T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
SEYRANTEPE YERLEŞKESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

RATLARDA MEZENTER İSKEMİ TANISINDA İMMUNFENOTİPLEMENİN ROLÜ

Dr. Aydın Eray Tufan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
SEYRANTEPE YERLEŞKESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

RATLARDA MEZENTER İSKEMİ TANISINDA İMMUNFENOTİPLEMENİN ROLÜ

Dr. Aydın Eray Tufan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cemal Kaya

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Bu tez Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2022/133 proje numarası ile desteklenmiştir.

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Bilimin peşini asla bırakmamamız gerektiği bizlere öğreten, mesleki anlamda ufkumuzu genişleten ve cerrahide disiplinin önemini kavramamızı sağlayan Prof. Dr. Mehmet Uludağ hocama;

Asistanlığımın başlangıcından bitişine kadar her daim yanımda olan, fikirlerime önem veren, beni destekleyen ayrıca tez danışmanlığımı üstlenerek benden bilimsel katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Cemal Kaya'ya;

Tecrübeleriyle bizlere yön veren Prof. Dr. Sıtkı Gürkan Yetkin hocama;

En zor günde bile gülümseyebilmeyi, çalışkanlığı bana öğreten ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim Prof. Dr. Bülent Çitgez'e;

Bana sabırlı olmayı, iletişimin önemini, kibarlığı ve dokuya saygılı olmayı öğreten Doç. Dr. Uygar Demir'e;

Asistanlık sürecimde kısa süre içerisinde bana cerrahide ayrıntıların önemini gösteren Prof. Dr. Mehmet Ali Uzun'a;

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman beni destekleyen, beni dinleyip bana moral veren, hem mesleki hem hayat tecrübelerini benden esirgemeyen, asla bana kattıklarını unutmayacağım değerli uzmanlarıma;

Asistanlığım süresince her zorluğun altından birlikte kalktığım, yediğimiz içtiğimiz ayrı gitmeyen, birbirimizin destekçisi, fedakarlığın ve adanmışlığın göstergesi değerli asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık tezimin biyokimya sürecini yöneten Prof. Dr. Fatih Özçelik'e, patoloji sürecini yöneten Uzm. Dr. Özlem Ton'a, deney süresince yardımını esirgemeyen Dr.İbrahim Ertaş, Dr.Elif Baran ve Mehmet Nurkan Görgün'e teşekkür ederim.

Hayatları boyunca benim için emek veren ve ellerinden gelen her şeyin en iyisini yapan, her zaman arkamda olan, benim yüzümü her daim güldüren değerli annem, babam ve ablama;

Sonsuz teşekkür ederim. Minnettarım.

Dr. Aydın Eray Tufan

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……i
İÇİNDEKİLER……..ii
KISALTMALAR…….iv
TABLO DİZİNİ……v
ŞEKİL DİZİNİ……..vi
RESİM DİZİNİ……vii
ÖZET……..viii
ABSTRACT……...x
1.BÖLÜM……..1
GİRİŞ VE AMAÇ……..1
2.BÖLÜM……..2
GENEL BİLGİLER……...2
2.1. Mezenterik Vasküler Hastalık Tarihçesi……2
2.2. Mezenterik Vasküler Anatomi.....3
2.2.1. Çölyak Arter.....3
2.2.2. Süperior Mezenterik Arter 3
2.2.3. İnferior Mezenterik Arter 4
2.2.4. Venöz Sistem 4
2.3. Fizyopatoloji.....5
2.4. Mezenter İskemi Etiyolojisi.....5
2.4.1. Arteryel Embolizm 6
2.4.2. Arteryel Tromboz 6
2.4.3. Non-Oklüziv Mezenter İskemi.....6
2.4.4. Venöz Tromboz.....6
2.5. Mezenter İskemi Klinik Bulguları.....7
2.6. Mezenter İskemide Tanı Yöntemleri.....8
2.6.1. Biyokimyasal Yöntemler.....8
2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri.....9
2.7. Tedavi.....11

3. BÖLÜM……..……12
GEREÇ VE YÖNTEMLER…….12
3.1. Deney Hayvanları……..13
3.2. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması……13
3.3. Deney Öncesi Hazırlık……..13
3.4. Cerrahi İşlem…….14
3.5. Sakrifikasyon…….17
3.6. Biyokimyasal İnceleme…….18
3.7. Histopatolojik İnceleme……19
3.8. İstatistiksel Değerlendirme……25
4. BÖLÜM……...26
BULGULAR……26
5. BÖLÜM……...36
TARTIŞMA…….36
6. BÖLÜM……...40
SONUÇ……40
7.KAYNAKLAR……41

KISALTMALAR

AMİ : Akut Mezenter İskemi

CD3 : Cluster of Differentiation 3

CD4 : Cluster of Differentiation 4

CD8 : Cluster of Differentiation 8

CD45 : Cluster of Differentiation 45

CD161 : Cluster of Differentiation 161

ÇA : Çölyak Arter

İMA : İnferior Mezenterik Arter

İPDA : İnferior Pankreatikoduodenal Arter

HCT : Hematocrit

HGB : Hemoglobin

LMR : Lymphocyte Monocyte Ratio

Lym : Lymphocyte

Mon : Monocyte

MPV : Mean Platelet Volume

MPVPR :Mean Platelet Volume Platelet Ratio

Neu : Neutrophil

NLR :Neutrophil Lymphocyte Ratio

PLR : Platelet Lymphocyte Ratio

PLT : Platelet

PV : Portal Ven

Sİİ : Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

SMA : Süperior Mezenterik Arter

WBC : White Blood Cell

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Chiu Skorlaması ……..……...3

Tablo 2: Ratların demografik özellikleri ve çalışma sonunda ileumunun histopatolojik evrelerinin gruplara göre karşılaştırılması ….…….....25

Tablo 3: Ratların lenfosit alt tiplerinin gruplara göre karşılaştırılması …….....……26

Tablo 4: Rat gruplarına ait hemogram parametrelerinin karşılaştırılması ……..……27

Tablo 5: Rat gruplarının hematolojik indeksleri ve D-dimer düzeylerinin karşılaştırılması ……..28

Tablo 6: Ratların ileumunun Chiu histopatolojik evreleri ve lenfosit alttipleri arasında yapılan korelasyon matriks analizi …….....……...29

Tablo 7: Ratların ileumunun Chiu histopatolojik evreleri, hematolojik indekleri ve D-dimer düzeyleri arasındaki korelasyon matriks analizi …….30

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Abdominal aorta dalları ……...…….……10

Şekil 2: Mezenterik venöz sistem ……...11

Şekil 3: Mezenter iskemide başparmak izi ……...……..26

Şekil 4A ve B: Mezenter iskemide pnömobilia ve pnömotozis intestinalis……27

Şekil 5: Mezenter iskemide bağırsak duvarının kalınlaşmasını, mezenterik ödem ……28

Şekil 6A ve B: Mezenter iskemide pnömotozis intestinalis ve pnömobilia ……..29

Şekil 7: Grupların MPV değerleri ……...30

Şekil 8: Grupların PLR değerleri……...……..32

Şekil 9: Grupların D-dimer değerleri ……..33

Şekil 10A ve B: Evre ile CD4+ ve CD4+CD8+ korelasyonu…….…….34

Şekil 11A ve B: Evre ile MPV ve D-dimer korelasyonu……...……..……34

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Deneyde kullanılan mikrocerrahi aletler……..……..4
Resim 2A ve 2B: SMA'nın ortaya konulup atravmatik plastik bulldog klemp yerleştirilmesi.7
Resim 3A ve 3B: 45 dakika sonra bulldog klempin çıkarılıp batının kapatılması…….**...**7
Resim 4A ve 4B: Sakrifikasyon ve 6 saat plastik bulldog klemp ile takip edilen ratlar…….13
Resim 5: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 0 …….……...13
Resim 6: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 1 ……18
Resim 7: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 2 **..**……..19
Resim 8: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 3…...……..20
Resim 9: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 4 ……..……..21
Resim 10: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 5……...22

RATLARDA MEZENTER İSKEMİ TANISINDA İMMUNFENOTİPLEMENİN ROLÜ

ÖZET

Amaç: Akut mezenter iskemi(AMİ), erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu mortal bir vasküler kaynaklı intestinal acil durumdur. Teşhis çoğunlukla klinik şüpheye dayalı olup ilk amaç iskemi ve nekrozun önlenmesidir. Fizik muayene bulgularının ortaya çıkışı muhtemel geri dönüşümsüz-mezenterik iskeminin veya nekrozun göstergesidir. Mortalite ve morbidite major bulgular ortaya çıkmadan tanı konulup tedavi başlanarak önlenebilir. Mezenterik anjiografi, tanıda altın standarttır ancak invazif, yüksek maaliyetli, nefrotoksik ve girişimsel radyolog gerektirmesi sebebiyle yaygın kullanılamamaktadır. Bu açıdan akut mezenterik iskemide hipoperfüzyonun biyokimyasal olarak saptanabilmesi oldukça önem kazanmaktadır. AMİ için birçok merkezde araştırmalar yapılmasına rağmen tanısal bir biyobelirteç henüz geliştirilememiştir. Bu çalışmamızda ratlarda AMİ erken tanısında immunfenotiplemenin bir biyobelirteç olarak rolü incelendi.

Gereç ve Yöntem: 21 adet erişkin dişi Sprague-Dawley rat 3 gruba ayrıldı. Sham grubuna laparatomi yapılarak intestinal anslar manipule edilerek superior mezenterik arter(SMA) ortaya konuldu ve herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadan abdominal organlar yerine konularak batın kapatıldı. İskemi-repefüzyon grubunda SMA ortaya konulup atravmatik plastik bulldog klemp yerleştirildi. 45 dakika beklendikten sonra bulldog klemp çıkarılıp reperfüzyonun sağlandığı gözlenip batın kapatıldı. İskemi grubunda SMA'ya atravmatik plastik bulldog klemp yerleştirildi ve batın kapatıldı. Postoperatif 6.saatin sonunda tüm gruplardaki ratlar sakrifiye edilerek serumları elde edildi ve 3 cm'lik ileum segmenti rezeke edildi.

Bulgular: Gruplara göre rat ileumlarının histopatolojik evreleri kıyaslandığında, grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak fark yokken hem grup 2 hem de grup 3'ün ileal mukozalarına ait Chiu histopatolojik evreleri grup 1'e kıyasla daha yüksek saptandı. Lenfositlerin yüzey antijenlerine göre belirlenen lenfositlerin alt tipleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı. Korelasyon matriks analizinde ileum mukozalarına

ait Chiu histopatolojik evre ile CD45+ ve CD4+CD8+ arasında saptanan anlamlı korelasyonlar verilerin nonparametrik olmasından dolayı Spearman korelasyon analizi ile tekrar değerlendirildiğinde birbirine yakın korelasyonlar saptandı. Hemogram parametreleri açısından iskemi grubunun MPV değerleri, iskemi-reperfüzyon grubundan istatiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hemotolojik indeks açısından sham ve iskemi-reperfüzyon grubu arasında istatistiksel fark yokken, iskemi grubunun PLR değerleri sham grubundan daha yüksekti. D-dimer düzeyleri açısından sham grubuna kıyasla iskemi-reperfüzyon ve iskemi grubunda D-dimer düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksekti.

Sonuç: AMİ tanısında lenfositlerin alt tiplerinden istatiksel anlamlı bir biyobelirteç bulunmamış olmakla birlikte ileal doku iskemisi artışıyla CD45+ ve CD4+CD8+ düzeylerinde yükselme saptanmıştır. Ayrıca PLR, MPV ve D-dimer düzeylerindeki artışın AMİ tanısındaki yeri istatiksel olarak kanıtlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mezenter iskemi, immunfenotipleme, flow sitometri.

THE ROLE OF IMMUNPHENOTYPING IN THE DIAGNOSIS OF MESENTERIC ISCHEMIA IN RATS

ABSTRACT

Aim: Acute mesenteric ischemia (AMI) is a mortal intestinal emergency with vascular origin. Early diagnosis and treatment are crucial in AMI. Diagnosis is mostly based on clinical suspicion and the primary goal is to prevent ischemia and necrosis. The occurance of physical examination findings is an indicator for possible irreversible ischemia or necrosis. Mortality and morbidity can be prevented by early diagnosing and initiating treatment before major findings appear. Mesenteric angiography is the gold standard in diagnosis, but it cannot be used widely because it is invasive, over-costing, nephrotoxic and requires an interventional radiologist. In this respect, it is very important to detect hypoperfusion in acute mesenteric ischemia by biochemically. Although researches have been done in many centers for AMI, a diagnostic biomarker has not been developed yet. The goal of this conducted on rats study was to determine the immunophenotyping whether be used as a biomarker to early diagnose AMI.

Material and Methods: 21 adult female Sprague-Dawley rats were divided into 3 groups. In the Sham group, rats exposed to laparotomy, the superior mesenteric artery (SMA) was found by manipulating the intestinal loops. Without clamping the SMA; the abdomen was closed by placing the abdominal organs. No further surgical intervention was planned for this group. In the ischemia-reperfusion group, SMA was revealed and an atraumatic plastic bulldog clamp was placed. After waiting for 45 minutes, the bulldog clamp was removed and reperfusion was observed, and the abdomen was closed. In the ischemia group, an atraumatic plastic bulldog clamp was placed in the SMA and the abdomen was closed. At the end of the postoperative 6th hour, the rats in all groups were sacrificed, their serum was collected, and a 3 cm ileum segment was resected.

Results: When the histopathological stages of the rat ileums were compared according to the groups, there was no statistical difference between groups 2 and 3, but the Chiu histopathological stages of the ileal mucosa of both group 2 and group 3 were found to be higher compared to group 1. When the subtypes of lymphocytes determined according to the surface antigens of the lymphocytes were compared, it was found that there was no statistical

difference between the groups. In the correlation matrix analysis, significant correlations between Chiu histopathological stage of ileum mucosa and CD45+ and CD4+CD8+ were re-evaluated with Spearman correlation analysis due to nonparametric data. After re-evaluation it revealed close correlations to each other. In hemogram parameters, MPV values of the ischemia group were found to be higher than the ischemia-reperfusion group and this finding was statistically significant. In terms of hematological index, there was no statistical difference between the sham and ischemia-reperfusion groups, although the PLR values of the ischemia group were higher than the sham group. In terms of D-dimer levels, D-dimer levels were statistically higher in the ischemia-reperfusion and ischemia group compared to the sham group.

Conclusion: Although, biomarker of lymphocyte subtypes was not found as statistically significant in the diagnosis of AMI. CD45+ and CD4+CD8+ levels was proved to increase in the situation of ileal tissue ischemia. In addition, the increase in PLR, MPV and D-dimer levels in the diagnosis of AMI has been proven statistically.

Keywords: Mesenteric ischemia, immunophenotyping, flow cytometry.

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

AMİ, erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu mortal bir vasküler acildir. Teşhis klinik şüpheye dayalıdır. İlk amaç iskemi ve nekrozun önlenmesidir. Fizik muayene bulgularının ortaya çıkışı muhtemel geri dönüşümsüz mezenterik iskeminin ve intestinal nekrozun göstergesidir. Mortalite ve morbidite bulgular ortaya çıkmadan tanı konulup tedavi başlanarak önlenebilir(1, 2). Mezenterik anjiografi, tanıda altın standarttır ancak özellikle nefrotoksik olması sebebiyle çoğu hastada kullanılamamaktadır ayrıca bulgu saptanamayabilir veya gözden kaçabilir(3). Bu açıdan akut mezenterik iskemi tanısı için bir biyobelirteç geliştirilmesi oldukça önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda amaç, SMA klempe edildikten sonra akut mezenter iskemi oluşturmak ve daha sonra klemp kaldırılarak iskemi-reperfüzyon oluşturarak CD3, CD4, CD8, CD45 ve CD161'in kanda düzey değişimlerini incelemek ve tanısal bir biyobelirteç ortaya koymaktır.

Günümüzde mezenter iskemi için biyokimyasal marker saptama çalışmaları yapılmaya devam etmektedir. Farelerde mezenter iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulmuş ve bağırsak dokunda lökosit birikimi ile bağırsak hasarı gelişimi arasında doğrudan bir ilişki bulunmuştur(4). Ayrıca yine intestinal iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulan farelerde ince bağırsak dokusunda CD4 ve CD8 birikiminin arttığı gösterilmiştir(5). Bununla birlikte lenfosit alt tiplerinin farklı dokularda da iskemi-reperfüzyon tanısında kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmaktadır(6, 7).

Bu çalışma, akut mezenter iskemi tanısında bir biyokimyasal marker olarak lenfosit alt tiplerinin kullanıp kullanılamayacağı ortaya koymuş olacaktır. Histolojik olarak desteklenmiş verilerle ortaya konulan ve deneysel olarak uygulanabilirliği gösterilen bir biyokimyasal marker tanıda önemli bir yere sahip olacaktır. Lenfosit alt tiplerinin akut mezenter iskemi tanısında biyokimyasal bir marker olarak kullanılabileceğinin gösterilmesi, erken tanının sağlanmasıyla mortalite ve morbiditede önemli bir düşüş sağlayacak ve lenfosit alt tiplerinin akut mezenter iskemi tanısında kullanımının klinik pratiğe yansıma olasılığı artacaktır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

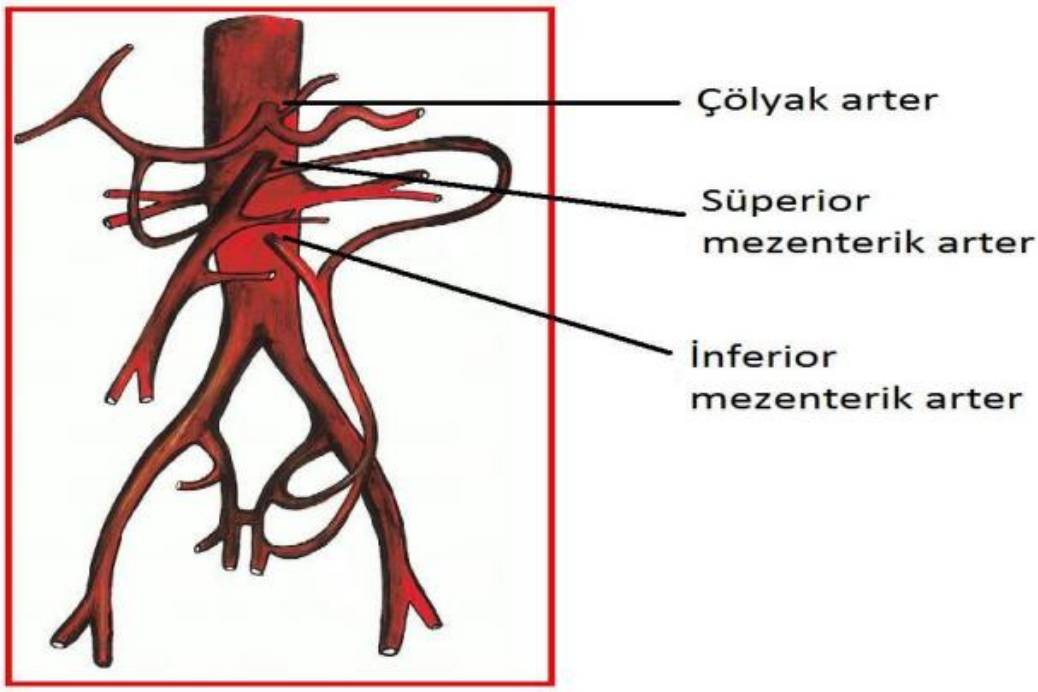
2.1.MEZENTERİK VASKÜLER HASTALIK TARİHÇESİ

Mezenterik vasküler hastalık ile ilgili tarihteki bilgiler yüzyıllar öncesine kadar uzanmaktadır. 15. yüzyılda İtalyan hekim Antonio Beneviene, De Abditis Morborum Causis kitabında mezenter iskemiyi ilk kez tanımlanmıştır(8). Bundan yüzyıllar sonra 1843 yılında Tiedemann tarafından yazılan Von der Verengung und Schliessung der Pulsadern in Krankheiten adlı kitapta mezenterik vasküler oklüzyon anlatılmıştır(9). 1895 yılında ise mezenter iskemi nedeniyle ilk başarılı cerrahi girişimi, bağırsak rezeksiyonu yaparak Elliott gerçekleştirmiştir(10). Mezenter iskemi ile karın ağrısı arasındaki ilişkiye ilk kez 1936 yılında Dunphy tarafından değinilmiş olup Klein tarafından yapılan çalışma ile bu ilişki desteklenmiştir(11). 1951 yılında Klass tarafından 1950 yılında başlanan mezenter iskemide süperior mezenterik artere(SMA) embolektomi çalışmaları 1958 yılında Shaw ve Maynard tarafından başarıya ulaştırılmıştır(12). Bundan 30 yıl sonra Furrer tarafından 1980 yılında mezenter iskemi tedavisinde ilk defa perkütan SMA anjioplastisi kullanılmıştır(13).

Mezenterik damarlarda kan akımının bozulmasıyla oluşan mezenter iskemide yıllar içerisinde mortalite oranları nispeten düşşe de halen %50'nin üzerindeki mortalite oranıyla toplum sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır(14). Erken teşhis ve tedavi, mortalite oranını düşürmek için en önemli parametrelerdir(15).

2.2.MEZENTERİK VASKÜLER ANATOMİ

Abdominal aortanın majör dallarından; çölyak arter(ÇA), SMA ve inferior mezenterik arter(İMA) özofagusun alt 1/3'lük kısımdan ve rektum üst 1/3'lük kısma kadar olan tüm gastrointestinal sistemi besler**(Şekil 1)**(16, 17).



Şekil 1: Abdominal aorta dalları

2.2.1.Çölyak Arter

Çölyak arter aortanın abdominal bölümünün ön yüzünden çıkmatadır(18). Çapı geniş, görece kısa ve aortadan ayrılışı dik açılıdır. Ayrıca dalları arasındaki vasküler bağlantılar oldukça fazladır(19). Bu durum, beslediği özofagus alt 1/3 distal segment ile duodenum ikinci kısım arasında, karaciğerde ve dalakta iskeminin nadir olmasını sağlar. Sol gastrik arter, splenik arter ve ana hepatik arter olmak üzere 3 ana dalı bulunmaktadır(20).

2.2.2. Süperior Mezenterik Arter

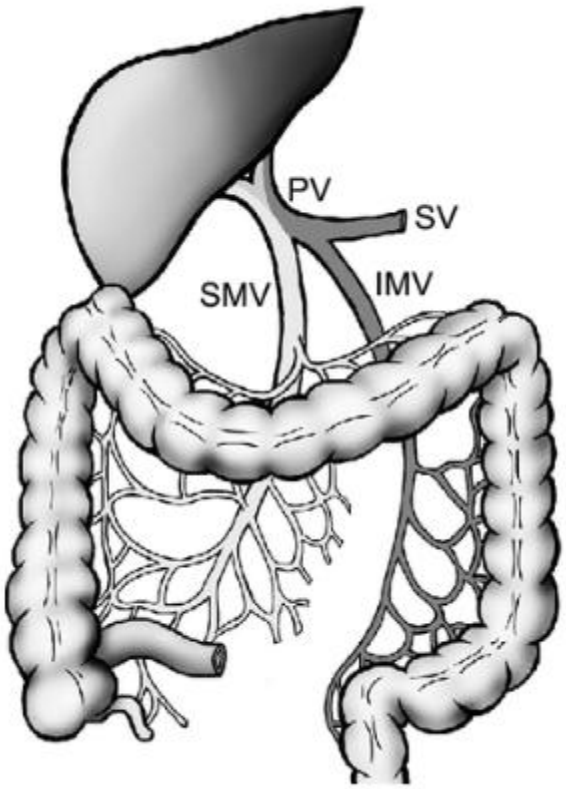
Abdominal aortanın 2.ana dalı olan SMA; çölyak arterin 1 cm altında, renal arterlerin üstünde, 1.lumbar vertabra hizasından aortanın ön yüzüyle 38-65 derece dar açı yaparak çıkar(21). Superior mezenterik arterin önünde mide piloru, pankreas boynu ve splenik ven bulunurken arkasında pankreasın unsinat prosesi, duodenumun alt kısmı ve sol renal ven yer alır(22). Orta bağırsaktan gelişen duodenum 2. kıtadan transvers kolonun distal 1/3' üne kadarki ansları besler(23). İnferior pankreatikoduodenal arter (İPDA), midkolik, sağ kolik ve ileokolik arterleri verir(24). Bağırsak duvarına giren vasa rektalarıları, SMA'nın ileal ve jejunal dalları arasındaki arklar oluşturur(25). Drummond'un marjinal arteri, ileokolik arterin inen dalından kaynaklanan ve SMA ile İMA'yı birbirine bağlayan bir anastomoz ağıdır(26).

2.2.3. İnferior Mezenterik Arter

İMA aortun sol tarafının anterolateralinden, renal arterlerin altından ve ana iliak arterlerin bifürkasyonunun üzerinden çıkmaktadır(27). İMA transverse kolonun distal üçte biri, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumun üst segmenti olmak üzere arka bağırsaktan gelişen intestinal ansları besler(28). İMA proksimalden distale doğru sol kolik arter, sigmoid arter ve superior rektal arter olarak üç dal verir. İMA'nın sol kolik arteri ile SMA'nın orta kolik arteri anastomoz ağıyla Riolan arkını oluşturur(29).

2.2.4. Venöz Sistem

Venöz sistemin vücuttaki seyri genellikle arteriyel sisteme paraleldir ve isimlendirilmesi de genellikle bu durumla uyumludur. SMV ve İMV sindirim sisteminde venöz dönüş için ana vasküler yapılardır**(Şekil 2)**(30). SMV; ileum,jejunum ve splenik fleksuraya kadar olan kolon segmentlerinin venöz kanının çoğunu toplar(31). İnen kolon, rektum İMV ile drene olurken midenin venöz drenajı ise splenik ve portal vene(PV) olmaktadır. İMV splenik vene dökülür. Splenik ven ile SMV birleşerek de PV'yi oluşturur(32). PV aracılığıyla sindirim sistemi venöz drenajı karaciğere aktarılır(33).



Şekil 2: Mezenterik venöz sistem

2.3.FİZYOPATOLOJİ

Mezenter iskeminin bağırsak metabolizaması için yeterli kan akımının sağlanamamasından kaynaklanması, kardiyovasküler homeostazın visseral dolaşımda temel mekanızma olduğunu göstermektedir(34, 35). Mezenterik dolaşımın regülasyonunda nöral (sempatik ve parasempatik), intrensek ve hümöral faktörler rol oynar(36). En önemlisi ise splanknik intestinal sinirlerin uyarısıdır. Postgangliyonik vazokonstrüktör lifler ile mezenterik kan akımını azaltırlar(37). Bağırsaklar azalmış kan akımını tolere edebilirler. %75 azalmış kan akımında bağırsak dokusunda 12 saat içerisinde hasar gözlenmez(38).

Bağırsak doku hasarı, iskemi veya reperfüzyon hasarından kaynaklanır. İskemi sonrası bağırsak dokusunda aşırı asit üretilir ve tamponlanır, böylece anaerobik olarak CO2 üretilir. CO2 üretimindeki artış, kan akışının bozulması nedeniyle CO2 uzaklaştırılamamasıyla birleştiğinde hücresel ve venöz hiperkarbinin temelini oluşturur(39). İskeminin başlamasıyla yaklaşık 3 saat içerisinde mukoza villuslarında nekroz, 6 saat içinde ise transmural, mural veya mukozal infarkt görülebilir. Vasküler, mukozal ve submukozal hasar geri dönüşümlü iken transmural ve sistemik hasar geri dönüşümsüzdür(40). Bağırsak duvarı iskemiyle birlikte ödemli, kırılgan ve hemorajik hale gelir. Reperfüzyon sağlanmazsa birkaç gün içerisinde enterik bakteriler perforasyona ve şiddetli sepsise yol açabilir(41). Reperfüzyon hasarı ise bağırsak dokusunun kanlanmasının yeniden sağlanmasından sonra iskemik dokularda oluşan ikincil hasardır. Bunun sebebi ise şiddetli vazospazm ve oksijen türevi serbest radikal aracılı hücresel iskemidir(42).

2.4. MEZENTER İSKEMİ ETİYOLOJİSİ

2.4.1. Arteryel Embolizm

AMİ vakalarının yaklaşık %50'sinin sebebi SMA embolisidir(43). SMA'nın aorttan dar açıyla çıkması ve çapının geniş olması, ÇA ve İMA'ya göre daha sık emboli görülmesine sebep olur(44). Emboli genellikle SMA'nın orta kolik arterin çıktığı bölgenin distaline yerleşir(45). Embolinin çapına bağlı olarak lümen tamamen ve kısmen tıkanabilir(46).

Emboli kaynağı genellikle sol atriumdur ancak sol ventrikül kaynaklı da olabilir(47). En sık atrial fibrilasyon olmak üzere kalp kapak hastalıkları, koroner kalp hastalığı, bakteriyel endokardit ve miyokardiyal diskinezi başlıca sebepleridir(48).

2.4.2. Arteryel Tromboz

Mezenterik arteryel tromboz AMİ'nin yaklaşık %25 oranında karşılaşılan en sık ikinci nedendir(49). Trombüs en sık SMA'nın aorttan çıkış bölgesinde görülür(50). Mezenterik arteryel tromboz genellikle stenoz sonrası gelişir. Stenoz oluşumunda en sık neden ise sistemik aterosklerozdur(51). Aterosklerozun yıllar içerisinde oluşması kollaterallerin gelişimine izin verir. Buna ragmen genellikle hem SMA hem ÇA'da trombüs oluşması yemekten sonra karın ağrısı, şişkinlik ve kilo kaybı gibi semptomlara sebep olan kronik mezenter iskemi(KMİ) hastalığını oluşturur(52). Aterosklerozun ilerlemesi ile birlikte herhangi bir sebeple mezenterik arterde düşük akım oluştuğunda tam tıkanma oluşur(53). Bu durum KMİ zemininde AMİ olarak tanımlanır ve bağırsak iskemisi gelişir(54, 55).

2.4.3. Non-Oklüziv Mezenter İskemi

Non-Oklüziv mezenterik iskemi (NOMİ) mezenter iskemi vakalarının %20'sini oluşturur(56). Kardiyak debinin azalmasıyla mezenterik kan akımının düşmesi ve splanknik vazokonstriksiyon gelişmesi ile ortaya çıkar(57). Öncelikle mukozal iskemi gelişir, bu durum bağırsak mukozasının geçirgenliğinin artmasına sebep olur. Böylece bakteriyel translokasyon ile mukozal hipoperfüzyonun daha da artar(58). Bu sırada gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı da hastalığının prognozunu kötüleştirir(59). Mortalitesi yaklaşık %50'dir(60).

NOMİ; yaşlı, komorbidetesi yüksek hastalarda daha sıktır. Özellikle konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı ile karaciğer ve böbrek hastalıkları hastalıkları olan hastalarda daha yaygındır. Bu hastaların karaciğer, dalak ve böbrek gibi parankimatöz organları da iskemi açısından araştırılmalıdır(61).

2.4.4. Venöz Tromboz

Mezenterik venöz tromboz (MVT), mezenter iskemili hastaların yaklaşık %5'inden sorumludur(62). Geçmişte çoğu vakaların çoğu idiyopatik kabul edilirken gelişen tanı teknikleri ile birincil pıhtılaşma bozuklukları ön plana geçti. Günümüzde bu vakaların sadece %10'u idiyopatik olarak sınıflandırılıyor. Trombofili, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin eksikliği, protein C veya protein S eksikliği ile maligniteler, anti-fosfolipid sendromu, oral kontraseptif kullanımı gibi sebeplerle oluşabilir(63).

Trombüs genellikle SMV'de oluşur. PV de eşlik edebilir(64, 65). Özellikle periferik mezenterik venlerde de trombüs oluştuğunda semptomatik hale gelir(66). Trombüsler arkuat kanalları içerecek şekilde ayrılırlar. Bu sebeple genellikle segmental tutulum olur ve bağırsak duvarında kanama, ödem ve mukozal soyulma ile karakterizedir(67). Vasa rektalarda trombüs

oluşmadan bağırsakta nekroz nadiren gelişir(68). Normal bağırsaktan iskemik bağırsağa geçiş, arteryel oklüzyonla kıyaslandığında daha kademelidir(69).

MVT diğer AMİ sebeplerine göre daha genç yaşlarda görülür ve prognozu görece iyidir(70). Akut formunda 30 günlük sağ kalım oranı %30-40 iken kronik formunda bu oran %80'lere çıkmaktadır(71).

2.5.MEZENTER İSKEMİ KLİNİK BULGULARI

Mezenter iskemi klinik bulgu ve belirtileri diğer batın patolojileri ile oldukça benzerlik gösterebilir(72). Bu durum erken tanı konulmasını oldukça zorlaştırır.

SMA embolisi veya trombozunda belirtiler erken ortaya çıkar ve hastanın kliniği hızlıca kötüleşir, NOMİ veya MVT'de ise semptomlar daha uzun sürede ortaya çıkar ve klinik seyrin kötüleşmesi zaman alır. SMA embolisininde kollateral dolaşım oluşmaması sebebiyle akut karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri gelişir. Karın ağrısının şiddeti fizik muayene bulgularına göre orantısız fazladır. Bu AMİ'nin ilk aşamasıdır. Sonrasında hafif bir iyileşme hali gözlenir. İskemini halinin devam etmesiyle dehidrasyon dolaşımı bozarak mental konfüzyona, taşikardi ve takipneye yol açar.

SMA trombozunda başvuru şikayetleri tıkanıklığın düzeyine göre değişkenlik gösterir(73). Hastaların genellikle postpradial ağrı, bulantı, kusma, kilo kaybı, diyare gibi şikayetleri mevcuttur(74). Kollateral dolaşımı bozulduğunda KMİ zemininde AMİ gelişir ve şikayetler SMA embolisi ile aynıdır(75).

NOMİ en sık yaşlılarda, yoğun bakımda takip edilen hastalarda akut gelişen hipotansiyon durumunda ortaya çıkar(76). Bu hastaların mental durumundaki bozulma sebebiyle şikayetleri genellikle öğrenilemez(77). Fizik muayene bulgularının oluşması günler alabilir. Batın distansiyonu ve raktal kanama dikkat çeker(78). Hipotansiyonun sempotomimetik ajanlarla tedavi edildiğinde NOMİ'nin şiddetlenmesi ve hastanın durumunun kötüleşmesi tipiktir(79, 80).

MVT'li hastalar ilerleyici ve yaygın karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve diyare şikayetlerinin başlamasından tipik olarak 1-2 hafta sonra başvururlar(81). Postprandial karın ağrısı şikayeti yaygın değildir. İntestinal sıvı kaybı sebebiyle hastalar genellikle hipotansiftir(82).

Farklı sebeplerle de ortaya çıksa mezenterik iskemi uygun tedavi edilmediğinde sonuç hepsinde bağırsak enfarktüsüdür. Enfarktüs sonrası periton irritasyon bulguları gelişir, çoklu organ yetmezliği ile sepsis başlar(1). Bu aşama geri dönüşümsüzdür(83).

2.6. MEZENTER İSKEMİDE TANI YÖNTEMLERİ

2.6.1. Biyokimyasal Yöntemler

Mezenter iskemi tanısında birçok biyokimyasal parametre yol gösterici olsa da halen özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir biyobelirteç bulunamamıştır(84). AMİ'de hemokonsantrasyon, nötrofilik lökositoz, metaboliz asidoz, yüksek anyon açığı ve laktat konsantrasyonları, yüksek serum amilaz, yüksek aspartat aminotransferaz, yüksek laktat dehidrogenaz ile yüksek kreatin fosfokinaz seviyeleri görülebilir ancak hiçbiri tanısal değildir. Enterohepatik dolaşım biyobelirteç bulunamamasının en önemli sebebidir(85).

D-dimer, koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu oluşan fibrinin yıkım ürünüdür. En sık tromboembolik olayların tanısında kullanılmaktadır(70,71). Tromboembolik olaylar neticesinde meydana gelen AMİ'de de D-dimer artışı beklenir (73).Ancak D-dimer düzeyinin inflamatuar ve enfektif hastalıklarda da yükseldiği gösterilmiştir.Ayrıca yaşlılık ve gebelik gibi fizyolojik durumlarda serum değerinin artabildiği gösterilmiştir(70,72). Bu nedenle duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Klinik uygulamada D-dimer yüksekliğinin olmaması iskemiyi ekarte etmeye yardımcı olurken, yüksekliği sadece tromboembolik bir olay göstergesidir.

Ortalama trombosit hacmi(MPV), trombosit aktivasyon belirtecidir(86). Daha büyük hacimli trombositlerin daha aktif olduğu gösterilmiştir(87). Bu sebeple tromboembolik olaylarda MPV artışı beklenir. Günümüzde AMİ tanısında MPV artışının prognostik önemi olduğu gösteren çalışmalar yapılmaktadır(88, 89).

Trombosit lenfosit oranı (PLR), sistemik inflamatuar yanıtın bir göstergesidir ve AMİ ve kardiyovasküler hastalıklarda bir biyobelirteç olarak araştırılmaktadır(90).

CD3(Cluster of Differentiation 3), hem sitotoksik T hücresini hem de T yardımcı hücrelerini aktive etmede rol oynayan bir protein kompleksi ve T hücresi ko-reseptörüdür. CD4(Cluster of Differentiation 4), T yardımcı hücreleri, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir glikoproteindir. CD8(Cluster of Differentiation 8), T hücre reseptörü için ko-reseptör görevi gören bir transmembran glikoproteindir. TCR ile birlikte CD8 yardımcı reseptörü, T hücresi sinyallemesinde ve sitotoksik T hücresi antijen etkileşimlerine yardımcı olmada rol oynar. AMİ'de CD3, CD4 ve CD8'in iskemik bağırsak duvarında birikimi ve serumda düzeylerinde düşüş olduğu gösterilmiştir(91-94).

CD45(Cluster of Differentiation 45), PTPRC geni tarafından kodlanan lökosit ortak antijenidir. CD161(Cluster of Differentiation 161) olarak da bilinen doğal öldürücü hücre; lektin benzeri reseptör alt ailesi B, üye 1, bir gendir. Yardımcı T hücreler, sitotoksik T

hücreler ve doğal öldürücü hücrelerin farklı dokularda iskemi tanısında kullanılabileceği hakkında bazı çalışmalar mevcuttur ancak bağırsak dokusu için bu çalışmalar yetersizdir. CD45 ve CD161'in beyin ve karaciğer iskemi-reperfüzyon modellerinde düzeylerinin arttığı gösterilmiştir(94, 95).

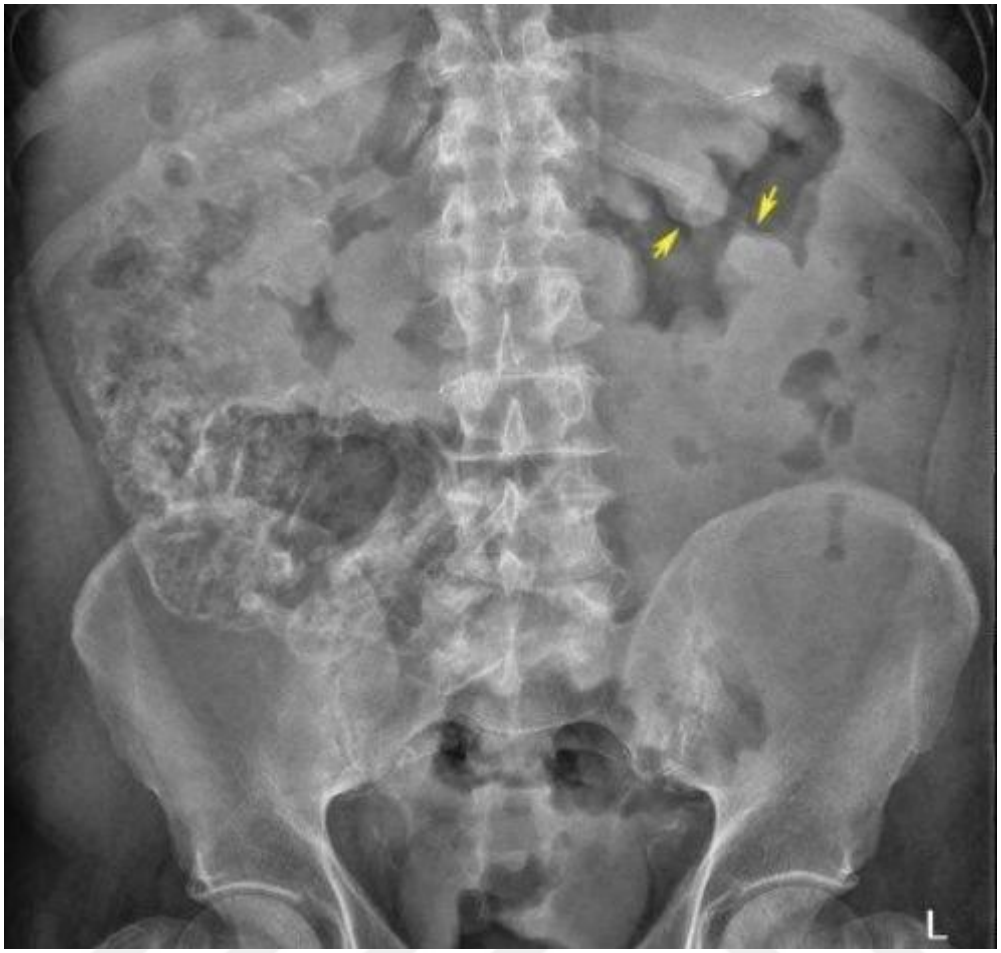
2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri

En temel görüntüleme yöntemlerinden biri olarak abdominal direkt grafiler, perforasyon şüphesi olmadığında AMİ'de genellikle kullanışsızdır(96). AMİ hastalarının yarısından fazlasında direct grafide patoloji saptanmaz. Bağırsak çapında artış, bağırsak duvarında kalınlaşma ve başparmak izi belirtisi saptanabilecek bulgulardır**(Şekil 3)**(97). Bağırsak enfarktüsü geliştiğinde ise pnömotozis intestinalis ve pnömobilia görülebilir**(Şekil 4A ve B)**(98).

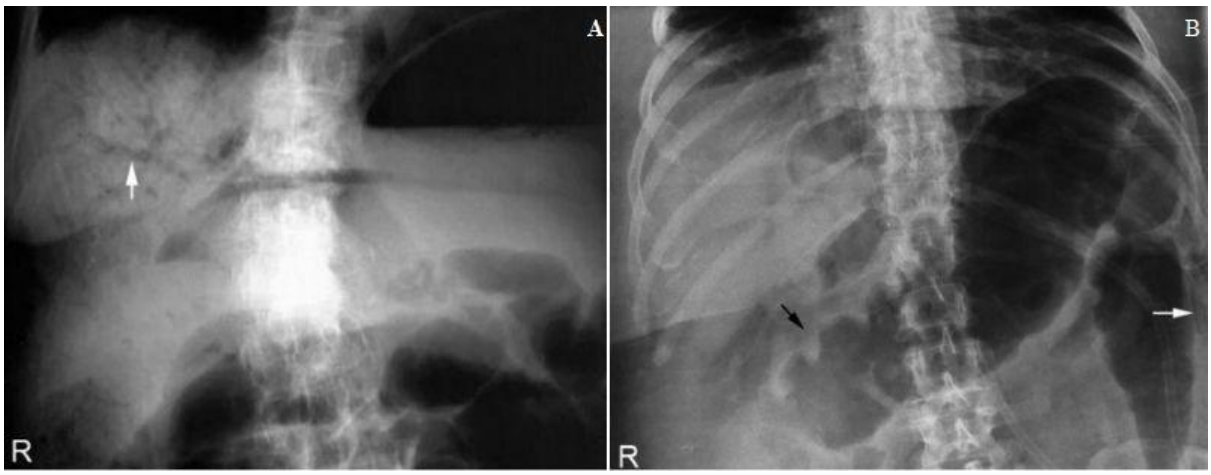
Doppler ultrasonografi(USG), proksimal mezenterik vasküler yapıların değerlendirilmesini sağlayarak AMİ tanısında fayda sunar ancak periferik vaskükler yapıların değerlendirilmesinde kullanışlı değildir(99). Vasküler değerlendirmede duyarlılığı yaklaşık %85 olmasına rağmen arteryel stenoz saptanması tek başına AMİ tanısı içini yeterli değildir(100). USG'nin tamamen yapan hekime bağlı olması, batın distansiyonu ve obezite durumlarında duyarlığının azalması kullanımını kısıtlamaktadır(101).

Bilgisayarlı tomografi(BT) bağırsak duvarının kalınlaşmasını, mezenterik ödemi ve batın içi serbest sıvıyı gösterebilir ancak bu bulgular AMİ'ye spesifik değildir**(Şekil 5)**(102, 103). Ancak AMİ'nin geç döneminde bağırsak enfarktüsü sonrası pnömotozis intestinalis ve pnömobilia bulguları saptanabilir**(Şekil 6A ve B)**(104, 105). BT anjiografi ile vasküler stenoz yüksek duyarlılık ve özgüllük ile saptanabilse de konrast kullanımı sebebiyle gelişebilen alerjik reaksiyonlar ve nefropati kullanımını oldukça kısıtlamaktadır(106). Radyasyon maruziyeti ve kontrast nefropatisi açısından avantajlı olan MR (manyetik rezonans) anjiografi, çözünürlük kalitesinin düşük olması sebebiyle stenoz seviyesinin olduğundan fazla yorumlanmasına sebep olabilmektedir(107, 108). Yöntemin uygulanma süresinin uzunluğu ve erişiminin kısıtlılığı sebebiyle yaygın kullanılmamaktadır(109).

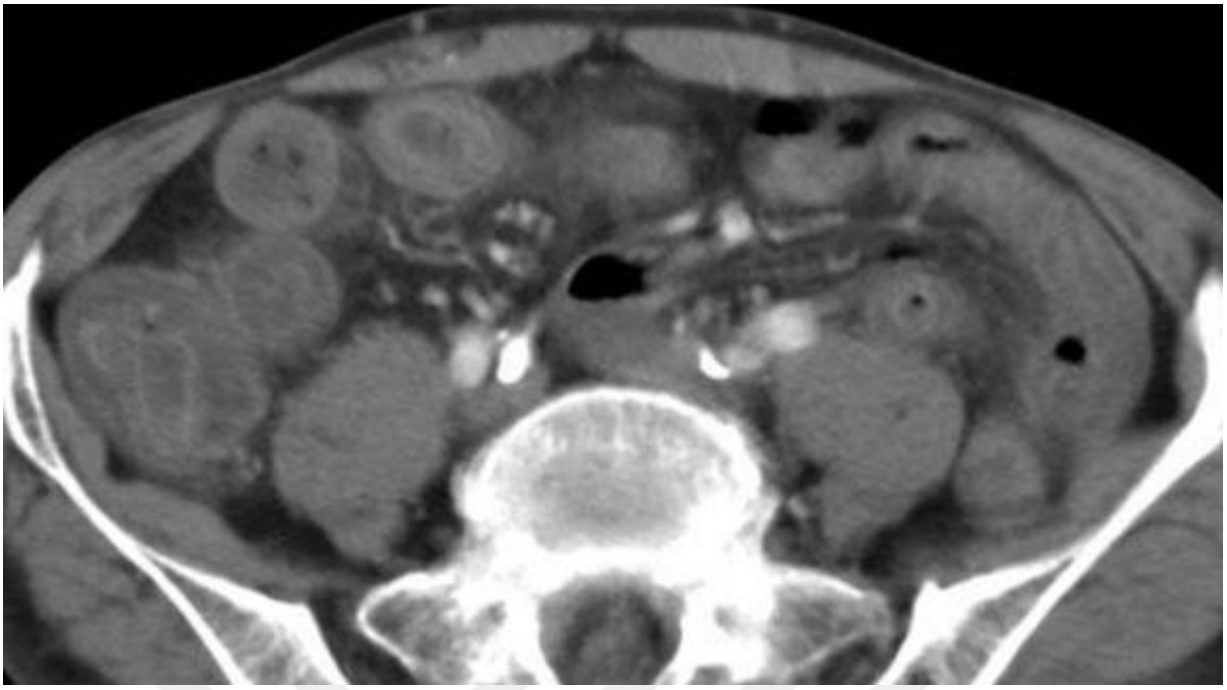
Anjiografi AMİ tanısı için altın standart yöntem olarak tanımlanmış olsa da invazif, yüksek maaliyetli, nefrotoksik ve girişimsel radyoloji gerektirmesi sebebiyle yaygın kullanılamamaktadır(110, 111). Deneyimli hekimlerce uygun hastalarda kullanabilinmektedir. Günümüzde tanı yöntemi olmasının yanında bir başlangıç tedavisidir(112).



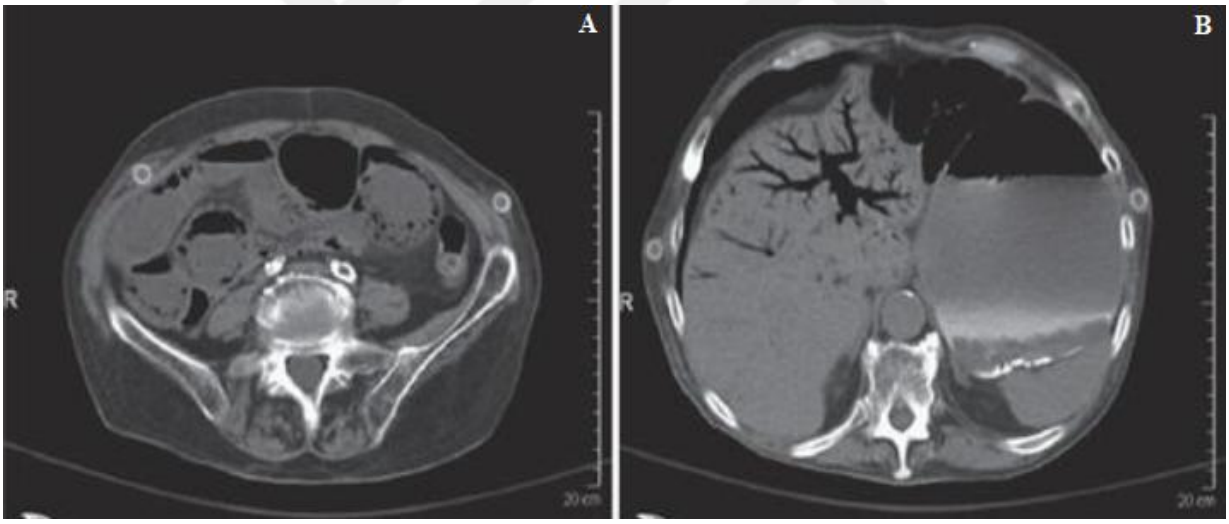
Şekil 3: Mezenter iskemide başparmak izi



Şekil 4A ve B: Mezenter iskemide pnömobilia ve pnömotozis intestinalis



Şekil 5: Mezenter iskemide bağırsak duvarının kalınlaşmasını, mezenterik ödem



Şekil 6A ve B: Mezenter iskemide pnömotozis intestinalis ve pnömobilia

2.7. TEDAVİ

AMİ tedavisi başarısında en önemli parametre erken tanıdır. Özellikle ilk 12 saat içerisinde müdahale edildiğinde mortalite anlamlı olarak düşmektedir(113). Tedavinin amacı revaskülarizasyonun sağlanmasıdır(114).

AMİ tanısı konulduğu anda resüsitasyona başlanmalıdır. Kardiyak monitorizasyon sağlanmalı ve oksijen desteği verilmelidir. Sıva açığı ve elektrolit imbalansı düzeltilmelidir. Saatlik diürez takibi yapılmalı ve bakteriyel translokasyonu önlemek amacıyla geniş

spektrumlu antibiyoterapi başlanmalıdır. Batın içi basınç, NG ile dekompresyon sağlanarak düşürülmelidir. Kontrendike değilse hızlı etkili antikoagülan başlanmalıdır(115, 116).

AMİ tanısının erken konulduğu, nekroz gelişmemiş hastalarda etiyolojisine göre embolektomi, periferik by-pass, tPA ve vazodilatatörler kullanılabilecek tedavi yöntemleridir(117-119). Ancak hastada akut batın gelişmesi halinde intestinal rezeksiyon gerekir. Yaşamla bağdaşacak şekilde nekroze tüm bağırsak segmentlerine rezeksiyon uygulanmalı ve kalan bağırsak dokusunun canlılığı kontrol edilmelidir(120). İkincil bakı tercih edilebilecek cerrahi yöntemlerden biridir(121).

3.BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığının 48865165-302.14.01 sayılı yazısı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığının 170 karar numaralı yazısı ile onaylanmıştır (EK 1). Bunun yanında, bu çalışmanın yapılması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 10.11.2021 tarihli 09 sayılı toplantısında görüşülerek 5810 sayılı yazı ile uygun görülmüştür (EK 2).

Çalışmanın mali desteği ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2020/075 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bu çalışmanın deneysel ayağı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda, biyokimyasal çalışmaları Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı ile Nepenthe Araştırma Teknolojileri Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda ve histopatolojik incelemeleri ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Laboratuvarı'nda yürütülmüştür.

Bu çalışmada, kişilerle ve kurumlarla alakalı olarak hiçbir manevi ve maddi çıkar ilişkisi bulunmamaktadır. Biyokimyasal ve histopatolojik tetkikler kör olarak çalışılmıştır.

Bu tezin yazılmasında, Animals in Research: Reporting *In Vivo* Experiments (ARRIVE) kılavuzuna, çalışma esnasında ise Avrupa konseyinin önerdiği standartlara (European Convention

for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) uyulmuştur(122, 123)

3.1.DENEY HAYVANLARI

Çalışmada ortalama ağırlıkları 300±30 gram olan 21 adet yaklaşık 10-12 haftalık erişkin dişi Sprague-Dawley rat kullanıldı. Tüm hayvanlar, 12 saat karanlık/aydınlık siklusunda, 22°C oda ısısında tutuldu. Tüm gruplardaki hayvanlar içerisinde %21 protein bulunan rat yemleriyle ad libitum olarak beslendi ve her gün taze içme suyu verildi. Operasyondan 6 saat önce kafeslerde sadece içme suyu bırakıldı.

Bu deneyde, ön çalışma planlanmamıştır. Olası hayvan kayıpları göz önüne alınarak yeterli istatistiksel gücün elde edilmesini sağlayacak kadar hayvan kullanılması hedeflenmiştir.

3.2.DENEY HAYVANLARININ GRUPLANDIRILMASI

Ratlar randomize edildi. 3 grup oluşturuldu ve ratlar 1'den 21'e numaralandırıldı:

- Grup-1: Sham grubu (1-7 numaraları ratlar)

Bu gruba anestezi verilip sadece laparotomi yapıldı ve sonrasında batın kapatıldı. Ek cerrahi işlem uygulanmadı.

- Grup-2: Mezenter İskemi-Reperfüzyon grubu (8-14 numaralı ratlar)

Bu grupta laparotomi yapıldı. Superior mezenterik artere atravmatik plastik bulldog klemp yerleştirildi. 45 dakika beklendikten sonra bulldog klemp çıkarılıp reperfüzyonun sağlandığı gözlenip batın kapatıldı.

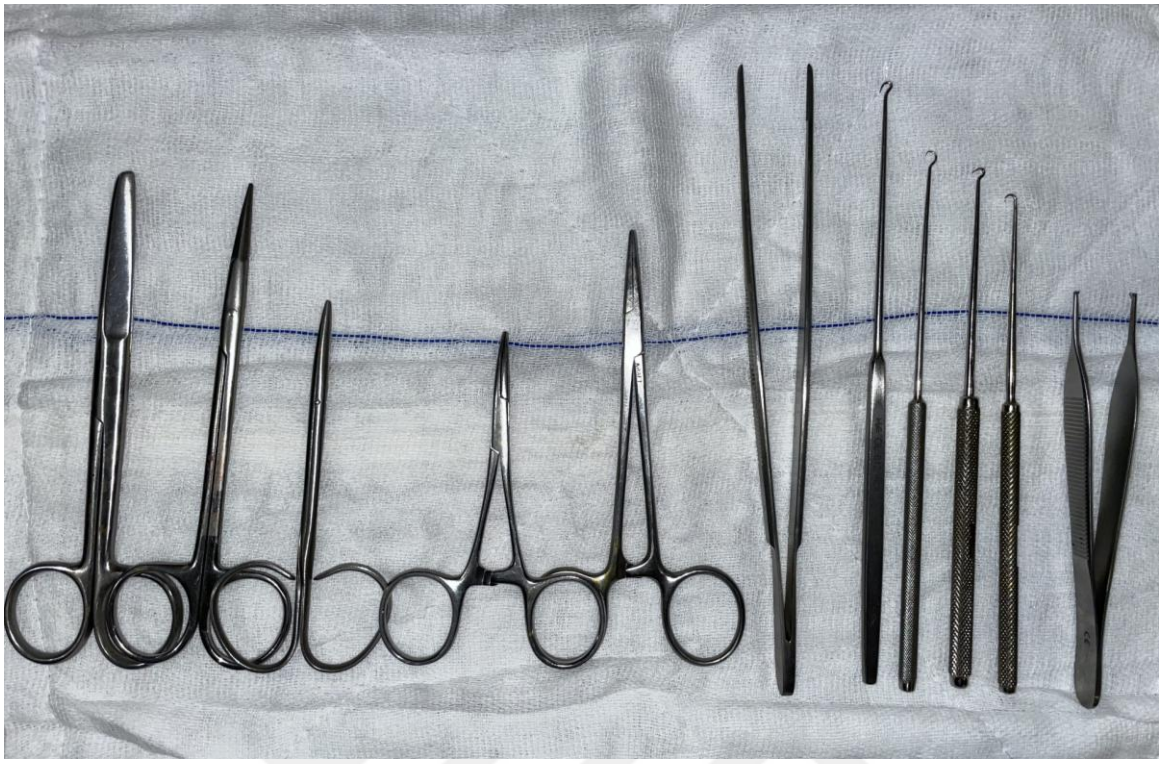
- Grup-3: Mezenter iskemi grubu (15-21 numaralı ratlar)

Bu grupta da laparotomi sonrası superior mezenterik artere atravmatik plastik bulldog klemp yerleştirildi ve batın kapatıldı.

3.3.DENEY ÖNCESİ HAZIRLIK

İşlemler genel anestezi altında yapılmış olup anestezi intraperitoneal olarak verilen 60mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul, Türkiye) ve 10mg/kg ksilazin (Control %10, Doğa İlaç, İstanbul, Türkiye) ile yapıldı. Gereklilik halinde bu ilaçlardan ek doz uygulandı.

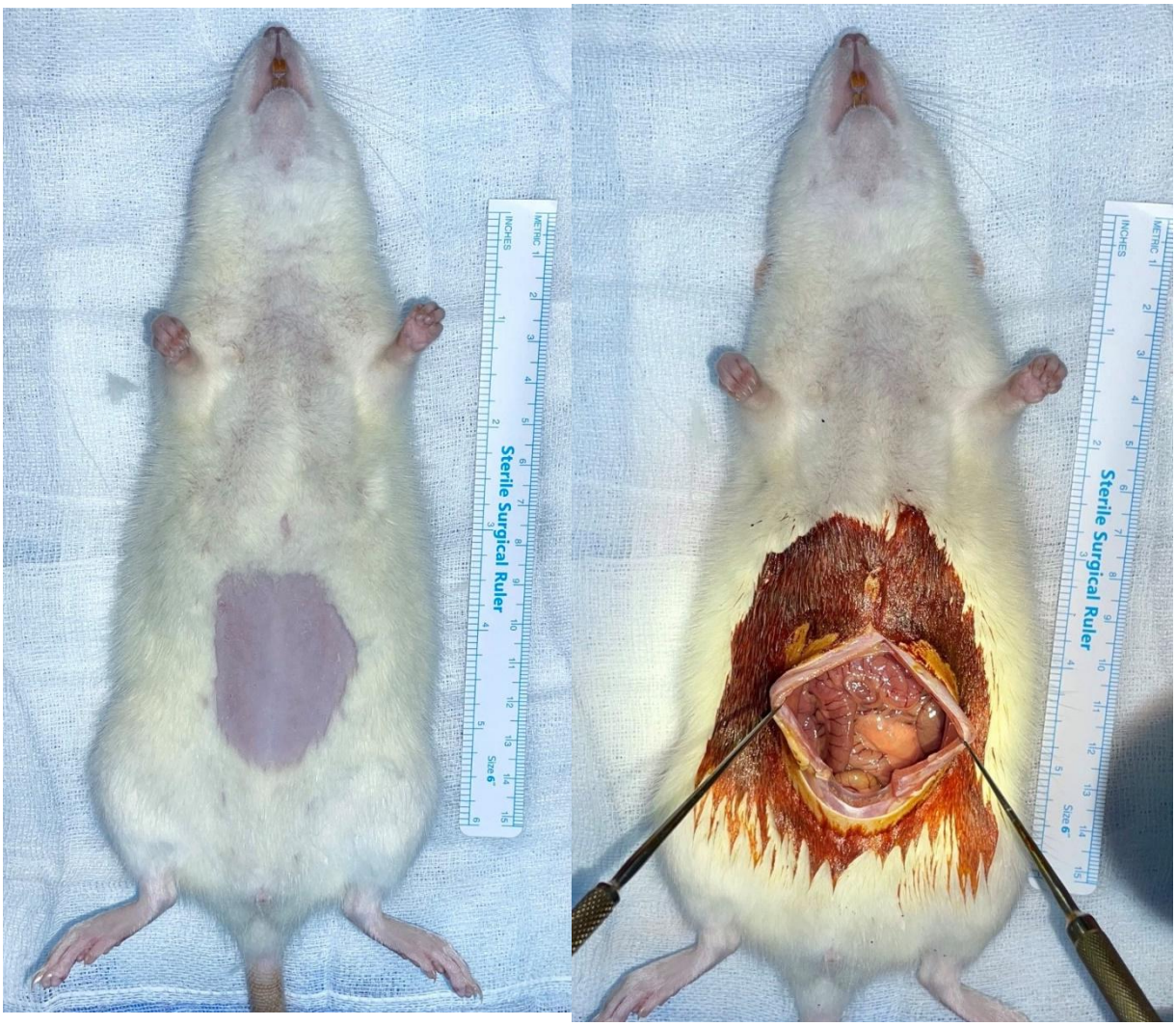
Sterilizasyon için povidon-iyot (İsosol®, %10 povidoniyot, Merkez Laboratuvarı, Türkiye) kullanıldı. Ameliyat alanının görüşünü artırmak için soğuk ışık kaynağı kullanıldı. Operasyon için mikrocerrahi aletler temin edildi(Resim 1).



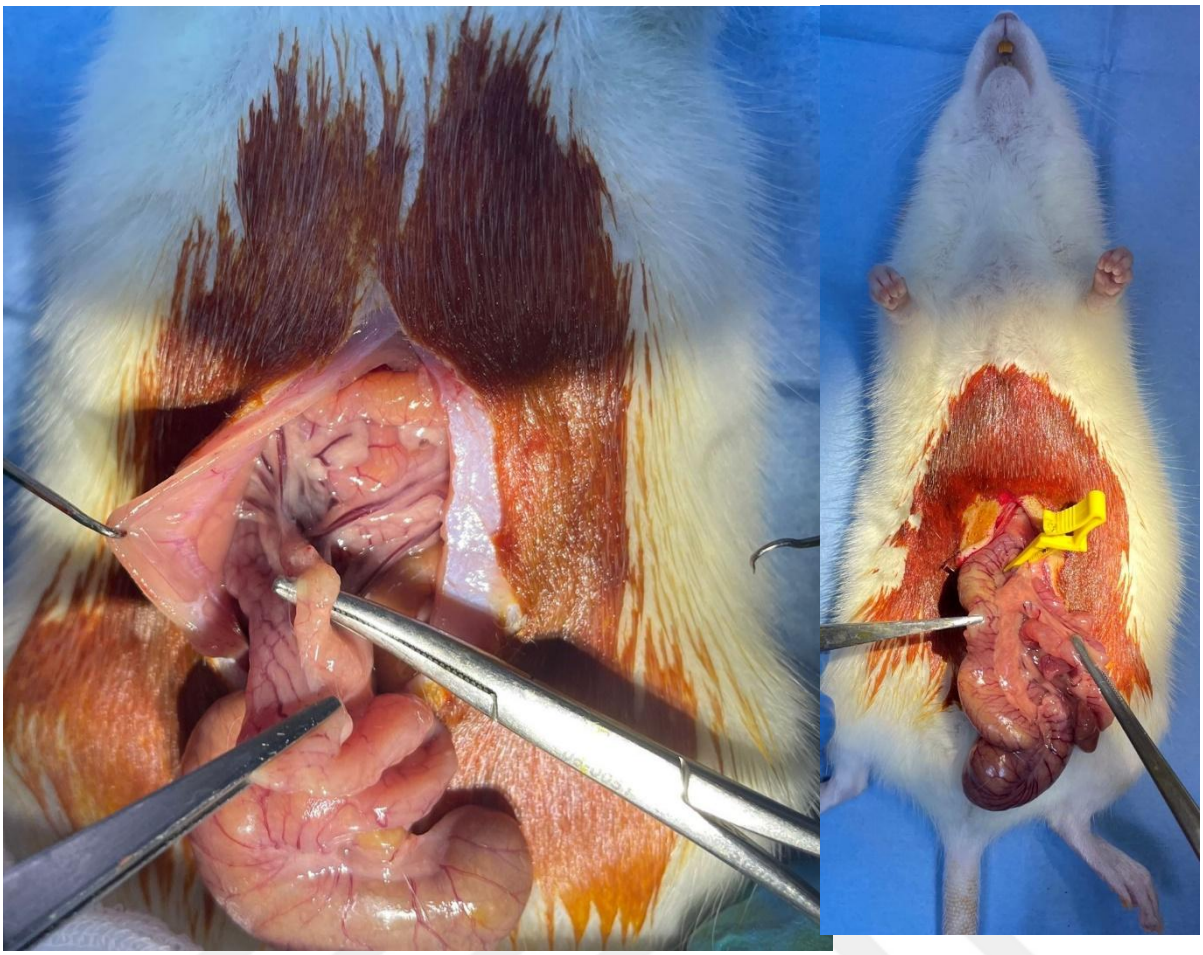
Resim 1: Deneyde kullanılan mikrocerrahi aletler

3.4.CERRAHİ İŞLEM

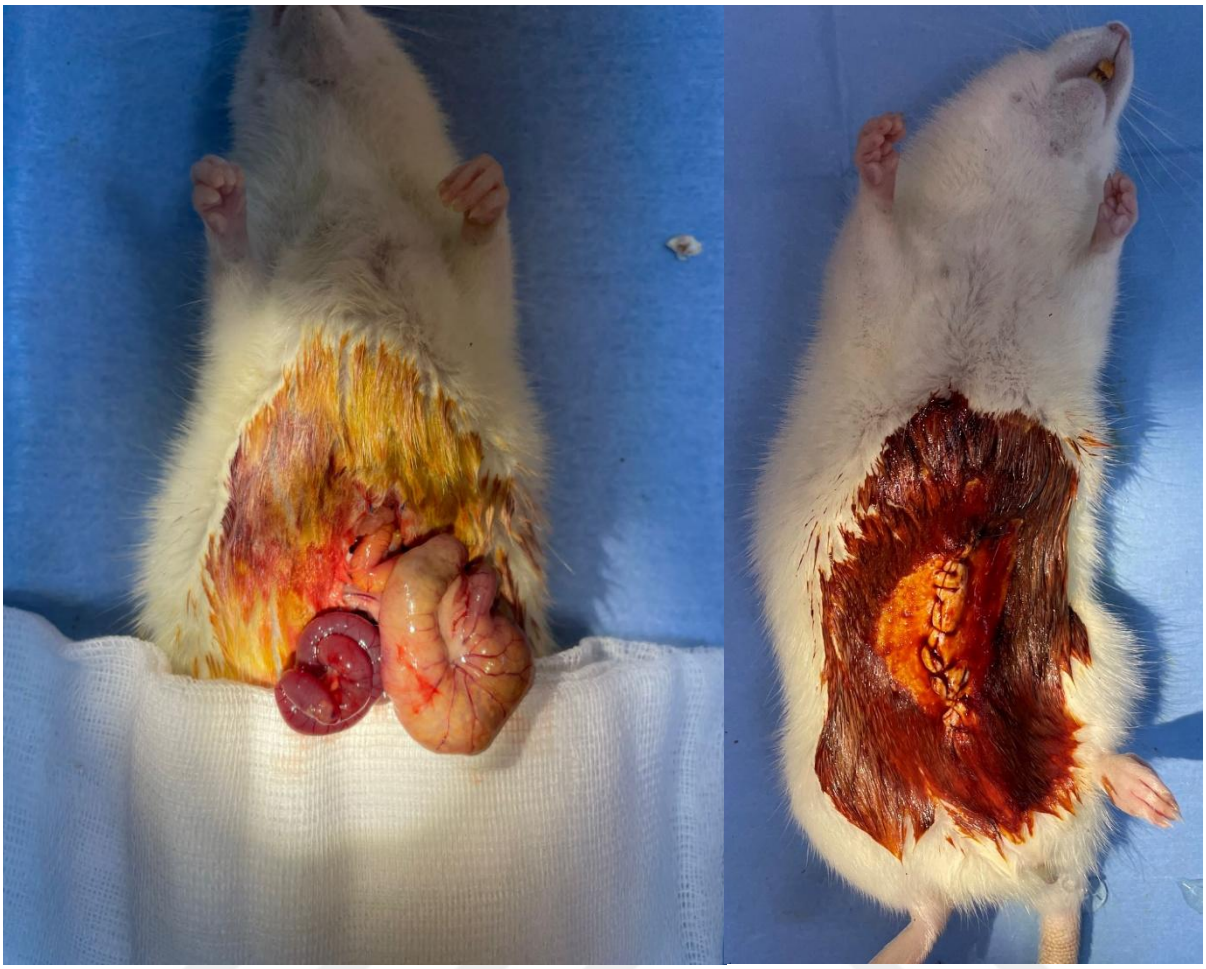
10 mg/kg ksilazin ve 60 mg/kg ketamin anestezisi altındaki ratların karnı tıraş edildi(Resim 1A). %10'luk povidon iyot solüsyonu ile asepsi ve antisepsi sağlandı. Batın medyan hatta yapılan 3 cm'lik insizyonla batına girildi(Resim 1B). Grup-1 sham grubunda intestinal anslar manipule edilerek SMA ortaya konuldu ortaya konuldu ve herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadan abdominal organlar yerine konularak batın ön duvarı 3/0 pegelak (Doğsan, Türkiye) ve cilt 3/0 propilen (Doğsan, Türkiye) ile ayrı ayrı kontinü şekilde kapatıldı. Grup-2'de SMA ortaya konulup atravmatik plastik bulldog klemp yerleştirildi(Resim 2A ve 2B). 45 dakika beklendikten sonra bulldog klemp çıkarılıp reperfüzyonun sağlandığı gözlenip batın kapatıldı(Resim 3A ve 3B). Grup-3'de superior mezenterik artere atravmatik plastik bulldog klemp yerleştirildi ve batın kapatıldı. İşlem sonunda insizyon tekrar povidon iyot ile silinerek operasyon tamamlandı.



Resim 1A ve 1B: Karın bölgesinin tıraş edilmesi ve batının açılması



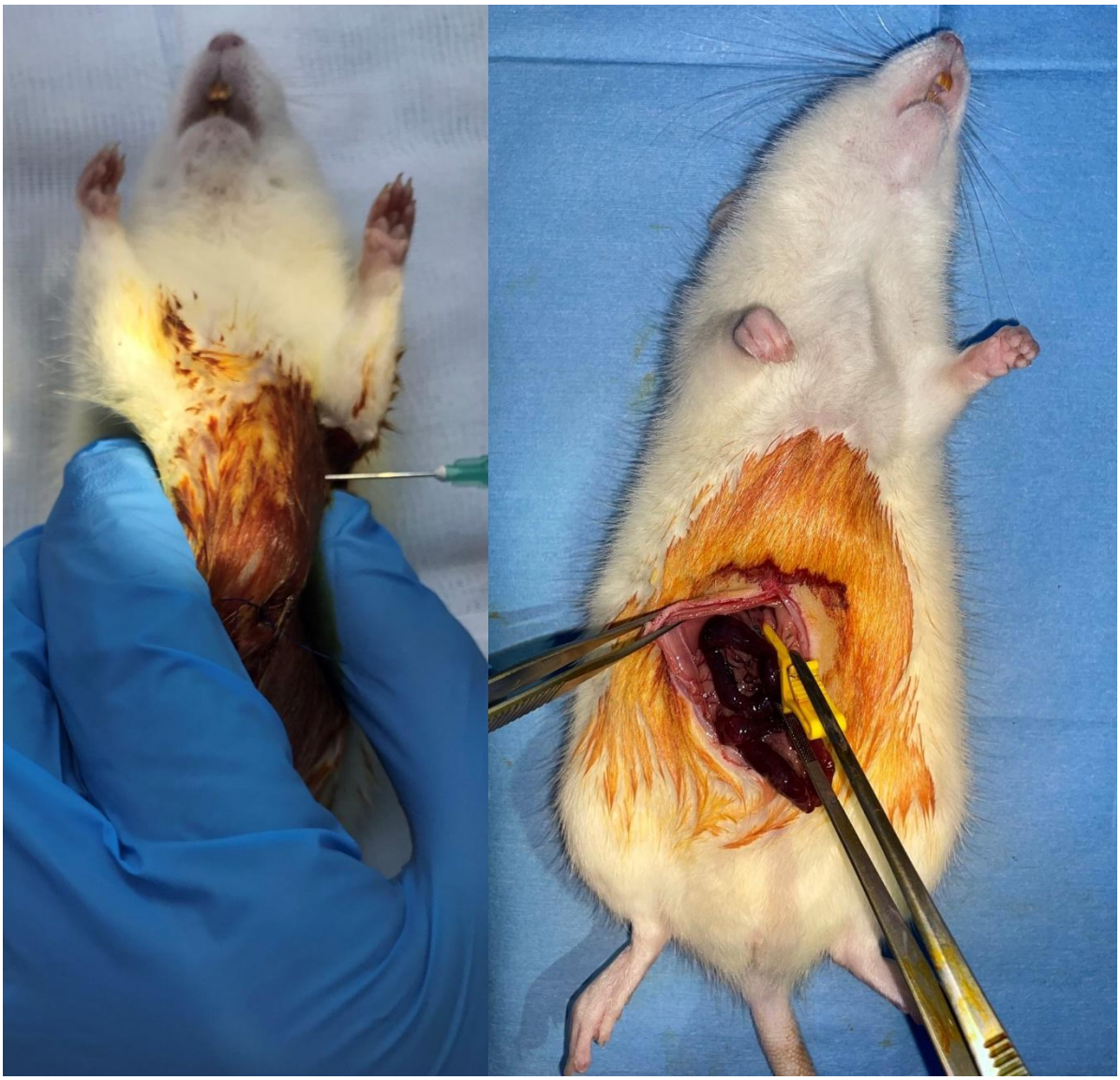
Resim 2A ve 2B: SMA'nın ortaya konulup atravmatik plastik bulldog klemp yerleştirilmesi



Resim 3A ve 3B: 45 dakika sonra bulldog klempin çıkarılıp batının kapatılması

3.5.SAKRİFİKASYON

Postoperatif 6.saatin sonunda deneyin sonuçlandırılması amacıyla tüm gruplardaki ratların sakrifikasyonu, ketamin anestezisi (10 mg/kg ksilazin ve 60 mg/kg ketamin) altında re-laparotomi yapıldı(Resim 4A ve 4B). Biyokimyasal inceleme için kanlar intrakardiyak ponksiyon ile alınarak sakrifikasyon sağlandı. Ardından 3 cm'lik ileum segmenti eksize edilip serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu.



Resim 4A ve 4B: Sakrifikasyon ve 6 saat plastik bulldog klemp ile takip edilen rat

3.6.BİYOKİMYASAL İNCELEME

Kardiyak ponksiyon yapılarak alınan kanlarda incelenen biyokimyasal parametreler şunlardır:

- CD3
- CD4
- CD8
- CD45
- CD161
- HGB(Hemoglobin)
- Hemotokrit(HCT)

- Beyaz Kan Hücresi(WBC)
- Trombosit(PLT)
- Lenfosit(Lym)
- Nötrofil(Neu)
- Monosit(Mon)
- D-dimer
- MPV

CD3, CD4, CD8, CD45 ve CD161 yüzey markerlarının tayini için ilgili antikorlar ile inkübasyon yapıldıktan sonra Flow Cytometry cihazında okuma yapıldı. Her bir rattan 0.5-1 mL arasında mor kapaklı EDTA'lı tüplere kan alındı. Kanların pıhtılaşması ile yüzey markerlarının bozulmalarını minimumda tutabilmek için kan alımından itibaren 24 saat içerisinde çalışma yapıldı. Akım sitometri yöntemi için aşağıdaki protokol uygulandı:

1. 5 mL test tüpü içerisine her bir rattan alınmış olan 100 µL tam kan eklendi ve üzerine 2 mL 1X Lysis Buffer eklendi, vortekslendi ve 15 dakika oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübe edildi.
2. 350 x g'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant döküldü.
3. Kalan hücreler 100 µL PBS ile süspanse edildi.
4. Üzerine üreticinin optimize etmiş olduğu miktar kadar antikorlar eklendi. (FITC anti-rat CD4 için 1µl, PE anti-rat CD8 için 2µl, PE/Cyanine7 anti-rat CD161 için 1µl, APC/Fire™ 750 anti-rat CD45 için 2.5µl, APC anti-rat CD3 için 1µl)
5. Karışım hafifçe vortekslendi ve 20 dakika oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübe edildi.
6. Üzerine 2 mL PBS eklendi, 350 x g'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant döküldü.
7. 0.5 ml PBS eklendi.
8. Akım sitometri cihazında okutuldu ve analiz edildi.

Hemogram parametreleri için K2 EDTA içeren mor kapaklı tüplere (Sarstedt, Nümbrecht, Germany) alınan rat venöz tam kan örnekleri, örneğin alındığı gün Mindray BC6800 (Shenzhen, Çin) cihazında çalışıldı.

D-dimer analizi için; % 3.2 sodyum sitrat içeren mavi kapaklı tüplere (Sarstedt, Nümbrecht, Germany) alınan rat venöz kan örnekleri 3220 x g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrıldı ve tüm plazma numunelerinde D-dimer testi, örneğin alındığı gün Stago Compact Max (Stago Diagnostics, Fransa) cihazında immünturbidimetrik method ile çalışıldı.

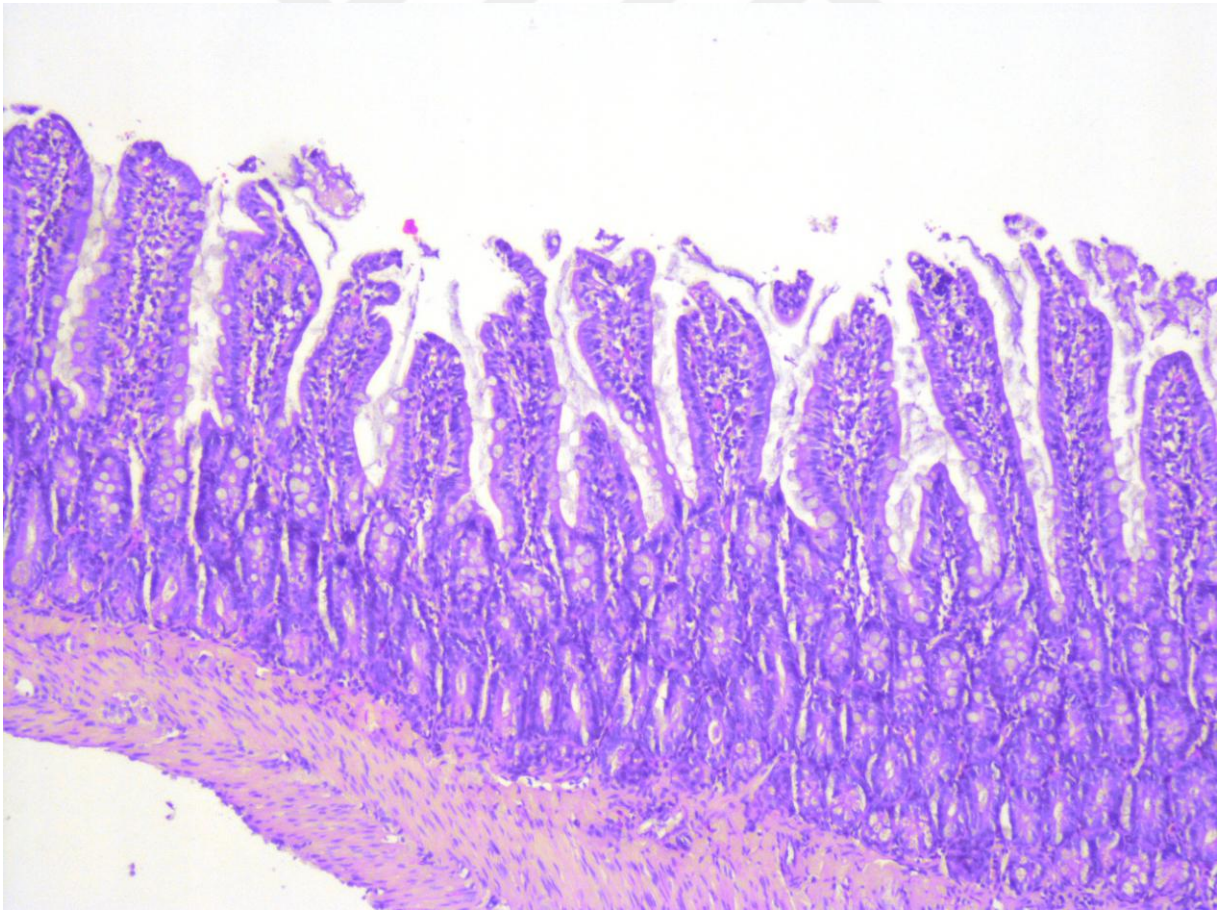
3.7.HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik inceleme için eksize edilen ve %10'luk formaldehit çözeltisinde bekletilen materyaller takip işlemleri sonrasında ileal dokuda gelişecek iskeminin incelenmesi amacıyla kesilerek parafin bloklara gömüldü. Ardından alınan 5 mikron kalınlığındaki kesitler

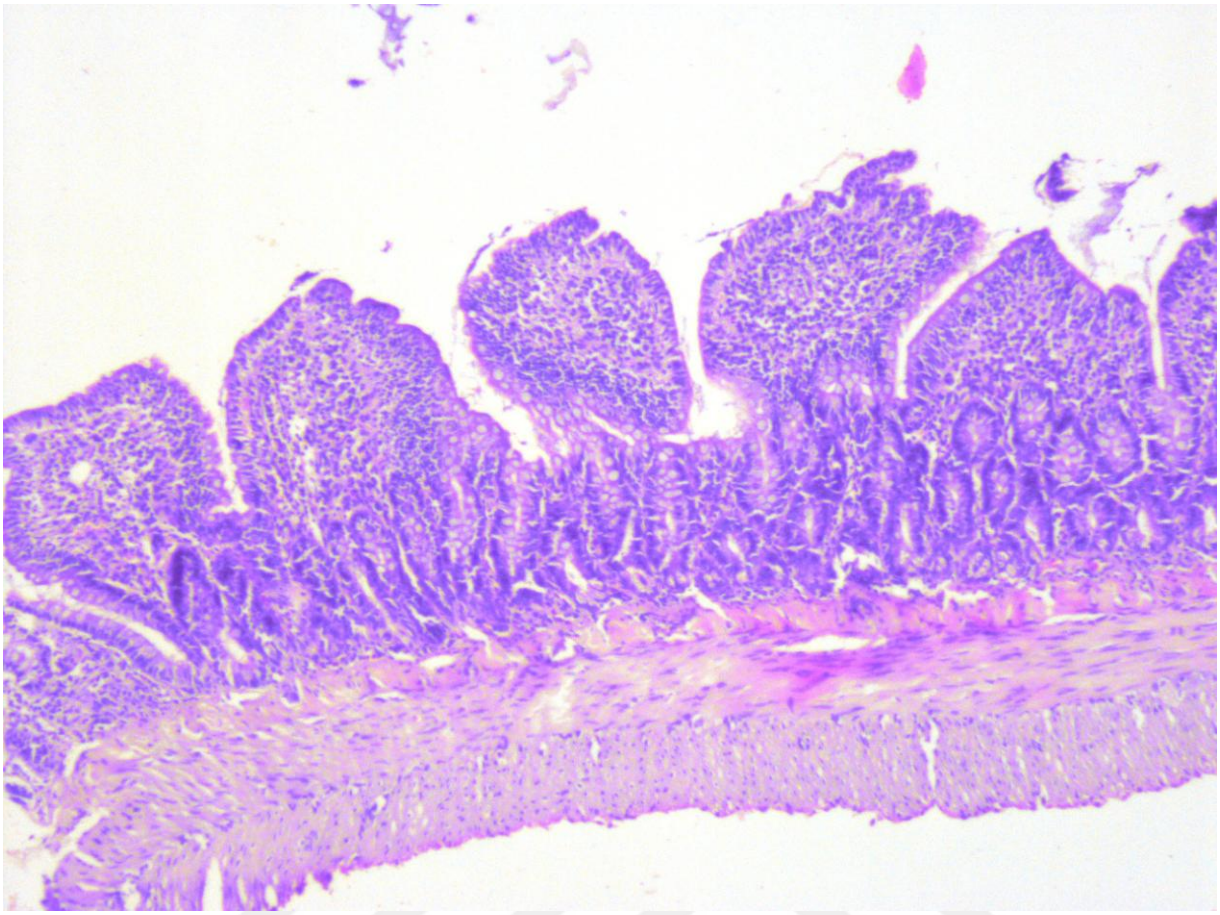
hematoksilen-eosin ile boyandı. Değerlendirme örneklerin hangi gruba dahil olduğunu bilmeyen tek bir patolog tarafından yapıldı. İskemiye bağlı dokularda meydana gelen morfolojik hasar derecesi Chiu skorlamasına göre klasifiye edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tablo 1: Chiu Skorlaması

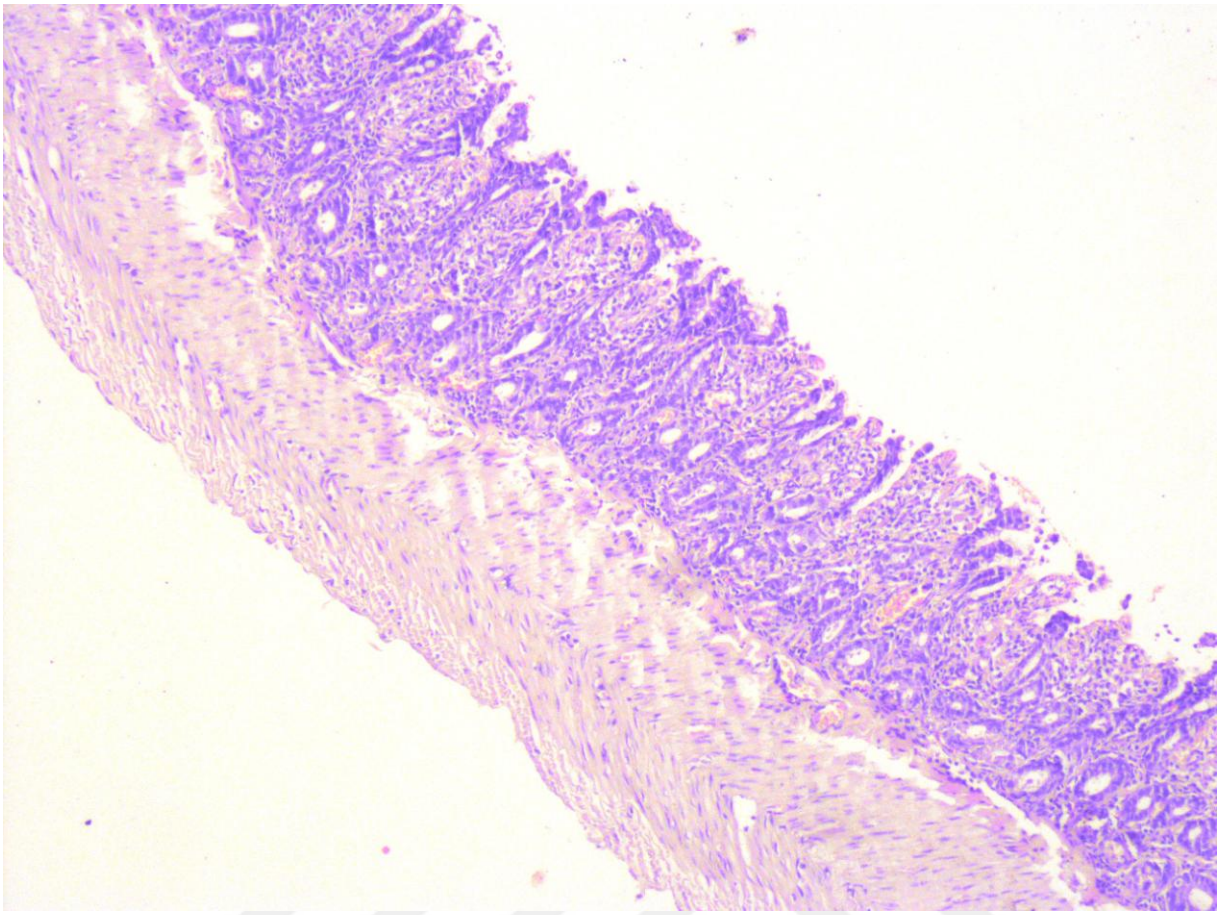
Evre 0	Normal görünümlü mukozal villuslar(Resim 5)
Evre 1	Yüzey epitelinde düşük düzey hidropik dejenerasyon(Resim 6)
Evre 2	Yüzeyel villus epitel tepesinde düşük düzey nekroz(Resim 7)
Evre 3	Villuslarda ciddi epitelyal dökülme, villus uçlarının açığa çıkması(Resim 8)
Evre 4	Villuslarda ciddi dejenerasyon, tüm katlarda mukozal nekroz(Resim 9)
Evre 5	Transmural nekroz(Resim 10)



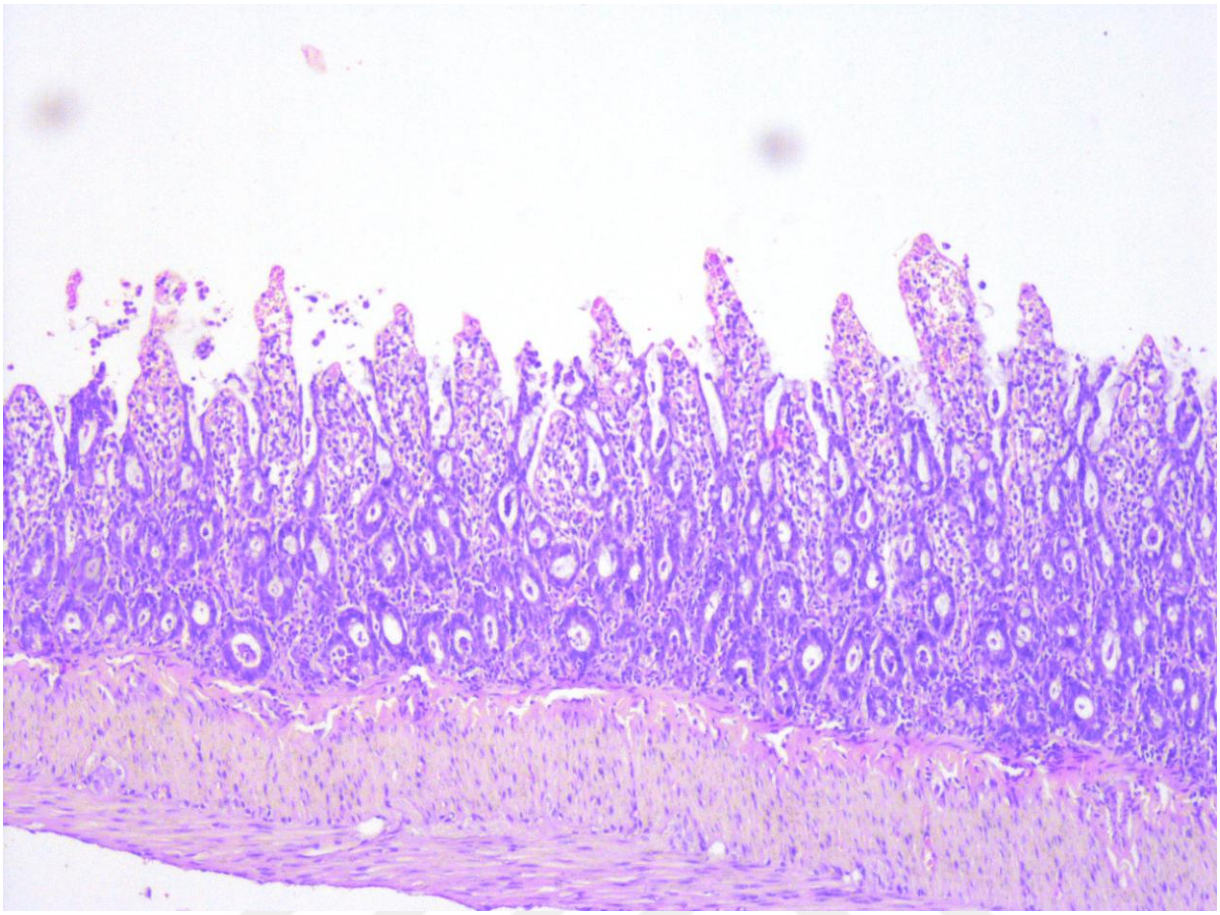
Resim 5: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 0



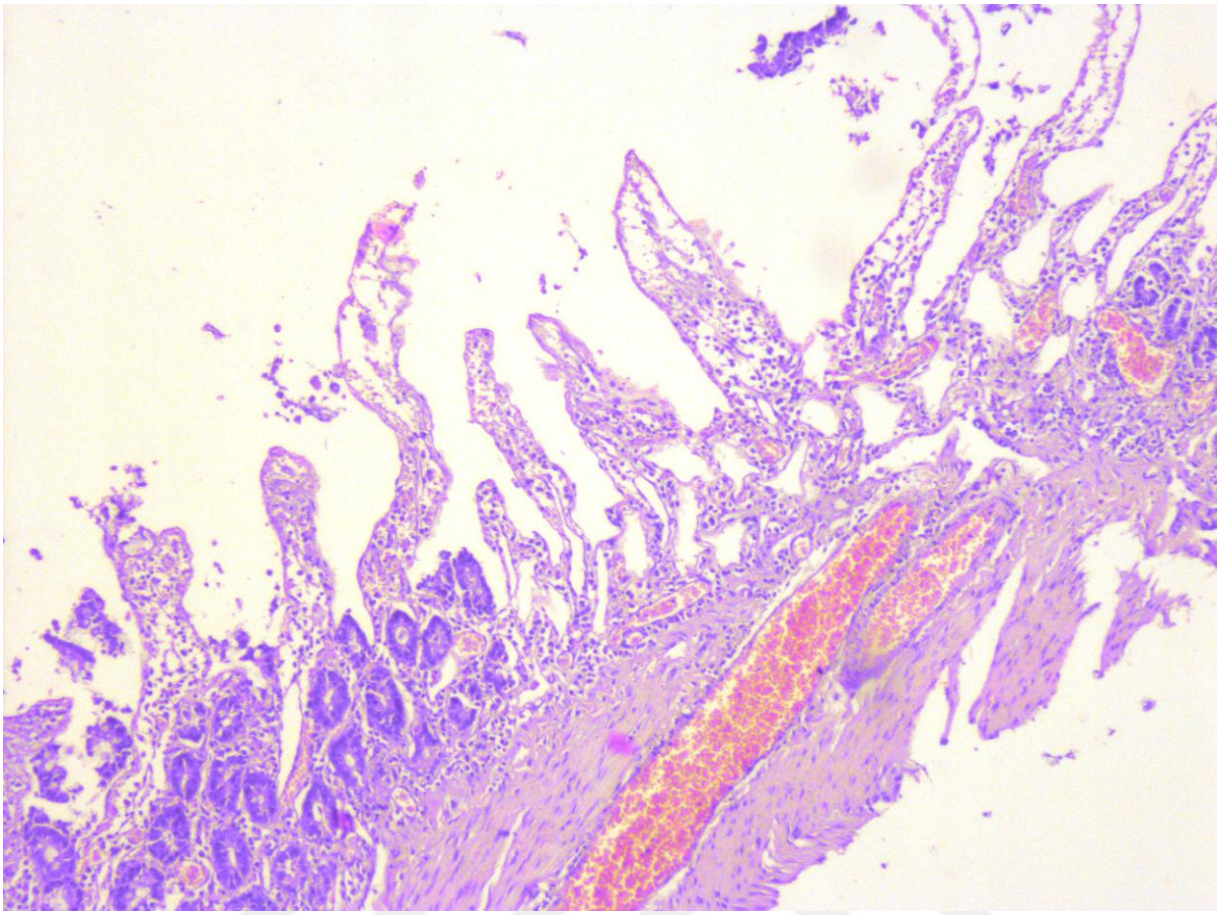
Resim 6: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 1



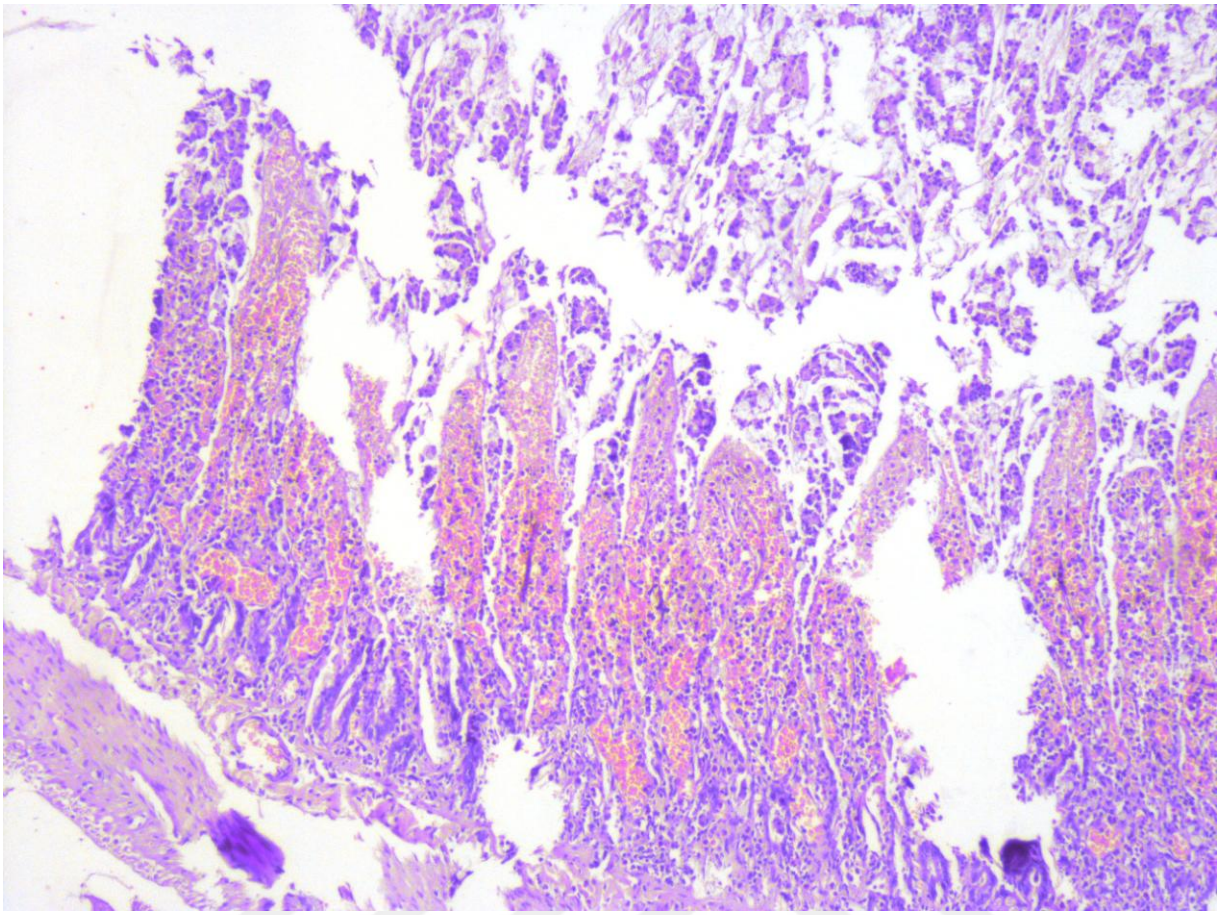
Resim 7: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 2



Resim 8: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 3



Resim 9: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 4



Resim 10: Chiu histopatolojik hasar skorlaması evre 5

3.8.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz IBM SPSS versiyon 27 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programıyla yapıldı. Çalışmada 3 bağımsız grubun non parametrik verilerinin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi, parametrik verilerin karşılaştırılması için One-Way ANOVA testi kullanıldı. İstatiksel olarak anlamlı fark çıkan parametrelerin grafiksel gösteriminde non parametrik box plot grafiği kullnıldı. Korelasyon analizleri için non parametrik verilerde Spearman korelasyon analizi, parametrik verilerde Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

4.BÖLÜM

BULGULAR

Randomize olarak oluşturulan rat gruplarının ağırlıkları ve yaş ortalaması; grup 1'in 279±10 gr ve 17,9±1,1 hafta, grup 2'nin 284±12 gr ve 18,1±1,3 hafta ve grup 3'ün 280±9 gr ve 18,3±1,1 hafta idi (**Tablo 2**). Ratların ağılıkları ve yaşları açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla p=0,6351 ve p=0.8189). Gruplara göre rat ileumlarının histopatolojik evreleri kıyaslandığında, grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak fark yokken hem grup 2 hem de grup 3'ün ileal mukozalarına ait Chiu histopatolojik evreleri grup 1'e kıyasla daha yüksek saptandı (p=0.0003).

Tablo 2: Ratların demografik özellikleri ve çalışma sonunda ileumunun histopatolojik evrelerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**p değeri**
n	7	7	7	-
Ağırlık, gr	279±10	284±12	280±9	[a] 0.6351
	279(265-295)	283(267-302)	280(269-294)	
Age, hafta	17,9±1,1	18,1±1,3	18,3±1,1	[a] 0.8189
	18,0(16,0-19,0)	18,0(16,0-20,0)	18,0(17,0-20,0)	
Evre	0±0	2±1	3±1	[a] 0.0003
	0(0-0)	1(1-3)	4(2-5)	
Karşılaştırma p		<0.05, P<0.001, >0.05		

Kruskal-Wallis Test (non parametrik ANOVA) post-test (S) ile birlikte. Gruplara ait veriler, ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

Lenfositlerin yüzey antijenlerine göre belirlenen lenfositlerin alt tiplerinin rat gruplarına göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı (p>0.05) (**Tablo 3**).

Tablo 3: Ratların lenfosit alt tiplerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
n	7	7	7	-
CD3, oran	0,72±0,04	0.76±0.07	0.73±0.07	[a] 0.3478
	0,74(0,65-0,76)	0.78(0.66-0.85)	0.73(0.64-0.85)	
CD4, oran	0.51±0.06	0.56±0.04	0.56±0.05	[a] 0.2074
	0.49(0.45-0.59)	0.58(0.48-0.59)	0.55(0.51-0.64)	
CD8, oran	0.28±0.04	0.30±0.02	0.30±0.05	[a] 0.7023
	0.29(0.23-0.34)	0.31(0.26-0.32)	0.31(0.20-0.36)	
CD45, oran	0.97±0.01	0.97±0.01	0.98±0.01	[a] 0.1266
	0.97(0.94-0.98)	0.97(0.96-0.99)	0.98(0.96-0.99)	
CD161, oran	0.09±0.02	0.09±0.03	0.07±0.02	[a] 0.4751
	0.08(0.06-0.12)	0.08(0.06-0.14)	0.07(0.06-0.11)	
CD3+CD4+, oran	0.49±0.06	0.53±0.04	0.51±0.03	[a] 0.3274
	0.47(0.42-0.58)	0.54(0.46-0.57)	0.49(0.47-0.57)	
CD3+CD8+, oran	0.22±0.04	0.23±0.04	0.22±0.05	[a] 0.7849
	0.21(0.18-0.29)	0.24(0.19-0.29)	0.23(0.14-0.28)	
CD4+CD8+, oran	0.0±0.0	0.01±0.01	0.03±0.04	[a] 0.0955
	0.0(0.0-0.01)	0.01(0.0-0.03)	0.01(0.0-0.13)	

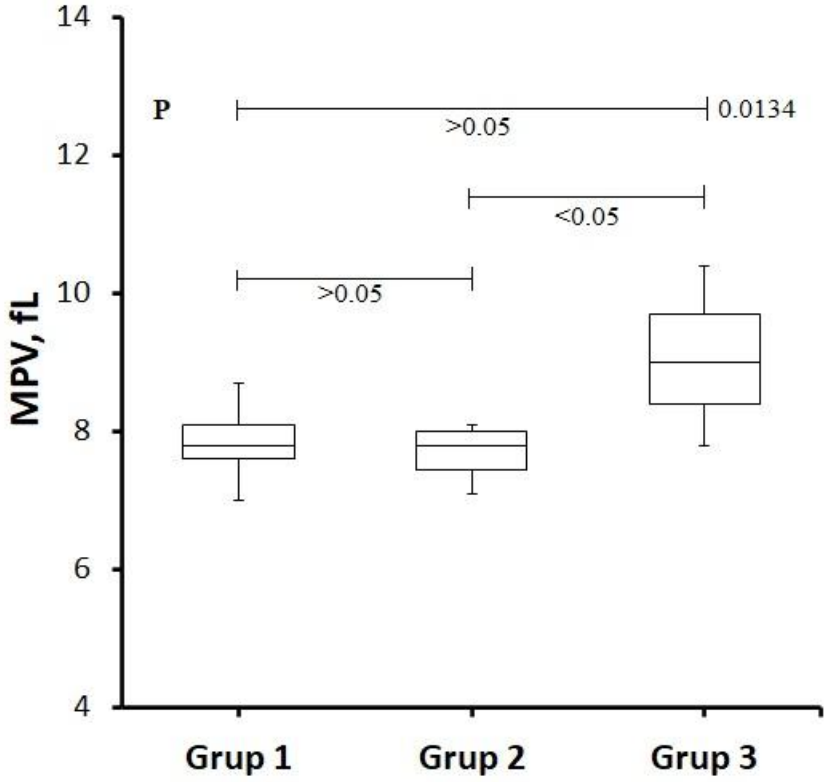
Kruskal-Wallis Test (non parametrik ANOVA) post-test (Dunn's Multiple Comparisons Test) ile birlikte. Gruplara ait veriler, ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

Rat grupları hemogram parametreleri açısından kıyaslandığında, grupların RBC, HGB, HTC, PLT, WBC, nötrofil, lenfosit, monosit değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (P>0.05) (**Tablo 4**). Sadece iskemik ratlardan oluşturulan grup 3'ün MPV değerleri, grup 2'den daha yüksek bulundu (<0.05) **(Şekil 7)**. Ayrıca grup 1 ve 2 arasında istatistiksel fark da yoktu (p>0.05).

Tablo 4: Rat gruplarına ait hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

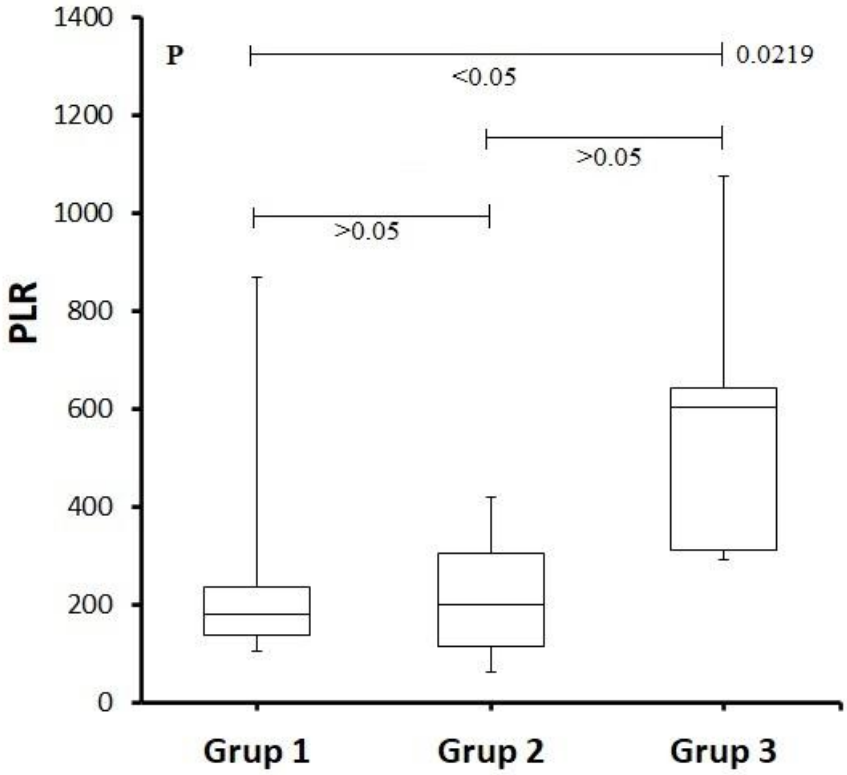
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
n	7	7	7	-
RBC, x10^6/µL	9.32±0.59	8.31±3.61	8.82±0.33	[a] 0.2926
	9.17(8.67-10.33)	9.52(1.55-11.52)	8.79(8.38-9.31)	
HGB, g/L	180±14	190±40	175±5	[a] 0.0820
	179(160-204)	199(107-230)	175(170-182)	
HTC, %	60.0±3.9	63.0±13.9	60.1±2.7	[a] 0.2005
	60.3(54.6-66.7)	67.4(34.3-75.9)	59.3(56.0-63.6)	
PLT, x10^3/ µL	425±284	403±214	584±182	[a] 0.2928
	298(160-894)	467(105-664)	577(339-800)	
WBC, x103/ µL	5.37±4.29	4.20±0.89	3.33±1.03	[a] 0.3499
	3.86(2.02-14.68)	4.17(3.04-5.68)	3.67(1.61-4.68)	
Nötrofil, x103/ µL	2.68±2.23	2.10±0.64	1.83±0.56	[a] 0.7862
	1.94(0.91-7.61)	2.19(1.05-3.02)	2.00(0.76-2.49)	
Lenfosit, x103/ µL	2.22±1.90	1.92±0.30	1.22±0.51	[a] 0.0984
	1.61(0.69-6.06)	1.92(1.40-2.34)	1.25(0.52-1.98)	
Monosit, x103/ µL	0.21±0.18	0.13±0.07	0.10±0.07	[a] 0.2089
	0.14(0.09-0.61)	0.14(0.04-0.22)	0.09(0.01-0.25)	
MPV, fL	7.84±0.56	7.70±0.37	9.06±0.94	[a] 0.0134
	7.80(7.00-8.70)	7.80(7.10-8.10)	9.00(7.80-10.40)	
Karşılaştırma p		>0.05, >0.05, <0.05		

Kruskal-Wallis Test (nonparametric ANOVA) post-test (Dunn's Multiple Comparisons Test) ile birlikte. Gruplara ait veriler, ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. ANOVA testi sonucu saptanan p değeri <0,05 olduğunda, gruplar arası p değerleri post-test ile karşılaştırıldı (sırasıyla grup1-2, grup 1-3 ve grup 2-3). RBC: Red Blood Cell.



Şekil 7: Grupların MPV değerleri

Rat grupları hemotolojik indeks açısından kıyaslandığında, grupların NLR, LMR, MPVPR ve Sİİ değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 5**). Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel fark yokken ($p>0.05$) iskemik ratların oluşturduğu grup 3'ün PLR değerleri grup 1'den daha yüksekti ($p<0.05$) (**Şekil 8**).



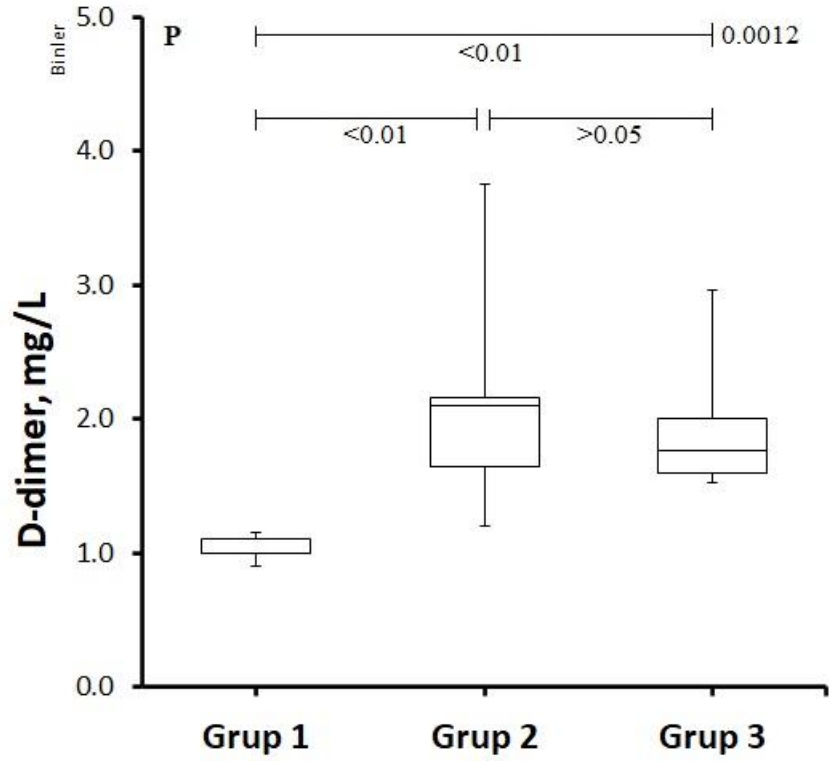
Şekil 8: Grupların PLR değerleri

Rat grupları D-dimer düzeyleri açısından kıyaslandığında (**Tablo 5**), grup 1'e kıyasla grup 2 ve grup 3 D-dimer düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (**Şekil 9**). Grup 2 ve 3 arasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 5: Rat gruplarının hematolojik indeksleri ve D-dimer düzeylerinin karşılaştırılması

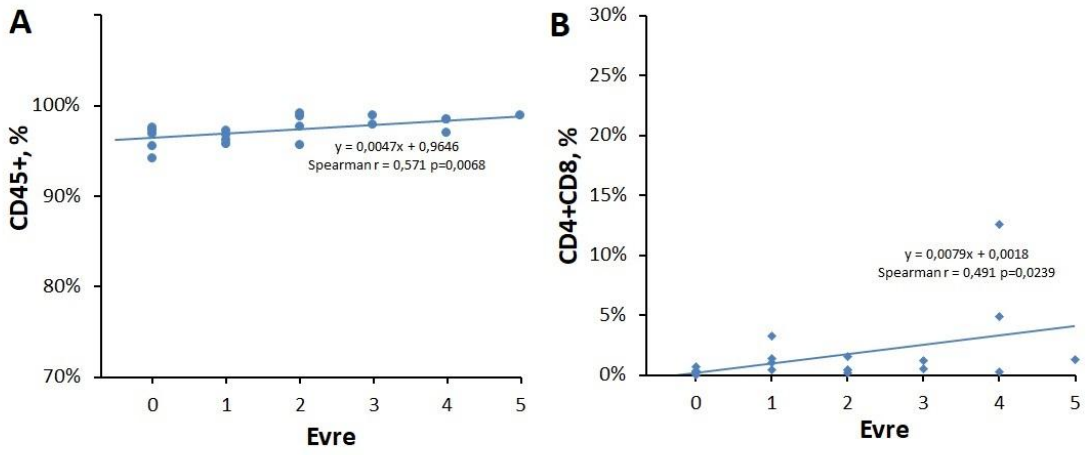
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
n	7	7	7	-
NLR	1.41±0.75	1.10±0.32	1.63±0.67	[a] 0.2821
	1.16(0.77-2.94)	1.26(0.55-1.40)	1.50(1.04-3.04)	
PLR	270±270	217±133	554±285	[a] 0.0219
	178(102-868)	200(60-419)	602(291-1085)	
Karşılaştırma p		>0.05, <0.05, >0.05		
LMR	10.7±3.5	22.4±18.7	18.6±15.4	[a] 0.2744
	10.6(5.3-14.6	14.7(8.2-51.0)	15.2(5.1-52.0)	
MPVPR	0.27±0.17	0.27±0.20	0.17±0.04	[a] 0.7070
	0.29(0.09-0.49	0.16(0.12-0.68)	0.15(0.12-0.23)	
Sİİ	349±242	451±392	415±203	[a] 0.8653
	257(67-749)	362(83-1214)	452(112-761)	
D-dimer	1050±87	2093±816	1920±518	[a] 0.0012
	1100(900-1150)	2100(1200-3750)	1760(1520-2960)	
Karşılaştırma p		<0.01, <0.01, >0.05		

a Kruskal-Wallis Test (nonparametric ANOVA) post-test (Dunn's Multiple Comparisons Test) ile birlikte. Gruplara ait veriler, ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. ANOVA testi sonucu saptanan p değeri <0,05 olduğunda, gruplar arası p değerleri post-test ile karşılaştırıldı (sırasıyla grup1-2, grup 1-3 ve grup 2-3). LMR: Lymphocyte-monocyte ratio, MPVPR: MPV-platelet ratio.



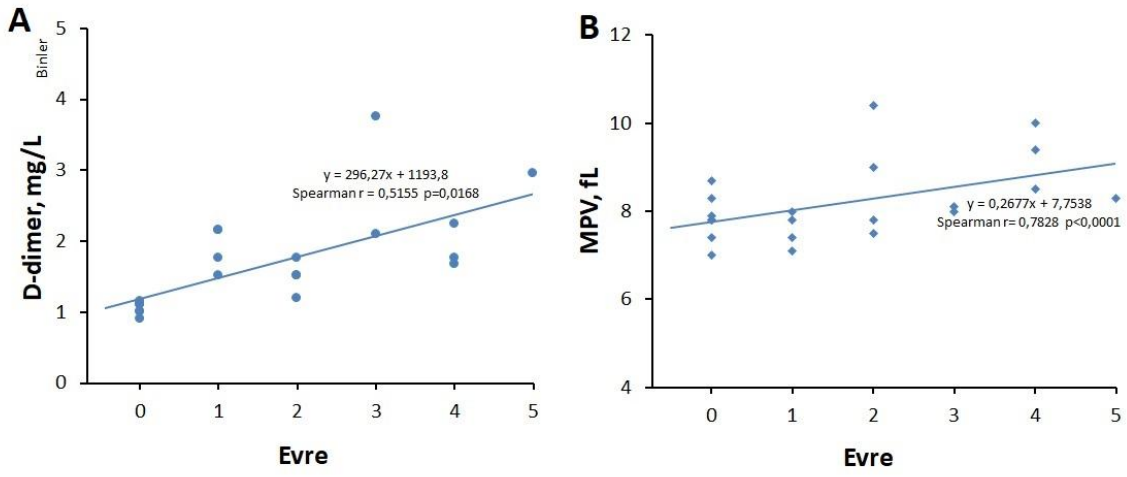
Şekil 9: Grupların D-dimer değerleri

Korelasyon matriks analizinde (**Tablo 6**) ileum mukozalarına ait Chiu histopatolojik evre ile CD45 ve CD4+CD8+ arasında saptanan anlamlı korelasyonlar (sırası ile Pearson r: 0,5578 ve r: 0.4575) verilerin nonparametrik olmasından dolayı Spearman korelasyon analizi ile tekrar değerlendirildiğinde birbirine yakın korelasyonlar saptandı (sırasıyla, Spearman r = 0.571 (95% CI: 0.172-0.809) p:0.0068 ve Spearman r = 0.4908 (95% CI: 0.061 - 0.767) p:0.0239) (**Şekil 10A ve B).**



Şekil 10A ve B: Evre ile CD4+ ve CD4+CD8+ korelasyonu

Korelasyon matriks analizinde (**Tablo 7**) ileum mukozalarına ait Chiu histopatolojik evre ile ortalama trombosit hacmi(MPV), MPVPR ve D-dimer arasında saptanan anlamlı korelasyonlar (sırası ile Pearson r: 0.4894, ve r: 0.6791) verilerin nonparametrik olmasından dolayı Spearman korelasyon analizi ile tekrar değerlendirildiğinde korelasyonun değişmediği hatta arttığı saptandı (sırasıyla, Spearman r = 0.5155 (95% CI: 0.094 - 0.780) p= 0.0168 ve Spearman r = 0.7828 (95% CI: 0.520 - 0.910) p< 0.0001) (**Şekil 11A ve B**). Ancak evre ve MPVPR arsındaki negatif korelasyonun (r: -0.3325) istatistiksel olarak anlamsızlaştığı saptandı (Spearman r = -0.1397 (95% CI: -0.549 - 0.323) p=0.5457).



Şekil 11A ve B: Evre ile MPV ve D-dimer korelasyon

Tablo 6. Ratların ileumunun Chiu histopatolojik evreleri ve lenfosit alttipleri arasında yapılan korelasyon matriks analizi

	A:	B:	C:	D:	E:	F:	G:	H:	I:
A:Evre	1.0000								
B:CD3	-0.1609	1.0000							
C:CD4	0.1752	0.5547	1.0000						
D:CD8	0.0027	0.2436	0.0798	1.0000					
E:CD45	**0.5578**	-0.1534	0.0948	-0.3442	1.0000				
F:CD161	-0.2529	-0.4251	-0.4216	0.0979	-0.2053	1.0000			
G:CD3+CD4+	-0.1078	0.6955	0.8323	-0.2411	0.0283	-0.3302	1.0000		
H:CD3+CD8+	-0.1605	0.6705	-0.0388	0.6833	-0.3343	-0.1335	-0.0156	1.0000	
I:CD4+CD8+	**0.4575**	-0.2517	0.4391	0.4104	0.1032	-0.2097	-0.0860	-0.2483	1.0000

Her bir korelasyon katsayısı (r) diğer değişkenleri dikkate almadan bağımsız olarak hesaplanır. Korelasyon matriks analizinde Pearson korelasyon analizi kullanılır. Verilerin parametrik olup olmadıklarına göre uygun olan korelasyon analizi yapılır. Korelasyon değeri <0,30 ise ihmal edilebilir korelasyondur. 0.30 - 0.50 düşük pozitif korelasyon, 0.50 - 0.70 orta derecede pozitif korelasyon, >0.70 yüksek pozitif korelasyon olarak nitelendirilir(124).

Tablo 7: Ratların ileumunun Chiu histopatolojik evreleri, hematolojik indekleri ve D-dimer düzeyleri arasındaki korelasyon matriks analizi

	A:	**B:**	**C:**	**D:**	**E:**	**F:**	**G:**	**H:**	**I:**
A:Evre	1.0000								
B:PLT	0.2950	1.0000							
C:MPV	**0.4894**	0.3982	1.0000						
D:NLR	-0.0041	-0.1241	0.0669	1.0000					
E:PLR	0.1793	0.7008	0.6314	-0.2013	1.0000				
F:LMR	0.1348	-0.1184	-0.0782	0.5576	-0.0431	1.0000			
G:MPVPR	**-0.3325**	-0.8735	-0.2999	0.0947	-0.5168	-0.0597	1.0000		
H:Sİİ	0.1106	0.7203	0.1831	-0.5425	0.6986	-0.1663	-0.6736	1.0000	
I:D-dimer	**0.6791**	0.1404	0.1158	-0.2144	0.1458	0.1895	-0.1465	0.2862	1.0000

Korelasyon değeri <0,30 ise ihmal edilebilir korelasyondur. 0.30 - 0.50 düşük pozitif korelasyon, 0.50 - 0.70 orta derecede pozitif korelasyon, >0.70 yüksek pozitif korelasyon olarak nitelendirilir(124).

5.BÖLÜM

TARTIŞMA

AMİ, tanıda zorlanılan ve erken tedavinin çok önemli olduğu mortalitesi yüksek bir vasküler-intestinal hastalıktır(125). Erken tanı konulmasını zorlaştıran neden ise klinik bulgu ve belirtileri diğer batın patolojileri ile oldukça benzerlik göstermesidir(126). AMİ hastasında belirtilerin ortaya çıkması kısa sürede gerçekleşir ve hastanın kliniği hızla kötüleşir(127). Akut gelişen karın ağrısı ile birlikte bulantı ve kusma şikayetleri baskındır(128). Karın ağrısının şiddeti fizik muayene bulgularına göre orantısız fazladır, yani ağrı şiddetine göre fizik muayene belirtileri daha silik olabilir. Başlangıçta olan şiddetli ağrı safhasını daha sonra hafif bir iyileşme hali izler. İskemi halinin devam etmesiyle oluşan dehidrasyon dolaşımı bozarak hastanın genel durumunun bozulmasına yol açar. Belirginleşmeye başlayan fizik muayene bulguları muhtemel geri dönüşümsüz mezenterik iskeminin ve intestinal nekrozun göstergesidir(129).

AMİ'de mortalite ve morbidite, bulgular tam olarak ortaya çıkmadan tanı konulup tedavi erken başlanarak önlenebilir. Erken tanı için anjiografi altın standart yöntem olarak tanımlanmış olsa da invazif, yüksek maaliyetli ve nefrotoksik olması sebebiyle yaygın kullanılamamaktadır(130). Bu açıdan akut mezenterik iskemi tanısı için biyokimyasal testler oldukça önem kazanmaktadır.

Mezenter iskemi tanısında birçok biyokimyasal parametre kullanılmaktadır. Hemokonsantrasyon, nötrofilik lökositoz, metaboliz asidoz, yüksek anyon açığı ve laktat konsantrasyonları, yüksek serum amilaz, yüksek aspartat aminotransferaz, yüksek laktat dehidrogenaz ile yüksek kreatin fosfokinaz seviyeleri görülebilir ancak hiçbiri tanı için spesifik değildir. Günümüzde özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir biyobelirteç bulunmamaktadır(131, 132). Biyobelirteç bulunması, AMİ hastalarının komorbid hastalarının sayının fazlalığı, biyokimyasal sonuçları etkilemesi muhtemel kullanılan ilaç sayısının fazlalığı sebebiyle insanlarda yapılan çalışmaları yetersiz kılmaktadır.

D-dimer, koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu oluşan fibrinin yıkım ürünüdür. En sık tromboembolik olayların tanısında kullanılmaktadır(133). Vücudun iskemik ve enflamatuar hadiselereen hızlı yanıtı çeşitli protein, enzim ve mediator salınımıyla gerçekleşmektedir. Kovalent modifikasyonlar en hızlı yanıtları teşkil ederken mitotik veya mayotik döbüşümler saatler hatta günler alabilmektedir. Tepki olarak kogulasyon yanıtı

birkaç dakika gibi kısa bir sürede gerçekleşmektedir. Tromboembolik olaylar neticesinde meydana gelen AMİ'de bu sebeple kısa süre içerisinde D-dimer artışı beklenir. D-dimer düzeyinin inflamatuar ve enfektif hastalıklarda da yükseldiği gösterilmiştir(134). Çalışmamızda rat gruplarından sham grubuna kıyasla iskemi-reperfüzyon ve iskemi grubunda D-dimer düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca verilerin nonparametrik olmasından dolayı Spearman korelasyon analizi ile tekrar değerlendirildiğinde korelasyonun değişmediği hatta arttığı saptandı. Bu bulgu, büyük olasılıkla iskemi veya iskemi reperfüzyon hasarı sonrasında gelişen enflamatuvar sürecin ürettiği sitokinlere bağlı olarak tetiklenen koagulasyon kaskadı ve sonrasındaki fibrinolizisin artmasına bağlanabilir. Çünkü sepsis gibi enfeksiyon kökenli endotel hasarları veya iskemi-reperfüzyon gibi hematolojik durum üzerinde çeşitli yollarla etkileri olan nonenfeksiyöz hasarlar veya intravasküler travmatik yaralanmaların neden olduğu enflamasyon sonucu sirkülasyona geçen sitokinler endotel hasarı yaparak koagulasyon kaskadını tetikleyen doku (tissue) faktörü üretimine neden olacaktır(135-137). Ayrıca vasküler epitelin bir düzenleyici ve anti-koagülan olan doku faktörü inhibitörü sentezinin de baskılanması koagülasyonun hızlanmasına neden olacaktır.

MPV yüksekliği AMİ tanılı olgularda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(138). MPV yüksekliğinin AMİ'de artış göstermesinin mekanızması literatürde açıklanmamaktadır. Çalışmamızda rat grupları arasında sadece iskemik ratlardan oluşturulan grup 3'ün MPV değerleri, grup 2'den daha yüksek bulundu. Ayrıca verilerin nonparametrik olmasından dolayı Spearman korelasyon analizi ile tekrar değerlendirildiğinde korelasyonun değişmediği hatta arttığı saptandı. Bunun muhtemel sebebinin, iskemiye bağlı tetiklenen koagulasyon sonrası oluşan pıhtının yıkımıyla meydana gelen trombosit kaybının telafisine yönelik interlökin ve trombopoetin etkisiyle megakaryosit yapımının artması olduğu düşünülebilir. Bu şekilde artan genç trombositler nedeni ile hemogramda MPV değerleri yüksek saptanabilir. Değerli ve arkadaşları çalışmamızla uyumlu şekilde MPV'nin AMİ'de tanısal önemini ortaya koymuşlardır(139). Ancak literatürde MPV artışının AMİ kaynaklı mı yoksa hastaların ek hastalıkları ve kullanılan antiagregan ilaçlar sebebiyle mi yükseldiğine dair tartışmalar sürmektedir. Sağlıklı dişi ratlarda yapılan çalışmamız bu duruma açıklık getirmektedir. AMİ tanısında MPV'nin tanıdaki önemini ortaya koymaktadır.

Miao ve arkadşlarının yaptığı çalışmada PLR yüksekliği AMİ hastalarında post operatif komplikasyonlar için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir(140). Son yıllarda literatürde bu konuda çalışmalar sürmekte ve mortalite üzerine etkisi ortaya konulmaya

çalışılmaktadır. Bizim çalışmamızda rat gruplarından iskemi grubunun PLR değerleri sham grubundan istatiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgunun sebebi olarak iskemi grubunda yaşanan olası fibrin yıkımına bağlı trombosit kaybı ve muhtemel iskeminin yarattığı enflamasyona bağlı lenfosit yapımının tetiklenmesi gösterilebilir. Kaldı ki diğer gruplara kıyasla iskemi grubunda saptanan D-dimer düzeylerindeki yükseklik bu yargımızı doğrulamaktadır. Ayrıca NLR, LMR, MPV/trombosit oranı (MPVPR) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ: Trombosit x NLR) gibi inflamatuar durumların hematolojik indexleri, kanser dahil çeşitli inflamatuar bozukluklar ve hastalıklarda prognostik göstergeler olarak düşünülmektedirler(141, 142). Ancak bizim çalışmamızda bu indekslerde AMİ açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum yapılan çalışmalardaki AMİ hastalarının ek hastalıklarının ve kullanılan ilaçlarının fazlalığının sonuçları etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Qui ve arkadaşlarının farelerde oluşturduğu intestinal iskemi-reperfüzyon modelinde CD4+CD8+ düzeyindeki artışı göstermiştir(143). Farklı çalışmalarda CD3, CD4, CD8, CD45 ve CD 161 farklı organların iskemik hastalıklarda araştırılmıştır ve araştırılmaya devam etmektedir. Bizim çalışmamızda AMİ tanısında lenfositlerin alt tiplerinden istatiksel anlamlı bir biyobelirteç bulunmamış olmakla birlikte grupların korelasyon matriks analizinde mezenterik mukozalarına ait Chiu histopatolojik evre ile CD45 ve CD4+CD8+ arasında saptanan anlamlı korelasyonlar verilerin nonparametrik olmasından dolayı Spearman korelasyon analizi ile tekrar değerlendirildiğinde birbirine yakın korelasyonlar saptandı. Lökosit ortak yüzey antijeni olan CD45, immünolojik ve hematolojik sistemlerin hemen hemen tüm hücre çeşitlerinden eksprese edilebilmektedir(144, 145). CD45 ekspresyonu, birçok enflamatuvar hastalık, lösemi ve lenfoma ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca CD45'in enflamasyon ve çeşitli kanserlerdeki ekspresyonu ile hasta prognozu arasında ilişki olduğu, bildirilmiştir. Bu bulgu, bizim çalışmamızdaki mezenterik mukozaların Chiu histopatolojik evreleri ve CD45 ekspresyonu arasında saptadığımız pozitif korelasyon bulgusuna açıklık getirmektedir. Yine yapılan bir çalışmada(146), sağlıklı gruba kıyasla tüm ürolojik kanser hastalarında önceden tanınmayan bir immün düzenleyici mekanizmanın göstergesi olarak CD4+CD8+ oranı yüksek çift pozitif (double positive) T hücrelerinin artmış olduğu saptanmış olması da, bizim çalışmamızdaki iskemik ve iskemik-reperfüzyona maruz bırakılmış mezenterik mukozaların Chiu histopatolojik evreleri ve CD45 ekspresyonu arasında saptanan pozitif korelasyon bulgusu ile uyumludur. Bu parametreler çalışmamızda tanısal bulunmasa da akut batın ile birlikteliğinin yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

AMİ hastalarının ek hastalıklarının ve kullandıkları farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların fazlalığının, ayrıca bu hastaların tanı sürelerinin çok değişken olması ve birçok çalışmada belirtilmemesi tanısal çalışma yapılmasına kısıtlılık getirmektedir. Çalışmamızın bu faktörlerden etkilenmemesi sonuçları daha güvenli kılmaktadır. Ayrıca ratlardaki mezenterik vasküler yapıların aberran sıklığının yüksek olması ve kollateral beslenme varyasyonlarının ileal dokuda mezenter iskemi düzeylerinde farklılıklara yol açması histopatolojik incelemenin gerçekleştirilmesiyle dışlanması çalışmamızı güçlendirmiştir. Ancak etik kurallar çerçevesinde kullanılabilecek hayvan sayısının sınırlı olması ve rat metabolizma hızının insandan farklı olması çalışmamızı kısıtlamıştır. Bu ve bunun gibi yapılan AMİ çalışmalarının birlikte değerlendirildiği meta-analiz çalışmaları, anlamlı sonuçlar elde edilmesi açısından oldukça önem arz etmektedir.

6.BÖLÜM

SONUÇ

AMİ, sık görülen ve tanısının gecikmesi ya da atlanması sebebiyle mortalitesi yüksek seyreden bir hastalıktır. Bu sebeple günümüzde biyobelirteç arayışı devam etmekte ve deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada; son yıllarda mezenterik ve çeşitli organ iskemilerinde oldukça üzerine çalışılan immünfenotipleme, ratlarda AMİ modelinde uygulanmış olup CD4+CD8+ ve CD45'in AMİ'de düzeylerinin arttığı ortaya konulmuş olmakla birlikte tanısal önemi bulunmamıştır. Ancak günümüzde çalışmaları süren D-dimer, MPV ve PLR'nin AMİ tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir.

7.KAYNAKLAR

1. Berland T, Oldenburg WA. Acute mesenteric ischemia. Current gastroenterology reports
2008;10(3):341-6.

2. Sise MJ. Acute mesenteric ischemia. Surgical Clinics
2014;94(1):165-81.

3. Wyers MC, editor Acute mesenteric ischemia: diagnostic approach and surgical treatment. Seminars in vascular surgery; 2010: Elsevier.

4. Boyd AJ, Sherman IA, Saibil FG. Intestinal microcirculation and leukocyte behavior in ischemia-reperfusion injury. Microvascular research
1994;47(3):355-68.

5. Shigematsu T, Wolf RE, Granger DN. T- lymphocytes modulate the microvascular and inflammatory responses to intestinal ischemia- reperfusion. Microcirculation
2002;9(2):99-109.

6. Hsu J, Krishnan A, Lee SA, Dodd-o JM, Kim BS, Illei P, et al. CD3+ CD4–CD8– Double-negative αβ T cells attenuate lung ischemia-reperfusion injury. The Journal of thoracic
cardiovascular surgery
2021;161(1):e81-e90.

7. Meng H, Zhao H, Cao X, Hao J, Zhang H, Liu Y, et al. Double-negative T cells remarkably promote neuroinflammation after ischemic stroke. Proceedings of the National Academy of Sciences
2019;116(12):5558-63.

8. Essa M, Meyer F, Damm R, Halloul Z. Chronic Mesenteric Ischemia: Differential Vascularsurgical Therapy and Its Outcome in a Single-Center Observational Study. Visceral medicine. 2022;38(4):255-64.

9. Rebelo A, Mammadov M, Partsakhashvili J, Sekulla C, Ronellenfitsch U, Kleeff J, et al. Acute and chronic mesenteric ischemia: single center analysis of open, endovascular, and hybrid surgery. BMC surgery. 2022;22(1):56.

10. Ruotolo RA, Evans SR. Mesenteric ischemia in the elderly. Clinics in geriatric medicine. 1999;15(3):527-57.

11. Gnanapandithan K, Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia. Current Gastroenterology Reports. 2020;22(4):17.

12. Tilsed J, Casamassima A, Kurihara H, Mariani D, Martínez I, Pereira J, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. European Journal of Trauma
2016;42(2):253-70.

13. Allen RC, Martin GH, Rees CR, Rivera FJ, Talkington CM, Garrett WV, et al. Mesenteric angioplasty in the treatment of chronic intestinal ischemia. Journal of vascular surgery. 1996;24(3):415-21; discussion 21-3.

14. Zettervall SL, Lo RC, Soden PA, Deery SE, Ultee KH, Pinto DS, et al. Trends in treatment and mortality for mesenteric ischemia in the United States from 2000 to 2012. Annals of vascular surgery
2017;42:111-9.

15. van den Heijkant TC, Aerts BA, Teijink JA, Buurman WA, Luyer MD. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. World journal of gastroenterology. 2013;19(9):1338-41.

16. Mokhasi V, Rajini T, Shashirekha MJFm. The abdominal aorta and its branches: anatomical variations and clinical implications. 2011;70(4):282-6.

17. Lin PH, Chaikof ELJSCoNA. Embryology, anatomy, and surgical exposure of the great abdominal vessels. 2000;80(1):417-33.

18. Loukas M, Pinyard J, Vaid S, Kinsella C, Tariq A, Tubbs RSJCATOJotAAoCA, et al. Clinical anatomy of celiac artery compression syndrome: a review. 2007;20(6):612-7.

19. Kohn GP, Bitar RS, Farber MA, Marston WA, Overby DW, Farrell TMJSI. Treatment options and outcomes for celiac artery compression syndrome. 2011;18(4):338-43.

20. Solis MM, Ranval TJ, McFarland DR, Eidt JFJAovs. Surgical treatment of superior mesenteric artery dissecting aneurysm and simultaneous celiac artery compression. 1993;7(5):457-62.

21. Welsch T, Büchler MW, Kienle PJDs. Recalling superior mesenteric artery syndrome. 2007;24(3):149-56.

22. Matheus CdO, Waisberg J, Zewer MHdT, Godoy ACdJSPMJ. Syndrome of duodenal compression by the superior mesenteric artery following restorative proctocolectomy: a case report and review of literature. 2005;123:151-3.

23. SHIRKEY AL, QUAST DC, JORDAN Jr GLJJoT, Surgery AC. Superior mesenteric artery division and intestinal function. 1967;7(1):7-24.

24. Bertelli E, Di Gregorio F, Bertelli L, Civeli L, Mosca SJS, Anatomy R. The arterial blood supply of the pancreas: a review III. The inferior pancreaticoduodenal artery. 1996;18(2):67-74.

25. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN. Small intestine. Surgical Anatomy and Technique: Springer; 2000. p. 425-41.

26. Mann MR, Kawzowicz M, Komosa AJ, Sherer YM, Łazarz DP, Loukas M, et al. The marginal artery of Drummond revisited: A systematic review. 2021;24:100118.

27. Nelson TM, Pollak R, Jonasson O, Abcarian HJCATOJotAAoCA, Anatomists tBAoC. Anatomic variants of the celiac, superior mesenteric, and inferior mesenteric arteries and their clinical relevance. 1988;1(2):75-91.

28. Hida J-i, Okuno KJSt. High ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery. 2013;43(1):8-19.

29. Lange JF, Komen N, Akkerman G, Nout E, Horstmanshoff H, Schlesinger F, et al. Riolan's arch: confusing, misnomer, and obsolete. A literature survey of the connection (s) between the superior and inferior mesenteric arteries. 2007;193(6):742-8.

30. Walker TG, editor Mesenteric vasculature and collateral pathways. Seminars in interventional radiology; 2009: © Thieme Medical Publishers.

31. Yamaguchi S, Kuroyanagi H, Milsom JW, Sim R, Shimada HJDotc, rectum. Venous anatomy of the right colon. 2002;45(10):1337-40.

32. Cohen J, Edelman RR, Chopra SJTAjom. Portal vein thrombosis: a review. 1992;92(2):173-82.

33. Sztika D, Zahoi DE, Motoc A, Farca Ureche M, Daescu EJRJME. Anatomical variations of the hepatic portal vein associated with incomplete celiac trunk. 2011;52(2):695-8.

34. Mastoraki A, Mastoraki S, Tziava E, Touloumi S, Krinos N, Danias N, et al. Mesenteric ischemia: Pathogenesis and challenging diagnostic and therapeutic modalities. World journal of gastrointestinal pathophysiology. 2016;7(1):125-30.

35. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. Arch Intern Med. 2004;164(10):1054-62.

36. Hashmi S, Khattab A, Ehrenpreis ED. Physiology of the Mesenteric Circulation. In: Ehrenpreis ED, Alverdy JC, Wexner SD, editors. The Mesenteric Organ in Health and Disease. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 107-19.

37. Baron R, Jäunig W, McLachlan EM. The afferent and sympathetic components of the lumbar spinal outflow to the colon and pelvic organs in the cat. II. The lumbar splanchnic nerves. Journal of Comparative Neurology. 1985;238(2):147-57.

38. Sarna SK, Otterson MF. Small intestinal physiology and pathophysiology. Gastroenterology clinics of North America. 1989;18(2):375-404.

39. Benjamin E, Oropello JM. Acute mesenteric ischemia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. Disease-a-Month. 1993;39(3):134-210.

40. Peoc'h K, Nuzzo A, Guedj K, Paugam C, Corcos O. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far. Clinical Chemistry 2018;56(3):373-85.

41. Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. Surgery today. 2005;35(3):185-95.

42. Dorweiler B, Pruefer D, Andrasi TB, Maksan SM, Schmiedt W, Neufang A, et al. Ischemia-reperfusion injury. European Journal of Trauma 2007;33(6):600-12.

43. Clair DG, Beach JM. Mesenteric ischemia. New England Journal of Medicine. 2016;374(10):959-68.

44. Liao G, Chen S, Cao H, Wang W, Gao Q. Review: Acute superior mesenteric artery embolism: A vascular emergency cannot be ignored by physicians. Medicine. 2019;98(6):e14446.

45. Berland T, Oldenburg WA. Acute mesenteric ischemia. Curr Gastroenterol Rep. 2008;10(3):341-6.

46. Acosta S. Mesenteric ischemia. Current opinion in critical care 2015;21(2):171-8.

47. McKinsey JF, Gewertz BL. Acute mesenteric ischemia. Surgical Clinics of North America 1997;77(2):307-18.

48. Acosta S, Ögren M, Sternby N-H, Bergqvist D, Björck M. Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients. Annals of surgery 2005;241(3):516.

49. Gnanapandithan K, Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia. Curr Gastroenterol Rep. 2020;22(4):17.

50. Acosta S, editor Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. Seminars in vascular surgery; 2010: Elsevier.

51. Kolkman JJ, Geelkerken RH. Diagnosis and treatment of chronic mesenteric ischemia: An update. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2017;31(1):49-57.

52. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. World Journal of Emergency Surgery. 2017;12(1):38.

53. Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (part I) - Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2017;31(1):15-25.

54. Bobadilla JL. Mesenteric ischemia. The Surgical clinics of North America. 2013;93(4):925-40, ix.

55. Szoka N, Kahn M. Acute-On-Chronic Mesenteric Ischemia: The Use of Fluorescence Guidance to Diagnose a Nonsurvivable Injury. Case reports in surgery. 2022;2022:5459774.

56. Pérez-García C, de Miguel Campos E, Fernández Gonzalo A, Malfaz C, Martin Pinacho JJ, Fernández Álvarez C, et al. Non-occlusive mesenteric ischaemia: CT findings, clinical outcomes and assessment of the diameter of the superior mesenteric artery. The British journal of radiology
2018;91(1081):20170492.

57. Kolkman JJ, Mensink PBJBp, gastroenterology rC. Non-occlusive mesenteric ischaemia: a common disorder in gastroenterology and intensive care. 2003;17(3):457-73.

58. Versyck G, de Gheldere C, Vanclooster P. Non-occlusive mesenteric ischemia: two case reports and a short review of the literature. Acta Chirurgica Belgica
2018;118(6):392-7.

59. Mazzei MA, Gentili F, Mazzei FG, Grassi R, Volterrani L. Non-occlusive mesenteric ischaemia: CT findings, clinical outcomes and assessment of the diameter of the superior mesenteric artery: Don't forget the reperfusion process! The British Journal of Radiology
2019;92(1093):20180736.

60. Krämer S, Görich J, Oertel F, Scheld H, Heindel W. Non-occlusive mesenteric ischemia. RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin
2003;175(9):1177-83.

61. Trompeter M, Brazda T, Remy CT, Vestring T, Reimer P. Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. European radiology
2002;12(5):1179-87.

62. Lock G. Acute mesenteric ischemia: classification, evaluation and therapy. Acta gastro-enterologica Belgica
2002;65(4):220-5.

63. Cohn DM, Roshani S, Middeldorp S. Thrombophilia and venous thromboembolism: implications for testing. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2007;33(6):573-81.

64. Gore RM, Yaghmai V, Thakrar KH, Berlin JW, Mehta UK, Newmark GM, et al. Imaging in intestinal ischemic disorders. Radiologic clinics of North America.
2008;46(5):845-75, v.

65. Reginelli A, Iacobellis F, Berritto D, Gagliardi G, Di Grezia G, Rossi M, et al. Mesenteric ischemia: the importance of differential diagnosis for the surgeon. BMC surgery
2013;13(2):1-8.

66. Lehtimäki TT, Kärkkäinen JM, Saari P, Manninen H, Paajanen H, Vanninen R. Detecting acute mesenteric ischemia in CT of the acute abdomen is dependent on clinical suspicion: review of 95 consecutive patients. European journal of radiology
2015;84(12):2444-53.

67. Hmoud B, Singal AK, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. Journal of clinical

experimental hepatology
2014;4(3):257-63.

68. Kumar S, Kamath PS. Acute superior mesenteric venous thrombosis: one disease or two? The American journal of gastroenterology
2003;98(6):1299-304.

69. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. New England Journal of Medicine
2001;345(23):1683-8.

70. Sanders BM, Dalsing MC. Mesenteric ischemia affects young adults with predisposition. Annals of vascular surgery
2003;17(3):270-6.

71. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute Mesenteric Ischemia: A Clinical Review. Archives of Internal Medicine. 2004;164(10):1054-62.

72. van den Heijkant TC, Aerts BA, Teijink JA, Buurman WA, Luyer MD. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. World journal of gastroenterology: WJG
2013;19(9):1338.

73. Sreenarasimhaiah J. Chronic mesenteric ischemia. Best Practice Research Clinical Gastroenterology
2005;19(2):283-95.

74. van Noord D, Kolkman JJ. Functional testing in the diagnosis of chronic mesenteric ischemia. Best practice research Clinical gastroenterology
2017;31(1):59-68.

75. van Dijk LJ, Noord Dv, de Vries AC, Kolkman JJ, Geelkerken RH, Verhagen HJ, et al. Clinical management of chronic mesenteric ischemia. United European gastroenterology journal
2019;7(2):179-88.

76. Al-Diery H, Phillips A, Evennett N, Pandanaboyana S, Gilham M, Windsor JA. The pathogenesis of nonocclusive mesenteric ischemia: implications for research and clinical practice. Journal of intensive care medicine
2019;34(10):771-81.

77. Gwon J-G, Lee Y-J, Kyoung K-H, Kim Y-H, Hong S-K. Enteral nutrition associated non-occlusive bowel ischemia. Journal of the Korean Surgical Society
2012;83(3):171-4.

78. Trompeter M, Brazda T, Remy CT, Vestring T, Reimer P. Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. Eur Radiol. 2002;12(5):1179-87.

79. Stahl K, Busch M, Maschke SK, Schneider A, Manns MP, Fuge J, et al. A Retrospective Analysis of Nonocclusive Mesenteric Ischemia in Medical and Surgical ICU

Patients: Clinical Data on Demography, Clinical Signs, and Survival. Journal of intensive care medicine. 2020;35(11):1162-72.

80. Seong EY, Zheng Y, Winkelmayer WC, Montez-Rath ME, Chang TI. The relationship between intradialytic hypotension and hospitalized mesenteric ischemia: a case-control study. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2018;13(10):1517-25.

81. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. World journal of emergency surgery : WJES. 2017;12:38.

82. De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. Internal emergency medicine 2010;5(6):487-94.

83. Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Kölbel T, Kolkman JJ, et al. Editor's Choice - Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2017;53(4):460-510.

84. Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Windsor JA. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. World journal of surgery. 2009;33(7):1374-83.

85. Corcos O, Nuzzo A. Gastro-intestinal vascular emergencies. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2013;27(5):709-25.

86. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. Clinical chemistry laboratory medicine 2012;50(4):631-4.

87. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets—(When) do they differ? Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(6):1256-67.

88. Wang Z, Chen J-Q, Liu J-l, Tian L. A novel scoring system for diagnosing acute mesenteric ischemia in the emergency ward. World Journal of Surgery 2017;41(8):1966-74.

89. Degerli V, Ergin I, Duran FY, Ustuner MA, Duran O. Could mean platelet volume be a reliable indicator for acute mesenteric ischemia diagnosis? A case-control study. BioMed Research International 2016;2016.

90. Augène E, Lareyre F, Chikande J, Guidi L, Ballaith A, Bossert J-N, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a predictive factor of 30-day mortality in patients with acute mesenteric ischemia. PLoS One 2019;14(7):e0219763.

91. Artamonova Z, Namokonov E, Darenskaya M, Semenova N, Kolesnikova L, Kolesnikov S. Changes in the Rat Blood Lymphocyte Composition in the Dynamics of Acute Irreversible Mesenteric Ischemia. International Journal of Biomedicine. 2020;10:270-3.

92. Shigematsu T, Wolf RE, Granger DN. T-lymphocytes modulate the microvascular and inflammatory responses to intestinal ischemia-reperfusion. Microcirculation (New York, NY : 1994). 2002;9(2):99-109.

93. Watson MJ, Ke B, Shen XD, Gao F, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW, et al. Treatment with antithymocyte globulin ameliorates intestinal ischemia and reperfusion injury in mice. Surgery. 2012;152(5):843-50.

94. Yang DJ, Zhu ZX, Fu HB, Yan RL, Chen J, Cheng YJ, et al. Hypertonic saline activates CD4+ and CD8+ T-lymphocytes in the small intestine to alleviate intestinal ischemia-reperfusion injury. European review for medical and pharmacological sciences. 2014;18(20):3069-75.

95. Zhang HM, Chen XJ, Li SP, Zhang JM, Sun J, Zhou LX, et al. ILC2s expanded by exogenous IL-33 regulate CD45+CD11b+F4/80high macrophage polarization to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury. Frontiers in immunology. 2022;13:869365.

96. Ginsburg M, Obara P, Lambert DL, Hanley M, Steigner ML, Camacho MA, et al. ACR Appropriateness Criteria® imaging of mesenteric ischemia. Journal of the American College of Radiology
2018;15(11):S332-S40.

97. Stamatakos M, Stefanaki C, Mastrokalos D, Arampatzi H, Safioleas P, Chatziconstantinou C, et al. Mesenteric ischemia: still a deadly puzzle for the medical community. The Tohoku journal of experimental medicine
2008;216(3):197-204.

98. Heye T, Bernhard M, Mehrabi A, Kauczor HU, Hosch W. Portomesenteric venous gas: is gas distribution linked to etiology and outcome? Eur J Radiol. 2012;81(12):3862-9.

99. Hamada T, Yamauchi M, Tanaka M, Hashimoto Y, Nakai K, Suenaga K. Prospective evaluation of contrast-enhanced ultrasonography with advanced dynamic flow for the diagnosis of intestinal ischaemia. The British journal of radiology
2007;80(956):603-8.

100. Hata J, Kamada T, Haruma K, Kusunoki H. Evaluation of bowel ischemia with contrast-enhanced US: initial experience. Radiology
2005;236(2):712-5.

101. Ozturk G, Aydinli B, Atamanalp SS, Yildirgan MI, Özoğul B, Kısaoğlu A. Acute mesenteric ischemia in young adults. Wiener Medizinische Wochenschrift
2012;162(15):349-53.

102. Saba L, Mallarini G. Computed tomographic imaging findings of bowel ischemia. Journal of computer assisted tomography
2008;32(3):329-40.

103. Wiesner W, Khurana B, Ji H, Ros PR. CT of acute bowel ischemia. Radiology 2003;226(3):635-50.

104. Florim S, Almeida A, Rocha D, Portugal P. Acute mesenteric ischaemia: a pictorial review. Insights into imaging
2018;9(5):673-82.

105. Menke J. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. Database of Abstracts of Reviews of Effects : Quality-assessed Reviews
2010.

106. Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (part I)–Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. Best practice
research Clinical gastroenterology
2017;31(1):15-25.

107. Roayaie S, Jossart G, Gitlitz D, Lamparello P, Hollier L, Gagner M. Laparoscopic release of celiac artery compression syndrome facilitated by laparoscopic ultrasound scanning to confirm restoration of flow. Journal of vascular surgery
2000;32(4):814-7.

108. Roayaie S, Jossart G, Gitlitz D, Lamparello P, Hollier L, Gagner M. Laparoscopic release of celiac artery compression syndrome facilitated by laparoscopic ultrasound scanning to confirm restoration of flow. Journal of vascular surgery
2000;32(4):814-7.

109. Shih M-CP, Hagspiel KD. CTA and MRA in mesenteric ischemia: part 1, role in diagnosis and differential diagnosis. American Journal of Roentgenology
2007;188(2):452-61.

110. Oliva IB, Davarpanah AH, Rybicki FJ, Desjardins B, Flamm SD, Francois CJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® imaging of mesenteric ischemia. Abdominal imaging
2013;38(4):714-9.

111. Barmase M, Kang M, Wig J, Kochhar R, Gupta R, Khandelwal N. Role of multidetector CT angiography in the evaluation of suspected mesenteric ischemia. European journal of radiology
2011;80(3):e582-e7.

112. Freeman AJ, Graham JC. Damage control surgery and angiography in cases of acute mesenteric ischaemia. ANZ journal of surgery
2005;75(5):308-14.

113. Stone JR, Wilkins LR. Acute mesenteric ischemia. Techniques in Vascular Interventional Radiology
2015;18(1):24-30.

114. Ryer EJ, Kalra M, Oderich GS, Duncan AA, Gloviczki P, Cha S, et al. Revascularization for acute mesenteric ischemia. Journal of vascular surgery 2012;55(6):1682-9.

115. Tilsed J, Casamassima A, Kurihara H, Mariani D, Martínez I, Pereira J, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. European Journal of Trauma Emergency Surgery 2016;42(2):253-70.

116. AORTIC HO, PATHOLOGIES PA. Acute mesenteric ischemia: current multidisciplinary approach. The Journal of Cardiovascular Surgery 2017;58(2):339-50.

117. Hmoud B, Singal AK, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. Journal of clinical experimental hepatology 2014;4(3):257-63.

118. Hou L, Wang T, Wang J, Zhao J, Yuan D. Outcomes of different acute mesenteric ischemia therapies in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. Vascular 2022;30(4):669-80.

119. El Farargy M, Abdel Hadi A, Abou Eisha M, Bashaeb K, Antoniou GA. Systematic review and meta-analysis of endovascular treatment for acute mesenteric ischaemia. Vascular 2017;25(4):430-8.

120. Klar E, Rahmanian PB, Bücker A, Hauenstein K, Jauch K-W, Luther B. Acute mesenteric ischemia: a vascular emergency. Deutsches Ärzteblatt International 2012;109(14):249.

121. Meng X, Liu L, Jiang H. Indications and procedures for second-look surgery in acute mesenteric ischemia. Surgery today. 2010;40(8):700-5.

122. Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. British journal of pharmacology. 2010;160(7):1577-9.

123. Europe Co. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes *. 1986;European Treaty Series.

124. Hinkle D, Wiersma W, Jurs SJAsftbsteHMC, Boston, MA. Determining power and sample size. 2003:297-330.

125. Luther B, Mamopoulos A, Lehmann C, Klar E. The ongoing challenge of acute mesenteric ischemia. Visceral medicine 2018;34(3):215-21.

126. Albandea Moreno C, Aguilar Urbano V, Gonzalo Marín J, Rosales Zabal J, Rivera Irigoín R, Fernández Gutiérrez del Álamo F, et al. Isquemia mesentérica aguda: importancia de un diagnóstico precoz. Revista Española de Enfermedades Digestivas 2009;101(9):661-2.

127. Sise M. Mesenteric ischemia: the whole spectrum. Scandinavian journal of surgery 2010;99(2):106-10.

128. Kougias P, Lau D, El Sayed HF, Zhou W, Huynh TT, Lin PH. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. Journal of vascular surgery
2007;46(3):467-74.

129. Olson MC, Fletcher JG, Nagpal P, Froemming AT, Khandelwal A. Mesenteric ischemia: what the radiologist needs to know. Cardiovascular diagnosis and therapy. 2019;9(Suppl 1):S74-s87.

130. Schofield N, Webb ST, Varcada M, Macfie A. Acute mesenteric ischaemia. Journal of the Intensive Care Society
2014;15(3):226-30.

131. Memet O, Zhang L, Shen J. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia. Annals of translational medicine. 2019;7(16):394.

132. Montagnana M, Danese E, Lippi G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. Annals of translational medicine. 2018;6(17):341.

133. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. Journal of the American College of Cardiology
2017;70(19):2411-20.

134. Bao W, Qi X, Li H, Hou F, Zhang X, Wang R, et al. Correlation of D-dimer level with the inflammatory conditions: a retrospective study. AME Med J
2017;2:27-35.

135. Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. Nature Reviews Disease Primers
2016;2(1):1-16.

136. Nemeth N, Furka I, Miko I. Hemorheological changes in ischemia-reperfusion: an overview on our experimental surgical data. Clinical Hemorheology Microcirculation
2014;57(3):215-25.

137. Chang JC. Disseminated intravascular coagulation: new identity as endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease based on in vivo hemostasis and endothelial molecular pathogenesis. Thrombosis Journal
2020;18(1):1-21.

138. Altintoprak F, Arslan Y, Yalkin O, Uzunoglu Y, Ozkan OV. Mean platelet volume as a potential prognostic marker in patients with acute mesenteric ischemia–retrospective study. World Journal of Emergency Surgery. 2013;8(1):49.

139. Degerli V, Ergin I, Duran FY, Ustuner MA, Duran O. Could mean platelet volume be a reliable indicator for acute mesenteric ischemia diagnosis? A case-control study. BioMed Research International. 2016;2016.

140. Miao S-L, Lin T-T, Chen L, Zheng X-W, Chen F-F. Role of Platelet to Lymphocyte Ratio and Red Cell Distribution Width in Predicting Postoperative Complications in Patients with Acute Mesenteric Ischemia. Annals of Vascular Surgery
2022;84:298-304.

141. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. Diabetes Metabolic Syndrome: Clinical Research
Reviews
2017;11:S127-S31.

142. Lv Y, Zhang S, Liu Z, Tian Y, Liang N, Zhang J. Prognostic value of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is superior to systemic immune inflammation index for survival in patients with Glioblastoma. Clinical neurology
neurosurgery
2019;181:24-7.

143. Liu L, Tan Q, Hu B, Wu H, Wang C, Tang C. Somatostatin Inhibits the Production of Interferon-γ by Intestinal Epithelial Cells During Intestinal Ischemia–Reperfusion in Macaques. Digestive diseases
sciences
2014;59:2423-32.

144. Barford D, Flint AJ, Tonks NK. Crystal structure of human protein tyrosine phosphatase 1B. Science
1994;263(5152):1397-404.

145. Ye N, Cai J, Dong Y, Chen H, Bo Z, Zhao X, et al. A multi-omic approach reveals utility of CD45 expression in prognosis and novel target discovery. Frontiers in Genetics
2022;13:928328.

146. Bohner P, Chevalier MF, Cesson V, Rodrigues-Dias S-C, Dartiguenave F, Burruni R, et al. Double positive CD4+ CD8+ T cells are enriched in urological cancers and favor T helper-2 polarization. Frontiers in immunology
2019;10:622.