanın yaklaşık %70' ini alır (28).

Barsak kanlanmasının bozulmasına bağlı iskemi meydana gelir. Perfüzyonu bozulan barsak dokusu lokal ve humoral faktörlerle 1 ile 6 saat kanlanmasını idame ettirebilir. Barsaklar kan akımında meydana gelen %75 azalmaya yaklaşık on iki saat direnebilir (29). On iki saatten sonra tıkanıklık ortadan kalksa bile oluşan refleks vazokonstriksiyon nedeni ile iskemi daha ilerler. Kan akımının kritik değer altına düşmesi mukozadan serozaya ilerleyen geri dönüşümsüz hasara neden olur. Villus epiteli lümeneye dökülerek iskemik alanlarda oluşan mukozal nekroz ülserasyonlara neden olur. Olay ilerlemeye devam ederse transmural nekroz meydana gelir. Transmural nekroz oluşması barsağın canlılığını kaybettiğinin göstergesidir. Fakat erken dönemde doku perfüzyonu tekrar sağlanabilirse epitel rejenere olur ve barsak normale dönebilir (30).

Akut mezenterik iskemide klinik bulgular mikrosirkülasyonun bozulması ile meydana gelen sistemik cevaplar ve reperfüzyon hasarından kaynaklanmaktadır (31).



Şekil 8. Akut mezenterik iskeminin patofizyolojisi (Yasuhara H. 2005)

Akut mezenterik iskemi patofizyolojik olarak dört grupta incelenir

1. Arteriyel emboli
2. Arteriyel trombüs
3. Non-oklüziv patolojiler
4. Mezenterik venöz trombüs

Akut mezenterik iskemilerinin %50 nedeni arteriyel embolidir.

2.3.1. Arteriyel emboli

AMI olgularının yaklaşık %50' si arteriyel emboli nedenlidir. Genellikle atrial fibrilasyon gibi kardiyak nedenlere bağlı oluşturmaktadırlar. SMA çıkış açısının ve akımının yüksek olması nedeni ile arteriyel emboliler genellikle SMA 'e olur. SMA en çok orta kolik arter dalını verdikten sonra tıkanır. Tıkanıklık distalinde gelişen reaktif vazokonstriksiyon hasarın daha fazla derinleşmesine neden olur (32).

2.3.2. Arteriyel trombüs

Ateroskleroz nedeni ile kritik seviyelere gelen daralma yavaşlayan akıma bağlı trombüs oluşumuna neden olur. Tıkanıklık genellikle damar kökündedir. Kronik iskemisi olan hastalarda hipotansiyona veya akımın yavaşlamasına neden olan her olay arteriyel trombüse neden olabilir. Akut viral enfeksiyonlar, kardiyak cerrahiler ve miyokardiyal enfarktüslerde etyolojide yer almaktadırlar (33, 34).

2.3.3. Non-okluziv patolojiler

Etyolojisinde bir çok neden olmakla birlikte bu hastalar genellikle şok, farmakolojik toksemi ve multiple organ yetmezliği tablosundaki hastalardır. Bu hastalarda mezenterik iskemi esas hastalığın sonucu olduğu için tanıda gecikme nedeniyle prognozu en kötü olan iskemi çeşididir (26, 34, 35).

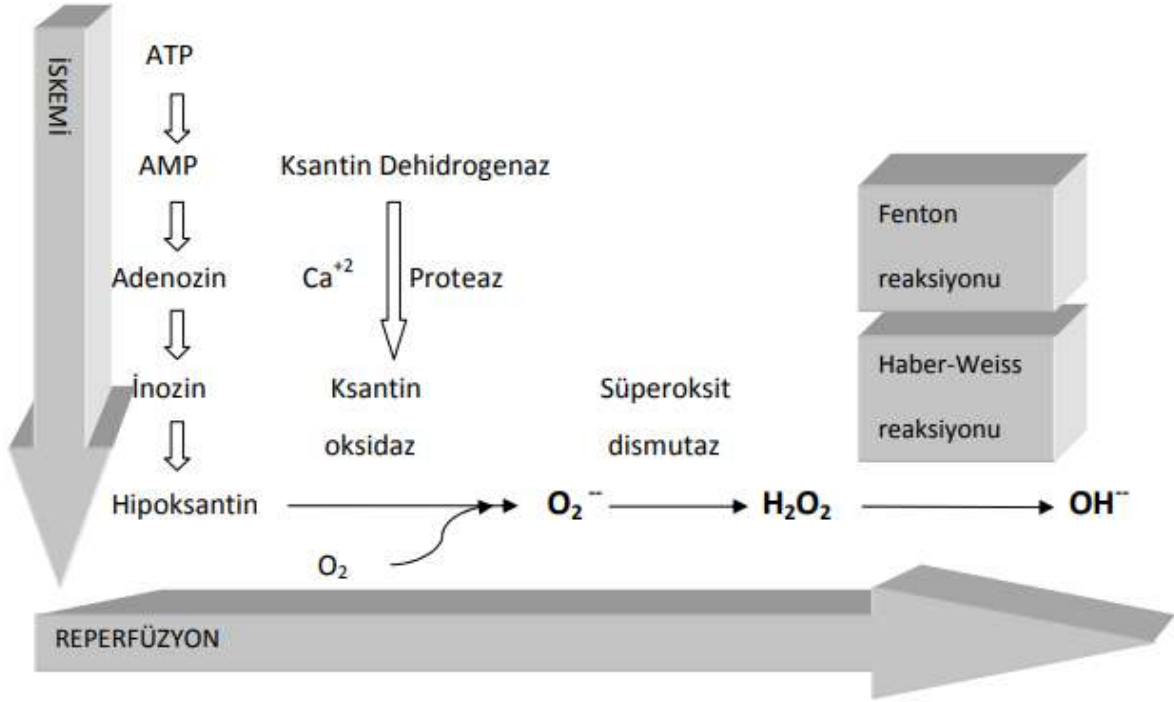
2.3.4. Mezenterik venöz trombüs

En sık nedeni hiperkoagulabilite ve paraneoplastik sendromlardır. Mezenterik iskekiye bağılı venöz dönüşün azalması perfüzyon bozukluğuna ve barsak duvarında ödeme neden olur. Barsakta distansiyonu takiben nekroz meydana gelir. Superior mezenterik ven en sık etkilenen vendir (%65-70). Portal ven ve inferior mezenterik ven etkilenen diğerk venlerdir (32, 36).

2.4. Mezenterik İskemi Reperfüzyon Hasarı

Çeşitli nedenlerle meydana gelen iskemi; hücredeki enerjinin tükenmesine ve hücre içerisinde toksik metabolitlerin birikmesine neden olur. İskemi meydana gelen dokuda kan akımının yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir. İskemi nedeni ile hasar gören hücrelerin yenilenmesi ile perfüzyonun sağlanması durumunda ise meydana gelen hasar iskemi nedeniyle oluşan hasardan çok daha ciddidir (37). İskemi reperfüzyon (İR) hasarı yüksek morbidite ve mortalite nedenidir (38). Diğerk batin içi organlara göre barsaklar iskemi reperfüzyon hasarına daha fazla duyarlıdır. İR hasarı barsağın bariyer fonksiyonunun bozulmasına, barsak ödemeine ve ileusa neden olabilir (39).

Mezenterik iskemi ve reperfüzyon (MİR) hasarında serbest oksijen radikalleri ve enflamatuar sitokinler nedeni ile sistemik hasara neden olarak uzak organ hasarı yapar. Çoklu organ hasarı yaparak sistemik enflamatuar cevap sendromu oluşmasına neden olur. İR hasarına bağılı gelişen çoklu organ yetmezliği mortalitenin önemli nedenidir (40). Dokuyu infiltre eden lökositlerden salınan serbest oksijen radikalleri, adezyon molekülleri ve enflamatuar sitokinler kompleman sistemi aktive ederek immün hasarı arttırırlar (41). Pürin yıkımında önemli bir rol oynayan ksantin oksidaz (KO) serbest radikallerin en önemli kaynağıdır. İskemi esnasında adenoizin trifosfat (ATP) yıkılarak hipoksantin oluşur. Ayrıca hipoksi ksantin dehidrogenaz 'ın (KDH) ksantin oksidaza dönüşümünü de hızlandırır. ATP' nin azalması K ve Mg hücreden dışarıya çıkmasına ve Na^+ , Ca^{+2} , H_2O hücre içine girmesiyle hücrede şişmeye neden olur. Hücre içinde artan Ca^{+2} KDH 'ın KO 'a çevrilmesini sağlayan Ca^{+2} bağımlı protezi aktive eder. Reperfüzyon sırasında hücrelere oksijenin ulaşmasıyla hipoksantin ve KO ile reaksiyona girer ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (Şekil 9).



Şekil 9. İR esnasında serbest oksijen radikallerinin oluşumu

2.4.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Aerobik solunum yapan hücrede moleküler oksijenin elektron alarak indirgenmesiyle oluşur. Süperoksit radikalının kendisi direkt zarar vermez. H_2O_2 'nin kaynağıdır ve geçiş metallerinin indirgeyicisi olarak görev görür. Düşük Ph değerlerinde daha reaktif olarak oksidan peroksit (HO_2) radikalini oluşturur. $O_2^{\cdot-}$ ve HO_2 dismutasyon reaksiyonuna girerek O_2 ve H_2O_2 oluşur.

2.4.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

H_2O_2 'nin; $O_2^{\cdot-}$ 'in çevresindeki moleküllerden bir veya iki elektron almasıyla peroksit oluşur. Peroksit iki proton ile birleşerek hidrojen peroksiti oluşturur. Hidrojen peroksitin biyolojik olarak üretimi $O_2^{\cdot-}$ dismutasyonu ile olur. Hidrojen peroksit tek başına eşlenmemiş elektron içermediğinden radikal değildir (42).

2.4.3. Hidroksil Radikali ($OH^{\cdot}$)

Fenton reaksiyonu veya Haber-Weiss reaksiyonu sonucu oluşur. Diğer bir oluşma yolu suyun iyonize edici radyasyona maruziyetiyledir. Kuvvetli bir reaktif oksidan radikal olan $OH^{\cdot}$ 'nin yarılanma ömrü çok kısa olduğundan en güçlü serbest oksijen radikali olarak bilinir.

Hücreler serbest oksijen hasarına karşı dirençli olmamakla birlikte glutatyon ve katalaz ile serbest oksijen hasarına karşı korunurlar. Dokularda hipoksi varlığı durumunda hücre içi serbest oksijen radikal üretimi tamamıyla aktive olmuş durumdadır. Fakat oksijen olmaması nedeniyle fonksiyon görmez iken reperfüzyonun yeniden sağlanması ile büyük miktarda serbest oksijen radikali üretilmiş olur ve reperfüzyon hasarı indüklenir (43).

2.4.4. Mezenter İskemi Reperfüzyon Hasarında Lökositler

İskemik bölgeye lökosit infiltrasyonunun olması reperfüzyon hasarının önemli bir nedenidir. Lökositlerden salgılanan miyeloperoksidaz (MPO) enzimi sayesinde hipoklorid oluşmaktadır (44). MPO seviyesi ölçülerek nötrofil migrasyonu değerlendirilebilir (45). Aktive olan nötrofiller salgıladıkları güçlü proteazlar nedeni ile endotel duvarı yıkımına yol açarlar. Reperfüzyon sırasında tekrar sistemik dolaşıma giren nötrofiller uzak organ hasarına neden olurlar (44). Ayrıca mikrovasküler oklüzyona neden olan nötrofiller, vasküler geçirgenliğin artmasıyla sitokin ve sitotoksik enzim salınımına neden olup İR hasarında rol oynarlar (46).

2.4.5. Mezenter İskemi Reperfüzyon Hasarında Kompleman Sistem

İR hasarında kompleman sistemin rolü tam olarak açıklanamamıştır. Kompleman sistemin aktivasyonu ile C3a, C5a, C3b, C5b9 salınır. C3a ve C5a lökosit salınımına neden olan anaflatoksinlerdir ve TNF- α , IL-1, IL-6 salınımını arttırarak enflamatuvar yanıtın artmasına neden olurlar. Riaz ve ark. (47) yapmış oldukları çalışmada İR hasarı sırasında E-selektin ve P-selektin salınımının arttığını ve anti P-selektin tedavisi ile lökosit adezyonunun engellendiği zaman İR hasarının anlamlı biçimde azaldığını göstermişlerdir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığından (DÜHADEK) 2022/25 protokol numarası ile izin alınmıştır. Dicle Üniversitesi Sabahattin Payzın Araştırma Merkezi'nden temin edilen (DÜSAM) 8-10 haftalık, 180-300 gram ağırlığında 28 adet Sprague-Dawley cinsi dişi ratlar üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın deneysel bölümü DÜSAM hayvan bakım merkezinde, histolojik doku takipleri ve analizler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Araştırma Laboratuvarında, biyokimyasal incelemeler ise Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır.

3.1. Sesamin'in Hazırlanması

Çalışmada kullandığımız Sesamin (saflık: $\geq 98\%$) (Dalian Meilun Biotech Co., Ltd. Dalian, Çin) temin edildi. Sesamin günlük 30 mg/kg dozdan karboksimetil selülöz çözeltisi içinde çözülerek, 3 hafta boyunca gavaj yardımıyla oral (p.o.) verildi. Daha önce yapılan farklı çalışmalarda Sesamin aynı doz ve süre ile 8 hafta uygulanmış ve toksik doz oluşturmadığı kanıtlanmıştır (48).

3.2. Karboksimetil Selülöz'un Hazırlanması

Karboksimetil selülöz %0,5 oranında distile suda karıştırılarak elde edilen çözelti gavaj yoluyla p.o. 1 ml/kg dozdan verildi (49).

3.3. Ameliyat Prosedürü

Ratlar ameliyattan on iki saat önce aç bırakıldı fakat su içmelerine izin verildi. Cerrahi işlemlere başlamadan önce bütün ratlara 90 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar; Pfizer, İstanbul, Türkiye) + 10 mg/kg Xylazine Hidroklorür (Rompun; Bayer, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonla uygulanarak genel anestezileri sağlandı. Anestezinin derinliği düzenli aralıklarla cilt ve parmak kıstırma hareketlerine bakılarak izlendi. Anestezi altındaki ratlar deney masasına supin pozisyonda olacak şekilde alınarak ayakları masaya tespit edildi. Ratların karın derisi traş edilerek, %10'luk povidone iodine ile cilt temizlendi. Sonrasında orta hattın laparotomi yapılarak batin açıldı, kalın bağırsaklar dışarı alınarak superior mezenter arter (SMA) görüldü. Treitz ligamanı bulunarak bu ligaman kesildi ve SMA'nın aortadan çıktığı yerden atravmatik mikrovasküler klempe ile 60 dakika (dk) klempe edilerek iskemiye maruz bırakıldı. İskemi sonrasında klempler açıldı ve 120 dk reperfüzyon süresi başlatıldı. Son olarak terminal ileumun son 2 cm lik kısmı rezeke edilerek %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu (50).

3.4. Deney Hayvanları Gruplarının Oluşturulması ve Deney Protokolü

Çalışmada ortalama 8-10 haftalık, ağırlıkları 180-300 gr aralığında değişen 28 adet Sprague-Dawley cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar paslanmaz çelik kafeslerde 22 ± 2 °C de, %60 nemli ortamda, aydınlık ve karanlık periyotlar 12 saat olacak şekilde, normal diyet ile herhangi bir hareket veya yem/su kısıtlaması yapılmaksızın beslendi. Yemler çelik kaplarda, suları ise cam biberonlarda çeşme suyu olarak verildi. Ratlar havalandırma sistemi bulunan kafeslerde 7'li gruplar halinde 4 grup olarak ayrıldı. Davranışsal değişiklikleri, fiziksel görünimleri günlük olarak gözlemlenip kaydedildi. Her bir sıçan ayrı ayrı tartılıp ağırlıkları belirlenerek literatürlere uygun hesaplanan ilaç dozları uygulandı.

Grup 1 (n=7): Kontrol grubu olup bu gruptaki ratlara 3 hafta süreyle %5 karboksimetil selülöz çözeltisi 1 ml/kg dozdan gavajla peroral (p.o.) verildi. Üçüncü haftanın sonunda ratlara genel anestezi verildikten sonra 3 cm'lik laparotomi yapılarak tüm kolon segmenti karın dışına alındı. Terminal ileumun distal 2 cm'lik kısmı rezeke edildi. Histopatolojik incelemeler amacıyla %10'luk formaldehit solüsyonuna konularak, Histoloji/Embriyoloji laboratuvarına gönderildi. Ekzanguinasyon amacıyla kalpten alınan kan 3000 dk/devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum kısmına ayrıldı ve MDA değerlendirilmesi yapılması için, biyokimya laboratuvarına gönderilmek üzere -80 °C'de saklandı.

Grup 2 (n=7): Superior mezenter arter iskemi ve reperfüzyon grubu olup bu gruptaki ratlara karboksimetil selülöz distile suda karıştırılarak %0,5 çözelti gavaj yoluyla p.o. olarak 3 hafta boyunca 1 ml/kg dozdan verildi. Üçüncü haftanın sonunda ratlara genel anestezi sonrası 3 cm'lik laparotomi yapıp tüm kolon segmenti karın dışına alındı. Treitz ligamanı bulunarak kesildi ve SMA'nın aortadan çıktığı yerden atravmatik mikrovasküler klempe ile 60 dakika (dk) klempe edilip iskemi yapıldıktan sonra klempler açıldı ve 120 dk reperfüzyon başlatıldı. Reperfüzyon süresini takiben terminal ileumun distalinden 2 cm'lik kısım rezeke edildi.

Grup 3 (n=7): Sesamin grubu olup, bu gruptaki ratlara 3 hafta süreyle Sesamin gavaj yoluyla p.o. 30 mg/kg dozdan verildi. Üçüncü haftanın sonunda ratlara genel anestezi verildikten sonra, 3 cm'lik laparotomi yapıp tüm kolon segmenti karın dışına alındı. Terminal ileumun distalinden 2 cm'lik kısım rezeke edildi.

Grup 4 (n=7): Superior mezenter arter iskemi ve reperfüzyon + Sesamin grubu olup, bu gruptaki ratlara 3 hafta süreyle Sesamin gavaj yoluyla p.o. 30 mg/kg dozdan verildi. 3. haftanın sonunda ratlara genel anestezi verildikten sonra, 3 cm'lik laparotomi yapıp tüm kolon segmenti karın dışına alındı. Treitz ligamanı bulunarak bu ligaman kesildi ve SMA'nın aortadan çıktığı yerden atravmatik mikrovasküler klempe ile klemplenip 60 dakika (dk) iskemi yapıldıktan sonra klempler açıldı ve 120 dk reperfüzyon başlatıldı. Reperfüzyon süresini takiben terminal ileumun distalinden 2 cm'lik kısım rezeke edilerek alındı.

Deney sonunda terminal ileumda meydana gelen doku hasarı derecesi Chiu skorlamasına göre değerlendirildi (51).

Chiu Skorlaması

Evre 0: Normal görünümlü mukoza

Evre 1: Kapiller konjesyo ve villusların apeksinde Guenhagen boşlukları

Evre 2: Subepitelyal genişleme ve epitelin Lamina Propria'dan ayrışması

Evre 3: Villusların üst kısımlarında epitelyal ayrışma

Evre 4: Lamina Propria ve villuslarda dökülme, kapiller dilatasyon, Lamina Propria'da artmış selülarite

Evre 5: Lamina Propria'da bütünlüğünde bozulma, kanama ve ülserasyon

3.5. Histolojik Doku Takibi

Sakrifiye edilen hayvanlardan alınan ileum dokuları %10 formalin (Sigma #SZBE2450V) içerisinde 24 saat fikse edildikten sonra, akar sudan 12 saat geçirildi. Dehidratasyonu sağlamak için artan alkol serilerinden (%70, %80, %96) geçirildi. Xylene alınıp 2x15 dk bekletildikten sonra yumuşak parafine gömüldü. Elde edilen bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Rutin histolojik değerlendirme amacıyla Hematoksilen & Eozin ile boyandı.

3.5.1. Hematoksilen & Eozin Boyama Protokolü

Kesitler 5 µm kalınlığında kesilerek, deparafinize etmek amacıyla xylolde 2x15 dakika bekletildi. Azalan alkol serilerinin her birinde 5 dakika bekletilip distile suya kadar getirildi. Harris Hematoksilen solüsyonunda 8 dakika süreyle tutulan dokular çeşme suyunda 5 dakika süreyle geçirildi. Zıt boyama için ise Eozin solüsyonu kullanıldı ve artan alkol serilerinden geçirilip Xylolde 2x15 dakika bekletilerek Entellan ile kapatıldı.

3.5.2. Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Protokolü

Rutin histolojik takiplerin ardından distile suya kadar getirilen dokular PAS (BioOptica) kit protokolü ile boyandı. Bu protokole göre; A solüsyonundan dokunun üzerini tamamen kapatacak şekilde damlatılarak 30 dakika bekletildi. Üzerindeki solüsyondan arındırılıp yıkanmadan üzerine B solüsyonu damlatıldı ve 10 dakika beklenildi. Distile suda 2 dakika yıkandıktan sonra üzerlerine C solüsyonu damlatılıp 10 dakika beklenildi ve tekrar distile suda yıkandı. D solüsyonuna gelindiğinde 20 dakika bekletildi sonra distile suda yıkamaya alındı. Son olarak E solüsyonu kullanıldı ve E solüsyonu da 2 dakika bekletildi. Kesitler artan alkol serilerinden geçirilip 2x15 dakika Xylol de bekletilerek kapatıldı.

3.6. İmmunohistokimyasal Metodlar

Rutin histolojik doku takibi sonrasında testislerden alınan kesitlerde antikor boyaması ve Bax uygulaması yapıldı.

3.6.1. Bax İmmunohistokimyası

Kesitler 5 µm kalınlığında kesilip pozitif şarjlı lamlara alınarak, Xylolde 2x15 dakika parafinden arındırıldı. Dehidrasyon için azalan alkol serilerinden geçirilip distile suya kadar getirildi. Antijen retrieval işlemi için etilen daimin tetraasetik asit (EDTA) solüsyonuna alındı ve mikrodalga fırında 3x6 dakika ısıtıldı. Kesitler mikrodalga fırından çıkarılan dokular 15 dakika oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Tamponlanmış fosfat salin (PBS) solüsyonundan 3x5 dk geçirilip, hidrofobik kalem ile doku sınırları belirlendi. Kesitlerin üzerine metanol de hazırlanan %3'lük H₂O₂ damlatılarak 20 dakika süreyle endojen peroksit blokajı gerçekleştirildi. Tekrar PBS'e alınarak 3x5 dakika süreyle yıkandı. Ultra V Block solüsyonu (Thermo) damlatılarak 7 dakika boyunca inkübe edildi. Ardından Blocking solüsyonu kesitlerden uzaklaştırıldı. Örnekler yıkanmadan önce antibody diluent (Thermo) ile 1/250

oranında dilüe edilen primer antikor Bax (Santa Cruz) ile +4 °C’de gece boyunca inkubasyona bırakıldı. Ertesi gün oda sıcaklığında (28 °C) 1 saat ek inkübasyona tabi tutuldu ve tekrar PBS ile 3x5 dakika yıkandı. Anti-rabbit sekonder antikor damlatılarak 30 dakika beklenildi ve PBS ile 3x5 dakika süreyle yıkandı. Kesitler 30 dk streptavidin peroksidaz (Thermo) ile inkübe edildi, 30 dk streptavidin peroksidaz (Thermo) ile inkübe edilen kesitler PBS ile 3x5 dk yıkandı. 3,3'diaminobenzidine (DAB) kromojen (Thermo) ile reaksiyona tabi tutulup, ışık mikroskobu altında reaksiyonlar izlendi. Mayer Hematoksilen 40 saniye süre ile zıt boyam yapıp, akar suda 5 dakika kadar yıkandı ve artan alkol serilerinden geçirildi. Xylol’de 2x15 dakika bekletilip Entellan ile kapatıldı. İleum dokusunda oluşan hasarı derecelendirmek için Histoskorlama yöntemi kullanıldı.

İmmünreaktivitenin yaygınlığı: 0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100

İmmünreaktivitenin şiddeti: 0: yok. +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli olarak skorlanıp histoskorlama oluşturuldu.

Histoskor = Yaygınlık x Şiddet olarak belirlendi (52).

3.6.2. Kan Serum Malondialdehit (MDA) Değerlerinin Ölçülmesi

Serum Malondialdehit (MDA) değerlerinin ölçümünde BT LAB ’dan satın alınan (China, Zhejiang) kitler kullanıldı. İntrakardiyak alınan kan örnekleri 3000 rpm ’de, 15 dk santrifüj edildi. Plazma ayrı bir tüpte -80°C MDA analizi için muhafaza edildi. MDA analizi yapılırken 0.5 ml plazma, 2,5 ml %20 ’lık trikoloroasetik asit (TCA) eklenerek vortex ile karıştırıldı. Müteakiben karışıma 1 ml %0.6 ’lık tiyobarbitürik asit (TBA) eklenip 10 dk vorteks ile karıştırıldıktan sonra, kaynar suda 30 dakika bekletildi. Soğuyan karışımın absorbans değerleri spektrofotometre ile 532 nm ’de okundu. Sonuçlar, ekstinksiyon katsayısı (1.56x105) ve seyreltme faktörleri hesaba katılarak (µmol/l) değerlendirildi.

3.6.3. Total Antioksidan Kapasitesi (TAS)

Güçlü serbest radikallere karşı vücudun toplam antioksidan kapasitesini ölçer. Bu çalışmada tüm gruplardaki ratlardan alınan venöz kan örnekleri EDTA’lı tüplere alınarak, 3000/dak devirde 10 dakika santrifüj edildi. Plazma örnekleri ayrılarak -80°C ’de saklandı. Çalışma öncesinde serum örnekleri ve kitlerin (+25 °C) gelmesi beklendi. Serum örneklerinde TAS µmol/L düzeyleri ölçümü Rel Assay Diagnostic (Türkiye, Gaziantep) kiti ile çalışıldı. TAS µmol/L (mikromolar/litre) ölçü birimi olarak µmol/L ve okuma cihazı olarak Beckman Coulter marka AU5800 model cihaz kullanıldı. Tam otomatik olan ve Erel tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı (53).

3.6.4. Total Oksidan Kapasitesi (TOS)

Bu çalışmada tüm gruptaki ratlardan alınan venöz kan örnekleri EDTA 'lı tüplere alınarak, 3000/dak devirde 10 dakika santrifüj edildi. Plazma örnekleri ayrıştırılarak -80°C'de saklandı. Çalışma öncesi kitler ve serum örnekleri oda ısısına (+25 °C) getirildi. TOS düzeyleri serum örneklerinden Rel Assay Diagnostic (Türkiye, Gaziantep) kiti olarak çalışıldı. TOS 'un ölçü birimi olarak mmol/L (milimolar/litre) ve okuma cihazı olarak Beckman Coulter marka AU5800 model cihaz kullanıldı. Tam otomatik olan ve Erel tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı (54).

3.6.5. Oksidatif Stres İndeksinin (OSI) Ölçümü

Oksidatif Stres İndeksinin ölçümü, aşağıdaki formüle göre hesaplandı (55).

$$OSI = TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eqv/l}) / TAS (\text{mmol Trolox eqv/l}) \times 100.$$

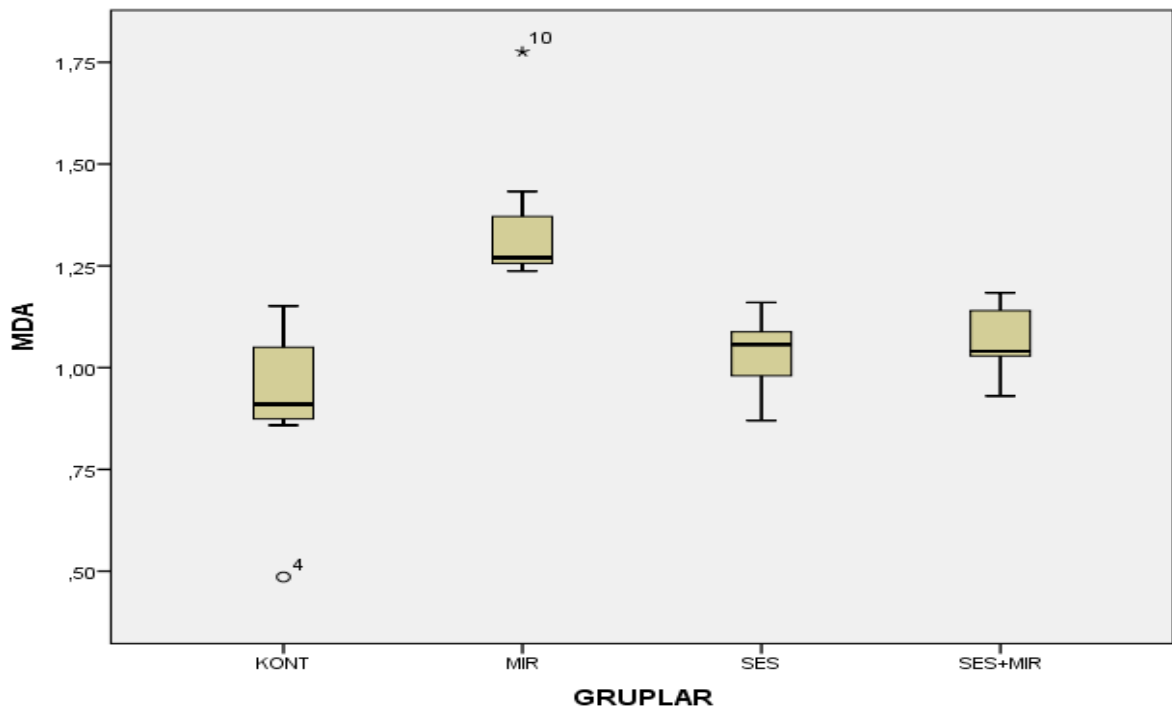
3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20 Inc. (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için Shapiro Wilk testi uygulandı. Shapiro-Wilk testinin $p < 0,05$ olması anlamlı olarak değerlendirildi ve verilerin normal dağılım gösterip göstermediği tespit edildi. Normal dağılım göstermeyen verilere Kruskal Wallis-H testi uygulandı. Anlamlı çıkan değişkenler arasındaki gruplar arası karşılaştırmada ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ durumunda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. MDA Analizi

Shapiro wilk testi ile homojenlik analizi yapılan MDA değerlerinin normal dağılım izlenmediği görüldü. Normal dağılım göstermeyen MDA değerlerine non-parametrik testlerden Kruskal Wallis-H testi uygulandı. Anlamli çıkan değişkenler arasındaki farklılıkları tespit etmek için ise gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney-U testi yapıldı. Bunun sonucunda MDA düzeyleri arasında en yüksek ortalamaya Mezenter I/R grubunun sahip olduğu görülürken, Sesamin + Mezenter I/R grubunun MDA değerlerinin, Mezenter I/R grubundan anlamli oranda düşük olduğu izlendi ($p<0,05$). Kontrol grubu ile Sesamin grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamli fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 1) (Şekil 10).



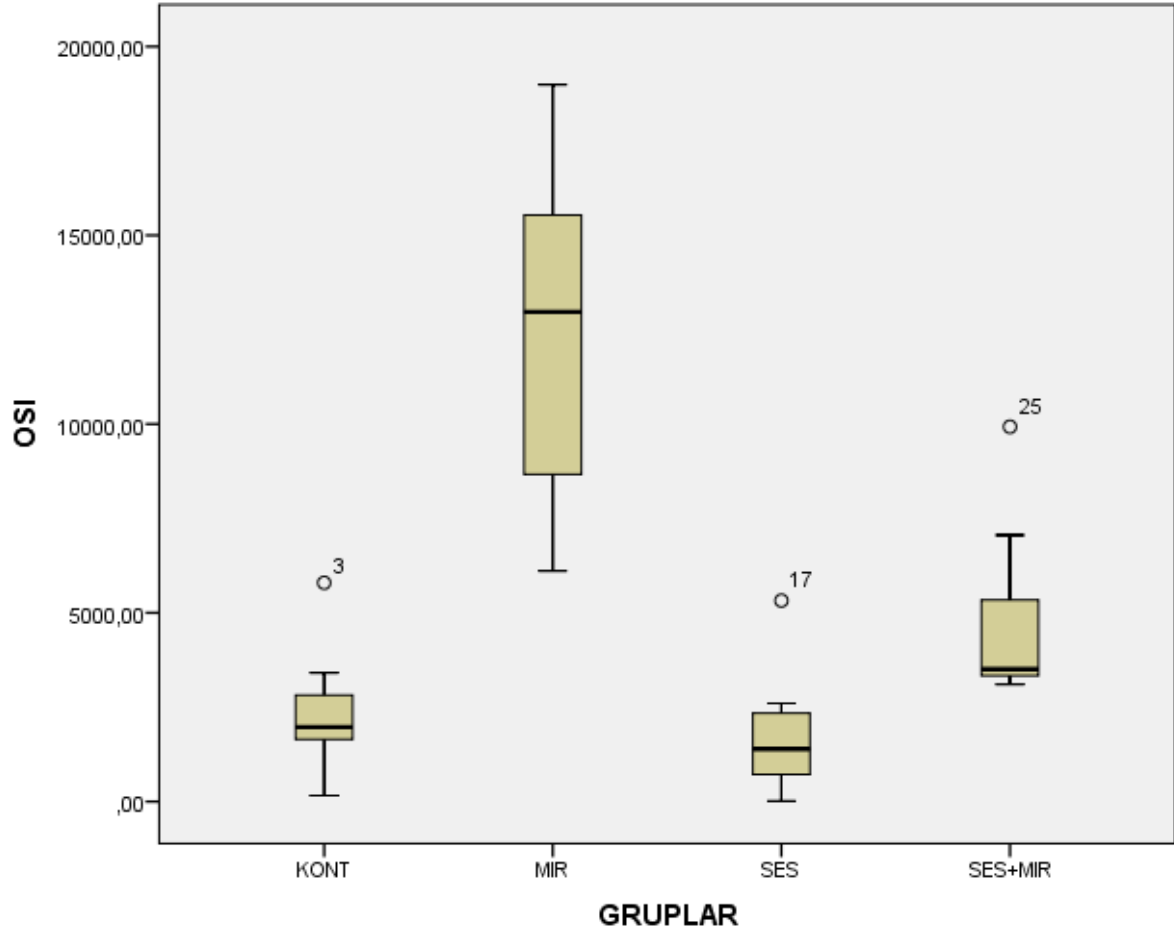
Şekil 10. İstatistiksel analizi yapılan MDA değerlerinin Ortalama grafiği.

4.2. TAS ve TOS Değerleri Analizi

Shapiro wilk testi ile homojenlik analizi yapılan TAS ve TOS değerlerinin normal dağılım izlenmediği görüldü. Normal dağılım göstermeyen TAS ve TOS değerlerine Kruskal Wallis-H testi uygulandı. TAS değerleri arasında anlamli fark olmadığı görülürken, TOS değerleri arasında gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney-U testi yapıldı. Bunun sonucunda TOS değerlerinin en yüksek Mezenter I/R grubunda olduğu görülürken, Sesamin + Mezenter I/R TOS değerlerinin Mezenter I/R grubundan anlamli oranda düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Kontrol grubu ile Sesamin grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamli fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 1).

4.3. OSI Analizleri

Oksidatif stres indeksi= TOS: TAS X 100 formülüne uyularak hesaplandı. İstatistiksel analiz sonucunda ise; Shapiro wilk testi ile homojenlik analizi yapıldığında OSI değerlerinin normal dağılım göstermediği izlendi. Bunun sonucunda non-parametrik testlerden Kruskal Wallis-H testi uygulandı ($p<0,05$). Fakat gruplar arası yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 1) (Şekil 11).



Şekil 11. İstatistiksel analizi yapılan OSI değerlerinin ortalama grafiği.

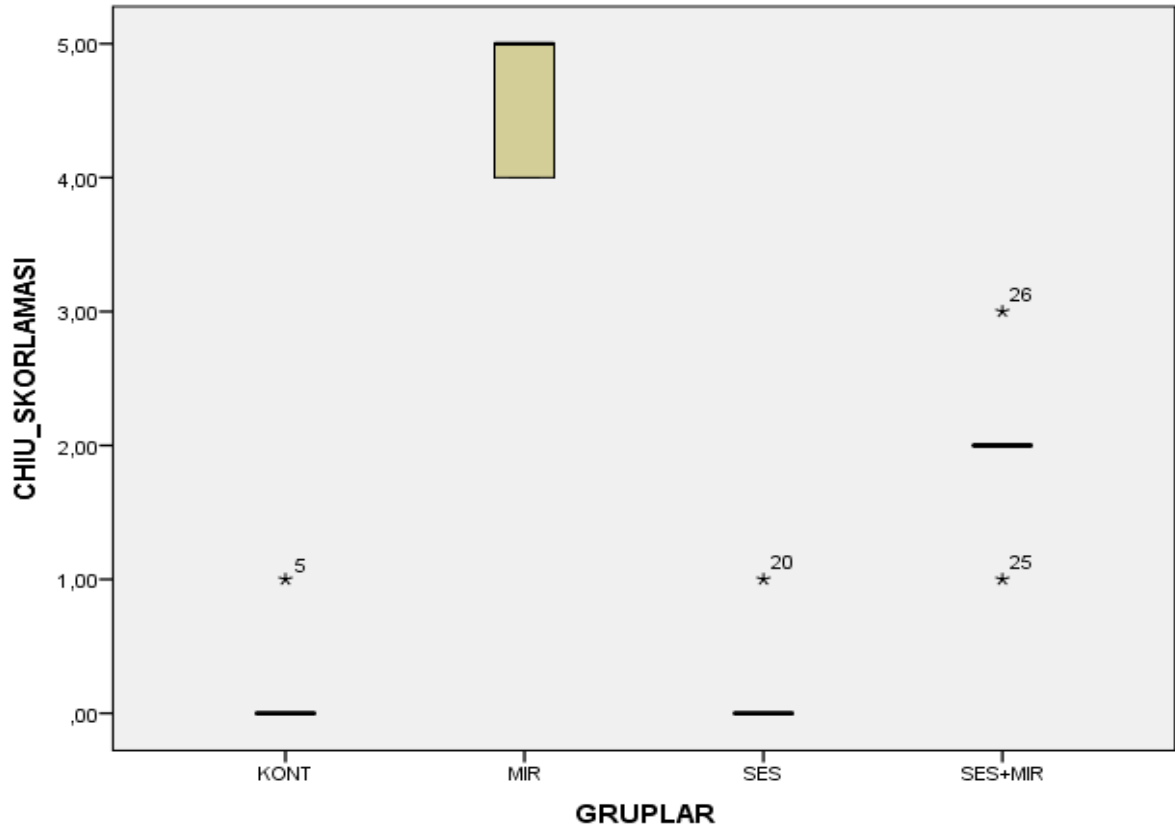
Tablo 1. İstatistiksel analizleri yapılan MDA, TAS ve TOS değerlerinin Ortalama $\pm$ Standart sapma değerleri.

GRUPLAR	MDA	TAS	TOS	OSI
Kontrol (n=7)	0,91 $\pm$ 0,21	0,92 $\pm$ 0,25	20,61 $\pm$ 12,29	2409,64 $\pm$ 1783,88
Mezenter I/R (n=7)	1,36 $\pm$ 0,19	0,99 $\pm$ 0,18	125,20 $\pm$ 57,75	12353,14 $\pm$ 4787,41
Sesamin (n=7)	1,03 $\pm$ 0,09	0,87 $\pm$ 0,09	17,29 $\pm$ 13,58	1835,80 $\pm$ 1770,63
Sesamin+Mezenter I/R (n=7)	1,11 $\pm$ 0,08	0,76 $\pm$ 0,08	36,14 $\pm$ 22,32	4841,55 $\pm$ 2634,40

I/R; İskemi ve Reperfüzyon grubu, n; denek sayısı, MDA; Malondialdehit ($\mu\text{mol/l}$), TAS; Total antioksidan status ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L), TOS; Total oksidan status (mmol Trolox equivalent/L), OSI; Oksidatif Stres İndeksi (AU).

4.4. Histopatolojik Değerlendirme

Chiu skorlamasına göre histopatolojik analizleri yapılan bütün grupların Kurskal Wallis-H testi anlamlı olarak görüldü ($p<0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada ise; en yüksek hasar skoru ortalamasının Mezenter I/R grubuna ait olduğu izlendi. Mezenter I/R grubu ile Sesamin + Mezenter I/R grubu arasında ise anlamlı fark olduğu, Sesamin+ Mezenter I/R grubunun hasar skorlamasının daha düşük olduğu izlendi ($p<0,05$) (Tablo 2) (Şekil 12).

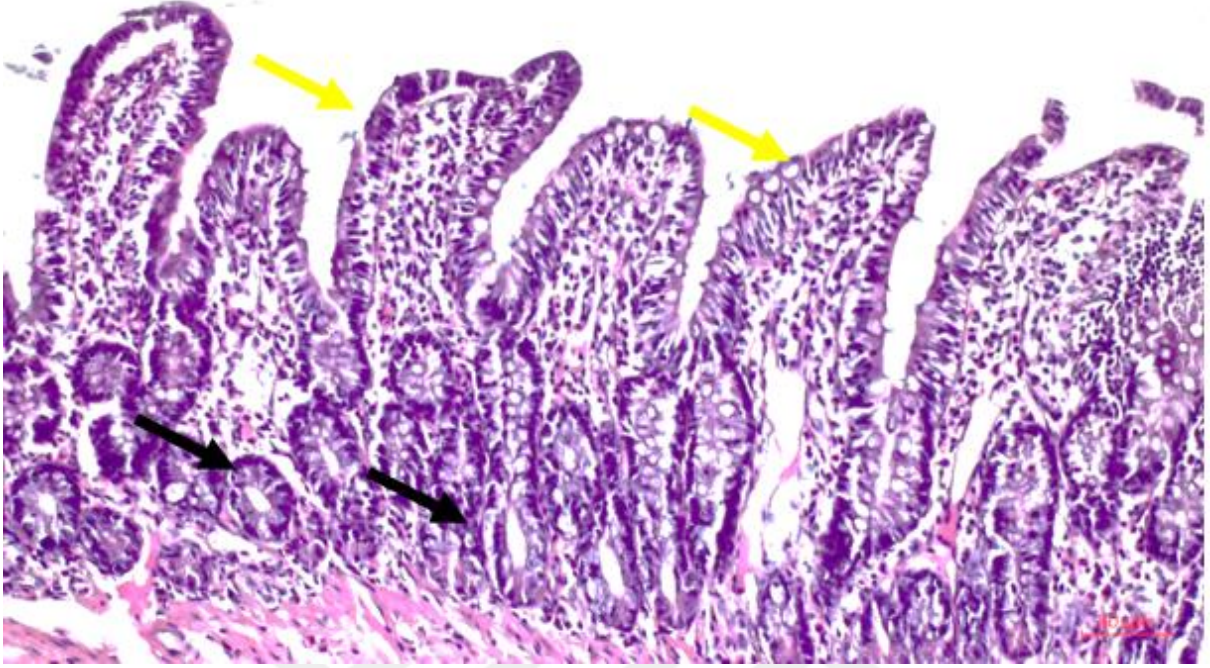


Şekil 12. İstatistiksel analizi yapılan Chiu skorlamasının ortalama grafiği.

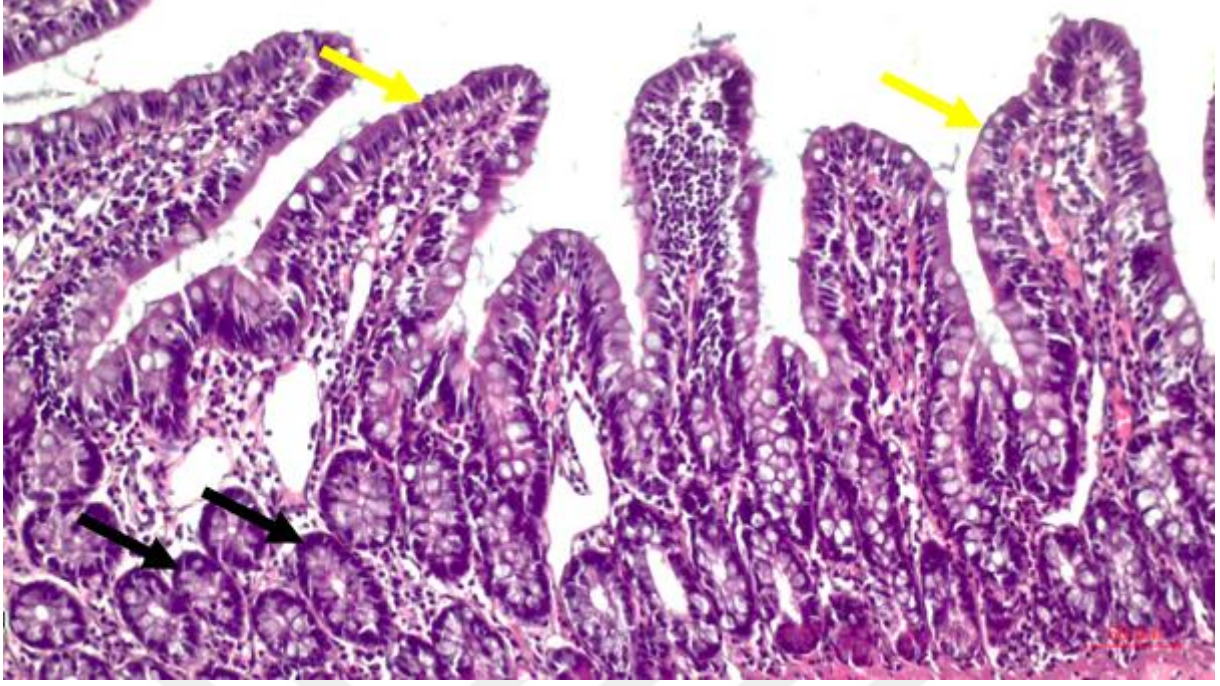
Işık mikroskobu altında yapılan incelemede her gruptan alınan kesitlerden ileum dokusunun Hematoksilen & Eozin boyanması sonucu bütün tabakalara dikkatlice bakıldığında kontrol grubu ile Sesamin grubunun histopatolojik görünümünün normal yapıda olduğuna kanaat getirildi (Şekil 13, Şekil 14). Bu grupların tunika mukoza, submukoza, muskularis ve seroza tabakaları normal olarak izlendi. Tunika mukoza tabakasında villus uçları normal görünümde olup, lamina propria ve submukoza'ya yerleşmiş normal yapılı Peyer plaklarının olduğu görüldü. Tunika submukoza tabakası düzensiz sıkı bağ doku yapısında, tunika muskularis ise içte sirküler dışta longitudinal kas tabakası yapısında izlendi. Kontrol grubu ile Sesamin grubunun ışık mikroskobu yardımıyla incelendiğinde doku bütünlüğünün korunduğu görüldü. Sesamin grubu ile kontrol grubu arasında histolojik görünüm açısından farklılık izlenmedi.

Mezenter I/R grubunun ışık mikroskobik incelemesinde doku bütünlüğünde ciddi bozulmalar olduğu görüldü. Bu grubun villus derinliğinde azalma, çok sayıda piknotik hücreler, konjesyon ve kas tabakasında bozulmalar izlendi. İntestinal bezler de ise ciddi hasarların meydana geldiği görüldü (Şekil 15).

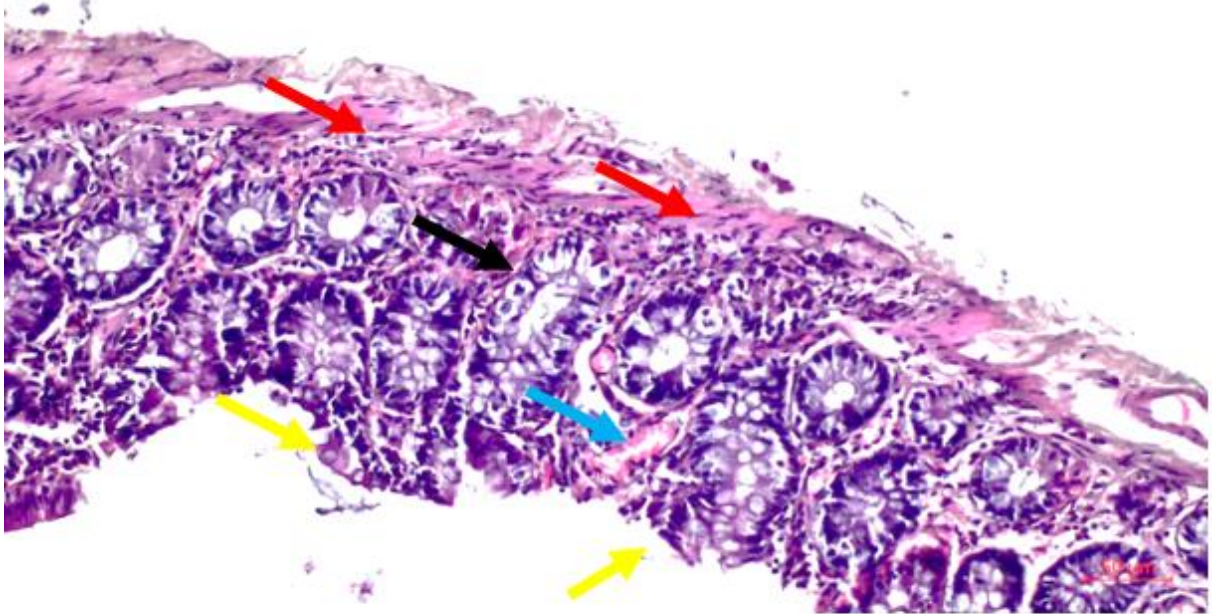
Sesamin + Mezenter I/R grubunda ise villus yapılarında Mezenter I/R grubuna kıyasla rejenerasyonun olduğu ve kas tabakasının yeniden şekillendiği görüldü fakat Mezenter I/R grubunda meydana gelen konjesyon hafif düzeyde devam ederken genel izlenimde histopatolojik hasarın önlenmesinde Sesamin'in etkili olduğu görüldü (Şekil 16).



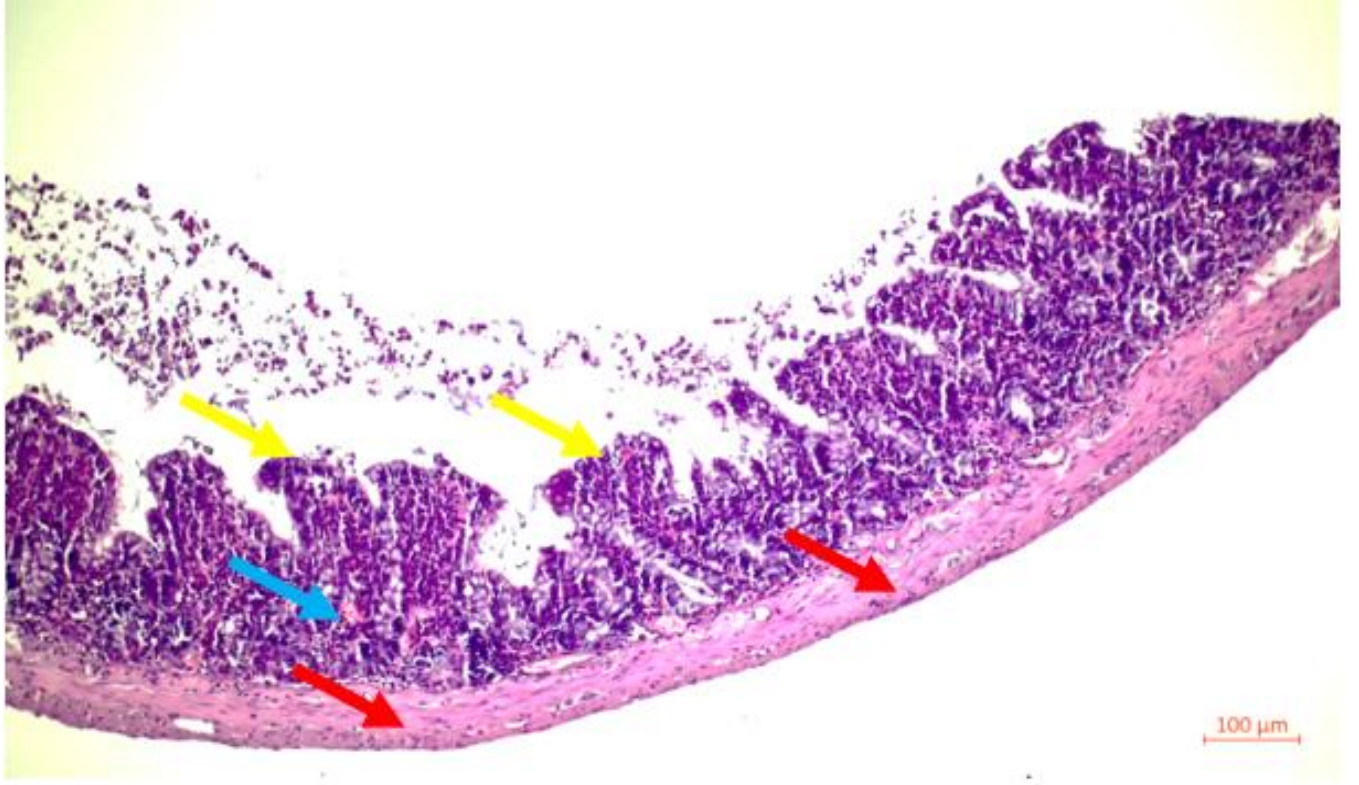
Şekil 13. Kontrol grubu ileum dokusu mikrografı. Normal görünümde intestinal bezler (siyah ok) ve villus uçları (sarı ok). (H&E, Bar 100 μ m).



Şekil 14. Sesamin grubu ileum dokusu mikrografı. Normal görünümde intestinal bezler (siyah ok) ve villus uçları (sarı ok). (H&E, Bar 50 μ m).



Şekil 15. Mezenter İskemi ve Reperfüzyon grubu ileum dokusu mikrografı. Konjesyon (mavi ok), villus uçlarında dejenerasyon (sarı ok), kas tabakasında bozulma (kırmızı ok) ve intestinal bezlerde dejenerasyon (siyah ok). (H&E, Bar 50 μ m).



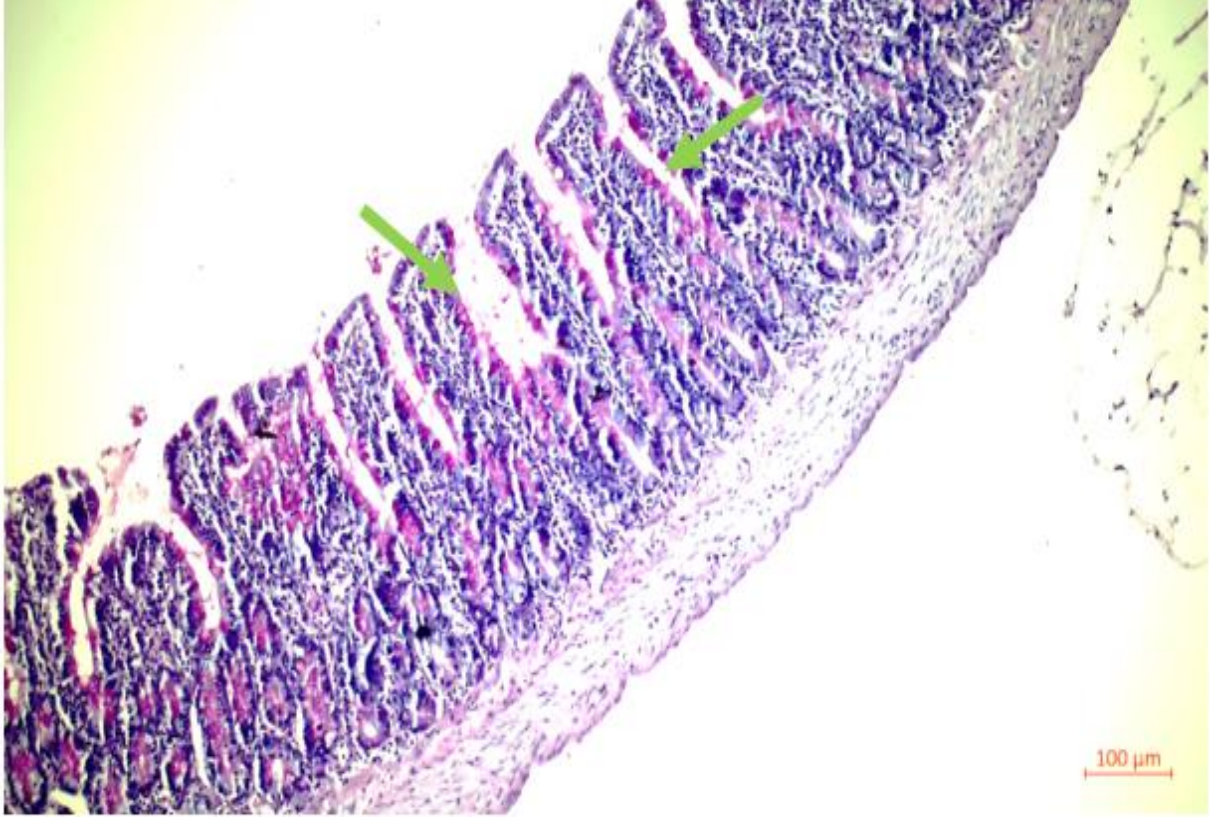
Şekil 16. Sesamin+Mezenter İskemi ve Reperfüzyon grubu ileum dokusu mikrografı. Kas tabakasının rejenerasyonu (kırmızı ok) ve villus uçlarının yeniden şekillenip onarılmaya başlandığı (sarı ok) fakat konjesyonun devam ettiği (mavi ok) izlendi. (H&E, Bar 100 µm).

Tablo 2. İstatistiksel analizleri yapılan histolojik ve immunohistokimyasal hasar skorlamasının Ortalama±Standart sapma değerleri.

GRUPLAR	Histoskor	Chiu Skorlaması
Kontrol (n=7)	0,01±0,02	0,14±0,37
Mezenter I/R (n=7)	1,54±0,32	4,57±0,53
Sesamin (n=7)	0,02±0,03	0,14±0,37
Sesamin+ Mezenter I/R (n=7)	0,74±0,29	2,00±0,57

I/R; İskemi ve Reperfüzyon grubu, n; denek sayısı.

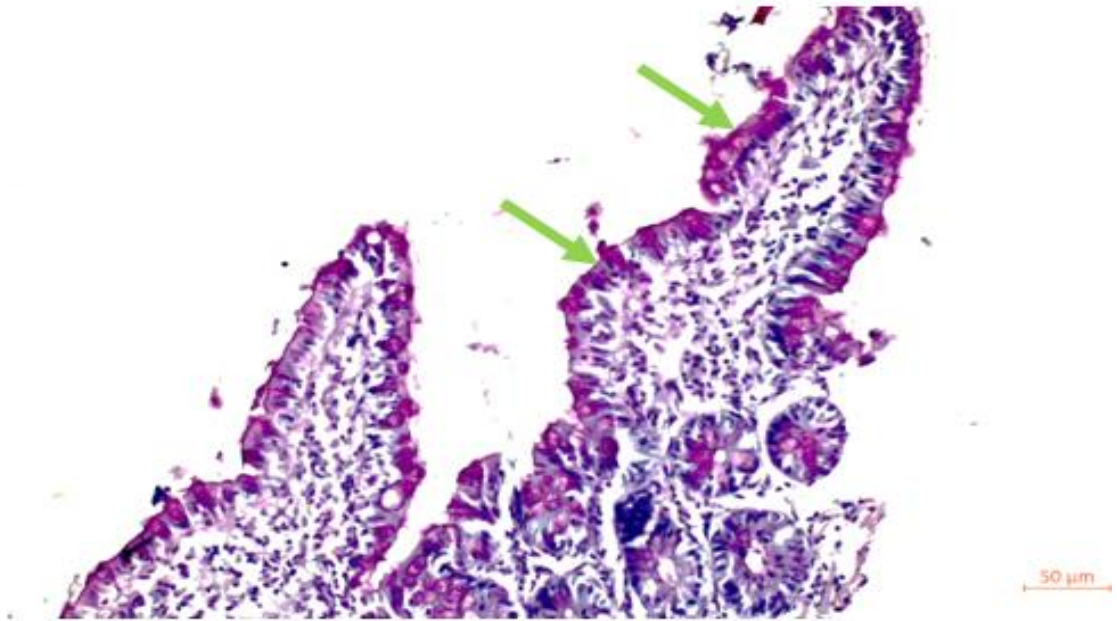
Peryodik asit Shift (PAS) boyamada lamina epitelyaliste yer alan Goblet hücrelerinin yoğunluğunun ve kontrol grubunun histolojik yapısı ile Sesamin grubunda oldukça benzer yapıda ve normal görünümlü olduğu izlendi (Şekil 17, Şekil 18). Goblet hücreleri kadeh şeklinde izlenip villus hattı normal seyirliydi. Mezenter İskemi + Reperfüzyon grubunda ise Goblet hücrelerinde izlenen PAS pozitif reaksiyonların diğer çalışma gruplarında oldukça düşük yoğunlukta olduğu görüldü (Şekil 19). Sesamin + Mezenter İskemi ve Reperfüzyon grubunun ileum dokusuna bakıldığında PAS pozitif reaksiyonların Mezenter İskemi ve Reperfüzyon grubun kıyasla daha yoğun yapıda olduğu görüldü (Şekil 20).



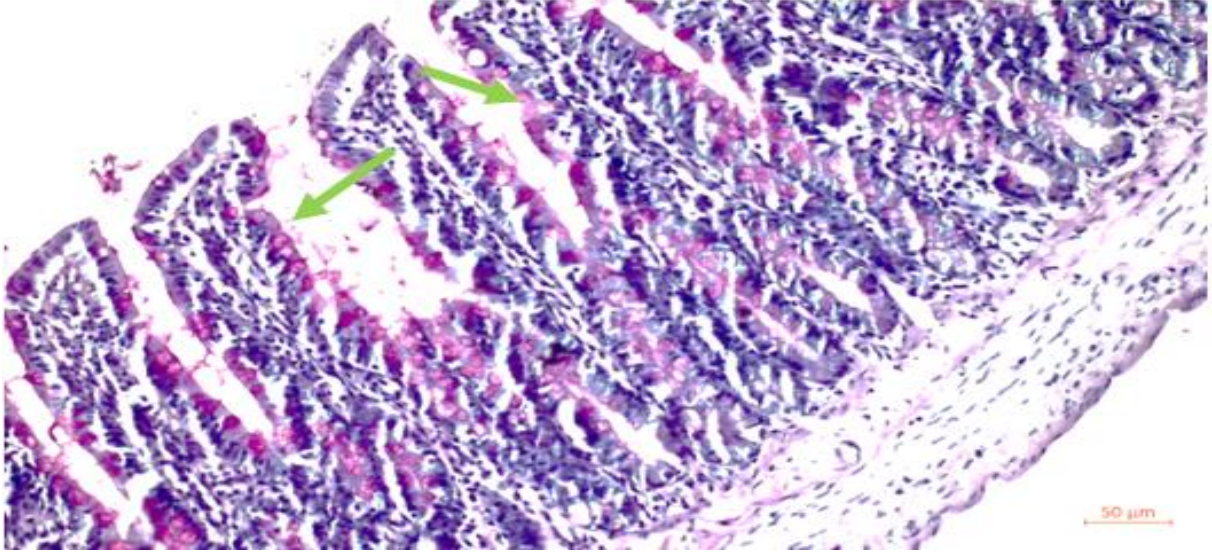
Şekil 17. Kontrol grubu ileum dokusu mikrorafı. Goblet hücrelerinde PAS pozitif reaksiyonlar (yeşil ok) (PAS, Bar: 100 µm).



Şekil 18. Sesamin grubuna ait ileum dokusu mikrorafı. Goblet hücrelerinde PAS pozitif reaksiyonlar (yeşil ok) (PAS, Bar: 50 µm)



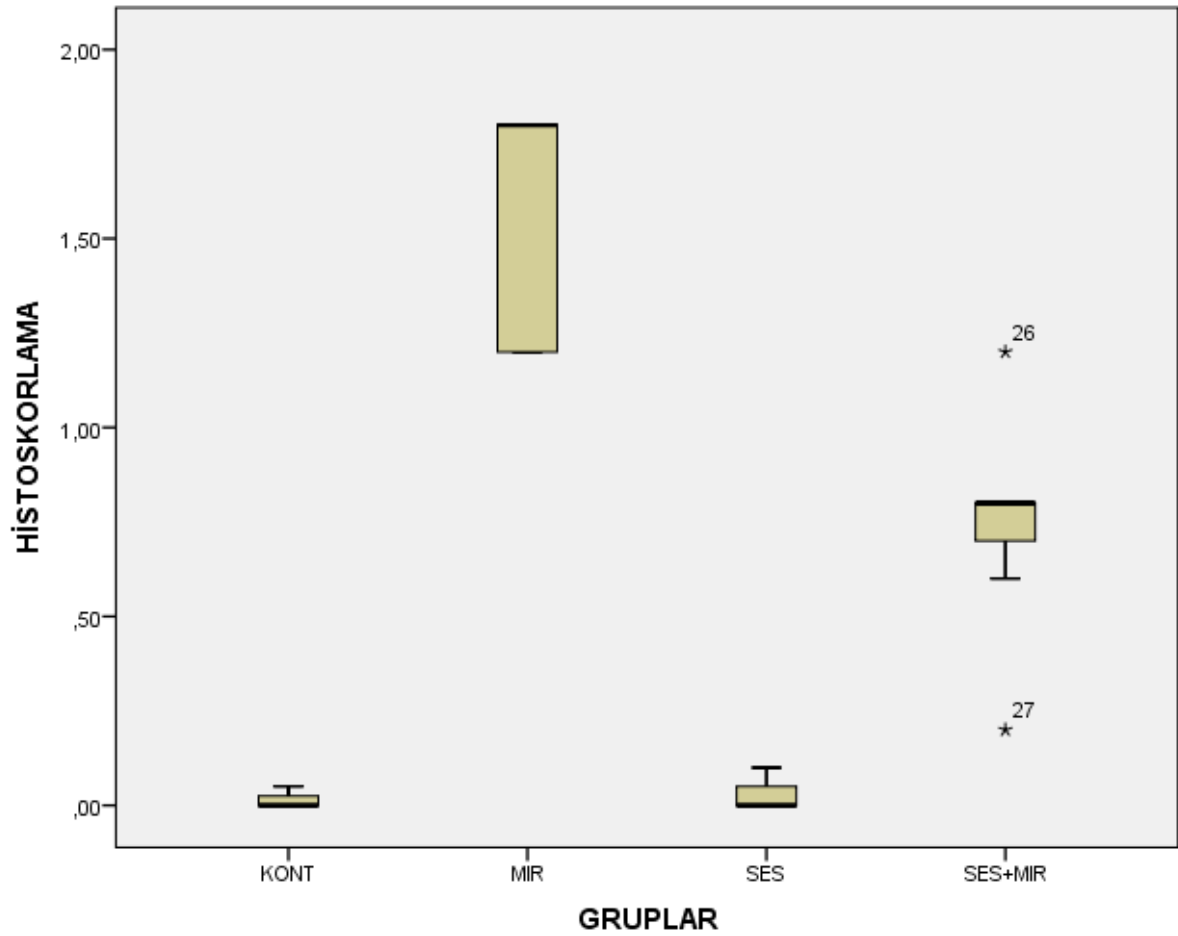
Şekil 19. Mezenter İskemi ve Reperfüzyon grubu ileum dokusu mikrorafı. Goblet hücrelerinde oldukça az sayıda PAS pozitif reaksiyonlar (yeşil ok) (PAS, Bar: 50 µm).



Şekil 20. Sesamin+Mezenfer İskemi ve Reperfüzyon grubu ileum dokusu mikrofrafı. Mezenfer İskemi ve Reperfüzyon grubuna kıyasla daha yoğun PAS pozitif reaksiyonlar (yeşil ok) (PAS, Bar: 50 µm).

4.5. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

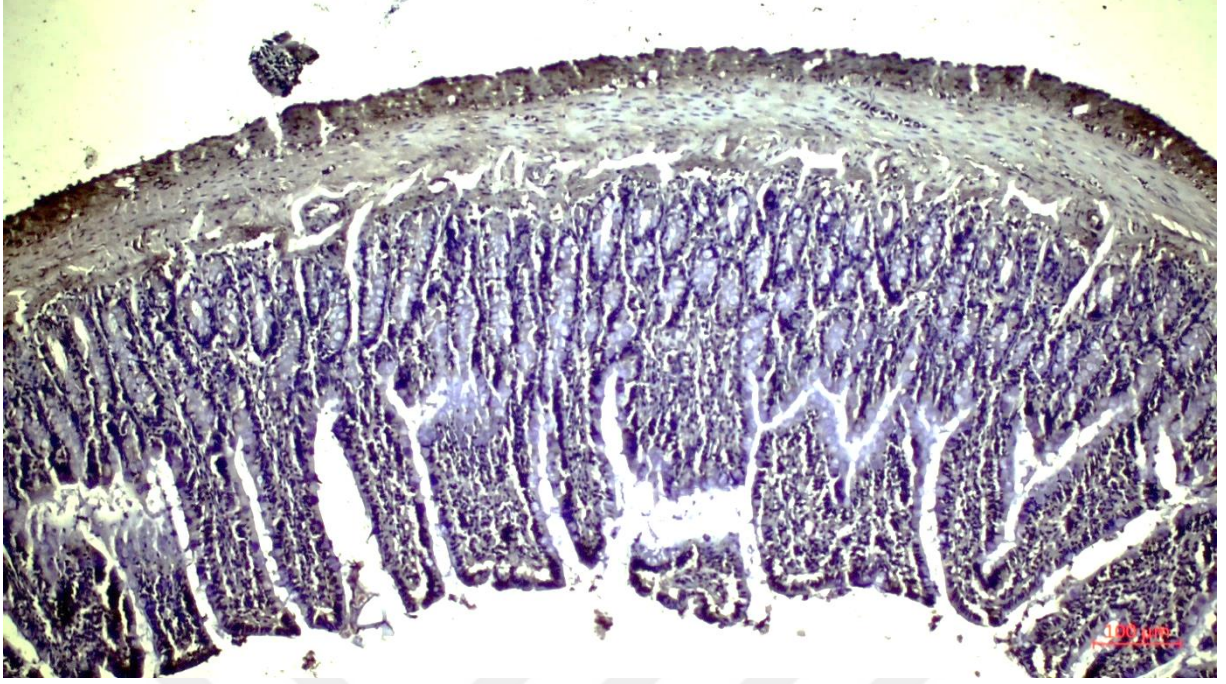
Bütün grupların histoskorlaması belirtilen formüle göre hesaplandı ve bunun sonucunda en yüksek skorlamaya Mezenfer I/R grubunun sahip olduğu görüldü. İstatistiksel analizi yapılan grupların histoskorlamasında Kurskal Wallis- H testi anlamlı olduğu izlendi ($p<0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Bunun sonucunda; kontrol grubu ile Sesamin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı izlendi ($p>0,05$). Mezenfer I/R grubu ile Sesamin + Mezenfer I/R grubu arasında ise anlamlı fark olduğu, Sesamin + Mezenfer I/R grubunun histoskorlamasının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$) (Şekil 21) (Tablo 2).



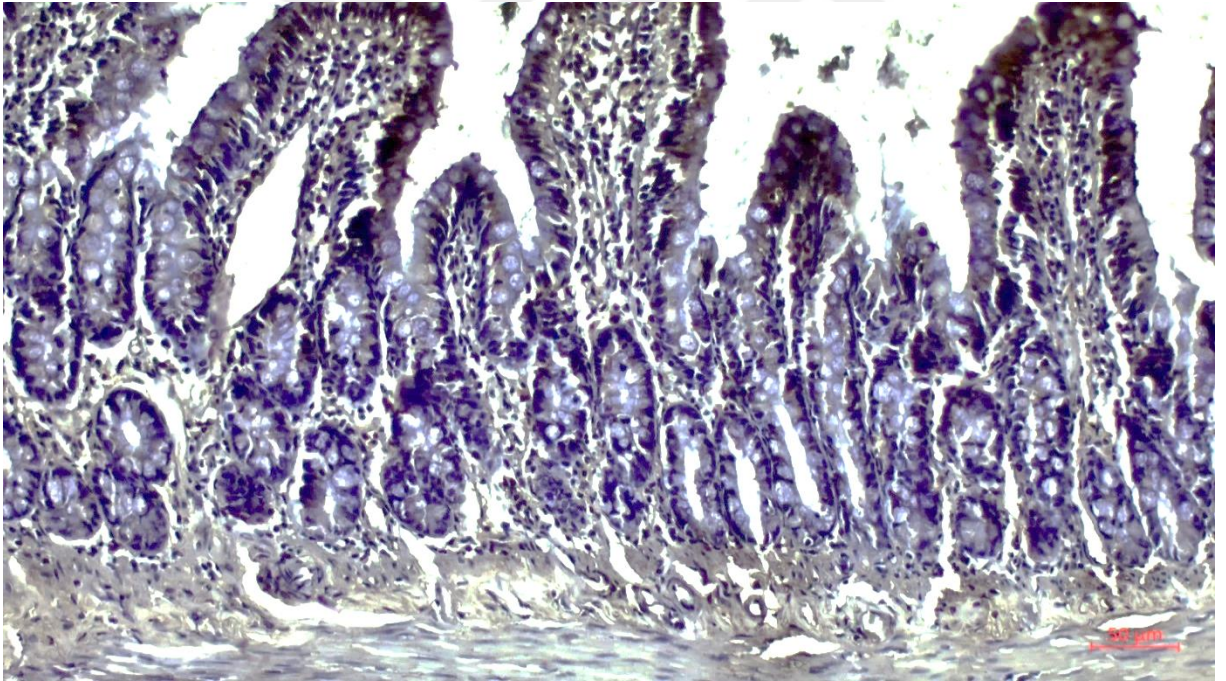
Şekil 21. İstatistiksel analizi yapılan dokuların Histoskorlamasının Ortalama grafiği.

Işık mikroskobu altında yapılan incelemede ise, kontrol grubu ile Sesamin grubunun genel olarak immün reaktivitesi negatif olarak izlendi (Şekil 22 ve Şekil 23).

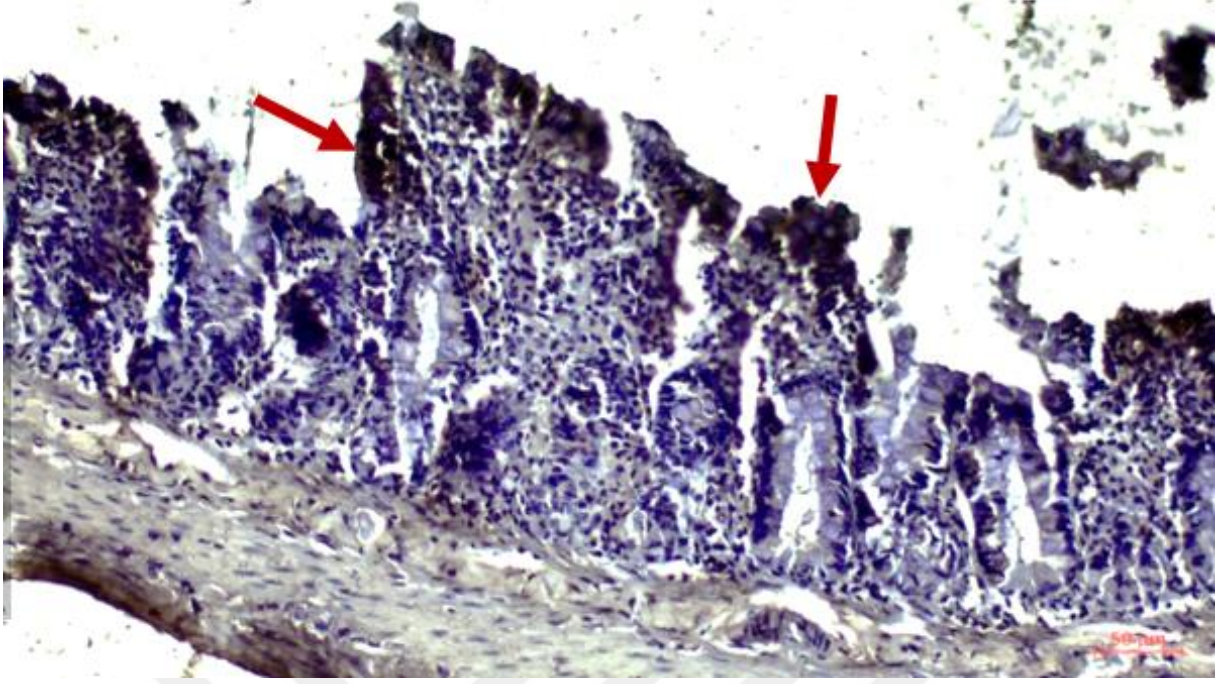
Mezenter I/R grubunun ileum dokularında yoğun Bax pozitif ekspresyonların olduğu görülürken (Şekil 24), Sesamin + Mezenter I/R grubunda ise bu ekspresyonların yoğunluğunun Mezenter I/R grubuna oranla daha az olduğu izlendi (Şekil 25).



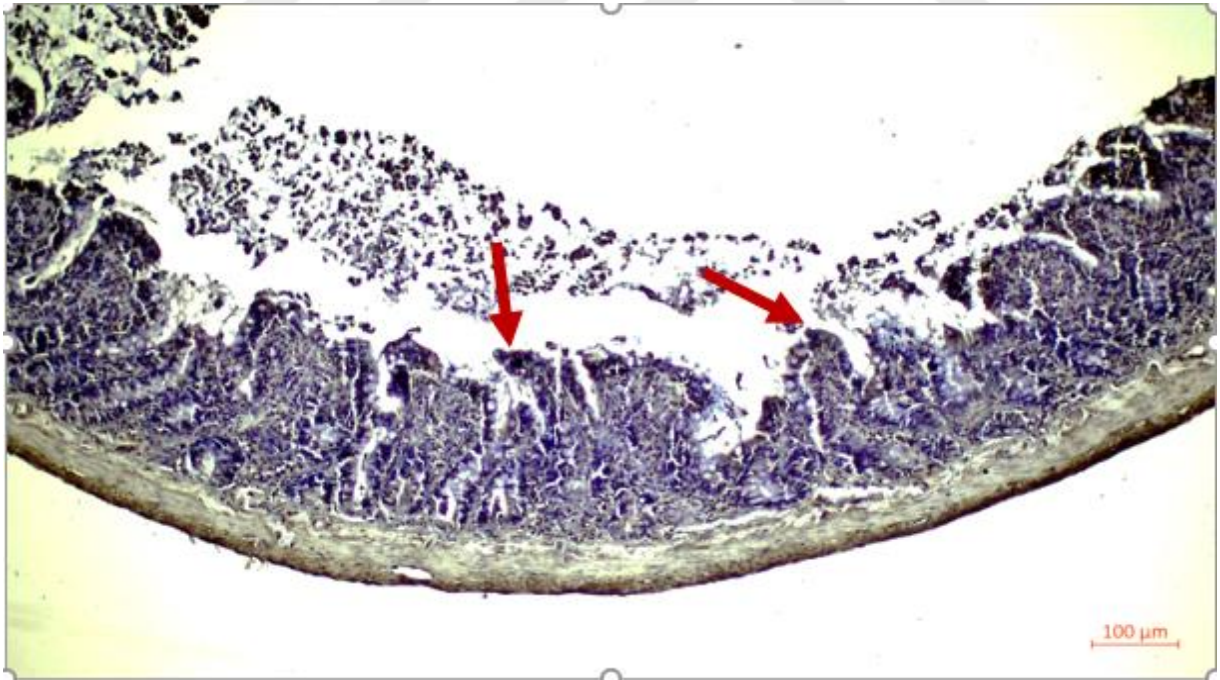
Şekil 22. Kontrol grubu immunohistokimya mikrografı. Bax pozitif ekspresyonları izlenmedi. **Boyama:** Bax immunohistokimya. **Zıt boyama:** Hematoksilen. **Bar:** 100 µm.



Şekil 23. Sesamin grubu immunohistokimya mikrografı. Bax pozitif ekspresyonları oldukça hafif düzeyde izlendi (kırmızı ok). **Boyama:** Bax immunohistokimya. **Zıt boyama:** Hematoksilen. **Bar:** 50 µm.



Şekil 24. Mezenter İskemi ve Reperfüzyon grubu immunohistokimya mikrofrafı. Pozitif ekspresyonlar (kırmızı ok). **Boyama:** Bax immunohistokimya. **Zıt boyama:** Hematoksilen. **Bar:** 50 µm.



Şekil 25. Sesamin+Mezentary İskemi ve Reperfüzyon grubu immunohistokimya mikrofrafı. Pozitif ekspresyonlar (kırmızı ok). **Boyama:** Bax immunohistokimya. **Zıt boyama:** Hematoksilen. **Bar:** 100 µm.

5. TARTIŞMA

Akut mezenterik iskemide spesifik bir biyokimyasal markırın ve patogonomik bir fizik muayene bulgusunun olmaması yanlış tanıları neden olmakta ve tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir. Hızlı ve doğru tanı konulsa bile özgül bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Dokulardaki asıl hasar iske mi sırasında değil reperfüzyon sırasında olmaktadır. Parks ve Granger (56) yaptıkları çalışmada dokularda meydana gelen 4 saatlik iske minin, 3 saatlik iske mi ve 1 saatlik reperfüzyon hasarına göre dokularda daha az mukozal hasara neden olduğunu göstermişlerdir. Oksidan ve antioksidan maddeler sağlıklı bir sistemde denge halinde bulunmaktadır. İske mi veya reperfüzyon nedeni ile oluşan serbest oksijen radikalleri daha sonra birtakım sistemik olaylara neden olurlar (57).

Dokularda oluşan iske mi reperfüzyon hasarının derecesi oksidan ve antioksidan maddeler arasındaki dengeye bağlıdır (58, 59). Reaktif oksijen radikalleri reperfüzyon sırasında meydana gelen asıl hücre hasarının nedenidirler (60). Klinikte kullanıma giren birçok ajana rağmen tedavide istenen başarı henüz sağlanamamıştır (61).

Yapılan çalışmalar sonucunda susam yağının en önemli birleşeni olan Sesamin 'in antioksidan olarak çok fazla yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (62) fakat Sesamin 'in iske mi reperfüzyon hasarında koruyucu etkinliğini gösteren çalışmalar sınırlıdır. Chang CY ve ark. (63) yapmış oldukları çalışmada Sesamin 'in antioksidan ve antienflamatuar özellikleri olduğunu göstermişlerdir. Khan ve ark. (64) ile Ahmad ve ark. (65) yaptıkları çalışmalarda Sesamin 'in serebral iske mi ve reperfüzyon hasarında nöroprotektif ve antioksidan etkisini göstermişlerdir. Aynı şekilde Utsunomiya ve ark. (66) yaptıkları çalışma ile sesaminin antioksidan etkisini göstermişlerdir. Akimoto ve ark. (67) yaptıkları çalışma ile etanol toksitesi nedeniyle oluşturulan karaciğer hasarında Sesamin 'in iyileşmeyi hızlandırdığını göstermişlerdir. Chiang ve ark. (68) kurşun toksitesi ile oluşan karaciğer hasarında Sesamin 'in muhtemel COX-2, İNOS ve MAPK yolları ile koruyucu etkinliği olduğunu göstermişlerdir.

Serbest oksijen radikalleri nedeni ile başlayan lipid peroksidasyonu hücre zarının yapısını bozarak hücre hasarına neden olur (69, 70). Lipid peroksidasyonu aynı zamanda yapısı bozulan hücrede fonksiyon kaybına neden olur (71, 72). MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve reaktif oksijen türleri hakkında bilgi verir. I/R hasarı süresince aktive nötrofillerden salınan toksik enzimler sayesinde hasarın şiddeti artmaktadır (73). Serbest oksijen radikalleri nedeniyle oluşan hasarı azaltmak için endojen antioksidan savunma sistemleri mevcuttur (74-76). Ancak bu sistem reperfüzyon sırasında oluşan yüksek miktarda serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırmakta yetersizdir. Bu nedenle reperfüzyon hasarını azaltmak için birçok ajan denenmiştir (77, 78).

I/R hasarını değerlendirmek için yapılan modellerin çoğunda iske minin oluşması için 60 dakika ve reperfüzyon hasarına yeterli süre bırakmak için reperfüzyonun 120 dakika yapılması yeterli olarak bulunmuştur (79, 80). Biz de çalışmamızda iske mi periyodunu 60 dakika, reperfüzyon periyodunu 120 dakika olarak uyguladık.

Oksidatif hasarın neden olduğu lipid peroksidasyonuna bağlı barsak dokusunda MDA seviyesi artar (81). Shen ve ark. (82) beyin iskemisi yaptıkları çalışmada I/R hasarı yapılan grupta MDA seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır. Şener ve ark. (83) renal I/R hasarını inceledikleri çalışmada MDA 'nın iske mi reperfüzyon hasarı sırasında anlamlı düzeyde arttığını tespit etmişlerdir. Savaş ve ark. (84) ince barsak iske mi reperfüzyon hasarını inceledikleri çalışmada I/R hasarı yapılan grupta serum MDA düzeylerini diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Sing ve ark. (85) renal I/R modeli oluşturarak yaptıkları çalışmada I/R hasarı yapılan grupta serum MDA düzeylerini anlamlı oranda artmış olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda ratlarda oluşturulan superior mezenter arter iskemisinde Sesamin'in ileum üzerindeki koruyucu etkinliğini inceledik. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak MDA düzeyleri arasında en yüksek ortalamaya Mezenter I/R grubunun sahip olduğu görülürken, Sesamin + Mezenter I/R grubunun MDA değerlerinin, Mezenter I/R grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Kontrol grubu ile Sesamin grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Miller ve ark. (86) 1990 'lı yılların başlarında TAS olarak tanımlanan ve total antioksidan kapasiteyi ölçen bir test geliştirmişlerdir. Bu test vasıtasıyla biyolojik örnekteki tüm antioksidanların antioksidan kapasitesi ölçülebilmektedir. Dobashi ve ark. (87) yaptıkları çalışmada I/R hasarında antioksidan seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir.

İske mi sırasında oluşan hasar nedeni ile oksidan düzeyinde yükselme, antioksidan düzeyinde ise düşme görülür, böylelikle oksidatif stres oluşur. TAS bütün vücut sıvılarındaki antioksidanların etkisini yansıtır, TOS ise bütün oksidanların etkisini yansıtmaktadır (88). TAS ve TOS gibi oksidatif parametreler hasar ve tedavinin etkinliğini belirlemek için kullanılmaktadırlar. Yurtcu ve ark. (89) yaptıkları iske mi modaliteli çalışmada TAS düzeyi düşük TOS düzeyi ise yüksek bulunmuştur. Aydın ve ark. (90) yaptıkları iske mi modaliteli çalışmalarında TOS ve OSİ değerlerinin kontrol grubuna göre azaldığını bildirmişlerdir. TAS düzeyindeki azalma intestinal iske mi nedeniyle oluşan oksidatif stresin göstergesidir (91). Sesamin ile yapılan bazı deneysel çalışmalarda Sesamin 'in oksidatif stres sonrası TAS seviyelerini anlamlı ölçüde arttırdığı görülmüştür (91, 92). Sezenler ve ark. (93) yaptıkları renal iske mi reperfüzyon çalışmasında Sesamin verilen ratlarda serum ve doku TAS değerlerinde anlamlı bir farklılığın olmadığını fakat Sesamin verilen ratlarda serum ve doku TOS değerlerinin Sesamin verilmeyen ratlara oranla anlamlı oranda daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Yapmış olduğumuz bu çalışma ile mezenter I/R grubunda, Sesamin + Mezenter I/R grubunda ve kontrol grubunda TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. TOS değerlerinin en yüksek Mezenter I/R grubunda olduğu görülürken, Sesamin + Mezenter I/R TOS değerlerinin Mezenter I/R grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Kontrol grubu ile Sesamin grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

TOS değerinin TAS değerine oranı oksidatif stres indeksini gösterir (94). Yapmış olduğumuz çalışma ile OSİ analizi hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gözlenmiştir.

Chiu ve ark. (51), Park ve ark. (95), Yoshida ve ark. (96), Hierholzer ve ark. (97) intestinal İ/R hasarının histopatolojik sınıflandırılması için skorlama sistemleri geliştirmişlerdir. Chiu ve ark. (51) tarafından tanımlanan sınıflandırma sistemi intestinal İ/R hasarını ve kullanılan antioksidanların etkisini histopatolojik olarak sınıflandıran basit ve sade testtir. Ayvaz ve ark. (98) sıçan ince barsağında İ/R hasarı oluşturarak N-asetil sistein kullandıkları çalışmalarında intestinal morfolojik değişiklikleri Chiu skorlama sistemi kullanarak göstermişler, çalışma grubunun histopatolojik skorunda İ/R grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit etmişlerdir. Hacıoğlu ve ark. (99) yaptıkları çalışma ile İ/R hasarına karşı leptinin koruyucu etkinliğini, histopatolojik olarak intestinal hasarın gerilediğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda her gruptan alınan ileum dokusu kesitlerini Hematoksilin & Eozin boyanması ardından ışık mikroskobu altında inceledik. Kontrol grubu ile Sesamin grubunun histopatolojik görünümünün normal yapıda olduğuna kanaat getirildi. Bu grupların tunika mukoza tabakasında villus uçları normal görünümde olup, lamina propria ve submukozaya yerleşmiş normal yapılı Peyer plaklarının olduğu görüldü. Tunika submukoza tabakası düzensiz sıkı bağ doku yapısında, tunika muskularis ise içte sirküler dışta longitudinal kas tabakası yapısında izlendi. Kontrol grubu ile Sesamin grubunun ışık mikroskobu ile incelendiğinde doku bütünlüğünün korunduğu görüldü. Sesamin grubu ile Kontrol grubu arasında histolojik görünüm açısından bir fark izlenmedi. Mezenter İ/R grubunda; doku bütünlüğünde ciddi bozulmalar olduğu görüldü. Bu grubun villus derinliğinde azalma, çok sayıda piknotik hücreler, konjesyon ve kas tabakasında bozulmalar izlendi. İntestinal bezler de ise ciddi hasarların meydana geldiği görüldü. Sesamin + Mezenter İ/R grubunda ise, villus yapılarında Mezenter İ/R grubuna kıyasla rejenerasyonun olduğu ve kas tabakasının yeniden şekillendiği görüldü. Ancak Mezenter İ/R grubunda meydana gelen konjesyon hafif düzeyde devam ederken genel izlenimde histopatolojik hasarın önlenmesinde Sesamin'in etkili olduğu görüldü. Peryodik asit Shift (PAS) boyamada lamina epitelyaliste yer alan Goblet hücrelerinin yoğunluğunun ve histolojik yapısının kontrol grubu ile sesamin grubunda oldukça benzer yapıda ve normal görünümlü olduğu izlendi. Goblet hücreleri kadeh şeklinde izlenip villus hattı normal seyirliydi. Mezenter İskemi ve Reperfüzyon grubunda ise Goblet hücrelerinde izlenen PAS pozitif reaksiyonların diğer çalışma gruplarında oldukça düşük yoğunlukta olduğu görüldü. Sesamin + Mezenter İskemi ve Reperfüzyon grubunun ileum dokusuna bakıldığında PAS pozitif reaksiyonların Mezenter İskemi ve Reperfüzyon grubuna kıyasla daha yoğun yapıda olduğu görüldü. Chiu skorlama sistemi kullanılarak gruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise en yüksek hasar skoru ortalamasının Mezenter İ/R grubuna ait olduğu izlendi. Mezenter İ/R grubu ile Sesamin + Mezenter İ/R grubu arasında anlamlı fark olduğu, Sesamin + Mezenter İ/R grubunun hasar skorlamasının daha düşük olduğu izlendi.

Bcl-2 ailesinden olan bax geni hücre ölümünü teşvik eder (100). Lİ ve ark. (101) yaptıkları çalışmada İ/R grubunda bcl-2/bax oranının kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azaldığını göstermişlerdir. Bcl-2/bax oranının artması bax translokasyonunu inhibe ederek apoptozu baskılar buna karşın azalan bcl-2/bax oranı kaspaz-3 aracılı apoptozisi başlatır (102). Gülnur ve ark. yaptıkları çalışmada miyokardiyal İ/R modelinde melatoninin bcl-2 seviyesini arttırdığını, bax düzeylerini ise anlamlı ölçüde azalttığını göstermişlerdir (103).

Biz de çalışmamızda ışık mikroskobu ile yapılan incelemede Kontrol grubu ile Sesamin grubunun genel olarak immün reaktivitesinin negatif olduğunu, Mezenter I/R grubunun ileum dokularında yoğun Bax pozitif ekspresyonların olduğunu, Sesamin + Mezenter I/R grubunda ise bu ekspresyonların yoğunluğunun Mezenter I/R grubuna kıyasla daha az olduğunu tespit ettik.

6. SONUÇ

İskemi ve reperfüzyon öncesinde verilen Sesamin 'in güçlü antioksidan özelliğiyle vücuttaki oksidatif stresi azaltıp, oluşan hasara karşı koruyucu bir etki oluşturduğu izlendi. Çalışmamızda histolojik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal oksidatif stres parametreleri araştırılmış olup, Sesamin'in mezenter arter iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı ileum üzerinde koruyucu özellikte olduğu tespit edilmiştir.



7. KAYNAKLAR

1. Pavel JL, Michael MK, Maney J. Acute mesenteric ischemia: Improved results-a retrospective analysis of ninety-two patients. *Surgery* 1990; 197(4):372-80.
2. Schwartz L, Gewertz B: Mezenteric ischemia. *The Surgical Clinics of North America* 1997; 77:(2).
3. Wilson C, Gupta R, Gilmour DG, Imrie CV. Acute superior mesenteric ischemia. *Br J Surg* 1987; 74:273-81.
4. Katzmers A. Operative management of acute mesenteric ischemia. *Ann Vasc Surg* 1998; 12:187-97.
5. Keskin A, Atalay F, Bostanoğlu S, Elbir O, Seven C, Arda K. Akut mezenter arter embolisi. Erken tanıda güçlük. *MN Klinik Bilimler* 1996; 2/6.
6. Sitges-Serra A, Roqueta F, Figueras J, Sanz F, Mas X. Mesenteric infarction: An analysis of 83 patients with prognostic studies in 44 case undergoing a massive small bowel resection. *Br J Surg* 1983; 75:544-548.
7. Douzinas EE, Livaditi O, Tasoulis MK, Prigouris P, Bakos D, Goutas N, et al. Nitrosative and oxidative stresses contribute to post-ischemic liver injury following severe hemorrhagic shock: The role of hypoxemic resuscitation. *PLoS ONE* 2012; 7/3.
8. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284:15-26.
9. Bozkurt G. Susam Yağının Antioksidan Özellikteki Başlıca Bileşenlerinin Nitelik Ve Nicelikleri Üzerine Araştırmalar (Tez). İzmir: Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. 2006
10. McMinn RMH. *Last's Anatomy: Regional and Applied*. 9th ed. Singapore: Churchill Livingstone. 1994; 337.
11. Ross, M. Romrell, JR. Kaye, GI. *Histology*; 1995; 16:453-464.
12. Ganong W.F. *Tıbbi Fizyoloji*, 16. Baskı, Güneş Kitabevi, 1995; 508-711.
13. Guyton A.C. *Textbook of Medical Physiology*. W.B. Saunders Company. 1992; 451-456.
14. Görich J, Rilinger N, Sokiranski R, Kramer S, Schütz A, Sunder-Plassmann L et al. Embolization of type II endoleaks fed by the inferior mesenteric artery: using the superior mesenteric artery approach. *J Endovasc Ther*. 2000; 7(4): 297-301.
15. Meyers, M.A. Griffiths' point. Critical anastomosis at the splenic flexure. Significance in ischemia of the colon. *AJR Am J Roentgenol*. 1976; 126(1): 77-94
16. Oderich, G.S. *Mesenteric Vascular Disease: Current Therapy*. 2014: Springer New York.
17. Wyers MC. Acute Mesenteric Ischemia: Diagnostic Approach and Surgical Treatment. *Semin Vasc Surg*. 2010; 23: 9-20.
18. Schoots IG, Levi MM, Reekers JA, Lameris JS, van Gulik TM. Thrombolytic therapy for acute superior mesenteric artery occlusion. *J Vasc Interv Radio*. 2005; 16(3): 317-29.

- 19.** Dahlke MH, Asshoff L, Popp FC, Feuerbach, Lang SA, Renner P, et al. Mesenteric ischemia-outcome after surgical therapy in 83 patients. *Dig Surg.* 2008; 25(3): 213-219.
- 20.** Bobadilla JL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 2013; 93(4): 925-940.
- 21.** Oliva IB, Davarpanah AH, Rybicki FJ, Desjardins B, Flamm SD, Francois CJ, et al. ACR Appropriateness Criteria ® imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging.* 2013; 38(4): 714-719.
- 22.** Akyıldız H, Akcan A, Öztürk A, Sözüer E, Küçük C, Yücel A. D-dimer as a predictor of the need for laparotomy in patients with unclear non-traumatic acute abdomen. A preliminary study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008; 68(7): 612-617.
- 23.** Bobadilla JL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 2013; 93(4): 925-940.
- 24.** Acosta S, Nilsson T. Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia. *J Thromb Thrombolysis.* 2012; 33(4): 355-361.
- 25.** Klar E, Rahmanian PB, Bücker A, Hauenstein K, Jauch KW, Luther B. Acute mesenteric ischemia: a vascular emergency. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109(14): 249- 256.
- 26.** Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW, Hiestand BC. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2013; 20: 1087-1100
- 27.** Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları. 1. Baskı* Ankara. Güneş Kitabevi. 2004; 1018–1023.
- 28.** Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia. The challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005;35: 185–95.
- 29.** Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation. Anatomy and physiology. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 289–306.
- 30.** Shelton AA, Schrock TR, Welton ML. Small intestine. Way LW (Ed). *Surgical diagnosis & treatment.* 11th ed. New York, NW: Lange Medical Books/McGraw Hill. 2003: 674– 704.
- 31.** Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass surgery. *World Gastroenterol.* 2008; 14(35): 5361–5370.
- 32.** Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg.* 2010; 23(1): 4-8.
- 33.** Klar E, Rahmanian PB, Bücker A, Hauenstein K, Jauch KW, Luther B. Acute mesenteric ischemia: a vascular emergency. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109(14): 249- 256.
- 34.** Bobadilla JL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 2013; 93(4): 925-940.
- 35.** Oliva IB, Davarpanah AH, Rybicki, Desjardins B, Flamm SD, Francois CJ, et al. ACR Appropriateness Criteria ® imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging.* 2013; 38(4): 714-719.
- 36.** Harnik, I.G, Brandt L. Mesenteric venous thrombosis. *Vasc Med.* 2010; 15(5): 407-418.

37. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 65-83.
38. Koike K, Moore FA, Moore EE, Read RA, Carl VS, Banerjee A. Gut ischemia mediates lung injury by a xanthine oxidase dependent neutrophil mechanism. *J Surg Res* 1993; 54(5): 469- 473.
39. Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, Weisbrodt NW, Moore FA. Post-injury multiple organ failure: The role of the gut. 2001; 15(1): 1-10.
40. Vejchapipat P, Proctor E, Ramsay A, Petros A, Gadian DG, Spitz L, et al. Intestinal energy metabolism after ischemia-reperfusion: Effects of moderate hypothermia and perfluorocarbons. *J Pediatr Surg*. 2002; 37(5): 786-790.
41. Cotran RS. Ischemia-reperfusion damage In: Robbins SL, Kumar V, editors. *Basic Pathology*. Philadelphia: Saunders Company. 2000: 1-9.
42. Davies SJ, Reichardt-Pascal SY, Vaughan D, Russel GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995; 3: 348-354.
43. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. Schwartz SI (ed), *Principles of Surgery*. Mc Graw-Hill 7th Edition 1999; 13-32.
44. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190: 255-266.
45. Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. 2004; 49(9): 1359-1377.
46. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004; 70: 71-86.
47. Riaz AA, Wan MX, Schaefer T, Schramm R, Ekberg H, Menger MD, et al. Fundamental and distinct roles of P-selectin and LFA-1 in ischemia/reperfusion induced leukocyte endothelium interactions in the mouse colon. *Ann Surg* 2002; 236(6): 777-784.
48. Ghaderi S, Rashno M, Nesari A, Khoshnam SE, Sarkaki A, Khorsandi L, et al. Sesamin alleviates diabetes-associated behavioral deficits in rats: The role of inflammatory and neurotrophic factors. *International Immunopharmacology*. 2021; 3: 107356.
49. R. CecilyRosemaryLatha, P. Daisy. Insulin-secretagogue, antihyperlipidemic and other protective effects of gallicacidisolated fromTerminaliabellerica Roxb. In streptozotocin-induced diabeticrats. *Chemico-Biological Interactions*. Volume 189, Issues 1–2, 15 January 2011, 112-118
50. Costa Cavalcante LC, Rodrigues GM, Ribeiro Júnior RFG, Monteiro AM, Damasceno AVBS, Couteiro RP, et al. *Acta Cir Bras*. 2021; 36(9): 360903.
51. Chiu CJ, McArdle AH, Brown L, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosallesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg*, 1970; 101(4): 478-483.

- 52.** Erdogan MA, Yalcin A. Protective effects of benfotiamine on irisin activity in methotrexate-induced liver injury in rats. *Archives of medical science AMS*. 2020; 16 (1): 205.
- 53.** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38: 1103–1111
- 54.** Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 2004; 37: 112–119
- 55.** Tüfek A, Tokgöz O, Aliosmanoglu I, Alabalik U, Evliyaoglu O, Çiftçi T, et al. The protective effects of dexmedetomidine on the liver and remote organs against hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *Int J Surg*. 2013; 11(1): 96–100
- 56.** Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986; 250: 749–753.
- 57.** Günel E, Cağlayan F, Cağlayan O, Dilsiz A, Duman S, Aktan M. Treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. *J Pediatr Surg* 1998; 33(10): 1536-1539.
- 58.** Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. İskemi-reperfüzyon (çeviri: U.Çevikbaş). Atalay S, İmamoğlu A, İkizler C, Uluoğlu U (Editörler). *Temel patoloji İstanbul Nobel Tıp Kitabevler*. 2000: 459-460.
- 59.** Önder A, Kapan M, Gümüş M, Yüksel H, Büyük A, Alp H, et al. The protective effects of curcumin on intestine and remote organs against mesenteric ischemia/reperfusion injury. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23(2): 141-147.
- 60.** Utsunomiya T, Shimada M, Rikimaru T, Hasegawa H, Yamashita Y, Hamatsu T et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of a diet supplemented with sesamin on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(53): 1609-1613.
- 61.** Kanu PJ, Bahsoon JZ, Kanu JB, Kandeh JBA. Nutraceutical Importance of Sesame Seed and Oil: A Review of the Contribution of their Lignans. *Sierra Leone J Biomed Res* 2010; 2(1): 4-16.
- 62.** Ikeda T, Nishijima Y, Shibata H, Kiso Y, Ohnuki K, Fushiki T, et al. Protective effect of sesamin administration on exercise-induced lipid peroxidation. *Int J Sports Med* 2003; 24(7): 530-534.
- 63.** Chang CY, Chen YL, Yang SC, Huang GC, Tsi D, Huang CC, et al. Effect of Schisandrin B and Sesamin Mixture on CCl4-induced Hepatic Oxidative Stress in Rats. *Phytother Res* 2009; 23(2): 251-256
- 64.** Khan MM, Ishrat T, Ahmad A, Hoda MN, Khan MB, Khuwaja G, et al. Sesamin attenuates behavioral, biochemical and histological alterations induced by reversible middle cerebral artery occlusion in the rats. *Chem Biol Interact* 2010; 183(1): 255-263.
- 65.** Ahmad S, Yousuf S, Ishrat T, Khan MB, Bhatia K, Fazli IS et al. Effect of dietary sesame oil as antioxidant on brain hippocampus of rat in focal cerebral ischemia. *Life Sci* 2006; 79(20): 1921-1928.

- 66.** Utsunomiya T, Shimada M, Rikimaru T, Hasegawa H, Yamashita Y, Hamatsu T et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of a diet supplemented with sesamin on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(53): 1609- 1613.
- 67.** Akimoto K, Kitagawa Y, Akamatsu T, Hirose N, Sugano M, Shimizu S, et al. Protective Effects of Sesamin against Liver Damage Caused by Alcohol or Carbon Tetrachloride in Rodents. *Ann Nutr Metab* 1993; 37(4): 218-224.
- 68.** Chiang HM, Chang H, Yao PW, Chen YS, Jeng KC, Wang JS, et al. Sesamin reduces acute hepatic injury induced by lead coupled with lipopolysaccharide. *J Chin Med Assoc* 2014; 77(5): 227-233.
- 69.** Bursal E, Gülçin İ. Polyphenol contents and in vitro antioxidant activities of lyophilised aqueous extract of kiwifruit (*Actinidia deliciosa*). *Food research international*. 2011; 44(5): 1482-1489.
- 70.** Gülçin I. Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Archives of toxicology*. 2012; 86(3): 345-391.
- 71.** Groggaard B, Parks DA, Granger DN, McCord JM, Forsberg JO. Effects of ischemia and oxygen radicals on mucosal albumin clearance in intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1982; 242(5): 448-454.
- 72.** Moslen MT. Reactive oxygen species in normal physiology, cell injury and phagocytosis. *Free radicals in diagnostic medicine*. 1994: 17-27.
- 73.** Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Digestive diseases and sciences*. 2004; 49(9): 1359-1377.
- 74.** Gülçin İ. Antioxidant properties of resveratrol: A structure activity insight. *Innovative food science & emerging technologies*. 2010; 11(1): 210-218.
- 75.** Gülçin İ. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life sciences*. 2006; 78(8): 803-811.
- 76.** Gülçin İ. Antioxidant activity of caffeic acid (3, 4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology*. 2006; 217(2-3): 213-220.
- 77.** Barut I, Tarhan OR, Kapucuoglu N, Sutcu R, Akdeniz Y. Lamotrigine reduces intestinal I/R injury in the rat. *Shock*. 2007; 28(2): 202-206.
- 78.** Yildiz Y, Kose H, Cecen S, Ergin K, Demir EM, Serter M. Protective Effects of Leflunomide on Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury. *Digestive diseases and sciences*. 2010; 55(2): 245-252.
- 79.** Aygün H. Deneysel intestinal iskemi reperfüzyon modelinde reperfüzyon sonrası uygulanan levosimendanın etkileri. 2011.
- 80.** Zhang W, Zhu W, Zhang J, Li N, Li J. Protective effects of glucagon-like peptide 2 on intestinal ischemia-reperfusion rats. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*. 2008; 28(4): 285-290.

- 81.** Zheng X, Zheng X, Mao Y, Cai J, Li Y, Liu W, et al. Hydrogen-rich saline protects against intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Free radical research*. 2009; 43(5): 478-484.
- 82.** Shen H, Kuo C-C, Chou J, Delvolve A, Jackson SN, Post J, et al. Astaxanthin reduces ischemic brain injury in adult rats. *The FASEB Journal*. 2009; 23(6): 1958-1968.
- 83.** Sener G, Sener E, Sehirli O, Oğünç AV, Cetinel S, Gedik N et al. Ginkgo biloba extract ameliorates ischemia reperfusion-induced renal injury in rats. *Pharmacol Res* 2005; 52(3): 216-222.
- 84.** Savaş C, Aras T, Cakmak M, Bilgehan A. Pentoxifylline Inhibits Overflow and Reduces Intestinal Reperfusion Injury, *J. Ped. Surg.* 1997; 32(6): 905-910.
- 85.** Singh D, Chander V, Chopra K. Carvedilol attenuates ischemia– reperfusioninduced oxidative renal injury in rats. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2004; 18(6): 627–634.
- 86.** Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004; 37(4): 277–285.
- 87.** Dobashi K, Ghosh B, Orak JK, Singh I, Singh AK. Kidney ischemiareperfusion: modulation of antioxidant defenses. *Mol Cell Biochem*. 2000; 205(1-2): 1–11.
- 88.** Aslan R, Kutlu R, Civi S, Tasyürek E. The correlation of the total antioxidant status (TAS) total oksidan status (TOS) and paraoxonase activity with smoking. *Clinical Biochemistry* 2014; 47(6): 393-397.
- 89.** Yurtcu E, Togrul C, Ozyer S, Uzunlar O, Karatas YH, Seckin KD, et al. Dose dependent protective effects of vardenafil on ischemia-reperfusion injury with biochemical and histopathologic evaluation in rat ovary. *J Pediatr Surg*, 2015; 50: 1205-1209.
- 90.** Aydin MS, Caliskan A, Kocarslan A, Yildiz S, Yildiz A, Günay S, et al. Intraperitoneal curcumin decreased lung, renal and heart injury in abdominal aorta ischemia/reperfusion model in rat. *International Journal of Surgery*. 2014; 12(6): 601-605.
- 91.** Zhang JX, Yang JR, Chen GX, Tang LJ, Li WX, Yang H, et al. Sesamin ameliorates arterial dysfunction in spontaneously hypertensive rats via downregulation of NADPH oxidase subunits and upregulation of eNOS expression. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34(7): 912-920.
- 92.** Hirose N, Inoue T, Nishihara K, Sugano M, Akimoto K, Shimizu S, et al. Inhibition of cholesterol absorption and synthesis in rats by sesamin. *J Lipid Res* 1991; 32(4): 629-638.
- 93.** Sezenler E. Deneysel olarak oluşturulan renal iskemi reperfüzyon sonrası oluşan böbrek hasarına karşı sesamin’in koruyucu etkisinin incelenmesi. (Tez). Edirne; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
- 94.** Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005; 100(1): 61-64.
- 95.** Park PO, Haglund U, Bulkley GB, Falt K. The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery* 1990; 107: 574- 580.

- 96.** Yoshida WB, Alasio T, Mazziotta R, Qin F, Kashani M, Lee S, et al. Effect of alpha-tocopherol, taurine and selenium on the attenuation of ischemia/reperfusion injury of splanchnic organs. *Cardiovasc Surg* 1998; 6: 178- 187.
- 97.** Hierholzer C, Kalff JC, Audolfsson G, Billiar TR, Tweardy DJ, Bauer AJ. Molecular and functional contractile sequelae of rat intestinal ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1999; 15: 1244- 1254.
- 98.** Ayvaz S, Pul M. N-Asetilsisteinin intestinal iskemi-reperfüzyon hasarına etkisi. Tıpta uzmanlık tezi, 2005.
- 99.** Hacıoğlu A, Paşaoğlu E. Deneysel ince barsak iskemi-reperfüzyon modelinde leptinin etkisi. Tıpta uzmanlık tezi, 2004.
- 100.** Wei MC, Zong WX, Cheng EH, Lindsten T, Panoutsakopoulou V, Ross AJ, et al. Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science* 2001; 292: 727-730.
- 101.** Li J, Hu H-P, Li Y, Shao W, Zhang J-Z, Wang L-M. Influences of remifentanil on myocardial ischemia-reperfusion injury and the expressions of Bax and Bcl-2 in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(24): 8951-8960.
- 102.** Şehirli AÖ, Koyun D, Tetik Ş, Özşavcı D, Yiğiner Ö, Çetinel Ş, et al. Melatonin protects against ischemic heart failure in rats. *J Pineal Res* 2013; 55: 138-148.
- 103.** Aslan G, Gül HF, Şahna E, Önalın E. Melatonin, Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Hasarında Bax, Bcl211 ve XIAP Düzeylerini Etkileyerek Apoptotik Yolağı Düzenleyebilir. *Fırat Tıp Derg.* 2020; 25(3): 111-116