

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Doç. Dr. Başar CANDER

**İntestinal İskeminin Tanısında
Spesifik Belirteçlerin Rolü**

Dr. Zerrin Defne DÜNDAR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Başar CANDER

KONYA

2010

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Epidemiyoloji.....	3
2.2 Sınıflandırma.....	4
2.3 Anatomi.....	5
2.4 Patofizyoloji.....	7
2.5 Etiyoloji.....	9
2.6 Klinik Bulgular	11
2.7 Tanı	13
2.8 Tedavi	20
2.9 İskemi modifiye albumin (İMA).....	21
2.10 İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein (İFABP)	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 Deney protokolü.....	24
3.2 Örneklerin Saklanması.....	27
3.3 Örneklerin Değerlendirilmesi	27
3.3.1 Biyokimyasal Değerlendirme.....	27
3.3.2 Histopatolojik Değerlendirme	28
3.3.3 İstatistiksel Değerlendirme	28
4. BULGULAR	30
4.1 Biyokimyasal belirteçler:	30
4.2 İskemi modifiye albumin düzeylerinin diğer belirteçlerle ilişkisi	34
4.3 Histopatolojik değerlendirme.....	35
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ	45

7. ÖZET.....	47
8. ABSTRACT.....	48
9. KAYNAKLAR.....	49
10. TEŞEKKÜR.....	54

TABLolar

Tablo 1: Tıkanma mekanizmasına göre intestinal iskemi sınıflandırması	4
Tablo 2: AGA intestinal iskemi sınıflandırması.....	4
Tablo 3: Akut mezenterik iskemi risk faktörleri	10
Tablo 4: Ortalama serum İMA düzeyleri (ABSU)	30
Tablo 5: Ortalama serum İFABP düzeyleri (ng/ml).....	31
Tablo 6: Ortalama serum İL-6 düzeyleri (pg/ml)	32
Tablo 7: Ortalama serum fosfat düzeyleri (mg/dl)	33

GRAFİKLER

Grafik 1: Serum İMA düzeylerinin zamanla değişimi	30
Grafik 2: Serum İFABP düzeylerinin zamanla değişimi.....	31
Grafik 3: Serum İL-6 düzeylerinin zamanla değişimi	32
Grafik 4: Serum fosfat düzeylerinin zamanla değişimi	33
Grafik 5: İskemi grubunda serum İMA ve İL-6 düzeyleri arasındaki ilişki.....	34
Grafik 6: İskemi grubunda serum İMA ve fosfat düzeyleri arasındaki ilişki.....	35

ŞEKİLLER

Şekil 1: Abdominal aorta ve dalları.....	6
Şekil 2: Bağırsak arteriyel dolaşımını sağlayan abdominal aortanın 3 dalı.....	6
Şekil 3: Akut mezenterik iskeminin patofizyolojisi	9

RESİMLER

Resim 1: Akut mezenterik iskemili hastada düz karın grafisinde parmak izi bulgusu	14
Resim 2: Direk karın grafisinde pnömatozis intestinalis.....	14
Resim 3: Embolik ince barsak infarktüsülü hastanın kontrastsız BT görüntüleri	16
Resim 4: Konvansiyonel BT incelemesinde ileal anslardaki duvar kalınlığı artımı	16
Resim 5: Multi dedektör BT’de süperior mezenterik arterin normal görüntüsü	17
Resim 6: Multi dedektör BT’de mezenterik kitle.....	17
Resim 7: İnce bağırsak anslarının ve duvarlarının segmental kalınlaşması	18
Resim 8: 4 gün sonraki görüntülemelerde pnömatozis intestinalis görüntüsü	18
Resim 9: Süperior mezenterik arterde trombus ve çölyak arterde ciddi stenoz	19
Resim 10: Operasyon öncesi anestezi uygulanmış ve karın tüyleri tıraş edilmiş denek	25
Resim 11: Orta hat insizyonu ile süperior mezenterik arter ekplorasyonu.....	26
Resim 12: Süperior mezenterik arterin bağlanması (1).....	26
Resim 13: Süperior mezenterik arterin bağlanması (2).....	27
Resim 14: İskemik bağırsak makroskopik görünüm.	36
Resim 15: İntestinal doku örneklerinde villuslarda ülserasyon, lamina propriada dilate kapiller.....	36
Resim 16: İntestinal doku örneklerinde lamina propriada düzensizlik, hemoraji ve ülserasyon	37

KISALTMALAR

AGA: Amerikan Gastroenteroloji Derneği

İMA: İskemi modifiye albumin

İFABP: İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein (intestinal fatty acid binding protein)

FABP: Yağ asidi bağlayıcı protein (fatty acid binding protein)

İL-6: İnterlökin-6

BT: Bilgisayarlı tomografi

DTT: Dithiothreitol

ABSU: Absorbans ünitesi

H&E: Hematoksilen - Eozin

1. GİRİŞ

İntestinal iskemi, %90'lara varan mortalite oranıyla ölümcül bir abdominal acildir. Akut mezenterik iskemiden şüphe edilen hastalarda semptomlar ve fizik muayene bulguları genellikle silik olmakta ve radyolojik değişiklikler erken evrede tanı koyduramamaktadır.

Akut mezenterik iskemi, ortalama yaşam süresinin ve genel popülasyonun yaş ortalamasının artması ile acil servislerde daha sık görülmeye başlanmıştır. İntestinal iskemi süresi uzadıkça hastalığın prognozu daha kötü olmaktadır. Klinik olarak zamanla yarışılan akut mezenterik iskeminin tanısının konulabilmesi için, kan gibi kolay elde edilebilir bir örnekten çalışılabilecek spesifik, sensitif, ucuz ve hızlı sonuç alınabilecek bir biyokimyasal belirtecin tespit edilmesi önemlidir. Etkin bir biyokimyasal belirtecin klinik kullanıma girmesiyle mortalitede sağlanacak azalmanın yanı sıra daha pahalı, daha zahmetli ve hastalara daha fazla zaman kaybettirecek tetkiklerin kullanımına gerek kalmayacaktır.

Akut mezenterik iskemi patofizyolojisinin tespit edilmesi, laboratuvar testleri ve klinik sonuçlar açısından fazla bir gelişmeye sebep olamamıştır. Şimdiye kadar intestinal iskemi tanısı için çeşitli biyokimyasal belirteçlerle çalışmalar yapılmış olsa da, bu belirteçlerin sensitif ve spesifikliğı ile ilgili bilgiler halen yetersizdir. Değişik çalışmalarda her belirteç için değişik sensitivite ve spesifite oranları tespit edilmiş olmakla beraber, belirteçlerin klinik kullanımı konusunda bir fikir birliğine ulaşılamamıştır.

İskemik durumlarda insan serum albumininin metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bu azalma ölçülebilmektedir. Bu ölçüm iskemi modifiye albumin (İMA) olarak tanımlanmıştır. İMA, son yıllarda akut koroner sendrom, pulmoner emboli, serebrovasküler olaylar, derin ven trombozu gibi iskemik durumların tanısında kullanılmaya başlanan yeni bir belirteçtir. İMA'nın akut mezenterik iskemi tanısında kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalar ümit vaat edici bir belirteçle ilgili ilk çalışmalar gibi görünmektedir.

İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein (İFABP), sadece ince ve kalın bağırsak mukozasında, mide epitel hücrelerinde bulunan intraselüler bir proteindir. İFABP, bu hücrelerin hasarından sonra plazma ve idrarda tespit edilmektedir. Bu intraselüler proteinin kanda veya idrarda yüksekliğinin tespiti, hücre hasarını mukozaya seviyesinde iken yakalayabilme açısından önemli olabilir.

İnterlökin-6 (İL-6) bir proinflamatuvar sitokindir. Akut mezenterik iskemide sistemik inflamatuvar cevabın bir parçası olarak klinik öneme sahiptir. Yüksek sitokin

düzeylerinin, özellikle İL-6'nın yüksek düzeylerinin, iskemik hasar seviyesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serum İL-6 yüksekliği tespit edilen mezenter iskemi hastalarında, çoklu organ yetmezliğine gidiş oranının daha fazla olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

Akut mezenterik iskemide hücre içi fosfatın dolaşıma salınması sebebiyle, mezenter arter oklüzyonunun hemen sonrasında serum fosfat seviyeleri de artmaya başlamaktadır.

Bu çalışmada, tavşan akut mezenterik iskemi modeli kullanılarak akut mezenterik iskemi erken tanısı için serum İMA, İFABP, İL-6 ve fosfat düzeylerinin etkinliğinin ortaya konması hedeflenmiştir. Ayrıca bu deneysel çalışmada, söz konusu dört belirtecin zamana karşı değişiklikleri ve birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesi de amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Mezenterik iskemi oklüzyon, vazospazm veya hipoperfüzyon nedeniyle intestinal kan akımında oluşan ani azalmadır (1,2).

Mezenterik iskemi ilk olarak 15. yüzyılda Antonio Benivieni tarafından tanımlanmıştır. Akut mezenterik iskemide gangrenöz bağırsağın rezeke edildiği ilk başarılı cerrahi 1895 yılında ve ilk başarılı embolektomi 1957 yılında yapılmıştır. 1960'larda heparin infüzyonu ve gerekli vakalarda bağırsak rezeksiyonu kombinasyonu standart tedavi haline gelmiştir. 1970'lerde anjiyografinin kullanıma girmesiyle beraber intra-arteryel papaverin infüzyonu hastaların prognozunu daha da iyileştirmiştir (1,3).

Mezenterik iskemi, acil servislerde diğer karın ağrısı sebeplerine göre daha az tespit edilen, ancak yüksek mortalite oranları nedeniyle de hızlı tanı konulması klinik önem arz eden bir hastalıktır. Silik ve spesifik olmayan klinik bulguları ve tanısal testlerin sınırlı olması nedeniyle, tanı konulması hastalığın seyrindeki en önemli basamaktır. İlerleyen radyolojik ve cerrahi tekniklere rağmen, akut mezenterik iskemi halen tedavi başarısı düşük ve yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır (4-6).

2.1 Epidemiyoloji

Günümüzde akut mezenterik iskeminin toplam prevalansı tüm hastane başvurularının %0.1'i kadardır. Mezenterik venöz trombozun gerçek prevalansı, çoğu vakada silik semptomların olması ve vakaların spontan iyileşme oranlarının yüksek olması nedeniyle bilinmemektedir (2). Akut mezenterik iskemi, tüm gastrointestinal hastalıkların %1-2'sini oluşturmasına rağmen son yıllarda popülasyonların yaş ortalamasının artmasıyla insidansı artan bir hastalıktır (7).

Akut mezenterik iskeminin tüm sebepler göz önüne alındığında mortalite oranı yaklaşık %71'dir. Çalışmalarda mortalite oranlarının %59 ile %93 arasında değiştiği bildirilmektedir (2,7,8). İntestinal infarkt ve peritonit gelişmeden önce tanı konulması, hasta sağ kalımını etkileyen en önemli faktördür (2,8). Süperior mezenterik arter embolisi tespit edilen 21 hastanın yer aldığı bir vaka serisinde, bağırsak canlılığı semptomların başlangıcından sonraki ilk 12 saat içinde tanı konan hastalarda %100 sağlanırken, 12-24 saat aralığında tanı konan hastalarda %56 ve 24 saatten daha uzun sürede tanı konan hastalarda ise %18 sağlanabilmiştir (9). Bir başka çalışmada, 24 saat anjiyografinin yapılabildiği bir merkezde mortalite oranı yaklaşık %70 olarak bildirilmiştir (10).

Retrospektif çalışmalarda akut mezenterik iskemi; konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, miyokard enfarktüsü, hipovolemi, hipotansiyon veya sepsis gibi risk faktörleri taşıyan 50 yaş üzeri popülasyonun hastalığı olarak tanımlanmıştır (8,11). Ancak akut mezenterik iskemi atağı, atriyal fibrilasyon veya mezenterik venöz tromboz için risk faktörü taşıyan daha genç kişilerde de görülebilmektedir (11).

Yapılan çalışmalarda akut mezenterik iskemi için cinsiyetler arası fark tespit edilmemiştir (7).

2.2 Sınıflandırma

İntestinal iskeminin sınıflandırması konusunda literatürde bir fikir birliği yoktur. Bazı yazarlar intestinal iskemiye tıkanan damar mekanizmasına göre sınıflandırırken (Tablo 1), bazıları hastalığın sürecine göre akut ve kronik olarak sınıflandırmaktadırlar (7).

Tablo 1: Tıkanma mekanizmasına göre intestinal iskemi sınıflandırması

<p>1. Oklüzif intestinal iskemi</p> <ul style="list-style-type: none">a. Arteriyel oklüzyon (trombüs ve emboli)<ul style="list-style-type: none">1. Akut iskemi2. Kronik iskemib. İskemik kolitc. Venöz oklüzyon <p>2. Nonoklüzif intestinal iskemi</p>

Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) 2000 yılında, intestinal iskemiye klinik özelliklerine göre üçe ayıran bir sınıflandırma yapmıştır (Tablo 2) (8).

Tablo 2: AGA intestinal iskemi sınıflandırması

<p>1. Akut mezenterik iskemi</p> <ul style="list-style-type: none">a. Majör arteriyel oklüzyonb. Minör arteriyel oklüzyonc. Majör embolid. Mezenterik venöz tromboze. Splanknik vazokonstrüksiyon (nonoklüzif mezenterik iskemi) <p>2. Kronik mezenterik iskemi veya intestinal anjina</p> <p>3. İskemik kolit</p>

2.3 Anatomi

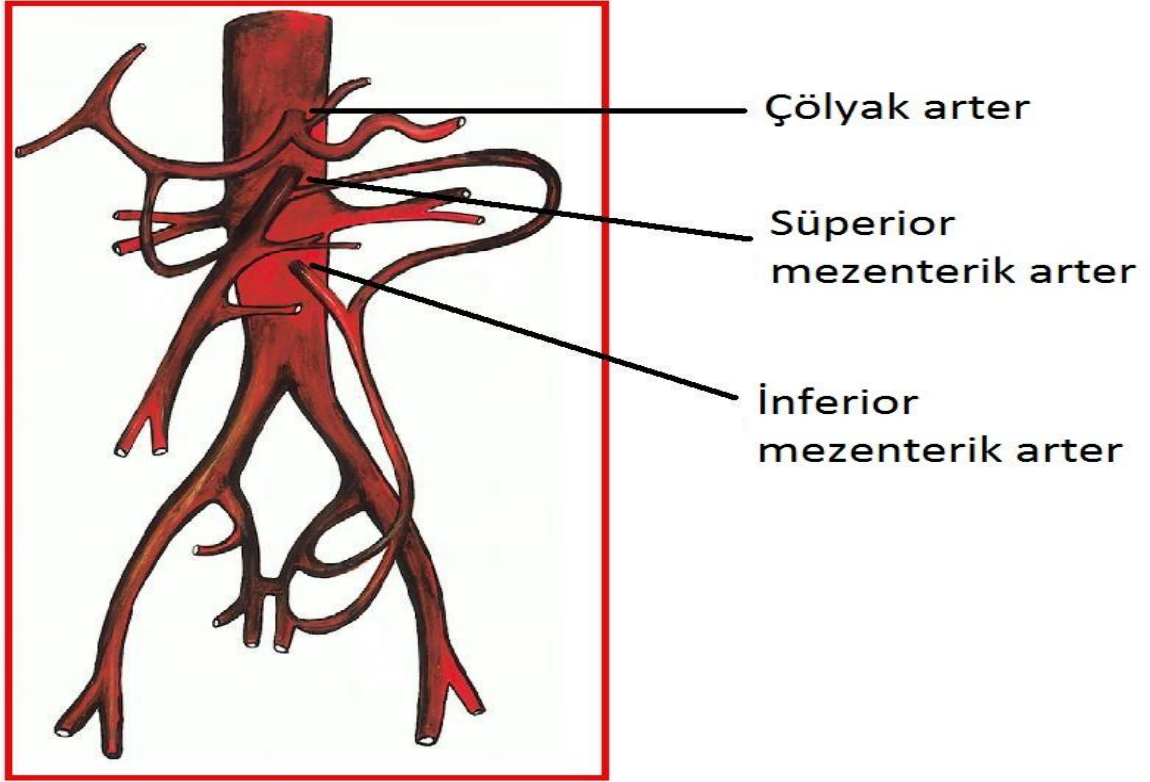
Bireyler arasında önemli derecede farklılıklar göstermesine karşın, özofagus proksimali ve rektum distali dışındaki sindirim kanalının arteriyel kan dolaşımı çölyak arter, süperior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter yoluyla sağlanır (12).

Çölyak arter; 12. torakal vertebra hizasında, aortanın ön yüzünden dikey olarak ayrılan, kalın bir arterdir. Çölyak arter özofagusun 1/3 alt kısmından başlayıp duodenum ikinci kıta ortalarına kadar olan ön bağırsak bölümünün, hepatobiliyer sistemin ve dalağın perfüzyonundan sorumludur (Şekil 1,2). Çölyak arterin büyük çaplı bir arter olması ve aortadan 90°'lik dik açıyla ayrılması ve dalları arasındaki fazla sayıdaki anastomoz nedeniyle, midenin iskemik hastalığı yok denecek kadar azdır (12,13).

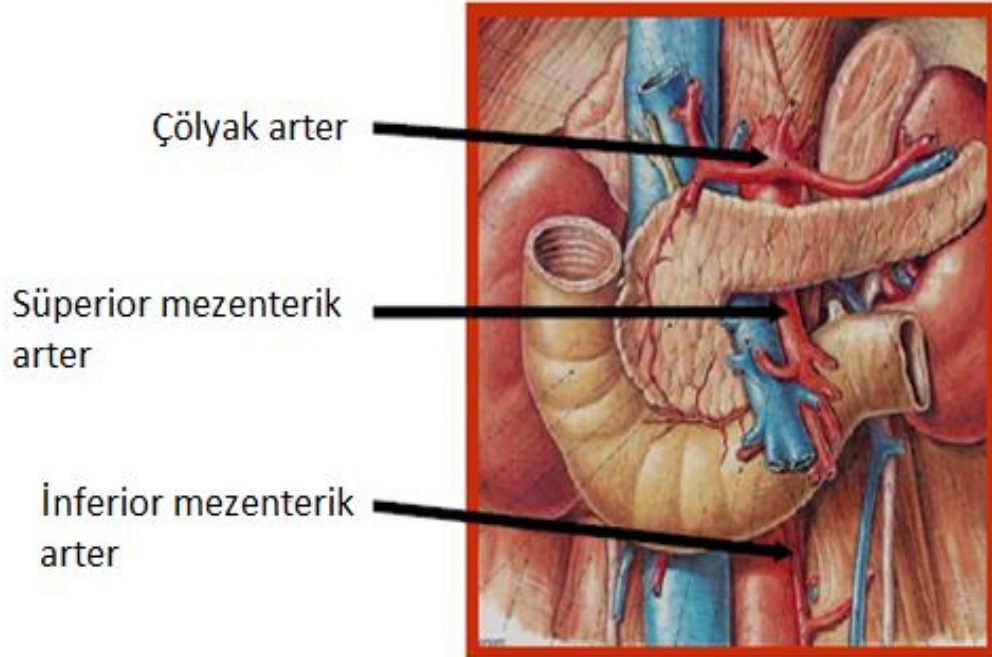
Süperior mezenterik arter, 1. lomber vertebra hizasında çölyak arterin 1 cm distalinden, aortanın ön yüzünden, 45°'lik bir açıyla çıkar ve mezenter yaprakları arasında sağ fossa iliakaya kadar iner ve çapı giderek daralır. Süperior mezenterik arter, duodenumun ikinci kıtasından başlayıp transvers kolonun distal 1/3'üne kadar olan orta bağırsak bölümünün perfüzyonundan sorumludur (Şekil 1,2).

Inferior mezenterik arter, 3. lomber vertebra hizasında, süperior mezenterik arterin 5 cm kadar distalinde, aorta bifurkasyonunun 3-4 cm kadar üstünde aortadan ayrılır. Distal transvers kolondan başlayıp splenik fleksura, inen kolon, sigmoid ve rektumu içine alan arka bağırsak bölümünün arteriyel dolaşımından sorumludur. Inferior mezenterik arter, üç ana arterin en ince olanıdır (Şekil 1,2).

Kollateral dolaşım, mezenterik damarların tıkanması durumunda intestinal iskemiye karşı koruyucu bir rol üstlenir. Bir mezenterik arter tıkanığında, tıkanıklığın distalinde oluşan arteriyel hipotansiyona yanıt olarak, mevcut kollateral damarlar hemen açılırlar. Distaldeki basınç sistemik basınçtan düşük olduğu sürece bu kollaterallerdeki kan akımı artarak devam eder (12,13).



Şekil 1: Abdominal aorta ve dalları (Cognet F, Salem DB, Dransart M, et al. Chronic mesenteric ischemia: Imaging and percutaneous treatment. RadioGraphics 2002;22:863-79.)



Şekil 2: Bağırsak arteryel dolaşımını sağlayan abdominal aortanın 3 dalı (Ferner H, Staubesand J. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası 1985;2:131.)

2.4 Patofizyoloji

Mezenterik kan akımı üç yolla kontrol edilir:

a) *İntrinsik kontrol*: Bağırsağın kan akımı ile oksijen ihtiyacını karşılamak için, doku oksijenizasyon ve arterioller transmural basınç değişikliklerine cevap olarak gelişen kontrol mekanizmasıdır.

b) *Nörolojik kontrol*: Splanknik sinirlerden çıkan sempatik uyarılarla, mezenterik arter ve arteriollerde vazokonstrüksiyon oluşmasıdır.

c) *Hümorale kontrol*: Alfa adrenerjik ajanlar, dijital preparatları, anjiotensin-II, vazopressin ve prostaglandin-F₂ ile vazokonstrüksiyon ve beta adrenerjik ajanlar, prostaglandin-E₁, kolesistokinin, gastrin ve glukagon ile vazodilatasyon oluşmasıdır (13).

Bağırsaklar, kardiyak debinin istirahatte %20'sini, yemek sonrası ise %35'ini alır. Bağırsağa gelen kanın %70'i mukozaya gider (7). Normal intestinal dolaşım, birkaç saat süren düşük kan akımı ve perfüzyon basıncında bile tekrar sağlanabilir. Çünkü açlık durumunda, perfüzyon için mezenterik kapillerin sadece %20-25'i açık haldedir. İntestinal iskemi başlar başlamaz diğer geri kalan kapillerler fonksiyonel hale gelir (7,13).

Orta derecede iskemide, iskemik dokunun oksijen alım kapasitesi artar ve böylelikle bozulmuş oksijenizasyon kompanse edilir. Halbuki 100 gr doku için kan akımı 30 ml/dakika'nın ya da sistemik kan basıncı 40-70 mmHg'nın altına düşerse, oksijen alımı yalnızca akıma bağlı hale gelir. Bağırsağın orta derecede iskemisinde bile, obstrüktif kolitte olduğu gibi gerilen bağırsak duvarının sebep olduğu kan akımındaki azalmaya bağlı geri dönüşümsüz iskemi gelişebilir (7).

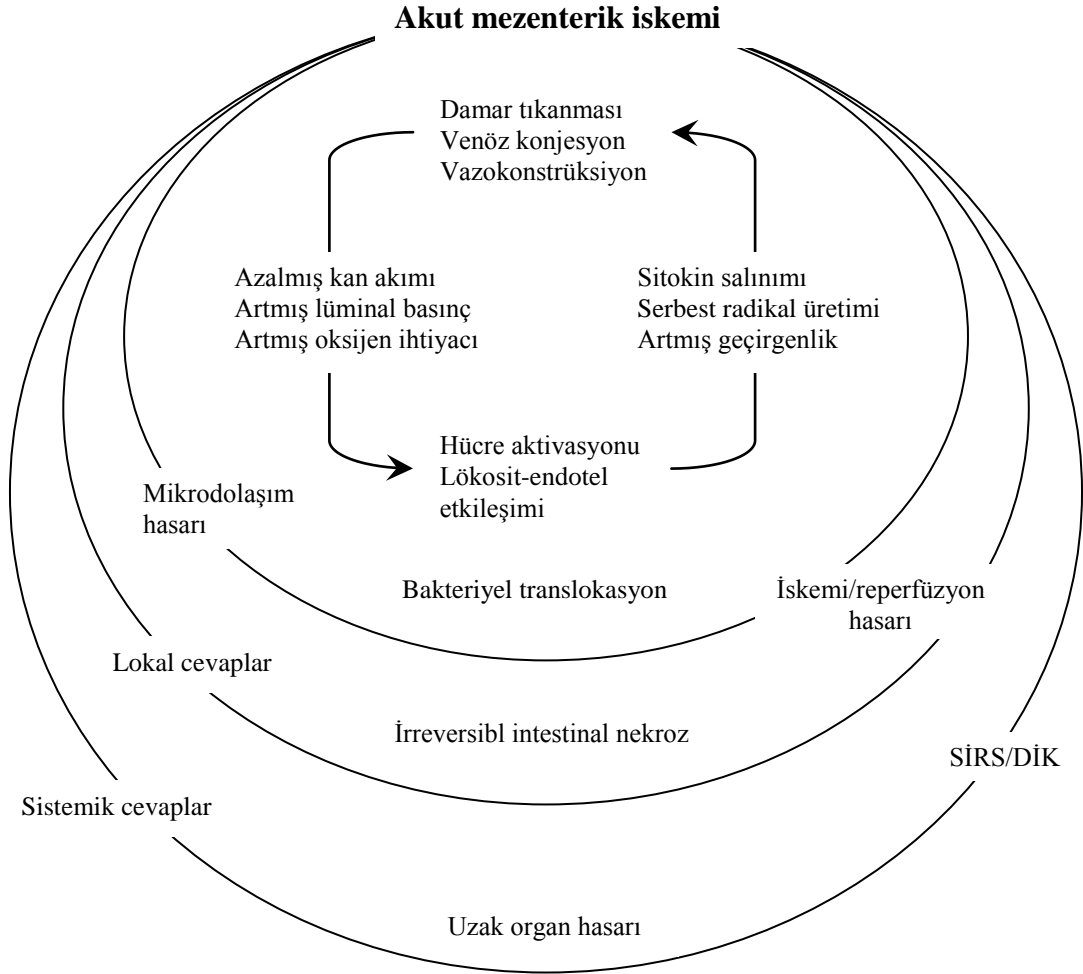
Mezenterik damarların kan akımındaki ani yetersizlik sonucu, bağırsakta akut iskemi gelişmektedir. Arteriyel spazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma iskemiyi başlatır. Tıkanmanın distalindeki bağırsak kanlanması, lokal ve hümorale faktörlerle 1 ila 6 saatlik kritik bir süre için idame ettirilebilir. İlginç olarak bağırsaklar, mezenterik kan akımında oluşabilecek %75 oranında azalmaya, 12 saat süreyle hasara uğramadan direnebilir (2,14). Tıkanma devam eder ve bu kritik süre aşılsa bağırsakların perfüzyon basıncı daha da düşer. Bu süreden sonra tıkanıklık ortadan kaldırılsa bile refleks vazokonstrüksiyona bağlı olarak, ilerleyici bir iskemi gelişir. İlk olarak epitel disfonksiyonu sebebiyle kapiller permeabilite artar. Kan akımı kritik bir düzeyin altına indiğinde ise mukozadan serozaya doğru ilerleyen hücre ölümü süreci başlar, ilk önce villüs tepelerindeki epitel hücreleri lümeneye dökülür ve daha sonra da

oluşan mukozal nekroz ülserasyona dönüşür. İskemi devam ettiğinde, submukoza ve muskularis proprianın infarktı transmural nekrozla sonuçlanır. Bu aşamada bağırsak artık canlılığını yitirmiştir. Ancak iskemik olay erken aşamada geriye döndürülebilirse, epitel rejenerer olur ve bağırsak yapısal ve işlevsel olarak normale dönebilir (12,15).

Akut mezenterik iskeminin klinik bulguları; perfüzyonu bozulan bölge, mikrosirkülasyonun bozulmasıyla tetiklenen sistemik inflamatuvar cevaplar ve reperfüzyon hasarından kaynaklanır (16).

Hücresel düzeyde iskemi; mitokondri disfonksiyonuna, iyon taşıma regülasyonunda bozulmaya ve intraselüler asidoza neden olur. Membran geçirgenliğindeki değişimler ve serbest radikaller ile parçalayıcı enzimlerin salınımı hücre ölümüne ve nekroza sebep olur (16,17). İskemik dokuda nötrofil, endotel, monosit ve plateletler gibi pek çok hücre aktif hale geçer. Tümör nekrozis faktör, interlökinler, platelet aktive edici faktör ve lökotrienler gibi pek çok proinflamatuvar maddeler salınır. Sonuç olarak reperfüzyon hasarı; lökosit adhezyonu, platelet agregasyonu ve nitrik oksit üretimindeki bozulmaya bağlıdır (18). Aktive olmuş nötrofillerden süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^-) gibi reaktif oksijen metabolitleri ile nötrofil enzimleri salınır ve bu maddeler çevre dokularda ilerleyici hasara yol açarlar (16).

İskemi/reperfüzyon hasarı, başlangıç hipoksi atağı ve akımın yeniden sağlanması sonrası ortaya çıkan reperfüzyon hasarından oluşur (19). Reaktif oksijen metabolitleri, nötrofil enzimleri ve proinflamatuvar maddeler dolaşıma katılarak uzak organ hasarlarını tetikler. Ayrıca, iskemi sırasında ortaya çıkan kapiller geçirgenliğin aşırı artışına bağlı olarak reperfüzyon, etkilenen organlarda şişmeye neden olur (16). Sonuçta, intestinal mikro damarların hasarlanması ve intestinal mukozal bariyerlerin bozulması, su ve bakterilerin bağırsak lümeninden kaçışının önemli bir sebebi olup, bu süreç endotoksemi ve bakteriyemi ile sonuçlanır. Bu mekanizmayla ortaya çıkan multi organ yetmezliği karaciğer, kalp, böbrekler ve akciğerleri tutar. Mezenterik iskemi/reperfüzyonunda görülen akut akciğer ödemi yine akciğer mikrovasküler geçirgenlik artışı ve düz kas disfonksiyonu kaynaklıdır (Şekil 3) (16,20,21).



Şekil 3: Akut mezenterik iskeminin patofizyolojisi (Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. Surg Today 2005;35:185-95.)

2.5 Etiyoloji

Akut mezenterik iskemi, dört patofizyolojik mekanizma ile ortaya çıkar:

a) *Arteriyel emboli*: Emboli kaynağı genellikle kalptir ve olguların %50'sinde etkilenen damar superior mezenterik arterdir. Tıkanıklık genelde damarın orta veya distal bifürkasyon noktalarında oluşur.

b) *Arteriyel tromboz*: Mezenterik arterlerde aterosklerotik plakların rüptürü ile ortaya çıkar. Tıkanma bölgesi genelde damarın başlangıç noktasıdır. Hastalar aterosklerotik plağın yavaş gelişmesi ve kollaterallerin oluşması nedeniyle majör visseral arter tıkanıklıklarını bile tolere edebilirler. Hastaların yaklaşık %75'inde, mezenterik iskemi atağı öncesinde kronik mezenterik iskemi öyküsü mevcuttur. Etkilenen bağırsak alanı embolide etkilenen alandan daha fazladır.

c) *Splanknik vazokonstriksiyon (nonoklüzif mezenterik iskemi)*: Israrıcı hipoperfüzyon durumunun sonucu olarak, mezenterik veya diğer visseral arterlerin diffüz vazospazmı sebebiyle ortaya çıkar. Daha büyük arterlerde pulsatil kan akımı devam ettiği için vasküler oklüzyon genellikle gösterilemez. Vazospazma neden olabilecek birçok faktör mevcuttur (Tablo 3).

d) *Venöz tromboz*: Hastaların %90'unda süperior mezenterik ven tutulur. Bozulmuş venöz dönüş bağırsak duvarında interstisyel şişmeye ve arteryel kan akımında bozulma ile nekroza yol açar.

Akut mezenterik iskemi olgularının %50'sinde arteryel emboli, %25-30'unda arteryel tromboz, %20'sinde nonoklüzif mezenterik iskemi ve %10'unda da venöz tromboz mevcuttur (5,16).

Oklüzyon tipine göre akut mezenterik iskemi risk faktörleri bazı farklılıklar sergilemektedir (Tablo 3).

Tablo 3: Akut mezenterik iskemi risk faktörleri

Oklüzyon tipi	Risk faktörleri
Arteryel emboli (%50)	<ul style="list-style-type: none">• Atriyal fibrilasyon• Miyokard diskinezisi• Geçirilmiş miyokard enfarktüsü• Kalp yetmezliği• Kapak hastalıkları, prostatik kapak• Kardiyoversiyon• Arter embolisi öyküsü
Arteryel tromboz (%20-25)	<ul style="list-style-type: none">• Yaygın ateroskleroz• Diyabet• Hipertansiyon• Hiperkolesterolemi• Hiperkoagülasyon• Vaskülitler• Aort anevrizması• Aort diseksiyonu

Tablo 3 devamı: Akut mezenterik iskemi risk faktörleri

Oklüzyon tipi	Risk faktörleri
Nonoklüzif iskemi (%20)	<ul style="list-style-type: none">• Düşük akım durumları (kalp yetmezliği, şok, hipovolemi, sepsis...)• Splanknik vazokonstrüksiyon (vazopressörler, kokain, ergotlar, dijitaler...)
Venöz tromboz (%10)	<ul style="list-style-type: none">• Hiperkoagülasyon• İnflamatuar durumlar (pankreatit, divertikülit)• Travma• Karaciğer yetmezliği• Böbrek yetmezliği• Portal hipertansiyon• Malignensi• Oral kontraseptif kullanımı

2.6 Klinik Bulgular

Akut mezenterik iskemi tanısını koymak hastaların silik semptomları nedeniyle zor olabilir. Mezenterik iskeminin oluş mekanizmasına göre hastaların belirti ve bulguları çok farklı seyir izler (2,11,22).

Akut arteryel emboli, tüm mezenterik iskemi tipleri içinde en ağırlı olanı ve en ani klinik bulgu verenidir. Bu şiddetli ağrı, oklüzyonun ani gelişmesi ve ek kollateral dolaşımın oluşturulamamasına bağlıdır. Sıklıkla kusma ve ishal gözlenir. Bu hastaların öyküsünde yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya bu hastalarda başka bir emboli kaynağı sıklıkla mevcuttur (2,9,23).

Tromboza bağlı akut mezenterik iskemi kliniğinde, hastaların yaklaşık yarısında daha önceki döneme ait abdominal anjina öyküsü vardır. Abdominal anjina yemekten hemen sonra başlayan ve 3 saate kadar sürebilen postprandiyal karın ağrısı ile karakterize olan bir sendromdur. Bu hastalarda kilo kaybı, yiyecekte korkma, erken doyumluk hissi ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler görülebilir. Arteryel trombozun neden olduğu akut mezenterik iskemi vakalarında, arteryel oklüzyon daha yavaş gelişir ve bu hastaların daha iyi kollateral dolaşımaları vardır. Bağırsak canlılığı diğer oklüzyon tiplerine göre daha iyi korunmuş olup, buna bağlı olarak klinik bulgular akut arteryel embolilere göre daha

hafiftir. Hastalardan, ateroskleroz veya daha önce geçirilmiş aorta yönelik operasyon öyküsü alınabilir (2,22).

Nonoklüzif mezenterik iskemi kardiyak debideki uzun süreli azalma ile ilişkilidir. Kardiyak debinin azalmasına akut miyokard enfarktüsü, sepsis, hipovolemi gibi durumlar sebep olabilir. Hastaların kullanıldığı kokain, ergotlar, dijitaler, vazokonstrüktör ajanlar sorgulanmalıdır. Hastalar, genellikle prodrom halsizlik ve abdominal huzursuzluk hissi tarifler. İnfarkt oluşuktan sonra kusmanın eşlik ettiği ve giderek artan bir karın ağrısı ortaya çıkar. Hastalar hipovolemik ve taşikardik hale gelir ve ardından da cıvık, kanlı ishal gözlenir (24).

Mezenterik venöz tromboz, diğer akut mezenterik iskemi tiplerine göre daha genç yaştaki insanlarda görülür. Karın ağrısı ya akut ya da subakut başlangıçlıdır. Klinik genel olarak iskeminin başlangıcından sonra uzun sürede kötüleşir. Hastaların öyküsünde hiperkoagülabilitate, oral kontraseptif kullanımı veya derin ven trombozu vardır (2,25).

Akut mezenterik iskemide, iskemi hangi mekanizmayla ortaya çıkarsa çıkırsın tıkanıklık oluşuktan sonra, tıkanmanın distalindeki bağırsak kanlanması 1 ila 6 saatlik kritik bir süre için lokal ve hümorale faktörlerle idame ettirilebilir. Tipik olarak klinik tablo; periumblikal bölgede, ani olarak başlayan, kramp şeklindeki şiddetli karın ağrısı ile karakterizedir. İskeminin ilerlemesi ile ağrı devamlı hale gelir. Akut mezenterik iskemide, karın ağrısı genellikle opioid analjeziklere bile dirençlidir. Karın ağrısına bulantı ve kusma eşlik edebilir. İskeminin ilk döneminde batında distansiyon yoktur ve bağırsak sesleri aktiftir. Batında defans ve rebound bulguları negatiftir (26). İskemi ilerledikçe 8. saatten sonra, doku ölümü mukozadan submukozaya doğru ilerler ve doku ölümü bağırsağın tüm katlarına yayıldıkça periton irritasyon bulguları belirgin hale gelir. Batında distansiyon belirir ve hassasiyet, defans ile rebound bulguları ortaya çıkar. Bağırsak sesleri giderek azalır ve ilerleyen dönemlerde bağırsak sesleri duyulmaz. Rektal kanama, kanlı kusma, kanlı nazogastrik içerik ve gaz gaita çıkaramama görülür (2,27). İskeminin başlangıcından 12-24 saat sonra, nekroz ilerleyerek transmural hale gelir ve peritonit bulgularının ortaya çıktığı bu devrede artık prognoz çok kötüleşir ve bu bulgular tedavi için en değerli olan erken devrenin kaçırıldığına işaret eder. Doku ölümü nedeniyle hastanın solunumunda dışkımsı bir koku duyulabilir (13,28).

2.7 Tanı

Akut mezenterik iskemi, tanısı en zor konulabilen hastalıklardan biridir. Özellikle sebebi belirlenemeyen karın ağrısı ve altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda mezenterik iskemi mutlaka akla getirilmelidir. Fizik muayene ile uyumlu olmayan karın ağrısının varlığı, akut mezenterik iskemi için bir ipucu olarak değerlendirilmelidir (8). 1979-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada intestinal iskemi tanısıyla operasyona alınan 64 hastanın sadece 12'sine anjiyografi, 14'üne ise bilgisayarlı tomografi ile operasyon öncesi tanı konulabilmiştir. 38 hastaya ise akut mezenterik iskemi tanısı ancak operasyon esnasında konulmuştur. Sonuçta, tanı koyma ve hastayı operasyona almada ortaya çıkan gecikmeler, %67 gibi yüksek mortalite oranına neden olmuştur (29).

Akut mezenterik iskemide hastalıktan şüphe edilerek hastalara erken tanı konulması ve hastaların olabildiğince erken operasyona alınması sağ kalımı etkileyen en önemli faktörlerdir. Ancak erken dönemde hastalara tanı koyulmasını sağlayacak, spesifik bir tanı yöntemi henüz mevcut değildir (2).

2.7.1 Laboratuvar testleri

Akut mezenterik iskemide en yaygın laboratuvar değişiklikleri hemokonsantrasyon, lökositoz, yüksek anyon açığı ve yüksek laktat düzeylerinin eşlik ettiği metabolik asidozdur. Serum amilaz, lipaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz ve kreatinin fosfokinaz yükseklikleri de, sıklıkla mezenterik iskemi tanısı alan vakalarda tespit edilmekle beraber bu tetkikler akut mezenterik iskemi için yeterince sensitif ve spesifik değildir. Hiperfosfatemide ve hiperkalemi genellikle geç dönem bulguları olup, bağırsak infarktı ile ilişkilidir (5).

20 çalışmada yer alan, 18 farklı biyokimyasal belirtecin gözden geçirildiği bir derlemede; D-laktat, glutation S-transferaz ve İFABP gibi yeni belirteçlerin akut mezenterik iskemi tanısında diğer belirteçlere göre daha doğru sonuçlar verdiği bildirilmiştir (30).

Biyokimyasal belirteçler ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmaların ortak sonucu, zamanla yarışılan akut mezenterik iskemide; sağ kalımı artıracak kadar erken tanı koydurucu gücü olan, yeterince sensitif ve spesifik bir belirtecin olmadığıdır. Akut mezenterik iskemi erken tanısında kullanılabilecek, optimum biyokimyasal belirteç; intestinal mukozadan salgılanan, karaciğerin ilk geçiş etkisinden kaçabilen ve periferik kanda tespit edilebilen bir belirteç olmalıdır. Son yıllarda bu düşünce temelinde, yeni

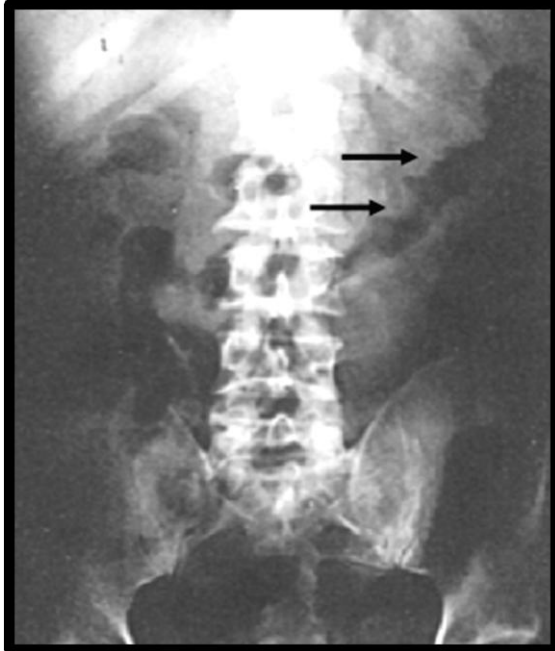
belirteçler ortaya koyabilmek amacıyla planlanan çalışmalara tüm dünyada ağırlık verilmektedir (30-32).

2.7.2 Direk grafiler

Direk karın grafilerinin akut mezenterik iskemisi tanısı konulmasındaki değeri çok azdır. Esas olarak direk karın grafileri; perforatör ülser, ince veya kalın bağırsak tıkanıklığı, safra kesesi taşları gibi karın ağrısının diğer sebeplerini dışlamak amacıyla çekilmelidir (5,8).

Direk grafilerde dilate bağırsak anslarının görülmesi genellikle nonspesifiktir (33). Hastaların %40'ından daha azında kalınlaşmış bağırsak duvarları, asidi düşündüren buzlu cam görünümü, submukozal ödem veya hemorajiyi düşündüren parmak izi belirtisi gözlenir (Resim 1). İnfarktın ilerlediği ileri dönemlerde, portal sistemde gaz ve bağırsak duvarlarında hava imajı (pnömatozis intestinalis) görülebilir (Resim 2) (7,16).

Akut mezenterik iskemisi şüphesi bulunan hastalarda, baryumlu grafilerin çekilmesi kontraendikedir. Bu tetkikler sırasında artan intralüminal basınç ve azalmış bağırsak duvarı perfüzyonu, bağırsak perforasyonu riskini ve bakteriyel translokasyonu artırır. Ayrıca bağırsakta kalan rezidüel baryum, tanıda kritik önem taşıyan bilgisayarlı tomografi ve anjiyografi bulgularını maskeleyebilir (16).



Resim 1: Akut mezenterik iskemili hastada düz karın grafisinde parmak izi bulgusu (Wolfe EL, Sprayregen S, Al CW. Radiology in intestinal ischemia. Surg Clin North Am 1992;72:108)



Resim 2: Direk karın grafisinde pnömatozis intestinalis (<http://www.ajronline.org/cgi/contentnw/full/188/6/1604/FIG3> son erişim tarihi 07.01.2010)

2.7.3 Ultrasonografi ve Doppler Ultrasonografi

Akut mezenterik iskemide, batin ultrasonografisinde tespit edilen bulgular genellikle spesifik değildir. Bu yüzden tanı sırasında ikinci seçenek tetkikler arasında yer alır. İskeminin ilerleyen evrelerinde bağırsak duvarında kalınlaşma (>5mm), peristaltizmin azalması, batin içinde serbest sıvı ve mezenterik venöz gaz tespit edilebilir (2).

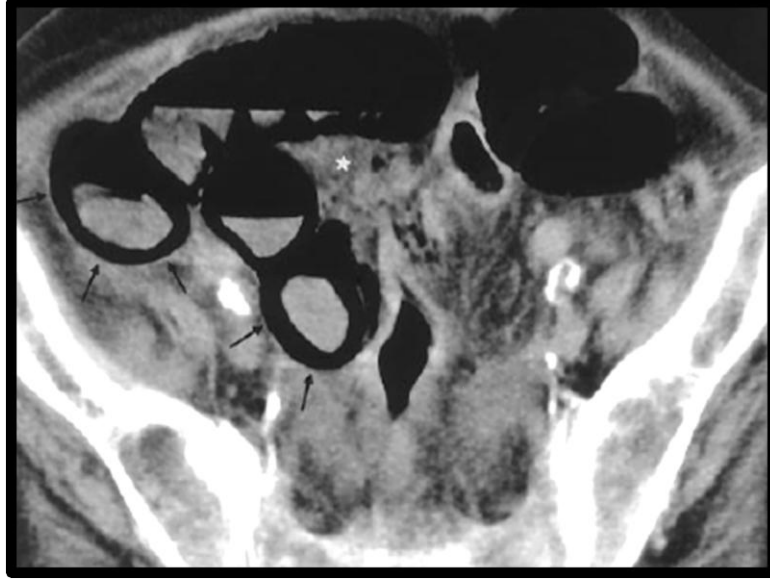
Mezenterik dupleks doppler ultrasonografi; doğruluğu yüksek oranda ultrasonografiyi yapan kişinin tecrübesine ve cihaz kalitesine bağlı olan, distansiyona uğramış bağırsak ansları arasında mezenterik damarların görüntülemesinde teknik zorlukla karşılaşılan ve sadece mezenterik damarlardaki kan akımının azalmasını görüntüleyebilen bir tetkiktir. Mezenterik dupleks doppler ultrasonografi, yükselmiş tepe sistolik velositeler yardımıyla süperior mezenterik ve çölyak arterlerdeki stenozu görüntüleyebilir. 275 cm/sn'den daha yüksek bir velosite %70'ten daha fazla stenozu, %92 sensitivite ve %99 spesifisite ile gösterebilir (34). Ancak büyük damarların distal kısmındaki tıkanıklıklarda ve nonoklüzif mezenterik iskemide, mezenterik dupleks doppler ultrasonografinin tanısal değeri çok zayıftır. Ayrıca bu teknikle arteryel stenozun gösterilmesi, bağırsak canlılığı hakkında bilgi vermeyeceği için mezenterik iskemi tanısı koymak için yeterli değildir (16).

2.7.4 Bilgisayarlı Tomografi

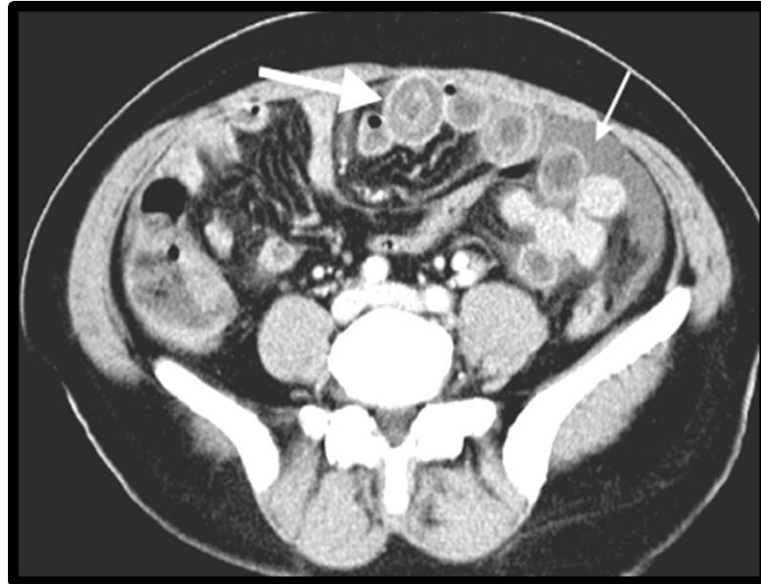
Bilgisayarlı tomografi (BT), hızlı görüntü elde edilebilen, noninvazif bir tetkik olduğu için son yıllarda ilk seçenek görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (16,35). BT hem oklüzyon, stenoz gibi vasküler patolojilerin hem de bağırsak iskemisini düşündürecek bulguların tespiti için yararlıdır. Ayrıca, akut karın ağrısı yapan diğer nedenlerin değerlendirilmesi için de iyi bir tetkiktir. Fakat mezenterik iskemi ve bağırsak infarktı için, tomografi bulguları patognomik değildir ve tomografi bulguları ile son tanı arasında direk korelasyon yoktur (16,36). Kontrastlı BT'nin mezenterik iskemi için sensitivitesi %64 ve spesifisitesi %92'dir (37). AGA'nın 2000 yılında yayınladığı derlemede, BT'nin akut mezenterik iskemi tanısında kullanımının sınırlı olduğu ve tomografik olarak mezenterik iskemiden yüksek şüphe edilen hastalara gecikilmeden anjiyografi yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (8). Bu kuralın geçerli olmadığı tek durum BT'nin %90 sensitif olduğu süperior mezenterik ven trombozu olarak belirtilmiştir (16).

Akut bağırsak iskemisindeki BT bulguları; homojen veya heterojen duvar kalınlaşması, dilatasyon, bağırsak duvarında anormal kontrast tutulumu olması veya

kontrast tutulumunun olmaması, mezenterik çizgilenme, vasküler dolgunluk, asit, pnömatozis intestinalis ve portal venöz gaz gibi çeşitli morfolojik değişikliklerden oluşur (Resim 3,4) (38).



Resim 3: Embolik transmural ince barsak infarktlı hastanın kontrastsız BT görüntülerinde çok sayıdaki nekrotik barsak ansında tüm barsak duvarını ikiye ayıran bant benzeri pnömatozis (siyah oklar) ve mezenterik yağlı dokuda mezenterik ödeme ait dansite artımı (yıldız) izlenmekte. (Wiesner W, Khurana B, Ji H, Ros PR. CT of Acute Bowel Ischemia. Radiology 2003;226:635-50).



Resim 4: Konvansiyonel BT incelemesinde ileal anslardaki duvar kalınlığı artımı (hedef görüntüsü), ödemli barsak duvarlarında hipokontrastlanma (büyük ok), batin içi serbest sıvı (küçük oklar) görülmekte. (Halaç N. Akut mezenterik iskemi tanısında rutin ve dinamik bifazik kontrastlı abdominal BT incelemeleri (Uzmanlık Tezi). Manisa:Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008).

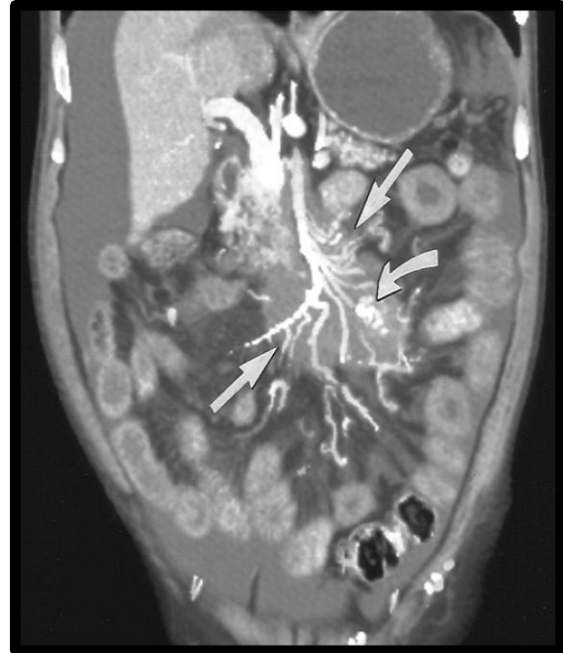
Multi dedektör bilgisayarlı tomografi, damarların çevre dokularla ilişkisini üç boyutlu olarak göstermesi ve doku perfüzyonu hakkında bilgi vermesi nedeniyle son yıllarda kullanıma girmiştir. Akut mezenterik iskemi tanısında %92-96 spesifisite ve %94-100 sensitiviteye sahiptir. %90 pozitif prediktif ve %98 negatif prediktif değer ile oldukça kullanışlı bir görüntüleme yöntemi olarak benimsenmiştir (39-41). Resim 5-8'de multi dedektör BT ile elde edilen değişik arter ve bağırsak görüntüleri yer almaktadır.

2.7.5 Manyetik rezonans görüntüleme ve Manyetik rezonans anjiyografi

Abdomenin manyetik rezonans görüntülemesi, son yıllarda hızla gelişen bir teknolojidir. Yakın gelecekte manyetik rezonans görüntüleme, multi dedektör BT'nin uzaysal rezolüsyonuna eşit ya da daha üstün görüntüler elde etme imkanı sağlayabilir. Ancak günümüzde mezenterik iskeminin radyolojik değerlendirilmesi aşamasında BT kullanımı, hızlı görüntü elde edilmesi ve üç boyutlu değerlendirmeye imkan tanınması nedeniyle daha ön plandadır. Mezenterik iskeminin tanısında manyetik rezonans görüntülemeye nadiren başvurulur (16).



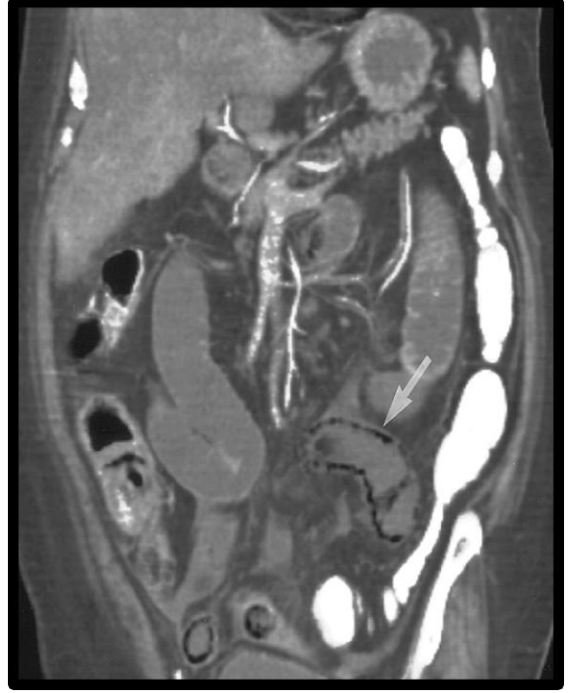
Resim 5: Multi dedektör BT'de superior mezenterik arterin normal görüntüsü. (Horton KM, Fishman EK. RadioGraphics 2001;21:1463-73.)



Resim 6: Multi dedektör BT'de mezenterik kitle (oklar). Bağırsak ansları dilate. (Horton KM, Fishman EK. Radio Graphics 2001;21:1463-73.)



Resim 7: Sol tarafta ince bağırsak anslarının ve duvarlarının segmental kalınlaşması (oklar). (Horton KM, Fishman EK. RadioGraphics 2001;21:1463-73.)



Resim 8: Aynı hastanın 4 gün sonraki görüntülemesinde pnömatozis intestinalis görüntüsü (ok). (Horton KM, Fishman EK. RadioGraphics 2001;21:1463-73.)

Manyetik rezonans anjiyografi ile çölyak, süperior mezenterik ve inferior mezenterik arter tıkanıklıkları belirlenmeye çalışılır. Günümüzde manyetik rezonans anjiyografi, konvansiyonel anjiyografi ile karşılaştırıldığında, akut mezenterik iskemide yavaş akımı veya distaldeki emboliyi görüntüleyememesi nedeniyle tercih edilmemektedir (42).

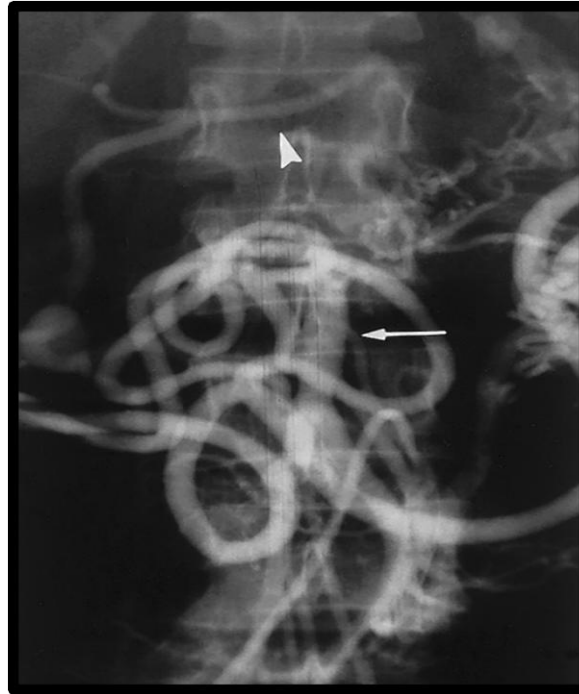
2.7.6 Anjiyografi

Anjiyografi, damarların anatomik yapılarını göstermesi ve terapötik yararlar sağlaması nedeniyle akut mezenterik iskemide tanı için altın standart testtir. Anjiyografinin sensitivitesi %74-100 ve spesifisitesi %100'dür (8,16). Anjiyografi tanıyı koydurabilir, oklüzyon yerini lokalize edebilir ve böylece trombotik, embolik ve oklüzif olmayan etiyojilerin belirlenmesine yardımcı olur. Ayrıca cerrahi girişim gerekecek olan hastalarda anjiyografi tarafından sağlanan diagnostik bilgiler, cerrahın uygun operatif yaklaşımı seçmesine de izin verir.

Peritonit bulguları gelişmeden önceki dönemde yapılan anjiyografinin, akut mezenterik iskemide sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (43). Erken anjiyografinin yapıldığı

vakalarda önemli oranda yanlış negatif sonuç elde edilmesine rağmen, anjiyografinin sağ kalımı artırmaya yetecek kadar erken yapılması esastır.

Emboliler, genellikle süperior mezenterik arterin ilk ana dalı olan orta kolik arterin ayrıldığı noktadan sonraki bölgelere yerleşir; buna karşılık trombüsler, daha çok süperior mezenterik arter orijinine yerleşir. Tromboza bağlı iskemide süperior mezenterik arter, orijinininenden görüntülenemez. Kontrast verilmesini takip eden daha geç dönemlerde alınan anteroposterior görüntülerde kollateral damarlar görüntülenebilir (5). Embolik bir oklüzyon süperior mezenterik arter orijin noktasından birkaç santimetre distalde, tipik olarak orta kolik arterin orijin noktasında ters dönmüş bir menisküs bulgusu şeklinde görülür (Resim 9) (42).



Resim 9: Süperior mezenterik arterde trombüs (uzun ok) ve çölyak arterde ciddi stenoz (ok). (Cognet F, Salem DB, Dransart M, Cercueil JP, Weiller M, Tatou E, et al. Chronic mesenteric ischemia: Imaging and percutaneous treatment. *RadioGraphics* 2002;22:863-79.)

Akut mezenterik iskemi tanısında, anjiyografinin önemli bir yararı da oklüzif etiyolojilerden nonoklüzif etiyolojilerin ayırt edilmesidir. Nonoklüzif mezenterik iskemide mezenterik damarlar açık olarak tespit edilir. Tipik olarak, süperior mezenterik arter orijininde daralma veya aralıklı daralma ile dilatasyon alanları izlenir. Akımın aniden kesildiği damarlar tüm uzunlukları boyunca giderek inceliyor gibi veya küçük çaplı olarak

görülebirlirler, bu bulgu diffüz arteryel vazokonstrüksiyon veya spazm ile uyumludur (7,16).

Hipotansif ve hipovolemik hastalarda anjiyografi bulguları akut mezenterik iskemiye taklit edebileceği için, anjiyografiye alınmadan önce hastaların hemodinamik durumu düzeltilmelidir. Ayrıca, anjiyografinin diğer tetkiklere göre daha invazif, daha fazla zaman alan ve potansiyel olarak nefrotoksik bir tetkik olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (16).

2.8 Tedavi

Terapötik yaklaşımlar dört ana karara göre seçilir: Hastalarda peritonit bulgusu olup olmaması, geri dönüşümsüz iskemi veya bağırsak infarktı olup olmaması, hastanın genel durumu ve iskemiye neden olan etiyoloji (16).

Etiyolojisi ne olursa olsun, akut mezenterik iskemi tanısı konulur konulmaz gecikmeden tedaviye başlanmalıdır. İlk tedavi agresif sıvı resüstasyonu ve altta yatan hastalığın düzeltilmesidir. Aynı zamanda vazospazmın önlenmesine yönelik girişimler yapılmalıdır. İntravenöz sıvı resüstasyonu, volüm açığını ve metabolik bozukluğu düzeltmek için kristalloid sıvılar ve kan ürünleriyle hemen yapılmalıdır. Hemodinamik durumu bozuk olan hastalarda santral venöz kateter, Swan-Ganz kateteri gibi hemodinaminin yakın takip edilmesini sağlayacak girişimler yapılmalıdır. İdeal olarak, sıvı resüstasyonuna anjiyografiden önce başlanmalı ve kristalloidler 100 ml/kg gibi yüksek dozlarda verilmelidir (5). Bağırsak içi basıncı azaltmak için nazogastrik sonda ile dekompresyon yapılması, perforasyon riskini azaltır. İdrar çıkışı foley sonda ile sıkı takip edilmelidir. Akut mezenterik iskemi düşünülen her hasta yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir.

Geniş spektrumlu antibiyotikler ve intravenöz heparin olabildiğince erken uygulanmalıdır. Tedavide, tıkanıklığı giderecek girişimlere hemen başlanmalıdır. Ancak arteryel vazospazm, tıkanıklığa neden olan patolojinin tedavisine rağmen devam edebilir. Anjiyografinin yapılamadığı durumlarda intravenöz glukagon, vazospazmı azaltıcı etkisi nedeniyle kullanılabilir (16,44).

Hemodinamik olarak stabil, peritonit bulgusu olmayan hastalarda konservatif medikal tedavi denenebilir. Emboli ve trombüs kaynaklı mezenterik iskemi vakalarında streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörleri etkin tedavilerdir (16,23,45). Trombolitik tedavinin, semptomlar başladıktan sonraki ilk 12 saat içinde

uygulandığı takdirde, distal pıhtılarda yüksek oranda başarılı olduğu bildirilmiştir (23). Primer endovasküler teknikler ve cerrahi rezeksiyon; hemodinamik olarak stabil, arteriyel mezenterik iskemi hastalarında mezenterik infarkt gelişmesini önleyebilmektedir (46). Nonoklüzif mezenterik iskemide, özellikle tanı anjiyografi ile konulmuşsa, 30 ila 60 mg/saat selektif intraarteryel papaverin infüzyonu en uygun tedavi seçeneğidir. Çalışmalarda, bu tedavi ile mortalitenin %70'ten %50-55'e indiği tespit edilmiştir (16). Mezenterik venöz iskemi için standart tedavi ise antikoagülasyondur. Tanı konulur konulmaz rekürren pıhtıları önlemek ve mortaliteyi azaltmak için hemen heparin başlanmalıdır (5,16).

İlk değerlendirme sırasında peritonit bulguları olan hastalar gecikilmeden laparotomiye alınmalıdır. Laparotomi sırasında bağırsak canlılığı değerlendirilmesi için; bağırsakların peristaltizminin, renginin ve arteriyel pulsasyon varlığının araştırılması gereklidir. Bağırsak canlılığının değerlendirilmesi için kullanılacak diğer teknikler intravenöz sodyum fluoresein enjeksiyonu ve Doppler ultrasonografidir (16). Arteriyel oklüzif mezenterik iskemi vakalarında hastaların yeterli canlı bağırsak segmenti mevcutsa, infarkt gelişmiş bağırsak kısımlarının rezeksiyonu öncesi revaskülarizasyonun sağlanması sağ kalımı artırmaktadır (47). Revaskülarizasyon için kontraendikasyonlar; etkilenen arterin suladığı bağırsak segmentinde ileri derecede yaygın infarkt olması, hastanın rezeksiyon sonrası daha da instabil hale gelecek olması ve mezenterik venöz trombozdur (48).

Bağırsağın infarkt gelişmiş ve canlı olmadığı kanıtlanmış tüm segmentleri cerrahi olarak rezeke edilmelidir. Perfüzyon yeterli ise cerrahi sonrası anastomoz yapılabilir. Şayet geride fazla bağırsak segmenti bırakıldıysa 12-24 saat sonra ikinci laparotomi, bağırsakların durumunu değerlendirmek için planlanabilir (16).

2.9 İskemi modifiye albumin (İMA)

İnsan serum albumini 585 aminoasit içeren, 66.500 Da ağırlığında primer zincirden meydana gelir ve 17 disülfid köprüsünden oluşur. İnsan serum albumini karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. Serum albumini onkotik basıncı sağlayarak kan hacminin korunmasında önemli rol oynar. Ayrıca suda çözünmeyen pek çok madde için kanda taşıyıcı moleküldür.

İnsan serum albumininin N-terminal kısmı (N-Asp-Ala-His-Lys-) bakır, nikel ve kobalt gibi metalleri; Cysteine-34 kısmı altın, gümüş ve cıva gibi metalleri yüksek

afiniteyle bağlar. İnsan serum albumini, bağlanma bölgesinin lokalizasyonu ve doğasının tersine plazmadaki başlıca çinko bağlayan proteindir. İnsan serum albumininin göreceli olarak zayıf, nonspesifik ve gizli demir bağlama kapasitesine sahip olduğu da bildirilmiştir (49,50).

İskemi veya iskemiden hemen sonraki reperfüzyon esnasında, insan serum albumini N-terminal bağlanma bölgesinin bir kısmının kaybı veya önemli moleküler değişikliklere uğraması sonucu insan serum albumininin metal bağlama kapasitesi azalabilmektedir. İnsan serum albumininde iskemi reperfüzyon sonucu meydana gelen bu değişikliklerin; endotelial ve ekstraselüler hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı, membran enerji bağımlı sodyum ve kalsiyum pompa bozuklukları ile serbest demir ve bakıra maruz kalma sonucu olduğu ileri sürülmüştür (51,52).

İMA iskemi esnasında, oksijen serbest radikalleri tarafından insan serum albumini N-terminal kısmının hasarı veya taşıyıcı proteini tarafından salınan bakır ile bu bölgenin tutulması sonucu sonradan eklenen kobaltın bir kısmının albumine bağlanamaması ve serbest kalmasıyla oluşur. Birçok çalışma yapılmasına rağmen bu hipotez henüz ispatlanamamıştır. Serbest radikaller tarafından albuminin N-terminaline olan hasarın N-terminalin 2 amino asidi (Ala-Asp) ayrıldığı zaman geri dönüşümsüz olacağı bildirilmiştir. Oysa insan serum albumininin metal bağlama kapasitesi iskemiden kısa bir süre sonra normale dönmektedir. Ayrıca iskemi esnasında veya asidoz durumunda bakır N-terminale bağlanıyorsa ve kobalt eklendiğinde bağlanmayı engelliyorsa iskemi modifiye albumin konsantrasyonunu %10 artırabilmek için gerekli bakır miktarı fizyolojik değerlerin dışındadır (50-100 µmol/L) (53).

İMA miyokard iskemisi, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve strokta kullanılmaya başlanan yeni bir belirteçtir. Vaka kontrollü bir ön çalışmada süperior mezenterik arter oklüzyonu olan hastalarda İMA düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (54).

2.10 İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein (İFABP)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP), uzun zincirli yağ asitleri için yüksek afinite gösteren ve lipidlerin metabolizması ile intraselüler transportunda rol oynayan moleküllerdir. İnce bağırsakta iki çeşit FABP vardır: FABP1 geni tarafından kodlanan karaciğer FABP ve FABP2 geni tarafından kodlanan intestinal FABP. Bu proteinlerin tam fonksiyonları hala araştırma konusudur. Yapısal olarak farklı, bağımsız kontrol edilen iki

ayrı FABP molekülünün bağırsakta var olması, bu proteinlerin intestinal yağ asidi metabolizmasında rol oynadığı düşüncesini akla getirmektedir (55,56). Karaciğer FABP İFABP mRNA'ları bağırsak epitelinde en fazla kodlanan RNA sekanslarıdır (57).

İFABP, sadece ince ve kalın bağırsak mukozası ile mide epitel hücrelerinde bulunan intraselüler bir proteindir. Bu hücrelerin hasarından sonra plazma ve idrarda tespit edilmektedir. Son yıllarda yapılmaya başlanan az sayıdaki çalışmada, İFABP plazma konsantrasyonlarının intestinal iskemi derecesiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (58,59).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu tarafından 27.01.2009 tarihinde yapılan Etik Kurul toplantısında 2009-3 sayılı ile onay alınan bu deneysel çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde Aralık 2009 tarihinde yürütülmüştür.

3.1 Deney protokolü

Bu çalışmada toplam 21 adet 2500-3000 gr, erişkin, erkek ve dişi Yeni Zelanda cinsi tavşan denek olarak kullanılmıştır. Tüm tavşanlar aynı ortam ve beslenme koşullarında muhafaza edilmiştir. Deneysel çalışmadan önce tavşanlar 12 saat boyunca aç bırakılmış ve bu süre içinde sadece su içmelerine izin verilmiştir. Tavşanlar, her bir grupta 7 tavşan olacak şekilde rastgele 3 gruba ayrılmıştır.

Kontrol grubu (Grup I):

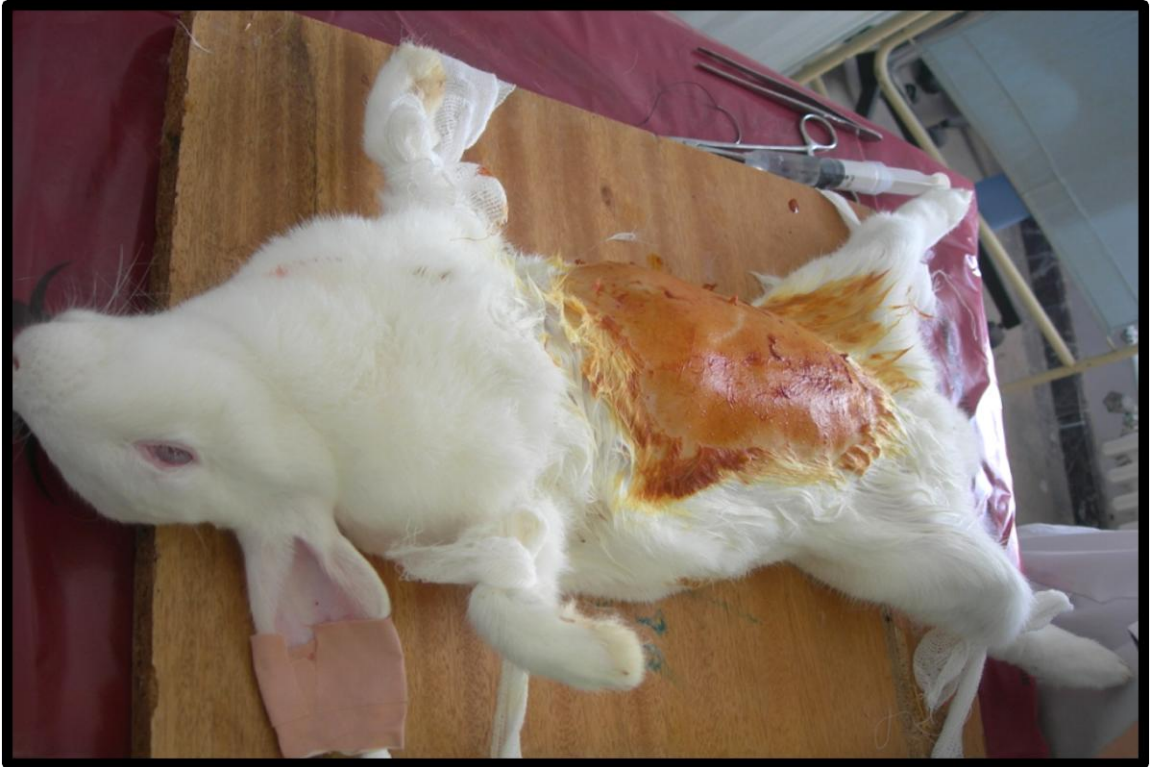
Bu gruptaki tavşanların her birine 50 mg/kg Ketamin ve 15 mg/kg Xylasin, tavşanın arka bacağından intramüsküler olarak verilmiş ve anestezi sağlandıktan sonra da tavşanın dorsal kulak venine kan alınması ve sıvı verilmesi amacıyla 22G intraket ile damar yolu açılmıştır. 0, 1, 3 ve 6. saatlerde biyokimyasal değerlendirmeler için jelli vacutainer tüpe her bir defasında 5 ml kan alınmıştır. Her kan alınışından sonra 5 ml %0.9'luk serum fizyolojik aynı damar yolundan tavşana verilmiştir. Bu gruptaki tavşanlardan doku örneği alınmamıştır.

Sham grubu (Grup II):

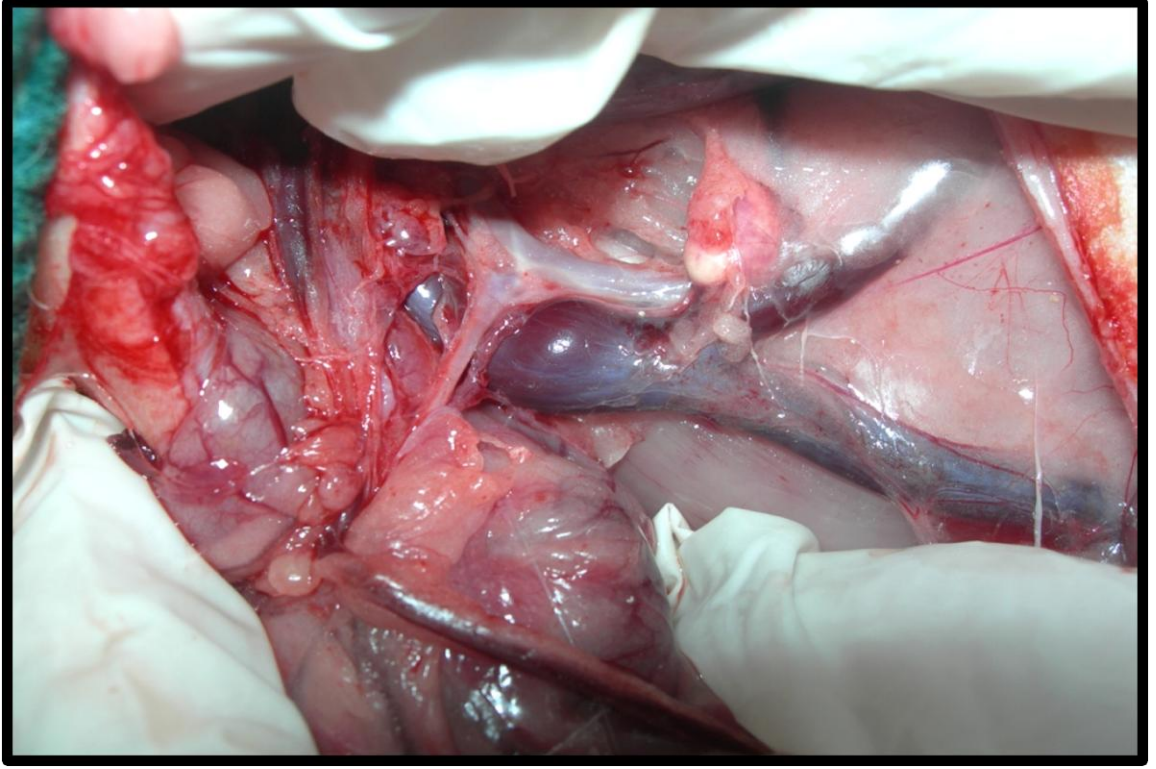
Bu gruptaki tavşanların her birine yine 50 mg/kg Ketamin ve 15 mg/kg Xylasin arka bacaklarından intramüsküler olarak verilmiş ve anestezi sağlandıktan sonra da aynı şekilde tavşanların dorsal kulak venlerine kan alınması ve sıvı verilmesi amacıyla 22G intraket ile damar yolu açılmıştır. 0. saatte biyokimyasal değerlendirme için jelli Vacutainer tüpe 5 ml kan alınmıştır. Kan alınmasından sonra tavşanların karın bölgesi tıraş edilmiş ve %10 Povidin İodin ile temizlenmiştir (Resim 10). Orta hat insizyonu ile laparotomi yapılmış ve periton geçildikten sonra karın duvarı ile periton 2/0 ipek ile tekrar sütüre edilmiştir. Operasyon sonrası 1, 3 ve 6. saatlerde biyokimyasal değerlendirmeler için jelli Vacutainer tüpe her bir defasında 5 ml kan alınmıştır. Her kan alınışından sonra, kontrol grubundaki tavşanlarda olduğu gibi 5 ml %0.9'luk serum fizyolojik aynı damar yolundan tavşanlara verilmiştir. Bu gruptaki tavşanlardan da yine doku örneği alınmamıştır.

İskemi grubu (Grup III):

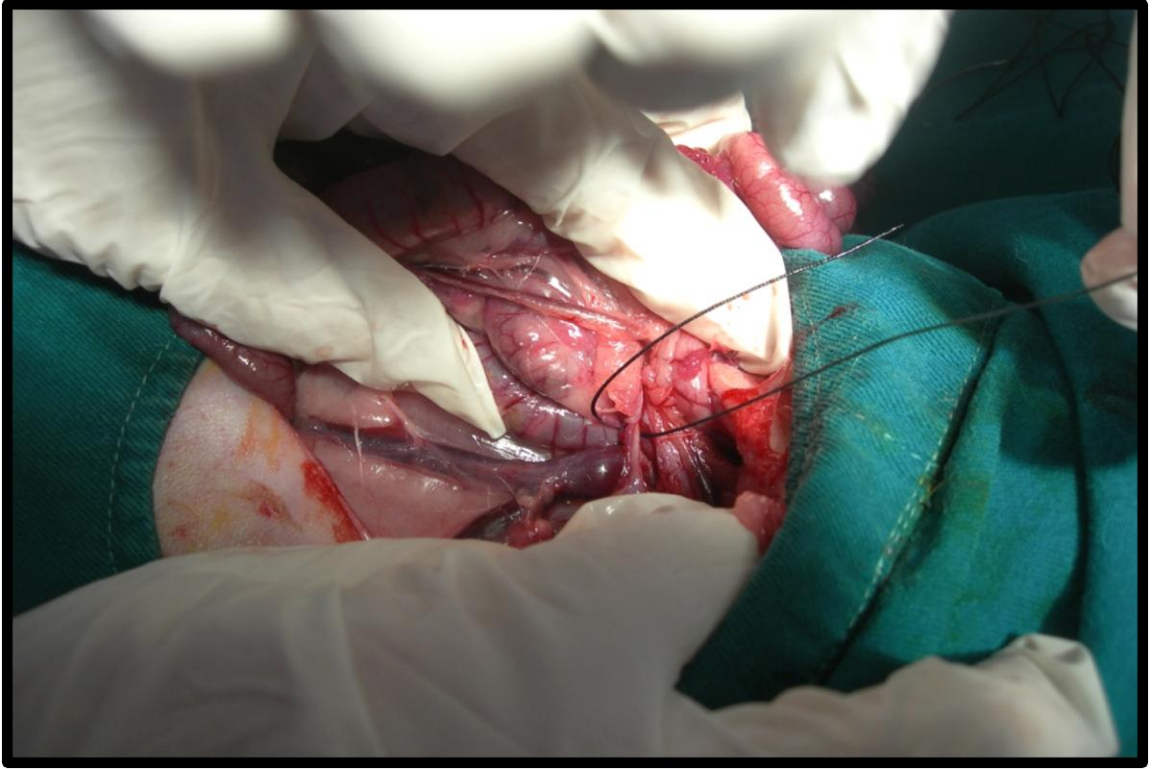
Bu gruptaki tavşanların her birine sham grubundaki tavşanlara uygulanan gerekli hazırlık işlemleri tamamlanmıştır. 0. saat kanlarının alınmasından sonra her bir tavşana orta hat insizyonu ile laparotomi yapılmış ve süperior mezenterik arter bulunarak 0 ipek ile bağlanmıştır (Resim 11-13). Yine periton ve karın duvarı 2/0 ipek ile sütüre edilerek kapatılmıştır. Operasyon sonrası 1, 3 ve 6. saatlerde biyokimyasal değerlendirme için jelli Vacutainer tüpe her bir defasında 5 ml kan alınmıştır. Her kan alınışından sonra 5 ml %0.9'luk serum fizyolojik aynı damar yolundan tavşanlara verilmiştir. 6 saatlik iskemi süresi sonunda tavşanlar yüksek doz Ketamin ile sakrifiye edilmiş ve daha sonra histopatolojik inceleme için 10 cm'lik distal ileum örnekleri alınmıştır. Bu dokular serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra muhafaza edilmek üzere %10'luk formaldehit solüsyonu içine konulmuştur.



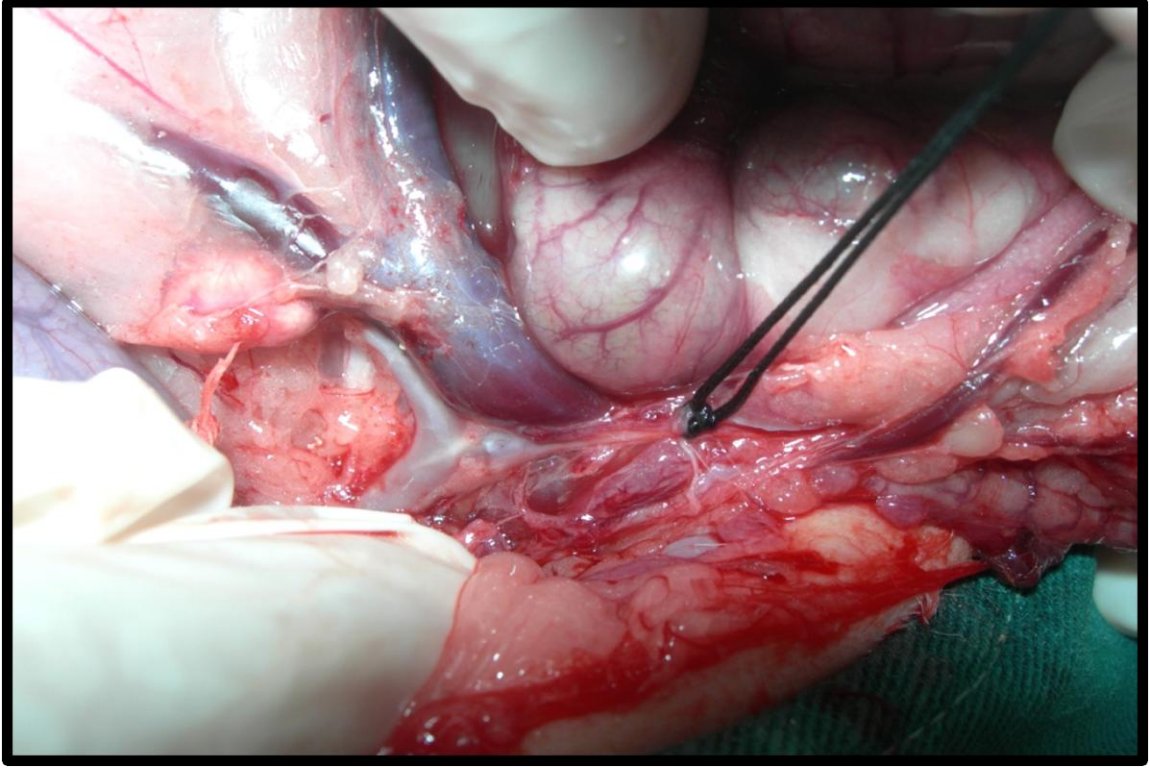
Resim 10: Operasyon öncesi anestezi uygulanmış ve karın tüyleri tıraş edilmiş denek



Resim 11: Orta hat insizyonu ile süperior mezenterik arter ekplorasyonu



Resim 12: Süperior mezenterik arterin bağlanması (1)



Resim 13: Süperior mezenterik arterin bağlanması (2)

3.2 Örneklerin Saklanması

Jelli Vacutainer tüpe alınan her 5 ml kan örneği, 30 dakika pıhtılaşma için bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri pipetlenerek ependorf tüplere konulmuş ve örnekler biyokimyasal değerlendirmeye kadar -20°C 'de saklanmıştır.

Histopatolojik inceleme için alınan 10 cm'lik distal ileum örnekleri, serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra %10'luk formaldehit solüsyonu ile fikse edilmiş ve rutin ksilol-alkol serilerinden sonra parafin bloklara gömülmüştür.

3.3 Örneklerin Değerlendirilmesi

3.3.1 Biyokimyasal Değerlendirme

İMA serum seviyelerinin belirlenmesine yönelik olarak albumin-kobalt bağlama testi kullanılmıştır. Albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi, Bar-Or ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı ve kolorometrik tayin metoduyla değerlendirilmiştir (51). 200 μL tavşan serumları ependorf tüplere konulmuştur ve üzerlerine % 0.1'lik 50 μL $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ eklenmiştir. Yavaşça karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albumin bağlanması

sağlanması amacıyla 10 dakika bekletilmiştir. Daha sonra renklendirici ajan olarak 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) eklenmiş ve 2 dakika bekletildikten sonra, 1 mL % 0.9'luk NaCl, kobalt ve albumin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla çözeltiye eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. DTT eklenen aşamada, 50 µL 1.5 mg/mL'lik DTT yerine 50 µL distile su konarak DTT'siz numune körleri hazırlanmıştır. Numune absorbansları spektrofotometrede 470 nm'de ölçülmüştür. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerin renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edilmiştir.

Serum İFABP, İL-6 seviyelerinin belirlenmesi için uygun ELISA kitleri (Rabbit intestinal fatty acid binding protein (IFABP) ELISA kit, CSB-E06911Rb, Cusabio Biotech Co. Ltd.; Rabbit interleukin 6 (IL-6) ELISA kit, CSB-E06903Rb, Cusabio Biotech Co. Ltd.) ve serum fosfat seviyelerinin belirlenmesi için rutin biyokimya kiti kullanılmıştır.

3.3.2 Histopatolojik Değerlendirme

Alınan 10 cm'lik distal ileum örnekleri serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra %10'luk formaldehit solüsyonu ile fikse edilmiştir. 0.5 cm'lik doku parçaları rutin ksilol-alkol serilerinden sonra parafin bloklara gömülerek mikrotomla 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlanmıştır. Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanan doku örnekleri ışık mikroskopunda 100'lük büyütme altında değerlendirilmiştir.

Doku örneklerindeki mukozal hasar, Chiu ve arkadaşları tarafından belirlenen skorlama sistemine göre değerlendirilmiştir (60).

Mukozal hasar skorlaması:

Grade 0: Normal villus

Grade 1: Subepitelyal alanın genişlemesi, villus apeksinde kapiller konjesyon

Grade 2: Villus tabanına yayılan subepitelyal konjesyon

Grade 3: Birkaç villus tepesinde ülserasyon, yaygın subepitelyal konjesyon

Grade 4: Villusta ülserasyon, lamina propriada dilate kapiller

Grade 5: Lamina propriada düzensizlik, hemoraji ve ülserasyon

3.3.3 İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 paket programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Her grupta belirteçlerin

zamana karşı değişikliklerinin değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanılmıştır. Kontrol, sham ve iskemi gruplarında elde edilen değerlerin her saat için birbirleriyle olan ilişkilerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş örneklerde t-testi (Bonferroni düzeltmeli) ve Tukey HSD testi kullanılmıştır. Serum İMA düzeyleri ile diğer belirteçler arasındaki ilişkiler, basit regresyon analizi ve Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan analizlerden elde edilen sonuçlar değerlendirilirken $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Biyokimyasal belirteçler:

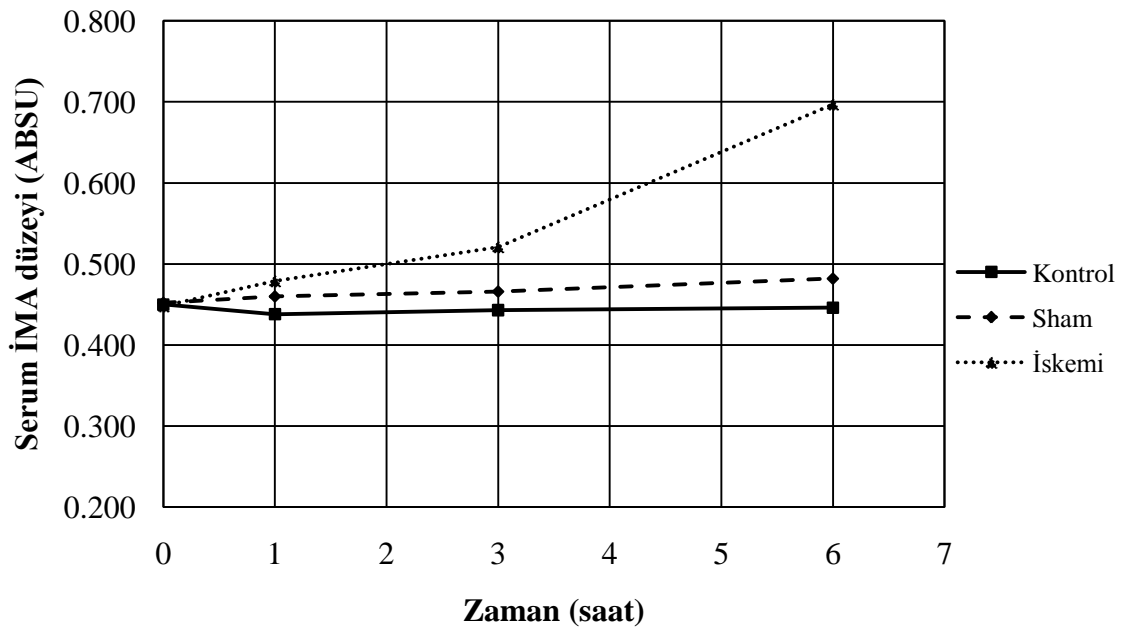
Deney gruplarında yer alan tüm tavşanlardan (n=21); 0, 1, 3 ve 6. saatte alınan kan örneklerinde; serum İMA, İFABP, İL-6 ve fosfat düzeyleri ölçülmüştür.

Kontrol, sham ve iskemi grupları için ortalama serum İMA düzeyleri Tablo 4’te ve serum İMA düzeylerinin zamanla değişimi ise Grafik 1’de gösterilmiştir.

Tablo 4: Ortalama serum İMA düzeyleri (ABSU)

	0. saat	1. saat	3. saat	6. saat
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD
Kontrol grubu	0.450 \pm 0.111	0.438 \pm 0.084	0.443 \pm 0.091	0.446 \pm 0.080
Sham grubu	0.452 \pm 0.118	0.460 \pm 0.069	0.466 \pm 0.066	0.482 \pm 0.059
İskemi grubu	0.448 \pm 0.057	0.479 \pm 0.062	0.521 \pm 0.032	0.697 \pm 0.063

Grafik 1: Serum İMA düzeylerinin zamanla değişimi



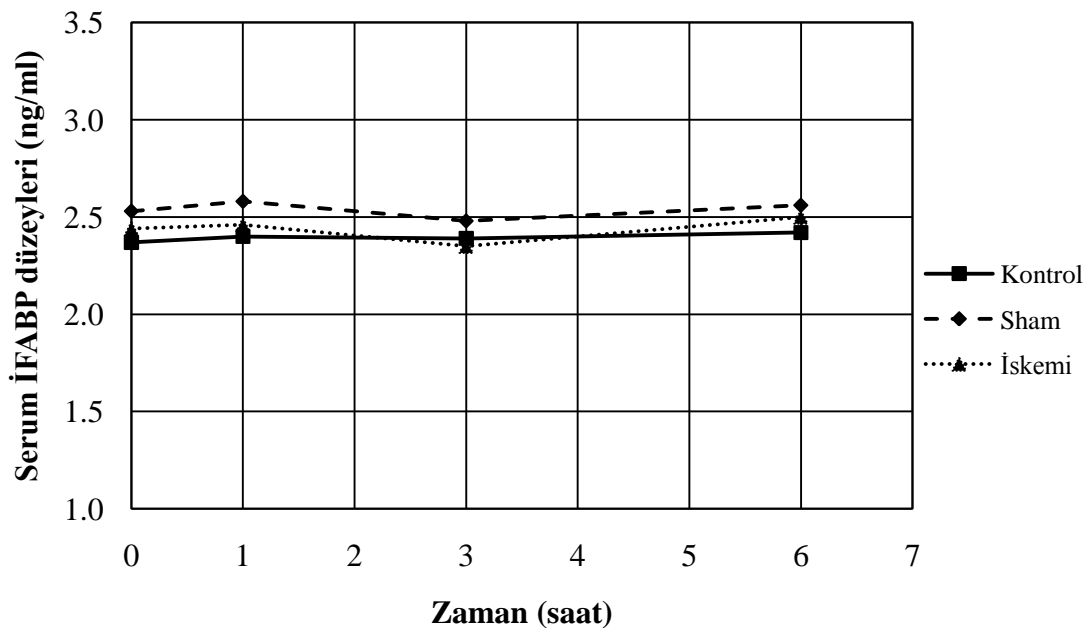
Grafik 1’de gösterildiği gibi, serum İMA düzeyleri açısından kontrol, sham ve iskemi grupları arasında 0. ve 1. saatlerde istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (her iki saat için $p>0.05$). 3. ve 6. saatlerde iskemi grubunda tespit edilen ortalama serum İMA düzeyleri, kontrol ve sham gruplarında tespit edilen serum İMA düzeylerine göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (her iki saat için $p<0.05$). İskemi grubunda serum İMA düzeyleri 0, 1, 3 ve 6. saatlerde sürekli yükselme eğilimindeydi ve bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Benzer şekilde, sham grubunda da serum İMA düzeylerinde iskemi süresi uzadıkça hafif bir yükseliş görüldü fakat bu yükselme eğilimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Kontrol, sham ve iskemi grupları için ortalama serum İFABP düzeyleri Tablo 5’te ve serum İFABP düzeylerinin zamanla değişimi Grafik 2’de gösterilmiştir.

Tablo 5: Ortalama serum İFABP düzeyleri (ng/ml)

	0. saat	1. saat	3. saat	6. saat
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD
Kontrol grubu	2.37 \pm 0.70	2.40 \pm 0.68	2.39 \pm 0.67	2.42 \pm 0.66
Sham grubu	2.53 \pm 1.04	2.58 \pm 1.09	2.48 \pm 0.96	2.56 \pm 0.86
İskemi grubu	2.44 \pm 0.84	2.46 \pm 0.89	2.35 \pm 1.03	2.50 \pm 0.88

Grafik 2: Serum İFABP düzeylerinin zamanla değişimi



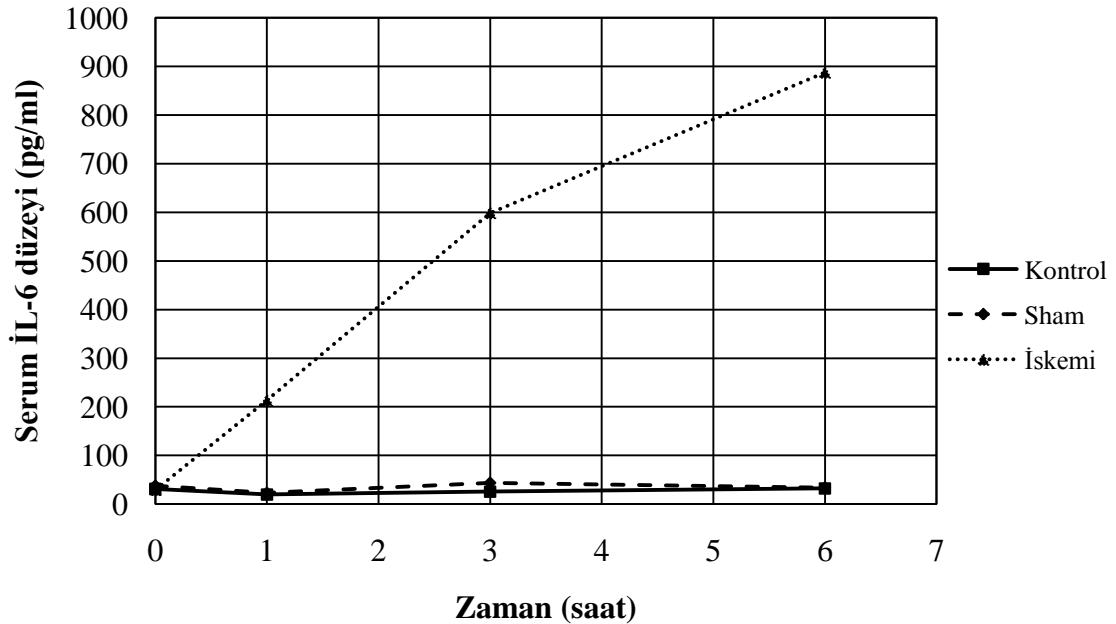
Serum İFABP düzeyleri açısından kontrol, sham ve iskemi grupları arasında 0, 1, 3 ve 6. saatte istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (tüm saatler için $p>0.05$). Kontrol, sham ve iskemi gruplarında serum İFABP düzeylerinin zamana göre değişimi incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (tüm gruplar için $p>0.05$).

Kontrol, sham ve iskemi grupları için ortalama serum İL-6 düzeyleri Tablo 6’da ve serum İL-6 düzeylerinin zamanla değişimi Grafik 3’te gösterilmiştir.

Tablo 6: Ortalama serum İL-6 düzeyleri (pg/ml)

	0. saat	1. saat	3. saat	6. saat
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD
Kontrol grubu	31.0 \pm 34.4	19.8 \pm 30.7	25.6 \pm 26.7	32.3 \pm 38.4
Sham grubu	37.7 \pm 47.6	23.2 \pm 36.3	43.7 \pm 39.7	34.0 \pm 38.9
İskemi grubu	29.3 \pm 30.6	213.3 \pm 37.5	598.8 \pm 118.8	887.7 \pm 135.1

Grafik 3: Serum İL-6 düzeylerinin zamanla değişimi



Serum İL-6 düzeyleri açısından kontrol, sham ve iskemi grupları arasında 0. saatte istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). 1, 3 ve 6. saatlerde iskemi grubunda tespit edilen serum İL-6 düzeyleri, kontrol ve sham gruplarında tespit edilen düzeylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (tüm saatler için $p<0.05$).

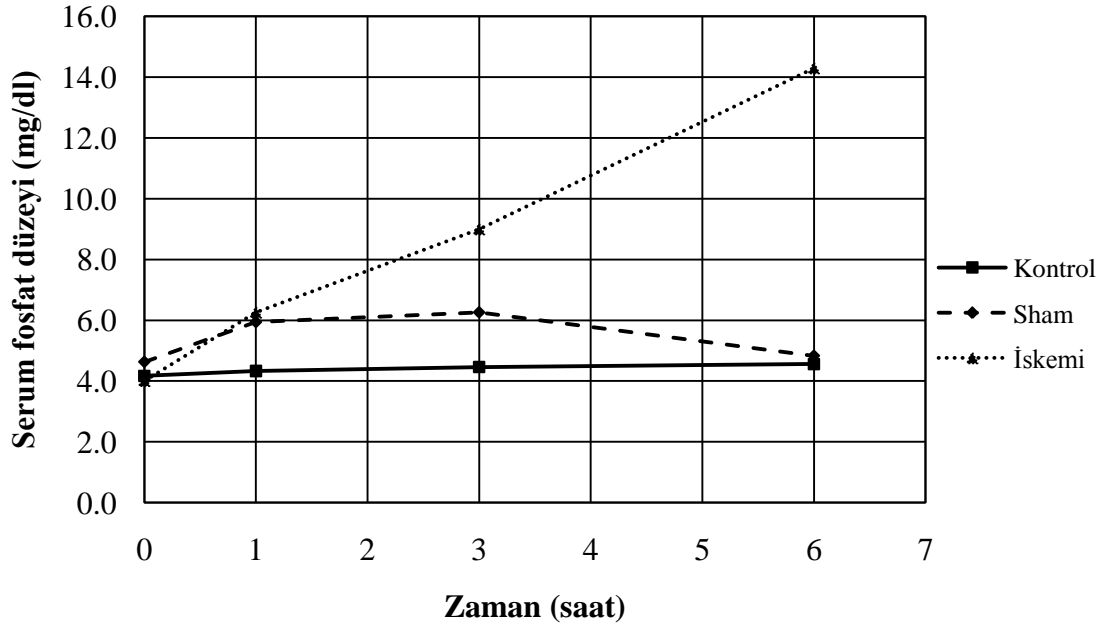
İskemi grubunda İL-6 düzeyleri 0, 1, 3 ve 6. saatlerde sürekli yükselme eğilimindeydi ve bu yükselme eğilimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Kontrol, sham ve iskemi grupları için ortalama serum fosfat düzeyleri Tablo 7’de ve serum fosfat düzeylerinin zamanla değişimi Grafik 4’te gösterilmiştir.

Tablo 7: Ortalama serum fosfat düzeyleri (mg/dl)

	0. saat	1. saat	3. saat	6. saat
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD
Kontrol grubu	4.17 \pm 0.37	4.33 \pm 0.39	4.46 \pm 0.61	4.56 \pm 0.57
Sham grubu	4.63 \pm 0.45	5.94 \pm 0.52	6.26 \pm 0.77	4.83 \pm 0.54
İskemi grubu	4.01 \pm 0.82	6.26 \pm 1.67	9.00 \pm 1.83	14.34 \pm 1.76

Grafik 4: Serum fosfat düzeylerinin zamanla değişimi



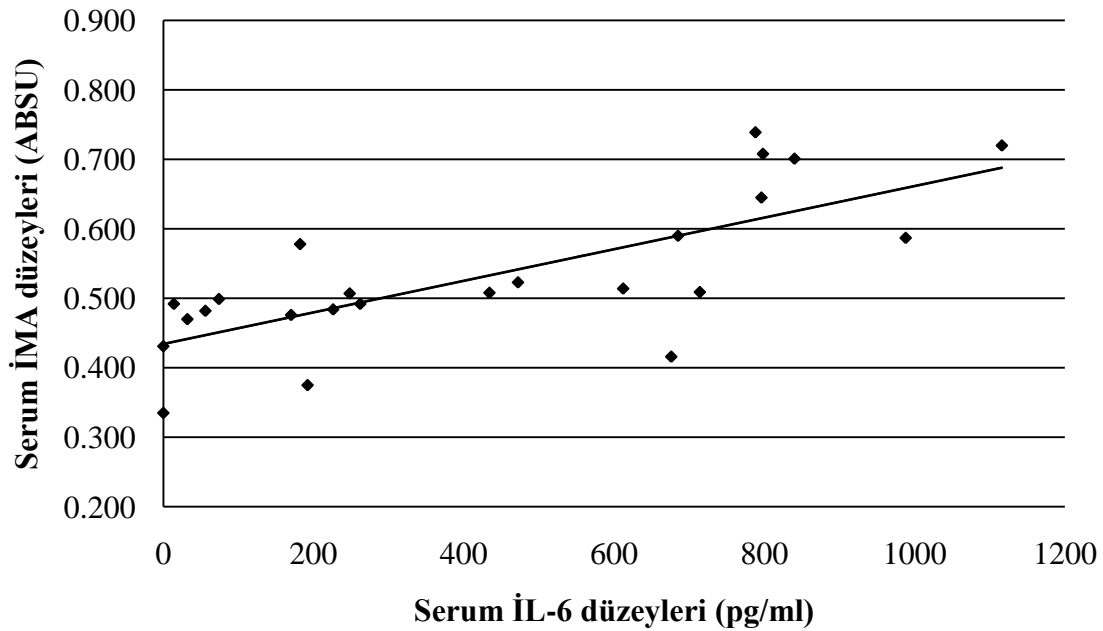
Serum fosfat düzeyleri açısından kontrol, sham ve iskemi grupları arasında 0. saatte istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). 1. saatte sham ve iskemi gruplarında serum fosfat düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Serum fosfat düzeyleri açısından 1. saatte, sham ve iskemi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). 3. saatte sham grubunda serum fosfat düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Yine 3. saatte

iskemi grubunda serum fosfat düzeyi, sham ve kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). İskemi grubunda serum fosfat düzeyleri 0, 1, 3 ve 6. saatlerde sürekli yükselme eğilimindeydi ve bu yükselme eğilimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Sham grubunda serum fosfat düzeyleri, 1. ve 3. saatte istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken (0-1. saat ve 0-3. saatler için, $p<0.05$), 6. saatte bazal düzeylere gerilemişti (0-6. saatler için $p>0.05$).

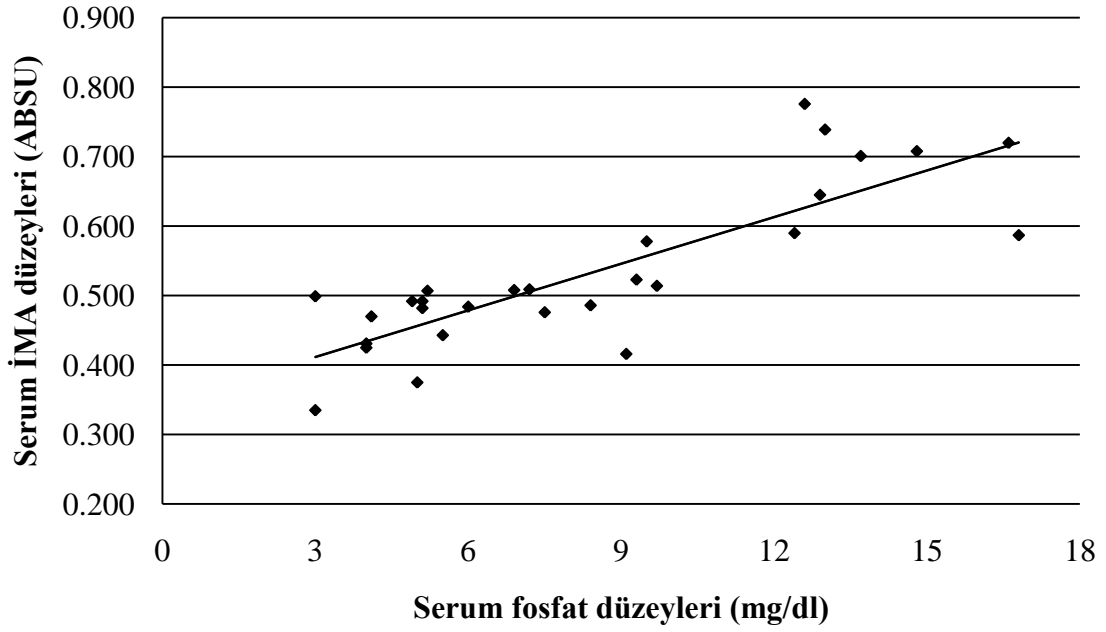
4.2 İskemi modifiye albumin düzeylerinin diğer belirteçlerle ilişkisi

İskemi grubunda, serum İMA düzeyleri ile diğer belirteçlerin serum düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkilerine yönelik değerlendirme yapılmıştır. Serum İMA düzeyleri ile İFABP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$). İMA düzeyleri ile İL-6 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r =0.79$; $p<0.05$) (Grafik 5). Yine İMA düzeyleri ile fosfat düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r =0.81$; $p<0.05$) (Grafik 6).

Grafik 5: İskemi grubunda serum İMA ve İL-6 düzeyleri arasındaki ilişki



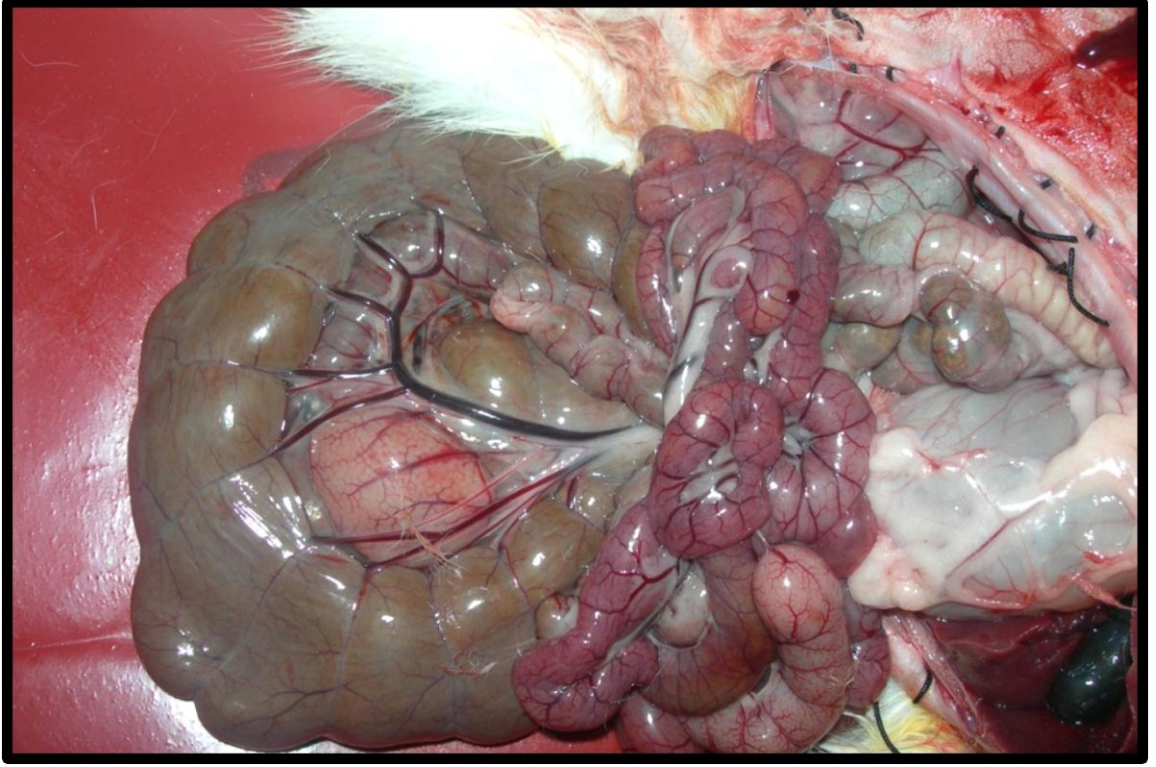
Grafik 6: İskemi grubunda serum İMA ve fosfat düzeyleri arasındaki ilişki



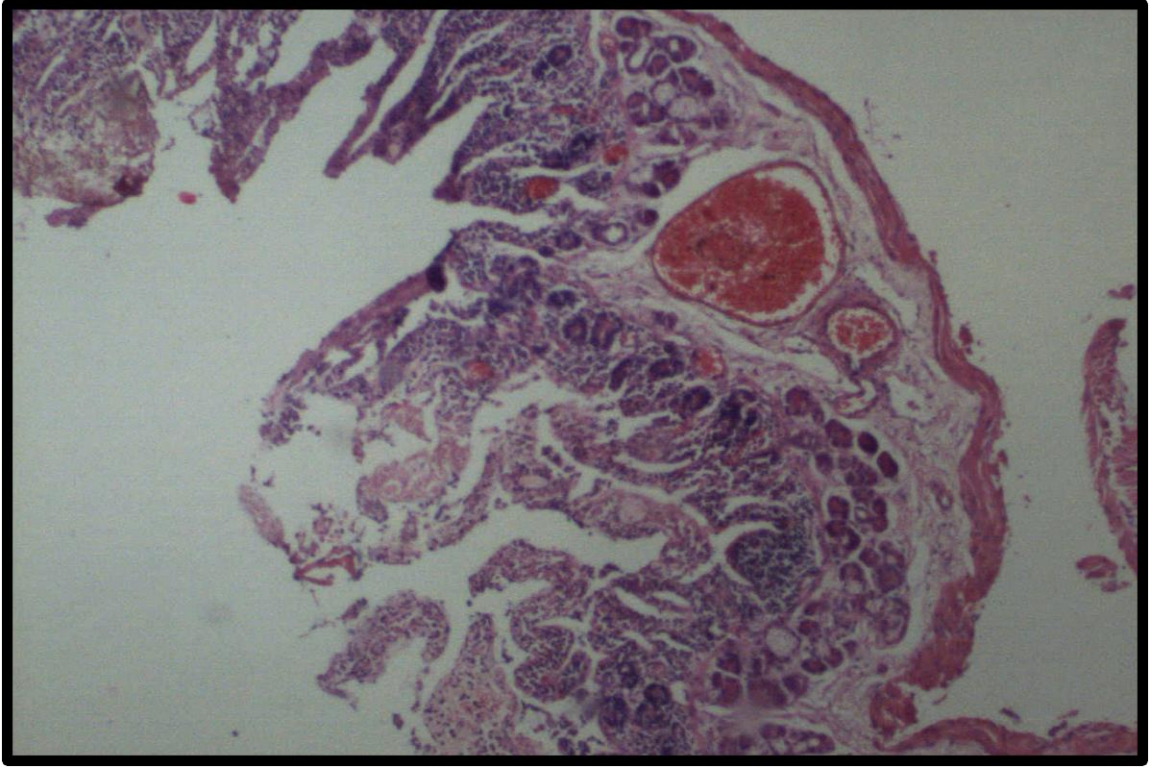
4.3 Histopatolojik değerlendirme

6 saatlik sağ kalım süresinden sonra, iskemi grubundaki tavşanlardan alınan bağırsak doku örnekleri makroskopik olarak iskemi ile uyumluydu (Resim 14).

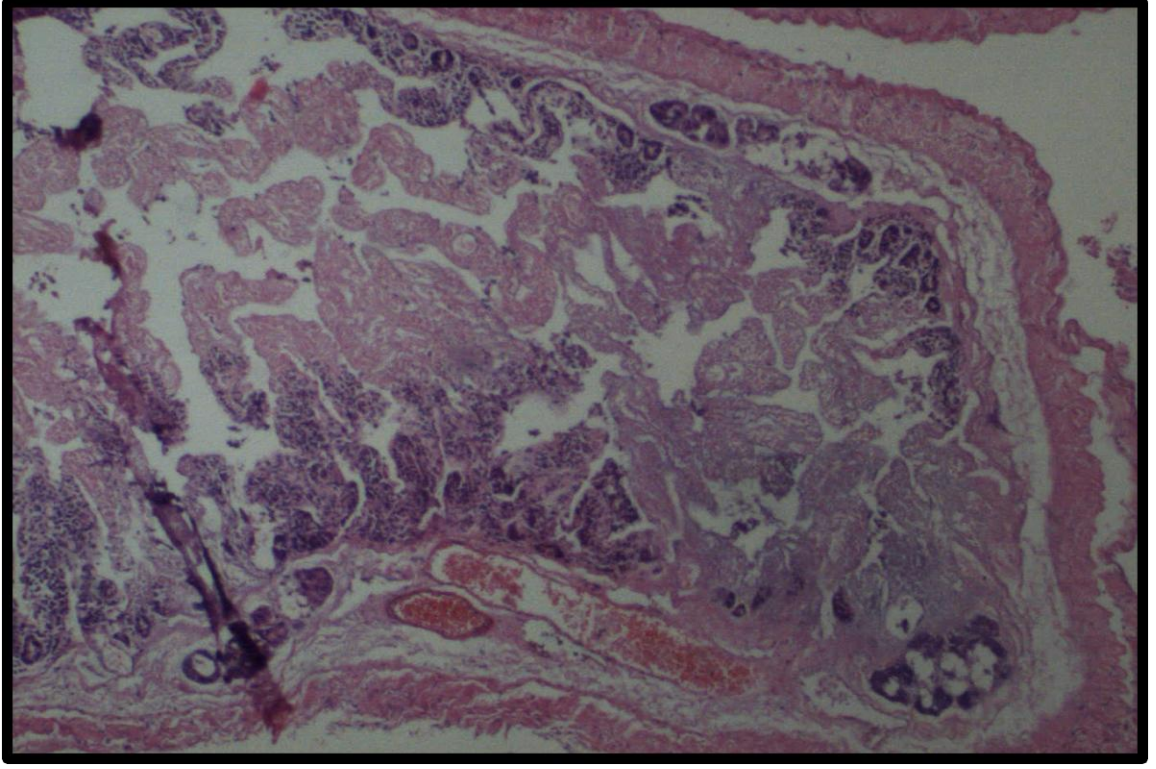
Hematoksilen-Eozin ile boyanan doku örnekleri ışık mikroskopunda 100'lük büyütme altında değerlendirilmiştir. İntestinal doku örneklerinde villuslarda ülserasyon, lamina propria dilate kapiller (grade 4) (Resim 15) ile lamina propria düzensizlik, hemoraji ve ülserasyon (grade 5) alanları gözlenmiştir (Resim 16).



Resim 14: İskemik bağırsak makroskopik görünüm.



Resim 15: İntestinal doku örneklerinde villuslarda ülserasyon, lamina propriada dilate kapiller (Grade 4)(H&E x100).



Resim 16: İntestinal doku örneklerinde lamina propriada düzensizlik, hemoraji ve ülserasyon (grade 5) (H&E x100)

5. TARTIŞMA

Akut mezenterik iskemi, bağırsak kan akımındaki ani azalma ile karakterize bir tablodur. Farklı etiyojilerine rağmen süreç, genel olarak lokal etkilerle başlayıp hızla sistemik olaylar zincirinin tetiklenmesi şeklinde seyretmektedir. İskemik olayın nedeni ne olursa olsun akut mezenterik iskemide geniş bir klinik ve patolojik spektrum mevcuttur. Mezenterik damarların anatomik dağılımı, aralarındaki anastomozlar ve kollateral gelişim potansiyeli klinik gidişatı belirleyen en önemli faktörlerdir. Tanı koyma safhasında, özellikle görüntüleme yöntemlerinde ortaya çıkan gelişmeler ve yoğun bakımlarda hasta bakımı konusunda elde edilen tecrübelerle akut mezenterik iskemi tanısı konan hastaların prognozları konusunda iyileşmeler kaydedilmiştir. Ancak bu gelişmelere rağmen, mortalite oranları en iyi merkezlerde dahi %70-90 gibi yüksek düzeydedir. İlginç olarak bu mortalite oranları, 1933 yılında Hibbert ve arkadaşlarının yayınladığı oranlarla hemen hemen aynıdır (2,7,8).

Akut mezenterik iskemi yönetimindeki en önemli basamak şüphesiz bağırsak infarktı gelişmeden, hastalara mezenterik iskemi tanısı koyabilmektir. 24 saat içinde tanı konan hastalarda yaşam olasılığı %60 iken, 24 saatten sonra tanı konanlarda bu oran %30'a düşmektedir. Bu nedenle, akut mezenterik iskemi konusunda, tanısal tetkikler ile ilgili yapılan çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Yapılan tüm bu çalışmaların ortak sonucu akut mezenterik iskemide; sağ kalımı artıracak kadar erken tanı koydurucu gücü olan, sensitif ve spesifik bir belirtecin henüz klinik kullanıma girmediğidir. Yeterince iyi tanısal biyokimyasal belirtecin tespit edilememesinin bir kaç farklı nedeni olabilir. Birinci sorun, bağırsağın anatomik olarak mukoza, submukoza ve düz kas tabakalarından oluşmasından kaynaklanmaktadır. İdeal bir belirteç bu kompleks yapıyı yansıtabilmelidir. Bu belirteç aynı zamanda mukoza ile sınırlı olan hasarı, tam kat infarkta dönüşmeden önce de hastaya tanı konmasını sağlamalıdır. İkinci sorun, bağırsak kan akımını sağlayan vasküler yolun portal ven yoluyla karaciğerden geçmesidir. Bağırsaklardan gelen venöz kan karaciğerde ilk geçiş etkisine maruz kaldıktan sonra sistemik dolaşıma katılabilmektedir. Üçüncü sorun ise, karaciğer ve bağırsağın birbiriyle örtüşen protein ekspresyonunun organa spesifik bir belirtecin belirlenmesini zorlaştırmasıdır (30,31).

Akut iskemik durumlarda, insan serum albumininin N-terminal bölgesinin bakır, kobalt ve nikel gibi metalleri bağlama kapasitesi azalır. Metal bağlama kapasitesindeki bu azalma ölçülebilir ve İMA olarak adlandırılır (51,54). Son yıllarda İMA düzeylerinin; pulmoner emboli, akut koroner sendrom, iskemik serebrovasküler olaylar, derin ven

trombozu gibi iskemik durumlarda yükseldiği ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (54,61-63).

İMA ile ilgili çalışmaların literatürde yaygınlaşmasına rağmen, mezenterik iskemi tanısında İMA düzeylerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Akut mezenterik iskemi tanısı konan 7 hastalık bir seride yapılan ön çalışmada, İMA düzeyleri sağlıklı kontrol grubundaki kişilerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (54). Literatürde yer alan diğer bir klinik çalışmada ise, 12 tanesine intestinal iskemi tanısı konan toplam 26 hastada İMA düzeyleri ölçülmüştür. Bu klinik çalışmanın sonucu olarak, intestinal iskemi tanısı alan vakalarda İMA düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği ve yüksek İMA düzeylerinin intestinal iskemi tanısında %100 sensitivite ve %85.7 spesifisiteye sahip olduğu bildirilmiştir (64).

Araştırmalarımıza göre literatürde, deneysel akut mezenterik iskemi modelinde İMA düzeylerinin değerlendirildiği bir tane çalışma mevcuttur. Ratlarda yapılan bu çalışmada, superior mezenterik arter bağlanmasını takip eden zaman diliminde 30. dakika, 2. ve 6. saatlerdeki İMA düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu deneysel çalışmada, iskemi süresi uzadıkça İMA düzeylerinin zamanla arttığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada sadece karın duvarı ve peritonun açılıp, sonrasında primer sütürasyonla kapatıldığı sham grubu İMA düzeylerinde, iskemi süresi uzadıkça belli bir artış tespit edilmiştir; ancak sham grubu İMA düzeyleri iskemi grubu İMA düzeylerine ulaşamamıştır (65). Ancak, bu kısıtlı sayıdaki çalışmaların çeşitli sınırlılıkları mevcuttur ve yazarlar tarafından çalışmaların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Bizim yaptığımız deneysel akut mezenterik iskemi modelinde; kontrol, sham ve iskemi grubu olmak üzere üç deney grubu kullanılmıştır ve kan örneklenmeleri 0, 1, 3 ve 6. saatlerde yapılmıştır. Deneysel çalışmanın tavşanlarda yapılması, aynı denekten tekrarlanan kan alınmasına olanak tanımıştır. Aynı denekten kan alınması ile, iskemi süresinin İMA düzeyleri üzerine etkisi daha doğru değerlendirilmiştir. Deneysel çalışmamızdan elde edilen verilerde, iskemi süresi uzadıkça İMA düzeylerinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir ve bu sonuç literatürle uyumludur. Ancak literatürden farklı olarak, bizim yaptığımız çalışmada iskemi grubu İMA düzeyleri zamana karşı sürekli bir artış eğilimi sergilemesine rağmen, iskeminin 1. saatinde sham grubu ile iskemi grubu serum İMA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Akut mezenterik iskemi tanısında kullanılacak olan tetkikin; az invazif olması, tetkik süresinin kısa olması ve sonucunun hızlı alınabilmesi büyük klinik öneme sahiptir. Venöz kan gibi kolay elde edilebilir bir örnekten, hızlı sonuç alınabilecek bir biyokimyasal belirteç belirlenmesi, akut mezenterik iskemi yönetimi açısından önemli bir adım olacaktır. Böylelikle vakalara daha erken tanı konulması imkanı ortaya çıkacak ve akut mezenterik iskemi mortalite ve morbiditesinde gözle görülür bir azalma sağlanabilecektir. İMA'nın kan örneklerinde çalışılabilmesi, iskemik olaylarda erken dönemde yükselmeye başlaması ve çalışma protokolünün yaklaşık 10-15 dakika sürmesi, bu belirtecin akut mezenterik iskemi tanısında ümit verici olduğunu düşündürmektedir.

Ancak İMA kan düzeylerinin karın ağrısı yapan diğer sebeplerde nasıl değiştiği, yeterince spesifik olup olmadığı ileri araştırmalarla tespit edilmelidir. Yine İMA düzeylerinin tüm iskemik hadiselerde yükseldiği bilinmektedir. Pulmoner emboli, iskemik serebrovasküler olaylar, akut koroner sendrom, derin ven trombozu ile eş zamanlı ortaya çıkan akut mezenterik iskemi ataklarında, özellikle de fizik muayene bulguları çok siliğe tanısal değerinin ne kadar olacağı da farklı dizaynlarla araştırılmalıdır.

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) küçük intraselüler proteinlerdir. Çoğu doku farklı FABP tiplerini üretir. İFABP sadece mide, ince ve kalın bağırsak epitel hücrelerinde bulunur. Bu hücrelerin zedelenmesinden sonra serum ve idrarda tespit edilebilir (59). İntestinal iskemide, bağırsak hasarını daha mukoza seviyesindeyken yakalayabilecek bir belirteç olduğu düşünülmektedir.

Bu temelde İFABP ile yapılan çalışmalar literatürde 1990'lı yıllarda yer almaya başlamıştır. 5 vakanın mezenterik iskemi ve 8 vakanın strangüle bağırsak obstrüksiyonu tanısı aldığı, toplam 61 akut karın ağrılı hastada yapılan retrospektif bir çalışmada; iskemik bağırsak hastalığı olan vakaların serum İFABP düzeyleri anlamlı olarak iskemik hastalığı olmayan vakalardan yüksek bulunmuştur. Kesim noktası 100 ng/ml olarak alınan bu klinik çalışmada 7 vakada doğru pozitif yükseklik tespit edilirken 6 vakada yalancı negatiflik tespit edilmiştir. İFABP düzeylerinin sensitivitesi %54 ve spesifisitesi %88 olarak bildirilmiştir ve İFABP düzeylerinin ölçülmesi için enzim immünoassay kullanılmıştır (66).

İFABP ölçümleri için uygun bir test bulunmasını hedefleyen bir başka çalışmada, 7 intestinal iskemi vakasında doğru pozitif İFABP yüksekliği tespit edilmişken 10 vakada ise yalancı pozitiflik tespit edilmiştir. Bu çalışmada serum İFABP düzeyleri radyoimmüno

assay ile ölçülmüştür ve kesim noktası testin tespit edebildiği en düşük konsantrasyon olan 1,87 ng/ml olarak kabul edilmiştir (67).

Bir diğer çalışma, sadece 3 vakada bağırsak nekrozunun tespit edildiği toplam 21 strangüle bağırsak obstrüksiyonlu hastada yapılmıştır. Nekroz gelişmiş olan hastaların hepsinde serum İFABP düzeyleri yüksek iken, nekroz tespit edilmemiş 18 vakanın 3 tanesinde serum İFABP düzeyleri yüksek tespit edilmiştir. İFABP düzeyleri human ELISA kitiyle ölçülmüş ve kesim noktası 100 pg/ml olarak kabul edilmiştir (68).

Akut mezenterik iskemi için tanısal biyokimyasal belirteçlerin araştırıldığı son yıllarda yapılmış bir çalışmada, 10 tanesi akut mezenterik iskemi tanısı alan toplam 71 hasta yer almaktadır. Bu çalışmada intestinal iskeminin var olduğu ve yok olduğu grupların serum İFABP düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiş ve serum İFABP düzeyleri human ELISA kitiyle ölçülmüştür (31).

20 çalışmanın gözden geçirildiği ve 18 tanısal biyokimyasal belirtecin akut mezenterik iskemi tanısındaki yerini inceleyen bir meta analizde, İFABP ile ilgili yukarıda bahsedilen 3 çalışmalar yer almaktadır. Bu 3 çalışmanın birleştirilmesi ile elde edilen sonuçlarda, serum İFABP düzeylerinin intestinal iskemi tanısındaki sensitivitesi %72 (%51-88) ve spesifisitesi %73 (%62-83) olarak bildirilmiştir (30).

Literatürde yer alan İFABP ile ilgili klinik çalışmalar genellikle az sayıda hasta içeren çalışmalardır. Çalışmalarda farklı biyokimyasal ölçüm teknikleri, farklı konsantrasyon birimleri kullanılmış ve yükseklik için farklı kesim noktaları kabul edilmiştir. İFABP ile ilgili, daha fazla hastanın yer aldığı gruplarda ve daha standardize metotlarla ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürde İFABP düzeylerinin çalışıldığı az sayıda deneysel çalışma bulunmaktadır. Domuzlarda yapılmış olan deneysel bir çalışmada, İFABP düzeylerinin mezenterik arterin klemplenmesinden sonraki süreçte arttığı bildirilmiştir, ancak bu çalışmada serum İFABP düzeylerinin ölçülmesi için human İFABP ELISA kiti kullanılmıştır ve düzeyler pg/ml cinsinden bildirilmiştir (59). Literatürde tavşan ile çalışılmış, herhangi bir İFABP deneysel çalışmasına rastlanmamıştır.

Bizim deneysel çalışmamızda da serum İFABP düzeyleri açısından; kontrol, sham ve iskemi grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yine, iskemi grubunda 0, 1, 3 ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Human İFABP kitleri tavşan antikoları ile hazırlandığı için tavşan serumuyla reaksiyon

vermemektedir. Bu nedenle, deneysel çalışmamızda serum İFABP düzeylerinin ölçülmesi için Rabbit İFABP ELISA kiti kullanılmıştır ve kitin ölçüm aralığı 0.3-1000 ng/ml'dir. Anlamlı fark tespit edilmemesi kullanılan kitten mi kaynaklanmaktadır, yoksa İFABP düzeylerinin ve metabolizmasının tavşanlarda farklılık arz etmesinden mi kaynaklanmaktadır ileri araştırmalarla test edilmelidir.

İL-6 bir çok uyarıcı ile mononükleer fagositlerden salınan proinflatuar bir sitokindir. Nötrofillerin aktivasyonu ve endotelial ICAM-1 upregülasyonu ile sistemik inflammatuar cevap sendromunu oluşturur. TNF- α ile İL-6'nın sistemik salgılanması septik şok ve ölümcül sonuçlarla ilişkilidir. Bir çalışmada, intestinal iskemi sonrası TNF- α ve İL-6 düzeylerinin sürekli arttığı ve bu sitokinlerin Kupffer hücrelerinden salgılandığı bildirilmiştir (69).

Literatürle uyumlu olarak bizim deneysel çalışmamızda da, İL-6 düzeyleri superior mezenterik arterin bağlanması sonraki ilk 1 saatte kanda artmaya başlamış ve iskemi süresince de artmaya devam etmiştir.

Embolik akut mezenterik iskemi süreci en sık superior mezenterik arter oklüzyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Olayın başlangıcı her ne kadar bir arter tıkanıklığı olsa da, diğer embolik hadiselerden farklı olarak bağırsağın zengin kollateral dolaşımı ve bağırsak içeriğinin pek çok patojen içermesi nedeniyle klinik gidişat lokal bir olay olmaktan ziyade sistemik bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (16-18,21).

Akut mezenterik iskemideki lokal ve uzak organ hasarlarının patofizyolojisi incelendiğinde klinik durumun önüne geçilemeyen kısır döngülerden oluştuğu görülmektedir. Sonuç olarak varılan nokta hemen hemen her vakada sistemik inflammatuar cevap sendromu ve septik komplikasyonlar olmaktadır. Mezenterik iskemi vakalarında görülen yüksek mortalite de çoğu zaman bu septik komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır (16,17). Kan İL-6 düzeylerinin akut mezenterik iskemide görülen artışı tanı koydurmaktan çok sistemik cevabın iskeminin erken evrelerinden itibaren başladığını göstermek ve hastaların klinik durumlarını değerlendirmek için değerlidir. Bizim deneysel çalışmamızda da sistemik cevap oluşturacak sitokinlerden İL-6'nın iskeminin 1. saatinden itibaren kanda anlamlı düzeylere yükseldiği tespit edilmiştir.

Hemorajik şok ile intestinal iskeminin karşılaştırıldığı başka bir deneysel çalışmada, bakteriyel translokasyon ve kan sitokin düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamış ve İL-6 düzeylerinin superior mezenterik arter oklüzyonundan sonra 3. saatte

pik yaptığı bildirilmiştir (70). Akut mezenterik iskemide bakteriyel translokasyonun yaklaşık 6. saatte başladığı düşünülürse, çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarla kaskadı başlatan olayların bakteriyel translokasyondan çok önce başladığı söylenebilir.

Ayrıca yapılan intestinal iskemi/reperfüzyon çalışmalarında, iskemi kaynağının ortadan kaldırılmasından sonra hasarlı bölgenin perfüzyonunun yeniden sağlanmasıyla, çok sayıda sitokinin kana karışarak sistemik inflamatuvar cevabı daha kötü hale getirdiği tespit edilmiştir (71-73). Sistemik cevapları en aza indirmeye yönelik müdahalelerle ilgili çalışmalar da en az emboliyi ortadan kaldırmak kadar önemlidir. Bu yüzden akut mezenterik iskemi ile ilgili çalışmalar erken tanı ve reperfüzyon hasarını en aza indirme konularına odaklanmıştır (71,74,75).

Literatürde, akut mezenterik iskemi kliniğinde İMA düzeyleri ile diğer iskemi ve inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırıldığı sadece bir çalışma tespit edilmiştir. Ratlarda yapılan bu çalışmada İMA düzeyleri ile iskemi belirteci olan laktat ve malondialdehit düzeylerinin arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu deneysel çalışmanın sonucu olarak kan İMA düzeyleri ile laktat ve malondialdehit düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (65). Bizim çalışmamızda da akut mezenterik iskemi sürecinde, proinflamatuvar sitokin olan İL-6 ile İMA düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. İMA ve İL-6 düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0.79$) tespit edilmiştir. Bu sonuç da diğer elde edilen sonuçlar gibi, İMA düzeylerinin akut mezenterik iskemi sürecini yansıtmakta güçlü bir belirteç olduğunu desteklemektedir.

Akut mezenterik iskemide hücre içi fosfatın dolaşıma salınması sebebiyle mezenter arterin oklüzyonunun hemen sonrasında serum fosfat seviyeleri artmaya başlamaktadır (76).

Akut mezenterik iskemide 18 serolojik tanı belirteciyle yapılan bir meta analizde serum fosfatı ile yapılan iki çalışma yer almaktadır (30). 42 hastada yapılan ilk çalışmada serum fosfatının akut mezenterik iskemi tanısında %94 sensitif ve %100 spesifik olduğu bildirilmişken (77), 50 hastada yapılan ikinci çalışmada ise, serum fosfatının sensitivitesi %26 ve spesifitesi %82 olarak bulunmuştur (78). Yine bu çalışmada serum fosfat düzeylerinin akut mezenterik iskemide tanısız veya prognostik değeri olmadığı belirtilmiştir.

Yapılan çalışmaların bazılarında, serum fosfat düzeyinin mezenterik iskeminin 1. saatinden itibaren yüksek tespit edildiği bildirilirken (79), bazı çalışmalarda ise iskeminin

ancak 3-4. saatinden sonra yükseldiği bildirilmiştir (80). Yıllardır yapılan çalışmalara rağmen serum fosfat düzeyinin akut mezenterik iskeminin erken tanısında kullanılabilirliği halen tartışmalıdır ve genel kanaat serum fosfat düzeylerinin infarkt oluşmaya başladıktan sonra kanda yükselmeye başladığı yönündedir (30).

Bizim deneysel çalışmamızda da serum fosfat düzeyleri iskeminin 1. saatinde kanda yükselmeye başlamış ve 6 saatlik iskemi süresi boyunca da artış devam etmiştir. Ancak, iskeminin 1. saatinde sham grubunda serum fosfat düzeyleri, iskemi grubunda tespit edilen fosfat düzeyleri kadar artış göstermiştir. İskeminin ilerleyen saatlerinde, sham grubu serum fosfat düzeyleri normal seviyelere dönerken, iskemi grubundaki artış devam etmiştir.

Ayrıca bizim çalışmamızda, iskemi grubunda serum İMA düzeyleri ile serum fosfat düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır ve her iki belirteç arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.81$).

6. SONUÇ

Akut mezenterik iskemi, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen yüksek mortalite oranlarıyla klinik önemini koruyan bir hastalıktır. Klinikte diğer karın ağrısı sebeplerine göre daha az sıklıkta rastlansa da, akut mezenterik iskemi tanısının konması zamana karşı bir yarış sürecidir.

Son yıllarda akut mezenterik iskemi ile ilgili yapılan çalışmalar, genellikle ya hastalığa tanı konmasına ya da tanı konduktan sonraki dönemde ortaya çıkan reperfüzyon hasarının nasıl önlenebileceğine yönelmiştir. Ancak, sağ kalımla ilişkisi ispatlanmış en önemli faktör, bağırsak infarktı ve peritonit ortaya çıkmadan önceki dönemde akut mezenterik iskemi tanısının konabilmesidir.

Akut mezenterik iskemi tanısının erken dönemde konulabilmesi için, uygun bir biyokimyasal belirtecin tespit edilmesi akut mezenterik iskemi atağı geçiren hastalar için hem hayat kurtarıcı olacaktır, hem de hastaları teknik zorlukları olan tetkiklerin külfetinden kurtaracaktır.

Bu deneysel çalışmamızda serum İMA düzeylerinin, akut mezenterik iskemi sürecinin ilk saatlerinden itibaren arttığı tespit edilmiştir. İMA'nın; kanda çalışılabilmesi, hızlı sonuç vermesi, diğer tetkiklere göre daha ucuz bir tetkik olması nedeniyle akut mezenterik iskemi tanısında gelecek vaat eden bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Ancak, İMA düzeylerinin yükseldiği bilinen diğer hastalıklar ile akut mezenterik iskemi birlikteliğinin var olduğu durumlarda, İMA'nın tanısız değerinin ne kadar olacağı ileri araştırmalara konu olmalıdır.

Bu deneysel çalışmamızda aynı zamanda; serum İFABP, İL-6 ve fosfat düzeyleri de akut mezenterik iskemi modelinde araştırılmıştır. Serum İFABP düzeylerinde kontrol, sham ve iskemi grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. İFABP ile ilgili çalışmalar son yıllarda literatürdeki yerini almaya başlamıştır ve bu çalışmalarda, kullanılan düzey ölçüm teknikleri açısından standart bir yaklaşım yoktur. Yapılan literatür taramasında tavşanla yapılmış İFABP deneyine rastlanmamıştır. Bu nedenle, elde ettiğimiz sonuçlar İFABP düzeylerinin akut mezenterik iskemi erken tanısında yeri yoktur diyebilmek için yetersizdir ve daha ileri çalışmalarla test edilmelidir.

Çalışmamızda İL-6 ve fosfat düzeyleri, akut mezenterik iskemide iskemi süresi uzadıkça kanda yükselmeye devam etmiştir. Bu sonuçlar akut mezenterik iskemisinin ilk saatlerden itibaren sistemik bir hadise olduğunu desteklemesi açısından değerlidir. İMA ile

İL-6 ve fosfat düzeyleri arasında tespit edilen güçlü pozitif korelasyon ise İMA'nın iskemi, sürecini yansıtmaktaki gücünü ortaya koymaktadır.

İMA düzeylerinin, akut mezenterik iskemi tanısı için rutin tetkikler arasına girebilmesi amacıyla diğer karın ağrısı sebeplerinde nasıl değişiklikler sergilediği, akut mezenterik iskemi için ne kadar sensitif ve spesifik olduğu ile ilgili ileri klinik araştırmalar yapılmalıdır.

7. ÖZET

Amaç: Bu deneysel çalışmada, tavşan akut mezenterik iskemi modeli kullanılarak akut mezenterik iskemi erken tanısı için serum iskemi modifiye albumin (İMA), intestinal yağ asidi bağlayıcı protein (İFABP), interlökin-6 (İL-6) ve fosfat düzeylerinin etkinliğinin ortaya konması hedeflenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, bu dört belirtecin zamana bağlı değişikliklerinin incelenmesi de amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada, 21 adet Yeni Zelanda tipi tavşan rastgele 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubundaki tavşanlardan 0, 1, 3 ve 6. saatlerde kan alınmıştır. Sham grubundaki tavşanlardan basit laparotomi sonrası aynı saatlerde kan alınmıştır. İskemi grubundaki tavşanlardan ise basit laparotomi ve süperior mezenterik arter bağlanmasını takiben yine aynı saatlerde kan alınmıştır. Alınan tüm kan örneklerinde serum İMA, İFABP, İL-6 ve fosfat düzeyleri ölçülmüş ve bu belirteçlerin zamanla ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: 3. ve 6. saatlerde iskemi grubunun ortalama serum İMA düzeyleri, kontrol ve sham gruplarının serum İMA düzeylerine göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Serum İFABP düzeyleri açısından kontrol, sham ve iskemi grupları arasında 0, 1, 3 ve 6. saatte istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). İskemi grubunda, serum İMA, İL-6 ve fosfat düzeyleri zamanla istatistiksel anlamlı yükselmişti ($p<0.05$). İMA düzeyleri ile İL-6 ve fosfat düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.79$ ve 0.81).

Sonuç: Bu deneysel çalışmamızda serum İMA, İL-6 ve fosfat düzeylerinin, akut mezenterik iskeminin ilk saatlerinden itibaren arttığını tespit ettik. Özellikle İMA'nın; kanda ölçülebilmesi, hızlı sonuç vermesi, diğer tanısal tetkiklere göre daha ucuz olması nedeniyle akut mezenterik iskemi tanısında gelecek vaat eden bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Ancak, İMA'nın akut mezenterik iskemi tanısı için değeri için klinik kullanıma girmeden önce daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: intestinal iskemi, mezenter, tavşan, iskemi modifiye albumin

8. ABSTRACT

The Role of Specific Biomarkers in Diagnosis of Intestinal Ischemia

Objective: In this experimental study, the objective was to determine the efficiency of serum ischemia modified albumin (IMA), intestinal fatty acid binding protein (IFABP), interleukin-6 (IL-6) and phosphate levels in early diagnosis of acute mesenteric ischemia using a rabbit model of acute mesenteric ischemia. Also, this study aimed to determine the time-dependent changes of these four biomarkers.

Material and methods: In this study, 21 New Zealand rabbits were randomly divided into 3 groups. In the control group, only blood samples were collected at hours 0, 1, 3 and 6. In the sham group, blood samples were collected at the same hours following the simple laparotomy. In the ischemia group, again blood samples were collected at the same hours following the simple laparotomy and superior mesenteric artery ligation. All blood samples were analyzed for serum IMA, IFABP, IL-6 and phosphate levels and then the time-dependent changes of biomarkers were investigated.

Results: The mean serum IMA levels of the ischemia group were statistical significantly higher than the mean serum IMA levels of the control and sham groups at hours 3 and 6 ($p < 0.05$). There were no significant differences between the control, sham and ischemia groups in terms of serum IFABP levels at hours 0, 1, 3 and 6 ($p > 0.05$). In the ischemia group serum IMA, IL-6 and phosphate levels were significantly increased with time ($p < 0.05$). There were statistical significant correlations between serum IMA levels and serum IFABP and IL-6 levels ($r = 0.79$ and 0.81).

Conclusions: In this experimental study, we found that serum IMA, IL-6 and phosphate levels rose in the first hours of acute mesenteric ischemia. We think that IMA is a promising biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia, because it can be measured in blood, the results can be obtained quickly and it is cheaper than the other diagnostic tools. However, further studies should be conducted for determining the value of IMA levels in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia before entering into clinical use.

Key words: intestinal ischemia, mesentery, rabbit, ischemia modified albumin

9. KAYNAKLAR

1. Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:275-88.
2. Stamatakos M, Stefanaki C, Mastrokalos D, Arampatzi H, Safioleas P, Chatziconstantinou C, et al. Mesenteric ischemia: still a deadly puzzle for medical community. *Tohoku J Exp Med* 2008;216:197-204.
3. Cleveland TJ, Nawaz S, Gaines PA. Mesenteric arterial ischemia: diagnosis and therapeutic options. *Vasc Med* 2002;12:3243-7.
4. Chang JB, Stein TA. Mesenteric ischemia: acute and chronic. *Ann Vasc Surg* 2003;17:323-8.
5. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164:1054-62.
6. Ujiki M, Kibbe MR. Mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2005;17:309-18.
7. Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005;35:185-95.
8. American Gastroenterology Association. Technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000;118:954-68.
9. Lobo Martinez E, Merono Carvajosa E, Sacco O, Martinez Molina E. Embolectomy in mesenteric ischemia. *Rev Esp Enferm Dig* 1993;83:351-4.
10. Nonthasoot B, Tullavardhana T, Sirichindakul B, Suphapol J, Nivatvongs S. Acute mesenteric ischemia: still high mortality rate in the era of 24-hour availability of angiography. *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl 4):S46-50.
11. Huang HH, Chang YC, Yen DH, Kao WF, Chen JD, Wang LM, et al. Clinical factors and outcomes in patients with acute mesenteric ischemia in emergency department. *J Chin Med Assoc* 2005;68:299-306.
12. Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek İ (Ed). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güneş Kitabevi,2004:1499-502.
13. Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G (Ed). *Temel İç Hastalıkları*. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi,2004:1018-23.
14. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation. *Anatomy and physiology*. *Surg Clin North Am* 1997;77:289-306.
15. Shelton AA, Schrock TR, Welton ML. Small intestine. Way LW (Ed). *Surgical diagnosis & treatment*. 11th ed. New York, NW: Lange Medical Books/McGraw Hill, 2003:674-704.
16. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass surgery. *World Gastroenterol* 2008;14(35):5361-70.
17. Cerqueira NF, Hussni CA, Yoshida WB. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. *Acta Cir Bras* 2005;20:336-43.
18. Harward TR, Brooks DL, Flynn TC, Seeger JM. Multiple organ dysfunction after mesenteric artery revascularization. *J Vasc Surg* 1993;18:459-67.

19. Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management of mesenteric ischemia. *World Gastroenterol* 2006;12(20):3242-7.
20. Koksoy C, Kuzu MA, Ergun H, Demirpençe E, Zulfikaroglu B. Intestinal ischemia and reperfusion impairs vasomotor functions of pulmonary vascular bed. *Ann Surg* 2000;231:105-11.
21. Mallich IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004;49:1359-77.
22. Agaoglu N, Turkyilmaz S, Ovali E, Uçar F, Agaoglu C. Prevalence of prothrombotic abnormalities in patients with acute mesenteric ischemia. *World J Surg* 2005;29:1135-8.
23. Schoots IG, Levi MM, Reekers JA, Lameris JS, Van Gulik TM. Thrombolytic therapy for acute superior mesenteric artery occlusion. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:317-29.
24. Bousiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:319-26.
25. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:1683-8.
26. Dilege Ş. Mezenter Damar Hastalıkları. Kalaycı G (Ed). Genel Cerrahi. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi,2002:883-93.
27. Moawad J, Gewertz BL. Chronic mesenteric ischemia. Clinical presentation and diagnosis. *Surg Clin North Am* 1997;77:357-69.
28. Meyer T, Klein P, Schweiger H, Lang W. How can the prognosis of acute mesenteric artery ischemia be improved? Results of a retrospective analysis. *Zentralbl Chir Nürnberg* 1998;123:230-4.
29. Luther B, Moussazadeh K, Müller BT, Franke C, Harms JM, Ernst S, et al. The acute mesenteric ischemia-not understood or incurable. *Zentralbl Chir Düsseldorf* 2002;127:674-84.
30. Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Windsor JA. Systematic review and pooled estimates for diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg* 2009;33:1374-83.
31. Block T, Nilsson TK, Björck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(3):242-8.
32. Glinester KM, Corke CF. Infarcted intestine: a diagnostic void. *ANZ J Surg* 2004;74:260-5.
33. Chien-Hua L, Jyh-Cherng Y, Huan-Fa H, Hurng-Sheng W, Shih-Yi C, Chu-Hsin C. Pneumatosis intestinalis and hepatic-portal-mesenteric venous gas in intestinal ischemia. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:96-9.
34. Mitchell EL, Moneta GL. Mesenteric duplex scanning. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006;18:175-83.
35. Fock CM, Kullnig P, Ranner G, Beaufort-Spontin F, Schmidt F. Mesenteric arterial embolism-the value of emergency CT in diagnostic procedure. *Eur J Radiol* 1994;18:12-4.

36. Romano S, Lassandro F, Scaglione M, Romano L, Rotondo A, Grassi R. Ischemia and infarction of the small bowel and colon: spectrum of imaging findings. *Abdom Imaging* 2006;31:277-92.
37. Kim AY, Ha HK. Evaluation of suspected mesenteric ischemia: efficacy of radiologic studies. *Radiol Clin North Am* 2003;41:327-42.
38. Ha HK, Rha SE, Kim AY, Auh YH. CT and MR diagnosis of intestinal ischemia. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21:40-55.
39. Wildermuth S, Leschka S, Alkadhi H, Marincek B. Multislice CT in the pre- and postinterventional evaluation of mesenteric perfusion. *Eur Radiol* 2005;15:1203-10.
40. Zandrino F, Musante F, Gallesio I, Benzi L. Assessment of patients with acute mesenteric ischemia: multislice computed tomography signs and clinical performance in a group of patients with surgical correlation. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006;52:317-25.
41. Kirkpatrick ID, Kroeker MA, Greenberg HM. Biphasic CT with mesenteric CT angiography in the evaluation of acute mesenteric ischemia: initial experience. *Radiology* 2003;229:91-8.
42. Erden İ. Gövde Manyetik Rezonans. *Manyetik rezonans derneği*. Ankara, 2005;57: 138.
43. Lesai SR, Cox MR, Martin CJ. Superior mesenteric vein thrombosis: computed tomography diagnosis. *Aust N Z J Surg* 1998;68:811-2.
44. Bradbury AW, Brittenden J, McBride K, Ruckley CV. Mesenteric ischaemia: a multidisciplinary approach. *Br J Surg* 1995;82:1446-59.
45. Antico E, Paci E, Crosta F, Maniscalco L, De Bernardinis S, Candelari R. Acute embolic superior mesenteric artery ischemia by embolism: a case treated with fibrinolysis and endoarterial aspiration of embolic material. *Radiol Med* 2001;102:293-5.
46. Demirpolat G, Oran I, Tamsel S, Parildar M, Memis A. Acute mesenteric ischemia: endovascular therapy. *Abdom Imaging* 2007;32:299-303.
47. Safioleas MC, Moulakakis KG, Papavassiliou VG, Kontzoglou K, Kostakis A. Acute mesenteric ischaemia, a highly lethal disease with a devastating outcome. *Vasa* 2006;35:106-11.
48. Moyes LH, McCarter DH, Vass DG, Orr DJ. Intraoperative retrograde mesenteric angioplasty for acute occlusive mesenteric ischaemia: a case series. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:203-6.
49. Kragh Hansen U, Chuang VT, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull* 2002;25(6):695-704.
50. Loban A, Kime R, Powers H. Iron-binding antioxidant potential of plasma albumin. *Clin Sci (Lond)* 1997;93(5):445-51.
51. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19(4):311-5.

52. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol* 2006;108(3):410-1.
53. Bar-Or D, Rael LT, Bar-Or R, Slone DS, Mains CW, Rao NK, Curtis CG. The cobalt-albumin binding assay: insights into its mode of action. *Clin Chim Acta* 2008;387(1-2):120-7.
54. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med*. 2008;26(2):202-5.
55. Montoudis A, Seidman E, Boudreau F, Beaulieu JF, Menard D, Elchebly M, Mailhot G, Sane AT, Lambert M, Delvin E, Levy E. Intestinal fatty acid binding protein regulates mitochondrion betaoxidation and cholesterol uptake. *J Lipid Res* 2008;49:961-72.
56. Agellon LB, Toth MJ, Thomson AB. Intracellular lipid binding proteins of the small intestine. *Mol Cell Biochem* 2002;239:79-82.
57. Levy E, Menard D, Delvin E, Montoudis A, Beaulieu JF, Mailhot G et al. Localization, function and regulation of the two intestinal fatty acid-binding protein types. *Histochem Cell Biol* 2009;132(3):351-67.
58. Ono T. Studies of the FABP family: a retrospective. *Mol Cell Biochem* 2005 Sep;277(1-2):1-6.
59. Niewold TA, Meinen M, van der Meulen J. Plasma intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs. *Res Vet Sci* 2004;77(1):89-91.
60. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970;101(4):478-83.
61. Mentese A, Mentese U, Turedi S, Gunduz A, Karahan SC, Topbas M, et al. Effect of deep vein thrombosis on ischaemia-modified albumin levels. *Emerg Med J* 2008;25(12):811-4.
62. Abboud B, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:216-20.
63. Cho DK, Choi JO, Kim SH, Choi J, Rhee I, Ki CS, et al. Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis* 2007;18(2):83-7.
64. Polk JD, Rael LT, Craun ML, Mains CW, Davis-Merritt D, Bar-Or D. Clinical utility of the cobalt-albumin binding assay in the diagnosis of intestinal ischemia. *J Trauma* 2008;64(1):42-5.
65. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H et al. Time-dependent variations in ischemia modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med* 2009;16(6):539-43.
66. Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, et al. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology* 1996;110(2):339-43.

67. Lieberman JM, Sacchettini J, Marks C, Marks WH. Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery* 1997;121(3):335-42.
68. Cronk DR, Houseworth TP, Cuadrado DG, Herbert GS, McNutt PM, Azarow KS. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction. *Curr Surg* 2006;63(5):322-5.
69. Towfigh S, Heisler T, Rigberg DA, Hines OJ, Chu J, McFadden DW, et al. Intestinal ischemia and the gut-liver axis: an in vitro model. *Journal of Surgical Research* 2000;88:160-4.
70. Grotz MR, Ding J, Guo W, Huang Q, Deitch EA. Comparison of plasma cytokine levels in rats subjected to superior mesenteric artery occlusion or hemorrhagic shock. *Shock* 1995;3(5):362-8.
71. Lammers KM, Innocenti G, Venturi A, Rizzello F, Helwig U, Bianchi GP, et al. The effect of transient intestinal ischemia on inflammatory parameters. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:78-85.
72. Matthijsen RA, Derikx JP, Kuipers D, van Dam RM, Dejong CH, Buurman WA. Enterocyte shedding and epithelial lining repair following ischemia of the human small intestine attenuate inflammation. *PLoS One*. 2009;4(9):e7045.
73. Pierro A, Eaton S. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure. *Semin Pediatr Surg* 2004;13:11-17.
74. Spanos CP, Papaconstantinou P, Spanos P, Karamouzis M, Lekkas G, Papaconstantinou C. The effect of l-arginine and aprotinin on intestinal ischemia–reperfusion injury. *J Gastrointest Surg* 2007;11:247-55.
75. Yao JH, Zhang XS, Zheng SS, Li YH, Wang LM, Wang ZZ, et al. Prophylaxis with carnosol attenuates liver injury induced by intestinal ischemia/reperfusion. *World J Gastroenterol* 2009;15(26):3240-5.
76. Lores ME, Canizares O, Rosselo PJ. The significance of elevation of serum phosphate levels in experimental intestinal ischemia. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:593-6.
77. Feretis CB, Koborozos BA, Vyssoulis GP, Manouras AJ, Apostolidis NS, Golematis BC. Serum phosphate levels in acute bowel ischemia. An aid to early diagnosis. *Am Surg* 1985;51(4):242-4.
78. Leo PJ, Simonian HG. The role of serum phosphate level and acute ischemic bowel disease. *Am J Emerg Med* 1996;14(4):377-9.
79. Sodhi D, Arora N. Serum inorganic phosphate levels in experimental intestinal ischaemia. *Indian J Med Sci* 1993;47(11):259-63.
80. Uncu H, Uncu G, İlçöl Y, Aker Y. Diagnosis of intestinal ischemia by measurement of serum phosphate and enzyme changes and the effectiveness of vitamin E treatment *Turk J Gastroenterol* 1999;10(3):272-5.

10. TEŞEKKÜR

Tez aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince bana yol gösteren anabilim dalı başkanı ve tez danışmanım Doç. Dr. Başar Cander'e,

Asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını benden esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Mehmet Gül'e, Doç. Dr. Ahmet Ak'a, Doç. Dr. Sadık Girişgin'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Bayır'a, Yrd. Doç. Dr. Sedat Koçak'a,

Asistanlık döneminin sıkıntılarını beraberce atlattığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelebilmemde büyük emeği olan aileme, bana her konuda destek olan sevgili eşim Oktay Dünder'a ve biricik oğlum Buğra'ya teşekkürlerimi sunarım.