

TC

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

Doç. Dr. Başar CANDER

Anabilim Dalı Başkanı

Akut Mezenter İskemi Tanısında Yeni Belirteçler

Dr. Keziban Uçar Karabulut

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Gül

KONYA 2010

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Anatomi.....	4
2.2.1. Çölyak Arter	5
2.2.2. Süperior Mezenterik Arter	5
2.2.3. İnferior Mezenterik Arter	6
2.2.4. Çölyak Arter - Süperior Mezenterik Arter Arası Kollater....	7
2.2.5. Venöz Sistem	8
2.3. ETYOLOJİ	8
2.3.1. Akut Mezenterik İskemi	9
2.3.2. Mezenterik arter embolisi.....	10
2.3.4. Mezenterik arter trombozu	11
2.3.5. Nonoklüsiv mezenterik iskemi	11
2.3.6. Mezenterik ven trombozu	12
2.4. FİZYOPATOLOJİ	13
2.5. KLİNİK BULGULAR	16
2.6. TANI	17
2.6.1. Laboratuvar Testleri	17
2.6.2. Direk Grafiler	19
2.6.3. USG	19
2.6.4. Doppler Ultrasonografi	20

2.6.5. Bilgisayarlı Tomografi	20
2.6.7. Manyetik Rezonans Anjiyografi	21
2.6.8. Anjiyografi	21
2.6.9. Diagnostik Periton Lavajı ve Laparoskopi	23
2.7. TEDAVİ	23
2.7.1. Emboli	24
2.7.2. Arteriyel Tromboz	24
2.7.3. Nonoklüziv İskemi	24
2.7.4. Acil Laparotomi Endikasyonları	24
2.7.5. Venöz Tromboz	24
2.8. PROGNOZ	25
2.9. PROKALSİTONİN	25
2.10. D-DİMER	27
2.11. DİAMİN OKSİDAZ	28
3. MATERYAL VE METOD	29
3.1. Deney Protokolü	29
3.2. Örneklerin Saklanması	32
3.3. Örneklerin Değerlendirilmesi	32
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	33
3.5. İstatistiksel analizler	33
4. BULGULAR	33
4.1. Biyokimyasal Belirteçler	33
4.2. İnce Barsağın Histopatolojik Bulguları	39

5.	TARTIŞMA	42
6.	SONUÇ	49
7.	ÖZET.....	50
8.	ABSTRACT.....	52
9.	KAYNAKLAR.....	54
10.	TEŞEKKÜR.....	63

TABLolar

Tablo 1: Oklüzyon tipine göre Akut Mezenter İskemi risk faktörleri.....	9
Tablo 2: Akut Mezenter İskemi tanısında kullanılabilen belirteçler.....	19
Tablo 3: Ortalama Serum Amilaz Düzeyleri (mg/dl).....	34
Tablo 4: Ortalama Serum Fosfor Düzeyleri (mg/dl).....	35
Tablo 5: İskemi Grubu D-Dimer Düzeyleri.....	36
Tablo 6: Ortalama serum Prokalsitonin Düzeyleri.....	37
Tablo 7: Serum DAO ortalama Düzeyleri (µIU/ml).....	39

GRAFIKLER

Grafik 1: Gruplarda Serum Amilaz Düzeyinin Zamanla Değişimi.....	34
Grafik 2: Gruplarda Serum Fosfor Düzeyinin Zamanla Değişimi.....	35
Grafik 3: Gruplarda Serum Prokalsitonin Düzeyinin Zamanla Değişimi.....	38
Grafik 4. Grupların DAO Aktivitesinin Zamanla Değişimi.....	39

ŞEKİLLER

Şekil 1: Abdominal aorta ve dalları.....	4
Şekil 2: Abdominal aortanın 3 dalı.....	5
Şekil 3: Süperior mezenterik arter ve dalları.....	6
Şekil 4: İnferior mezenterik arter ve dalları.....	7
Şekil 5-6: Akut mezenterik iskeminin patofizyolojisi.....	14
Şekil 7: Prokalsitonin aminoasit dizilimlerinin şematik görünümü.....	27

RESİMLER

Resim 1: Normal Superior mezenterik anjiogram.....	21
Resim 2: Superior mezenterik arterde darlığı gösteren bir anjiogram.....	22
Resim 3: Operasyon öncesi anestezi uygulanan denek.....	30
Resim 4: Orta hat insizyonu ile süperior mezenterik arter eksplorasyonu.....	31
Resim 5: Süperior mezenterik arterin bağlanması.....	31
Resim 6: Süperior mezenterik arterin bağlanması.....	32
Resim 7 : İskemik bağırsağın makroskobik görünümü.....	40

KISALTMALAR

AMİ: Akut Mezenterik İskemi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DAO: Diamin Oksidaz

H&E: Hematoksilen – Eozin

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

MR: Manyetik Rezonans

NOMİ: Nonokluzif Mezenter İskemi

P: Fosfor

PCT: Prokalsitonin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Mezenterik İskemi (AMİ) ince barsağın; en sık karşılaşılan, akut batına yol açan ve prognozu kötü olan vasküler bir hastalığıdır. İntestinal mezenterik dolaşıma giden kan akımında metabolik gereksinimleri tehlikeye sokacak ve etkilenen organların canlılığını potansiyel olarak tehdit edebilecek derecede ani bir azalma olması sonucunda, barsaklar başta olmak üzere başka hayati organlarda da hasar oluşturan bir hastalıktır (1,2). Bundan yaklaşık 60 yıl kadar önce başarılı bir süperior mezenterik arter (SMA) tromboembektomi'sinin ilk kez tanımlandığından bu yana giderek artan bir sıklıkla tanınan bir hastalıktır (3).

Klinik, laboratuvar ve radyolojik yöntemlerle tanı konması genellikle zordur ve tedavide gecikme olması ciddi düzeyde mortalite ve morbidite ile sonuçlanır. Tüm gastrointestinal hastalıkların %1-2'sini oluşturmakla birlikte populasyonun yaş ortalaması arttıkça insidansı belirgin olarak artmaktadır (8,9).

Son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen AMİ'nin teşhisi ve prognozu ile ilgili problemler sürmektedir. AMİ'de mortalite oranları 70 yıl önce %70-90 iken günümüzde de aynı oranlarda devam etmesi ilgi çekmektedir. Erken teşhis etkili tedavi için önemli olup silik semptomlar, klinik bakımdan yararlı tanısal testlerin eksikliği ve riskli hastalar teşhis ve tedaviyi geciktirmektedir (5-8).

Sonuca etki eden en önemli faktör iskemi süresinin uzunluğudur. Bu hastalardan şüphelenildiğinde çok hızlı tanı konulmalıdır. Prognozun kötü olması sadece tanının geç dönemde konabilmesine bağlı olmayıp, bağırsak iskemisinin lokal ve sistemik etkilerinin yanı sıra yandaş hastalıklardan da kaynaklanmaktadır.

İskeminin başlangıcından itibaren ilk 6 saatte bağırsak kan akımının yeniden sağlanması özellikle emboliye bağlı iskemilerde prognozu düzeltmektedir. Erken teşhisi sağlamak ve böylelikle mortaliteyi azaltmak için yeni tanı yöntemleri araştırılmaktadır. AMİ'nin tanısında serum belirteçlerinin yeri oldukça sınırlıdır. Birçok potansiyel plazma belirteci yıllarca araştırılmasına rağmen kanıtlanmış kesin bir belirteç yoktur (10).

Spesifik ve sensitif bir biyokimyasal tanısal belirtecin olmaması nedeniyle tanı hem zor hem de genellikle geç evrede konulabilmektedir.

Diamin Oksidaz (histaminaz, DAO) insanlar ve diğer memeli türlerinin intestinal mukozasında yüksek konsantrasyonda bulunan bir enzimdir. Barsak DAO ile plazma DAO

arasında bir korelasyon olup, DAO'ın aktivitesindeki düşüklüğün barsakta apoptozise neden olduğu düşünülmektedir.

AMİ'de sistemik inflamatuvar bir cevabın sözkonusudur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda, sistemik inflamasyon durumunda plazma Prokalsitonin (PCT) konsantrasyonları yüksek bulunmuştur.

AMİ' de hücre içi fosforun dolaşıma salınması sebebiyle, mezenter arter oklüzyonunun hemen sonrasında serum fosfat seviyeleri de artmaya başlamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; D-Dimer' in istenmeyen trombotik olayların varlığını göstermede değerli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. AMİ' de D-Dimer' in yükselebileceği ile ilgili çalışmalar yetersiz olmakla beraber bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

AMİ yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bir hastalıktır. Erken ve hızlı tanı konması önem arz etmektedir. Buna rağmen tanısı için spesifik bir biyokimyasal belirteç bulunamamıştır. Bu deneysel çalışmada, AMİ'nin acil servisteki hızlı tanısala yaklaşımına katkı sağlayacağını ve dolayısıyla mortalitesinde azalma ile sonuçlanacağını umduğumuz serum Diamin Oksidaz ve Prokalsitonin değerlerini, serum D-Dimer, Amilaz ve Fosfor değerleri ile karşılaştırdık. Bu belirteçlerin erken tanı ve prognozundaki rolü araştırıldı. Ayrıca projede belirteçlerin intestinal iskemi ile ne kadar korele olduğu değerlendirilirken, söz konusu belirteçlerin zamana karşı değişiklikleri ve birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesi, birbirine üstünlüğü olup olmadığı ve bu belirteçlerin birlikte kullanımının erken tanı için önemi de araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

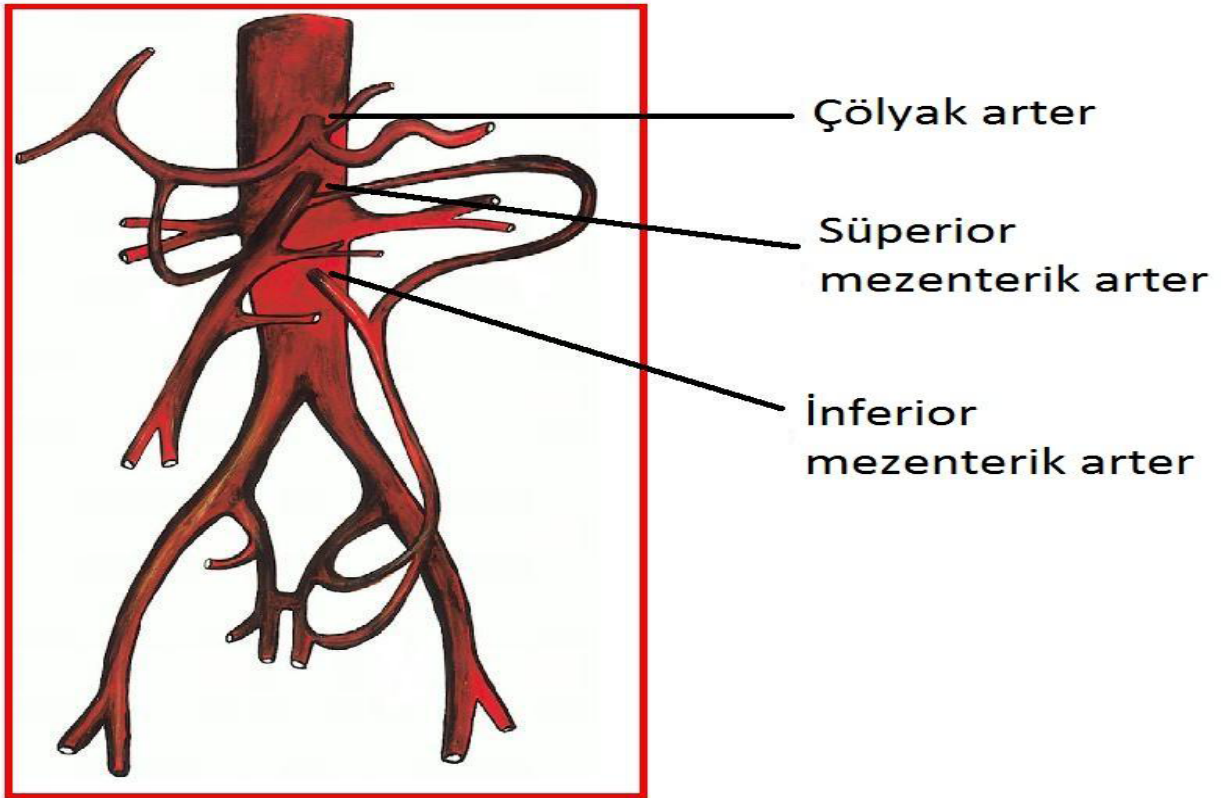
2.1. TARİHÇE

On beşinci yüzyıldan itibaren mezenterik vasküler oklüzyon ile intestinal gangren arasında nedensel ilişki olabileceğinden şüphelenilmekle birlikte, infarkt nedenli ilk başarılı intestinal rezeksiyon olgusu ancak 1895 yılında rapor edilmiştir (11,12).

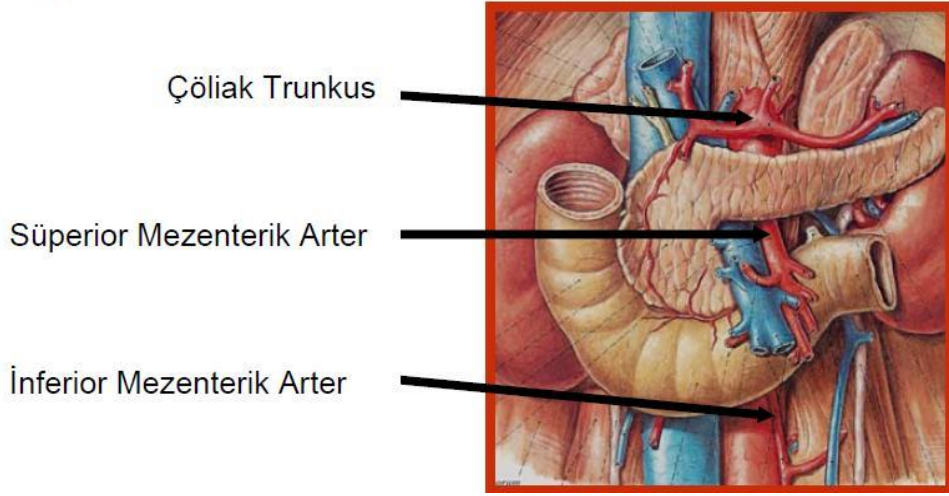
1936'da fizik muayene ile uyumsuz periumbikal ağrısı olan 47 yaşındaki bir erkek hastada klinik gidişi tanımlamıştır. Hasta aniden ölmüş ve otopsisinde çölyak turunkusu tamamen tıkayan yeni trombüslü kronik mezenter iskemi görülmüştür (13). Bundan 20 yıl sonra kronik mezenter iskemi için ilk başarılı cerrahi tedavi bildirilmiştir (11).

2.2. ANATOMİ

İntestinal kan desteği esas olarak, abdominal aortun 3 majör dalı ile gerçekleşmektedir: Çölyak trunkus, süperior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter. Özofagus proksimali ve rektum distali dışındaki sindirim kanalının arteryel kan dolaşımı, çölyak arter, süperior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter yoluyla sağlanmaktadır (14). Bu 3 damarın hepsi aortanın anterior tarafından çıkmaktadır (Şekil 1,2).



Şekil 1: Abdominal aorta ve dalları (Cognet F et all.2002)



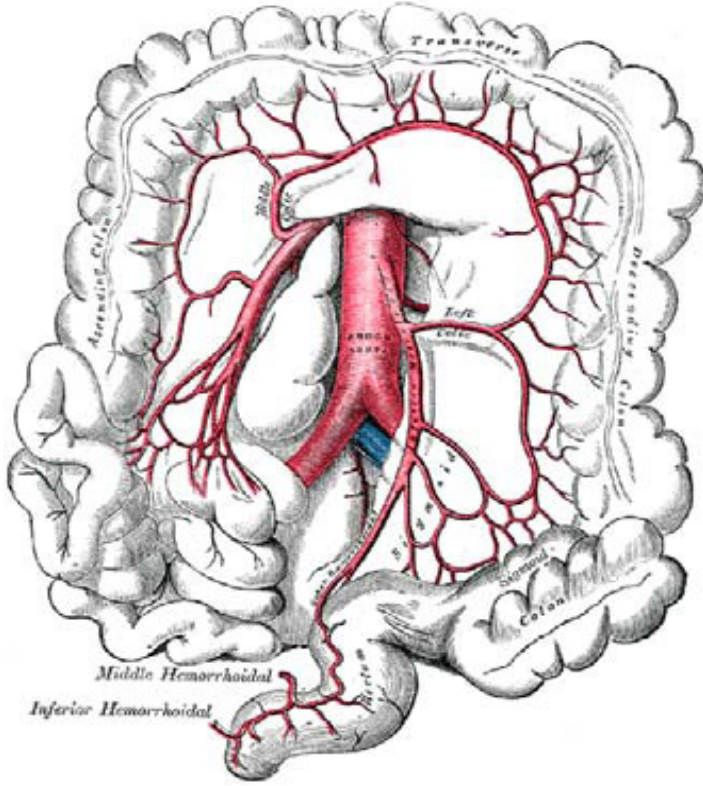
Şekil 2: Barsak dolaşımını temel olarak sağlayan abdominal aortanın 3 dalı (Sobotta İnsan Anatomisi Atlası 1985)

2.2.1. Çölyak Arter

Onikinci torakal vertebra hizasında, aortanın ön yüzünden dikey olarak ayrılan kalın bir arterdir. Çölyak arter, diyafragmanın kruslarının arasından geçtikten sonra, hepatik arter, splenik arter ve sol gastrik arter olmak üzere üç ana dala ayrılır. Çölyak arter, özofagusun 1/3 alt kısmından başlayıp, duodenum ikinci kısmının ortalarına kadar olan ön barsak (foregut) bölümünün, hepatobiliyer sistem ve dalağın perfüzyonundan sorumludur (14,15).

2.2.2. Süperior Mezenterik Arter

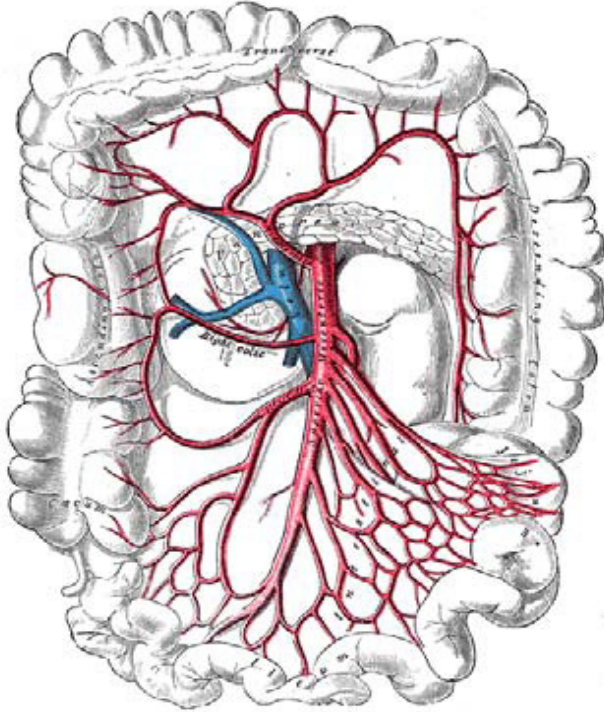
Süperior mezenterik arter, birinci lomber vertebra hizasında çölyak arterin 1 cm distalinden, aortanın ön yüzünden, 45 derecelik bir açıyla çıkar ve mezenter yaprakları arasında sağ fossa iliakaya kadar iner ve çapı giderek daralır. Süperior mezenterik arter, duodenumun ikinci kısmından başlayıp transvers kolonun distal 1/3'üne kadar olan orta barsak (midgut) bölümünün beslenmesinden sorumludur. Süperior mezenterik arter, inferior pankreatikoduodenal arter, 4-6 jejunal dal, 9-13 ileal dal, orta kolik, sağ kolik ve ileokolik arterleri verir. Jejunal ve ileal dallar kendi aralarında 3-4 kez yay tarzında anastomozlar yaparlar ve sonunda barsak duvarına düz olarak girecek olan vasa rektaları oluştururlar. Vasa rektalar terminal arterler olup, bunlar arasında anastomoz yoktur. İleokolik arter sağ alt kadrana ilerleyerek terminal ileum, çekum ve çıkan kolonun proksimal bölümünü besler. Sağ kolik arter, çıkan kolonu, orta kolik arter ise transvers kolonun 2/3 proksimalini besler (Şekil 3).



Şekil 3: Süperior mezenterik arter ve dalları

2.2.3. İnförior Mezenterik Arter

İnförior Mezenterik Arter üçüncü lomber vertebra hizasında, Süperior mezenterik arterin 5cm kadar distalinde, aorta bifurkasyonu'nun 3-4cm kadar üstünde aortadan ayrılır. Distal transvers kolondan başlayıp splenik fleksura, inen kolon, sigmoid ve rektumu içine alan arka barsak (hindgut) bölümünün arteryel dolaşımından sorumlu olan inferior mezenterik arter, üç ana arterin en ince olanıdır. Ana dallar, sol kolik arter, sigmoid arter ve süperior rektal arter olup, bu sonuncusu, inferior mezenterik arterin devamıdır (Şekil 4). Sol kolik arter, distal transvers kolon, splenik fleksura ve inen kolonun, sigmoid arter, inen kolonun alt kısmının ve sigmoid kolonun dolaşımını sağlar. Üst rektal arter ise 3. sakral vertebra hizasında ikiye ayrılarak rektumun iki yanında internal sfinkter hizasına kadar iner rektum proksimalinin arteryel perfüzyonunu sağlar ve distal rektumu kanlandıran internal iliak arterin dalı olan, orta rektal arter ve alt rektal arterlerle anastomozlar oluşturur (14,16).



Şekil 4: İnförör mezenterik arter ve dalları

2.2.4. Çölyak Arter ve Süperör Mezenterik Arter Arasındaki Kollateralleşme

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

İnförör pankreatikoduodenal arter, Süperör mezenterik arterin ilk dalıdır. İnförör pankreatikoduodenal arter ön ve arka dalları süperör pankreatikoduodenal arter aracılığıyla, çölyak arterle ilişkilidir. Pankreatikoduodenal arter ve gastroduodenal arterler aracılığıyla, süperör mezenterik arter ve çölyak arter arasında bir kollateralleşme vardır. Süperör mezenterik arterin omental dalı ile çölyak arter arasında gelişebilen Barkow arkı ve embriyonik bir kalıntı olan Bühler arkı vardır (14,16,17).

Süperör mezenterik arter ile införör mezenterik arter arasında üç tane önemli kollateral anastomoz ilişki vardır. Birincisi ve en önemlisi, Drummond'un marjinal arteridir. Bu arter, kolon duvarına yakın ve paralel lokalizasyonda seyreden bir anastomoz ağıdır ve

sonunda vasa rektaları verir. Süperior mezenterik arterin sağ ve orta kolik arterleriyle inferior mezenterik arterin sol kolik arterinin assendan dalı arasında oluşmuş bir anastomozdur. Süperior mezenterik arter veya inferior mezenterik arter tıkanıdığı zaman bu arter belirgin derecede genişler. İkinci önemli ilişki Riolan arkıdır. Riolan arkı mezenter içinde ve daha merkezde olup, süperior mezenterik arterin orta kolik ve inferior mezenterik arterin sol kolik dalını birleştirir. Üçüncü önemli ilişki, yine süperior mezenterik arter ile inferior mezenterik arter arasında bulunan ve bunlardan biri tıkanıldığında belirginleşen meandering arteridir ki, varlığı daima mezenterik arteriyel tıkanmayı gösterir (14,16).

Kolonda süperior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter arasındaki bağlantılar çok önemlidir. Çünkü bu bağlantılar kolonun vasküler hastalıklarında, kolonun akut ve kronik obstrüksiyonlarında önemlidir.

Kachlik ve Baca yaptıkları çalışmalarında intermezenterik bağlantıların bütün düzeylerini belirlemeye çalışmışlardır. Çalışmada rektal artere kadar kalın barsağın arteriolleri de dahil olmak üzere tümü incelendi. 36 ve 29 serilik kadavralar üzerinde yaptıkları çalışmalarda makroskopik olarak mesenterik arterleri birbirine 76 adet bağlantı damarı ile bağlayan bir damar buldular. Damarın çapı hep aynı genişlikte olup ana kolik damar çapına yakındı. Mikrosirküler düzeyde rektal arterioller arasında sık olmayan kolon duvarındaki pleksuslar içinde ise sıkça anastomozlara rastlandı. Tüm pleksusların boyut ve frekansları kolonun içinde olanlardan farklılık göstermediği tespit edilmiştir (18).

2.2.5. Venöz Sistem

Barsakların venleri genellikle arterlere paralel seyrederek. İnférieur mezenterik ven, genellikle splenik vene dökülür, splenik ven ise süperior mezenterik venle birleşerek portal veni oluşturur. Portal ven midenin koroner venlerini alarak karaciğer içine girer. Karaciğerden çıkan hepatik ven ise vena kava inferiora açılır (14,16).

2.3. ETYOLOJİ:

AMİ, bağırsaklara gelen oksijen miktarının ani azalması veya kesilmesi sonucunda meydana gelir. Bu, mezenterik arteriyel akımın veya venöz drenajın oklüzyonu veya şok durumunda gelişebilir.

AMİ olgularının yaklaşık yarısında süperior mezenterik arterde emboli, %25'inde tromboz nedeniyle tıkanması, %20-25 nonokluzif mezenter iskemi (NOMİ), %5-15'inde

mezenterik ven trombozu (MVT) mevcuttur (16). Bu oranlar değişik kaynaklarda ve araştırmalarda farklılıklar göstermektedir.

Mc Bride ve ark. 102 olguluk bir seride süperior mezenterik arterin tıkanıklık nedenlerini akut emboli (%33), trombüs (%26), tıkayıcı olmayan iskemi (%22) olarak sıralamışlardır (19).

Grothues ve ark. ise 1972 -1993 yılları arasında 90 olguluk bir çalışmada AMİ nedenlerini venöz trombüs (%33), arteryel trombüs (%30), arteryel emboli (%23), NOMİ (%14) olarak bulmuşlardır (21).

Oklüzyon tipine göre akut mezenterik iskemi risk faktörleri bazı farklılıklar sergilemektedir (Tablo 1) (22).

Arteryel Emboli (%50)	Arteryel Trombus (%20-25)	Nonoklüzif İskemi (%20)	Venöz Trombus (%10)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atriyal fibrilasyon ▪ Miyokard diskinez ▪ Geçirilmiş MI ▪ Kalp yetmezliği ▪ Kapak hastalıkları, ▪ Prostatik kapak ▪ Kardiyoversiyon ▪ Arter embolisi öyk. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yaygın ateroskler. ▪ Diabetes Mellitus ▪ Hipertansiyon ▪ Hiperkolesterolemi ▪ Hiperkoagülasyon ▪ Vaskülitler ▪ Aort anevrizması ▪ Aort diseksiyonu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kardiojenik şok ▪ Hipovolemik şok ▪ KKY ▪ Pulmoner ödem ▪ Aort yetmezliği ▪ Major cerrahi ▪ Dializ ▪ Vazokonstrüktif ilaçlar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiperkoagülasyon ▪ İnflamatuar durum ▪ Travma ▪ Karaciğer yetmez. ▪ Böbrek yetmezliği ▪ Portal HT ▪ Malignensi ▪ Oral kontraseptif kullanımı

2.3.1. Akut Mezenterik İskemi (AMİ)

Barsakta mezenterik damarların kan akımındaki ani yetersizlik sonucu ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden bir akut karın hastalığıdır (17,23). AMİ gibi oldukça dramatik, ürkütücü cerrahi bir sorun olarak ortaya çıkan başka bir problem yoktur. Süperior mezenterik arterin ani olarak tıkanması sonucunda görülen klinik tablo en fazla görülen klinik formu oluşturur ki, bunun da en sık nedeni süperior mezenterik arter veya dallarının embolisidir (24).

Arteriyel spazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma iskemiye başlatır. Ayrıca tıkaçıcı lezyon olmadan da barsakta intestinal iskemiye rastlanmaktadır. Venöz kaynaklı intestinal iskemi ise en az oranda (%3,7) görülmektedir. Hastaların büyük bir kısmı; terminal dönemlerinde cerrahi merkezlerine ulaşabilmekte ve bu yüzden de ölüm oranı %70-90 gibi ürkütücü düzeylere çıkmaktadır. Mortalitenin bu denli yüksek oluşunun başında barsaklarda doku ölümü oluşmadan önce tanının konulmasındaki yetersizlik gelmekte olup, ikinci nedense NOMİ olgularının tahmin edilenden çok olması ve geç tanınmasının mortaliteyi arttırıcı etkisi söylenebilir. AMİ tanısı konan hastada en sık etkilenen organlar ince barsaklardır (16,17,23).

Mezenter İskemi sınıflandırılması

- Akut Mezenter İskemi (Majör Arteriyel Oklüzyon, Minör Arteriyel Oklüzyon, Majör Emboli, Mezenterik Venöz Tromboz, Splanknik Vazokonstriksiyon (Non Oklüziv Mezenterik İskemi)
 - Kronik mezenter iskemi
 - İskemik kolit
- olarak 3 ana grupta sınıflandırılır (25).

2.3.2. Mezenterik arter embolisi

Süperior mezenterik arter embolisi, akut tıkaçıcı mezenterik iskeminin en sık bilinen nedenidir ve oranı %50'dir (16,26).

Luther ve ark.1979-2000 yılları arasında çalıştıkları klinikte yaptıkları çalışmalarda primer intestinal iskemi nedeniyle operasyon geçirmiş toplam 64 hastayı retrospektif olarak incelemişler ve %86 gibi oldukça yüksek bir oranda süperior mezenterik arter embolisi bulmuşlardır (27). Süperior mezenterik arter çapı daha geniş olduğu ve aortadan oblik olarak çıktığı için emboliler sıklıkla bu arterde görülür. Çölyak arter aortadan dik açıyla çıktığı için ve inferior mezenterik arter küçük çaplı olduğu için embolisi nadirdir. Süperior mezenterik arter embolisi vücuttaki tüm arteriyel embolilerin %5'ini oluşturur ve AMİ olgularının %40-50'sinden sorumludur (14,23).

Tromboemboli kaynağı sıklıkla kalptir. En yaygın olarak da, sol atrium veya sol ventriküldeki bir mural trombüsten kaynaklanır (16,28).

Geçirilmiş miyokard infarktüsüne bağlı sol atrial ya da ventriküler hipokinetik alanlarda oluşan trombüs, mitral stenoz, diğer kapak lezyonları, konjestif kalp yetmezliği ve

atrial fibrilasyon (AF) en sık bilinen nedenlerdir. Süperior mezenterik arter embolisi olan hastaların 1/3'ünde önceden geçirilmiş periferik emboli atakları vardır. Embolinin yerleştiği yer %18'i SMA'nın başlangıç düzeyinde olup tıkanmanın distalinde sıklıkla vazospazm da görülür. Daha yaygın olarak ise, Süperior mezenterik arterin ana dalın çıkış yerinin hemen distalindeki normal anatomik daralma noktası olan 3 ile 10cm arasına yerleşir (29,30).

Mezenter anjiografide tipik olarak kan akımını neredeyse tama yakın bloke eden yuvarlak bir dolun defekti görülür. İleokolik arterin çıkış yerinin proksimalinde olan emboli, major emboli olarak isimlendirilebilir. Genellikle orta kolik arter de etkilendiğinden proksimal jejunumdan transvers kolon ortasına kadar olan geniş bir barsak segmentinde iskemi yerleşebilir. Minör emboliler, ileokolik arter çıkışının distalini de içine alacak şekilde SMA'nın distal dallarına oturarak, segmenter barsak iskemilerine neden olurlar ve embolilerin %10-15'ini oluştururlar (14,16).

2.3.4. Mezenterik arter trombozu

Süperior mezenterik arter trombozu, AMİ olgularının yaklaşık %25'inden sorumludur (16,29). Süperior mezenterik arterde ya da çölyak arterin trombozu, genellikle ciddi aterosklerotik daralmaların olduğu alanlarda önceden varolan kritik bir darlık üzerinde, mezenterik damarların başlangıç kısımlarında en sıklıkla da süperior mezenterik arterin aortadan çıkış seviyesinde yerleşir (19,23,31). Bu hastalarda aterosklerotik patolojiye bağlı olarak yemeklerden sonra oluşan karın ağrısı, beslenme korkusu, kilo kaybı gibi kronik mezenterik iskemiye ait semptomlar vardır. Koroner, serebral veya periferik arteriyel yetersizlik bulguları da sık görülmektedir. Akut iskemik atak, sıklıkla kronik mezenterik iskeminin üzerine eklenir. Süperior mezenterik arter trombüsü, ani başlayan, şiddetli periumblikal ağrı ile karakterizedir. İskeminin ilerlemesi ile ağrı devamlı hale gelir. Süperior mezenterik arter trombozu, aortografide aortadan çıkış orifisinden itibaren 1-2 cm'lik mesafenin tam oklüzyonu ile tanınabilir. Süperior mezenterik arterin kollateraller yoluyla bir miktar distal dolunu sık görülür. Süperior mezenterik arter ile çölyak arter ve/veya inferior mezenterik arter arasında belirgin kollaterallerin varlığı, kronik süperior mezenterik arter tıkanıklığının göstergesidir (14,16,28).

2.3.5. Nonoklüsiv Mezenterik İskemi (NOMİ)

1958 yılında Ende, Cohen ve Wilson ilk defa postmortem olarak AMİ'den ölen, ancak tıkayıcı bir arter ya da ven patolojisi bulunamaması üzerine tanı konan NOMİ olgularını

tarif etmişlerdir (16). Özellikle altta yatan aterosklerotik hastalık varlığında, anatomik arteriyel veya venöz obstrüksiyon olmaksızın, nispeten düşük mezenter akım periyodları sırasında, mezenterik vazospazma bağlı olarak mezenterik iskemi ortaya çıkabilir (4). NOMİ, AMİ'nin %20-30'undan sorumludur (14). En önemli etyolojik faktör mezenterik vazokonstrüksiyondur. NOMİ yüksek ölüm oranına (%67 civarında) oranına sahip tanı konması zor bir durumdur (7).

Erken anjiyografi ile mezenterde tıkaçıcı bir lezyon olmadığı görülür. Süperior mezenterik arterde dallarında yaygın, tıkanmasız daralma, spazm ve intramural damarların dolmasındaki yetersizlik NOMİ için tipik bulgulardır (14,32).

Genelde 50 yaş üstü, konjestif kalp yetmezliği, ciddi aterosklerotik kalp hastalığı, yakında geçirilmiş miyokard infarktüsü, kardiyopulmoner By-pass, büyük karın ameliyatı geçiren, travma, yanık, akut pankreatit, gastrointestinal kanama, şok gibi yaşamı tehdit eden hipotansif durumlarda ve devamlı dijital grubu ilaç kullananlarda oluşmaktadır. Kullanılan alfa adrenerjik ve diğer vazopressör ajanların da etyolojide rolü olduğu kabul edilmektedir (16,33). Dijital grubu ilaçlar, mezenterik arter ve dallarında damar düz kasına etki ederek vazokonstrüksiyon meydana getirerek barsak perfüzyonunu azaltmaktadır (17). Yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması ve buralarda bu tür ilaçların kullanımının artması son yıllarda NOMİ vakalarının sayısının artmasına neden olmuştur (7).

Yapılan bir çalışmada NOMİ vakalarının yaklaşık yarısına otopsi ile tanı konmuştur (34). NOMİ teşhisinde, daha kuşkucu davranmak gerekir. Çünkü hastalarda şiddetli karın ağrısı gibi klasik semptomlar olmayabilir. Tanıda gecikme ve altta yatan predispozan faktörlerden dolayı bu hastalarda mortalite oranı tedaviden bağımsız olarak yüksektir.

2.3.6. Mezenterik ven trombozu

Mezenterik venöz sistemin akut trombozu seyrek görülen ancak en eski bilinen bir formudur (14,33). Önceleri mezenterik ven trombozunun, AMİ'nin major nedeni olduğuna inanılırdı. Bugün AMİ olgularının yalnızca %5-10'unu mezenterik ven trombozu oluşturur. Olguların %95'inde Süperior Mezenterik Ven trombozedir (14,23). Erkek/kadın oranı 1.5/1-1/1 arasında değişmektedir. AMİ'nin diğer formlarına kıyasla daha genç yaşlarda (48-60) görülmektedir (14). 90 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada venöz trombozlu hastalar ortalama olarak 48 yaşındayken diğer hastalar 60 yaşın üzerinde bulunmuştur (21). Hiperkoagülopati durumları, portal hipertansiyon, pankreatit ve ciddi enfeksiyonlar başlıca

sebeplerdir ve klinik tablonun %90'ında kan viskozitesinin artması ve hiperkoagülabilité eğilimi gibi primer sebepler neden olarak bulunmuştur (16,28). Diğer sebepler, intraabdominal sepsis, intraabdominal maligniteler, inflamatuvar barsak hastalığı, abdominal travma, portokaval sisteme cerrahi uygulamalar ve mezenterik ven yaralanmaları, oral kontraseptif kullanan kadınlarda veya gastroenteritlere sekonder de olabilir (14,28,33). Mezenterik venlerdeki trombozun yerleşim yeri ve yaygınlığı barsaklarda oluşan hasarın boyutunu belirleyici temel etkidir. Siroz, neoplazm veya operasyon hasarına bağılı olanlarda trombus obstruksiyon yerinde başlayıp perifere doğru ilerler. Oysaki hiperkoagülabilité durumlarında trombozlar küçük dallarda başlar ve ana dallara doğru ilerler. Periferik arkuat dallar ve vasa rektalar olaya katılmadıkça, barsak infarktı seyrek görülür. Venöz mezenterik iskemi genellikle barsağın bir segmentine sınırlı olup, diğer iskemi türlerine göre daha iyi prognoza sahiptir (14,16).

2.4. FİZYOPATOLOJİ

Mezenterik kan akımı üç yolla kontrol edilir (35):

- İntrensik kontrol
- Nörolojik kontrol
- Hümorale kontrol

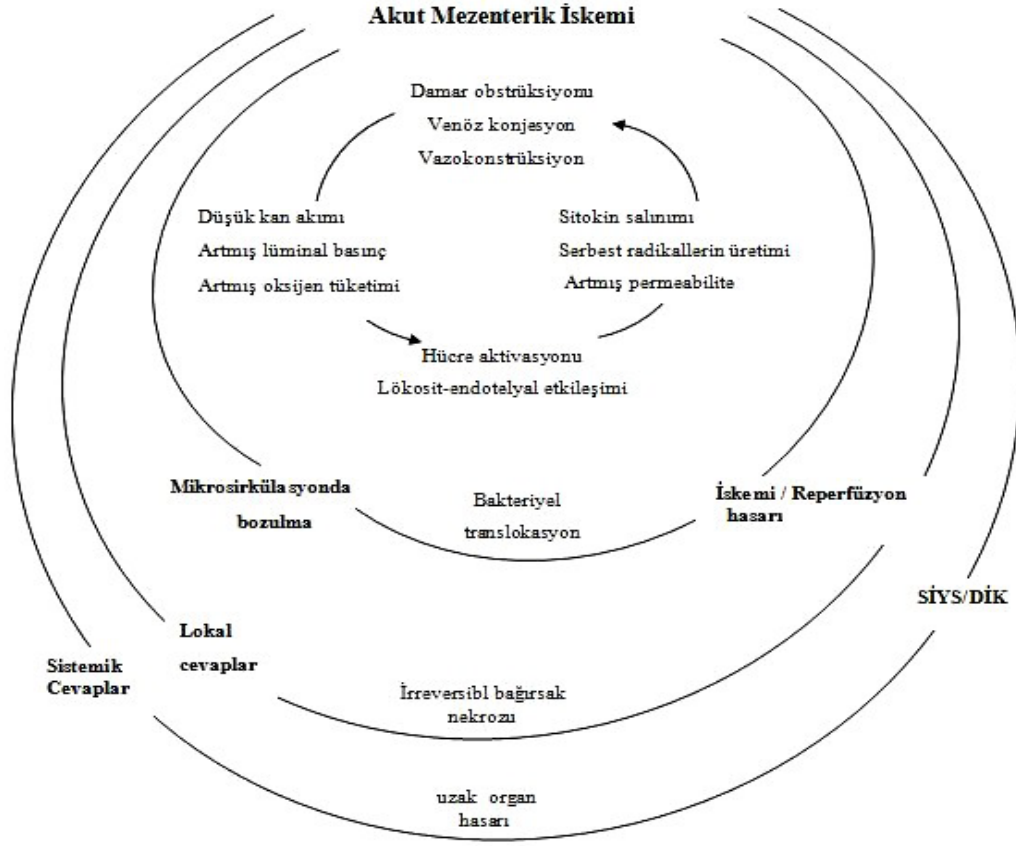
a) İntrensik kontrol: Barsağın kan akımı ve oksijen ihtiyacını karşılamak için, doku oksijenasyon ve arteriolar transmural basınç değışikliklerine cevap olarak gelişen kontrol mekanizmasıdır.

b) Nörolojik kontrol: Splanchnik sinirlerden çıkan sempatik uyarılarla, mezenterik arter ve arteriollerde vazokonstrüksiyon oluşur.

c) Hümorale kontrol: Alfa adrenerjik ajanlar, dijitalis preparatları, anjiotensin-II, vazopressin ve prostaglandin-F₂ vazokonstrüksiyon yapar. Beta adrenerjik ajanlar, prostaglandin-E₁, kolesistokinin, gastrin ve glukagon ise vazodilatasyona neden olurlar (14,23).

Barsaklar kardiyak output'un istirahatte %20'sini, yemek sonrası %35'ini alır. Barsağı gelen kanın %70'i mukozaya gider. Kan basıncı 70 mmHg'nın altına düşerse intestinal perfüzyon tehlikeye girer. 40 mmHg'nın altında iflas eder ve barsak progresif olarak daha iskemik hale gelir. Total mezenterik kan akımını ayarlayan en önemli mekanizma arteriolar dirençtir (23,32,33).

Mezenterik damarların kan akımındaki ani yetersizlik sonucu barsakta akut iskemi gelişmektedir. Arteriyel spazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma iskemiye başlatır. Tıkanmanın distalindeki barsak kanlanması 1 ila 6 saatlik kritik bir süre daha lokal ve hümorale faktörlerle idame ettirilebilir. İlginç olarak, barsaklar mezenterik kan akımında %75 oranında azalmaya 12 saat süreyle ışık mikroskopunda saptanabilecek bir değişikliğe yol açmaksızın direnebilirler, çünkü normal koşullarda oksijen mevcut mezenterik kapillerlerin beşte biri tarafından karşılanmaktadır (14,23). Tıkanma devam eder ve bu kritik süre aşırsa barsakların perfüzyon basıncı düşer. Daha sonra tıkanıklık ortadan kaldırılsa bile refleks vazokonstriksiyona bağlı olarak ilerleyici bir iskemi gelişir. Epitel disfonksiyonundan dolayı kapiller permeabilite artar, kan akımı kritik bir düzeyin altına indiğinde mukozadan serozaya doğru yönelim gösteren hücre ölümü süreci başlar, önce villüs tepelerindeki epitelyum hücreleri lümeneye dökülür, oluşan mukozal nekroz ülserasyona dönüşür. İskemi devam ettiğinde, submukoza ve muskularis proprianın infarktı transmural nekrozla sonuçlanır. Bu aşamada barsak artık canlılığını yitirmiştir. Eğer iskemik olay, erken aşamada geriye döndürülebilirse, epitel rejenere olur ve barsak yapısal ve işlevsel olarak normale döner (23,28,35).



Şekil 5: Akut mezenterik iskeminin patofizyolojisi (44)

İnce barsaklarda iskemi-reperfüzyon hasarı birçok durumda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. İntestinal dokuda ani olarak gelişen oksijen ve glukoz düşüşleri, ince barsak mukozasında şiddetli yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri başlatan metabolik olaylara neden olur (36,37).

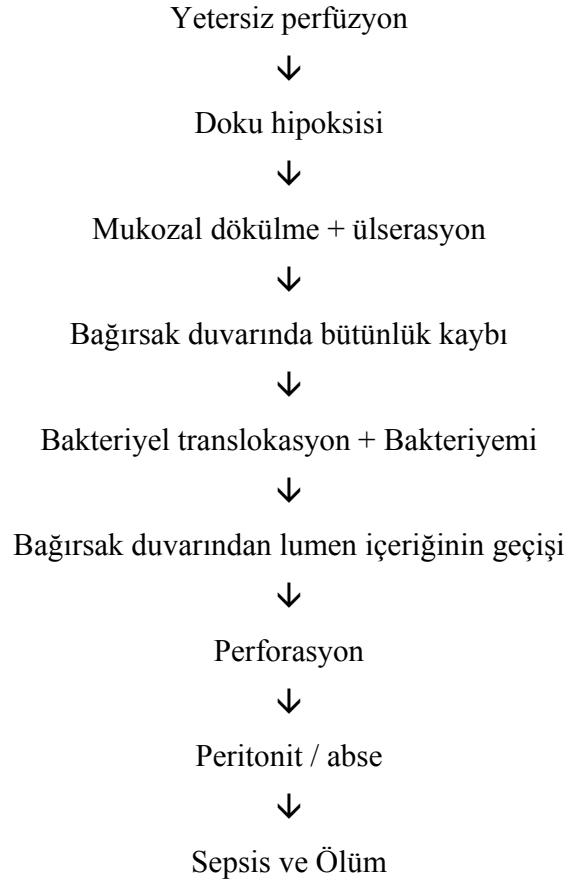
Adaptif mekanizmalara rağmen, iskemi devam ederse, iskemik bir dokunun oksijenlenmiş kanla reperfüzyonu sırasında insitu olarak reaktif oksijen molekülleri oluşmaktadır. İR hasarı, reaktif oksijen metabolitlerinin oluşmasına dayanır (14,38,39). Moleküler oksijenden zincirleme bir indirgenme tepkimesi sonucunda süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil (OH^-) gibi serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur. Bu SOR'lar aralarında nükleik asitler, membran lipidleri, enzimler ve reseptörlerin bulunduğu biyolojik moleküllere zarar verirler, bu derecede geniş spektrumlu bir hasar, hücre fonksiyonunun bozulmasına, hücre lizisine ve ölümüne yol açabilmektedir. İskemi-reperfüzyon hasarında serbest oksijen radikalleri kaynağı, ksantin oksidaz (nükleik asit degradasyonunda hız sınırlayıcı bir enzim) enzimidir. İskemi varlığında hipoksantin ve

ksantinin oksidasyonu sırasında hidrojen peroksit ve süperoksit üretiminin arttığı gösterilmiştir. Bu enzimin allopurinolle inhibisyonunun, reperfüzyon sırasında görülen hem epitel hücre nekrozunu, hem de mikrovasküler permeabilite artışını geriletmediği gösterilmiştir. Ayrıca oluşan oksijen radikallerinin lökotrien B4 ve trombosit aktive edici faktör (PAF) salınımını arttırdığı, bunların da nötrofil migrasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Bu nötrofiller de SOR'un bir diğer kaynağıdır. Genel olarak kabul edilir ki, polimorf nüveli lökositler (PMNL), vasküler endotelde neden oldukları lezyonlar nedeniyle reperfüzyon hasarının temel etmenleridir (14,40). Bundan başka, İR hasarı sırasında i-NOS (uyarılabılır nitrik oksit sentetaz) enziminin de aktive olduğu ve oluşan bol miktarlardaki nitrik oksitin (NO) barsağın bariyer işlevini bozarak, bakteriyel translokasyona yol açtığı gösterilmiştir. Sebep ne olursa olsun, intestinal mukoza ve submukozanın iskemiye cevabı, ödem, hemoraji ve nekrozdur (23,28,32).

Linhares ve ark. yaptıkları çalışmalarda iskemi-reperfüzyon hasarına maruz kalan barsakta miyenterik pleksuslardaki gangliyon hücrelerinin sayısında da azalma olduğunu belirtmişlerdir (41).

Sonuçta, artmış damar geçirgenliği sonucu gelişen ödem, mikrosirkülasyonu bozar. İskemi sonrası mukozal yaralanma, vasküler permeabilitede artış ve intestinal ödem, mukoza permeabilitesinde artış, mukozada bariyer fonksiyon kaybı, sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan bakteriyel ve endotoksin absorpsiyonunda artış ile karakterizedir (14,40,42). Barsak hücresi yıkım ürünleri ve bakteri toksinlerinin portal dolaşıma katılmasıyla sistemik etkiler görülür. Bu durum, reperfüze olan dokudaki histolojik hasarı daha da kötüleştirir ve hasarı, karaciğer, akciğer, böbrek gibi diğer organlara da yayarak multiorgan yetmezliğine neden olabilir. İskemi ilerleyerek sepsis, asidoz, septik şok ve son olarak ölümle sonuçlanır (16,43).

Akut intestinal iskeminin kötü prognozu bu sepsis benzeri sistemik cevapların sebep olduğu multipl organ yetmezliği ile yakından ilişkilidir (Şekil 6).



Şekil 6: Mezenterik iskeminin patofizyolojisi (44)

2.5. KLİNİK BULGULAR

AMİ tanısı en zor konan hastalıklardan biridir (45). Bulgu ve semptomlar karakteristik olarak belirsiz, nonspesifik ve hastalar arasında geniş ölçüde farklılık gösterebilir (7).

Elli yaşın üzerinde risk faktörlerini taşıyan veya atriyal fibrilasyon ya da vaskülitli genç hastalarda iki saatten daha uzun süreli, ani başlayan ciddi karın ağrısı, beraberinde abdominal distansiyon ve nedeni açıklanamayan asidoz varlığında AMİ'den şüphelenilmelidir (14). Arteriyal spazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma iskemiye başlatır. Tıkanmanın distalindeki barsak kanlanması 1 ila 6 saatlik kritik bir süre daha, lokal ve hümorale faktörlerle idame ettirilebilir. Tipik olarak, periumblikal bölgede, ani olarak başlayan, şiddetli, kramp şeklinde ağrı ile karakterizedir. İskeminin ilerlemesi ile ağrı devamlı hale gelir (23).

Karın ağrısı ile birlikte bulantı, kusma olabilir. Başlangıçta karın yumuşak, barsak sesleri aktiftir. Karında defans ve rebaunt negatiftir (16).

İskemi ilerledikçe 8 saatten sonra doku ölümü, mukozadan submukozaya doğru ilerler ve barsağın tüm katlarına oturdukça periton irritasyon bulguları belirgin hale gelir. Karında distansiyon belirir, hassasiyet, defans ve rebant ortaya çıkar, barsak sesleri azalır. Rektal kanama, kanlı kusma ve kanlı nazogastrik içerik ve gaz gayta çıkaramama görülür. Yaklaşık 12-24 saat sonra nekroz ilerleyerek transmural hale gelir ve peritonit bulgularının ortaya çıktığı bu devrede artık prognoz çok kötüdür ve tedavi için en değerli olan erken devrenin kaçırıldığını gösterir. Doku ölümü nedeniyle hastanın solunumunda dışkımsı bir koku duyulur (17,23,46).

Kronik mezenterik iskeminin tek nedeni vardır ve oda mezenterik damarların aterosklerotik tıkaçıcı hastalığıdır. Semptomların, üç mezenterik arterden (çölyak,süperior mezenterik arter , inferior mezenterik arter) ikisinin belirgin tıkaçıcı lezyonu olmadan ortaya çıkmayacağı kabul edilmektedir (24). Hastaların çoğu 50-60 yaşlarında, ağır sigara içicisi ve kadındır (16).

Kronik mezenter iskemili hastalarda en sık rastlanan bulgu postprandial ağrı ve kilo kaybıdır (26,46). Ağrı, genellikle yemeklerden 30-60 dk. sonra başlar, genellikle sırtta vurur ve 1-2 saat sonra azalarak geçer. Ağrının şiddeti ve süresi, yenilen yemeğin hazım süresine bağlıdır (31). Hastalar ağrının yemeklerle ilişkisini fark ettikleri zaman yemekten kaçınırlar. Tanı konmazsa ağrı geleceği korkusuyla beslenmelerini kısıtlatlar ve ciddi kilo kaybı görülür. Şikâyetlerin başlangıcından tanı konana kadar geçen süre yaklaşık 18 aydır (16,24). Tıkaçıcı neden ilerlerse ağrı sabit ve devamlı bir hale gelir. Epigastrik bölgede ağrı, şişkinlik ve ishal vardır. Kronik mezenter iskemili hastaların %60'ında karında bir üfürüm saptanır ancak özgül olmayan bir bulgudur (16,17).

İleri derecede zayıflamış, kaşektik, karsinomatozis görünümlü bir hastada tüm incelemelere rağmen herhangi bir maligniteye rastlanamamış ise ilk olarak akla mezenterik damarların kronik tıkanması gelmelidir (32).

2.6. TANI

2.6.1. Laboratuvar Testleri

AMİ tanısında serum laboratuvar testleri pek yardımcı değildir; tanıyı koymada yada ekarte etmede yeterince sensitif veya spesifik serum belirteci yoktur. Ayrıca bugüne kadar tespit edilen bağırsak iskemisini düşündürecek serum belirteci seviyelerindeki artışlar;

ancak transmural bağırsak infarktı geliştiğinde ortaya çıkar. Bu nedenle sağkalım artışının mümkün olabileceği erken evrelerde tanıda kullanılamaz.

Lökositoz, nötrofili, immatür lökositlere kayma sıklığıdır (29). Ancak bu laboratuvar bulguları inflamasyon ve infeksiyonun nonspesifik belirleyicileridir.

Lange ve Jackel artan serum Laktat'ın günümüzde mezenterik iskeminin en iyi markeri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Artmış serum laktatın spesifik bir belirteç olmayıp hayatı tehdit eden durumların varlığını göstermektedir (47).

Köpek modeli mezenter iskemide amilaz seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiği tespit edilmiştir. Fakat klinik çalışmalarda orta derecede yükseldiği görülmüştür. Ayrıca bazı başka durumlarda da yükselmekte olup, mezenter iskemide spesifik olmadığı da çalışmalarla doğrulanmıştır (5,48).

Serum amilaz, lipaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz ve kreatinin fosfokinaz yükseklikleri de, sıklıkla mezenterik iskemi tanısı alan vakalarda tespit edilmekle beraber, bu tetkikler AMİ için yeterince sensitif ve spesifik değildir (50).

Serum fosfor düzeyleri mezenterik iskeminin güçlü bir belirteçidir. İskemik hasarda hücre içi fosforun dolaşıma salınması sebebiyle de serum fosfor seviyeleri artmaktadır. Serumda ve peritoneal sıvıda inorganik fosfor düzeyinde artış irreversibl iskemi bulgusudur. Fakat normal değerleri iskemiye ekarte ettirmemektedir (7,49).

İntestinal Yağ Bağlayıcı Protein (IFABP) ümit verici olsa da sadece küçük grup hastalarda araştırılmıştır (51).

Ksenon (Xe^{133}) kullanımı, intestinal iskeminin erken tespiti için ümit vericidir. Bu inert gaz, tuzda çözülür ve peritoneal kaviteye enjekte edildiğinde pasif difüzyonla barsağa absorbe edilir. Normal perfüze olan doku bu gazı hızla temizler fakat iskemik barsak ksenonu tutar (52).

20 çalışmanın yer aldığı bir meta analizde 18 serolojik belirtecin, klinik kullanım için suboptimal olduğu bulunmuştur (Tablo 2) (53).

Belirteç	Cut off	Sensitivite	Spesifite
D laktat	20 mg/ml	%89	%86
L laktat	2.2 mmol/l	%77	%53
D dimer	0.3 mg/ml	%85	%41
Amilaz	330 U/dl	%50	%71
Baz açığı	-4 ile +4	%80	%50
pH	7.35	%60	%83
Serum fosfat	4.5 mg/dl	%26	%82
Lökosit	11.000/mm ³	%82	%58
ALT	40 U/l	%73	%60
AST	40 U/l	%64	%50
LDH	7.0 mkat/l	%70	%43
ALP	0.70 mkat/l	%80	%64
iFABP	100 pg/ml	%100	%78
GST	4 ng/ml	%100	%86
İL 6	20.000 pg/ml	%38	%100

2.6.2. Direk Grafiler

Şüpheli AMİ bulunan hastaların değerlendirilmesinde erken dönemde, esas olarak karın ağrısının perfore ülserler, ince veya kalın barsak obstruksiyonu ya da safra taşları gibi diğer sebeplerini dışlamak amacıyla düz karın grafileri çekilmelidir. Doğrulanmış AMİ bulunan hastaların yaklaşık olarak %25' inde hiçbir anormallik tespit edilemez (54).

Direkt karın radyografisinde AMİ şüphesi uyandıran bulgular adinamik ileus, distandü ve hava dolu bağırsak luplarını içerir. Ancak bu anomaliler pankreatit, bağırsak obstruksiyonu veya kolonik psödoobstrüksiyon gibi diğer anomalilerde de çok sık görülürler. Daha spesifik radyografik bulgular genellikle olguların %25'inde ve hastalığın ileri döneminde bulunur. Ödem ve hemorajiden kaynaklanan mural başparmak basısı bulgusu bunlardan biridir. İskeminin ileri evrelerinde bağırsak duvarında hava tespit edilebilir. Spesifik olarak karın radyografilerinde portal vende gaz imajı çok kötü prognoz işaretidir (55).

2.6.3. USG

Bulgular spesifik değildir. Bağırsak duvarında kalınlaşma (>5mm), peristaltizmin azalması, batın içinde sıvı, mezenterik venöz gaz görülebilir (56).

2.6.4. Doppler Ultrasonografi

Doppler USG, özellikle süperior mezenterik arter ve çölyak trunkusun görüntülenmesi açısından önemlidir, ancak süperior mezenterik arter tıkanmalarının çok azında tanı koydurucudur. Akut olaylarda başarısı azalır. Ana damarların distalindeki emboliyi göstermede ve NOMİ tanısında değerli değildir. Üstelik ciddi arteriyel stenoz görülmesi barsak iskemisi tanısı koymada yeterli değildir. Süperior mezenterik arter kan akımının dakikada 300-1200 ml arasında değişen çok geniş normal aralığı, bu incelemenin tanısız değerini kısıtlamaktadır. Doppler USG'nin, süperior mezenterik arter darlığını saptayabileceği ama barsak hakkında bilgi veremeyeceği ve tüm bunların USG'yi yapan kişinin tecrübesine ve cihazın kalitesine de bağlı olduğu unutulmamalıdır. USG, AMİ'de mezenterik damarların değerlendirilmesinde, özgüllüğü %92- 100 yüksek ancak duyarlılığı ise %80 olarak bulunmuştur. Kronik intestinal anginada bir tarama testi olarak kullanılabilir (57).

Klinik kuşkunun kuvvetli olması halinde, negatif renkli dopler USG bulguları yapılacak anjiyografik bir tetkiki engellememelidir. Anjioplasti ve stentleme gibi tedavi edici işlemlerden sonraki noninvaziv izlemde ise renkli dopler USG son derece yararlı ve pratik bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (58).

2.6.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

AMİ'de BT erken dönemde tanı koydurucu değildir. Barsak duvar kalınlığında artma, dilate, içi sıvı ile dolu barsak ansları, mezenterde ödem, mezenterik venlerin dolgunlaşması ve asit BT'nin nonspesifik bulgularıdır. Spesifik bulgular ise, barsak duvarı içinde hava bulunması ve mezenterik ven veya portal ven içinde hava bulunması sayılabilir (14,59).

AMİ'nin BT görünümü olayın nedenine, şiddetine, lokalizasyonuna, yaygınlığına ve dağılımına ve ayrıca submukozal veya intramural hemorajinin, sekonder olarak eklenmiş barsak duvarı enfeksiyonlarının veya barsak duvarı perforasyonunun varlığına ve derecesine bağlı olarak değişecektir. Bu yüzden akut barsak iskemisinin BT bulguları bu hastalarda, klinik ve laboratuvar bulgularında olduğu kadar heterojen ve non-spesifik olabilir.

Literatürde bildirilen raporlara göre, akut barsak iskemisinde en sık rastlanan BT bulgusu, bildirilen olguların %26-96'sında mevcut olan barsak duvarı kalınlaşmasıdır (60).

Süperior mezenterik arter oklüzyonu veya nonoklüsiv mezenterik iskemi nedenli AMİ tanısında bilgisayarlı tomografinin sınırlı rolü olmasına rağmen mezenterik ven trombozu

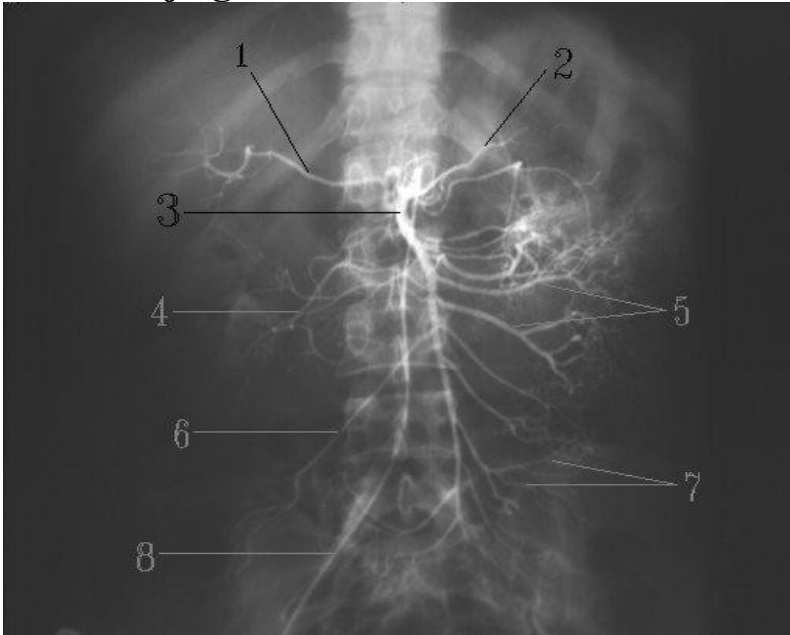
tanısında bilgisayarlı tomografinin daha değerli olduğu ispat edilmiştir. Bu konudaki tüm çalışmalar duyarlılık aralığını %90 ila %100 olarak rapor etmişlerdir (49).

Hastaların stabil olduğu ve peritonitin gelişmediği 20 vakalık bir tanısai çalışmada, en yaygın pozitif bulgu olarak süperior mezenterik venede trombus gösterilmiştir (61).

2.6.7. Manyetik Rezonans (MR) Anjiografi

Son yıllarda geliştirilen MR anjiografi, sinefaz kontrast manyetik rezonans görüntülemesi ve invivo manyetik rezonans oksimetri yöntemleriyle AMİ'nin ve KMI'nin tanısında invaziv anjiografik incelemelere yakın duyarlılık ve özgüllükte sonuçlar alınmaktadır. Çölyak aksisi ve süperior mezenterik arter çıkışlarında ciddi stenoz veya oklüzyonun gösterilmesinde yararlıdır. Portal veya mezenterik ven trombozunun gösterilmesinde; sensitivite %100, spesifisite %98 dir (62).

2.6.8. Anjiografi



Resim 1: Normal süperior mezenterik anjiogram



Resim 2: Süperior mezenterik arterde darlığı gösteren bir anjiogram

Anjiografi, akut mezenter arter oklüzyonu şüphesinde erken dönemde uygulanmalıdır. Sadece anjiografi veya cerrahi eksplorasyon erken tanıyı sağladığı için, AMİ riski yüksek olan karın ağrılı hastalarda anjiografi çok önemli bir tanı yöntemidir. Hem tıkalıcı hem de tıkalıcı olmayan AMİ'nin tanısında ve tedavisinde temel yöntem anjiografidir. Anjiografi emboli, trombus, spazm mevcut olup olmadığını, mezenterik dolaşımın yeterli olup olmadığını ve ameliyatta ne yapılacağını gösterir (63,64,65).

Erken anjiografide yanlış negatiflik yüksektir. Doğru sonuç için hasta normovolemik olmalıdır (66,67).

Erken anjiografide NOMİ için 4 tanı kriteri vardır;

- a) Süperior mezenterik arterde dallarının çıkışında darlık,
- b) Süperior mezenterik arterde dallarında sosis dizisi görümlü genişleme ve daralmalar,
- c) Mezenterik arkusun spazmı,
- d) Duvar içi damarların doluşunda bozukluk (14,16,23).

AMİ tahmin edilenden daha sık görülen bir hastalıktır. Bu nedenle hastalıktan şüphelenilen durumlarda erken tanı ve trombolitik tedavi için acil anjiyografik inceleme yapmaktan kaçınılmamalıdır (68).

2.6.9. Diagnostik Periton Lavajı ve Laparoskopı

BT ve Doppler ultrasonografi gibi tanı yöntemlerinin yeterli olmadığı merkezlerde tanısal periton lavajı ile hızlı bir şekilde bağırsak canlılığı değerlendirilebilir. Yani geç dönemde bilgi verebilecek bir yöntemdir. Seröanginöz bir sıvı varlığı görülür (16,17). Laparoskopı, anjiografi kontrendike olduğunda yararlı olabilir. Ancak seroza hala normal görünümdeyken gelişmiş olan mukozal nekrozu (erken dönem) atlayabilir.

2.7. TEDAVİ

Hastane öncesi bakıda AMİ dan şüphelenilen vakalarda hemen kardiyak monitorizasyon sağlanmalı, geniş intravenöz damar yolu açılmalı, hastalar oksijenize edilmelidir. Hemen intravenöz hızlı sıvı resüstasyonuna başlanmalıdır (69,70). Acil serviste öncelikle hava yolu, dolaşım ve solunum sağlanmalıdır. Hava yolu (stabil olmayan hastada erken entübasyon gereklidir), solunum, dolaşıma öncelik verilmelidir.

Terapötik yaklaşımlar dört ana karara göre seçilir: Hastalarda peritonit bulgusu olup olmaması, geri dönüşümsüz iskemi veya bağırsak infarktı olup olmaması, hastanın genel durumu ve iskemiyeye neden olan etiyoloji (70).

Tanı konur konmaz öncelikli problem sıvı açığı ve asidozu düzeltmek olmalıdır. Stabil olmayan hastada santral venöz kateter takılmalı, gerekirse invaziv monitorizasyon sağlanmalıdır. İdrar çıkışı takibi için foley sonda takılmalıdır.

Santral venöz basınç veya idrar çıkışına göre Ringer laktat veya serum fizyolojik ile sıvı tedavisi başlanmalıdır (100 ml/kg). Elektrolit ve asit-baz bozukluklarına operasyon öncesi müdahale sağlanmalıdır. Artmış intralüminal basınç perfüzyonu kötüleştirebileceğinden bunu engellemek için nazogastrik dekompresyon sağlanmalıdır. Bakteriyel translokasyon ve bakteriyemiyi engellemek için parenteral geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Klindamisin, metronidazol, sefoksitin, meropenem seçilebilir. AMİ hastalarının hepsini yoğun bakımda takip etmek gerekir (71).

2.7.1. Emboli

Süperior mezenterik arter embolisi için cerrahi revaskülarizasyon, trombolitik ajanların veya vazodilatörlerin intraarteryel perfüzyonu ve sistemik antikoagülasyon gibi çeşitli terapötik yaklaşımlar önerilmiştir. Terapötik seçenekler peritoneal bulguların varlığına veya yokluğuna, arteryel oklüzyonun kısmi veya tam olmasına ve emboli lokalizasyonunun

ileokolik arterin orjininin veya daha distal dalların proksimalinde olup olmamasına dikkat edilerek seçilmelidir.

Peritonit bulgularının varlığında eksploratuar laparotomi zorunluluğu mutlakdır; embolektomi ve infarkte bağırsak rezeksiyonu yapılmalıdır (72). Trombolitik tedavi; özellikle emboli parsiyel oklüzyon yapıyorsa, superior mezenterik arter dallarından birinde ise, ileokolik arter orjininin distalinde ise ve tedavi semptomların başlangıcından itibaren oniki saat içinde uygulanabiliyorsa başarılı olmaktadır. (73,74).

2.7.2. Arteriyel Tromboz

Eğer Süperior mezenterik arter akut trombozu teşhisi konduysa, acil cerrahi revaskülarizasyon önerilir.

Bazı araştırmacılar tarafından kronik mezenterik iskemi ve süperior mezenterik ven trombozu için trombolitik tedavi ve perkutan anjioplasti önerildiği halde akut Süperior mezenterik arter trombozunda kullanıldığını bildiren az sayıda yayın vardır (75,76).

2.7.3. Nonoklüziv İskemi

NOMİ tedavisi esas olarak farmakolojiktir ve süperior mezenterik arter içine selektif vazodilatör infüzyonu ile gerçekleştirilir. Splanknik vazodilatörler papaverin, tolazolin, nitrogliserin, glukagon, prostoglandin E, fenoksibenzamin ve isoproterenolü içerir. En geniş klinik deneyim papaverin ile yapılmıştır. Süperior mezenterik arterde içine 30-60mg sürekli infüzyon uygulanmıştır (77).

2.7.4. Acil Laparotomi Endikasyonları:

Papaverin tedavisi süresince infüzyonun hızla yapılmasına karşın peritoneal bulguların hızla gerilememesi; peritoneal bulguların sonradan gelişmesi; hastanın kliniğinin lökositozun artışı, sepsis, gastrointestinal kanama veya anstabil vital bulgular ile kötüleşmesidir (4).

2.7.5. Venöz Tromboz

Karın ağrısından farklı nedenlerle çekilmiş bilgisayarlı tomografi ile tanısı konmuş bireylerde, tedavi uygulanmaz veya 3-6 aylık antikoagülasyon tedavi yapılabilir. Tanısı BT ile veya anjiografi ile konmuş semptomatik hastalarda tedaviye peritoneal bulguların varlığı ve yokluğuna göre karar verilir (78).

AMİ'li tüm hastalarda peritonit bulguları laparotomiye ve infarkte bağırsağın rezeksiyonunu zorunlu kılar. Süperior mezenterik ven trombozlu hastalarda heparin ile intravenöz antikoagülasyonun, trombozun yayılımını ve rekürrensini engellediği ve sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (79-81).

2.8. PROGNOZ

AMİ'nin tanısında son yıllardaki ilerlemelere rağmen, morbidite ve mortalite oranları hala %50-70 düzeyindedir (16).

Yaşam oranını belirleyen en önemli faktör, barsak nekrozu ve peritonit gelişmeden önce tanının konmasıdır. Prognozu etkileyen en önemli faktör iskemi süresinin uzunluğu ve yapılan barsak rezeksiyonlarının genişliğidir.

Luther ve ark. (82) yaptıkları çalışmada mortalite oranını %67 olarak bulmuşlardır. Bu oran mezenterik venöz trombozda %30-50, NOMİ'de %50-55 düzeyindedir. 12 saatten önce teşhis konulan hastalarda barsak canlılığı %100, 12-24 saat arası %56, 24 saatten fazla olan olgularda sadece %18 olarak bildirilmiştir. 24 saat içinde tanı konan hastalarda yaşam şansı %60 iken, 24 saatten sonra oran %30'a düşmektedir. Peritoneal bulgular gelişmeden önce, anjiyografi ile erken tanı konabilirse sağkalım %90'ların üzerine çıkar. Ölüm nedenleri geniş barsak nekrozu, rekürren süperior mezenterik arter embolisi veya trombozu, diğer alanlara emboli, kardiyopulmoner yetmezlik ve intestinal hemorajidir (17,28). Nüksler genellikle önceden rezekt edilen bağırsakların yakınındaki bağırsak anslarının infarktleridir.

2.9. PROKALSİTONİN (PCT)

Prokalsitonin 116 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir ve tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir.

İnsan PCT'si, 11p15.4 kromozomunda lokalize Calc-I geni tarafından kodlanır. Prokalsitonin sentezi, Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 amino asitlik öncül protein olan preprokalsitonin translasyonu ile başlar.

Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından PCT'nin intrasellüler olarak proteolitik işlemden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır (83).

Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur.

Bakteriyel enfeksiyonlar da artmış olarak üretilen PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanması da bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır (83,85,86).

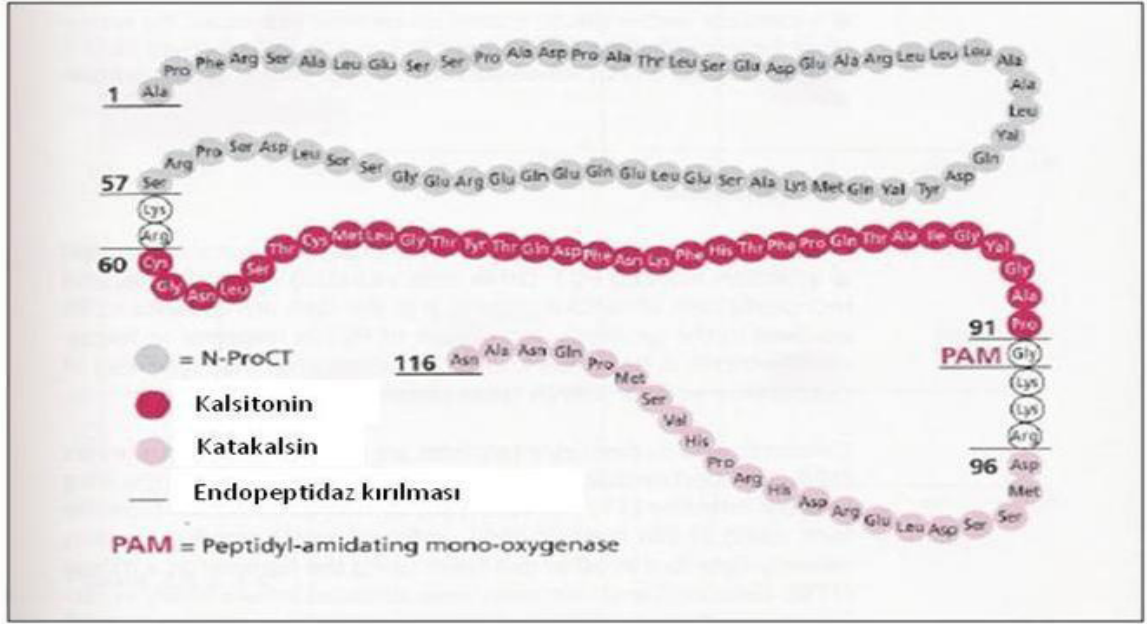
İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı da bilinmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- α , en güçlü PCT indükleyicileridir (87,88).

Serum PCT düzeyleri ile enfeksiyöz bir hastalığın tanısı, takibi ve sistemik inflamasyona dönüşümü izlenebilir. Özellikle enfeksiyon odağının eliminasyonu ile tedavi başarısının bir ölçütü olarak kullanılabilir. Serum PCT konsantrasyonları bir çok inflamatuvar durumda artmakta olup; bakteriyemi, septisemi, bakteriyel menenjit, bakteriyel süper enfeksiyon, akut pankreatit gibi durumlarda yararlı bir prognostik göstergedir. Serum PCT konsantrasyonlarının hızla yükselmesi veya yüksek seyretmesi kötü prognoz veya devam eden inflamatuvar aktivite durumlarında görülür (89).

Endotoksin enjeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada PCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner (83,89).

Prokalsitoninin serumdan kaybolma yolu da tam olarak bilinmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, PCT birikmediği ve kan düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği görülmüştür. Prokalsitoninin muhtemelen diğer plazma proteinleri gibi proteoliz sonucu parçalandığı düşünülmektedir. Prokalsitoninin biyolojik görevinin ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Enflamatuvar yanıt sırasında ortaya çıktığı bunun inflamasyonda bir görevinin olabileceğini düşündürmektedir (89).

Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeylerde ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml). PCT'nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir. Ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de çoklu organ yetmezlik sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome-MODS) ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde çok yüksek değerlere ulaşabilmektedir (1000 ng/ml) (83).



Şekil 7: Prokalsitonin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü

2.10. D-DİMER

Pıhtılaşma olayı sonucunda oluşan fibrin plazminojen gibi bazı enzimlerce parçalanır ve fibrin yıkım ürünleri oluşur. D-Dimer Faktör 13 tarafından stabilize edilen fibrin ağının yıkım ürünüdür. D-Dimer stabilizasyon boyunca meydana gelen çapraz bağlı alanlar içerir. Bu parçalar plazmin enziminin aktive olmasıyla pıhtıdan salınırlar ve kan akımına katılırlar. D-Dimer normal yara iyileşme süreci ve kan pıhtı oluşumunun bir parçası olarak üretilir. Bununla birlikte pıhtılaşma patolojik olarak oluştuğunda veya altta yatan bazı hastalıkların bir sonucu olarak meydana geldiğinde D-Dimer istenmeyen trombotik olayların varlığını gösteren değerli bir belirteç haline gelir. Örneğin dissemine intravasküler koagülasyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli, koroner kalp hastalığı ve venöz trombotik durumlar gibi. 1990'lardan itibaren trombotik bozukluk şüpheli hastalarda D-Dimer düzeyinin ölçülmesi önem kazanmıştır. Pratikte negatif sonuç trombozu ekarte ederken, pozitif sonuç trombozu ve aynı zamanda olası diğer sebepleri gösterir. Bu yüzden esas kullanımı olasılığın düşük olduğu durumlarda tromboembolik hastalığı ekarte etmektir. D-Dimer özellikle derin ven trombozu ve pulmoner embolide kullanılır. Dissemine intravasküler koagülasyon şüpheli hastalarda D-Dimer teşhise yardımcı olabilir. D-Dimerin trombotik hastalığın teşhisinde duyarlılığı %93-95, özgüllüğü %50 dir (90).

Yanlış pozitif sonuçlar karaciğer hastalıkları, yüksek romatoid faktör, inflamasyon, malignensi, travma, hamilelik, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi, ileri yaş gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Yanlış negatif sonuçlar ise eğer kan örneği trombüs oluşumundan hemen sonra alındıysa veya test birkaç gün geciktiyse ortaya çıkabilir.

SMA embolisi olan bir hastada yükselmiş D-Dimer seviyesinin şans eseri bulunuşu, ilgi uyandırdı; 2000 yılında bir İsveç grubu, bu bulguya dayanarak AMİ klinik şüphesi olan hastalarda, daha geniş prospektif bir çalışmaya değip değmeyeceğini hesaplamak için D-Dimer seviyelerini ölçtüler (91).

2.11.Diamin Oksidaz (DAO)

Diamin oksidaz (histaminaz, DAO) bakır içeren amin oksidazların bir grubuna dahildir. Histamin, putreskin gibi diaminlerin oksidatif deaminasyonunu sağlarlar. İnce bağırsak, plasenta, timus ve böbreklerde yüksek DAO aktivitesi bulunmuştur. Vücuttaki histaminin yaklaşık 1/3'ünü metabolize eder. Enzim, oksidatif deaminasyonla histaminin etil grubuna bağlı amino grubunu koparır. Sonuçta meydana gelen metabolit ribozillenir ve ribozil imidazol asetik asit oluşur (106).

İnce bağırsaklardaki inflamasyon, travma, yaralanma ve iskemi gibi durumlarda DAO aktivitesi değişmektedir, plazmada histamin fazlalığı ortaya çıkmaktadır.

Histamin; vazodilatasyon, hipotansiyon, ince bağırsak düz kaslarında kasılma, kapiller permeabilite artışına neden olur. DAO ise histamin düzeyini normal fizyolojik sınırlarda tutarak bu etkilerin artmasını engeller.

DAO özellikle ince barsak epitelyum hücrelerinden salınımı daha fazla olmak üzere bir çok organdan salınan bir katalitik enzim olup karaciğer tarafından uzaklaştırılır. Plazma DAO AMİ'nin erken tanısı için aday marker olarak öne sürülmüştür (107).

AMİ'nin tanısındaki yeri ile ilgili literatür bilgileri sınırlı olmakla beraber bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu tarafından 2009-4 sayı ile onay aldı. Bu çalışma; Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde Aralık 2009 tarihinde yürütüldü.

3.1. Deney Protokolü

Çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya ve Patoloji Anabilim Dalları ile beraber yapıldı. Bu çalışmada 3000-3500 gr. ağırlığında 21 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Hayvanlar deneyden 12 saat öncesine kadar aynı standart gıda ile beslendiler. Deneyin başlamasına 12 saat kala aç bırakıldılar. Denekler rastgele olarak yedişer hayvandan oluşan 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar: Kontrol, Sham ve İskemi grubu olarak adlandırıldı.

Kontrol grubu (Grup I)

Deneklere 50 mg/kg Ketamin ve 15 mg/kg Xylasin arka bacaklarından intramüsküler olarak verildi. Anestezi sağlandıktan sonra tavşanların dorsal kulak venlerine kan alınması ve sıvı verilmesi amacıyla 22 G intraket ile damar yolu açıldı. 0, 1, 3 ve 6. saatlerde biyokimyasal değerlendirme için jelli Vacutainer tüpe 5 ml kan ve D-Dimer için 2 ml kadar kan sitratlı tüpe alındı. Her kan alınışından sonra 5 ml % 0,9'luk serum fizyolojik aynı damar yolundan verildi. Bu gruptan doku örneği alınmadı.

Sham grubu (Grup II)

Deneklere 50 mg/kg Ketamin ve 15 mg/kg Xylasin arka bacaklarından intramüsküler olarak verildi. Anestezi sağlandıktan sonra tavşanların dorsal kulak venlerine kan alınması ve sıvı verilmesi amacıyla 22 G intraket ile damar yolu açıldı. 0. saatte biyokimyasal değerlendirme için jelli Vacutainer tüpe 5 ml ve sitratlı tüpe de 2 ml kan alındı. Kan alınmasından sonra deneklerin karın bölgesi tıraş edildi ve %10 Povidin İodin ile temizlendi (Resim 1).

Orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Periton geçildikten sonra karın duvarı ve periton 2/0 ipek ile tekrar suture edildi. Operasyon sonrası 1, 3 ve 6. saatlerde biyokimyasal değerlendirme için jelli Vacutainer tüpe 5 ml ve sitratlı tüpe 2 ml kan alındı. Her kan alınışından sonra 5 ml % 0,9'luk serum fizyolojik aynı damar yolundan verildi. Bu gruptan doku örneği alınmadı.

İskemi grubu (Grup III)

Deneklere 50 mg/kg Ketamin ve 15 mg/kg Xylasin arka bacaklarından intramüsküler olarak verildi. Anestezi sağlandıktan sonra tavşanların dorsal kulak venlerine kan alınması ve sıvı verilmesi amacıyla 22 G intraket ile damar yolu açıldı. 0. saatte biyokimyasal değerlendirme için jelli Vacutainer tüpe 5 ml ve sitratlı tüpe 2 ml kan alındı. Kan

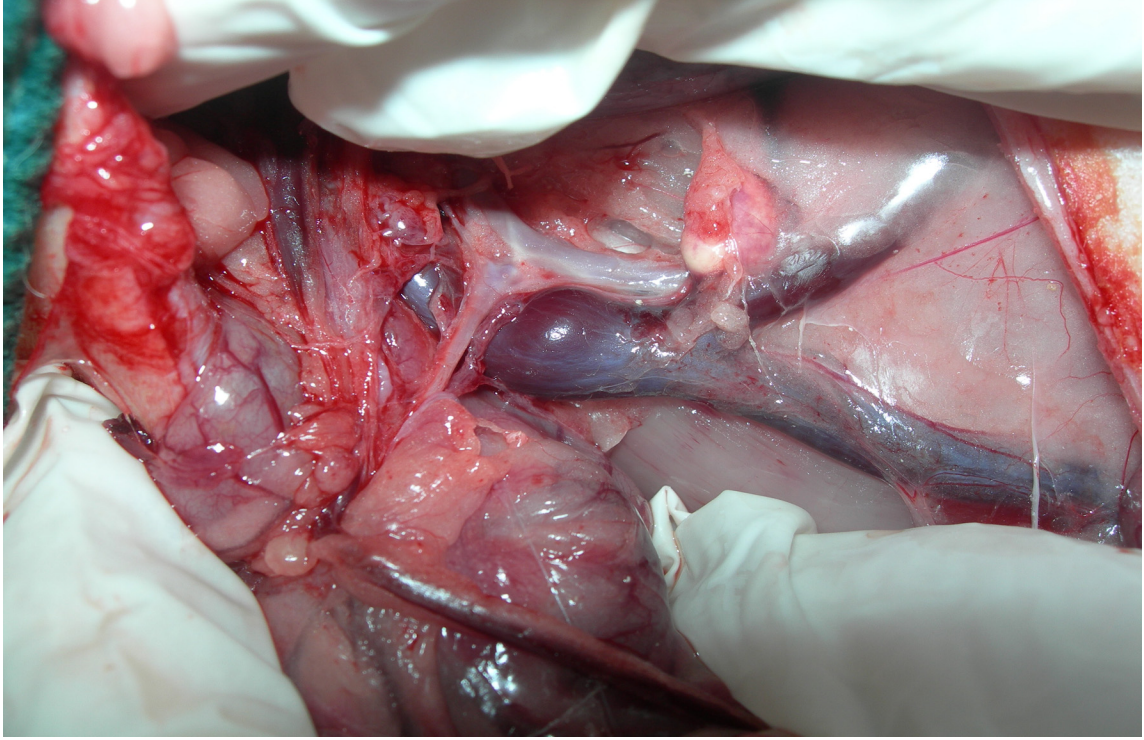
alınmasından sonra tavşanların karın bölgesi tıraş edildi ve %10 Povidin İodin ile temizlendi (Resim 3). Orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Süperior mezenter arter bulunarak 0 ipek ile bağlandı (Resim 4, 5, 6). Periton ve karın duvarı 2/0 ipek ile sütüre edilerek kapatıldı.

Operasyon sonrası 1, 3 ve 6. saatlerde parametreler için toplam 7 ml kan alındı. Her kan alınışından sonra 5 ml % 0,9'luk serum fizyolojik aynı damar yolundan verildi. 6 saatlik iskemi sonrasında tavşanlar yüksek doz ketamin ile sakrifiye edildi. Denekler sakrifiye edildikten sonra histopatolojik inceleme için 10 cm'lik distal ileum örnekleri serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra %10'luk formaldehit solüsyonu içine alındı. Alınan doku örnekleri parafin bloklar halinde Hemotoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

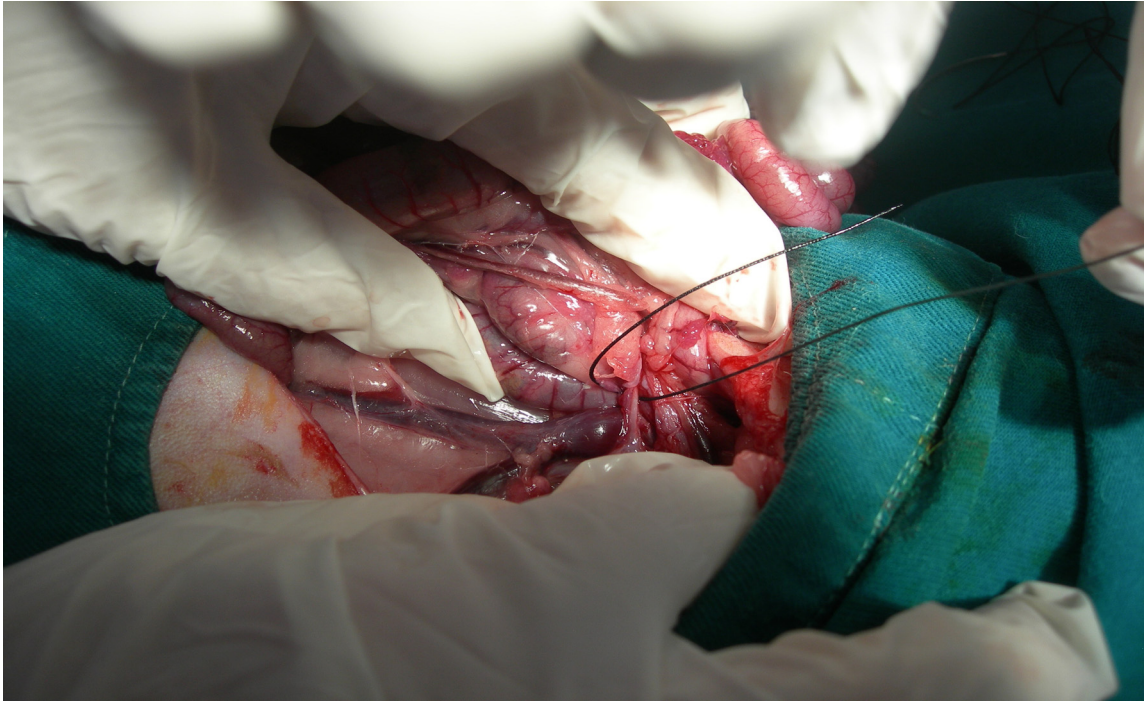
Resim 3: Operasyon öncesi anestezi uygulanmış ve karın tüyleri tıraş edilmiş denek



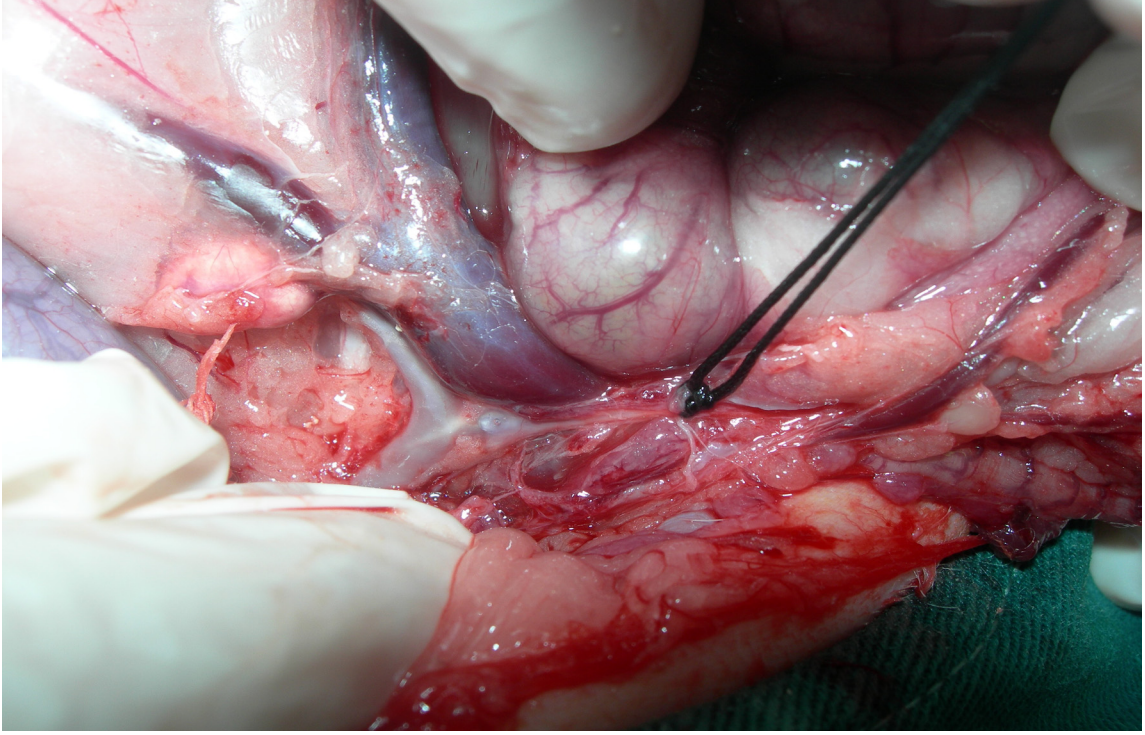
Resim 4: Orta hat insizyonu ile süperior mezenterik arter eksplorasyonu



Resim 5: Süperior mezenterik arterin bağlanması



Resim 6: Süperior mezenterik arterin bağlanması



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 edildi. Elde edilen serum örnekleri pipetlenerek ependorf tüplere konuldu. Örnekler biyokimyasal değerlendirmeye kadar -20°C'de saklandı.

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

3.3. Örneklerin Değerlendirilmesi

Prokalsitonin, Diamin oksidaz serum seviyelerinin, D Dimer değerinin belirlenmesi için uygun ELISA kitleri (Elisa kit for procalcitonin E0689 Usen Life Science Inc. Wuhan, Rabbit Diamine Oxidase (DAO) ELISA Kit Catalog No. CSB-E13018Rb, STalia D-Di (D-Dimer) (Diagnostica Stago, Asnieres, France) kullanıldı. Amilaz ve Fosfor serum seviyelerinin belirlenmesi için rutin biyokimya kiti kullanıldı.

2 cc' lik kan örnekleri 0.109M (% 3,2) trisodyum sitrat içeren tüplere alındı. Örnekler bekletilmeden 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi. Plazmalar D-Dimer çalışılmak üzere bekletilmeden çalışmaya alındı.

Stalia D-Dimer yöntemi; daha önceden kullanılabilirliği ve güvenilirliği ispat edilmiş bir yöntem olup mikropartiküllerin çökmesi ile oluşan immuno-turbidimetrik metodu kullanan, yarı otomatize bir sistemdir. Tavşan kanında da çalışılmış olup herhangi bir çapraz reaksiyona neden olmadan çalışma sonlanmıştır.

STalia D-Dimer, analitik olarak Acil Biyokimya Laboratuvarlarında D-Dimer çalışmaya uygun yarı otomatize bir sistem olarak kullanımı kabul edilebilir bulunmuştur.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

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

3.5. İstatistiksel analizler

Toplanan veriler önceden hazırlanan formlara kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) Post Hoc Tukey Testi kullanıldı. Ölçümler arası farkı bulmak için Bonferroni düzeltmeli Paired T testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ordinal verilerin analizinde (D-Dimer) Fridman testi kullanıldı. Ölçümler arası farkı bulmak için bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler yardımıyla gösterildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Belirteçler

Serum Amilaz sonuçları (mg/dl)

Serum Amilaz ölçümlerinde Kontrol grubu, Sham grubu ve İskemi grubu arasında anlamlı fark bulundu. Bu farkı oluşturan grup ise İskemi grubudur ($p < 0.05$) (Tablo 3)

Kontrol grubu serum Amilaz ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

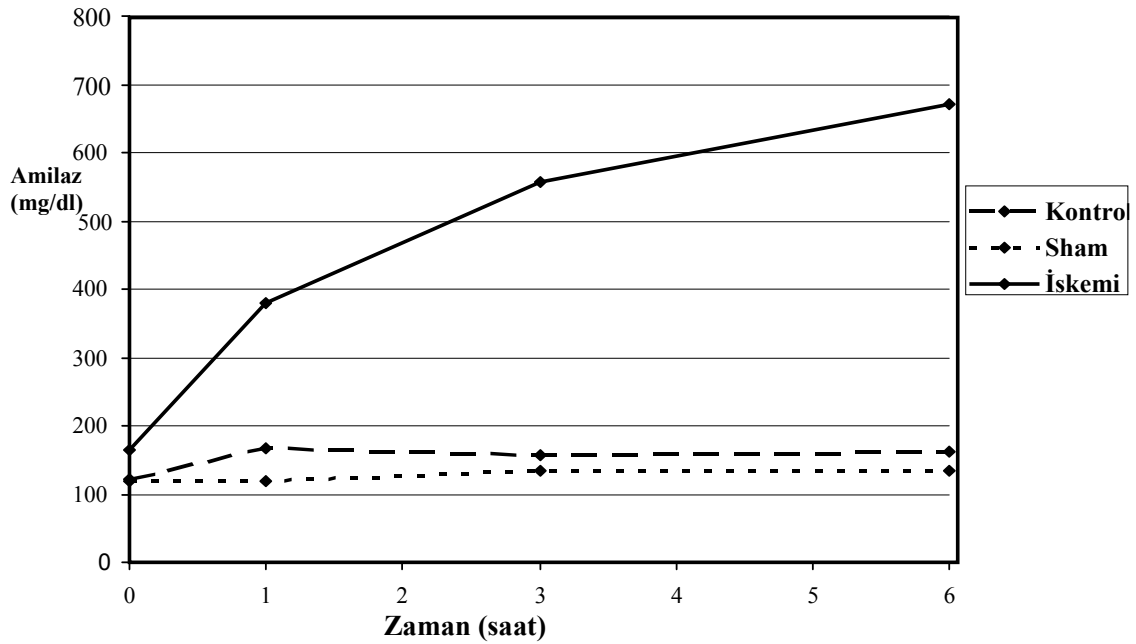
Sham grubu serum Amilaz ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

İskemi grubunda serum Amilaz ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). İskemi grubu 0.saat Amilaz ölçümlerine göre 1. saat, 3. saat ve 6. saatlerde ölçülen Amilaz değerlerinde yükseklik tespit edildi ($p<0.05$). 6. saatte en yüksek seviyeye ulaştı (Grafik 1).

Tablo 3: Ortalama Serum Amilaz Düzeyleri (mg/dl)

Amilaz	0. saat (ort±std)	1. saat (ort±std)	3. saat (ort±std)	6.saat (ort±std)
Kontrol	122.7±5.93	168.7±5.05	161.0±24.31	158.0±17.3
Sham	121.4±4.61	121.5±8.79	140.4±24.1	131.2±15.1
İskemi	160.7±11.44	381.8±102.2	533.4±83.1	636.5±175.4

Grafik 1: Grupların Serum Amilaz Düzeyinin Zamanla Değişimi



Serum fosfor sonuçları (mg/dl)

Serum Fosfor ölçümlerinde Kontrol grubu, Sham grubu ve İskemi grupları arasında fark saptandı. Kontrol ve Sham grupları arasında fark tespit edilmedi ($p>0.05$). İskemi grubu ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$)(Tablo 4)

Kontrol grubu serum Fosfor ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

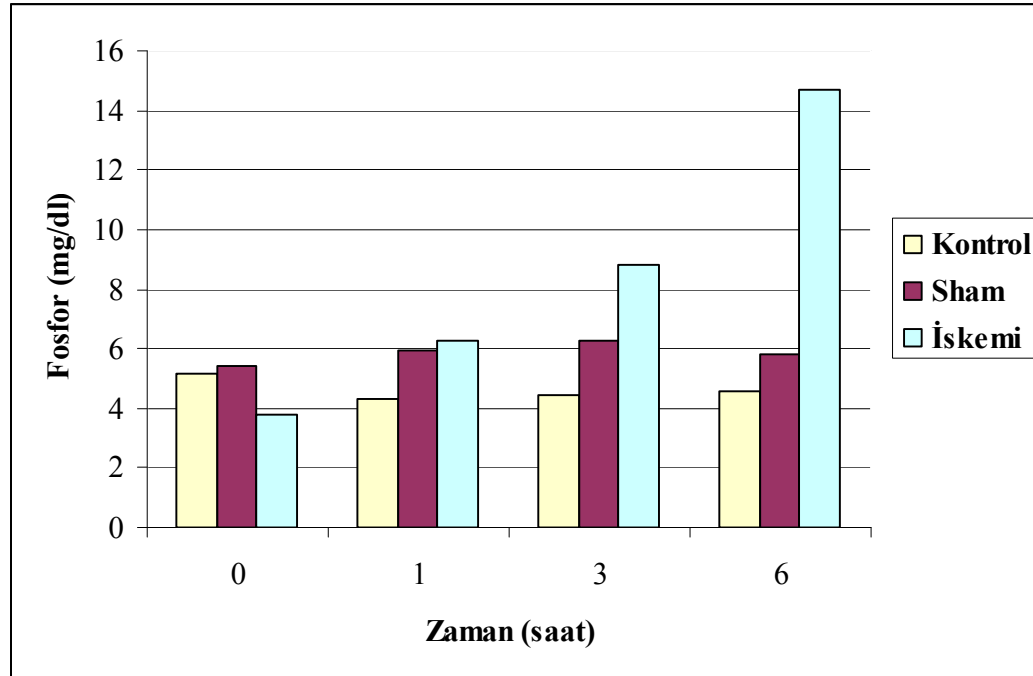
Sham grubu serum Fosfor ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

İskemi grubu Fosfor ölçümleri 0. saate göre 1, 3 ve 6. saatlerde yükselme görüldü ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Grafik 4.2).

Tablo 4: Ortalama Serum Fosfor Düzeyleri (mg/dl)

Fosfor	0. saat (ort±std)	1. saat (ort±std)	3. saat (ort±std)	6. saat (ort±std)
Kontrol	5.14 ±0.58	4.32±0.39	4.45±0.61	4.55±0.571
Sham	5.42±1.16	5.94±0.52	6.25±0.76	5.81±0.69
İskemi	3.8±0.67	6.25±1.67	8.81±0.70	14.78±1.77

Grafik 2: Grupların Serum Fosfor Düzeyinin Zamanla Değişimi



Plazma D-Dimer sonuçları (µg/ml)

Plazma D-Dimer ölçümlerinde Kontrol grubu, Sham grubu ve İskemi grubu arasında anlamlı fark tespit edildi. Bu farkı oluşturan grup ise iskemi grubudur. ($p<0.05$).

Kontrol grubu ve Sham grubunda plazma D-Dimer ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). İskemi grubunda serum D-Dimer ölçümlerinde bir denekte 1. saat, 2 denekte 3. saat ve kalan 4 denekte de 6. saat aglütinasyon gelişti ve anlamlı olarak değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 5: İskemi Grubu D-Dimer Değerleri

D-Dimer (µg/ml)	0.saat	1.saat	3.saat	6.saat
1.denek	<0,5	0,5-1	<0.5	>1
2.denek	<0,5	<0,5	>1	>1
3.denek	<0,5	<0,5	<0.5	>1
4.denek	<0,5	>1	0,5-1	>1
5.denek	<0,5	0,5-1	0,5-1	>1
6.denek	<0,5	0,5-1	>1	>1
7.denek	<0,5	0,5-1	0,5-1	>1

Serum Prokalsitonin sonuçları (ng/ml)

Plazma Prokalsitonin ölçümlerinde Kontrol grubu, Sham grubu ve İskemi grubu arasında anlamlı fark tespit edildi. Bu farkı oluşturan grup ise iskemi grubudur ($p<0.05$) (Tablo 6).

Kontrol grubu plazma Prokalsitonin ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6.saatler arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sham grubu plazma Prokalsitonin ölçümlerinde 0.saat, 1. saat, 3. saat ve 6.saatler arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$).

İskemi grubunda plazma Prokalsitonin ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$).

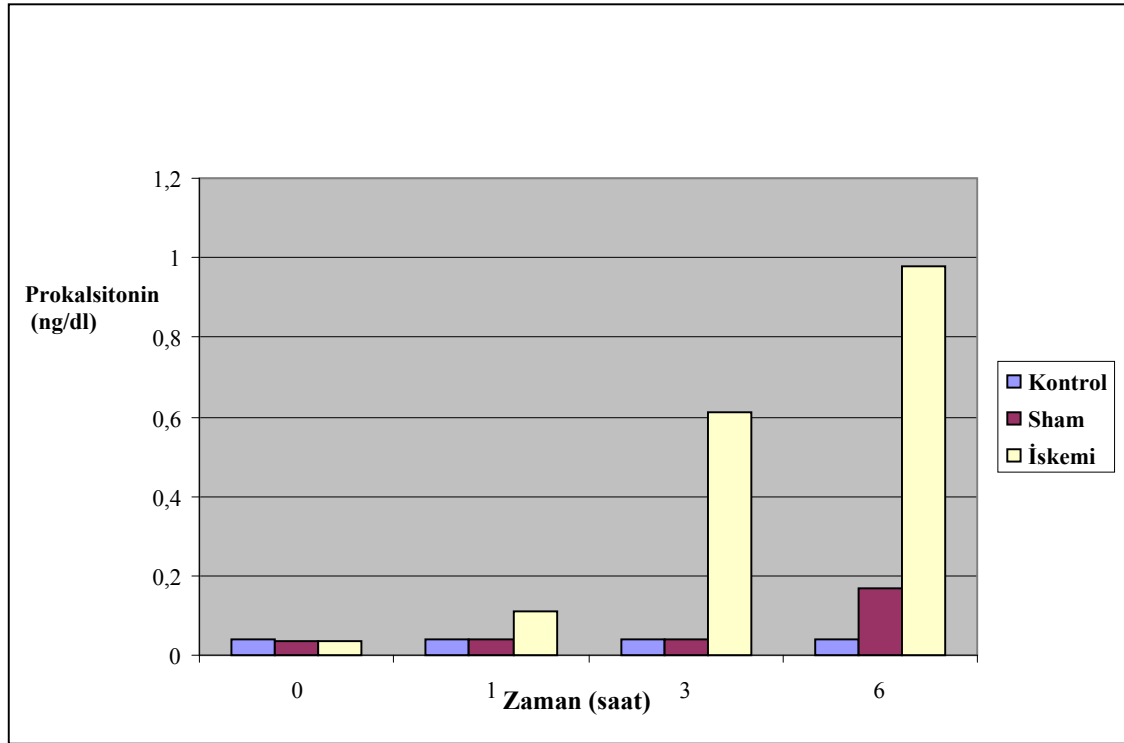
İskemi grubu 0. saat Prokalsitonin ölçümlerine göre 1. saat, 3. saat ve 6. saatlerde ölçülen Prokalsitonin değerlerinde yükseklik görüldü. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Grafik 3).

Elde edilen prokalsitonin değerleri $\mu\text{g/ml}$ iken literatüre uyumu sağlayabilmek için ng/dl birimine çevirildi.

Tablo 6: Grupların Ortalama serum Prokalsitonin Değerleri, St. Sapma ve %95 Güvenilirlik Aralığının Zamanla Değişimi

Gruplar	Zaman	Ortalama(ng/dl)	Std. Sapma	%95 güvenilirlik aralığı
Kontrol	0. saat	0.03	0.001	0.03 -0.04
	1. saat	0.03	0.009	0.03 -0.04
	3. saat	0.04	0.001	0.03 -0.04
	6. saat	0.04	0.001	0.03 -0.04
Sham	0. saat	0.03	0.001	0.03 -0.04
	1. saat	0.04	0.001	0.04 -0.05
	3. saat	0.04	0.002	0.04 -0.05
	6. saat	0.17	0.11	0.11 -0.45
İskemi	0. saat	0.03	0.005	0.04 -0.06
	1. saat	0.11	0.018	0.06 -0.15
	3. saat	0.61	0.17	0.19 -1.03
	6. saat	0.98	0.17	0.4 -1.3

Grafik 3: Grupların Serum Prokalsitonin Düzeyinin Zamanla Değişimi



Serum Diamin Oksidaz sonuçları (μ IU/ml)

Plazma DAO ölçümlerinde Kontrol grubu, Sham grubu ve İskemi grubu arasında anlamlı fark tespit edildi. Bu farkı oluşturan grup ise İskemi grubudur ($p < 0.05$) (Tablo 7).

Kontrol grubu serum DAO ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Sham grubu serum DAO ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

İskemi grubunda serum DAO ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.05$).

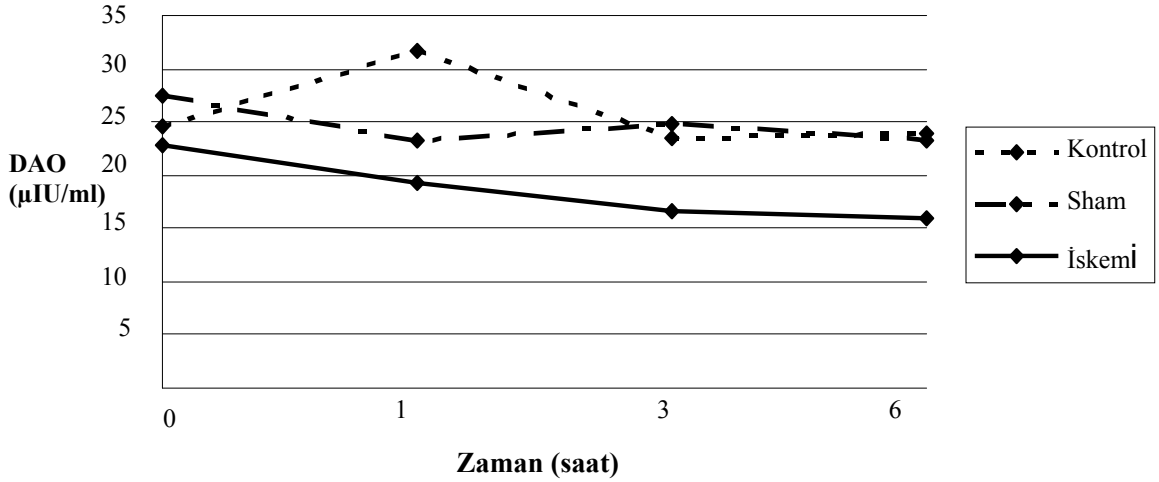
Kontrol ve sham grubu arasında fark tespit edilmedi ($p > 0.005$). Hem kontrol, hem sham grubunda 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında fark görülmedi ($p > 0.005$).

İskemi grubunda 1. saatten itibaren ortalama DAO seviyeleri giderek düşmeye başladı. 0 ile 1. saat, 0 ile 3. saat ve 0 ile 6. saat arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.005$). 1 ile 3. saat, 1 ile 6. saat ve 3 ile 6. saat arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.005$) (Grafik 4).

Tablo 7: Grupların ortalama Serum DAO (μ IU/ml) değerleri

Diamin Oksidaz	0. saat (ort \pm std)	1. saat (ort \pm std)	3. saat (ort \pm std)	6. saat (ort \pm std)
Kontrol	24.65 \pm 3.08	31.57 \pm 2.46	23.54 \pm 2.74	23.98 \pm 3.00
Sham	27.48 \pm 5.41	23.24 \pm 2.35	24.86 \pm 3.47	23.16 \pm 3.62
İskemi	22.77 \pm 1.61	19.19 \pm 0.96	16.61 \pm 1.72	15.88 \pm 1.51

Grafik 4. Grupların DAO Aktivitesinin Zamanla Değişimi



4.2. İnce Barsağın Histopatolojik Bulguları

Deneklerin makroskobik incelemesinde ligasyondan hemen sonra SMA da nabazanın hemen kaybolduğu ve barsak renginin solduğu görüldü (Resim 7).

6. saat sonunda iskemi grubundan alınan doku rnekleri Hematoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda 100'lk büyütme altında değerlendirildi.

Mukozal hasar Chiu ve arkadaşları tarafından belirlenen skorum sistemine göre derecelendirildi (Chiu ve ark, 1970).

Grade 0: Normal villus

Grade 1: Subepitelyal alanın genişlemesi, villus apeksinde kapiller konjesyon

Grade 2: Villus tabanına yayılan subepitelyal konjesyon

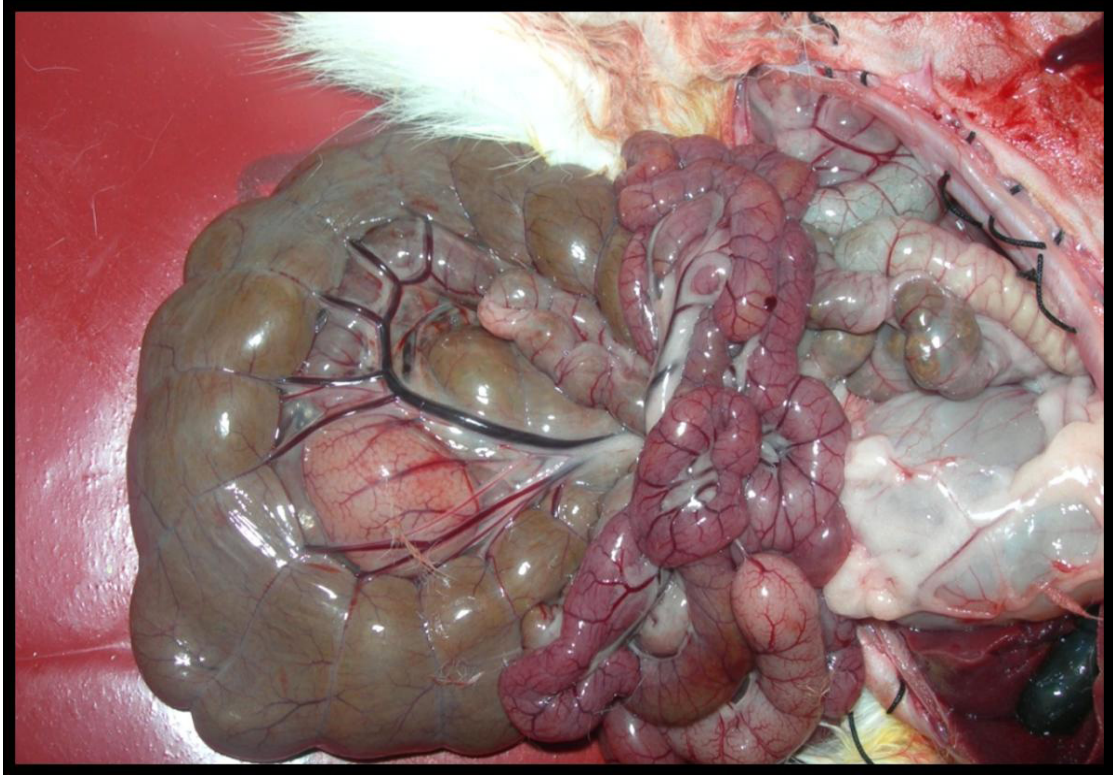
Grade 3: Birkaç villus tepesinde ülserasyon, yaygın subepitelyal konjesyon

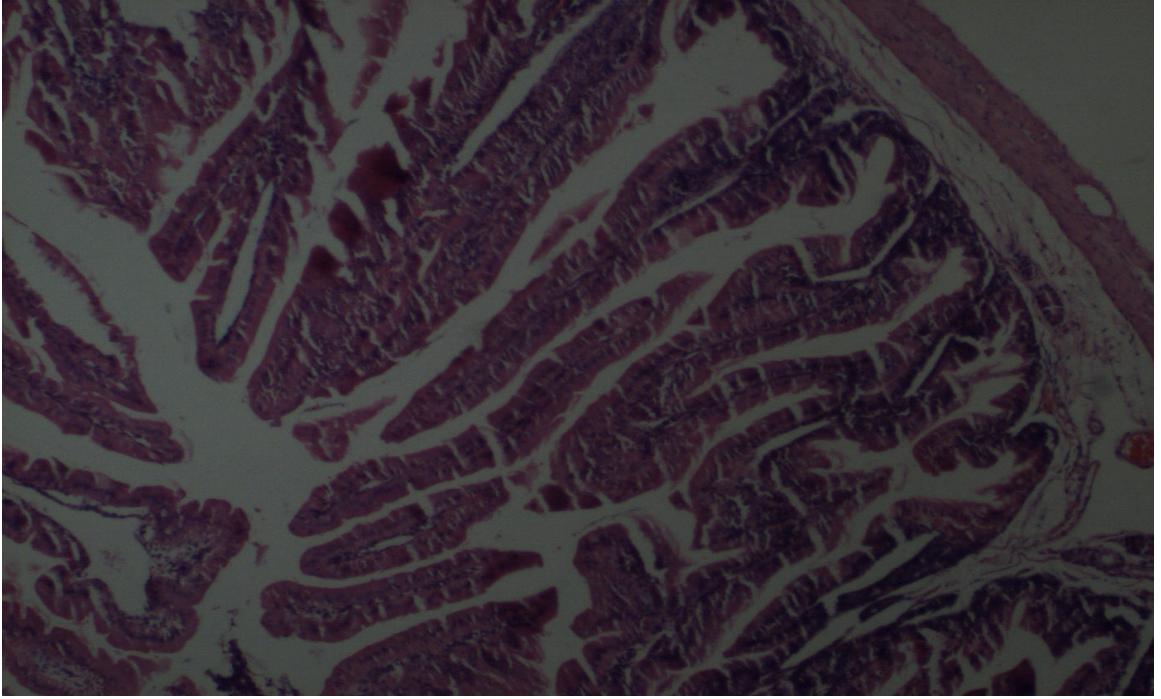
Grade 4: Villusta ülserasyon, lamina propriada dilate kapiller

Grade 5: Lamina propriada düzensizlik, hemoraji ve ülserasyon

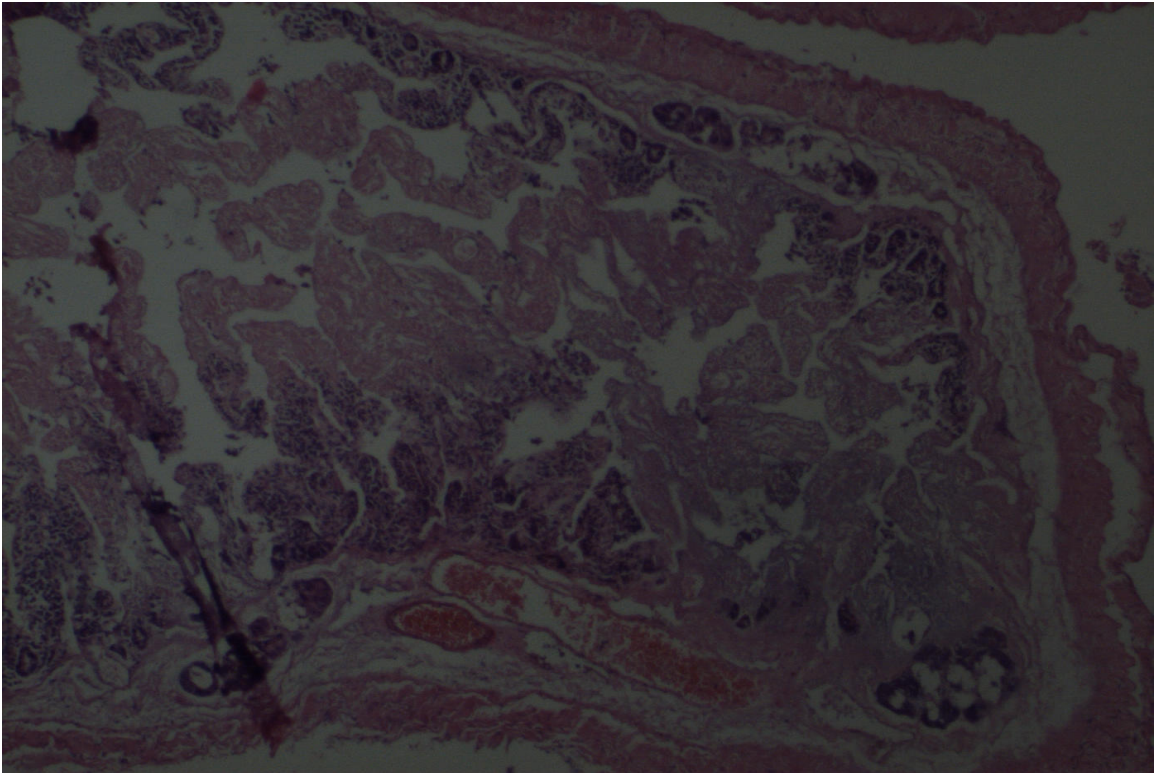
Çalışmamızın sonunda 7 adet iskemi grubundan alınan barsak dokuları incelendiğinde 2 tavşanın (%28.6) barsak dokusu Grade 4 (Resim 9), 5 tavşanın (%71.4) barsak dokusu ise Grade 5 (Resim 10) olarak değerlendirildi.

Resim 7: İskemik bağırsağın makroskopik görünümü

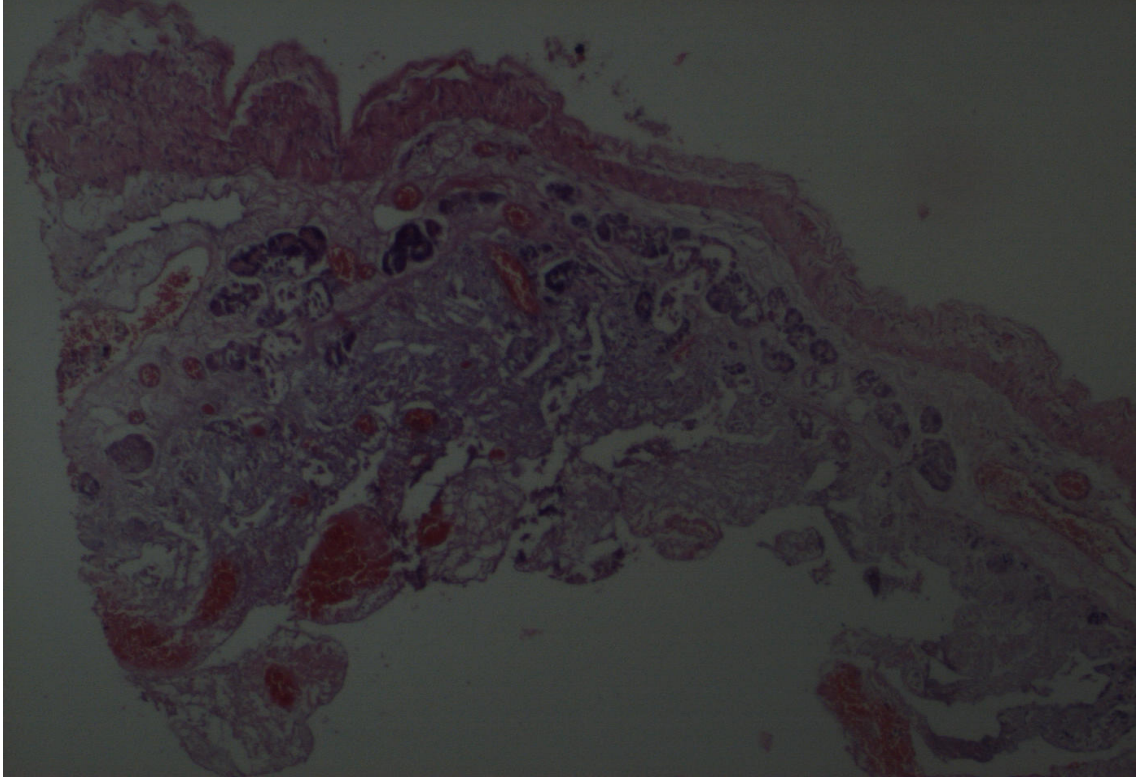




Resim 8: Grade 0: Normal villus(H&E x100)



Resim 9: Grade 4: Villusta ülserasyon, lamina propriada dilate kapiller (H&E x100)



Resim 10: Grade 5: Lamina propriada düzensizlik, hemoraji ve ülserasyon (H&E x100)

5. TARTIŞMA

AMİ; barsakta mezenterik damarların kan akımındaki ani yetersizlik sonucu ortaya çıkan, sadece barsaklarda değil başka hayati organlarda da hasar oluşturan ve hayatı tehdit eden bir akut karın hastalığıdır (2,17).

AMİ, tanı konulduğunda sonucun genel olarak ölümcül olduğu bir hastalık olmaya devam etmektedir. Son yıllarda bu hastalıkta %70- 90 arasında bildirilen mortalite oranları, 1933 yılında Hibbert ve arkadaşlarının yayınladığı oranlarla hemen hemen aynıdır (16).

AMİ 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, AMİ konusunda, tanısız tetkikler ile ilgili yapılan çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Yapılan tüm bu çalışmaların ortak sonucu AMİ' de; sağ kalımı artıracak kadar erken tanı koydurucu gücü olan, sensitif ve spesifik bir belirtecin henüz klinik kullanıma girmediğidir. Yeterince iyi tanısız 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 (53,92).

AMİ'nin erken tanısında en ümitli olunan parametrelerden birisi serum Fosfor (P) düzeyleri olmuştur. İntestinal iskemi olduğunda, hücre içi P dolaşıma karışır, P'nin böbreklerden ekskresyonu düşer ve karaciğer perfüzyonu bozulduğu için P'nin karaciğerde temizlenmesi azalır. Bütün bunların sonucunda kan P düzeyleri yükselir.

Uncu ve arkadaşlarının 20 tavşanda yaptıkları çalışmada mezenter iskemide serum P düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (93).

Hatipoğlu ve arkadaşlarının 28 tavşan üzerinde yaptıkları bir çalışmada inorganik P düzeylerinin, iskemi oluşturulduktan sonra 2. saatten itibaren arttığı ve bu yüksekliğin 24 saat boyunca devam ettiği saptanmıştır (94).

Lores ve ark. yaptıkları köpek modeli mezenter iskemide P artışının erken tanıda bir bulgu olabileceğini; ancak iskeminin 4. saatinde P seviyesinin anlamlı miktarda arttığını saptamışlardır (49).

Yapılan çalışmaların bazılarında, serum P düzeyinin mezenterik iskeminin 1. saatinden itibaren yüksek tespit edildiği bildirilirken (109), bazı çalışmalarda ise iskeminin ancak 3-4. saatinden sonra yükseldiği bildirilmiştir (93). Yıllardır yapılan çalışmalara rağmen serum fosfat düzeyinin AMİ'nin erken tanısında kullanılabilirliği halen tartışmalıdır ve genel kanaat serum fosfat düzeylerinin infarkt oluşmaya başladıktan sonra kanda yükselmeye başladığı yönündedir (53).

İskemide intestinal dokunun iskemik hasarı sonucu P dolaşıma geçmekte, iskemiye takiben renal P atılımı azalmakta, efektif azalmış perfüzyondan dolayı P'nin hepatik klirensi düşmekte olduğu çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda tespit edilmiştir. Artmış serum P düzeylerinin tek başına artışı iskemik barsak hastalığını belirlemede sensitif, spesifik bir

belirteç değildir. Ancak yüksekliği prognozun kötü olduğuna ve nekroza işaret etmektedir. Normal konsantrasyonları iskemiye ekarte ettirmemektedir (95,96).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak iskemi grubunda; 3. saatten sonra serum Fosfor düzeylerinde anlamlı bir yükselme olduğu görüldü. 6. saatte ise 0, 1 ve 3. saatlere göre ciddi bir artış olduğu tespit edildi.

AMİ tanısında Amilaz ile ilgili yıllarca birçok çalışma yapılmıştır. Aydın ve ark.'nın köpekler üzerinde yaptığı mezenter iskemi modelinde Amilaz değerlerinin önemli ölçüde yükseldiği tespit edilmiştir (5).

Wilson ve ark. tarafından yapılan çalışmada, mezenter iskemi tanısı konan 52 hastanın 27'sinde amilaz değerleri normal seviyelerden daha yüksek tespit edilmiştir (20).

Delaney ve ark.'nın yaptıkları çalışmada akut karınla başvuru mezenter iskemi tanısı alan hastalarda Amilazın %25 spesifik ve %63 sensitif olduğu tespit edilmiştir (97).

Aslan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da AMİ tanısı konan hastalarda 3.saatten itibaren Amilaz değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (98).

Çalışmamızda ise; kontrol ve sham grubunda amilaz seviyelerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmezken, iskemi oluşturulan grupta Amilaz düzeylerinde anlamlı bir yükselme olduğu tespit edildi. 1.saatten başlayarak 6. saate kadar çok yüksek değerlere ulaştığı görüldü.

Sonuç olarak; akut batın etyolojisinde rol oynayan birçok hastalıkta Amilaz yükseldiği bilinmektedir. AMİ'de de yüksekliği tespit edilmiştir. Ancak Amilazın karın ağrısı yapan diğer sebeplerde de değiştiği, yeterince spesifik olup olmadığı değişik araştırmalarla tespit edilmiştir. AMİ tanısında tek başına kullanımı tartışmalı olup diğer parametrelerle desteklenmesi önemlidir. Tek başına sensitivite ve spesifitesi düşüktür.

AMİ'nin erken tanısında son yıllarda D-Dimer ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Ratlarda yapılan iki deneysel çalışmada D-Dimer düzeyleri sadece laparotomi yapılan kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve AMİ erken tanısında yararlı olabileceği öne sürülmüştür (99, 100).

Acosta ve ark. AMİ tanısı alan 6 hastanın D-Dimer düzeylerini, kontrol grubunu oluşturan 8 hastanın D-Dimer düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu küçük seride D-Dimerin duyarlılığı %100, özgüllüğü %38 olarak bulunmuştur (91).

Acosta ve ark. ın daha sonraki AMİ'nin sıklığını ve klinik bulgularını araştıran prospektif bir çalışmada D-Dimer düzeyleri üretici firmaca önerilen eşik değerin üzerinde bulunmuştur. Ancak bu araştırma D-Dimerin tanısal değeri üzerine olmayıp, kontrol grubu da bulunmamaktadır (101).

Kurt Y ve ark. yaptıkları deneysel bir çalışmada D-Dimerin AMİ'deki sensitivitesini % 88.8, spesifitesini % 90, Pozitif tahmin ettirici değer (Positive predictive volue= PPV) % 88.8 ve Negatif tahmin ettirici değer (Negative predictive volue=NPV) %100 bulmuşlar ve D-Dimerin akut mezenter iskemiye erken teshiş etmede faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (99).

Bizim çalışmamızda D-Dimer düzeyleri, yarı otomatize ve mikropartiküllerin çökmesine dayanan bir yöntemle çalışılmıştır. Çabuk çalışılıp hızlı sonuç alınmıştır. Her ne kadar bu testle yapılan çalışmalar sınırlı da olsa güvenilirliği kabul edilmiş bir yöntemdir.

Çalışmamızda kontrol grubundaki tüm deneklerde aglütinasyon olmayıp D-Dimer <0.5 µg/ml olarak bulunmuştur. Sham grubundada ortalama değer yine kontrol grubuna yakın olarak tespit edilmiştir. İskemi grubunda ise 6. saatin sonunda tüm deneklerde aglütinasyon oluşmuş olup D-Dimer >1µg/ml olarak tespit edildi. Kullanılan yöntem yeni bir yöntem olmakla birlikte çok hızlı sonuç veren bir yöntemdir.

Sonuç olarak; AMİ'nin akut pankreatit ve akut kolesistitten ayırıcı tanısında plazma D-Dimer konsantrasyonunun ölçümü yararlı olabilir. AMİ düşünülen vakaların erken tanısında çabuk sonuç veren bir yöntem olması açısından önemlidir. Daha geniş serili çalışmalarla desteklenmelidir.

İnflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve immün yanıtı gösteren birçok laboratuvar parametresi vardır. Prokalsitonin (PCT), enfeksiyon belirteçlerine son yıllarda eklenen yeni bir parametredir. PCT; vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Plazma prokalsitonin seviyeleri; şiddetli bakteriyel, fungal ve parazitik enfeksiyonlarda, sepsiste, Multi Organ Yetmezliği Sendromunda (MODS) yükselmektedir. Otoimmün, viral ve alerjik hastalıklarda prokalsitonin seviyesi değişmez. Şiddetli akut pankreatitin erken tanısı ve klinik prognozunun takibinde de kullanılabilen basit ve pratik bir belirteçtir. Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir (83).

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml). PCT nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir (19). Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF- α ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (83,87).

Yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde, az miktarda bakteriyel endotoksin enjeksiyonunun PCT yapımını uyardığı görülmüş. PCT düzeyi 2-3 saat sonra ölçülebilecek düzeye yükselip, 6-8 saat içinde hızla artarak 12 saatte en yüksek düzeye erişmektedir. Oniki saat süreyle de yaklaşık aynı düzeyde kalır. Sonraki iki gün içerisinde ise normal düzeyine iner. PCT'nin yarı ömrü yaklaşık olarak 20-24 saat arasında değişmektedir (88).

PCT düzeyiyle CRP, TNF- α ve IL-6 düzeyinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; PCT'nin CRP'den daha önce yükseldiği saptanmıştır. Bu durum kliniğe uygulandığında erken dönemde enfeksiyonları belirlemede, CRP'e göre PCT'nin daha uygun bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür. Diğer taraftan IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerde erken dönemde artmaktadırlar. Fakat yarılanma ömürleri PCT'e göre oldukça kısa olması nedeniyle enfeksiyonları belirlemede PCT, bu sitokinlere göre üstünlük kazanmaktadır (84).

Bu bilgilerden yola çıkılarak AMİ'nin erken tanısında PCT'nin rolü olup olmadığı araştırıldı. AMİ ve diğer iskemik durumlarda PCT seviyeleri ile ilgili çok fazla yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

N. Kafkas ve ark. yaptıkları çalışmada; Akut Miyokart İnfarktüsü geçiren hastalarda erken dönemde PCT düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (102).

Yine başka bir çalışmada da akut strok geçiren hastalarda serum PCT seviyeleri değerlendirilmiş. Akut stroklu hastalarda ilk günden başlayarak serum PCT seviyelerinde yükseklik tespit edilmiş ve 7. gün en yüksek seviyelere çıktığı görülmüştür (103).

Refik A. ve ark. bağırsak strangülasyonunda PCT seviyelerini incelemiştir. Strangülasyon oluşturulan grupta PCT seviyelerinin normale göre yükseldiği tespit edilmiştir. Çalışmanın 30. 60. dakikalarında PCT seviyelerinde artış görülüp 120. dakikada ise ciddi bir yükseklik tespit edilmiştir (104).

Oruç N. ve ark. inflamatuvar barsak hastalıklarından Crohn Hastalığında PCT düzeylerinin normal insanlara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (105).

Bizim çalışmamızda İskemi grubunda PCT iskeminin 1. saatinden itibaren kanda anlamlı düzeylere yükseldiği tespit edilmiştir. Bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı kabul edilmiştir.

AMİ'deki lokal ve uzak organ hasarlarının patofizyolojisi incelendiğinde klinik durumun önüne geçilemeyen kısır döngülerden oluştuğu görülmektedir. Sonuç olarak varılan nokta hemen hemen her vakada sistemik inflamatuvar cevap sendromu ve septik komplikasyonlar olmaktadır. Mezenterik iskemi vakalarında görülen yüksek mortalite de çoğu zaman bu septik komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır (77).

Sonuç olarak AMİ'nin diğer akut karın nedenlerinden ayrılmasında ve erken tanısında PCT düzeyinin ölçümü faydalı olabilir. PCT ölçümü kolay bir yöntem olup AMİ'nin tanısı ve takibinde kullanılabilir bir belirteç olabilir. Ancak literatürde AMİ'de PCT ile yapılmış çalışma olmadığından daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diamin oksidaz (histaminaz) (DAO), insanlar ve diğer memeli türlerinin intestinal mukozasında yüksek konsantrasyonda bulunan bir enzimdir. DAO, vücuttaki histaminin yaklaşık 1/3'ünü metabolize eder. Sıçan bağırsağında gelişen iskemi reperfüzyona karşı Aminoguanidinin (AMG) etkisinin incelendiği bir çalışmada, AMG'nin DAO inhibisyonu yapmasının, ortamda histamin düzeyini artırdığı ve bunun sonucu olarak da bağırsak mukozasında gelişen apoptozun zayıfladığı görülmüştür (108).

DAO özellikle ince barsağın üst kısımlarında villuslardan salgılanmaktadır. Normal fizyolojik durumda salınıp barsağı histaminin olumsuz etkilerinden korumaktadır. İnce barsakta yüksek konsantrasyonlarda bulunan hücresel ve mukozal proliferasyon ve regülasyonda rol oynayan bir enzimdir. Mukozal yaralanmalarda önce laktaz, sonra maltaz, sonra sükröz ve en son olarak da mukozal ve plazma DAO seviyeleri düşmektedir (110,111).

Literatürde yer alan DAO ile ilgili klinik çalışmalar genellikle az sayıda denek içeren deneysel çalışmalardır.

DAO'nun AMİ'de rolünün araştırıldığı bir deneysel çalışmada; AMİ esnasında iskemi oluşturulan grupta DAO aktivitesinin %60 oranında düştüğü tespit edilmiş. Serbestleşen histamininin ise barsak hücresinde ölüme neden olduğu görülmüştür. Reperfüzyonda sonra artan DAO aktivitesinin barsak hücrelerinde kesin koruyucu olduğu rapor edilmiştir (112).

Yapılan başka bir çalışmada iskeminin 60. dakikasında DAO'nun normal seviyelerinin altına düştüğü ve plazma histaminin değerlerinin ise pik yaptığı tespit edilmiş. Mukozal DAO'nun iskeminin daha ilk dakikasında düştüğü tespit edilmiştir (113).

Cao ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada; SMA oklüzyonundan sonra plazma DAO seviyelerine bakmışlar. 2. saatin sonunda plazma DAO seviyelerinin düşmeye başladığını tespit etmişler. Revaskularizasyon aşamasında ise 24. saatin sonunda normalden yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (114).

Yavru ratlarla yapılan bir çalışmada, yenidoğan yavrularda hem mukozal hemde plazma DAO seviyelerine bakılmış ve düşük olduğu görülmüştür. İnce barsak hücre maturasyonu izlenmiş ve zamanla ince barsak hücre olgunlaşması ile mukozal DAO seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Plazma DAO ile barsak DAO arasında da paralellik görülmüş. Sonuçta DAO'nun ince barsak olgunlaşması ve sağlamlığı için iyi bir belirteç olabileceği rapor edilmiştir (111).

Bizim çalışmamızda ise kontrol ve sham grubunda DAO seviyeleri arasında 0, 1, 3 ve 6. saatlerde anlamlı bir fark tespit edilmedi. İskemi grunda DAO seviyelerinde ilerleyen saatlerde anlamlı bir düşme tespit edildi. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak DAO seviyesinde düşme olması önemlidir. Mukozal DAO düşme hızı ile paralellik gösterdiği düşünülmektedir.

DAO aktivitesi, bugüne kadar çalışılan mukozal enzimler arasında, dolaşımdaki seviyelerinin, mukozal maturasyon ve bütünlüğü için belirteç olarak görev yapabilecek tek enzim olabilir. DAO AMI'nin erken tanısına katkı sağlayacak önemli bir enzimdir. Bunun için insanlarda ve klinik pratikte kullanımı önem kazanmaktadır.

6. SONUÇ

AMİ akut karına yol açan, prognozu oldukça kötü bir patolojidir. AMİ’de mortalite oranları 70 yıl önce %70-90 iken günümüzde de aynı oranlarda devam etmesi ilgi çekmektedir. Erken teşhis etkili tedavi için önemli olup belirsiz semptomlar, kliniksel yararlı testlerin eksikliği ve riskli hastalar teşhis ve tedaviyi geciktirmektedir

Sonuca etki eden en önemli faktör iskemi süresinin uzunluğudur. Bu hastalardan şüphelenildiğinde çok hızlı tanı konulmalıdır. Birçok potansiyel plazma belirteçi yıllarca araştırılmasına rağmen kanıtlanmış kesin bir belirteç yoktur. Son yıllarda özellikle iskemi reperfüzyon üzerine çalışmalar artmaktadır. İskemi tanısı konduktan sonra reperfüzyon hasarını önlemek yönünde olsa bile AMİ de prognozu etkileyen en önemli faktör infarkt oluşmuş barsak uzunluğu ve peritonit tablosudur. Bunun için esas amaç bu tablolar oluşmadan iskemi tanısının koyduracak erken ve ucuz bir yöntemin bulunmasıdır.

Bu çalışmanın bir sonucu olarak görüldü ki DAO; kolay, hızlı ve serumda çalışılan önemli bir parametredir. İnce barsağa çok spesifik olması bu önemini daha da arttırmıştır. Barsak iskemisi ile beraber DAO seviyelerinde kontrol ve sham grubuna göre anlamlı bir düşme olduğu görüldü. Bu parametrenin iskeminin çok erken evrelerinde düşmeye başlaması önemli olup, önümüzdeki zamanlarda klinik kullanımının artabileceğini düşünmekteyiz.

Bu deneysel çalışmada aynı zamanda; serum PCT düzeyleri de AMİ modelinde araştırılmıştır. AMİ’de de sistemik bir inflamatuvar cevap olduğu düşünülerek serum PCT seviyelerine bakıldı. İskemin ilk saatlerinden itibaren PCT seviyelerinin yükseldiği görüldü. Ancak PCT düzeylerinin, AMİ tanısı için rutin tetkikler arasına girebilmesi amacıyla diğer karın ağrısı sebeplerinde nasıl değişiklikler sergilediği, AMİ için ne kadar sensitif ve spesifik olduğu ile ilgili ileri klinik araştırmalar yapılması gereklidir.

Çalışmada ayrıca Amilaz, Fosfor ve D-Dimer seviyeleri de araştırıldı. Amilaz ve Fosfor daha önceki literatür bilgileri ile de uyumlu olup, iskemi grubunda ciddi ve anlamlı bir yükselme gösterdi. Son yıllarda D-Dimer’in iskemik olaylardaki seyri ile ilgili çalışmalar artış göstermektedir. Bizim kullandığımız yöntem kullanımı kolay olup çabuk sonuç alınmaktadır. Çalışmamızda iskemi grubunda 6. saat deneklerden alınan numunelerin hepsinde 1 dakikadan daha kısa bir sürede çökme görüldü. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olup AMİ modeli oluşturan grupta D-Dimer yüksekliği anlamlı kabul edildi.

7. ÖZET

Amaç

Bu çalışmada; tavşanlarda deneysel AMİ modeli kullanılarak, serum Diamin Oksidaz (DAO), Prokalsitonin, D-Dimer, Amilaz ve Fosfor düzeylerinin AMİ erken tanısındaki önemi ve kullanılabilirliği araştırıldı. Ayrıca; bu dört belirtecin zamana bağlı değişikliklerinin incelenmesi, intestinal iskemi ile ne kadar korele olduğu değerlendirilirken, belirteçlerin birbirine üstünlüğü olup olmadığı ve bu belirteçlerin birlikte kullanımının önemi de araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 21 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Hayvanlar rastgele olarak yedişer hayvandan oluşan 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar: Kontrol, Sham ve İskemi grubu olarak adlandırıldı. Kontrol grubundaki tavşanlarda herhangi bir girişim yapılmadı. Sham ve İskemi grubundaki deneklere orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Sham grubuna periton geçildikten sonra başka bir girişim yapılmadan karın duvarı tekrar kapatıldı. İskemi grubu ise laparotomi yapıldıktan sonra Süperior Mezenterik Arter bulunarak bağlanıp Mezenter iskemi modeli oluşturuldu. Her 3 gruptaki hayvanlardan 0, 1, 3 ve 6. saatlerde kan alma işlemi tekrarlandı. Alınan numuneler Amilaz, Fosfor, D-Dimer, Prokalsitonin ve Diamin Oksidaz çalışılmak için kullanıldı.

Bulgular

İskemi grubunda, serum amilaz, fosfor ve Prokalsitonin düzeyleri zamanla ve Kontrol ve Sham gruplarına göre yüksek olarak saptandı. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). D-Dimer için yapılan çalışma sonucunda Kontrol ve Sham grubunda aglütinasyon oluşmaz iken İskemi grubunda 6. saatte her 7 denekte de aglütinasyon görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

İskemi grubunda Serum DAO düzeyleri; 1. saatten itibaren giderek düşme eğiliminde idi. Bu seyir ilerleyen saatlerde de devam etti. DAO seviyelerindeki bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Sonuç

Prokalsitoninin AMİ'nin erken tanısında ve prognozunda kullanılabilen önemli bir parametre olabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda daha ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Amilaz, Fosfor ve D-Dimer; AMİ şüphelenilen vakalarda birlikte bakılması tek başına kullanımından daha değerlidir. DAO barsağa spesifik bir enzim olup ince barsak hücrelerinin hasarında, iskemisinde aktivitesi azalmaktadır. Serum DAO düzeyi mukozal DAO ktivitesi ile paralellik göstermekte olup AMİ erken tanısında kullanımı yaygınlaştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler

Akut mezenter iskemi, Prokalsitonin, D-Dimer, Diamin Oksidaz, amilaz, fosfor

8. ABSTRACT

Objective

In this study, the significance and utilization of levels of serum Diamine Oxydase (DAO), Procalcitonin, D-Dimer, Amylase and Phosphorus in the early diagnosis of AMI were investigated, using experimental AMI model in rabbits. In addition, while how correlated the investigation of the changes of 4 factors depending on time is correlated with intestinal ischemia was evaluated, whether the factors exhibit superiority to each other and the importance of the utilization of 4 factors together were also investigated.

Materials and Method

In the study, 21 New Zealand rabbit were used. The animals were randomly divided into 3 groups, consisting of 7 in each. These groups were named as the groups of controls, Sham and Ischemia. No intervention was carried out in the rabbits in control group. In rabbits in Sham and Ischemia groups, laparotomy was performed with middle line incision. In Sham group, abdominal wall was restitched after the periton was ignored without performing any other procedures. In Ischemia group, however, after performing laparotomy, Mesentery Ischemia model was formed, following that Superior Mesenteric Artery was found and tied. From the rabbits in 3 groups, blood was drawn at hours of 0,1,3 and 6. Obtained samples were used to study Amylase, D-Dimer, Procalcitonin and Diamine Oxydase.

Results

In Ischemia group, levels of serum Amylase, Phosphorus and Procalcitonin were found to be higher overtime, compared to controls and Sham group ($p < 0.05$). As a result of the study performed for D-Dimer, while no agglutination occurred in the controls and Sham group, agglutination was observed in also 7 subjects at 6th hour in Ischemia group. The condition was found to be statistically significant ($p < 0.05$).

In Ischemia group, levels of serum DAO tended to decreasingly diminish from 1st hour. The diminishing course also carried on during the following hours. This difference in the levels of DAO was determined to be statistically significant. ($p < 0.05$).

Conclusion

It is considered that Procalcitonin may be an important parameter in the early diagnosis and prognosis of AMI. Further experimental and clinical studies related to the topic are needed.

In AMI-suspected cases, the assessment of Amylase, Phosphorus and D-Dimer together is more valuable than the single use of each. DAO is an enzyme specialized with intestines and the activity of which decreases in the injury and ischemia of small intestines. Level of serum DAO indicates parallelism to the mucosal activity of DAO, and its use should be generalized in the early detection of AMI.

Keywords

Acute Mesenteric Ischemia, Procalcitonin, D-Dimer, Diamine Oxydase, Amylase, Phosphorus

9. KAYNAKLAR

1. Kurtoğlu M, Yanar H. Acute Mesenterik Ischemia. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1(4):17-23
2. Acosta-Merida MA, Marchena-Gomez J, Cruz-Benavides F, Hernandez-Navarro J, Roque-Castellano C, Rodriguez-Mendez A, et al. Predictive factors of massive intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia. *Cirurgia Espanola Doyma* 2007;81:144-9
3. Yaron Sternbach, Bruce A. Perler. Acute Mesenteric Ischemia. Chapter Mesenteric circulation, 1998; 5:17-30
4. Bassiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:319
5. Aydın M, Guler O, Ugras S, Bakir B, Sekerooglu R. Blood and tissue findings in the diagnosis of mesenteric ischemia: an experimental study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1998;36: 93-8
6. Madura JA. Nonocclusive mesenteric ischemia remains a diagnostic dilemma. *Am. J. Surg.* 1996; 171:405-8
7. Kristen M. Glenister and Charlie F. Corke. Infarcted Intestine: A Diagnostic Void. *ANZ J. Surg.* 2004;74: 260-265
8. Scheider TA, Longo WE, Ure T, Vernava AM. Mesenteric ischemia acute arterial syndromes. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1163
9. Ujiki M, Kibbe MR. Mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2005;17:309-18
10. Acosta S, Nilsson TK, Björck M. D Dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Br. J. Surg.* 2004;91:991
11. Schwartz LB, Gewertz BL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:275
12. Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:275-88
13. Dunphy JE. Abdominal pain of vascular origin. *Am J Med Sci* 1936;192:109.
14. Gürbüz AK. İskemik Barsak Hastalıkları. [serial online] 2007.
<http://www.endoskopist.org.images/muayenehane.jpg>
15. Çimen A. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1994:253-7
16. Dilege Ş. Mezenter Damar Hastalıkları. Kalaycı G (Editör). Genel Cerrahi'de. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002;883-93

17. Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek İ (Editör). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004;1499-502
18. Kachlik D, Baca V. Macroscopic and Microscopic Intermesenteric Communications. Biomed Pap Med Fac Üniv Palacky Olomouc Czech Repub 2006;150:121-30
19. McBride KD, Gaines PA. Thrombolysis of a partially occluding superior mesenteric artery thromboembolus by infusion of streptokinase. Cardiovasc Intervent Radiol 1994; 17:164-6.
20. Wilson C, Gupta R, Gilmour DG, Imrie CW. Acute superior mesenteric ischemia. Br J Surg 1987;74:279-81
21. Grothues F, Bektas H, Klampnauer J. Surgical therapy of acut mesenteric ischemia. Langenbecks Arch Chir 1996;381:275-82.
22. Hansen KJ, Wilson DB, Craven TE, et al. Mesenteric artery disease in the elderly. J Vasc Surg. 2004;40(1):45-52
23. Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberöğlü K, Akalın S, Süleymanlar G (Editörler). Temel İç Hastalıkları'nda. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004:1018-23
24. Cameron John L. (Çeviri: S. Ergüney, Y. Çiçek). Güncel Cerrahi Tedavi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2001:151-4
25. American Gastroenterology Association. Technical review on intestinal ischemia. Gastroenterology 2000;118:954-68
26. 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.
27. 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
28. Schrock TR. Acute vascular lesions of the small intestine & mesentery. Way Lawrence W (Ed.). Surgical diagnosis & treatment. 9th ed. California Appleton&Lange; 1991:626-9
29. Kaleya RN, Sammartan RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 1992;72:157-82
30. Bakal CW, Sprayregen S, Wolf EL. Radiology in intestinal ischemia: angiographic

- diagnosis and management. *Surg Clin North Am* 1992;72:125-41
31. Adams JT. Abdominal wall, omentum, mesentery and retroperitoneum. In: Schwartz Seymour I, Shires Tom G, Spencer Frank C (Eds.). *Principles of surgery*. 6th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 1994:1495-504
 32. Sabiston David C. (Çeviri: A. Kazancıgil). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güven Kitabevi; 1979:244-54
 33. Corman G, Marvin L, Allison Stephen I, Kuehne Jonathan P. (Çeviri: Ö. Alabaz). *Kolon ve Rektal Cerrahinin El Kitabı*. Adana: Nobel tıp Kitabevleri; 2004:687-90
 34. McKelvie PA, Rode J. Autopsy rate and a clinicopathological audit in an Australian metropolitan hospital- cause for concern? *Med. J.* 1992;156:456-62
 35. 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
 36. 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
 37. Kong SE, Blennerhasset LR, Heel KA, McCauley RD, Hall JC. Ischemia-reperfusion injury to the intestine. *Aust NZ J Surg* 1998;68:554-61
 38. Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management of mesenteric ischemia. *World Gastroenterol* 2006;12(20):3242-7.
 39. Zimmerman BJ, Granger DN. Oxygen free radicals and the gastrointestinal tract: role in ischemia -reperfusion injury. *Hepatology* 1994;41:337-42
 40. Goicoechea I, Fernandez R, Oteo B, Carames J, Bilbao JE, Garsia-Alonso I. Pretreatment With antioxidants decreases damage due to reperfusion of isolated intestines in the absence of leukocytes. *Eur Surg Res* 2003;35:293-4
 41. Linhares GK, Martins JL, Fontanezzi F, Reis F, Montero FS. Do lesions of enteric nervous system occur following intestinal ischemia-reperfusion? *Acta Cirurgica Brasileira* 2007;22(2):1-10
 42. Khanna A, Rossman JE, Fung HL, Caty MG. Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2001;99:114-9.
 43. Garsia-Alonso I, Ruiz de Gordejuela AG, Perez-Agote J, Mendez JJ. Effects of

- antioxidant drugs on intestinal wall microflow in ischemia-reperfusion syndrome.
Eur Surg Res 2000;32:96-7
44. Yasura H, Acute Mesenteric Ischemia: The Challenge of Gastroenterology. Surg Today 2005;35:185-195
 45. 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
 46. Moawad J, Gewertz BL. Chronic mesenteric ischemia. Clinical presentation and diagnosis. Surg Clin North Am 1997;77:357-69.
 47. Lange H, Jackel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. Eur. J. Surg. 1994;160:381-4
 48. Corder AP, Taylor I. Acute mesenteric ischemia. Postgrad. Med. J. 1993;69: 1-3
 49. 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
 50. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. Arch Intern Med 2004;164:1054-62
 51. Kanda T, Fujii H, Tani T et al. Intestinal fatty acid binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. Gastroenterology 1996;110: 339-43
 52. Adams JT. Abdominal wall, omentum, mesentery and retroperitoneum. In: Schwartz Seymour I, Shires Tom G, Spencer Frank C (Eds.). Principles of surgery 6th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 1994:1495-504
 53. Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Winsdor JA. Systemic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. World J Surg 2009;33:1374-1383
 54. 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
 55. Klein HM, Lensing R, Klosterhalfen B, et al. Diagnostic imaging of mesenteric infarction. Radiology 1995;197:79

56. Stamatakos M, Stefanaki C, Mastrokalos D, Arampatzi H, Chatziconstantinou C, et al. Mesenteric ischemia: still a deadly puzzle for medical community. *Tohoku J Exp Med* 2008;216:197-204
57. Mitchell EL, Moneta GL. Mesenteric duplex scanning. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006;18:175-83.
58. Refik Killi, S. Süreyya Özbek Abdomende Doppler Ultrasonografi 2004; 5: 203-217
59. Wiesner W, Mortelé Koenrad J, Glickman Jonathan N. Pneumatosis Intestinalis and Portomesenteric Venous Gas in Intestinal Ischemia. Correlation of CT Finding with Severity of Ischemia and Clinical Outcome. *AJR* 2001;177:1319-23
60. Bartnicke BJ, Balfe DM. CT appearance of intestinal ischemia and intramural hemorrhage. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 845–860
61. Panes J, Pique JM. Intestinal ischemia. *Textbook of Gastroenterology* 2003;131:2741
62. Lauenstein TC, Ajaj W, Narin B, Göhde SC, Kröger K, Debatin JF. MR imaging of apparent small-bowel perfusion for diagnosing mesenteric ischemia: feasibility study. *Radiology*. Feb 2005;234(2):569-75.
63. Badiola CM, Scoppetta DJ. Rapid revascularization of an embolic superior mesenteric artery occlusion using pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis with urokinase. *AJR* 1997;169:55-7
64. Marston A. Acute intestinal ischemia. In: *Gastrointestinal Emergencies*. London: WB Saunders 1992;42-160
65. Ogihara S, Yamamura S, Tomono H, Iwabuchi H, Ebihara T, Minagawa Y, et al. Superior mesenteric arterial embolism: Treatment by trans-catheter thromboaspiration. *J Gastroenterol* 2003;38:272-7
66. Simo G, Echenaguisia AJ, Camunez F, Turegano F, Cabrera A, Urbano J. Superior mesenteric arterial embolism: Local fibrinolytic treatment with urokinase. *Radiology* 1997; 204:775-9
67. American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology*. 2000;118:951-953
68. Doğtaş A, Solak O, Topçu Ö, Duman M. Akut superior mezenterik arter tromboembolisinde selektif intraarteriyel trombolitik tedavi. *C. Ü. Tıp Fak Derg.* 2005;27(2): 79-82

69. Sreenarasimhaiah J. Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders. *BMJ*. 2003;326(7403):1372-6
70. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass surgery. *World Gastroenterol* 2008;14(35):5361-70
71. Huang HH, Chang YC, Yen DH, Kao WF, Chen JD, Wang LM. Clinical factors and outcomes in patients with acute mesenteric ischemia in the emergency department. *J Chin Med Assoc*. 2005;68(7):299-306
72. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000;118:954
73. Krummen DM, Cannova J, Schreiber H. Conservative management strategy for pancreatitis-associated mesenteric venous thrombosis. *Am Surg* 1996;62:432
74. Gallego AM, Ramirez P, Rodriguez JM, et al. Role of urokinase in the superior mesenteric artery embolism. *Surgery* 1996;120:111
75. Bertran X, Muchart J, Planas R, et al. Occlusion of the superior mesenteric artery in a patient with polycythemia vera: resolution with percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Hematol* 1996;72:89
76. Loomer DC, Johnson SP, Diffin DC, DeMaioribus CA. Superior mesenteric artery stent placement in a patient with acute mesenteric ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:29
77. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass surgery. *World Gastroenterol* 2008;14(35):5361-70.
78. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000;118:954
79. Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, et al. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990's. *J Vasc Surg* 1994;20:688
80. Rhee RY, Gloviczki P. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 1997;77:327
81. Grieshop RJ, Dalsing MC, Cikrit DF, et al. Acute mesenteric venous thrombosis: revisited in a time of diagnostic clarity. *Am Surg* 1991;57:573
82. 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
83. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin. Chim. Acta* 2002;323:17–29
 84. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 882-92.
 85. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-88,
 86. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57-61
 87. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57-61
 88. Becker KL, Nysten ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: Structure, molecular biology, and actions. *Principles of Bone Biology*. Academic Press Inc.1996;1: 471-4
 89. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int. J AntimicrobAgents* 2002; 20:1-9
 90. Wikipedia, the free encyclopedia. Sensitivity and specificity of D-Dimer. 2006
 91. Acosta S, Nilsson TK and Björck M. Preliminary study of D-Dimer as a possible marker of acute bowel ischaemia. *Br J Surg* 2001;88:385
 92. 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
 93. H Uncu, G Uncu, Diagnosis of intestinal ischemia by measurement of serum phosphate and enzyme changes and the effectiveness of vitamin E treatment *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1999;10(3): 272-275
 94. Hatipoğlu, İ Koyutürk, serum levels of inorganic phosphorus and creatinin kinase in experimental occlusion of mesenteric artery *Turkish Journal of Surgery* 1999;15(6):348-355
 95. H Coşkun, Menteş A, *Mez. Vas. Oklüz. Fosfor değişimleri*, T.Kl. Bil. Araştırma Dergisi 1984;327-331
 96. Akaydın M, İpek T, *Sup. Mez. A. Ligasyonuna bağlı Mwz. İskemi, biyokimyasal tanısı*. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi*, 2. Baskı 1994:105-109

97. Delaney CP, Manning F, Fitzpatrick JM, Gorey TF et al. Plasma concentrations of glutathione S-transferase isoenzyme are raised in patients with intestinal ischaemia. *Br. J. Surg.* 1999;86: 1349-53
98. Ahmet Aslan, Muhyittin Temiz, Ersan Semerci, Orhan Veli Özkan Acute Mesenteric Ischemia: Clinical Experience *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009;8 (4). *JAEM* 2009
99. Kurt Y, Akin ML, Demirbas S, Uluutku AH, Gülderen M, Avsar K, et al. D-Dimer in early diagnosis of acute mesenteric ischemia secondary to arterial occlusion in rats. *Eur Surg Res* 2005;37: 216-9
100. Altinyollar H, Boyabatli M, Berberoglu U. D-Dimer as a marker for early diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Thromb Res* 2005;25-6
101. Acosta S, Björck M. Acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: a prospective study in a well defined population. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:179-80
102. Nikolaos Kafkas, Kiriaki Venetsanou, Sotirios Patsilnakos, Vasilios Voudris, Dionisios Antonatos, Kostas Kelesidis et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Cardiac Care.* 2008; 10: 30–36
103. Spiros Miyakis, Petros Georgakopoulos, Maria Kiagia, Aggelos Pefanis, Theodoros D. Mountokalakis. Serial serum procalcitonin changes in the prognosis of acute stroke. *Clinica Chimica Acta* 2004;350: 237–239
104. Refik Ayten, Osman Doğru, Cemalettin Camci, Erhan Aygen, Ziya Cetinkaya, Handan Akbulut, Predictive Value of Procalcitonin for the Diagnosis of Bowel Strangulation *World J. Surg.* 2005;29:187–189
105. Oruç N, Özütmez Ö, Osmanoğlu N, İlter T. Diagnostic value of serum procalcitonin in determining the activity of inflammatory bowel disease *The Turkish Journal of gastroenterology* 2009;20(1): 9-12
106. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(4):976-86
107. Bragg LE, Thompson JS, West WW. Intestinal diamine oxidase levels reflect ischemic injury. *J Surg Res* 1991; 50: 228- 233
108. Yoshida T, Iwakiri R, Noda T, Okamoto K, Kojima M, Fukuyama K et al. Histaminergic effect on apoptosis of rat small intestinal mucosa after ischemia reperfusion. *Diges Dis Sci* 2000;45(6):1138-44

109. Sodhi D, Arora N. Serum inorganic phosphate levels in experimental intestinal ischaemia. *Indian J Med Sci* 1993;47(11):259-63
110. Buffoni F. Histaminase and related Diamine oxidases. *Pharmacol Rev* 1996;18:1163-99
111. Gordon D. Luk, Theodore M. Bayless and Stephen B. Baylin Diamine Oxidase (Histaminase) a circulating marker for rat intestinal mucosal maturation and integrity *J. Clin. Invest.* 1980;66: 66-70
112. Kusche J, Lorenz W, Stahlknecht CD, Richter H, Hesterberg R et al. Intestinal diamine oxidase and histamine release in rabbit mesenteric ischemia. *W J of Gastroenterology.* 1981;80(5:1):980-7
113. Junshi Fujisaki, Kazuma Fujimoto, Akihiko Oohara, Toshie Sakata, Masahiro Hirano, Takashi Ohyama, et al. Roles of Histamine and Diamine Oxidase in Mucosa of Rat Small Intestine After Ischemia *Digestive Diseases and Sciences*, 1993;38(7):1195-1200
114. Cao WH, Chai JK, Hu S, Yang HM, Sun TJ, Zou XF, et al. Influence of carbachol on intestinal dysfunction after traumatic or burn injury. 2006;22(3):168-71

10. TEŞEKKÜR

Tez aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Gül'e ve Anabilim dalı başkanım Doç. Dr. Başar Cander'e,
Asistanlık eğitimim boyunca manevi desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Sadık Girişgin'e, hocalarım Doç. Dr. Ahmet Ak'a, Doç. Dr. Ayşegül Bayır'a, Yrd. Doç. Dr. Sedat Koçak'a,
Asistanlığım süresince güzel ve sıkıntılı tüm dönemleri beraberce atlattığımız tüm asistan arkadaşlarıma, dostlarıma,
Bugünlere gelebilmemde büyük emeği olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme,
Her an yanımda ve her konuda destek olan sevgili eşim Hüseyin Karabulut'a
Asistanlığım süresi boyunca üzerimde emeği olan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.