

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Akut Mezenterik İskemi Tanısında Güncel  
Belirteçlerin (Lp-PLA2, Ox-LDL, CRP, İL-6)  
Karşılaştırılması  
(DENEYSEL)**

**DR.TARIK ACAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2013**

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Akut Mezenterik İskemi Tanısında Güncel  
Belirteçlerin (Lp-PLA2, Ox-LDL, CRP, İL-6)  
Karşılaştırılması  
(DENEYSEL)**

**DR.TARIK ACAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: YRD. DOÇ.DR. SEDAT KOÇAK**

**KONYA, 2013**

## TEŞEKKÜR

Bana acil tıp sevgisini aşlayan; acil tıp'a girişin insan olmakla başladığını, fedakârlık, sorumluluk, sabır ve sevgi demek olduğunu öğreten; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren;

Tez aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince bana yol gösteren tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Sedat KOÇAK'a ve Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Başar CANDER'e,

Asistanlık eğitimim boyunca manevi desteğini benden esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet GÜL'e, Doç. Dr. Sadık GİRİŞGİN'e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ERGİN'e, Yrd. Doç. Dr. M. Nuri BOZDEMİR'e

Kombassan Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde Vet. Hekim Mehmet Öz'e  
Biyokimya Anabilim Dalında Prof. Dr. İdris Mehmetoğlu ve Dr. Erkan Taşyürek'e  
Patoloji laboratuvarından Dr. Ayşenur Uğur'a

Halk Sağlığı Uzmanı Uzm. Dr. Mehmet Uyar'a

Asistanlığım süresince güzel ve sıkıntılı tüm dönemleri beraberce atlattığımız başta Kenan Yavuz ve Cesareddin Dikmetaş olmak üzere 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 Türker ACAR'a, çocuklarım Ayşe Şiva, Zeynep İpek, Elif Nehir'e

Asistanlığım süresi boyunca üzerimde emeği olan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bulgu ve sonuçlarımın geleceğe ışık tutması dileğiyle...

Ocak 2013

Dr. Tarık ACAR

## ÖZET

### **Akut Mezenterik İskemi Tanısında Güncel Belirteçlerin (Lp-PLA2, Ox-LDL, CRP, İL-6) Karşılaştırılması,(DENEYSEL), Dr. Tarık Acar, Uzmanlık Tezi, Konya, 2013.**

**Amaç:** Bu deneysel çalışmada, tavşan akut mezenterik iskemi modeli kullanılarak akut mezenterik iskemi erken tanısı için serum lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2, oksidize LDL, interlökin-6 (İL-6) ve CRP düzeylerinin etkinliğinin ortaya konması hedeflenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, bu dört belirtecin zamana bağlı değişikliklerinin incelenmesi de amaçlanmıştır.

**Araç ve yöntemler:** Bu çalışmada, 27 adet Yeni Zelanda tipi tavşan rastgele 3 gruba ayrılmıştır. İskemi grubundaki tavşanlarda biri 1. saat içinde exitus olduğundan çalışma dışı bırakılmış ve çalışma 26 tavşan ile bitirilmiştir. Kontrol grubundaki tavşanlardan 0, 1, 3 ve 6. saatlerde kan alınmıştır. Sham grubundaki tavşanlardan basit laparotomi sonrası aynı saatlerde kan alınmıştır. İskemi grubundaki tavşanlardan ise basit laparotomi ve süperior mezenterik arter bağlanmasını takiben yine aynı saatlerde kan alınmıştır. Alınan tüm kan örneklerinde serum Lp-PLA2, Ox-LDL, İL-6 ve CRP düzeyleri ölçülmüş ve bu belirteçlerin zamanla ilişkisi değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** İskemi grubunda 0. saat ile 3. saat arasında ve 0. saat ile 6. saat arasında Lp-PLA2 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P < 0,05$ ). Sham grubunda 0. saat ile 1. 3. ve 6. saatler arasında Ox-LDL düzeyleri farkı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $P < 0,05$ ). Sham ve iskemi grubunda 0. saat ile 1. 3. ve 6. saatler arasındaki fark CRP için istatistiksel olarak anlamlı tesbit edildi ( $P < 0,05$ ). Sham grubunda İL-6 düzeyleri arasında 0. saat ile 3. ve 6. saatler arasındaki fark anlamlı iken ( $P < 0,05$ ), iskemi grubunda İL-6 düzeyleri arasında 0. saat ile 1. 3. ve 6. saatler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $P < 0,05$ ).

**Sonuç:** Bu deneysel çalışmamızda serum Lp-PLA2, Ox-LDL, CRP ve İL-6 düzeylerinin, akut mezenterik iskeminin ilk saatlerinden itibaren arttığını tespit ettik. Özellikle Lp-PLA2'nın; CRP ve İL-6 ile beraber ilk saatten itibaren yükselmeye başladığı tespit edildi. Lp-PLA2 ve Ox-LDL akut mezenterik iskemi tanısı için yeterli değil ancak yükselmeleri umutvar olarak bulunmuştur. Daha fazla sayıda denekle akut mezenterik iskemide ilk kez çalışılan bu iki biyobelirteçin çalışılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Mezenterik İskemi, Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2, Oksidize LDL, Tavşan

## ABSTRACT

**The Comparison of the current markers for the diagnosis of acute mesenteric ischemia (Lp-PLA2, Ox-LDL, CRP, IL-6), Dr. Tarık Acar, Konya, 2013.**

**Objective:** In this experimental study, the objective was to determine the efficiency of serum lipoprotein associated lipoprotein phospholipase A2 (Lp-PLA2), oxidized LDL (Ox-LDL), C reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) levels in early diagnosis of acute mesenteric ischemia using a rabbit model of acute mesenteric ischemia. Also, this study aimed to determine the time-dependent changes of these four biomarkers.

**Material and methods:** In this study, 27 New Zealand rabbits were randomly divided into 3 groups. In the control group, only blood samples were collected at hours 0, 1, 3 and 6. In the sham group, blood samples were collected at the same hours following the simple laparotomy. In the ischemia group, again blood samples were collected at the same hours following the simple laparotomy and superior mesenteric artery ligation. All blood samples were analyzed for serum Lp-PLA2, Ox-LDL, CRP and IL-6 levels then the time-dependent changes of biomarkers were investigated.

**Results:** The mean serum Lp-PLA2 levels of the ischemia group were statistical significantly higher than the mean serum Lp-PLA2 levels of the control and sham groups at hours 3 and 6 ( $p<0.05$ ). There were significant differences between the sham groups terms of serum Ox-LDL levels at hours 0, 1, 3 and 6 ( $p<0.05$ ). In the ischemia and sham groups serum CRP, IL-6 levels were significantly increased with time ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** In this experimental study, we found that serum Lp-PLA2, CRP and IL-6 role in the first hours of acute mesenteric ischemia. We think that Lp-PLA2 is a promising biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia. However, further studies should be conducted for determining the value of Lp-PLA2 levels in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia before entering into clinical use.

**Key words:** Acute Mesenteric Ischemia, Lp-PLA2, Ox-LDL, Rabbit.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
A) Epidemiyoloji .....	4
B) Sınıflandırma .....	5
C) Anatomi .....	6
D) Patofizyoloji .....	8
E) Etiyoloji .....	11
F) Klinik Bulgular.....	13
G) Tanı.....	14
H) Tedavi .....	21
I) Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 .....	24
J) Oksidize LDL.....	29
K) CRP.....	38
L) İL-6.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
A) Deney protokolü .....	42
B) Örneklerin Saklanması .....	44
C) Örneklerin Değerlendirilmesi .....	44
4. BULGULAR.....	46
A) Biyokimyasal belirteçler: .....	46
B) Lp-PLA2'nin değerlendirilmesi .....	46
C) Ox-LDL' nin değerlendirilmesi.....	49
D) CRP ve İL-6' nın değerlendirilmesi.....	51
E) Histopatolojik değerlendirme.....	55
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
7. KAYNAKLAR .....	69

## **TABLolar:**

TABLO 1: AGA 2000 intestinal iskemi sınıflandırması.....	6
TABLO 2: Akut mezenterik iskemi risk faktörleri.....	12
TABLO 3: Farklı çalışmalarda farklı parametrelerin sonuçları.....	15
TABLO 4: Lp-PLA2'nin 0., 1., 3., ve 6. saatteki değerleri.....	46
TABLO 5: Ox-LDL'nin 0., 1., 3., ve 6. saatteki değerleri.....	49
TABLO 6: CRP'nin 0., 1., 3., ve 6. saatteki değerleri.....	51
TABLO 7: İL-6'nin 0., 1., 3., ve 6. saatteki değerleri.....	53

## **ŞEKİLLER:**

ŞEKİL 1: SMA ve dalları.....	7
ŞEKİL 2: İMA ve dalları.....	8
ŞEKİL 3: Akut mezenterik iskeminin patofizyolojisi.....	10
ŞEKİL 4: Fosfolipaz A2 tarafından fosfolipidlerin hidrolizi.....	25
ŞEKİL 5: Lp-PLA2 tarafından okside fosfolipitlerin hidrolizi.....	26
ŞEKİL 6: Aterosklerozda plak oluşumu ve Lp-PLA2'nin rolü.....	27
ŞEKİL 7: Lp-PLA2 düzeylerinin kontrol, sham ve iskemi grubunda zaman ile değişimi....	47
ŞEKİL 8: Lp-PLA2'nin CRP ile kıyaslaması.....	48
ŞEKİL 9: Lp-PLA2'nin İL-6 ile kıyaslaması.....	48
ŞEKİL 10: Lp-PLA2'nin iskeminin altıncı saatindeki ROC eğrisi.....	48
ŞEKİL 11: Ox-LDL düzeylerinin kontrol, sham ve iskemi grubunda zaman ile değişimi...50	
ŞEKİL 12: İskemi grubunda Ox-LDL'nin 1. saatteki ROC eğrisi.....	50
ŞEKİL 13: İskemi grubunda Ox-LDL'nin 3. saatteki ROC eğrisi.....	51
ŞEKİL 14: İskemi grubunda Ox-LDL'nin 6. saatteki ROC eğrisi.....	51
ŞEKİL 15: CRP düzeylerinin kontrol, sham ve iskemi grubunda zaman ile değişimi.....	52

ŞEKİL 16: İskemi grubunda CRP'nin 3. saatteki ROC eğrisi.....	52
ŞEKİL 17: İskemi grubunda CRP'nin 6. saatteki ROC eğrisi.....	52
ŞEKİL 18: İL-6 düzeylerinin kontrol, sham ve iskemi grubunda zaman ile değişimi.....	54
ŞEKİL 19: İskemi grubunda İL-6'nın 3. saatteki ROC eğrisi.....	54
ŞEKİL 20: İskemi grubunda İL-6'nın 6. saatteki ROC eğrisi.....	54

## **RESİMLER:**

RESİM 1: Konvansiyonel BT incelemesinde intestinal iskemi.....	18
RESİM 2: Embolik ince barsak infarktılı hastanın kontrastsız BT görüntüleri.....	18
RESİM 3: Mezenter arterlerinin BT ve konvansiyonel anjiyografi ile görüntüleri.....	19
RESİM 4: SMA'da trombüs ve çölyak arterde ciddi stenoz.....	20
RESİM 5: Operasyon öncesi anestezi uygulanmış ve karın tüyleri tıraş edilmiş denek.....	43
RESİM 6: Cilt-ciltaltı ve periton insizyonu sonrası tavşan batın içi.....	43
RESİM 7: SMA'nın bağlanması.....	44
RESİM 8: Vakamızdaki intestinal iskemi görüntüleri.....	55
RESİM 9: Vakamızdaki intestinal iskemi görüntüleri.....	55
RESİM 10: Vakamızdaki intestinal iskemi görüntüleri.....	55

## **KISALTMALAR:**

AMİ: Akut Mezenterik İskemi

AGA: Amerikan Gastroenteroloji Derneği

Lp-PLA2: Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2

Ox-LDL: Oxidize LDL

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit Sentetaz



eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

İL: İnterlökin

TNF: Tümör Nekroz Faktör

SMA: Süperior mezenterik arter

İMA: İnférieur mezenterik arter

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: hidrojen peroksit

OH: hidroksil radikali

NOMİ: Non Oklusif Mezenterik İskemi

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

AS: Ateroskleroz

LysoPC: Lizofosfatidilkolin

OxFA: Okside Serbest Yağ Asitleri

Lp(a): Lipoprotein a

RES: Retikülo Endotelyal Sistem

PON: Paraoksonaz

PUFA: poliansatüre yağ asitleri

AFP: Akut Faz Protein

Mİ: Myokard İnfarktüsü

SAK: Subaraknoid Kanama

PCT: Prokalsitonin

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut mezenterik iskemi (AMİ), mortalite oranının %90'lara ulaşması nedeniyle ölümcül bir abdominal acildir. 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 (Boley ve ark. 1997, Stamatakos ve ark. 2008). AMİ'de semptomlar ve fizik muayene bulguları genellikle silik olmakta ve radyolojik değişiklikler erken evrede tanı koyduramamaktadır. AMİ tüm gastrointestinal hastalıkların %1-2'sini oluşturmakla birlikte insidansı hergeçen gün belirgin olarak artmaktadır (Scheider ve ark. 1994, Yasuhara 2005).

Erken teşhis etkili tedavi için önemli olup silik semptomlar, klinik bakımdan yararlı tanısal testlerin eksikliği ve riskli hastalar teşhis ve tedaviyi geciktirmektedir (Scheider ve ark. 1994, Madura ve ark. 1996, Aydın ve ark. 1998, Kristen ve ark. 2004).

Klinik, laboratuvar ve radyolojik yöntemlerle tanı konması genellikle zordur ve tedavide gecikme olması ciddi düzeyde mortalite ve morbidite ile sonuçlanır. 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 etkilerinden de 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 plazma belirteci araştırılmasına rağmen kanıtlanmış kesin bir belirteç yoktur (Acosta S. ve ark. 2004).

AMİ, ortalama yaşam süresinin artması ve yaşlı hastaların artması nedeni ile acil servislerde daha sık görülmeye başlanmıştır, prognozu intestinal iskemi süresi uzadıkça daha da kötü olmaktadır. Tanısal değeri olan bir biyokimyasal belirtecin klinik kullanıma girmesiyle mortalitede azalma sağlanacak ayrıca daha pahalı, daha zahmetli ve hastalara daha fazla zaman kaybettirecek tetkiklerin kullanımına gerek kalmayacaktır. AMİ patofizyolojisinin tespit edilmesi, laboratuvar testleri ve klinik sonuçlar açısından fazla bir gelişmeye sebep olamamıştır. Şimdiye kadar intestinal iskemi tanısı için birçok biyokimyasal belirteçlerle çalışmalar yapılmıştır, ancak bu belirteçlerin sensitif ve

spesifikliği ile ilgili bilgiler halen yetersizdir. Birçok farklı çalışmada her belirteç için değişik sensitivite ve spesifite oranları tespit edilmiş olmakla beraber, belirteçlerin klinik kullanımı konusunda bir fikir birliğine ulaşılamamıştır.

Ateroskleotik hastalıkların inflamasyonun patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Lipoproteine bağlı Fosfolipaz-A2'nin (Lipoprotein-associated phospholipase A2:Lp-PLA2) okside fosfatidilkolinleri hidroliz ederek lizofosfatidil kolin ve okside serbest yağ asidleri gibi potent proinflamatuvar ajanların oluşmasına neden olur. (Öngen B. 2011) .

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kardiyovasküler hastalık ve inme gelişimi için Lp-PLA2'nin bağımsız bir belirteç olduğunu, hassas plakta gelişen rüptür ile birlikte kanda düzeylerinin yükseldiğini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda Lp-PLA2'nin, lezyonun erken evresinde okside LDL (Ox-LDL) ile güçlü ilişkide olduğu, klinik semptom veren hassas plaktaki rüptür ile birlikte kanda düzeylerinin yükseldiği (Andrew Zalewski ve ark. 2006) ve bu belirtcin kardiyovasküler hastalıklarda risk tahmini için kullanılabileceği öne sürülmüştür (Margaretha Persson ve ark. 2007).

Lp-PLA2'nin aterosklerozun gelişiminde ve gelişmiş aterosklerotik plağın rüptüründe önemli neden ve sonuç göstergesi olduğuna ilişkin araştırma verileri büyük ilgi çekmektedir.

Lp-PLA2 monosit, makrofaj, T hücreleri ve mast hücrelerinden salgılanmaktadır. Plazmada lipoproteinlerin üzerinde bulunup, onlarla birlikte sistemik dolaşımda taşınmaktadır (Packard CJ ve ark. 2000(a), Andrew Zalewski ve ark. 2006). Ayrıca Lp-PLA2 inhibitörlerinin enzimin aktivitesini plazmada ve aterosklerotik plakta bloklayıp, aterogeneizde önemli bir azalma sağladığı gösterilmiştir (Colin H Macphee. 2001).

Son zamanlarda yapılmış olan araştırmalarda ateroskleroz gelişiminde ve progresyonunda kritik bir rol üstlenen Ox-LDL isimli bir molekül tanımlanmıştır. Ox-LDL'nin en güçlü proaterojenik lipoprotein olduğu düşünölmektedir. Ox-LDL endotel hücrelerinde bir dizi sinyal sistemini aktive ederek apoptozis ve süperoksit radikal oluşumuna neden olur. Bu nedenle Ox-LDL endotel disfonksiyonunun en güçlü tetikleyicisidir. Endotel disfonksiyonu NO üretimi yerine süperoksit anyonları oluşturan bir durumdur (Korkmaz Tektaş A. 2010).

Plazma yüksek oranda antioksidan içermektedir. Bu yüzden LDL oksidasyonu temelde endotelial hücreler ve aktif lökositler tarafından fazla miktarda reaktif oksijen

ürünlerinin üretildiği arter duvarının subendotelial alanında meydana gelmektedir (Orem C. ve ark. 2002).

Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (Weinbrenner T. ve ark. 2003). Ox-LDL'nin çeşitli mekanizmalarla ateroskleroza yol açtığı hem hayvan modellerinde hem de insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Holvoet P. ve ark. 1998).

CRP çeşitli inflamatuvar sitokinlere cevap olarak üretilen bir immün proteindir. İnflamasyon, enfeksiyon veya doku hasarı sonucu dolaşımdaki inflamasyonla ilişkili sitokinler, İL-1, İL-6 ve TNF artışıyla oluşur. Sitokinlerin uyarılması hepatositlerde CRP'ninde dâhil olduğu AFP'lerin sentez ve salınımını artırır. CRP düzeyi; inflamasyon, enfeksiyon, travmaya cevap olarak hızlıca artar ve bu durumların geçmesiyle de yine aynı şekilde hızlıca azalır.

İnterlökin-6 (İL-6) bir proinflamatuvar sitokindir. AMİ'de sistemik inflamatuvar cevabın bir parçası olarak klinik öneme sahiptir. Yüksek sitokin düzeylerinin, özellikle İL-6'nın yüksek düzeylerinin, iskemik hasar seviyesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serum İL-6 yüksekliği tespit edilen mezenter iskemi hastalarında, çoklu organ yetmezliğine gidiş oranının daha fazla olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

AMİ'de iskemiye eşlik eden enflamasyon nedeniyle biyobelirteç olarak enflamatuvar belirteçler sıkça çalışılmıştır. Bu çalışmada amacımız AMİ'de daha önce çalışılmamış ve yeni bir enflamatuvar belirteç olan Lp-PLA2'nin ve Ox-LDL'nin AMİ'deki kan düzeylerini belirlemek ve güncel belirteçler ile karşılaştırma yaparak tanısal potansiyelini değerlendirmektir.

Çalışmanın konusu, AMİ tanısında yaşanan güçlükler ve geç tanı konmasının yol açtığı olumsuz sonuçlar nedeniyle, erken tanı imkânı sağlayacak ve mümkün olduğunca noninvaziv bir yöntem geliştirmeye çalışmaktır. AMİ'de bakteriyel translokasyon gelişmekte olup bu da enflamatuvar bir süreci başlatmaktadır. Bu gün itibari ile AMİ tanısını net olarak koyacak herhangi bir biyobelirteç yoktur.

Tüm bunların ışığı altında; çalışmamızda deneysel olarak AMİ modeli tavşanlarda oluşturulmuş olup, Lp-PLA2, Ox-LDL, CRP, İL-6 düzeyleri belli zamanlarda ölçülmüştür. Bu biyobelirteçlerin zamanla değişimi ve birbirleriyle olan ilişkileri istatistiksel olarak karşılaştırılarak AMİ'nin tanısındaki rolü değerlendirilmiştir. Ayrıca bu biyobelirteçler için bir kestirme noktası (cut-off değeri) saptanmaya çalışılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Mezenterik iskemi oklüzyon, vazospazm veya hipoperfüzyon nedeniyle intestinal kan akımında oluşan ani azalmadır (Boley SJ. ve ark. 1997, Stamatakos M. ve ark. 2008).

Mezenterik iskemi ilk kez Floransa'da Beneviene tarafından 15. yüzyılda tanımlanmıştır. Litten, 1875 yılında hayvanlarda superior mezenterik arterin (SMA) bağlanmasını takiben ortaya çıkan patofizyolojik gelişmeleri bildirdiği makalesini yayınlamıştır (Martinez JP. ve ark. 2004). Murray 1940 yılında mezenterik ven trombozu olan hastalarda ilk kez heparin kullanmıştır. 1950'de Klas SMA'ya embolektomi uygulamış ancak hasta kaybedilmiştir (Acosta S. ve ark. 2005). İlk başarılı embolektomi Shaw ve Rutledge tarafından 1957 yılında New England Journal of Medicine'de yayımlanmıştır (Martinez JP. ve ark. 2004). Aakhus ve Brabrand 1967 yılında yayımladıkları çalışmalarında SMA yetmezliğinin tanısında anjiyografiyi önermişlerdir (Martinez JP. ve ark. 2004, Acosta S. ve ark. 2005). 1970'lerde anjiyografinin kullanıma girmesiyle beraber intra-arteryel papaverin infüzyonu hastaların prognozunu daha da iyileştirmiştir (Boley SJ. ve ark. 1997, Cleveland TJ. ve ark. 2002).

Mezenterik iskemi, karın ağrısı sebepleri arasında diğer karın ağrısı nedenlerinden acil servislerde daha az tespit edilen, ancak yüksek mortalite oranları nedeniyle de hızlı tanı konulması gereken bir hastalıktır. Hastalığın seyirindeki en önemli basamak tanı konulmasıdır. İlerleyen radyolojik ve cerrahi tekniklere rağmen, akut AMİ halen tedavi başarısı düşük ve yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır (Chang JB. ve ark. 2003, Oldenburg WA. ve ark. 2004, Ujiki M. ve ark. 2005).

Dokularda oluşan nekroz ciddi metabolik sorunları beraberinde getirmekte ve bu da çoklu organ yetmezliği ve ölüme sonuçlanabilmektedir. AMİ'nin klasik triadı olan karın ağrısı, ateş ve kanlı dışkı vakaların ancak üçte birinde görülür. Bazen de AMİ sonucu gelişen ileus, peritonit, pankreatit, gastrointestinal kanama ve sepsis gibi komplikasyonlarla gelebilirler.

### 2. A) Epidemiyoloji

AMİ'nin toplam prevalansı tüm hastane başvurularının %0,1'i kadardır. Mezenterik venöz trombozun gerçek prevalansı, silik semptomların olması ve spontan iyileşme oranlarının yüksek olması nedeniyle bilinmemektedir (Stamatakos M. ve ark. 2008). AMİ, tüm gastrointestinal hastalıkların %1-2'sini oluşturmasına rağmen son yıllarda

popülasyonların yaş ortalamasının artmasıyla insidansı artan bir hastalıktır (Yasuhara H. 2005).

AMİ'nin mortalite oranı yaklaşık %71'dir. Çalışmalarda mortalite oranlarının %59 ile %93 arasında değiştiği bildirilmektedir (AGA 2000, Stamatakos M. ve ark. 2008, Yasuhara H. 2005). İntestinal infarkt ve peritonit gelişmeden önce tanı konulması, hasta sağ kalımını etkileyen en önemli faktördür (AGA 2000, Stamatakos M. ve ark. 2008, Yasuhara H. 2005). SMA embolisi tespit edilen 21 hastanın yer aldığı bir vaka serisinde, bağırsak canlılığı semptomların başlangıcından sonraki ilk 12 saat içinde tanı konan hastalarda %100 sağlanırken, 12–24 saat aralığında tanı konan hastalarda %56 ve 24 saatten daha uzun sürede tanı konan hastalarda ise %18 sağlanabilmiştir (Lobo Martinez E. ve ark. 1993, Merono Carvajosa E. ve ark. 1993). Yirmidört saat anjiyografinin yapılabildiği bir merkezde yapılan bir çalışmada mortalite oranı yaklaşık %70 olarak bildirilmiştir (Nonthasoot B. ve ark. 2005).

Retrospektif çalışmalarda AMİ; konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, miyokard enfarktüsü, hipovolemi, hipotansiyon veya sepsis gibi risk faktörleri taşıyan 50 yaş üzeri popülasyonun hastalığı olarak tanımlanmıştır (AGA 2000, Huang HH. ve ark. 2005). Ancak AMİ atağı, atriyal fibrilasyon veya mezenterik venöz tromboz için risk faktörü taşıyan daha genç kişilerde de görülebilmektedir (Huang HH. ve ark. 2005).

## **2. B) Sınıflandırma**

Bazı yazarlar intestinal iskemiye tıkanan damar mekanizmasına göre sınıflandırırken, bazıları hastalığın süresine göre akut ve kronik olarak sınıflandırmalarına rağmen (Yasuhara H. 2005) intestinal iskeminin sınıflandırması konusunda bir fikir birliği yoktur. İntestinal iskemi tıkanan damar mekanizmasına göre aşağıdaki gibi sınıflanabilir:

### **A. Oklüzif intestinal iskemi**

1. Arteryel oklüzyon (trombüs ve emboli)
  - a. Akut iskemi
  - b. Kronik iskemi
2. İskemik kolit
3. Venöz oklüzyon

### **B. Nonoklüzif intestinal iskemi**

Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) 2000 yılında, intestinal iskemiye klinik özelliklerine göre üçe ayıran bir sınıflandırma yapmıştır (Tablo:1) (AGA 2000).

<b>1. Akut mezenterik iskemi</b> a. Majör arteryel oklüzyon b. Minör arteryel oklüzyon c. Majör emboli d. Mezenterik venöz tromboz e. Splanknik vazokonstrüksiyon (nonoklüzif mezenterik iskemi)
<b>2. Kronik mezenterik iskemi veya intestinal anjina</b>
<b>3. İskemik kolit</b>

Tablo 1: AGA 2000 intestinal iskemi sınıflandırması

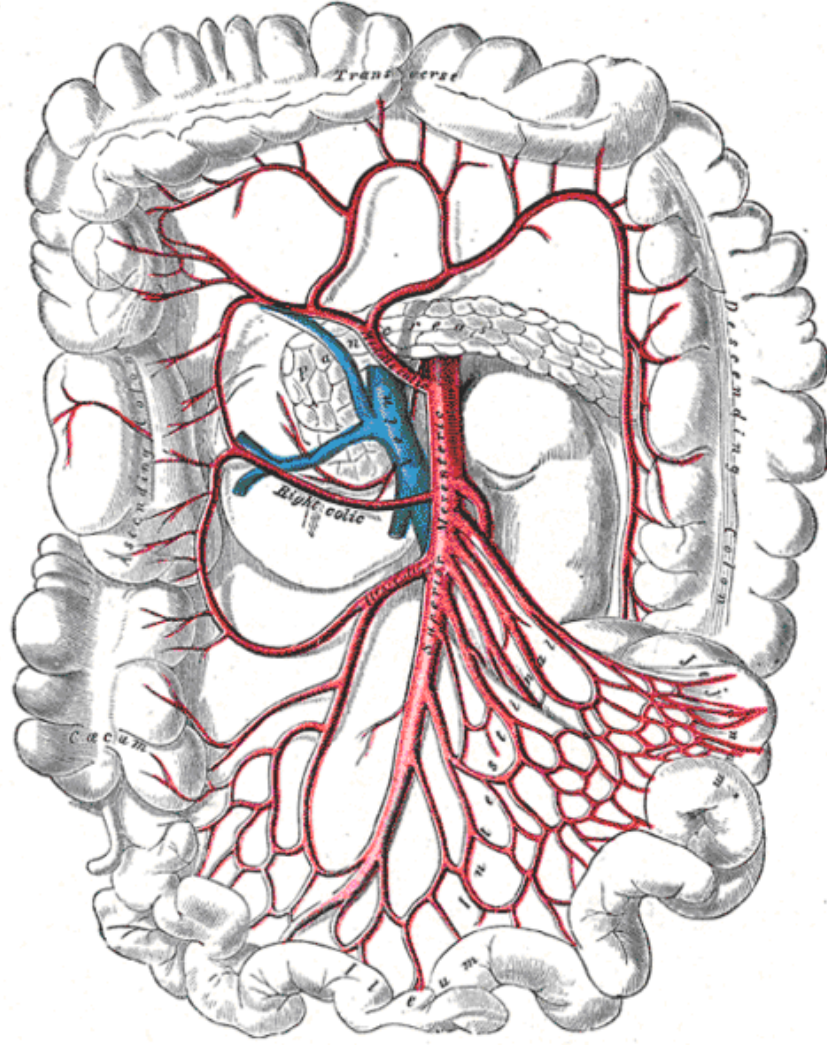
## 2. C) Anatomi

Özefagus proksimali ve rektum distali dışındaki sindirim kanalının arteryel kan dolaşımı çölyak arter, SMA ve İMA yoluyla sağlanır (Törüner A. 2004).

Çölyak arter; 12. torakal vertebra hizasında, aortanın ön yüzünden dikey olarak ayrılan, kalın bir arterdir. Çölyak arter özofagusun 1/3 alt kısmından başlayıp duodenum ikinci kıta ortalarına kadar olan ön bağırsak bölümünün, hepatobiliyer sistemin ve dalağın perfüzyonundan sorumludur. Çölyak arterin büyük çaplı bir arter olması ve aortadan 90°'lik dik açıyla ayrılması ve dalları arasındaki fazla sayıdaki anastomoz nedeniyle, midenin iskemik hastalığı yok denecek kadar azdır (Törüner A. 2004, Gönen Ö. 2004).

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

İnferior mezenterik arter (İMA), 3. lomber vertebra hizasında, SMA'nın 5 cm kadar distalinde, aorta bifurkasyonunun 3–4 cm kadar üstünde aortadan ayrılır. Distal transvers kolondan başlayıp splenik fleksura, inen kolon, sigmoid ve rektumu içine alan arka bağırsak bölümünün arteryel dolaşımından sorumludur. İMA, üç ana arterin en ince olanıdır (Şekil 2).

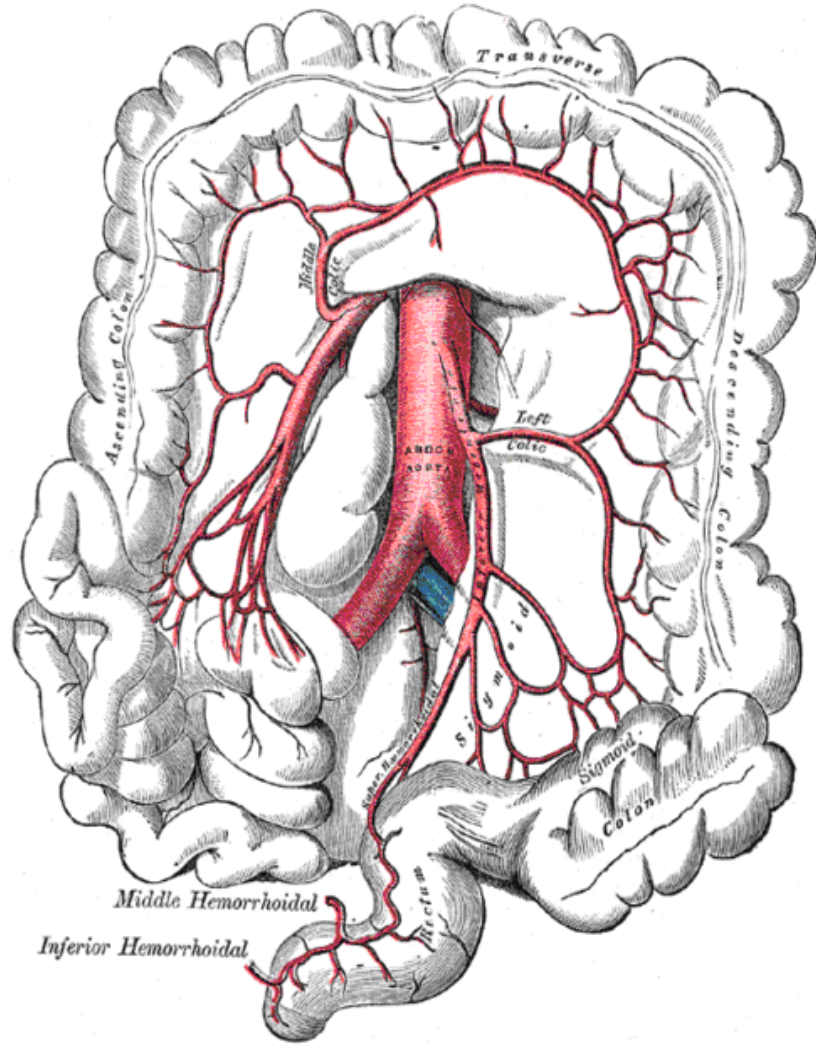


Şekil 1: SMA ve dalları (Gray's Anatomy. Lea and Febiger, Philadelphia, 1984)

Kollateral dolaşım, mezenterik damarların tıkanması durumunda intestinal iskemiye karşı koruyucu bir rol üstlenir. Bir mezenterik arter tıkanığında, tıkanıklığın distalinde oluşan arteriyel hipotansiyona yanıt olarak, mevcut kollateral damarlar hemen açılırlar. Distaldeki basınç sistemik basınçtan düşük olduğu sürece bu kollaterallerdeki kan akımı artarak devam eder (Törüner A. 2004, Gönen Ö. 2004).

Barsakların venleri genellikle arterlere paralel seyrederek. İnferior 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 (Dilege Ş. 2002, Gürbüz AK. 2007).





Şekil 2: İMA ve dalları (Gray's Anatomy. Lea and Febiger, Philadelphia, 1984)

## 2. D) Patofizyoloji

Mezenterik kan akımı üç yolla kontrol edilir:

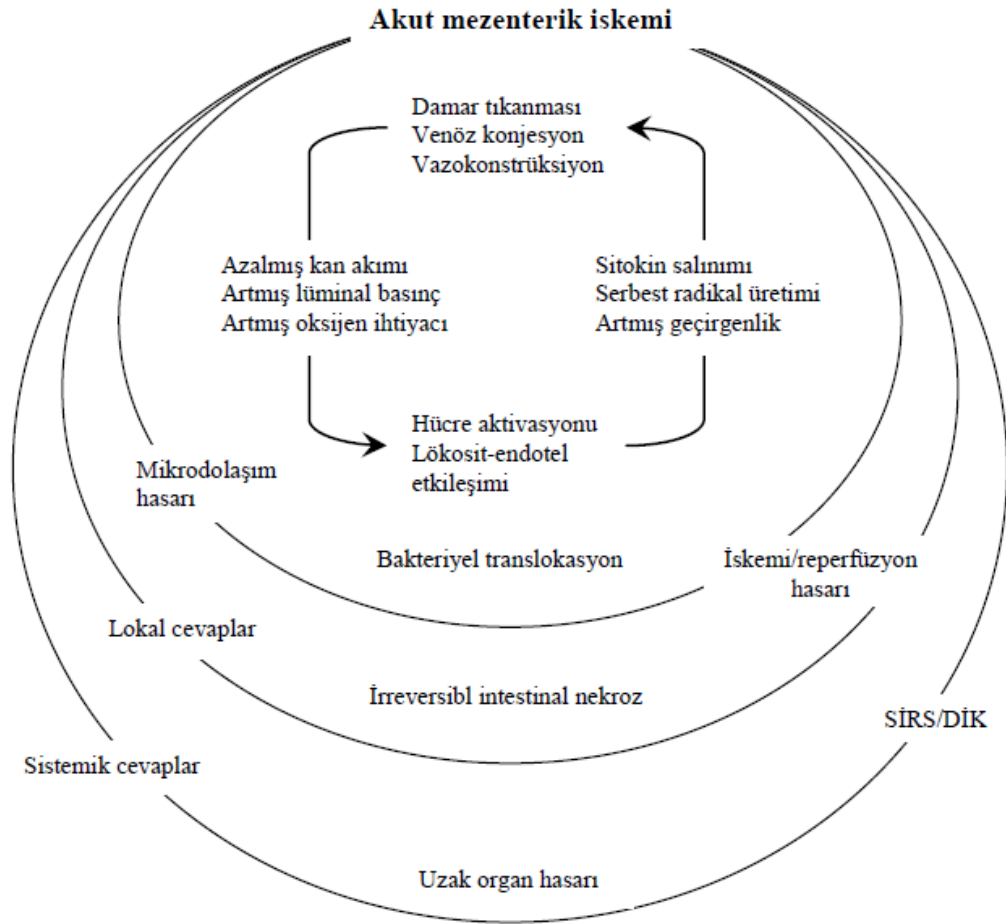
- 1) *İntrinsik kontrol*: Bağırsağın kan akımı ile oksijen ihtiyacını karşılamak için, doku oksijenizasyon ve arterioller transmural basınç değişikliklerine cevap olarak gelişen kontrol mekanizmasıdır.
- 2) *Nörolojik kontrol*: Splanchnik sinirlerden çıkan sempatik uyarılarla, mezenterik arter ve arteriollerde vazokonstrüksiyon oluşmasıdır.
- 3) *Hümorale kontrol*: Alfa adrenerjik ajanlar, dijital preparatları, anjiotensin-II, vazopressin ve prostaglandin-F<sub>2</sub> ile vazokonstrüksiyon ve beta adrenerjik ajanlar, prostaglandin-E<sub>1</sub>, kolesistokinin, gastrin ve glukagon ile vazodilatasyon oluşmasıdır (Gönen Ö. 2004).

Bağırsaklar, kardiyak debinin istirahatte %20'sini, yemek sonrası ise %35'ini alır. Bağırsağa gelen kanın %70'i mukozaya gider (Yasuhara H. 2005). Normal intestinal dolaşım, birkaç saat süren düşük kan akımı ve perfüzyon basıncında bile tekrar sağlanabilir. Çünkü açlık durumunda, perfüzyon için mezenterik kapillerin sadece %20-25'i açık haldedir. İntestinal iskemi başlar başlamaz diğer geri kalan kapillerler fonksiyonel hale gelir (Yasuhara H. 2005, Gönen Ö. 2004 ).

Orta derecede iskemide, iskemik dokunun oksijen alım kapasitesi artar ve böylelikle bozulmuş oksijenizasyon kompanse edilir. Bağırsağın orta derecede iskemisinde gerilen bağırsak duvarının sebep olduğu kan akımındaki azalmaya bağlı geri dönüşümsüz iskemi gelişebilir (Yasuhara H. 2005).

Arteryel spazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma iskemiyi başlatır. Tıkanmanın distalindeki bağırsak kanlanması, lokal ve hümorale faktörlerle 1 ila 6 saatlik bir süre için idame ettirilebilir. Bağırsaklar, mezenterik kan akımında oluşabilecek %75 oranında azalmaya, 12 saat süreyle hasara uğramadan direnebilir (Rosenblum JD. ve ark. 1997, Stamatakos M. ve ark. 2008). Tıkanma devam ederse bağırsakların perfüzyon basıncı daha da düşer. Bu süreden sonra tıkanıklık ortadan kaldırılsa bile refleks vazokonstriksiyona bağlı olarak, ilerleyici bir iskemi gelişir. İlk olarak epitel disfonksiyonu sebebiyle kapiller permeabilite artar. Kan akımı kritik bir düzeyin altına indiğinde ise mukozadan serozaya doğru ilerleyen hücre ölümü süreci başlar, ilk önce villüs tepelerindeki epitel hücreleri lümeneye dökülür ve daha sonra da oluşan mukozal nekroz ülserasyona dönüşür. İskemi devam ettiğinde, submukoza ve muskularis proprianın infarktı transmural nekrozla sonuçlanır. Bu aşamada bağırsak artık canlılığını yitirmiştir. Ancak iskemik olay erken aşamada geriye döndürülebilirse, epitel rejenerasyon olur ve bağırsak yapısal ve işlevsel olarak normale dönebilir (Shelton AA. 2003, Törüner A. 2004).

AMI'nin klinik bulguları; perfüzyonu bozulan bölge, mikrosirkülasyonun bozulmasıyla tetiklenen sistemik inflamatuvar cevaplar ve reperfüzyon hasarından kaynaklanır (Abboud B. ve ark. 2008 ).



Şekil 3: Akut mezenterik iskeminin patofizyolojisi (Yasuhara H. 2005).

Hücresel düzeyde iskemi; mitokondri disfonksiyonuna, iyon taşıma regülasyonunda bozulmaya ve intraselüler asidoza neden olur. Membran geçirgenliğindeki değişimler ve serbest radikaller ile parçalayıcı enzimlerin salınımı hücre ölümüne ve nekroza sebep olur (Cerqueira NF. ve ark. 2005, Abboud B. ve ark. 2008,). İskemik dokuda nötrofil, endotel, monosit ve plateletler gibi pek çok hücre aktif hale geçer. TNF, interlökinler, platelet aktive edici faktör ve lökotrienler gibi pek çok proinflamatuvar maddeler salınır. Sonuç olarak hasar; lökosit adhezyonu, platelet agregasyonu ve NO üretimindeki bozulmaya bağlıdır (Harward TR. ve ark. 1993 ). Aktive olmuş nötrofillerden süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve hidroksil radikali (OH<sup>-</sup>) gibi reaktif oksijen metabolitleri ile nötrofil enzimleri salınır ve bu maddeler çevre dokularda ilerleyici hasara yol açarlar (Abboud B. ve ark. 2008).

## 2. E) Etiyoloji

AMİ, mezenterik arteriyel akımın veya venöz drenajın oklüzyonu veya şok durumunda gelişebilir. 102 olguluk bir seride SMA'nın tıkanıklık nedenleri akut emboli (%33), trombüs (%26), tıkaçıcı olmayan iskemi (%22) olarak sıralanmıştır. (McBride KD. ve ark. 1994). 1972 -1993 yılları arasında 90 olguluk bir çalışmada AMİ nedenlerini venöz trombüs (%33), arteriyel trombüs (%30), arteriyel emboli (%23), NOMİ (%14) olarak bulunmuştur (Grothues F. ve ark. 1996).

AMİ, dört patofizyolojik mekanizma ile ortaya çıkar:

1) Arteriyel emboli: Emboli sıklıkla kalp kaynaklıdır ve olguların %50'sinde etkilenen damar SMA'dır. Tıkanıklık genelde damarın orta veya distal bifürkasyon noktalarında oluşur.

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

3) Splanknik vazokonstriksiyon (nonoklüzif mezenterik iskemi): Israrıcı hipoperfüzyon durumunun sonucu olarak, mezenterik veya diğer visseral arterlerin diffüz vazospazmı sebebiyle ortaya çıkar. Daha büyük arterlerde pulsatil kan akımı devam ettiği için vasküler oklüzyon genellikle gösterilemez. Vazospazma neden olabilecek birçok faktör mevcuttur (Tablo:2).

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

AMİ olgularının %50'sinde arteriyel emboli, %25-30'unda arteriyel tromboz, %20'sinde NOMİ ve %10'unda da venöz tromboz mevcuttur (Oldenburg WA. ve ark. 2004, Abboud B. ve ark. 2008 ). Oklüzyon tipine göre akut mezenterik iskemi risk faktörleri bazı farklılıklar sergilemektedir (Tablo:2).

SMA'nın ani olarak tıkanması en sık klinik formdur, bunun da en sık nedeni embolidir (Cameron John L. 2001). Arteriyel spazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma iskemiyi 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 düzeylere çıkmaktadır. Mortalitenin bu kadar yüksek olmasının nedeni 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 (Dilege Ş. 2002, Törüner A. 2004, Gönen Ö. 2004).

Oklüzyon tipi	Risk faktörleri
Arteriyel emboli(%50)	<input type="checkbox"/> Atriyal fibrilasyon <input type="checkbox"/> Miyokard diskinezi <input type="checkbox"/> Geçirilmiş miyokard enfarktüsü <input type="checkbox"/> Kalp yetmezliği <input type="checkbox"/> Kapak hastalıkları, prostetik kapak <input type="checkbox"/> Kardiyoversiyon <input type="checkbox"/> Arter embolisi öyküsü
Arteriyel tromboz(%20-25)	<input type="checkbox"/> Yaygın ateroskleroz <input type="checkbox"/> Diyabet <input type="checkbox"/> Hipertansiyon <input type="checkbox"/> Hiperkolesterolemi <input type="checkbox"/> Hiperkoagülasyon <input type="checkbox"/> Vaskülitler <input type="checkbox"/> Aort anevrizması <input type="checkbox"/> Aort diseksiyonu
Nonoklüsif iskemi(%20)	<input type="checkbox"/> Düşük akım durumları (kalp yetmezliği, şok, hipovolemi, sepsis...) <input type="checkbox"/> Splanknik vazokonstriksiyon (vazopressörler, kokain, ergotlar, dijitaler...)
Venöz tromboz(%10)	<input type="checkbox"/> Hiperkoagülasyon <input type="checkbox"/> İnflamatuar durumlar (pankreatit, divertikülit) <input type="checkbox"/> Travma <input type="checkbox"/> Karaciğer yetmezliği <input type="checkbox"/> Böbrek yetmezliği <input type="checkbox"/> Portal hipertansiyon <input type="checkbox"/> Malignensi <input type="checkbox"/> Oral kontraseptif kullanımı

Tablo 2: Akut mezenterik iskemi risk faktörleri

## 2. F) Klinik Bulgular

Hastaların belirti ve bulguları mezenterik iskeminin oluş mekanizmasına göre çok farklı seyir izler (Huang HH. ve ark. 2005, Agaoglu N. ve ark. 2005, Stamatakos M. ve ark. 2008). Bulgu ve semptomlar karakteristik olarak belirsiz, nonspesifik ve hastalar arasında geniş ölçüde farklılık gösterebilir (Kristen M. ve ark. 2004).

Akut arteriyel emboli, tüm mezenterik iskemi tipleri içinde en ağırlı olanı ve en ani klinik bulgu verenidir. Bu şiddetli ağrı, oklüzyonun ani gelişmesi ve ek kollateral dolaşımın oluşturulamamasına bağlıdır. Sıklıkla kusma ve ishal gözlenir. Bu hastaların öyküsünde yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya bu hastalarda başka bir emboli kaynağı sıklıkla mevcuttur (Stamatakos M. ve ark. 2008, Lobo Martinez E. ve ark. 1993, Schoots IG. ve ark. 2005).

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 (Gürbüz AK. 2007).

Tromboza bağlı AMİ kliniğinde, hastaların yaklaşık yarısında daha önceki döneme ait abdominal anjina öyküsü vardır. Abdominal anjina yemekten hemen sonra başlayan ve 3 saate kadar sürebilen postprandiyal karın ağrısı ile karakterize olan bir sendromdur. Bu hastalarda kilo kaybı, yiyecekte korkma, erken doyumluk hissi ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler görülebilir. Arteriyel tromboz nedenli AMİ vakalarında, arteriyel oklüzyon daha yavaş gelişir ve bu hastaların daha iyi kollateral dolaşimleri vardır. Bağırsak canlılığı diğer oklüzyon tiplerine göre daha iyi korunmuş olup, buna bağlı olarak klinik bulgular akut arteriyel embolilere göre daha hafiftir. Hastalardan, ateroskleroz veya daha önce geçirilmiş aorta yönelik operasyon öyküsü alınabilir (Stamatakos M. ve ark. 2008, Agaoglu N. ve ark. 2005).

NOMİ, kardiyak debideki uzun süreli azalma ile ilişkilidir. Kardiyak debinin azalmasına akut miyokard enfarktüsü, sepsis, hipovolemi gibi durumlar sebep olabilir. Hastaların kullandığı kokain, ergotlar, dijitaler, vazokonstrüktör ajanlar sorgulanmalıdır. Hastalar, genellikle prodrom halsizlik ve abdominal huzursuzluk hissi tarifler. İnfarkt oluştuktan sonra kusmanın eşlik ettiği ve giderek artan bir karın ağrısı ortaya çıkar. Hastalar hipovolemik ve taşikardik hale gelir ve ardından da cıvık, kanlı ishal gözlenir (Bousiouny HS.1997).

Mezenterik venöz tromboz, daha genç yaştaki insanlarda görülür. Karın ağrısı akut veya subakut başlangıçlı olabilir. Klinik genel olarak iskeminin başlangıcından sonra uzun sürede kötüleşir. Hastaların öyküsünde hiperkoagülabilite, oral kontraseptif kullanımı veya derin ven trombozu vardır (Kumar S. ve ark. 2001, Stamatakos M. ve ark. 2008).

AMI' de, iskemi hangi mekanizmayla olursa olsun tıkanıklık oluştuğundan sonra, tıkanmanın distalindeki bağırsak kanlanması 1 ila 6 saatlik kritik bir süre için lokal ve hümorale faktörlerle idame ettirilebilir. Tipik olarak klinik tablo; periumbilikal bölgede, ani olarak başlayan, kramp şeklindeki şiddetli karın ağrısı ile karakterizedir, bulantı ve kusma eşlik edebilir. İskeminin ilerlemesi ile ağrı devamlı hale gelir. Karın ağrısı genellikle opioid analjeziklere bile dirençlidir. İskeminin ilk döneminde batında distansiyon yoktur ve bağırsak sesleri aktiftir. Batında defans ve rebaund bulguları negatiftir (Dilege Ş.2002). İskemi ilerledikçe 8. saatten sonra, doku ölümü mukozadan submukozaya doğru ilerler ve doku ölümü bağırsağın tüm katlarına yayıldıkça periton irritasyon bulguları belirgin hale gelir. Batında distansiyon belirir ve hassasiyet, defans ile rebaund bulguları ortaya çıkar. Bağırsak sesleri giderek azalır ve ilerleyen dönemlerde bağırsak sesleri duyulmaz. Rektal kanama, kanlı kusma, kanlı nazogastrik içerik ve gaz gaita çıkarmama görülür (Moawad J. Ve ark. 1997, Stamatakos M. ve ark. 2008). İskeminin başlangıcından 12–24 saat sonra, nekroz ilerleyerek transmural hale gelir ve peritonit bulgularının ortaya çıktığı bu devrede artık prognoz çok kötüleşir ve bu bulgular tedavi için en değerli olan erken devrenin kaçırıldığına işaret eder. Doku ölümü nedeniyle hastanın solunumunda dışkımsı bir koku duyulabilir (Gönen Ö. ve ark. 2004, Meyer T. ve ark. 1998).

İleri derecede zayıflamış, kaşektik, karsinomatozis görünümlü bir hastada tüm incelemelere rağmen herhangi bir maligniteye rastlanamamış ise ilk olarak akla mezenterik damarların kronik tıkanması gelmelidir (Sabiston David C. 1979). Kronik mezenterik iskeminin tek nedeni vardır ve o da mezenterik damarların aterosklerotik tıkaçıcı hastalığıdır. Semptomların, üç mezenterik arterden (çölyak, SMA, İMA) ikisinin belirgin tıkaçıcı lezyonu olmadan ortaya çıkmayacağı kabul edilmektedir (Cameron John L.2001).

## **2. G) Tanı**

Özellikle sebebi belirlenemeyen karın ağrısı ve altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda mezenterik iskemi mutlaka akla getirilmelidir. Fizik muayene ile uyumlu olmayan karın ağrısının varlığı, AMİ için bir ipucu olarak değerlendirilmelidir (AGA 2000). 1979–2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada intestinal iskemi tanısıyla

operasyona alınan 64 hastanın sadece 12'sine anjiyografi, 14'üne ise BT ile operasyon öncesi tanı konulabilmiştir. 38 hastaya ise AMİ tanısı ancak operasyon esnasında konulmuştur. Sonuçta, tanı koyma ve hastayı operasyona almada ortaya çıkan gecikmeler, %67 gibi yüksek mortalite oranına neden olmuştur (Luther B. ve ark. 2002).

Sağ kalımı etkileyen en önemli faktörler hastalıktan şüphe edilerek hastalara erken tanı konulması ve hastaların olabildiğince erken operasyona alınmasıdır. Ancak erken dönemde hastalara tanı koyulmasını sağlayacak, spesifik bir tanı yöntemi henüz mevcut değildir (Stamatakos M. ve ark. 2008).

### 1.Laboratuvar testleri

AMİ'de en yaygın laboratuvar değişiklikleri hemokonsantrasyon, lökositoz, yüksek anyon açığı ve yüksek laktat düzeylerinin eşlik ettiği metabolik asidozdu. 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. Hiperfosfatemi ve hiperkalemi genellikle geç dönem bulguları olup, bağırsak infarktı ile ilişkilidir (Oldenburg WA. ve ark. 2004).

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 <sup>3</sup>	%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

Tablo 3:Farklı çalışmalarda farklı parametrelerin sonuçları



20 çalışmada yer alan, 18 farklı biyokimyasal belirtecin gözden geçirildiği bir derlemede sonuçlar gözden geçirilmiştir ve sonuçlar suboptimal bulunmuştur (Tablo:3) (Evennett NJ. ve ark. 2009).

Biyokimyasal belirteçler ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmaların ortak sonucu, zamanla yarışılan AMİ'de; sağ kalımı artıracak kadar erken tanı koydurucu gücü olan, yeterince sensitif ve spesifik bir belirtecin olmadığıdır. AMİ erken tanısında kullanılacak, optimum biyokimyasal belirteç; intestinal mukozadan salgılanan, karaciğerin ilk geçiş etkisinden kaçabilen ve periferik kanda tespit edilebilen bir belirteç olmalıdır. Son yıllarda yeni belirteçler ortaya koyabilmek amacıyla planlanan çalışmalara tüm dünyada ağırlık verilmektedir (Glinester KM. ve ark. 2004, Block T. ve ark. 2008, Evennett NJ. ve ark. 2009 ).

## **2.Direk grafiler**

Direk karın grafilerinin AMİ tanısı konulmasındaki değeri çok azdır. Esas olarak direk karın grafileri; perfore ülser, ince veya kalın bağırsak tıkanıklığı, safra kesesi taşları gibi karın ağrısının diğer sebeplerini dışlamak amacıyla çekilmelidir (Oldenburg WA. ve ark. 2004, AGA 2000 ).

Direk grafilerde dilate bağırsak anslarının görülmesi genellikle nonspesifiktir (Chien-Hua L. ve ark. 2007). Hastaların %40'ından daha azında kalınlaşmış bağırsak duvarları, asidi düşündüren buzlu cam görünümü, submukozal ödem veya hemorajiyi düşündüren parmak izi belirtisi gözlenir. İnfarktın ilerlediği ileri dönemlerde, portal sistemde gaz ve bağırsak duvarlarında hava imajı (pnömatozis intestinalis) görülebilir (Yasuhara H. 2005, Abboud B. ve ark. 2008).

AMİ şüphesi bulunan hastalarda, baryumlu grafilerin çekilmesi kontrendikedir, çünkü intralüminal basınç artar ve azalmış bağırsak duvarı perfüzyonu, bağırsak perforasyonu riskini ve bakteriyel translokasyonu artırır. Ayrıca bağırsakta kalan rezidüel baryum, BT ve anjiyografi bulgularını maskeleyebilir (Abboud B. ve ark. 2008).

## **3. Ultrasonografi ve Doppler Ultrasonografi**

AMİ'de, batın ultrasonografisinde (USG) tespit edilen bulgular genellikle spesifik değildir. İskeminin ilerleyen evrelerinde bağırsak duvarında kalınlaşma (>5mm), peristaltizmin azalması, batın içinde serbest sıvı ve mezenterik venöz gaz tespit edilebilir (Stamatakos M. ve ark. 2008).

Mezenterik dupleks doppler USG; distansiyona uğramış bağırsak ansları arasında mezenterik damarların görüntülemesinde teknik zorlukla karşılaşılan ve sadece mezenterik damarlardaki kan akımının azalmasını görüntüleyebilen bir tetkiktir. Ancak büyük damarların distal kısmındaki tıkanıklıklarda ve NOMİ'de, mezenterik dupleks doppler USG'nin tanısal değeri çok zayıftır. Ayrıca bu teknikle arteryel stenozun gösterilmesi, bağırsak canlılığı hakkında bilgi vermeyeceği için mezenterik iskemi tanısı koymak için yeterli değildir (Abboud B. ve ark. 2008).

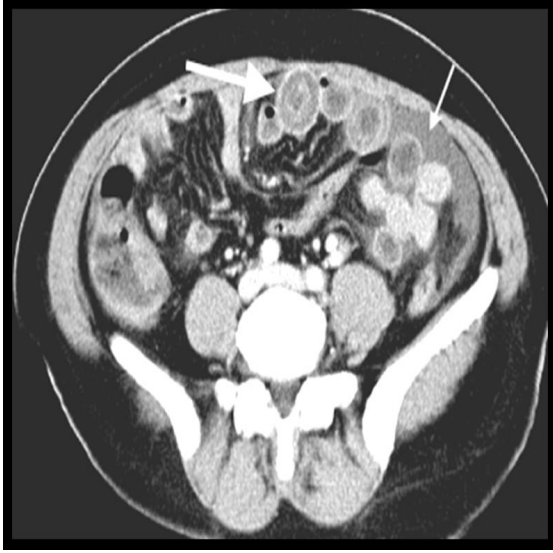
Anjioplasti ve stentleme gibi tedavi edici işlemlerden sonraki noninvaziv izlemde ise renkli dopler USG son derece yararlı ve pratik bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (Refik Killi ve ark. 2004).

#### **4.Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı tomografi (BT), hızlı görüntü elde edilebilen, noninvazif bir tetkik olduğu için son yıllarda ilk seçenek görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (Fock CM. ve ark. 1994, Abboud B. ve ark. 2008). BT hem oklüzyon, stenoz gibi vasküler patolojilerin hem de bağırsak iskemisini düşündürecek bulguların tespiti için yararlıdır. Ayrıca, akut karın ağrısı yapan diğer nedenlerin değerlendirilmesi için de iyi bir tetkiktir. AMİ için, BT bulguları patognomik değildir ve bulgular ile son tanı arasında direk korelasyon yoktur (Romano S. ve ark. 2006, Abboud B. ve ark. 2008). Kontrastlı BT'nin mezenterik iskemi için sensitivitesi %64 ve spesifisitesi %92'dir (Kim AY. ve ark. 2003).

Akut bağırsak iskemisindeki BT bulguları; homojen veya heterojen duvar kalınlaşması, dilatasyon, bağırsak duvarında anormal kontrast tutulumu olması veya kontrast tutulumunun olmaması, mezenterik çizgilenme, vasküler dolgunluk, asit, pnömatozis intestinalis ve portal venöz gaz gibi çeşitli morfolojik değişikliklerden oluşur (Resim 1,2) (Ha HK. ve ark. 2000).

Multi dedektör BT, damarların çevre dokularla ilişkisini üç boyutlu olarak göstermesi ve doku perfüzyonu hakkında bilgi vermesi nedeniyle son yıllarda kullanıma girmiştir. AMİ tanısında %92–96 spesifisite ve %94–100 sensitiviteye sahiptir. %90 pozitif prediktif ve %98 negatif prediktif değer ile oldukça kullanışlı bir görüntüleme yöntemi olarak benimsenmiştir (Kirkpatrick ID. ve ark. 2003, Wildermuth S. ve ark. 2005, Zandrino F. ve ark. 2006).



Resim 1: Konvansiyonel BT incelemesinde ileal anslardaki duvar kalınlığı artımı (hedef görüntüsü), ödemli barsak duvarlarında hipokontrastlanma (büyük ok), batın içi serbest sıvı (küçük oklar) görülmekte. (Halaç N. 2008).



Resim 2: Embolik transmural ince barsak infarktılı hastanın kontrastsız BT görüntüleri: Çok sayıdaki nekrotik barsak ansında tüm barsak duvarını ikiye ayıran bant benzeri pnömatozis (siyah oklar) ve mezenterik ödeme ait dansite artımı (yıldız) izlenmekte. (Wiesner W. ve ark. 2003).

## 5. Manyetik rezonans görüntüleme ve Manyetik rezonans anjiyografi

Günümüzde mezenterik iskeminin radyolojik değerlendirilmesi aşamasında BT kullanımı, hızlı görüntü elde edilmesi ve üç boyutlu değerlendirmeye imkân tanınması nedeniyle daha ön plandadır. Mezenterik iskeminin tanısında MRG'ye nadiren başvurulur (Abboud B. ve ark. 2008).

Günümüzde MRG, konvansiyonel anjiyografi ile karşılaştırıldığında, AMİ'de yavaş akımı veya distaldeki emboliyi görüntüleyememesi nedeniyle tercih edilmemektedir (Erden İ. 2005). Ancak son yıllarda geliştirilen MR anjiyografi, portal veya mezenterik ven trombozunun gösterilmesinde; sensitivite %100, spesifisite %98 dir (Lauenstein TC. ve ark. 2005). Literatürde bildirilen raporlara göre, AMİ'de en sık rastlanan BT bulgusu, bildirilen olguların %26-96'sında mevcut olan barsak duvarı kalınlaşmasıdır (Bartnicke BJ. ve ark. 1994).

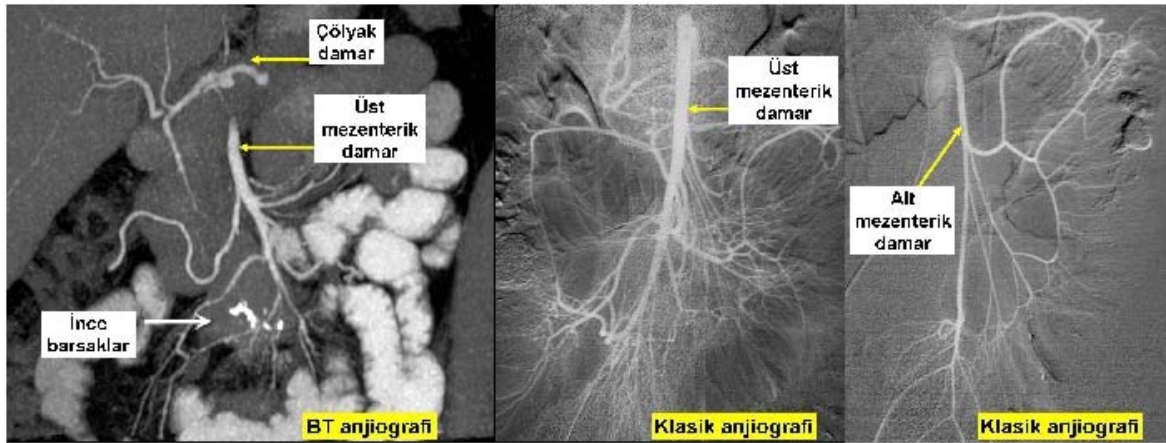
## 6. Anjiyografi

Anjiyografi, damarların anatomik yapılarını göstermesi ve terapötik yararlar sağlaması nedeniyle AMİ tanısı için altın standart testtir. Anjiyografinin sensitivitesi %74-

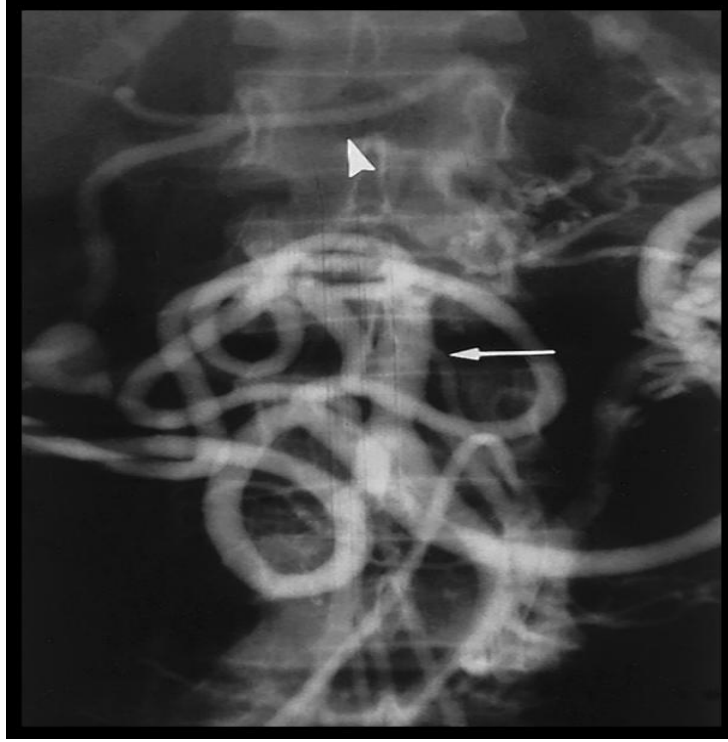
100 ve spesifisitesi %100'dür (AGA 2000, Abboud B. ve ark. 2008). Anjiyografi tanıyı koydurabilir, oklüzyon yerini lokalize edebilir ve böylece trombotik, embolik ve oklüzif olmayan etiyolojilerin belirlenmesine yardımcı olur. Ayrıca cerrahi girişim gerekecek olan hastalarda anjiyografi tarafından sağlanan diagnostik bilgiler, cerrahın uygun operatif yaklaşımı seçmesine de izin verir.

Peritonit bulguları gelişmeden önceki dönemde yapılan anjiyografinin, AMİ'de sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (Lesai SR. Ve ark.1998). Tromboza bağlı iskemide SMA, orijininin itibaren görüntülenemez. Kontrast verilmesini takip eden daha geç dönemlerde alınan anteroposterior görüntülerde kollateral damarlar görüntülenebilir (Ujiki M. ve ark. 2005). Embolik bir oklüzyon SMA orijin noktasından birkaç santimetre distalde, tipik olarak orta kolik arterin orijin noktasında ters dönmüş bir menisküs bulgusu şeklinde görülür (Erden İ. 2005).

AMİ tanısında, anjiyografinin önemli bir yararı da oklüzif etiyolojilerden nonoklüzif etiyolojilerin ayırt edilmesidir. NOMİ'de mezenterik damarlar açık olarak tespit edilir. Tipik olarak, SMA orijininde daralma veya aralıklı daralma ile dilatasyon alanları izlenir. Akımın aniden kesildiği damarlar tüm uzunlukları boyunca giderek inceliyor gibi veya küçük çaplı olarak görülebilirler, bu bulgu diffüz arteriyel vazokonstrüksiyon veya spazm ile uyumludur (Yasuhara H. 2005, Abboud B. ve ark. 2008).



Resim 3: Mezenter arterlerinin BT ve konvansiyonel anjiyografi ile görüntüleri. <http://www.anjioplasti.com/atardamar-hastaliklari.i48.barsak-damari-tikanikliklari>



Resim 4: SMA’da trombüs (uzun ok) ve çölyak arterde ciddi stenoz (ok). (Cognet F. ve ark. 2002)

Hipotansif ve hipovolemik hastalarda anjiyografi bulguları AMİ’yi taklit edebileceği için, anjiyografiye alınmadan önce hastaların hemodinamik durumu düzeltilmelidir. Ayrıca, anjiyografinin diğer tetkiklere göre daha invazif, daha fazla zaman alan ve potansiyel olarak nefrotoksik bir tetkik olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (Abboud B. ve ark. 2008).

Anjiyografi, akut mezenter arter oklüzyonu şüphesinde erken dönemde uygulanmalıdır. Sadece anjiyografi veya cerrahi eksplorasyon erken tanıyı sağladığı için, AMİ riski yüksek olan karın ağrılı hastalarda anjiyografi çok önemli bir tanı yöntemidir. Hem tıkaçıcı hem de tıkaçıcı olmayan AMİ’nin tanısında ve tedavisinde temel yöntem anjiyografidir. Anjiyografi emboli, trombüs, spazm mevcut olup olmadığını, mezenterik dolaşımın yeterli olup olmadığını ve ameliyatta ne yapılacağını gösterir (Marston A. 1992, Badiola CM. ve ark. 1997, Ogihara S. ve ark. 2003)

Erken anjiyografide yanlış negatiflik yüksektir. Doğru sonuç için hasta normovolemik olmalıdır (Simo G. ve ark. 1997, AGA medical position statement 2000). AMİ tahmin edilenden daha sık görülen bir hastalıktır. Bu nedenle hastalıktan şüphelenilen durumlarda erken tanı ve trombolitik tedavi için acil anjiyografik inceleme yapmaktan kaçınılmamalıdır (Doğtaş A.ve ark. 2005).

## 7.Diagnostik Periton Lavağı ve Laparoskopı

BT ve Doppler USG gibi tanı yöntemlerinin yeterli olmadığı merkezlerde tanısal periton lavağı ile hızlı bir şekilde bağırsak canlılığı değerlendirilebilir. Yani geç dönemde bilgi verebilecek bir yöntemdir. Serösanginöz bir sıvı varlığı görülür (Dilege Ő. 2002, Törüner A. 2004). Laparoskopı, anjiografi kontrendike olduğunda yararlı olabilir. Ancak seroza hala normal görünümdeyken gelişmiş olan mukozal nekrozu (erken dönem) atlayabilir.

## 2. H) Tedavi

Terapötik yaklaşımlar dört ana karara göre seçilir:

- 1.Hastalarda peritonit bulgusu olup olmaması,
- 2.Geri dönüşümsüz iskemi veya bağırsak infarktı olup olmaması,
- 3.Hastanın genel durumu
- 4.İskemiye neden olan etiyojoloji (Abboud B. ve ark. 2008).

Etiyojisi ne olursa olsun, AMİ tanısı konulur konulmaz gecikmeden tedaviye başlanmalıdır. İlk tedavi agresif sıvı resüstasyonu ve altta yatan hastalığın düzeltilmesidir. Aynı zamanda vazospazmın önlenmesine yönelik girişimler yapılmalıdır. İntravenöz sıvı resüstasyonu, volüm açığını ve metabolik bozukluğu düzeltmek için kristalloid sıvılar ve kan ürünleriyle hemen yapılmalıdır. Hemodinamik durumu bozuk olan hastalarda santral venöz kateter, Swan-Ganz kateteri gibi hemodinaminin yakın takip edilmesini sağlayacak girişimler yapılmalıdır. İdeal olarak, sıvı resüstasyonuna anjiyografiden önce başlanmalı ve kristalloidler 100 ml/kg gibi yüksek dozlarda verilmelidir (Ujiki M. ve ark. 2005). Artmış intralüminal basınç perfüzyonu kötüleştirebileceğinden bunu engellemek için nazogastrik dekompresyon sağlanmalıdır, bu perforasyon riskini azaltır. Bakteriyel translokasyon ve bakteriyemiye engellemek için parenteral geniş spektrumlu antibiyotik erkenden başlanmalıdır. İdrar çıkışı foley sonda ile sıkı takip edilmelidir. AMİ düşünölen her hasta yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir.

İntravenöz heparin olabildiğince erken uygulanmalıdır. Tedavide, tıkanıklığı giderecek girişimlere hemen başlanmalıdır. Ancak arteryel vazospazm, tıkanıklığa neden olan patolojinin tedavisine rağmen devam edebilir. Anjiyografinin yapılamadığı durumlarda

intravenöz glukagon, vazospazmı azaltıcı etkisi nedeniyle kullanılabilir (Bradbury AW. ve ark. 1995, Abboud B. ve ark. 2008).

Hemodinamik olarak stabil, peritonit bulgusu olmayan hastalarda konservatif medikal tedavi denenebilir.

#### **a. Emboli**

SMA 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 mutlak; embolektomi ve infarkte bağırsak rezeksiyonu yapılmalıdır (Brandt LJ. ve ark. 2000). Trombolitik tedavi; özellikle emboli parsiyel oklüzyon yapıyorsa, SMA dallarından birinde ise, ileokolik arter orjininin distalinde ise ve tedavi semptomların başlangıcından itibaren oniki saat içinde uygulanabiliyorsa başarılı olmaktadır. (Krummen DM. ve ark. 1996, Gallego AM. ve ark. 1996). Emboli ve trombüs kaynaklı mezenterik iskemi vakalarında streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörleri etkin tedavilerdir (Abboud B. ve ark. 2008, Schoots IG. ve ark. 2005, Antico E. ve ark. 2001).

#### **b. Arteryel Tromboz**

Eğer SMA akut trombozu teşhisi konduysa, acil cerrahi revaskülarizasyon önerilir. Trombolitik tedavinin, semptomlar başladıktan sonraki ilk 12 saat içinde uygulandığı takdirde, distal pıhtılarda yüksek oranda başarılı olduğu bildirilmiştir (Schoots IG. ve ark. 2005). Primer endovasküler teknikler ve cerrahi rezeksiyon; hemodinamik olarak stabil, arteryel mezenterik iskemi hastalarında mezenterik infarkt gelişmesini önleyebilmektedir (Demirpolat G. ve ark. 2007).

#### **c. Nonoklusiv İskemi**

NOMİ tedavisi esas olarak farmakolojiktir ve SMA içine selektif vazodilatör infüzyonu ile gerçekleştirilir. Splanchnik vazodilatörler papaverin, tolazolin, nitroglicerine, glukagon, prostoglandin E, fenoksibenzamin ve isoproterenolü içerir. En geniş klinik deneyim papaverin ile yapılmıştır, SMA içine 30–60 mg sürekli infüzyon uygulanmıştır

(Clark RA. ve ark. 1984). NOMİ'de, özellikle tanı anjiyografi ile konulmuşsa, 30 ila 60 mg/saat selektif intraarteryel papaverin infüzyonu en uygun tedavi seçeneğidir. Çalışmalarda, bu tedavi ile mortalitenin %70'ten %50-55'e indiği tespit edilmiştir (Abboud B. ve ark. 2008).

#### **d. Venöz Tromboz**

Mezenterik venöz iskemi için standart tedavi ise antikoagülasyondur. Tanı konulunca rekürren pıhtıları önlemek ve mortaliteyi azaltmak için hemen heparin başlanmalıdır (Oldenburg WA. ve ark. 2005, Abboud B. ve ark. 2008). Tanısı BT ile veya anjiyografi ile konmuş semptomatik hastalarda tedaviye peritoneal bulguların varlığı ve yokluğuna göre karar verilir (Brandt LJ. ve ark. 2000).

AMİ'li tüm hastalarda peritonit bulguları laparotomiye ve infarkta uğramış bağırsağın rezeksiyonunu zorunlu kılar. Süperior mezenterik ven trombozlu hastalarda heparin ile intravenöz antikoagülasyonun, trombozun yayılımını ve rekürrensini engellediği ve sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (Grieshop RJ. ve ark. 1991, Rhee RY. ve ark. 1994, Rhee RY. ve ark. 1997,)

İlk değerlendirme sırasında peritonit bulguları olan hastalar gecikilmeden laparotomiye alınmalıdır. Laparotomi sırasında bağırsak canlılığı değerlendirilmesi için; bağırsakların peristaltizminin, renginin ve arteriyel pulsasyon varlığının araştırılması gereklidir. Bağırsak canlılığının değerlendirilmesi için kullanılacak diğer teknikler intravenöz sodyum fluoresein enjeksiyonu ve Doppler USG'dir (Abboud B. ve ark. 2008).

#### **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 (Bousiouny HS.1997).

Arteriyel oklüzif mezenterik iskemi vakalarında hastaların yeterli canlı bağırsak segmenti mevcutsa, infarkt gelişmiş bağırsak kısımlarının rezeksiyonu öncesi revaskülarizasyonun sağlanması sağ kalımı artırmaktadır (Safioleas MC. ve ark. 2006).

Revaskülarizasyon için kontraendikasyonlar; etkilenen arterin suladığı bağırsak segmentinde ileri derecede yaygın infarkt olması, hastanın rezeksiyon sonrası daha da instabil hale gelecek olması ve mezenterik venöz trombozdur (Moyes LH. ve ark. 2008).



Bağırsağın infarkt gelişmiş ve canlı olmadığı kanıtlanmış tüm segmentleri cerrahi olarak rezeke edilmelidir. Perfüzyon yeterli ise cerrahi sonrası anastomoz yapılabilir (Abboud B. ve ark. 2008).

## **PROGNOZ**

AMI'nin tanısında son yıllardaki ilerlemelere rağmen, morbidite ve mortalite oranları hala %50–70 düzeyindedir (Dilege Ş. 2002).

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.

Yapılan çalışmalarda mortalite oranı %67 olarak bulunmuştur (Luther B. ve ark. 2002). Bu oran mezenterik venöz trombozda %30–50, NOMİ'de %50–55 düzeyindedir. 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 SMA embolisi veya trombozu, diğer alanlara emboli, kardiopulmoner yetmezlik ve intestinal hemorajidir (Schrock TR. 1991, Törüner A. 2004). Nüksler genellikle önceden rezeke edilen bağırsakların yakınındaki bağırsak anslarının infarktleridir.

## **2. I) Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2 (Lp-PLA2)**

Enflamasyon markerlarının önem kazanması Dr. Paul Ridker'in hsCRP'yi, LDL düzeyi kontrol altında tutulan koroner arter hastalarında risk tahmininde kullanılabileceğini göstermesi ile başlamıştır. Bu alanda araştırılan biyobelirteçlerden biri de Lp-PLA<sub>2</sub> dir.

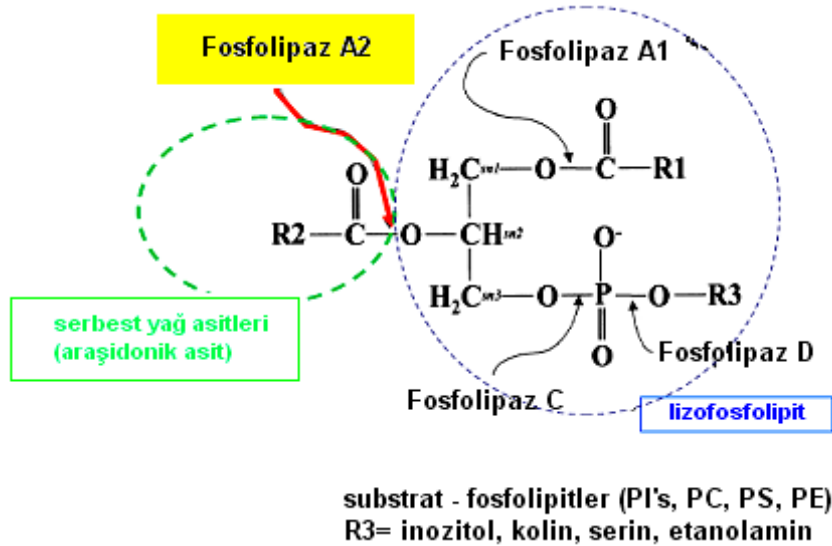
Aterosklerozda (AS) gelişen inflamasyon, tromboz ve oksidatif stresin klinikte erken dönemde değerlendirilmesi için biyokimyasal belirteçlerin kullanılması gerekmektedir. Bu anlamda Lp-PLA<sub>2</sub>'nin standardize edilebilen, maliyeti düşük, doğruluğu iyi, özgüllüğü yüksek, tüm dünyada ulaşılabilir ve uygulanabilir bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir (Anna-Maria Kampoli ve ark. 2009).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, AS gelişimi ile inflamatuvar göstergeler arasında bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Bu belirteçlerden biri de Lp-PLA<sub>2</sub>'dir. Lp-PLA<sub>2</sub>, lizofosfatidilkolin ve LDL oksidasyonundan okside serbest yağ asitleri gibi güçlü

proenflamatuvar ve proaterojenik ürünler oluşmasını sağlayan fosfolipaz A2 ailesine ait bir enzimdir. Lizofosfatidilkolin makrofajlar ve T hücreleri için önemli bir kemoatraktandır, vasküler düz kas hücrelerine göçü indükler, endotelial fonksiyonu etkiler ve adhezyon molekülleri ve sitokinlerin üretimini artırır. Lp-PLA2'nin inflamatuvar bir belirteç olarak aterogenezin patogenezinde rol alan ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır.(Korkmaz Tektaş A. 2010).

Hücre membranının ana bileşeni fosfolipitlerdir. Membran fosfolipidlerinin sürekliliği ve sayısı fosfolipazların aktivitesine bağlıdır. Bu enzimler öyle spesifikler ki, her enzim ailesi fosfolipid iskeletindeki spesifik bir bağın hidrolizini katalizler (Şekil 4).

Fosfolipaz A2'ler etki şekillerine göre karboksilik asit esterazıdır, özellikle yılan ve arı zehrinde ayrıca pankreatik sıvılarda, insan ve hayvanların farklı dokularında bulunurlar (Libby P. 2002).



Şekil 4: Fosfolipaz A2 tarafından fosfolipidlerin hidrolizi

Fosfolipaz A2 ailesi 15 gruptan oluşmaktadır. Bunlar 5 alt gruba ayrıldığında;

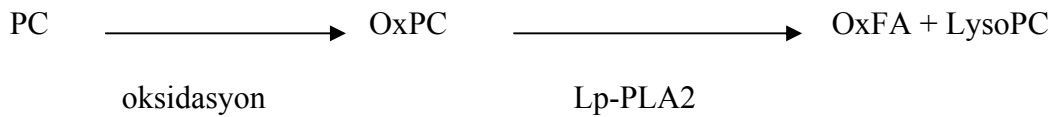
1. sekretuar fosfolipaz A2 (sPLA2),
2. sitozolik fosfolipaz A2 (cPLA2),
3. Ca-bağımsız fosfolipaz A2 (iPLA2),
4. trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz (PAF-AH veya Lp-PLA2) ve
5. lizozomal fosfolipaz A2 olarak adlandırılır (Schaloske RH. ve ark. 2006).

Özellikle sPLA2 ve PAF-AH ateroskleroz ve komplikasyonları ile ilişkili bulduklarından, yapılan çalışmalar bu iki enzim üzerinde yoğunlaşmaktadır (Hector M. Garcia ve ark. 2009 ).

Lp-PLA2, normal ve hastalıklı arterlerin media tabakasında bulunmakta, temel olarak monositler/ makrofajlar, T lenfositler ve mast hücreleri tarafından üretilmektedir (Caslake MJ. ve ark. 2005). İnflamasyonun, aterosklerotik hastalığın hemen tüm safhalarında önemli bir rol oynadığı artık kabul edilmektedir (Libby P. 2002)

Lp-PLA2, 50 kDa ağırlığında kalsiyumdan bağımsız bir serin lipazdır ve trombosit aktive edici faktör asetil-hidrolyaz (platelet activating factor acetylhydrolase, PAF-AH) olarak da bilinir (Tjoker LW. ve ark. 1995, Packard CJ. ve ark. 2000(b), Prescott SM. ve ark. 2000, Dada N. ve ark. 2002).

İnsan plazmasında başlıca LDL'ye bağlı bulunur. Lp-PLA2'nin aterosklerozdaki anahtar rolü dolaşımında Ox-LDL'leri hidrolize etmesidir. Ox-LDL'nin Lp-PLA2 tarafından hidrosilasyonu sonucu proinflatuar, aterosklerotik ürün olan lisofosfatidilkolin (LysoPC) ve okside yağ asitleri (oxFA) oluşur. LysoPC aterosklerozda, endotel disfonksiyonu, plazma zarı hasarı, hücre ölümü ve düz kas hücreleri ile makrofajlarda apoptozun indüklenmesi gibi kritik roller oynar (Şekil 5). (MacPhee CH. ve ark. 1999(a), Ross R. 1999, Macphee CH. 2001(b), McConnell JP. ve ark. 2006).



Şekil 5: Lp-PLA2 tarafından okside fosfolipitlerin hidrolizi

Lp-PLA2 aterosklerotik plaklarda ve rüptüre meyilli lezyonların fibröz başlıklarındaki makrofajlarda ekspresyon edilir (Kolodgie FD. ve ark. 2004).

#### **Lp-PLA2 Enziminin Yapısı:**

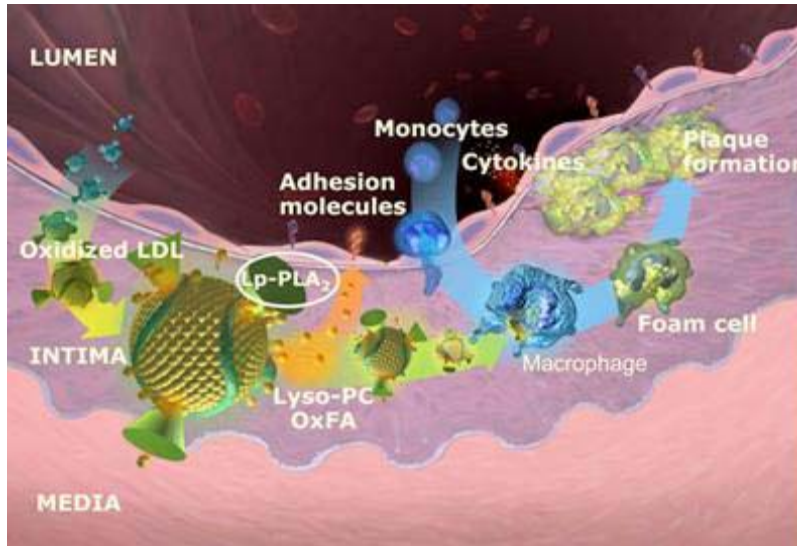
Normalde plazmada Lp-PLA2, HDL ve LDL ile ilişkilidir. Fakat bazı vakalarda Lipoprotein (a) [Lp(a)] yüksekliği sebebiyle bu dağılım değişmektedir. Lp(a) ve LDL benzer partiküllere sahip olmaları yüzünden (Scanu AM. ve ark. 2008), Lp-PLA2 Lp(a)'ya bağlanıp taşınabilmektedir. Lp(a)'ya bağlı Lp-PLA2, hidroliz etkisine bağlı olarak okside fosfolipidlerin inflammatuar etkilerini engellemektedir. Bu yönüyle Lp(a) inflamasyonu engelleyici bir etki göstermektedir (Kiechl S. ve ark. 2007).

Northern blot analizlerinde Lp-PLA<sub>2</sub>'nin mesenger RNA'sı (mRNA) baskın olarak makrofajlarda bulunmakla beraber timus, tonsil ve plasenta dokularında tespit edilmiştir (Tjioeker LW. ve ark. 1995). Ayrıca trombositlerde de saptanan Lp-PLA<sub>2</sub> iki şekilde bulunmaktadır. Hücre içinde bulunan tipi glikozile olmayan şekli ile sitozolde lokalizedir ve total enzim aktivitesinin %75'ini oluşturmaktadır. Hücre membranı ile ilişkide olan tipi ise total enzim aktivitesinin %25'ini oluşturmaktadır. Trombositlerdeki Lp-PLA<sub>2</sub> denovo sentezinde, Lp-PLA<sub>2</sub> mRNA translasyonunun büyük ölçüde trombin oluşumu ve agregasyon esnasında arttığı görülmüştür (John V. Mitsios. ve ark. 2006).

Hakkinen ve arkadaşları, ilerlemiş ateroskleroza bulunan aortik doku örneklerinde mRNA salınımının, Lp-PLA<sub>2</sub>'nin yükselen düzeyleri ile arttığını ve ani kardiyak ölümü olan bireylerde tromboz ve plak rüptürüne bağlı olarak nekroz geliştiğini görmüşlerdir (Hakkinen T ve ark. 1999).

Lp-PLA<sub>2</sub> enziminin aktivitesi küçük yoğun LDL ve elektronegatif LDL türlerinde artar (Karabina SA. ve ark. 1994). Elektronegatif LDL, okside olmuş lipit içeriği nedeniyle endotel hücreleri için toksiktir ve artmış elektronegatif LDL seviyeleri ateroskleroz riski artışını da beraber getirir (Yang CY. ve ark. 2003).

Arter intimasında toplanan lipoproteinlerdeki fosfatidilkolinin azalmasında, Lp-PLA<sub>2</sub> enziminin etkisi olduğu düşünülmektedir (şekil 6). (Bostrom MA. ve ark. 2007).



Şekil 6: Aterosklerozda plak oluşumu ve Lp-PLA<sub>2</sub>'nin rolü, kemotaktik etki ve okside molekül üretimi (BOONE Heart Institute, Preventive Cardiology).

Lp-PLA2 sistemik inflamasyondan ziyade vasküler inflamasyon için yüksek özgülüktedir. Bu enzim direkt olarak rolünü plak üzerinde, inflamasyon gelişiminde göstermektedir (Amir L. ve ark. 2008). Lp-PLA2 düzeylerinin rüptüre eğilimli plakta inflamasyon esnasında arttığı ve dolaşımda da bu plaktan kaynaklı olarak bulunduğu çalışmalarla desteklenmiştir (Anderson JL. 2008). Koroner ve karotid dokularında Lp-PLA2, ince fibröz kılıflı aterom plağının rüptüre eğilimli bölgelerinde bulunan (Caslake MJ. ve ark. 2006) makrofajların çevresinde ve nekrotik çekirdekte yoğun olarak tespit edilmiştir (Kolodgie FD. ve ark. 2006, Dallit Mannheim. ve ark. 2008, Byambaa Enkhmaa. ve ark. 2010). Aynı zamanda Lp-PLA2'nin aort (Demokritos C Tsoukatos. ve ark. 2008 ), meme bezleri (Lee E. ve ark. 2005) ve immatür trofoblastların büyük hücrelerinden kaynaklı olduğu bulunmuştur (Burcher K. Ve ark. 2006).

Lp-PLA2, arteriyel intimada Ox-LDL üzerinde bulunan okside fosfolipidin hidrolizini yapmaktadır. Bu mekanizma ile üretilen okside yağ asidi ve lizofosfolipidin, endotel adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin salınımıyla intima monositlerin göç etmesini sağlarlar. Bu sırada monositler makrofajlara farklılaşarak apoptotik köpük hücreleri haline dönüşürler. Bu aktive olan makrofaj ve köpük hücrelerinden, büyük miktarlarda Lp-PLA2 üretimi olmaktadır (Winkler K. ve ark. 2005).

Lp-PLA2, lizofosfolipid ve araşidonik asid gibi serbest yağ asitlerini oluştururken (Burke JE. ve ark. 2009), hücre membranındaki doğal uzun zincirli yağ asitlerine karşı bir enzimatik aktivitesi bulunmamaktadır (Min JH. ve ark. 1999).

Lp-PLA2 okside fosfolipidin hidrolizini yaparken, okside olmayan fosfolipide karşı etkisi zayıf kalmaktadır. Lp-PLA2, dolaşımda ApoB içeren lipoproteinlerin üzerinde yer alır ve Apolipoprotein B100 ile direkt olarak etkileşimdedir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda Lp-PLA2'nin yaklaşık %80'inin dolaşımda LDL'ye bağlı olduğu, diğer %20'sinin HDL'ye ve remnant lipoprotein partikülüne bağlı olduğu bulunmuştur. Bu partiküller arasındaki dağılım, enzimin glikasyon derecesine göre olmaktadır (Tselepis AD. ve ark. 2001 ).

### **Lp-PLA2 ve Endotel Disfonksiyonu, Plak İnflamasyonu:**

Endotel disfonksiyonunu araştıran çalışmalarda Lp-PLA2 enzim aktivitesi hücre içinde ve hücre dışında inhibe edildiğinde, sitokin üretiminin azaldığı görülmüştür (Amir L. ve ark. 2008). Fakat yüksek derecede stenozu olan bireylerde stabil plaklar olmasına rağmen düşük Lp-PLA2 düzeylerine rastlanabilmektedir (Iribarren C. ve ark. 2005 ).

Lizofosfotidilkolin endotel fonksiyonunu şu olası mekanizmalarla etkilemektedir;

- 1- Endotelyal NO<sup>+</sup>'in azalarak düzenlenmesi ile
- 2- Oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerinin (ROS) artmasıyla
- 3- Endotelyal hücrel apoptozu tetikleyerek
- 4- Endotelyal hasarın meydana geldiği bölgeye endotelyal hücrelerin birikmesini önleyerek gerçekleşecek olan onarma mekanizmasının bloklanmasına sebep olur (Safaya R. ve ark. 2005).

#### Özetle LP-PLA2;

- Kanda %80 oranında low-density lipoprotein (LDL) ile taşınır.
- Diğerlerinin aksine kalsiyumdan bağımsız bir enzimdir
- LDL molekülündeki okside phospholipid'lerin hidrolizinden sorumludur.
- LP-PLA2 aterosklerotik hastalık aktivitesi hakkında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız ve ve spesifik bir markerdir.(heart study nad malmo diet and cancer study)
- Lp-PLA2 diğer inflamatuvar markerlarla kıyaslandığında düşük biyolojik varyasyona ve yüksek spesifiteye sahiptir.
- Kardiyovasküler olayları azalttığı iyi bilinen lipid düşürücü ilaçlar Lp-PLA2 düzeylerini de düşürmektedir. Sebep sonuç ilişkisi henüz bilinmiyor.
- Fenofibrate ve omega 3 yağ asitleri ve bunların statinlerle kombinasyonu Lp-PLA2 düzeylerini düşürdüğü biliniyor.
- Açlık örneği gerekmiyor
- Serum ve plazmada çalışılabilir
- EDTA ve heparinden etkilenmiyor
- Patogenezdeki rolü, klinik çalışmalarla gösterilen yüksek spesifite ve düşük biyolojik varyasyonu, ucuz ve non invaziv oluşu ile Lp-PLA2 gelecek vaad eden bir biyobelirteçtir.

## 2. J) Oxidize LDL (Ox-LDL)

Son zamanlarda yapılmış olan araştırmalarda ateroskleroz gelişiminde ve progresyonunda kritik bir rol üstlenen Ox-LDL isimli bir molekül tanımlanmıştır. Ox-LDL'nin çeşitli mekanizmalarla AS'a yol açtığı hem hayvan modellerinde hem de insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Holvoet P. ve ark. 1998).

İntima ve plazmada LDL'nin artması, LDL ile ilişkili lipidlerin oksidasyonu, monositlerin göçü ve makrofajlara dönüşümü, apolipoprotein B-100'ün lipid peroksidasyon ürünleri tarafından negatif yüklü forma modifikasyonu ve Ox-LDL'nin makrofajlar tarafından alımı ve lipid yüklü makrofajların intimada tutulması, yağlı çizgilenme lezyonunun oluşumuna sebep olmaktadır. LDL ayrıca, karotenoid, ubiqinol-10 ve  $\alpha$ -tokoferol gibi LDL'yi oksidasyondan koruyan ve oksidasyonu inhibe eden çeşitli antioksidanlar içermektedir (Parthasarathy S. ve ark. 2008).

Ox-LDL'nin en güçlü proaterojenik lipoprotein olduğu düşünülmektedir. Endotel hücreleri Ox-LDL'yi lektin benzeri Ox-LDL reseptör 1 (LOX-1) yoluyla alırlar. Ox-LDL endotel hücrelerinde bir dizi sinyal sistemini aktive ederek apoptozis ve süperoksit radikal oluşumuna neden olur. Bu nedenle Ox-LDL endotel disfonksiyonunun en güçlü tetikleyicisidir. Endotel disfonksiyonu NO üretimi yerine süperoksit anyonları oluşturan bir durumdur ( Korkmaz Tektaş A. 2010).

### **Ateroskleroz**

Antik Yunanda kistik bir alanı tanımlamada kullanılan ve “bulamaç” anlamına gelen “athero” ile “sertleşme” anlamına gelen “sclerosis” kelimelerinden köken alan ateroskleroz, damarların intima tabakasında lezyon veya plak oluşumuna bağlı olarak arter duvarının kalınlaşıp esnekliğini kaybettiği birçok kardiyovasküler hastalığın nedenidir (Munro JM. ve ark. 1988).

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa AS denir. AS nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır (Gimbrone MA Jr. 1999).

AS'un patogenezi lokal vasküler hasar, enflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyonu içerir. AS'un geç basamakları için belirgin olan vasküler kalsifikasyon, vasküler duvardaki mineral birikimine yol açan dejeneratif bir süreç olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte aterosklerozun erken aşamalarında ve oluşumunda vasküler kalsifikasyonu tanımlayan yeni çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklardaki klinik olaylar ile ilişkilendirmiştir (Mazini MJ. ve ark. 2006).

Ateroskleroz için risk faktörleri aşağıdaki gibidir:

1. Değiştirilemeyen faktörler:

- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Ailesel yatkınlık
- Diyabet

2. Değiştirilebilir faktörler:

- Sigara
- Hipertansiyon
- Obezite
- Hiperlipidemi
- Hiperglisemi
- Düşük HDL düzeyleri
- Yüksek LDL kolesterol düzeyleri
- Fiziksel inaktivite

AS'da en erken patolojik bulgu yağlı izler olup, daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Aterosklerotik plaklardaki başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon, endotel disfonksiyonu, anevrizma ve sekonder kalsifikasyon gelişimidir. Bunlara bağlı olarak ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozuklukları gelişir (Gimbrone MA Jr. 1999).

AS gelişimiyle ilişkili kompleks olayları açıklamak için üç farklı hipotez ortaya atılmıştır (Gimbrone MA Jr. 1999). Bunlar;

a) Hasara yanıt hipotezi: Bu hipotezde anahtar olay endotel hasarıdır (Ross R. 1993, Schachter M. 1997). Hasar, lökosit ve trombositlerin endotele adezyonunu artırır ve lokal vasküler antikoagulan çevreyi prokoagulan bir çevreye dönüştürür. Toplanan lökosit ve trombositler, sitokin, vazoaktif ajanlar ve büyüme faktörlerini salgırlar ve intima içerisine düz kas hücre migrasyonunu ve onların proliferasyonu ile karakterize olan inflamatuvar cevabı artırırlar (Gimbrone MA Jr. 1999). İnflamatuvar cevabın bir diğer komponenti arter duvarı içerisine makrofajların toplanmasıdır. Bu makrofajlar LDL partiküllerini alarak içi lipid dolu köpük hücrelerini oluştururlar. Lipid birikimi ve köpük hücre oluşum süreci inflamatuvar cevapla devam eder. Süregelen inflamasyon olayı hücrenel nekroza neden olur. Lezyonun otokatalitik olarak genişlemesiyle lezyon lümenine doğru ilerler ve sonunda kan akımını bozar (Gimbrone MA Jr. 1999).



b) Retansiyona yanıt hipotezi: Bu hipoteze göre AS'u başlatan olay lipoprotein retansiyonudur. Arter duvarına lipoprotein retansiyonu, ekstrasellüler matriks komponentleriyle sıkı olarak bağlantılı gibi görünmektedir. Özellikle, apolipoprotein B-100 içeren lipoproteinlerin, damar duvarına birikiminin inflamatuvar kaskadı tetiklediği düşünülmektedir (Gimbrone MA Jr. 1999).

c) Oksidatif modifikasyon hipotezi: AS'da bu hipotez, kültüre makrofajların Ox-LDL varlığında lipit yüklü hücelere dönüştüğü görüşü ile ortaya çıkmıştır (Stocker R. ve ark. 2004.). Ox-LDL, monosit ve lenfositler için kemotaktiktir ve Ox-LDL'nin düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (Öngen Z. ve ark. 2006, Frei B. 1999). Ox-LDL, makrofajlar tarafından köpük hücre oluşumu için daha hızlı oranda alınmaktadır. Ayrıca, Ox-LDL endotelial hücreler gibi bir takım hücelere sitotoksiktir (Steinbeg D. 1997).

### **Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL):**

Dış tabakada gömülü olan bir Apo B-100 molekülü bulunmakta ve lipoprotein yüzeyini stabilize etmektedir. Karaciğerde sentezlenen Apo B-100 LDL partikülünün toplam hacminin %20'sini oluşturmaktadır. LDL molekülündeki yağ asitlerinin yaklaşık yarısı başlıca linoleik asit ve az miktarlarda araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asit olmak üzere poliansatüre yağ asitlerinden (PUFA) oluşmaktadır. PUFA'lar serbest radikal atağına ve oksidasyona karşı antioksidanlar tarafından korunmaktadır. Bunların başta geleni  $\alpha$ - tokoferoldür (Ramos P. ve ark. 1995). PUFA ve antioksidanların miktarı bireyler arasında farklılık göstermekte ve LDL'nin oksidasyona duyarlılığına etki etmektedir (Mertens A. ve ark. 2001). LDL partiküllerinin ana işlevi periferik dokulara kolesterol sağlamaktır. Karaciğer tarafından sentezlenen kolesterolün ekstrahepatik dokulara transportu için, kolesterol VLDL'nin yapısına katılmakta, VLDL önce IDL'ye, daha sonra LDL'ye dönüşmektedir (Brewer HB. ve ark. 1988).

Monosit/makrofajlar LDL'yi okside edebildiğinden ve oluşan Ox-LDL, kolesterol ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyindeki LDL reseptörleriyle alınmadığından kan dolaşımındaki kolesterol düzeyleri artmaktadır. Makrofajlar üzerinde bulunan reseptörün oksidatif olarak modifiye LDL'ye karşı yüksek bir afiniteye sahip olması (Sakai M. ve ark. 1998), makrofajların doğal LDL için sınırlı sayıda reseptöre sahip olduğunun gözlenmesi, Brown ve Goldstein'in LDL'nin makrofajlardaki 'çöpçü reseptörler' olarak adlandırdıkları reseptörler tarafından alınmadan önce modifiye olması gerektiği görüşü üzerinde

birleşmesine neden olmuştur (Brown MS. ve ark. 1986). İn vitro olarak asetile LDL'nin makrofajlarda bulunan çöpçü reseptörler tarafından hızla alındığını göstermelerinden sonra (Scanu AM. ve ark. 1990), araştırmalar LDL'yi in vivo değiştirebilecek mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve monosit/makrofajlar kullanılarak yapılan birçok çalışma LDL'nin fizikokimyasal olarak okside olduğunu göstermiştir (Henriksen T. ve ark. 1981, Steinbrecher UP. ve ark. 1987, Leake DS. ve ark. 1990).

Reaktif oksijen türlerinin poliansatüre yağ asitlerine atağıyla başlayan LDL oksidasyonunda, okside olan poliansatüre yağ asitleri reaktif aldehit bileşiklerine yıkılmakta, oluşan bu bileşikler Apo B-100'ün lizin gruplarıyla reaksiyona girerek LDL partikülünün yükünü değiştirmektedir ( Hazell LJ. ve ark. 1993).

LDL metal iyonları, lipoksijenaz, miyeloperoksidaz ve reaktif nitrojen türleriyle okside olabilmektedir. Serbest metal iyonlarının in vitro LDL'nin Cu<sup>2+</sup> gibi metal iyonlarıyla okside olduğu gösterilmiştir (Hcincke JW. 1997). Endotel hücreleri ve monosit/makrofajlar tarafından üretilen 15-lipoksijenaz, poliansatüre yağ asitlerini lipid hidroperoksitlerine dönüştürerek LDL'yi okside etmektedir. LDL reseptörü eksik olan farelerde vasküler endotelyumda 15- lipoksijenazın aşırı ekspresyonunun ateroskleroza hızlandırdığı gösterilmiştir (Harats D. ve ark. 2000). Aktif fagositlerden ve makrofajlardan salınan miyeloperoksidaz da oluşturduğu reaktif bileşiklerle LDL'deki antioksidan, lipid ve proteinlerin oksidasyonuna neden olmaktadır (Carr AC. ve ark. 2000). İntrasellüler okside LDL birikimi, endotelial nitrik oksit üretimini azaltmakta, lökosit adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin ekspresyonunu arttırarak monosit ve lenfositlerin intimaya göçünü ve inflamatuvar reaksiyonları arttırmakta, antitrombotik yüzeyin kaybına neden olurken düz kas mitojenik faktörlerinin üretimine neden olmaktadır (Berliner JA. ve ark. 1990, Cushing SD. ve ark. 1990, Terkeltaub R. ve ark. 1994, Vohra RS. ve ark. 2006). Subendotelial alanda bulunan okside LDL'nin küçük bir fraksiyonu dolaşıma katılmaktadır ve dolaşımdaki total LDL havuzunun %0,5'ini oluşturmaktadır (Leopold JA. ve ark. 2008).

Hiperlipidemik hastalar ve normolipidemik bireyler arasında Ox-LDL/LDL miktarının farklılık gösterdiği bildirilmiş olmakla birlikte yapılan çalışmalardan bazıları plazma Ox-LDL düzeylerinin vasküler hastalıklarda önemli derecede arttığını göstermektedir. Ox-LDL klirensine asıl önemli katkı yapan RES olarak görülmektedir. Kupfer hücrelerinin, SR-A çöpçü reseptörlerini taşıdığı ve okside LDL'nin dolaşımdan hızla uzaklaştırılmasını sağladığı gösterilmiştir (Van Berkel TJC. ve ark. 1991, Steinbrecher UP.

1999). Kupfer hücreleri, enzimler ve immünolojik sistemler Ox-LDL'nin sirkülasyondan uzaklaşması için birlikte çalışmaktadır. Bu fonksiyonlarından dolayı insan plazma Ox-LDL düzeyleri dar bir konsantrasyon aralığında sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir.

Hem LDL hem de HDL oksidasyona uğrasa da sadece Ox-LDL çöpçü reseptörler tarafından tanınmakta ve makrofajlarca alınmaktadır (Parthasarathy S. ve ark. 1990). Ox-HDL'nin hücrelerden kolesterolü alma kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir (Francis GA. 2000).

İnsanlarda paraoksonaz (PON) enzimi; LDL ve HDL'nin oksidasyondan korunmasında, hücre membranlarında lipit peroksidasyonuna karşı antioksidan etkide ve antiinflamatuvar süreçte önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Üç enzim tanımlanmıştır. Bunlardan PON2, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajları içeren arter duvarı hücrelerinde de tespit edilmiştir (Kelso GJ. ve ark. 1994, Primo-Parma SL. ve ark. 1996, Ng CJ. ve ark. 2001, Ng CJ. ve ark. 2005).

Plazma yüksek oranda antioksidan içermektedir. Bu yüzden LDL oksidasyonu temelde endotel hücreler ve aktif lökositler tarafından fazla miktarda reaktif oksijen ürünlerinin üretildiği arter duvarının subendotelial alanında meydana gelmektedir (Orem C. ve ark. 2002).

LDL'nin oksidasyonu monositler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde de oluşabilmektedir (Young IS. ve ark. 2001). Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (Weinbrenner T. ve ark. 2003 ).

Makrofajlar, LDL için reseptör taşırlar. Doğal LDL'ler makrofajlara genellikle bağlanamazken, özellikle Ox-LDL makrofaj içine alınarak köpük hücrelerini oluşturur (Violi F. ve ark. 2002). Bundan dolayı modifiye LDL'ler makrofajlar tarafından doğal LDL'den 8-10 kat daha hızlı alınabilmektedir.

LDL metal iyonları, lipoksijenaz, myeloperoksidaz ve reaktif nitrojen türleriyle okside olabilmektedir:

**Lipoksijenaz:** Lipoksijenaz poliansatüre yağ asitlerini katalizleyen intraselüler bir enzimdir (Gaut ve ark. 2001). Aterosklerotik dokularda hem lipoksijenaz mRNA hem de lipoksijenaz protein tespit edilmiştir. 15-lipoksijenaz, endotel hücreler ve monosit/makrofajlar tarafından üretilir. Poliansatüre yağ asitlerini lipit hidroperoksitlerine dönüştürür. Böylece Ox-LDL oluşur (Mertens A. ve ark. 2001).

**Myeloperoksidaz:** Miyeloperoksidaz, mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmalarının bir komponentidir. Nötrofil proteininin %5'ini, monosit proteininin %2'sini oluşturur (Gaut ve ark. 2001). Aktif fagositler hipokloröz asit (HOCl), kloraminler, tirozil radikalleri ve nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>) dâhil reaktif maddeleri oluşturan myeloperoksidaz salgırlar. Bu reaktif türleri antioksidanları, lipitleri ve LDL proteinini oksitler (Mertens A. ve ark. 2001).

**Reaktif Nitrojen Türleri:** Nitrik oksit çeşitli vasküler hücreler tarafından salgılanan bir serbest radikaldir. LDL'nin bakır aracılı ve hücre aracılı oksidasyonunu inhibe eder. NO aerobik koşullarda nitrite dönüşür. Nitritin düşük konsantrasyonları LDL'nin myeloperoksidaz aracılı oksidasyonunu inhibe etmektedir (Mertens A. ve ark. 2001). NO, serbest oksijen radikali ile reaksiyona girerek, güçlü bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit, LDL oksidasyonuna neden olur.

Ox-LDL doğal LDL'den birçok yönden farklılık göstermektedir. Bunlardan bazıları şöyledir:

- Ox-LDL immünojenik ve aterojeniktir (Young IS. ve ark. 2001, Tsimikas ve ark 2003, Nomura ve ark 2004).
- Sitotoksiteyi indükler, TNF salınımını inhibe eder, monosit/makrofajlardan interlökin-1 $\beta$  salınımını stimüle eder (Young IS. ve ark. 2001).
- Dolaşımdaki monositler ve T hücreleri için kemoatraktan molekülleri sekrete eder ve onların damar intimasına göçünü hızlandırır (Steinbeg D. 1997, Baykal Y. ve ark. 1998, Chen M. ve ark. 2002, Jialal I. 1998, Luoma JS ve ark. 2005)
- Ox-LDL, lezyonda makrofajların birikimiyle sonuçlanan tuzaklayıcı bir etkiyi ortaya çıkaran doku makrofajlarının motilitesini inhibe ederek makrofajların arter intimasında kalış süresini uzatmaktadır (Steinbeg D. 1997, Baykal Y. ve ark. 1998, Chen M. ve ark. 2002, Kurban S. ve ark. 2005, Jialal I. ve ark. 1996).
- Yağ çizgilerinin gelişimini ve endotelyal disfonksiyonu artırır.
- Arter duvarında İL-1'in salınımını stimüle ederek aterogenezi artırabilmektedir (Jialal I. 1998).
- NO'nun endotelyal üretimini azaltarak, prostasiklin üretimini artırarak, prostaglandin ve prostaglandin prokürsörlerini stimüle ederek platelet adezyonunu ve agregasyonunu stimüle eder (Mertens A. ve ark. 2001).
- Metalloproteinazların oluşumunu ve ROS oluşumunu artırırken eNOS gen ekspresyonunu azaltmaktadır (Mehta JL. 2006).

- Ox-LDL ve onun bazı ürünleri kısmen proinflamatuardır. Bu inflamasyon hem hümmoral, hem de hücressel immun cevapla oluşmaktadır (Witztum JL. 1997).
- Ox-LDL endotel hücreleri gibi arter duvarındaki bir takım hücrelere sitotoksiktir. Endotel hücrelerine etkileriyle NO aracılı düz kas gevşemesini inhibe eder (Steinbeg D. 1997, Baykal Y. ve ark. 1998, Chen M. ve ark. 2002, Upston JM. ve ark. 2003).
- Ox-LDL, düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve transformasyonunu indüklemekte de etkilidir (Chen M. ve ark. 2002).
- Ox-LDL'ye has olan diğer bir özellik ise oksidasyon sürecinin LDL'yi modifikasyon yönünde birçok neoepitoplarına dönüştürmesiyle ona immunojenik özellik kazandırmasıdır (Steinbeg D. 1997, Witztum JL. 1997). Hem insan ve hayvan serumlarında, hem de aterosklerotik lezyonlarda Ox-LDL'nin epitoplarına karşı spesifik immunglobulin G'ler tesbit edilmiştir (Steinbeg D. 1997, Dirican M. 1999). Bu otoantikörlerin aterosklerozun patogenezinde eşlik ettiği veya sıradan bir belirteç olup olmadığı henüz kesin değildir.

Lipoproteinlerin modifikasyonlara uğramasının ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynadığı özellikle aterosklerotik lezyon gelişimini hızlandırdığı, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indüklediği, vazodilatasyonu azalttığı ve endotel hücrelerde toksisiteye neden olduğu bildirilmektedir (Kovacs ve ark 1997, Shen L. ve ark. 2001, Luoma JS ve ark. 2005).

Özetle;

- Lipoproteinlerin modifikasyonu ile aterosklerotik lezyon gelişiminin hızlandığı, proinflamatuvar sitokinlerin salınımının indüklendiği, vazodilatasyonun azaldığı ve endotel hücrelerde toksisiteye neden olduğu bildirilmektedir (Luoma JS. ve ark. 2005).
- LDL'nin oksidasyonu monositler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde oluşabilmektedir (Young IS. ve ark. 2001).
- Ox-LDL, normal arterlerde bulunmayıp sadece makrofajlarda aterosklerotik lezyonlarda bulunmaktadır (Qiu C. ve ark. 2006).
- Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (Weinbrenner T. ve ark. 2003).
- LDL'nin oksidasyonu arteriyel intimanın ekstraselüler matriksinde meydana gelmektedir. Daha sonra makrofajlarda bulunan "scavenger reseptörleri" ile içeri alınırlar (Fredrikson NG. Ve ark. 2003).

- Aterosklerotik plaklardan izole edilen LDL'nin doğal LDL'den farklı olduğu ve aterosklerotik plaklarda Ox-LDL'nin biriktiği gösterilmiştir (Akkus I. 1995, Steinerova A. ve ark. 2001, Chapman MJ. ve ark. 1998).
- Lipid peroksidasyonu, LDL'nin kimyasal ajan olmaksızın hücre kültürü ile veya Cu+2 iyonlarıyla belli bir süre okside olması sonucu in vitro olarak gözlenebilir (Steinbrecher UP. ve ark.1984, Orem C. ve ark. 2002). In vitro olarak oluşturulan bu oksidasyon LDL'nin oksidatif strese yatkınlığını indirekt yansıtır. LDL'nin oksidasyonu üç safhada gerçekleşir (Lugheed M. ve ark. 1991):
  - 1) Antioksidanların miktarının azaldığı lag fazı,
  - 2) Doymamış yağ asitlerinin lipit hidroperoksitlere oksidasyonunun olduğu progresyon (ilerleme) fazı ve
  - 3) Hidroperoksitler, 4-hidroksinonenal ve malondialdehit (MDA) gibi ürünlerin oluştuğu dekompozisyon (parçalanma) fazı.
- En sonunda, modifiye LDL partikülleri kemotaktik, sitotoksik ve immunojenik özellik gösterirler (Yla-Herttuala S. 1991, Weinbrenner T. ve ark. 2003).

LDL Oksidasyonunu Etkileyen Faktörler vardır:

#### A.İntrensek Faktörler

- 1) Substratın niteliği (Dirican M. 1999).
- 2) LDL'nin antioksidan içeriği (Akkus I. 1995, Dirican M. 1999)
- 3) LDL partikülünün büyüklüğü (Chapman MJ. ve ark. 1998, Dirican M. 1999).

#### B.Ekstrensek Faktörler

- 1) Hüresel potansiyel aktivitedeki değişiklikler
- 2) Plazma ve hücre dışı sıvıdaki bazı metallerin konsantrasyonu veya bu metalleri bağlayan proteinlerin konsantrasyonu
- 3) Plazma veya hücre dışı sıvıdaki antioksidanların konsantrasyonu
- 4) HDL konsantrasyonu
- 5) LDL'nin intimada bulunma süresi (Dirican M. 1999).

Ox-LDL bir arter duvarı içine girdiğinde serbest radikallerin elde etmek için oksijen ile bombardıman edilmiş LDL'nin bir şeklidir. Bir kez arter duvar içine girdiğinde Ox-LDL diğer hücreleri ve kimyasalları çekerek ateroskleroza teşvik eder, arterin o yerinde inflamasyona neden olur ve kolesterol ve diğer yağların arter içinde için temel atmasına

neden olur. Oksidatif stres altında, Ox-LDL arteriyel duvarın subendotelyal alanında yer alabilir ve küçük bir miktar Ox-LDL de dolaşıma katılabilir. Tamamen oxidize olmuş LDL, küçük miktarlarda dolaşıma girdiği zaman özellikle Karaciğer tarafından olmak üzere RES tarafından hızla temizlenir, ya da önceden var olan dolaşımdaki Ox-LDL otoantikorları tarafından ortadan kaldırılır. Bunun aksine, oksidatif modifikasyona uğramış " minimal olarak modifiye olmuş LDL, " çöpçü reseptör tarafından tanınan değişikliklere neden olması yeterli olmayabilir ve dolaşımda bulunabilir. (www.cusabio.com. Rabbit Oxidized Lowdensity Lipoprotein (Ox-LDL) ELISA Kit Catalog No. CSB-E06991Rb )

## **2. K) CRP**

İnflamasyon, AS'un başlangıç evresi olan yağlı çizgilenmelerden, 'hassas' plağa kadar tüm evrelerde yer almaktadır. Bu nedenle son zamanlarda, inflamasyon ve markerleri ile AS gelişimi ve ilerlemesi arasında ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda inflamasyon markerlarının hassas plağın tespit edilmesi veya tedavisine potansiyel olarak kılavuzluk edebileceği gösterilmiştir.

Lökosit alt tipleri aterosklerotik plak gelişiminin tüm evrelerinde rol alabilir. (Coller BS. 2005). CRP, İL-6 ve diğer inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılarak esas olarak karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Lokal inflamatuvar sitokinlere cevap olarak insan koroner arterlerinin düz kas hücrelerinden de salgılandığı gösterilmiştir (Calabro P. ve ark. 2003). Başlangıçta sadece vasküler inflamasyonun bir markeri olarak değerlendirilse de günümüzdeki çalışmalar aterogenezde aktif rol aldığını göstermiştir. Aterosklerotik plağın ilk evrelerinde Ox-LDL'ye bağlanmış şekilde tespit edilen CRP, arter duvarına lökosit birikimini uyararak plak rüptürünü kolaylaştırmaktadır.

Akut faz yanıtı sırasında plazma konstrasyonlarında değişiklik gösteren proteinler akut faz proteinleri (AFP) olarak adlandırılır. Kimyasal ve fonksiyonel olarak birbirleriyle ilişkili olmayan çeşitli AFP bulunmuştur. AFP; inflamasyon, operasyon, travma, myokard infarktüsü veya tümörler gibi streslere yanıtta değişmektedirler (Aslan D. 2002).

AFP'nin ölçümü, inflamasyon varlığını gösterme ve aktivitesindeki değişiklikleri takip etmede faydalıdır. Bu değişikliklerden en dramatik olanı CRP ve serum amiloid A (SAA) düzeyindeki artışlardır. İkisi de nonglikolize protein olan bu maddeler normalde eser miktarlarda bulunur.

İnflamasyon, enfeksiyon veya doku hasarı sonucu dolaşımdaki inflamasyonla ilişkili sitokinler, İL-1, İL-6 ve TNF artışıyla oluşur. Sitokinlerin uyarılması hepatositlerde CRP'ninde dâhil olduğu AFP'lerin sentez ve salınımını artırır. CRP için ana sitokinin uyarıcısı İL-6'dır (Hencst JM. 2003). Genel olarak AFP inflamasyona yanıtta, kompleman sisteminin aktivasyonunun kontrolünde ve enzim inhibisyonunda rol oynamaktadırlar (Aslan D. 2002).

CRP çeşitli inflamatuvar sitokinlere cevap olarak üretilen, pentaksin protein ailesinin bir üyesi olan bir immün proteindir. Beş eşit glikozile olmayan polipeptid alt ünitenin nonkovalen bağlanması ile oluşan disk şeklinde bir proteindir (Du Clos TW. 2000). Pnömonokok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. İlk olarak Gotschlich ve Edelman 1965 yılında CRP'in serumda bulunan pentamerik yapıda bir akut faz reaktanı olduğunu bulmuş daha sonra Osmand ve arkadaşları bunu doğrulamıştır.

Molekül ağırlığı karbonhidrat içeriğine göre 118–144 kDa arasında değişmektedir. Düzeyi immunolojik yöntemlerle ölçülebilmektedir (Haklar G. 2002). Enfeksiyon varlığı, travma, cerrahi ve akut inflamatuvar durumlarda non-spesifik bir belirteç olarak değeri artar (Dominici R. ve ark. 2004). İn vivo ve invitro çalışmalar CRP'nin konakçıda yabancı protein ve hasarlı hücrelere spesifik olarak bağlanma yeteneği olduğunu göstermiştir (Ay M. ve ark. 1998).

CRP'nin işaretleyeceği yapılara bağlanması iki önemli fonksiyonu gösterir.

-Kompleman aktivasyonu

-Fagositozun artırılması

Kompleman oluştuğunda C1q ile başlayan klasik yol aktive olur. CRP'nin opsonik aktivitesi, kompleman opsonin fragmanlarının birlikte sinerjik etki etmelerine bağlıdır. CRP inflamatuvar reaksiyonların erken döneminde PAF'ı inhibe ederek koruyucu bir rol oynar. Enflamasyon sırasında CRP'nin artmış hepatik sentezi, transkripsiyonel indüksiyonu sonucu oluşur ve akut faz cevabının devamı için CRP molekülleri sekretuar yollara geçer, enflamasyonlu yerlerde daha yoğun lokalize olur (Ay M. ve ark. 1998).

CRP'nin inflamatuvar yanıtta sitokin fonksiyonu olduğu gibi; vasküler sistem üzerine de etkisi vardır. Bir takım adezyon moleküllerinin üretimini artırarak beyaz kürelerin damara yapışmasını ve damar dışına çıkmasına yardım eder. CRP düzeyi; inflamasyon, enfeksiyon, travmaya cevap olarak hızlıca artar ve bu durumların geçmesiyle de yine aynı şekilde hızlıca azalır. Bundan dolayı CRP ölçümleri çeşitli inflamatuvar durumları ve eşlik



eden hastalıkları monitörize etmek amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır (Van Leeuwen MA. ve ark. 1994, Muir WK. ve ark. 1999). Doku hasarı, inflamasyon veya enfeksiyonların neden olduğu çeşitli hastalıklarda CRP kanda ilk 4–8 saatte artabilir (Kushner I. ve ark. 1994). Akut inflamatuvar durumlarda CRP; eritrosit sedimentasyon hızı ve kan lökosit sayısı ile karşılaştırıldığında daha sensitiftir. CRP düzeyleri eritrosit sedimentasyon hızından daha hızlı yükselir ve daha hızlı normale döner (Ridker PM. Ve ark. 1998).

Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte tüm koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP'nin plazma konsantrasyonunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır. Sitokinlere göre uzun bir yarılanma ömrü olup, sirkadyen değişikliğin izlenmediği kararlı serum seviyeleri sergiler. Ölçümü kolaydır. CRP nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur. Endotel hücreleri, vasküler düz kaslarda ve makrofajlarda aterojenik rolüyle ilgili birçok kanıt vardır. Farklı çalışmalarda CRP'nin damar endotelinde eNOS enzim sentezini ve aktivitesini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. CRP'nin ayrıca vazodilatatör ve trombosit agregasyonunu azaltan prostosiklinler üzerine negatif etkisi vardır (Biasucci LM. ve ark. 1999).

CRP seviyeleri koroner arterlerdeki ateromatöz içerikle yakın ilişkilidir. Kararsız, stabil olmayan plak sayısını yansıtır. CRP seviyeleri, koroner olaylara ek olarak serebrovasküler hastalıklar, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalıkları ile de yakın ilişkilidir (Yudkin JS. ve ark. 2000). Ejeksiyon fraksiyonu, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleri CRP'yi etkiler. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir: statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyararak düzey artışına yol açmaktadır (Cushman M. ve ark. 1999).

## **2. L) İNTERLÖKİN-6 ( İL-6 )**

İL-6, immün sistem dışı çoğu hücrede ve immünregulasyonda anahtar bir rol oynayan pleotropik bir sitokindir. İL-6 birçok hücre tarafından üretilmektedir.

İL-6, humoral ve hücre sel bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan, akut faz cevabını düzenleyen temel mediatördür. KC'den CRP'yi de içeren pek çok akut faz reaktanının salınımını artırır. İL-6 seviyesi kronik inflamatuvar durumlarda yükselme gösterse de, epidemiyolojik verilerde AS'un ilk evrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Prokoagulan etkili olan İL-6 trombositleri aktive eder, plazma fibrinojen ve plasminogen activator inhibitör-1 seviyesini artırır (Kerr R. ve ark. 2001). Özellikle aterom gelişiminin

geç döneminde olmak üzere, protrombotik durumun başlangıcında rol oynayarak aterosklerotik komplikasyonları artırır.

İL-6 aktive edilmiş makrofaj, lenfositler gibi pekçok farklı hücreden salınır. Aktif bir dolaşım sitokindir, endotel ve pıhtılaşma mekanizmalarındaki artmış aterosklerotik riskin gösterilmesinde kullanılabilir. Örneğin İL-6 bazal glukoz alımını artırır, insülin sensitivitesini değiştirir ve trombositlerde prokoagulan etkisi olan faktör VII'nin hepatik salınımını artırır bu da aterojenik süreci ilerletir. İL-6; LDL yapısını, fonksiyonunu ve eliminasyonunu değiştirip okside LDL'ye indirger. İnsan iliak arter duvarından elde edilen fibröz plakların yüksek İL-6 proteini ve gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek İL-6 seviyelerinin sağlıklı görünen insanların ileride geçirebilecekleri myokard infarktüsü için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular İL-6'nın ateroskleroz başlangıç ve gelişimindeki var sayılan rolünü desteklemektedir (Kato A. ve ark. 2002).

Yaşlılarda artmış İL-6 seviyeleri tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir göstergesidir. 'Health ABC' çalışmasında İL-6 seviyesinde 1 SD yükselmenin kardiyovasküler olay oranında %27 artış ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada multivariate analizinde, İL-6'nın inme için bağımsız bir göstergesi olduğu bulunmuştur (Cesari M. ve ark. 2003).

Karın ağrısı ile acile başvuran hastalarda yapılan bir çalışma da "İL-6 sitokin seviyesi acil cerrahi gerektiren karın ağrısını belirlemede etkili olabilir." Sonucuna varılmıştır (Ecmel Onur Ö. ve ark. 2009).

İL-6 bir proinflamatuvar sitokindir. AMİ'de sistemik inflamatuvar cevabın bir parçası olarak klinik öneme sahiptir. Yüksek sitokin düzeylerinin, özellikle İL-6'nın yüksek düzeylerinin, iskemik hasar seviyesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serum İL-6 yüksekliği tespit edilen hastalarda, çoklu organ yetmezliğine gidiş oranı daha fazla olmaktadır.

### 3. ARAÇ VE YÖNTEMLER

Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu tarafından 20.01.2012 tarihinde yapılan Etik Kurul toplantısında 2012-011 sayılı ile onay alınan bu deneysel çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde Mayıs 2012 tarihinde yürütülmüştür.

#### 3. A) Deneysel protokolü

Çalışmada 27 adet 2500-3000 gr ağırlığında, erişkin, erkek ve dişi Yeni Zelanda cinsi tavşan kullanılmıştır. Tüm tavşanlar aynı ortam ve beslenme koşullarında muhafaza edilmiştir. Deneysel çalışmadan önce tavşanlar 12 saat boyunca aç bırakılmış ve bu süre içinde sadece su içmelerine izin verilmiştir. Tavşanlar, kontrol grubunda 7 tavşan, sham grubunda 10 tavşan ve iskemi grubunda 10 tavşan olacak şekilde rastgele 3 gruba ayrılmıştır.

##### 1. Kontrol grubu (Grup I):

Bu gruptaki tavşanların her birine 50 mg/kg Ketamin ve 15 mg/kg Xylasin, tavşanın arka bacağından intramüsküler olarak verilmiş ve anestezi sağlandıktan sonra da tavşanın dorsal kulak venine kan alınması ve sıvı verilmesi amacıyla 22G intraket ile damar yolu açılmıştır. 0, 1, 3 ve 6. saatlerde biyokimyasal değerlendirmeler için jelli vacutainer tüpe her bir defasında 5 ml kan alınmıştır. Her kan alınışından sonra 5 ml %0,9'lük serum fizyolojik aynı damar yolundan tavşana verilmiştir. Bu gruptaki tavşanlardan doku örneği alınmamıştır.

##### 2. Sham grubu (Grup II):

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

tavşanlarda olduğu gibi 5 ml %0,9'luk serum fizyolojik aynı damar yolundan tavşanlara verilmiştir. Bu gruptaki tavşanlardan da yine doku örneği alınmamıştır.



Resim 5: Operasyon öncesi anestezi uygulanmış ve karın tüyleri tıraş edilmiş denek

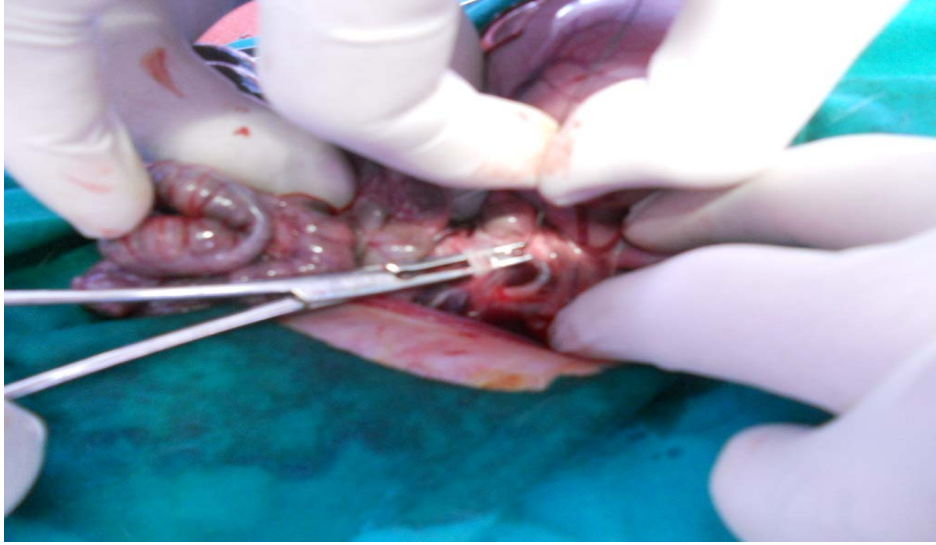


Resim 6: Cilt-ciltaltı ve periton insizyonu sonrası tavşan batın içi

### 3.İskemi grubu (Grup III):

Bu gruptaki tavşanların her birine sham grubundaki tavşanlara uygulanan gerekli hazırlık işlemleri tamamlanmıştır. 0. saat kanlarının alınmasından sonra her bir tavşana orta hat insizyonu ile laparotomi yapılmış ve süperior mezenterik arter bulunarak 0 ipek ile bağlanmıştır (Resim 7). Yine periton ve karın duvarı 2/0 ipek ile suture edilerek

kapatılmıştır. Operasyon sonrası 1, 3 ve 6. saatlerde biyokimyasal değerlendirme için jelli Vacutainer tüpe her bir defasında 5 ml kan alınmıştır. Her kan alınışından sonra 5 ml %0,9'luk serum fizyolojik aynı damar yolundan tavşanlara verilmiştir. 6 saatlik iskemi süresi sonunda tavşanlar yüksek doz Ketamin ile sakrifiye edilmiş ve daha sonra histopatolojik inceleme için 10 cm'lik distal ileum örnekleri alınmıştır. Bu dokular serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra muhafaza edilmek üzere %10'luk formaldehit solüsyonu içine konulmuştur.



Resim 7: SMA'nın bağlanması

### **3. B) Örneklerin Saklanması**

Jelli Vacutainer tüpe alınan her 5 ml kan örneği, 30 dakika pıhtılaşma için bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri pipetlenerek ependorf tüplere konulmuş ve örnekler biyokimyasal değerlendirmeye kadar -80°C'de saklanmıştır.

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

### **3. C) Örneklerin Değerlendirilmesi**

#### **1. Biyokimyasal Değerlendirme**

Lp-PLA2 seviyelerinin belirlenmesi için uygun ELISA kitleri: Scientific Research Special Eastbiopharm Rabbit Lp-PLA2 Elisa kit kullanılmıştır(Lot No: 20121024).

Ox-LDL seviyelerinin belirlenmesi için uygun ELISA kitleri: Scientific Research Special Eastbiopharm Rabbit Ox-LDL Elisa kit kullanılmıştır(Lot No: 20121024).

CRP seviyelerinin belirlenmesi için uygun ELISA kitleri: Scientific Research Special Eastbiopharm Rabbit CRP Elisa kit kullanılmıştır(Lot No: 20121024).

İL-6 seviyelerinin belirlenmesi için uygun ELISA kitleri: Cusabio Biotech Co. Ltd. Rabbit interleukin 6 (İL-6) Elisa kit kullanılmıştır (Lot No: I4061791).

## **2. Histopatolojik Değerlendirme**

Alınan 10 cm'lik distal ileum örnekleri serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra %10'luk formaldehit solüsyonu ile fikse edilmiştir. 0.5 cm'lik doku parçaları rutin ksilol-alkol serilerinden sonra parafin bloklara gömülerek mikrotomla 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlanmıştır. Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanan doku örnekleri ışık mikroskopunda 100'lük büyütme altında değerlendirilmiştir. Doku örneklerindeki mukozal hasar, Chiu ve arkadaşları tarafından belirlenen skorlama sistemine göre değerlendirilmiştir (Chiu CJ. ve ark. 1970).

Mukozal hasar skorlaması:

Grade 0: Normal villus

Grade 1: Subepitelyal alanın genişlemesi, villus apeksinde kapiller konjesyon

Grade 2: Villus tabanına yayılan subepitelyal konjesyon

Grade 3: Birkaç villus tepesinde ülserasyon, yaygın subepitelyal konjesyon

Grade 4: Villusta ülserasyon, lamina propriada dilate kapiller

Grade 5: Lamina propriada düzensizlik, hemoraji ve ülserasyon

## **3. İstatistiksel Değerlendirme**

Toplanan veriler hazırlanan formlara kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 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 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. Tanı testi olarak performanslarının değerlendirilmesi ve kıyaslanması için en yaygın kullanıma sahip olan yöntem ROC eğrisi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4. A) Biyokimyasal belirteçler:

İskemi grubunda yer alan tavşanlardan bir tanesi 1. saatte exitus olduğundan çalışma dışı bırakılmış ve çalışma 26 tavşan ile bitirilmiştir. Deney gruplarında yer alan tüm tavşanlardan (n=26); 0, 1, 3 ve 6. saatte alınan kan örneklerinde; serum Lp-PLA2, Ox-LDL, CRP ve İL-6 düzeyleri elisa yöntemi ile ölçülmüştür.

### 4. B) Lp-PLA2'nin değerlendirilmesi

Serum Lp-PLA2 ölçümlerinde Kontrol grubu, Sham grubu ve İskemi grubu arasında anlamlı fark bulundu. Bu farkı oluşturan grup ise İskemi grubudur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4)

	Sayı	Ortalama	Standard sapma	%95 güvenilirlik aralığı		
				Alt sınır	Üst sınır	
L0	kontrol	7	43,4957	5,77976	38,1503	48,8411
	sham	10	33,2310	17,43748	20,7570	45,7050
	iskemi	9	18,2311	16,67637	5,4125	31,0497
	Total	26	30,8023	17,63065	23,6811	37,9235
L1	kontrol	7	45,5229	6,74735	39,2826	51,7631
	sham	10	40,8280	6,36912	36,2718	45,3842
	iskemi	9	27,7033	16,29775	15,1758	40,2309
	Total	26	37,5488	12,94328	32,3209	42,7768
L3	kontrol	7	39,9329	5,46490	34,8787	44,9870
	sham	10	27,1330	14,59437	16,6928	37,5732
	iskemi	9	34,4878	15,32563	22,7075	46,2681
	Total	26	33,1250	13,67529	27,6014	38,6486
L6	kontrol	7	40,3129	4,38920	36,2535	44,3722
	sham	10	34,2790	6,27680	29,7888	38,7692
	iskemi	9	41,0289	6,09385	36,3447	45,7130
	Total	26	38,2400	6,40071	35,6547	40,8253

Tablo 4: L0: Lp-PLA2'nin 0. saatteki değerleri, L1: Lp-PLA2'nin 1. saatteki değerleri, L3: Lp-PLA2'nin 3. saatteki değerleri, L6: Lp-PLA2'nin 6. saatteki değerleri

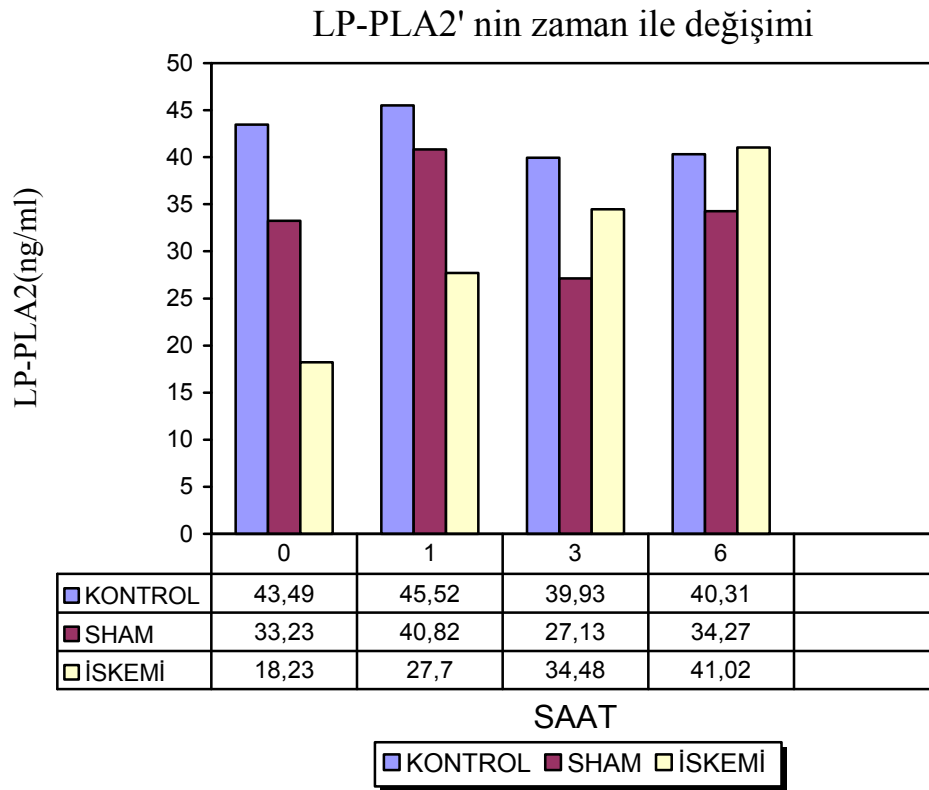
**Kontrol grubu** serum Lp-PLA2 ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Sham grubu** serum Lp-PLA2 ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**İskemi grubunda** 0. saat ile 1. saat arasında ölçülen Lp-PLA2 değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p>0.05$ ) olmamasına rağmen serum Lp-PLA2 ölçümlerinde 0. saat ile 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0.05$ ). İskemi grubunda zaman arttıkça Lp-PLA2 seviyesi arttı ve 6. saatte en yüksek seviyeye ulaştı.

Lp-PLA2 düzeylerinin zaman ile değişimi grafik ile gösterildi. (Şekil 7).

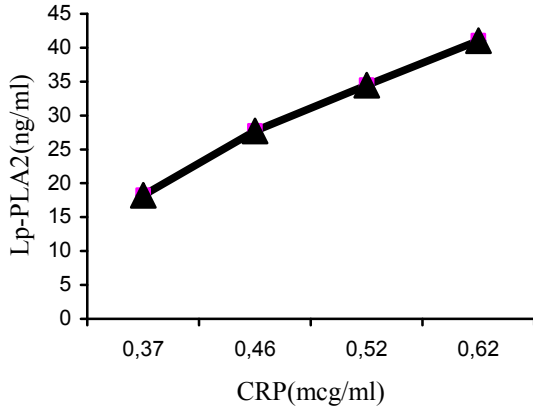
CRP ve İL-6'nın zaman ile düzeyleri arttıkça Lp-PLA2 düzeyleride arttı. (Şekil 8,9 )



Şekil 7: Lp-PLA2 kan düzeylerinin kontrol, sham ve iskemi grubunda zaman ile değişimi

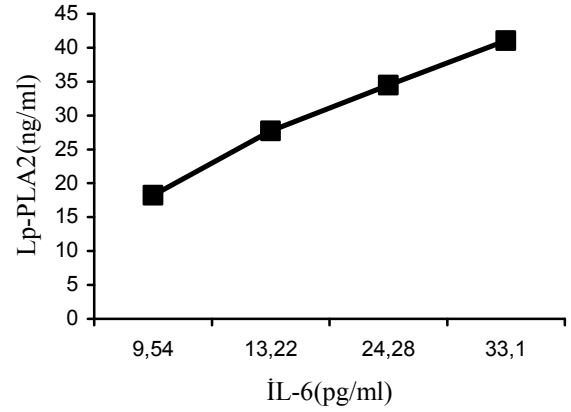


Lp-PLA2'nin CRP ile kıyaslaması



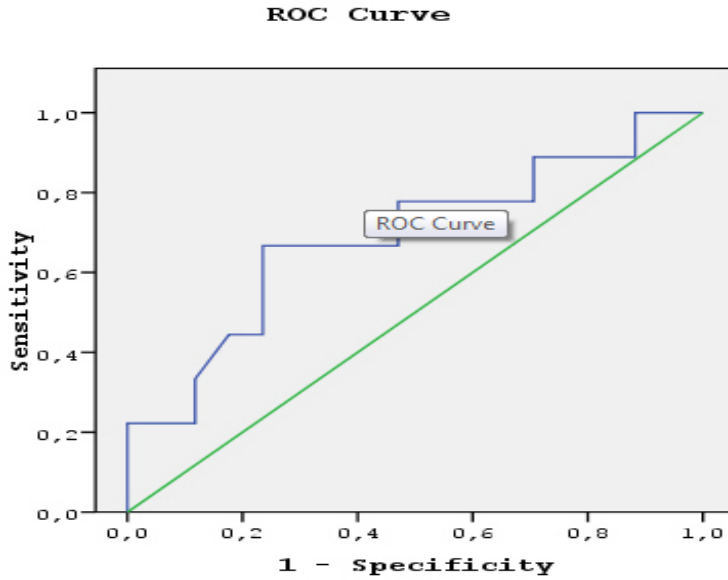
Şekil 8: Lp-PLA2'nin CRP ile kıyaslaması

Lp-PLA2'nin İL-6 ile kıyaslaması



Şekil 9: Lp-PLA2'nin İL-6 ile kıyaslaması

Performanslarının değerlendirilmesi ve kıyaslanması için ROC eğrisi kullanıldı. İskemi grubunda Lp-PLA2 için 6. saatte eğri altında kalan alan % 69 olarak tespit edildi. Kestirim noktası (cut-off) 31,66 ng/ml'de duyarlılık %89, kestirim noktası 45,81 ng/ml'de, seçicilik %95 olarak tespit edildi. Her ikisinin en yüksek olduğu kestirim noktası 39,76 ng/ml'de ise duyarlılık % 67, seçicilik % 65 olarak bulundu (Şekil 10).



Şekil:10: Lp-PLA2'nin iskeminin altıncı saatinde ROC eğrisi

#### 4. C) Ox-LDL'nin değerlendirilmesi

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

**Sham grubu** serum Ox-LDL ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0.05$ ).

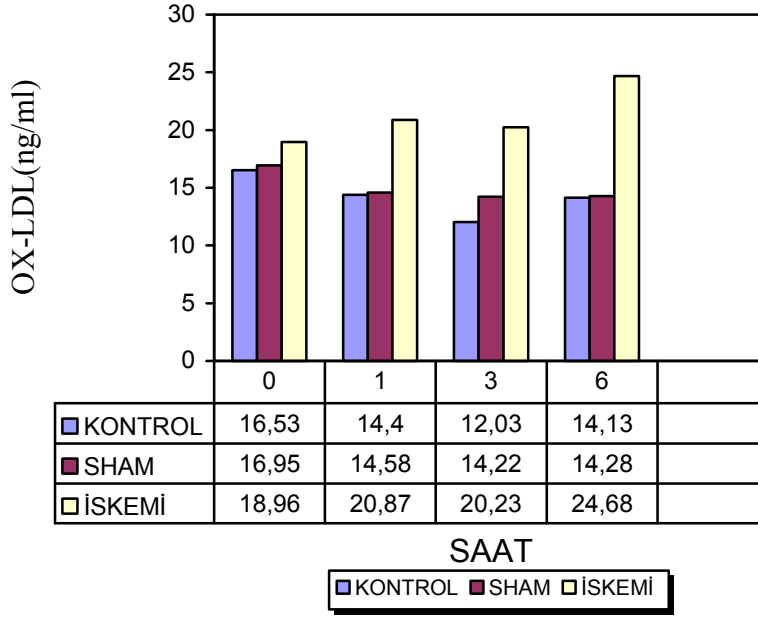
**İskemi grubu** Ox-LDL ölçümleri 0. saate göre 1, 3 ve 6. saatlerde yükselme görüldü ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 11).

İskemi grubunda 1. 3. ve 6. saatlerdeki ortalama değer diğer iki gruba daha yüksek bulundu. Sadece sham grubunda 0. saat ile 1. 3. ve 6. saatler arasında anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). **Sham grubu** serum Ox-LDL ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0.05$ ).

	Sayı	Ortalama	Standard sapma	%95 güvenilirlik aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
O0 kontrol	7	16,5357	5,83740	11,1370	21,9344
sham	10	16,9510	1,93764	15,5649	18,3371
iskemi	9	18,9633	5,66888	14,6058	23,3208
Total	26	17,5358	4,57861	15,6864	19,3851
O1 kontrol	7	14,4029	3,03895	11,5923	17,2134
sham	10	14,5820	2,66928	12,6725	16,4915
iskemi	9	20,8700	5,25274	16,8324	24,9076
Total	26	16,7104	4,81066	14,7673	18,6535
O3 kontrol	7	12,0386	3,01776	9,2476	14,8295
sham	10	14,2240	2,90984	12,1424	16,3056
iskemi	9	20,2367	5,19194	16,2458	24,2275
Total	26	15,7169	5,08861	13,6616	17,7723
O6 kontrol	7	14,1386	2,67824	11,6616	16,6155
sham	10	14,2810	1,86416	12,9475	15,6145
iskemi	9	24,6844	5,49961	20,4571	28,9118
Total	26	17,8438	6,19827	15,3403	20,3474

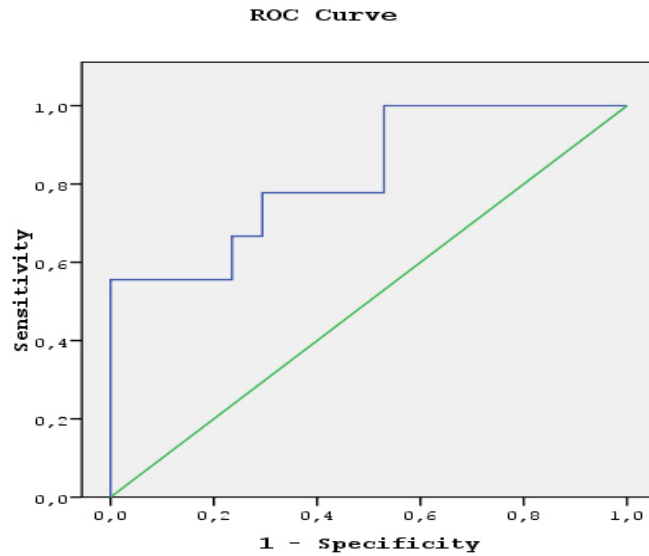
Tablo 5: O0: Ox-LDL'nin 0. saatteki değerleri, O1: Ox-LDL'nin 1. saatteki değerleri, O3: Ox-LDL'nin 3. saatteki değerleri, O6: Ox-LDL'nin 6. saatteki değerleri

### OX-LDL' nin zaman ile değişimi

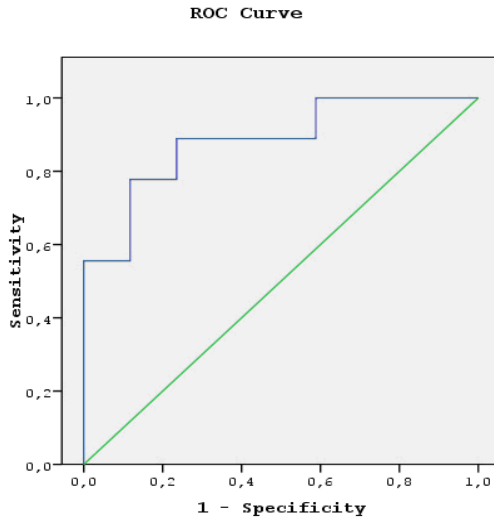


şekil 11: Ox-LDL kan düzeylerinin kontrol, sham ve iskemi grubunda zaman ile değişimi

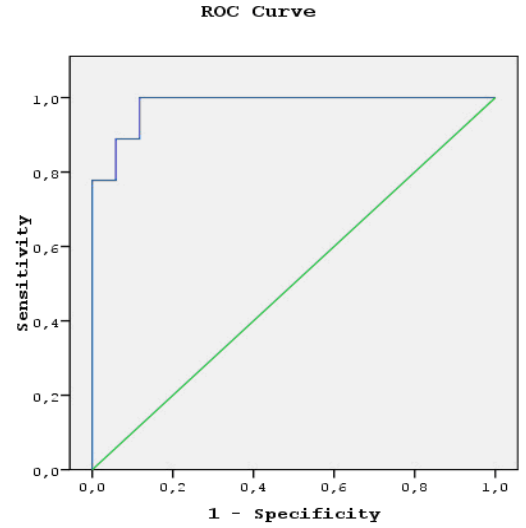
İskemi grubunda Ox-LDL için çizilen ROC eğrisinin 1. saatinde eğri altında kalan alan %82 oldu. Burada kestirim noktası (cut-off) 16,21 ng/ml'de duyarlılık %77, seçicilik %71 olarak tesbit edildi (şekil 12). İskemi grubunun 3. saatinde Ox-LDL ROC eğrisinin altında kalan alan %88 olurken kestirim noktası 14,97 ng/ml'de duyarlılık %89, seçicilik %71 olarak ölçüldü (şekil 13). Yine iskemi grubunun 6. satinde Ox-LDL için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan %98 olurken 16,47 ng/ml kestirim noktasında duyarlılık %89, seçicilik %82 olarak ölçüldü (şekil 14).



şekil 12: İskemi grubunda Ox-LDL'nin 1. saatteki ROC eğrisi



Şekil 13: İskemi grubunda Ox- LDL'nin 3. saatteki ROC eğrisi



Şekil 14: İskemi grubunda Ox-LDL'nin 6. saatteki ROC eğrisi

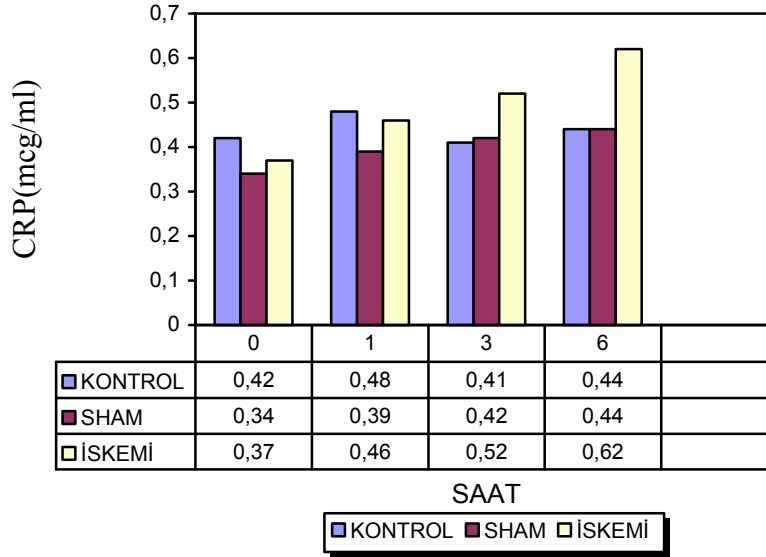
#### 4. D) CRP ve İL-6' nın değerlendirilmesi

	Sayı	Ortalama	Standard sapma	%95 güvenilirlik aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
C0 kontrol	7	0,4243	0,04117	0,3862	0,4624
sham	10	0,3490	0,04725	0,3152	0,3828
iskemi	9	0,3767	0,04528	0,3419	0,4115
Total	26	0,3788	0,05294	0,3575	0,4002
C1 kontrol	7	0,4886	0,13031	0,3681	0,6091
sham	10	0,3920	0,04264	0,3615	0,4225
iskemi	9	0,4678	0,07742	0,4083	0,5273
Total	26	0,4442	0,09214	0,4070	0,4814
C3 kontrol	7	0,4186	0,05551	0,3672	0,4699
sham	10	0,4210	0,03247	0,3978	0,4442
iskemi	9	0,5256	0,05434	0,4838	0,5673
Total	26	0,4565	0,06847	0,4289	0,4842
C6 kontrol	7	0,4400	0,07118	0,3742	0,5058
sham	10	0,4490	0,03604	0,4232	0,4748
iskemi	9	0,6222	0,04738	0,5858	0,6586
Total	26	0,5065	0,09891	0,4666	0,5465

Tablo 6: C0: CRP'nin 0. saatteki değerleri, C1: CRP'nin 1. saatteki değerleri, C3: CRP'nin 3. saatteki değerleri, C6: CRP'nin 6. saatteki değerleri

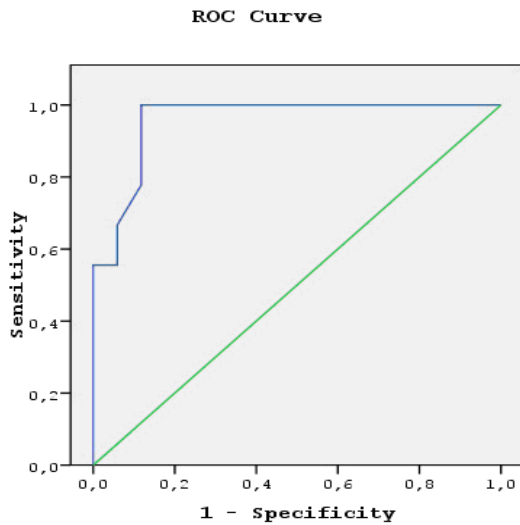
İskemi ve sham grubunda CRP düzeyleri 0, 1, 3 ve 6. saatlerde sürekli yükselme eğilimindeydi ve bu yükselme eğilimi istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). (Tablo 6, Şekil 15).

### CRP' nin zaman ile değişimi

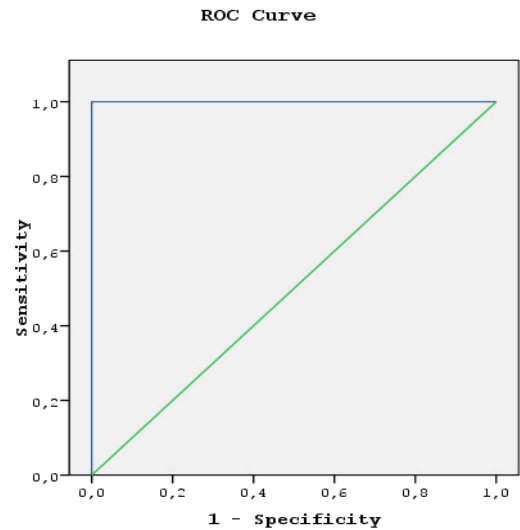


Şekil 15: CRP kan düzeylerinin kontrol, sham ve iskemi grubunda zaman ile değişimi

İskemi grubunda CRP için çizilen ROC eğrisinin 3. saatinde eğri altında kalan alan % 95,8 oldu. Burada, kestirim noktası (cut-off) 0,47 mcg/ml'de duyarlılık % 78, seçicilik % 88 olarak tesbit edildi (Şekil 16). Yine iskemi grubunun 6. saatinde CRP için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan % 100 olurken 0,52 mcg/ml'de kestirim noktasında duyarlılık % 100, seçicilik % 95 olarak ölçüldü (Şekil 17).



Şekil 16: İskemi grubunda CRP'nin 3. saatteki ROC eğrisi



Şekil 17: İskemi grubunda CRP'nin 6. saatteki ROC eğrisi

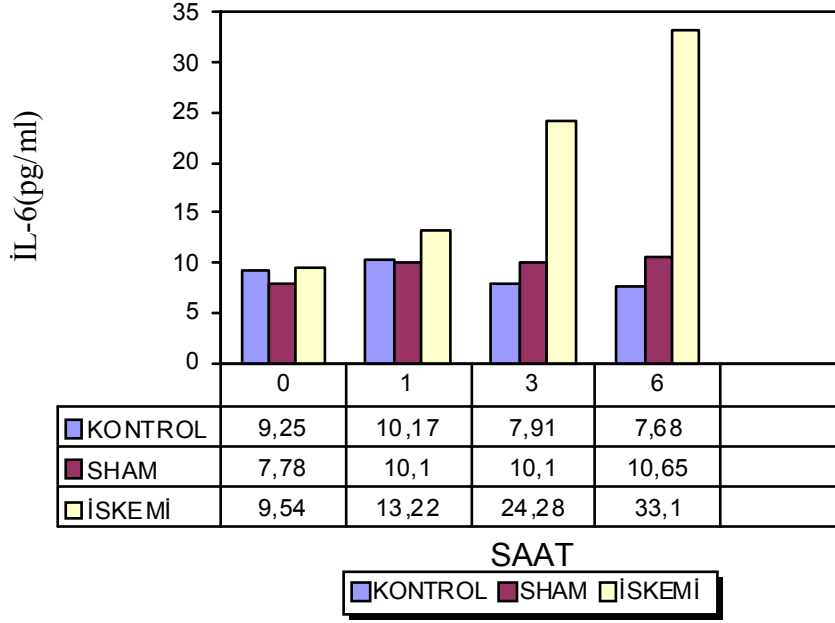
Serum İL-6 düzeyleri açısından iskemi grubunda 0. saat ile 1. 3. ve 6. saatler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Sham grubunda 0. saat ile 3. ve 6. saatler arasındaki fark anlamlı olarak tesbit edildi ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda herhangi bir istatistiksel fark tesbit edilmedi ( $p>0.05$ ). İL-6, iskemi grubunun 3. ve 6. saatinde diğer iki gruba göre daha yüksek ortalamalar gösterdi. Veriler tablo 7 ve şekil 18’de verilmiştir.

	Sayı	Ortalama	Standard sapma	%95 güvenilirlik aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
I0 kontrol	7	9,2571	3,09992	6,3902	12,1241
sham	10	7,7810	2,72879	5,8289	9,7331
iskemi	9	9,5489	5,36713	5,4233	13,6744
Total	26	8,7904	3,85753	7,2323	10,3485
I1 kontrol	7	10,1714	3,77612	6,6791	13,6638
sham	10	10,1010	3,51780	7,5845	12,6175
iskemi	9	13,2256	5,44012	9,0439	17,4072
Total	26	11,2015	4,42763	9,4132	12,9899
I3 kontrol	7	7,9143	3,93422	4,2757	11,5528
sham	10	10,1020	4,18198	7,1104	13,0936
iskemi	9	24,2822	14,72566	12,9631	35,6014
Total	26	14,4215	11,56395	9,7508	19,0923
I6 kontrol	7	7,6857	4,66027	3,3757	11,9957
sham	10	10,6500	3,36559	8,2424	13,0576
iskemi	9	33,1044	13,90847	22,4134	43,7954
Total	26	17,6246	14,30296	11,8475	23,4017

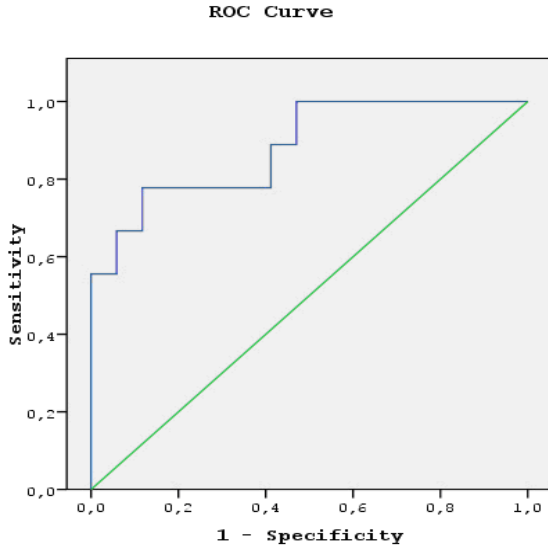
Tablo 7: I0: İL-6’nın 0. saatteki değerleri, I1: İL-6’nın 1. saatteki değerleri, I3: İL-6’nın 3. saatteki değerleri, I6: İL-6’nın 6. saatteki değerleri

İskemi grubunda İL-6 için çizilen ROC eğrisinin 3. saatinde eğri altında kalan alan % 88 oldu. Burada, kestirim noktası (cut-off) 12,20 pg/ml’de iken duyarlılık % 78, seçicilik % 82 olarak tesbit edildi (Şekil 19). Yine iskemi grubunun 6. saatinde İL-6 için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan % 97,4 olurken 15,80 pg/ml kestirim noktasında duyarlılık % 89, seçicilik % 94 olarak ölçüldü (Şekil 20).

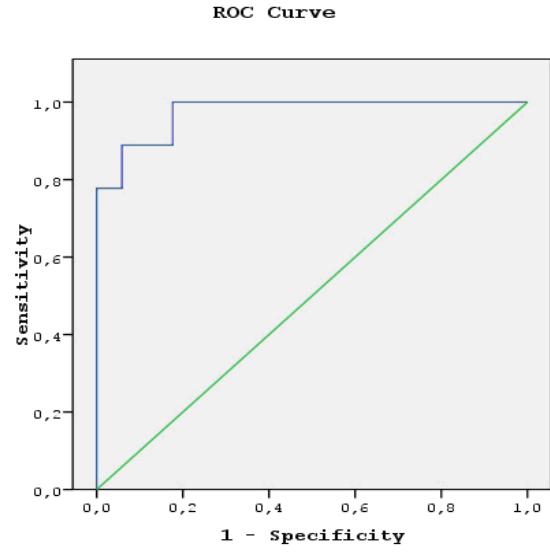
## İL-6' nın zaman ile değişimi



şekil 18: İL-6 kan d¼zeylerinin kontrol, sham ve iskemi grubunda zaman ile değişimi



şekil 19: İskemi grubunda İL-6'nın 3. saatteki ROC eğrisi

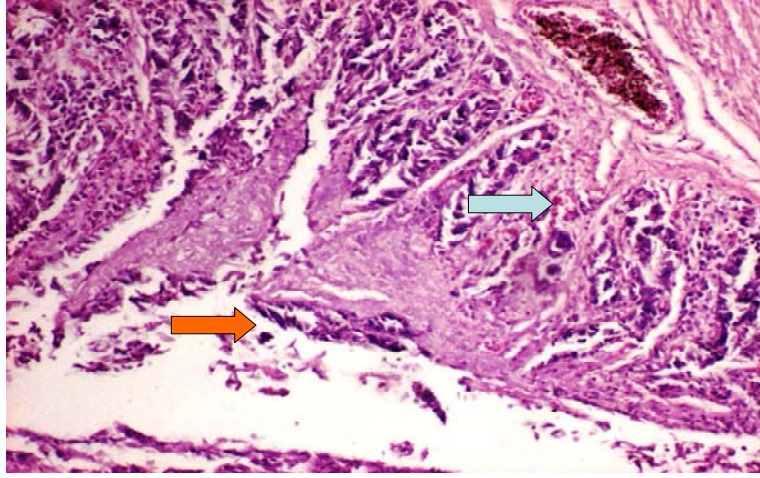


şekil 20: İskemi grubunda İL-6'nın 6. saatteki ROC eğrisi

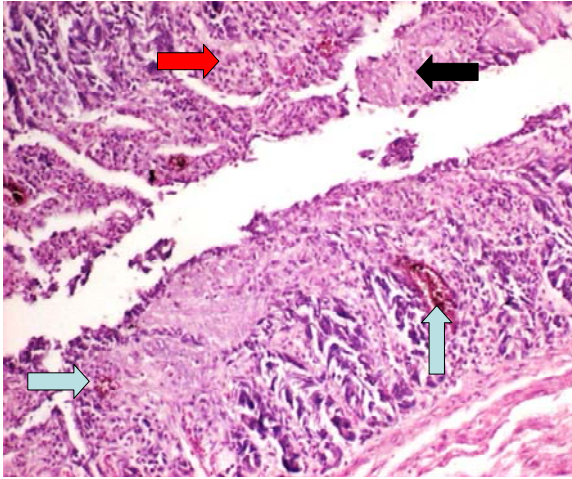
#### 4. E) Histopatolojik değerlendirme

İskemi grubundaki tavşanların 6. saatte kan örnekleri alındıktan sonra sakrifiye edildi. Distal ileumdan histopatolojik inceleme için bağırsak doku örnekleri alındı. Bağırsak doku örnekleri makroskopik olarak iskemi ile uyumluydu.

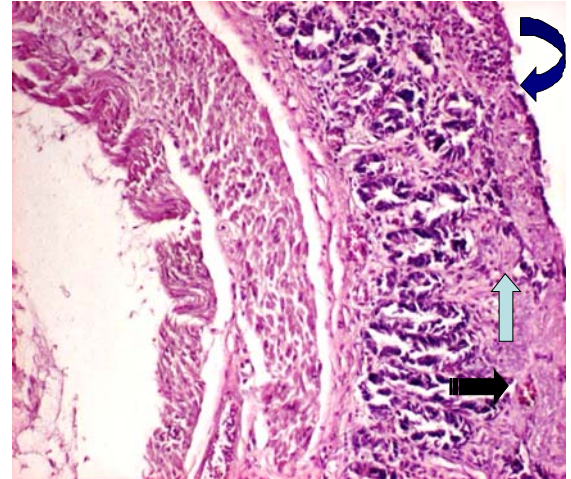
Hematoksilen-Eozin ile boyanan doku örnekleri ışık mikroskobunda 100'lük büyütme altında değerlendirilmiştir. İntestinal doku örneklerinde villuslarda ülserasyon, lamina propriada dilate kapiller (grade 4) ile lamina propriada düzensizlik, hemoraji ve ülserasyon (grade 5) alanları gözlenmiştir (Resim 8,9,10 ).



Resim 8: Vakamızdaki intestinal iskemi görüntüleri



Resim 9: Vakamızdaki iskemi görüntüleri



Resim 10: Vakamızdaki iskemi görüntüleri



## 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 (Stamatakos M. ve ark. 2008, Cerqueira NF. ve ark. 2005), bağırsak kan akımındaki ani azalma ile karakterize bir tablodur. Farklı Etiyolojilerinin olmasına rağmen süreç, lokal etkilerle başlayıp hızla sistemik olaylar zincirinin tetiklenmesi şeklindedir. AMİ'de iskemik olayın nedeni ne olursa olsun geniş bir klinik ve patolojik spektrum mevcuttur. Mezenterik damarların anatomik dağılımı, aralarındaki anastomozlar ve kollateral gelişim potansiyeli klinik gidişatı belirleyen en önemli faktörlerdir. Tanı koyma safhasında, özellikle görüntüleme yöntemlerinde ortaya çıkan gelişmeler ve yoğun bakımlarda hasta bakımı konusunda elde edilen tecrübelerle akut mezenterik iske mi tanısı konan hastaların prognozları konusunda iyileşmeler kaydedilmiştir. Ancak bu gelişmelere rağmen, mortalite oranları en iyi merkezlerde dahi %70–90 gibi yüksek düzeydedir, bu mortalite oranları, 1933 yılında Hibbert ve arkadaşlarının yayınladığı oranlarla hemen hemen aynıdır (Stamatakos M. ve ark. 2008, Yasuhara H. 2005, AGA 2000).

AMİ yönetimindeki en önemli basamak şüphesiz bağırsak infarktı gelişmeden, hastalara mezenterik iske mi tanısı koyabilmektir. 24 saat içinde tanı konan hastalarda yaşam olasılığı %60 iken, 24 saatten sonra tanı konanlarda bu oran %30'a düşmektedir. Bu nedenle tanısız tetkikler ile ilgili yapılan çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Yapılan tüm bu çalışmaların ortak sonucu akut mezenterik iskemide; sağ kalımı artıracak kadar erken tanı koydurucu gücü olan, sensitif ve spesifik bir belirtecin henüz klinik kullanıma girmediğidir. Yeterince iyi 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 (Evennett NJ. ve ark. 2009, Block T. ve ark. 2008).

AMİ tanısında kullanılacak olan tetkikin; az invazif olması, tetkik süresinin kısa olması ve sonucunun hızlı alınabilmesi büyük klinik öneme sahiptir. Venöz kan gibi kolay

elde edilebilir bir örnekten, hızlı sonuç alınabilecek bir biyokimyasal belirteç belirlenmesi önemlidir. Böylelikle vakalara daha erken tanı konulması imkânı ortaya çıkacak ve akut mezenterik iskemi mortalite ve morbiditesinde gözle görülür bir azalma sağlanabilecektir. Keza bizim çalışmamızda da periferik venöz kandan alınan kan santrifüj edilerek elisa yöntemi ile çalışılmıştır.

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 (Abboud B. ve ark. 2008).

AMİ'nin tanısı için bir çok biyobelirteç çalışılmış, ancak hiç birisinin AMİ için spesifik olmadığı ve lokal veya sistemik enflamasyona cevap olarak oluştuğu bildirilmiştir.

AMİ'nin erken tanısında ümitli olunan parametrelerden birisi serum Fosfor (P) düzeyleri olmuştur. 20 tavşanla yapılan bir çalışmada mezenter iskemide serum P düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (Uncu H. ve ark. 1999). Yapılan bir köpek modelinde mezenter iskemide P artışının erken tanıda bir bulgu olabileceğini; ancak iskeminin 4. saatinde P seviyesinin anlamlı miktarda arttığını saptanmıştır (Lores ME. ve ark. 1981). 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 (Akaydın Mm ve ark. 1994).

AMİ'de çalışılan başka bir belirteçte amilazdır. Yapılan bir çalışmada, mezenter iskemi tanısı konan 52 hastanın 27'sinde amilaz değerleri normal seviyelerden daha yüksek tespit edilmiştir (Wilson C. ve ark. 1987). Akut karınla başvurup mezenter iskemi tanısı alan hastalardan yapılan bir çalışmada Amilazın %25 spesifik ve %63 sensitif olduğu tespit edilmiştir (Delaney CP. ve ark. 1999). Başka bir çalışmada da AMİ tanısı konan hastalarda 3.saatten itibaren Amilaz değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Aslan A. ve ark. 2009). Akut batın etyolojisinde rol oynayan birçok hastalıkta Amilaz yükseldiği bilinmektedir. AMİ tanısında tek başına kullanımı tartışmalı olup diğer parametrelerle desteklenmesi önemlidir. Tek başına sensitivite ve spesifitesi düşüktür.

Kurt Y ve ark. yaptıkları deneysel bir çalışmada D-Dimerin AMİ'deki sensitivitesini % 88.8, spesifitesini % 90, Pozitif tahmin ettirici değer (PPV) % 88.8 ve

negatif tahmin ettirici değer (NPV) %100 bulmuşlar ve D-Dimerin akut mezenter iskemiye erken teshiş etmede faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (Kurt Y. ve ark. 2005). Yapılan deneysel bir mezenter iskemi çalışmasında D-Dimer'in iskeminin 6.saattinde anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. ( Karabulut K. 2010)

Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF- $\alpha$  ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (Meisner M. 2002, Maruna P. ve ark. 2000). Bağırsak stranglasyonunda PCT seviyelerinin incelendiği bir çalışmada strangülasyon oluşturulan grupta PCT seviyelerinin normale göre yükseldiği tespit edilmiştir. Çalışmanın 30. ve 60. dakikalarında PCT seviyelerinde artış görülüp 120. dakikada ise ciddi bir yükseklik tespit edilmiştir (Ayten R. ve ark. 2005).

Yukarıda sözü edilen çalışmada iskemi grubunda PCT iskeminin 1. saatinden itibaren kanda anlamlı düzeylere yükseldiği tespit edilmiştir. Bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı kabul edilmiştir (Karabulut K. 2010).

Histamin ve 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 lme neden olduğu görülmüş. Reperfüzyonda sonra artan DAO aktivitesinin barsak hcreklerinde kesin koruyucu olduğu rapor edilmiştir (Kusche J. ve ark.1981). Yapılan deneysel bir çalışmada; SMA oklüzyonundan sonra plazma DAO seviyelerinin 2. saatin sonunda düşmeye başladığı, revaskülarizasyon aşamasında ise 24. saatin sonunda normalden yüksek olduğu tespit edilmiştir (Cao WH. ve ark. 2006). Karabulut ve ark.'nın çalışmasında iskemi grubunda DAO seviyelerinde ilerleyen saatlerde anlamlı bir düşme tespit edildiği bildirilmiştir (Karabulut K. 2010).

AMİ tanısı için çalışılan başka bir belirteç olarak İMA; AMİ tanısı konan 7 hastalık bir seride İMA düzeyleri sağlıklı kontrol grubundaki kişilerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Gunduz A. ve ark. 2008). Diğer bir klinik çalışmada ise, 12 tanesine intestinal iskemi tanısı konan toplam 26 hastada İMA düzeyleri ölçülmüş ve İMA düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği ve yüksek İMA düzeylerinin intestinal iskemi tanısında %100 sensitivite ve % 85.7 spesifisiteye sahip olduğu bildirilmiştir (Polk JD. ve ark. 2008). Bir tavşan çalışmasında iskemi süresi uzadıķa İMA düzeylerinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (Dündar ZD. 2010).

61 akut karın ağrılı hastada yapılan bir çalışmada; iskemik bağırsak hastalığı olan vakaların serum İFABP düzeyleri anlamlı olarak iskemik hastalığı olmayan vakalardan yüksek bulunmuştur (Kanda T. ve ark. 1996). Başka bir çalışmada da 7 intestinal iskemi vakasında doğru pozitif İFABP yüksekliği tespit edilmişken 10 vakada ise yalancı pozitiflik tespit edilmiştir (Lieberman JM. ve ark. 1997). Bir diğer çalışma, sadece 3 vakada bağırsak nekrozunun tespit edildiği toplam 21 strangüle bağırsak obstrüksiyonlu hastada yapılmıştır. Nekroz gelişmiş olan hastaların hepsinde serum İFABP düzeyleri yüksek iken, nekroz tespit edilmemiş 18 vakanın 3 tanesinde serum İFABP düzeyleri yüksek tespit edilmiştir (Cronk DR. ve ark. 2006). Bir meta analizde, İFABP ile ilgili serum İFABP düzeylerinin intestinal iskemi tanısındaki sensitivitesi %72 (%51–88) ve spesifisitesi %73 (%62–83) olarak bildirilmiştir (Evennett NJ. ve ark. 2009). Dündar ve ark.’nın çalışmasında serum İFABP düzeylerinde; kontrol, sham ve iskemi grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yine, iskemi grubunda 0, 1, 3 ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmemiştir (Dündar ZD. 2010).

Lp-PLA2 birçok alanda araştırılıp üzerine çalışma yapılmış bir biyobelirteçtir. Bunlar arasında oksidatif stres, inflamasyon, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, Alzheimer, TİA (Delgado P. ve ark. 2012), serebrovasküler olaylar (Kakkos SK. ve ark. 2012), pulmoner alerjik hastalıklar, HIV infekte hastalar, preterm infantlarda intrakranial kanama (Zhang Q ve ark. 2012), hipertansif hastalar, SAK, non-small cell akciğer kanseri(Lo FY. ve ark. 2012), Afrika Dengue hastaları (Restrepo BN. ve ark. 2011), hemodiyaliz hastaları, DM’ li hastalar, immun yanıtta, multiple skleroz da (Sternberg Z. ve ark. 2012), polikistik over sendromunda (Fan P. ve ark. 2012), sistemik sklerozda,( Yanaba K. ve ark. 2012), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında(Colak Y. ve ark. 2012), yüksek grade li unstabil plaklı karotis stenozu (Sarlon-Bartoli G. ve ark. 2012), metabolik sendrom da (Chae JS. ve ark. 2011) yer almaktadır.

Yaptığımız literatür araştırmasında AMİ’de Lp-PLA2 çalışmasına rastlanmamıştır. Daha çok oksidatif stres, ateroskleroz ve inflamasyon ile ilgili hastalıklarda çalışılmış olmasına rağmen AMİ’ de sonuçta oksidatif stres ve inflamasyonun yoğun şekilde yaşandığı bir hastalık olmasından dolayı literatürde çalışılmadığından AMİ ile Lp-PLA2 arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla bu çalışma tasarlanmıştır.

Lp-PLA2’nın plak inflamasyonunda ve rüptür-eğilimli plak oluşumunda spesifik bir biyomarker olduğu düşünülüyor. Geleneksel risk faktörleri, lipid ölçümleri ve vasküler

görüntüleme teknikleri arterial duvarda iskemik atak oluşma riskini direk olarak gösterememektedirler.

Lp-PLA2 vasküler inflamasyon endotelial disfonksiyon ve rüptür eğilimli plak oluşumunda artma ile karakterize olan aterosklerotik hastalık aktivitesi yüksek hastaları göstermede ek bilgi sağlayabilir. Lp-PLA2 makrofaj zengin aterosklerotik lezyonlarda üretilip, eksprese edilmektedir. İlerlemiş koroner lezyonlarda oldukça fazla oranda upregüle edilmektedir. FDA; koroner kalp hastalığı ve inmede uzun dönem prognostik risk açısından Lp-PLA2 kullanımını onaylamıştır. (Gorelick PB. 2008)

Lp-PLA2 ölçümü, yüksek riskli vasküler inflamasyonu bulunan hastaları daha iyi tanımlamak için tavsiye edilmektedir. Lp-PLA2'nin plazma düzeylerinde görülen çok az bir artış bile plak inflamasyonu ve endotel disfonksiyonunun varlığını gösterebilmektedir (Ünal T. 2010).

Lp-PLA2'nin ateroskleroz ile yakından ilişkili olup aterogenez mekanizmasında rol aldığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, bu ürünlerin proinflamatuvar etki gösterdiğini ve bu nedenle Lp-PLA2'nin ateroskleroz için önceden haber veren yeni bir belirteç olarak yerini almasını destekler.

Lp-PLA2 enzimin biyolojik varyasyonu düşüktür ve KAH ile birlikte romatoid artrit, osteoartrit, kronik bronşit ve sinüziti bulunan hastalarda kan düzeylerinin yükselmediği görülmüştür. Oysa hsCRP'de bu tip bir özgülük bulunmamaktadır (Cederholm A. ve ark. 2004 ).

Atherosclerosis risk in communities (ARIC) çalışmasında, orta yaş amerikan kadın ve erkeklerden koroner arter hastalığı gelişenlerde, Lp-PLA2 düzeylerinde yükseklik bulunmuştur (Christie M Ballantyne. ve ark. 2004 ).

Bir çalışmada cinsiyete göre erkeklerde Lp-PLA2 düzeyi ve kadınlarda LDL düzeyi daha yüksek bulunmakla beraber bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Aile öyküsü bulunan hastalarda Lp-PLA2 düzeyleri yüksekmiş gibi görünmesine rağmen, aile öyküsü bulunmayan hastalara göre anlamlı bir istatistiksel fark bulunmadı. LDL-kolesterol düzeyi 130 mg/dl'nin üzerinde bulunan hastalarda, Lp-PLA2 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grubunda, açlık kan şekeri ile Lp-PLA2 düzeyi arasında pozitif bağlantı bulundu (Ünal T. 2010).

GUSTO IV ve FRISC II çalışmalarında, akut koroner sendromlu hastalar 1 yıl boyunca takip edildiklerinde, Lp-PLA2 kütlesi en yüksek 1/3'lük grup ile en düşük 1/3'lük

grup arasında ölüm oranları açısından bir fark gözlenmemiş; Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE-IT TIMI) çalışmasında, ortalama 24 ay izlemde Lp-PLA2 aktivitesi yüksek olan ¼'lük grupta, majör kardiyak iskemik vakaların artışı ile Lp-PLA2 arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur (O'Donoghue M. 2006).

Bir makalede “Lp-PLA2 enzim aktivitesinin, enzim kütlesine göre lipid belirteçleri ile daha güçlü ilişkide olması ve ayrıca lipoprotein sınıfları arasında enzimin dağılımının farklı olması, Lp-PLA2 ölçümünde aktivite mi yoksa kütle mi ölçülmesi gereği tartışmalarını da beraberinde getirmektedir” der (Caslake MJ. ve ark. 2000). Ancak başka bir makalede “Lp-PLA2 ölçümleri ne kitleyi ne de aktiviteyi ölçer ve çalışmalarda hangi ölçümün kullanıldığı ile ilgili çok az birliktelik vardır. Eğer darapladib gibi oral inhibitörleri kullanarak Lp-PLA2'yi azaltma stratejilerinin, strok ve kardiyovasküler risk azalmasında faydalı olduğu kanıtlanır ise kütle ve aktivite kitlerinin standartizasyonunun gerçekleşmesi kritik olacaktır” demektedir.( Saenger AK. Ve ark. 2010).

Tsimikas ve arkadaşları, Lp-PLA2 aktivitesi ile KAH ve inme/geçici iskemik atak riski arasındaki ilişkide anlamlı bir artış bulmuşlardır (Tsimikas S. ve ark. 2009).

Yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği bulunan 646 hastada Lp-PLA2 kütle düzeyi ile artmış ölüm riski ilişkili bulunmuş ve 80 yaşından küçük gupta, Lp-PLA2'nin sağ kalımı önemli bir şekilde etkilediği rapor edilmiştir (MacPhee CH. ve ark. 1999 (a)).

Erken ve geç dönem plakların bütününde Lp-PLA2'ye karşı bir monoklonal antikor kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmalar Lp-PLA2'lerin makrofajlarla bir arada lokalize olduğunu ve özellikle de nekrozlu bölge ve çevresinde yerleştiğini doğrulamıştır (Kolodgie FD. ve ark. 2004.) bu da bize AMİ' de bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Sistemik lupus eritomatozuslu hastaları kapsayan bir çalışmada da kardiyovasküler hastalığı da olanlarda artmış Lp-PLA2 aktivitesi görülürken, kardiyovasküler hastalığı olmayan lupuslu hastalarda Lp-PLA2 aktivitesi düşük bulunmuştur (Cederholm A. ve ark. 2004).

Artmış Lp-PLA2 seviyelerinin kardiyovasküler olayları tespit ettiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Lp-PLA2 ile iskemik inme arasında da ilişki tespit edilmiş olup, Lp-PLA2'nin iskemik inme için de bağımsız bir belirleyici olduğu açıklanmıştır (Gorelick PB. 2008 ).

Yapılan başka bir çalışmada Lp-PLA2'nin en yüksek seviyeleri makrovasküler komplikasyonu olan hemodiyaliz hastalarında tespit edilmiştir. Bu durum, Lp-PLA2'nin aterosklerozun risk faktörü olması ile uyumludur. Makrovasküler komplikasyonu olan hemodiyaliz hastalarının Lp-PLA2 düzeyleri diyabetik nefropati gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Korkmaz Tektaş A. 2010). Oksidatif hasarın çeşitli sebepleri vardır. Antioksidan sistemde zayıflık, endotel disfonksiyonu, dislipidemi, artmış protein modifikasyonu, hemodiyaliz işlemi bunlardan birkaçıdır. Oksidatif durum, lipoproteinlerin oksidasyonuna yol açarak aterosklerozun patogenezindeki temel faktörü oluşturur. AMİ'de de benzer mekanizmalar olduğundan çalışmamızda Lp-PLA2 seviyeleri iskemi grubunda yüksek ve anlamlı bulunmuştur.

Lp-PLA2'nin ürünü olan LPC'nin de NO'yu azalttığı ve endotel disfonksiyonu yansıttığı bilinmektedir (Lavi S. ve ark. 2007). Lourida ve ark. (Lourida ES. ve ark. 2007) erken tanı alan Romatoid Artrit olgularında Ox-LDL'ye karşı antikor titrelerinde artışa paralel olarak Lp-PLA2 aktivitesinin anlamlı olarak düştüğünü göstermişler ve bunun inflamasyona bağlı gelişen enzim salgılanmasında azalma ile açıklamışlardır. Tselepis ve ark. (Tselepis AD. ve ark. 1999) da juvenil RA olgularında bu enzim aktivitesinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu durum literatürde bulunan nadir Lp-PLA2 seviye düşüklüğü çalışmalarıdır.

Gong ve ark.'nın (Gong HP. ve ark. 2011) yapmış olduğu çalışmada, karotis arterde aterom plağı olan hastalarda Lp-PLA2 aktivitesi aterom plağı olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır.

Bir çalışmada SAK sonrası semptomatik vasospazmı olan ve olmayan hastalar arasında serebrospinal sıvıda lipit peroksidasyonunun biyobelirteci olarak PAF-AH karşılaştırılmış ve SAK sonrası semptomatik vasospazmı olan hastalarda değerleri daha yüksek bulunmuştur. (Hirashima Y. ve ark. 2012).

İnflamasyon ve oksidatif stresin kalp yetmezliğinde olduğu gerçeği ile oluşturulan bir çalışmada LpPLA2, ejeksiyon fraksiyon oranları düştükçe Lp-PLA2 oranlarının arttığı tesbit edilmiş ve bu vasküler inflamasyona bağlanmıştır. (Moldoveanu E. ve ark. 2011)

Literatürde gördüğümüz sadece birtane intestinal iskemi reperfüzyon çalışması mevcuttu. Bu çalışmada, sıçanlara SMA oklüzyonu ile iskemi daha sonra reperfüzyon yapılmıştır. Bronkoalveoler lavaj sıvısı elde edilerek ve fosfolipaz A2 ve PAF-AH ölçülmüştür. Reperfüzyonun 4. saatinden sonra sham grubu ile karşılaştırıldığında exitus

olan grup da fosfolipaz A2 ve PAF-AH artmıştır. Bu akut solunum sıkıntısı sendromu sonucu inflamatuvar reaksiyon alevlenmesi ve oksidatif stres ile açıklanmıştır (Kostopanagiotou G. ve ark. 2008).

Bizim çalışmamızda kontrol ve sham grubunda zaman ile Lp-PLA2 seviyelerinde herhangi bir artış olmadığını ancak iskemi oluşturulan grupta 0. saat ile 1. saat arasında herhangi bir anlamlılık olmamasına rağmen 0. saat ile 3. ve 6. saat arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme oldu. Bu da bize iskemide, inflamatuvar bir süreç sonunda Lp-PLA2 'nin yükseldiğini gösteriyor.

Bütün bu çalışmalar bize gösteriyor ki Lp-PLA2 geniş bir araştırıcı kitlesi tarafından önemsenmiş, çok örnekli ve uzun süreli araştırmalara konu olmuştur. Araştırma verileri genel olarak değerlendirildiğinde, çoğunlukla Lp-PLA2 düzeyinin yüksekliği ile ateroskleroz arasında bir ilinti olabileceği görüşü hakimdir.

Günümüzde koroner arter hastalıkları dünya genelinde en önemli mortalite nedenlerinden biri olup kronik, dejeneratif, ilerleyici ve multifaktöriyel bir hastalık süreci olan ateroskleroz ile karakterizedir. Risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimiyle gösterdiği korelasyonu açıklamaya yönelik ileri sürülen hipotezlerin ortak yönü; LDL ve inflamasyonun merkezi rol oynadığı yönündedir. Yaygın olarak araştırılan oksidatif modifikasyon hipotezi ile ilgili çalışmalar Ox-LDL ve diğer okside olmuş lipidler ile bunların oksidasyon ürünlerinin çeşitli proinflamatuvar, proimmün reaksiyonlar ve sitotoksik mekanizmalarla ateroskleroz gelişimini indüklediğini göstermiştir (Roland S. ve ark. 2004).

Literatür taramasında AMİ'de Ox-LDL belirteci ile ilgili herhangi bir araştırma veya çalışma bulamadık. Hâlbuki mezenterik iskeminde patogenezinde proinflamatur, sitotoksik mekanizmalarla ateroskleroz geliştiğinden ve daha önce literatürde böyle bir çalışmaya rastlanılmadığından çalışmamız planlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalarında Ox-LDL ve LDL kolesterol düzeylerini kontrollere göre anlamlı derecede yüksek, HDL kolesterol düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur (Toshima S. ve ark. 2000, Suzuki T. ve ark. 2002, Rosin BL. 2007).

Ehara ve ark (Ehara S. ve ark. 2002 ), akut Mİ geçiren kişilerde plazma Ox-LDL seviyelerini sağlıklı kontrollere göre belirgin bir biçimde yüksek bulmuşlardır.

Stabil ve anstabil anjinalı hasta ve sağlıklı kontrollerde Ox- LDL düzeylerinin ölçüldüğü ve koroner arter hastalığı şiddetiyle korelasyonlarının incelendiği çalışmada, Ox-



LDL düzeyleri anstabil anjinalı hastalarda, stabil anjinalı hasta ve kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada anjiyografik kompleks lezyonları olan hastalarda daha yüksek Ox-LDL düzeyleri gözlenmiştir (Anselmi M. ve ark. 2006). Shimada ve ark (Shimada K. ve ark. 2004), kardiyak ölüm, nonfatal Mİ ve koroner arter bypass grefti gibi kardiyak olaylarda Ox-LDL düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Bütün bu bulgular, LDL oksidasyonunun KAH'ın patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermektedir.

Ox-LDL düzeyleri aktif Romatoid Artrit olgularında SLE ve sağlıklı insanlara göre yüksek saptanmıştır (Kim SH. ve ark. 2004, Vuilleumier N. ve ark. 2010).

Akut koroner sendromlu (Mİ ve anstabil anjina gibi) hastalarda stabil anjinalı hastalardan daha yüksek Ox-LDL düzeylerinin gözlenmesi, plazma Ox-LDL düzeylerinin koroner stenozun şiddetiyle korele olduğunu destekler niteliktedir. Huang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Mİ'lı hastalarda Ox-LDL düzeylerinin kontrollerden 6 kat yüksek olduğunu gözlemlediler (Huang H. ve ark. 2008).

Kardiyovasküler risk faktörlerinin hepsi olmasa bile büyük bir çoğunluğu damar duvarında oksidatif strese yol açmaktadır. İlerlemiş lezyon oluşumundan önce, LDL subendotelyal boşluktan geçerken oksidize olmaktadır ve aterosklerozun en erken ortaya çıkan özelliklerinden birisi olan endotelyal disfonksiyonun ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar Ox-LDL'nin endotelyal hücre toksisitesine ve vazokonstriksiyona yol açtığını göstermiştir. (Nishi K. ve ark. 2002, Navab M. ve ark. 2004). AMİ'de de aynı mekanizmalarla endotel disfonksiyonu gelişmekte olup Ox-LDL'nin etkileri ortaya çıkabilmektedir.

Akut serebral infarktüsülü hastaların plazma Ox-LDL seviyelerinde artış gözlenmiştir (Miyazaki H. ve ark. 2000). Vasküler hastalıklara ek olarak lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) eksikliği olan, hemodiyaliz tedavisi alan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında ve karotid aterosklerozlu hastalarda Ox-LDL seviyelerinde artma tespit edilmiştir (Nishi K. ve ark. 2002, Itabe H.ve ark. 1996, Tsimikas S. ve ark. 2003).

Başka bir çalışmada diyaliz hastalarının sürekli bir oksidatif stres altında olmalarından dolayı diyalize giren hastalarda Ox-LDL ve Ox-LDL/LDL oranını oksidatif stres belirteçlerinden ziyade lipoprotein anormalliklerinin bir belirteci olarak görüldüğünü bildirmişlerdir (Pawlak K. ve ark. 2013).

Yapılan bir çalışmada Ox-LDL' nin radyasyona bağlı endotelial-mezenkimal transizyonu hızlandırdığı ve sonuçta radyasyona bağlı ateroskleroz geliştiği belirtilmiştir (Kim M. ve ark. 2013).

Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (Weinbrenner ve ark 2003). AMİ'li hastalarında etyolojilerinde çoğunlukla ateroskleroz, inflamasyon ve oksidatif stres olmasından dolayı deneysel yaptığımız çalışmamızda Ox-LDL'nin plazma seviyelerini ölçtük. Kontrol grubu serum Ox-LDL ölçümlerinde 0. saat ile 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sham grubu serum Ox-LDL ölçümlerinde 0. saat, 1. saat, 3. saat ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0.05$ ) ancak 0. saatteki değer en yüksek 1. 3. ve 6. saatteki değerler daha düşüktü. Bu ateroskleroz, inflamatuvar süreç, oksidatif stres altındaki benzer hastalık grubunda çalışılan literatür bilgisi ile uyumsuzdu. Ox-LDL'nin subendotelial alanda ancak küçük bir fraksiyonunun dolaşıma katılması, ayrıca Kupfer hücreleri, enzimler ve immünolojik sistemlerin okside LDL'nin sirkülasyondan uzaklaşması için birlikte çalışması, plazmanın yüksek oranda antioksidan içermesi nedeniyle Sham grubumuzda yeterli oksidatif stres ve buna bağlı olarak inflamatuvar bir sürecin yeterli gelişmediği ile açıklanabilir. Belkide üretilen Ox-LDL'lerin yoğunluğunun fazla olmaması nedeniyle yukardaki anti-oksidan sistem tarafından üstesinden gelinebildi. Subendotelial alandan sirkülasyona geçebilmesi için belkide kısa zamanda daha yoğun bir inflamasyon gerekebilirdi, çünkü iskemi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha yoğun bir inflamasyon olmasından dolayı Ox-LDL seviyeleri plazmada zaman ile yükselme gösterdi.

İskemi grubunda Ox-LDL düzeyleri 0. saate göre 1, 3 ve 6. saatlerde yükselme gösterdi ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadı. Ox-LDL düzeylerinin iskemi grubunda zaman ile sürekli yükselmesi benzer patogenezi olan hastalıklar ile uyumlu idi.

C-reaktif protein karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır, günümüzdeki çalışmalar ateroskleroza aktif rol aldığını göstermiştir. Aterosklerotik plağın ilk evrelerinde Ox-LDL'ye bağlanmış şekilde tespit edilen CRP, arter duvarına lökosit birikimini uyararak plak rüptürünü kolaylaştırmaktadır.

CRP, hastalık aktivitesinin belirlenmesi, infeksiyonların tanı ve tedavisi, inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilir. CRP seviyeleri, koroner olaylara ek olarak serebrovasküler hastalıklar, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalıkları ile de

yakın ilişkilidir (Yudkin JS. ve ark. 2000). CRP'nin aterotromboz patogenezinin katılarak iskemik hasarı büyüttüğü düşünülmektedir (Kılıçturgay K. 2003).

CRP'nin işlevleri arasında kompleman aktivasyonunu arttırması, NO sentezi ve NOS enziminin aktivitesinin azaltılması, hücrel adezyon moleküllerinin üretimini artırması ve son olarak da LDL kolesterolün direkt olarak oksidasyonunu arttırmasıdır. CRP'nin bu nitelikleri ile aterotromboz patogenezinin katılarak iskemik hasarı büyüttüğü düşünülmektedir (Kılıçturgay K. 2003).

Özellikle kardiyovasküler hastalıklarda CRP çok araştırılmış olup ateroskleroz ile uyumlu çok fazla çalışma yayınlanmıştır.

Diyalize giren hastalarda bir çalışmada yüksek CRP'nin artmış inflamasyon markeri olarak proinflamatuvar bir sitokin olduğu ve diyalize giren popülasyonda mortalite göstergesi olduğu belirtilmiştir (Zoccali C. ve ark. 2000).

CRP'nin intestinal iskemide belirteç olarak kullanıldığı deneysel bir çalışmada bakteriyel translokasyon olan ratlarda CRP'nin daha çok arttığı tespit edilmiştir (Çevikel MH. ve ark. 2004).

Başka bir çalışmada CRP konsantrasyonlarının akut yoğun enfeksiyonda doku hasarı ya da inflamasyonun ciddiyeti ile paralel olarak arttığı tesbit edildi (Johnson HL. ve ark. 1999).

Domuzlarda yapılan mezenter iskemi modeli bir çalışmada total mikroflora ve bakteriyel translokasyon artışı CRP artışı ile uyumlu bulundu (Meddah AT. ve ark. 2001).

Willet ve ark. endotoksinemili akut invajinasyonlu çocukların tanısında CRP yüksekliğini bildirdiler ve bu CRP yüksekliği hastalığın ciddiyeti ile korele idi (Willets IE. ve ark. 2001).

Bütün bunlar göz önüne alındığında bizim yaptığımız çalışmada da mezenter iskemisi oluşturulan tavşanlarda zaman geçtikçe sham ve iskemi grubunda CRP artışını tesbit ettik. Ancak iskemi grubunda artış daha fazla ve anlamlı idi. Ayrıca Lp-PLA2 ile CRP arasında bir korelasyon mevcut idi, her ikisinde iskemi grubunda zamana bağlı olarak artış gösterdiler. Buda iskemik hadiselerde bakteriyel translokasyon ve/veya inflamatuvar süreç başladığında Lp-PLA2'nin CRP ile beraber arttığını göstermektedir.

İL-6 birçok uyarıcı ile mononükleer fagositlerden salınan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- $\alpha$  ile IL-6'nın sistemik salgılanması septik şok ve ölümcül sonuçlarla

ilişkilidir. Bir çalışmada, intestinal iskemi sonrası TNF- $\alpha$  ve İL-6 düzeylerinin sürekli arttığı ve bu sitokinlerin Kuppfer hücrelerinden salgılandığı bildirilmiştir (Towfigh S. ve ark. 2000).

Kan İL-6 düzeylerinin AMİ'de görülen artışı tanı koydurmaktan çok sistemik cevabın iskeminin erken evrelerinden itibaren başladığını göstermek ve hastaların klinik durumlarını değerlendirmek için değerlidir.

Hemorajik şok ile intestinal iskeminin karşılaştırıldığı başka bir deneysel çalışmada, bakteriyel translokasyon ve kan sitokin düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamış ve İL-6 düzeylerinin SMA oklüzyonundan sonra 3. saatte pik yaptığı bildirilmiştir (Grotz MR. ve ark. 1995). AMİ'de bakteriyel translokasyonun yaklaşık 6. saatte başladığı düşünülürse, çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarla kaskadı başlatan olayların bakteriyel translokasyondan çok önce başladığı söylenebilir.

Ayrıca yapılan intestinal iskemi/reperfüzyon çalışmalarında, iskemi kaynağının ortadan kaldırılmasından sonra hasarlı bölgenin perfüzyonunun yeniden sağlanmasıyla, çok sayıda sitokinin kana karışarak sistemik inflamatuvar cevabı daha kötü hale getirdiği tespit edilmiştir (Lammers KM. ve ark. 2003, Pierro A. ve ark. 2004, Matthijsen RA. ve ark. 2009). Sistemik cevapları en aza indirmeye yönelik müdahalelerle ilgili çalışmalar da en az emboliyi ortadan kaldırmak kadar önemlidir. Bu yüzden AMİ ile ilgili çalışmalar erken tanı ve reperfüzyon hasarını en aza indirme konularına odaklanmıştır (Lammers KM. ve ark. 2003, Spanos CP. ve ark. 2007, Yao JH. ve ark. 2009).

Literatürle uyumlu olarak bizim deneysel çalışmamızda da, İL-6 düzeyleri SMA'nın bağlanması sonrası ilk 1 saatte kanda artmaya başlamış ve iskemi süresince de giderek artmaya devam etmiştir. İlaveten İL-6 seviyelerinin zamanla Lp-PLA2 ile uyumlu bir şekilde arttığı tesbit edilmiştir.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

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

AMİ'nin erken tanısına yardımcı olabileceğini düşündüğümüz bazı inflamatuvar belirteçlerin, AMİ'nin erken dönemlerinde düzeylerini araştırdığımız bu deneysel çalışmada, iskemi grubunda serum Lp-PLA2 düzeyleri 1. saatte artmaya başladı. İskemi grubunda zaman arttıkça Lp-PLA2 seviyesi arttı ve 6. saatte en yüksek seviyeye ulaştı. AMİ'nin semptomları silik ve tanısı güç olduğundan arada kalınan vakalarda erken safhalarda Lp-PLA2'nin serum düzeylerinin takibinin faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Lp-PLA2'nin zaman ile artışını CRP ve İL-6 artışı ile korele bulduk. Buna göre Lp-PLA2'nin AMİ erken tanısında yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Periferik kanda çalışılabilme kolaylığı nedeniyle AMİ tanısında gelecek vaat eden bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Ancak yaptığımız çalışma deneysel olup kısıtlı sayıda vaka olduğundan daha çok vakanın olduğu klinik araştırmalar ile teyit edilmesi gerekmektedir.

Ox-LDL, iskemi grubunda 0. saat ile 1,3 ve 6. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen serum düzeyleri artış gösterdiğinden dolayı Ox-LDL'nin AMİ tanısında yararı olabileceğini düşünüyoruz. Elde ettiğimiz sonuçlar ile Ox-LDL düzeylerinin AMİ erken tanısında yeri yoktur diyebilmek için yetersizdir ve deneysel çalışmamız kısıtlı sayıda denek ile yapıldığından daha çok vakanın olduğu klinik çalışmalarla test edilmelidir. Ancak yine Ox-LDL'nin birçok aterosklerotik hastalıkta artması nedeniyle bu hastalıkların beraber olabilme ihtimalinden dolayı daha geniş çalışmalara ihtiyaç var.

CRP ve İL-6, iskemi süresi uzadıkça serum düzeyleri ilk saatten itibaren anlamlı bir şekilde arttı ve deneysel çalışmamızın en üst sınırı olan 6. saatte en yüksek serum seviyesine ulaştı. Bu da bize AMİ şüphelendiğimiz hastalarda CRP ve İL-6 kan düzeylerinin takibinin faydalı olacağını gösteriyor.

Ancak özellikle Lp-PLA2 ve Ox-LDL ile ilgili olarak daha fazla denekli çalışmalar ve daha uzun süreli, daha erken ve sık aralıklarla yapılan ölçümler yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca bu iki biyobelirtecin AMİ'deki kan düzeylerinin erken ve geç zamandaki seyirlerinin saptanması ve kanda ne kadar yüksek düzeyde kaldıklarının saptanmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR:

- Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass surgery. *World Gastroenterol* 2008;14(35):5361–70.
- 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
- Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Björck M: Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients. *Ann Surg* 2005; 241: 516–522.
- Agaoglu N, Turkyilmaz S, Ovali E, Uçar F, Agaoglu C. Prevalence of prothrombotic abnormalities in patients with acute mesenteric ischemia. *World J Surg* 2005;29:1135–8.
- Akaydın M, İpek T, Sup. Mez. A. Ligasyonuna bağlı Mwz. İskemi, biyokimyasal tanısı. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi*, 2. Baskı 1994:105–109
- Akkus I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı. Konya: Mimoza Yayıncılık; 1995. p.70,102–4.
- American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology*. 2000;118:951–953
- American Gastroenterology Association. Technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000;118:954–68.
- Amir L, Joseph P, Mc Connell. Lp-PLA2: A risk marker or a risk factor? 2008; 101: 11F-22F
- Anderson JL. Lp-PLA2: An Independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention *Am. J. Cardiol.*2008 101: 23F-33F.
- Andrew Zalewski, Jeanette J. Nelson, Lısa Hegg, Colin MacPee. Lp-PLA2; a New kid on the block. *Clinical chemistry*. 2006; 52: 9,1645–1650
- Anna-Maria Kampoli, Dimitris Tousoulis, Charalambos Antoniades, Gerasimos Siasos and Christodoulos Stefanadis. Biomarkers of premature atherosclerosis. *Trends in molecular medicine*. 2009; 15: 7.
- Anselmi M, Garbin U, Agostoni P, Fusaro M, Pasini AF, Nava C, Keta D, Turri M, Zardini P, Vassanelli C, Cascio VL, Cominacini L. Plasma levels of oxidized-low-density lipoproteins are higher in patients with unstable angino and correlated with angiographic coronary complex plaques. *Atherosclerosis* 2006; 185 :114-120
- Antico E, Paci E, Crosta F, Maniscalco L, De Bernardinis S, Candelari R. Acute embolic superior mesenteric artery ischemia by embolism: a case treated with fibrinolysis and endoarterial aspiration of embolic material. *Radiol Med* 2001;102:293–5.
- Aslan A, Temiz M, Semerci E, Özkan OV. Acute Mesenteric Ischemia: Clinical Experience *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009;8 (4). *JAEM* 2009.
- Aslan D. Akut faz proteinleri. Editör: Onat T, Emerk K, Y.süzmen E. *İnsan Biyokimyası*. Ankara palme yayıncılık.2002; 173–178.
- Ay M, Gürbilek M, Vatansev H. Akut faz proteinleri. *Anadolu ofset. Genel Tıp Dergisi*.1998; 8: 125–132.

- Aydin 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.
- Ayten R, Doğru O, Camci C, Aygen E, Cetinkaya Z, Akbulut H, Predictive Value of Procalcitonin for the Diagnosis of Bowel Strangulation *World J. Surg.* 2005;29:187–189
- 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
- Barath, P., Fishbein, M. C., Cao, J., Berenson, J., Helfant, R. H., & Forrester, J. S. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 297–302.
- Bartnicke BJ, Balfe DM. CT appearance of intestinal ischemia and intramural hemorrhage. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 845–860.
- Baykal Y, Tüzün A, Kocabalkan F. Aterosklerozun Patogenezi Türkiye Klinikleri *J Med Sci* 1998;18:360–368.
- Berliner JA, Territo MC, Sevanian A, Ramin S, Kim JA, Bamshad B et al. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 1990; 85: 1260–1266.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrences in stability. *Circulation* 1999; 99: 855–860.
- 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.
- Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:275–88.
- Bostrom MA, Boyanovsky BB, Jordan CT, Wadsworth MP, Taajes DJ de Beer RC, Webb NR. Group V secretory phospholipase A2 promotes atherosclerosis: evidence from genetically altered mice. *Atheroscler. thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 600- 606.
- Bousiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:319–26.
- Bradbury AW, Brittenden J, McBride K, Ruckley CV. Mesenteric ischaemia: a multidisciplinary approach. *Br J Surg* 1995;82:1446–59.
- Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000;118:954.
- Brewer HB, Gregg RE, Hoeg JM, Fojo SS: Apoproteins and lipoproteins in Human Plasma: an overview. *Clin Chem* 1988; 34(8): B4-B8
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34–47
- Burcher K, Leiser R, Tieman U, Pfarrer C. Platelet-activating factor receptor (PAF-R) and acetylhydrolase (PAF-AH) are co-expressed in immature bovine trophoblast giant cell throughout gestation but not at parturition. *Prostaglandins other lipid mediat.* 2006; 79: 74–83.

- Burke JE, Dennis EA. Phospholipase A2 biochemistry *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2009; 23: 49–59.
- Byambaa Enkhmaa, Erdembileg Anuurad, Wei Zhang, Thomas A Pearson, Lars Beglund. Association of Lp-PLA2 activity with allele-specific Lp(a) levels in a bi-ethnic population. *Atherosclerosis.* 2010; doi: 10.1016/J
- Cameron John L. (Çeviri: S. Ergüney, Y. Çiçek). *Güncel Cerrahi Tedavi.* İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2001:151–4.
- Calabro P, Willerson JT, Yeh ETH. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cell. *Circulation* 2003;108:1930–932.
- 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
- Carr AC, McCall MR, Frci B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1716–1723.
- Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2000; 150: 413–419
- Caslake, MJ, J Cooney, E Murray, D Bedford, M. Lp-PLA2 risk factor for coronary vascular disease in the elderly. *Proceedings from the XIV Internationals symp. On Atheroscl.* 2006 june; 18–22, page 484.
- Caslake MJ, Packard CJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a biomarker for coronary disease and stroke. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2:529–535.
- Cederholm A, Svenungsson E. PAH-AH and other novel risk and protective factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Reum.* 2004; 50: 2869–2876.
- Cerqueira NF, Hussni CA, Yoshida WB. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. *Acta Cir Bras* 2005;20:336–43.
- Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation.* 2003; 108:2317–22.
- Chae JS, Kim OY, Paik JK, Kang R, Seo WJ, Jeong TS, Sweeney G, Lee SH, Lee JH. Association of Lp-PLA(2) activity and LDL size with interleukin-6, an inflammatory cytokine and oxidized LDL, a marker of oxidative stress, in women with metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2011 Oct;218(2):499–506. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.036. Epub 2011 Jun 24.
- Chang JB, Stein TA. Mesenteric ischemia: acute and chronic. *Ann Vasc Surg* 2003;17:323–8.
- Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management of mesenteric ischemia. *World Gastroenterol* 2006;12(20):3242–7.



- Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *European Heart J* 1998;19 (Suppl A):24–30.
- Chen M, Masaki T, Sawamura T. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Pharmacol Ther.* 2002;95(1):89–100.
- Chien-Hua L, Jyh-Cherng Y, Huan-Fa H, Hung-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.
- Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970;101(4):478–83.
- Clark RA, Gallant TE. Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:555
- Cleveland TJ, Nawaz S, Gaines PA. Mesenteric arterial ischemia: diagnosis and therapeutic options. *Vasc Med* 2002;12:3243–7.
- Cognet F, Salem DB, Dransart M, Cercueil JP, Weiller M, Tatou E, et al. Chronic mesenteric ischemia: Imaging and percutaneous treatment. *RadioGraphics* 2002;22:863–79.
- Colak Y, Senates E, Ozturk O, Doganay HL, Coskunpinar E, Oltulu YM, Eren A, Sahin O, Ozkanli S, Enc FY, Ulasoglu C, Tuncer I. Association of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 level with nonalcoholic fatty liver disease. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012 Apr;10(2):103–9. doi: 10.1089/met.2011.0111. Epub 2011 Nov 23.
- Colin H Macphee. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Current Opinion in Pharmacology.* 2001 April; 1: 2, 121–12.
- Coller BS. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality: is it time to intervene? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:658–70.
- Christie M Ballantyne, Ron C Hoogeveen, Heejung Bang, Josef Coresh, Aaron R Folsom, Gerardo Heiss, A. Richey Sharrett. Lp-PLA2, hs CRP and risk for incident heart disease in middle aged men and women in the ARIC study. 2004; 109: 837–842.
- Cronk DR, Houseworth TP, Cuadrado DG, Herbert GS, McNutt PM, Azarow KS. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction. *Curr Surg* 2006;63(5):322–5.
- Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5134–8.
- Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd ILL, Sakinen PA, Tracy P. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the postmenopausal estrogen/progestin intervention (PEPI) STUDY. *Circulation* 1999; 100: 717–722.

- Çevikel MH., Özgün H., Boylu Ş., Demirkıran AE., Aydın N., Sarı C., Erkuş M. C-Reactive Protein May Be A Marker Of Bacterial Translocation In Experimental Intestinal Obstruction *Anz J. Surg.* 2004;74: 900–904.
- Dada N, Kim NW, Wolfert RL. Lp-PLA2: an emerging biomarker of coronary heart Disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2002;2(1):17–22
- Dallit Mannheim, Joerg Herrmann, Daniele Versari, Mario Gössl, Fredric B Meyer, Joseph P McConnell, Lilach O Lerman, Amir Lerman. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic plaques. *Stroke.* 2008; 39: 1448–1455.
- 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
- Demirpolat G, Oran I, Tamsel S, Parildar M, Memis A. Acute mesenteric ischemia: endovascular therapy. *Abdom Imaging* 2007;32:299–303.
- Demokritos C Tsoukatos, Isabelle Brochériou, Vassilios Moussis, Christina P Panopoulou, Elena D Christofidou, Stamatis Koussissis, Socratis Sismanidis, Ewa Nino, Stavros Siminelakis. PAF-AH and transacetylase activities in human aorta and mammary artery. *J. Lipid Res.* 2008.
- Delgado P, Chacón P, Penalba A, Pelegri D, García-Berrocso T, Giralt D, Santamarina E, Ribó M, Maisterra O, Alvarez-Sabín J, Rosell A, Montaner J. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) activity is associated with large-artery atherosclerotic etiology and recurrent stroke in TIA patients. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(2):150–8. doi: 10.1159/000334193. Epub 2011 Dec 14.
- Dirican M. LDL oksidasyonu ve aterosklerozla ilişkisi. *Biyokimya Dergisi* 1999;1(24):41–48.
- Dilege Ş. Mezenter Damar Hastalıkları. Kalaycı G (Editör). Genel Cerrahi’de. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002;883–93.
- Dündar ZD. İntestinal İskeminin Tanısında Spesifik Belirteçlerin Rolü Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Anabilim Dalı Başkanı, Uzmanlık Tezi, Konya, 2010.
- 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.
- Dominici R, Luraschi P, Franzini C. Measurement of C-reactive protein: Two High Sensitivity methods compared. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2004; 18: 280–284.
- Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 2000; 32(4): 274–278.
- Ecmel Onur Ö, Erden Ünlüer E, Denizbaşı A, Güneysel Ö, Karın ağrısı ile Acil Servis’e başvuran hastalarda akut cerrahi batın belirlenmesinde interlökin 6 ve tümör nekroz faktör alfa’nın rolü, *Marmara Medical Journal* 2009;22(2);097–103.
- Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Matsuo T, Ogami M, et al. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery diseases, *Journal of Diabetes and Its Complications,* 2002;16:60–64.
- Erden İ. Gövde Manyetik Rezonans. Manyetik rezonans derneği. Ankara, 2005;57: 138.

- Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Windsor JA. Systematic review and pooled estimates for diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg* 2009;33:1374–83.
- Fan P, Liu H, Wang Y, Zhang F, Bai H. Apolipoprotein E-containing HDL-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activities and malondialdehyde concentrations in patients with PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2012 Feb;24(2):197–205. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.10.010. Epub 2011 Oct 29.
- Fock CM, Kullnig P, Ranner G, Beaufort-Spontin F, Schmidt F. Mesenteric arterial embolism-the value of emergency CT in diagnostic procedure. *Eur J Radiol* 1994;18:12–4.
- Fredrikson NG, Hedblad B, Berglund G, Nilsson J Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction?, *Journal of Internal Medicine*, 2003;253,425–429
- Frei B. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;222(3):196–204.
- Gallego AM, Ramirez P, Rodriguez JM, et al. Role of urokinase in the superior mesenteric artery embolism. *Surgery* 1996;120:111.
- Gaut JP, Heinecke JW, Mechanisms for Oxidizing Low-Density Lipoprotein Insights from Patterns of Oxidation Products in the Artery Wall and from Mouse Models of Atherosclerosis, *Trends Cardiovasc Med*, 2001;11,103–112.
- Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1999; 155: 1- 5.
- Glinester KM, Corke CF. Infarcted intestine: a diagnostic void. *ANZ J Surg* 2004;74:260–5.
- Gong HP, Du YM, Zhong LN, Dong ZQ, Wang X, Mao Y, Lu QH. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2011;10:13
- Gorelick PB. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke. *Am J Cardiol* 2008;101:34F–40F
- Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberöglü K, Akalın S, Süleymanlar G (Ed). *Temel İç Hastalıkları*. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi,2004:1018–23.
- Grieshop RJ, Dalsing MC, Cikrit DF, et al. Acute mesenteric venous thrombosis: revisited in a time of diagnostic clarity. *Am Surg* 1991;57:573.
- Grothues F, Bektas H, Klampnauer J. Surgical therapy of acute mesenteric ischemia. *Langenbecks Arch Chir* 1996;381:275–82.
- Grotz MR, Ding J, Guo W, Huang Q, Deitch EA. Comparison of plasma cytokine levels in rats subjected to superior mesenteric artery occlusion or hemorrhagic shock. *Shock* 1995;3(5):362–8.
- Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med*. 2008;26(2):202–5.
- Gürbüz AK. İskemik Barsak Hastalıkları. [serial online] 2007. <http://www.endoskopist.org.images/muayenehane.jpg>

- Ha HK, Rha SE, Kim AY, Auh YH. CT and MR diagnosis of intestinal ischemia. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21:40–55.
- Häkkinen T, Luoma JS, Hiltunen MO, Macphee CH, Milliner KJ, Patel L, Rice SQ, Tew DG, Karkola K, Ylä-Herttuala S. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Dec;19(12):2909–17.
- Haklar G. Protein metabolizma bozuklukları. Onat T, Emerk K, Y. Özmen. E. (Editör) İnsan biyokimyası. Ankara. Palme Yayıncılık. 2002: 178–195.
- Halaç N. Akut mezenterik iskemi tanısında rutin ve dinamik bifazik kontrastlı abdominal BT incelemeleri (Uzmanlık Tezi). Manisa: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
- Harats D, Shaish A, George J, Mulkins M, Kurihara H, Levkovitz H, Sigal E. Overexpression of 15-lipoxygenase in vascular endothelium accelerates early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2100–2105.
- Harward TR, Brooks DL, Flynn TC, Seeger JM. Multiple organ dysfunction after mesenteric artery revascularization. *J Vasc Surg* 1993;18:459–67.
- Hazell LJ, Stocker R. Oxidation of low-density lipoprotein with hypochlorite causes transformation of the lipoprotein into a highuptake form for macrophages. *Biochem* 1993; 290(1): 165–172.
- Heinccke JW. Mechanisms of oxidative damage of low-density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 268–274.
- Hector M. Garcia, Patrick W, Serruys. Phospholipase A2 inhibitors. 2009; 20: 327–332.
- Henriksen T, Mahoney E, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78(10): 6499–6503.
- Hencst JM. The role of creactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. Zukowsky Z, Greenspan J (Eds). *Beyond the basics: advanced physiology and care concepts. Advances in neonatal care* 2003; 3: 3–13.
- Hirashima Y, Doshi M, Hayashi N, Endo S, Akazawa Y, Shichiri M, Yoshida Y. Plasma platelet-activating factor-acetyl hydrolase activity and the levels of free forms of biomarker of lipid peroxidation in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2012 Mar;70(3):602–9. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182333c69.
- Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1998;137 Suppl:S33–8.
- Horton KM, Fishman EK. *Radio Graphics* 2001;21:1463–73.
- Huang HH, Chang YC, Yen DH, Kao WF, Chen JD, Wang LM, et al. Clinical factors and outcomes in patients with acute mesenteric ischemia in emergency department. *J Chin Med Assoc* 2005;68 : 299–306.
- Huang H, mai W, Liu D, Hao Y, Dong Y. The oxidaton ratio of LDL: a predictor for coronary artery disease. *Discasc Markers* 2008; 24: 341–349.

- Iribarren C, Myron D Gross, Jeanne A Darbinian, David R Jacobs, Stephen Sidney, Catherine M Loria. Lp-PLA2 mass and activity with calcified coronary plaque in young adults: the CARDIA study. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 216–221.
- Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T, Shimamura K, Uchiyama H et al Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody. *J Lipid Res Clin Res* 1996;37:45–53.
- Jialal I, Devaraj S. Low-density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: A clinical biochemistry perspective. *Clin Chem* 1996; 42(4):498- 506.
- Jialal I. Evolving lipoprotein risk factors: Lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein. *Clin Chem* 1998; 44: 1827 – 1832.
- John V. Mitsios, Maria P. Vini, Dominique Stengel, Ewa Ninio, Alexandros D. Tselepis. Human platelets secrete the plasma type PAF-AH primarily associated with microparticles, (2006) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26 ;1907.
- Johnson HL, Chiou CC, Cho CT. Applications of acute phase reactants in infectious diseases. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 1999; 32: 73–82.
- Jovinge S, Nilsson A, Rengstrom J. TNF- $\alpha$  activated smooth muscle cell migration in cultured and expressed in the balloon injured rat aorta. *Arterioscler- Thromb* 1997; 17:490- 497.
- Kakkos SK, Tsolakis IA, The emerging role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in cerebrovascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 Feb;43(2):160. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.11.005. Epub 2011 Nov 26.
- Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, et al. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology* 1996;110(2):339–43.
- Karabina SA, Liapikos TA, Grekas G, Goudevenos J, Tselepis AD. Distribution of PAF-acetylhydrolase activity in human plasma low-density lipoprotein subfractions. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1213:34–8.
- Karabulut K. Akut Mezenter İskemi Tanısında Yeni Belirteçler Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya 2010.
- Kato A, Odamak M, Takita T, et al. Association between IL-6 and carotid arteriosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61:1143-1152.
- Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordan-Starck TC, Harmony JA. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry* 1994; 33: 832–839.
- Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol.* 2001;115:3–12.
- Kılıçtırgay K: Enflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi. *İmmunoloji, Nobel Kitabevi Yayınları* 2003; 226–227.
- Kiechl S, Willeit J, Mayr M, Viehweider B, Oberhollenzer M, Kronenberg F, Wiedermann CJ, Oberthaler S, Xu Q, Witztum JL, Tsimikas S. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1788–95

- Kim AY, Ha HK. Evaluation of suspected mesenteric ischemia: efficacy of radiologic studies. *Radiol Clin North Am* 2003;41:327–42.
- Kim M, Choi SH, Jin YB, Lee HJ, Ji YH, Kim J, Lee YS, Lee YJ. The effect of oxidized LDL on radiation-induced endothelial-to-mesenchymal transition. *Int J Radiat Biol.* 2013 Jan 4. [Epub ahead of print]
- Kim SH, Lee CK, Lee EY, Park SY, Cho YS, Yoo B, Moon HB. Serum oxidized lowdensity lipoproteins in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2004;24(4):230–3.
- Kirkpatrick ID, Kroeker MA, Greenberg HM. Biphasic CT with mesenteric CT angiography in the evaluation of acute mesenteric ischemia: initial experience. *Radiology* 2003;229:91–8.
- Koksoy C, Kuzu MA, Ergun H, Demirpençe E, Zulfikaroglu B. Intestinal ischemia and reperfusion impairs vasomotor functions of pulmonary vascular bed. *Ann Surg* 2000;231:105–11.
- Kolodgie FD, Burke AP, Taye A, Liu W, Sudhir K, Virmani R. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is highly expressed in macrophages of coronary lesions prone to rupture. [Abstract 1183, Scientific Sessions of the American Heart Association, Nov 2004. New Orleans, La.] *Circulation.* 110 Suppl 3:246–247.
- Kolodgie FD, Allen P Burke, Kristi S Skorija, Elena Ladich, Robert Kutys, Addisalem Taye Makuria, Renu Virmani. Lp-PLA2 protein expression in the natural of human coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2006; 26; 2523–2529.
- Korkmaz Tektaş A. Hemodiyaliz Hastalarında Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2 (Lp-Pla2), Arjinaz Ve Nitrik Oksit Düzeyleri, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2010, sayfa 1–53.
- Kostopanagiotou G, Avgerinos E, Costopanagiotou C, Arkadopoulos N, Andreadou I, Diamantopoulou K, Lekka M, Smyrniotis V, Nakos G. Acute lung injury in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion: the potential time depended role of phospholipases A(2). *J Surg Res.* 2008 Jun 1;147(1):108–16. Epub 2007 Aug 27.
- Kovacs IB, Jahangiri M, Rees GM, Görög P Elevated plasma lipid hydroperoxides in patients with coronary artery disease, *Am Heart J,* 1997;134:572–576.
- Kristen M. Glenister and Charlie F. Corke. Infarcted Intestine: A Diagnostic Void. *ANZ J. Surg.* 2004;74: 260–265.
- Krummen DM, Cannova J, Schreiber H. Conservative management strategy for pancreatitis-associated mesenteric venous thrombosis. *Am Surg* 1996;62:432.
- Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:1683–8.
- Kurban S, Mehmedoglu İ. Okside LDL otoantikorlarının klinik önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:73–84.
- 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.
- 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.

- Kushner I, Rzewnicki DL. The Acute Phase Response: General Aspect. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 513–30.
- Lammers KM, Innocenti G, Venturi A, Rizzello F, Helwig U, Bianchi GP, et al. The effect of transient intestinal ischemia on inflammatory parameters. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:78–85.
- 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.
- Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, Prasad A, Mathew V, Lerman LO, Lerman A. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2007;115:2715–21.
- Leake DS, Rankin SM. The oxidative modifications of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem J*. 1990; 270: 741.
- Lee E, Lee SJ, Lee TY, Chang HW. cDNA cloning and expression of biologically active PAF-AH from bovine mammary gland. *Biol. Pharm. Bull.* 2005; 28: 580–3.
- Leopold JA, Loscalzo J. Oxidative mechanisms and atherothrombotic cardiovascular disease. *Drug Discov Today: Therapeutic Strategies* 2008; 5(1): 5–13.
- Lesai SR, Cox MR, Martin CJ. Superior mesenteric vein thrombosis: computed tomography diagnosis. *Aust N Z J Surg* 1998;68:811–2.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868–74.
- Lieberman JM, Sacchetti J, Marks C, Marks WH. Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery* 1997;121(3):335–42.
- Lo FY, Chen HT, Cheng HC, Hsu HS, Wang YC. Overexpression of PAFAH1B1 is associated with tumor metastasis and poor survival in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012 Sep;77(3):585–92. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.05.105. Epub 2012 Jun 29.
- Lobo Martinez E, Merono Carvajosa E, Sacco O, Martinez Molina E. Embolectomy in mesenteric ischemia. *Rev Esp Enferm Dig* 1993;83:351–4.
- Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, Del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (Suppl. 7):vii2–9.
- 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.
- Lourida ES, Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Papathanasiou AI, Drosos AA, Tselepis AD. Patients with early rheumatoid arthritis exhibit elevated autoantibody titers against mildly oxidized low-density lipoprotein and exhibit decreased activity of the lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):R19.
- Lugheed M, Zhang H, Steinbrecher UP. Oxidized low-density lipoprotein is resistant to cathepsins and accumulates within macrophages. *J Biol Chem* 1991;266: 14519–25.

- Luoma JS, Kareinen A, Narvanen O, Viitanen L, Laakso M, Hertzuala SY Autoantibodies against oxidized LDL are associated with severe chest pain attacks in patients with coronary heart disease, *Free Radical Biology & Medicine* 39 2005;1660 – 1665.
- 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.
- MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, Dhanak D, Ife RJ, Leach CA, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J.* 1999 Mar 1;338 ( Pt 2):479–87(a).
- Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1:121–5.(b).
- Madura JA. Nonocclusive mesenteric ischemia remains a diagnostic dilemma. *Am. J. Surg.*1996; 171:405–8.
- 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.
- Margaretha Perssona, Jan-Åke Nilssonb, Jeanette J. Nelsonb, Bo Hedblada, Göran Berglundc. The epidemiology of Lp-PLA2: Distribution and correlation with cardiovascular risk factors in a population-based cohort. 2007 February; 190: 2, 388–396.
- Marston A. Acute intestinal ischemia. In: *Gastrointestinal Emergencies*. London: WB Saunders 1992;42–160.
- Martinez JP, Hogan GJ: Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 909–928.
- Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57–61.
- Matthijssen RA, Derikx JP, Kuipers D, van Dam RM, Dejong CH, Buurman WA. Enterocyte shedding and epithelial lining repair following ischemia of the human small intestine attenuate inflammation. *PLoS One.* 2009;4(9):e7045.
- Mazini MJ, Schulze PC. Proatherogenic pathways leading to vascular calcification. *Eur J Radiol*, 2006; 57(3): 384–93.
- McBride KD, Gaines PA. Thrombolysis of a partially occluding superior mesenteric artery thromboembolus by infusion of streptokinase. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17:164–6.
- McConnell JP, Hoefner DM. Lipoprotein-associated phospholipase A2. *Clin Lab Med.* 2006;26:679–97.
- Meddah AT, Leke L, Romond MB et al. The effects of mesenteric ischemia on ileal colonization, intestinal integrity, and bacterial translocation in newborn piglets. *Pediatr. Surg. Int.* 2001; 17: 515–20.
- Mehta JL Oxidized or native low density lipoprotein cholesterol. Which is more important in atherogenesis, *J Am Coll Card*, 2006;48(5):980–982.



- Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin. Chim. Acta* 2002;323:17–29.
- Merono Carvajosa E, Sacco O, Martinez Molina E. Embolectomy in mesenteric ischemia. *Rev Esp Enferm Dig* 1993;83:351–4.
- Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001; 15: 2073–2084.
- 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.
- Min JH, Jain MK, Wilder C, Paul L, Apitz-Castro R, Aspleaf DC, Gelb MH. Membrane bound plasma PAF-AH acts on substrate in the aqueous phase. *Biochem.* 1999; 38: 12935–12942.
- Mitchell EL, Moneta GL. Mesenteric duplex scanning. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006;18:175–83.
- Mitsuaki Ishihara, Tadao Iwasaki, Makoto Nagano, Jun Ishii, Mayumi Takano, Takeshi Kujiraoka, Masahiro Tsuji, Hiroaki Hattori and Mitsuru Emi. Functional impairment of two novel mutations detected in Lp-PLA2 deficiency patients. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 302–307.
- Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S et al Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. Effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation* 2000 101:1002– 1006.
- Moawad J, Gewertz BL. Chronic mesenteric ischemia. Clinical presentation and diagnosis. *Surg Clin North Am* 1997;77:357–69.
- Moldoveanu E, Serban M, Marta DS, Serban I, Huica R. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Biomarkers.* 2011 Nov;16(7):587–9. doi: 10.3109/1354750X.2011.611597. Epub 2011 Sep 26.
- Moyes LH, McCarter DH, Vass DG, Orr DJ. Intraoperative retrograde mesenteric angioplasty for acute occlusive mesenteric ischaemia: a case series. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:203–6.
- Muir WK, Weir CJ, Alwan W, et al. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 981–985.
- Munro JM, Cotran RS. *Biology of Disease. The pathogenesis of atherosclerosis: Atherogenesis and Inflammation.* *Lab Invest* 1988; 58(3): 249.
- Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, et al. Thematic review series: The pathogenesis of atherosclerosis: The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004; 45:993–1007.
- Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol& Med* 2005 38(2): 153–163.
- Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva VR, Navab M, Fogelman AM, Reddy ST. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Biol Chem* 2001; 276: 44444–44449.

- Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1649–54.
- Nonthasoot B, Tullavardhana T, Sirichindakul B, Suphapol J, Nivatvongs S. Acute mesenteric ischemia: still high mortality rate in the era of 24-hour availability of angiography. *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl 4):S46–50.
- O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Its Association With Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction) Trial. *American Heart Association*. 2006; 113: 1745–1752.
- 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.
- Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164:1054–62.
- Orem C, Orem A, Uydu HA, Celik S, Erdal C, Kural BV. The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant status. *Coron Artery Dis* 2002;13:65–71.
- Öngen B, Hiperkolesterolemik dislipidemik çocuklarda kardiovasküler risk belirteci olarak Lipoprotein ilişkili Fosfolipaz A2 düzeyi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2011.
- Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(7):1–9.
- Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, Macphee CH, Suckling KE, Krishna M, Wilkinson FE, Rumley A, Lowe GD. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2000; 150: 413–9(b).
- Packard CJ, O'Reilly DSJ, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, Macphee CH. Lp-PLA2 an independent predictor of coronary heart disease WOSCOPS Group. *Engl. J. Med*. 2000; 343: 1148–1155.(a).
- Parthasarathy S, Litvinov D, Selvarajan K, Garelnabi M. Lipid peroxidation and decomposition-Conflicting roles in plaque vulnerability and stability. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1781: 221–231.
- Parthasarathy S, Bamett J, Fong LG. High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275–283.
- Pawlak K, Mysliwiec M, Pawlak D. Oxidized low-density lipoproteins (oxLDL) plasma levels and oxLDL to LDL ratio - are they real oxidative stress markers in dialyzed patients? *Life Sci*. 2013 Jan 4. pii: S0024–3205(12)00738–2. doi: 10.1016/j.lfs.2012.12.002.
- Pierro A, Eaton S. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure. *Semin Pediatr Surg* 2004;13:11–17.

- Polk JD, Rael LT, Craun ML, Mains CW, Davis-Merritt D, Bar-Or D. Clinical utility of the cobalt-albumin binding assay in the diagnosis of intestinal ischemia. *J Trauma* 2008;64(1):42–5.
- Prescott SM, Zimmerman GA, Stafforini DM, Melnyre TM. PAF and related lipid mediators. *Annu Rev. Biochem.* 2000; 69: 419–45.
- Primo-Parma SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON 1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33: 498–507.
- Qiu C, Phung TTT, Vadachkoria S, Muy-Rivera M, Sanchez SE, Williams MA Oxidized Low-Density Lipoprotein (Oxidized LDL) and the Risk of Preeclampsia, *Physiol Res*, 2006;55,491–500.
- Ramos P, Gieseg SP, Schuster B, Esterbauer H. Effect of temperature and phase transition on oxidation resistance of low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1995; 36: 2113–2128.
- Refik Killi, S. Süreyya Özbek Abdomende Doppler Ultrasonografi 2004; 5: 203–217.
- Restrepo BN, Arboleda M, Ramirez R, Alvarez G. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase activity in dengue patients of African or mestizo descendency *Biomedica*. 2011 Oct-Dec;31(4):599–607. doi: 10.1590/S0120–41572011000400015.
- 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.
- Rhee RY, Gloviczki P. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 1997;77:327.
- Ridker Paul M. High sensitivity C Reactive Protein. potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Current perspective*.2001; 103: 1813–1818.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425–8.
- Roland S, F John and JR Keaney. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84: 1381–1478.
- Romano S, Lassandro F, Scaglione M, Romano L, Rotondo A, Grassi R. Ischemia and infarction of the small bowel and colon: spectrum of imaging findings. *Abdom Imaging* 2006;31:277–92.
- Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation. *Anatomy and physiology*. *Surg Clin North Am* 1997;77:289–306.
- Rosin BL. The progression of cardiovascular risk to cardiovascular disease. *Cardiovasc Med* 2007; 8: 3–8.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis- an update. *NEJM* 1986; 314:488- 95.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*, 1993; 362: 801- 9.
- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26.
- Sabiston David C. (Çeviri: A. Kazancıgil). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güven Kitabevi; 1979:244–54.
- Saenger AK. and ChristensonRH. Stroke Biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation and Treatment, *Clinical Chemistry*, 2010,56:1:21–33.

- Sakai M, Scichiri M, Hakamate H, Horiuchi S. Endocytosed lysophosphatidylcholine, through the scavenger receptor, plays an essential role in oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage proliferation. *Trends Cardiovas Med* 1998; 8(3): 119–124.
- Safaya R, H Chai, P Lin, A Lumsden, Q Yao, C Chen. Effect of lysophosphatidylcholine on vasomotor functions of porcine coronary arteries. *J. Surg. Res.* 2005; 126: 182–188.
- Safioleas MC, Moulakakis KG, Papavassiliou VG, Kontzoglou K, Kostakis A. Acute mesenteric ischaemia, a highly lethal disease with a devastating outcome. *Vasa* 2006;35:106–11.
- Sarlon-Bartoli G, Boudes A, Buffat C, Bartoli MA, Piercecchi-Marti MD, Sarlon E, Arnaud L, Bennis Y, Thevenin B, Squarcioni C, Nicoli F, Dignat-George F, Sabatier F, Magnan PE; RISC Study Group. Circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 in high-grade carotid stenosis: a new biomarker for predicting unstable plaque. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 Feb;43(2):154–9. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.10.009. Epub 2011 Nov 9.
- Scanu AM, Bamba R. Niacin and lp(a): facts, uncertain and clinical consideration. *Am. J. Card.* 2008; 20: 171–7.
- Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein (a): Heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1709–15.
- Schachter M. The pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Cardiol* 1997; 62(suppl 2): 3–7.
- Schaloske RH, Dennis EA. The phospholipase A2 superfamily and its group numbering system. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006; 1761: 1246–59.
- Scheider TA, Longo WE, Ure T, Verrava AM. Mesenteric ischemia acute arterial syndromes. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1163.
- Shimada K, Mokuno H, Masunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyauchi K et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease, *Atherosclerosis*, 2004, 174:343–7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Shen L, Sevanian A, OxLDL induces macrophage delta-GCS-HS protein expression: a role for oxLDL-associated lipid hydroperoxide in GSH synthesis, *J. Lipid Res*, 2001; 42,813–823.
- 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.
- Spanos CP, Papaconstantinou P, Spanos P, Karamouzis M, Lekkas G, Papaconstantinou C. The effect of l-arginine and aprotinin on intestinal ischemia–reperfusion injury. *J Gastrointest Surg* 2007;11:247–55.

- Stafforini DM, K Satoh, DL Atkinson, LW Tjoelker, C Eberhardt, H Yoshida, T Imaizumi, S Takamatsu, GA Zimmerman, TM McIntyre, PW Gray, SM Prescott. PAF-AH deficiency. A missense mutation near the active site of an anti-inflammatory phospholipase. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2784–2791.
- Stamatakos M, Stefanaki C, Mastrokalos D, Arampatzi H, Safioleas P, Chatziconstantinou C, et al. Mesenteric ischemia: still a deadly puzzle for medical community. *Tohoku J Exp Med* 2008;216;197–204.
- Steinberg D. A critical look at the evidence for the oxidation of LDL in atherogenesis. *Atherosclerosis* 1997;131:S5-S7.
- Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3883–7.
- Steinbrecher UP, Witztum JL, Parthasarathy S, Steinberg D. Decrease in reactive amino groups during oxidation or endothelial cell modification of LDL. Correlation with changes in receptor-mediated catabolism. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 135–143.
- Steinbrecher UP. Receptors for oxidized low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1436: 279–298.
- Steinová A, Racek J, Stozický F, Zima T, Fialová L. Antibodies against oxidized LDL-theory and clinical use. *Physiol Res* 2001;50:131–41.
- Sternberg Z, Drake A, Sternberg DS, Benedict RH, Li F, Hojnacki D, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE. Lp-PLA2: inflammatory biomarker of vascular risk in multiple sclerosis. *J Clin Immunol.* 2012 Jun;32(3):497–504. doi: 10.1007/s10875-011-9642-3. Epub 2012 Jan 13.
- Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004; 84(4):1381–478.
- Suzuki T, Kohno H, Hasegawa A, Toshima S, Amaki T, Kurabayashi M et al, Diagnostic implications of circulating oxidized low density lipoprotein levels as a biochemical risk marker of coronary artery disease, *Clinical Biochemistry*, 2002, 35:347–53.
- Terkeltaub R, Banka CL, Solan J, Santoro D, Brand K, Curtiss LK. Oxidized LDL induces monocytic cell expression of interleukin-8, a chemokine with T-lymphocyte chemotactic activity. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 47–53.
- Tjioer LW, Eberhart C, Unger J, Trong HL, Zimmerman GA, McIntyre TM. PAF is a secreted phospholipase A2 with a catalytic triad. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 25481–7.
- Towfigh S, Heisler T, Rigberg DA, Hines OJ, Chu J, McFadden DW, et al. Intestinal ischemia and the gut-liver axis: an in vitro model. *Journal of Surgical Research* 2000;88:160–4.
- Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek İ (Ed). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güneş Kitabevi,2004:1499–502.
- Tselepis, Sonia-Athena P Karabina, Dominique Stengel, Remi Piédagnel, M John Chapman, and Ewa Ninio. N-linked glycosylation of macrophage derived PAF-AH is a major determinant of enzyme association with plasma HDL. *J. Lipid Res.* 2001; 278: 3937–3947.
- Tselepis AD, Elisaf M, Besis S, Karabina SA, Chapman MJ, Siamopoulou A. Association of the inflammatory state in active juvenile rheumatoid arthritis with hypo-high-

- density lipoproteinemia and reduced lipoprotein-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):373–83.
- Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, Mayr M, Egger G, Notdurfter M, Joseph. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *European heart j.* 2009; 30: 107–115.
- Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E, Juliano J, Witztum JL Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein( a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *J Am Coll Cardiol* 2003 41:360–370.
- Uncu H, 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.
- Ujiki M, Kibbe MR. Mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2005;17:309–18.
- Upston JM, Kritherides L, Stocker R, The role of vitamin E in atherosclerosis. *Progress in Lipid Research* 2003;42:405–22.
- Ünal T. Koroner Kalp Hastalığı Tanı Ve Takibinde Serum Lp-Pla2 Ölçümünün Yeri Klinik Biyokimya Uzmanlık Tezi Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı 2010.
- Van Berkel TJC, De Rijke YB, Kruijt JK. Different fate in vivo of oxidatively modified low density lipoprotein and acetylated low density lipoprotein in rats. Recognition by various scavenger receptors on Kupffer and endothelial liver cells *J Biol Chem* 1991; 266: 2282–2289.
- Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 531–52.
- Violi F, Micheletta F, Luliano L. Antioxidants and atherosclerosis, *Eur Heart J Supplements* 2002;4(B):17–21.
- Vohra RS et al. Atherosclerosis and the lectin-like oxidized lowdensity lipoprotein scavenger receptor. *Trends Cardiovasc Med* 2006; 16(2): 60–64.
- Vuilleumier N, Bratt J, Alizadeh R, Jogestrand T, Hafström I, Frostegard J. Anti-apoA-1 IgG and oxidized LDL are raised in rheumatoid arthritis (RA): potential associations with cardiovascular disease and RA disease activity. *Scand J Rheumatol* 2010;39:447–53.
- Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease, *Atherosclerosis*, 2003;168:99–106.
- Wiesner W, Khurana B, Ji H, Ros PR. CT of Acute Bowel Ischemia. *Radiology* 2003;226:635–50.
- Wildermuth S, Leschka S, Alkadhi H, Marincek B. Multislice CT in the pre- and postinterventional evaluation of mesenteric perfusion. *Eur Radiol* 2005;15:1203–10.
- Willetts IE, Kite P, Barclay GR *et al.* Endotoxin, cytokines and lipid peroxides in children with intussusception. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 878–83.

- Wilson C, Gupta R, Gilmour DG, Imrie CW. Acute superior mesenteric ischemia. *Br J Surg* 1987;74:279–81.
- Winkler K, Bernhard R, Winkelmann, Hubert, Scharnagl, Michael M, Hoffmann, Andrea, Busse Grawitz, Markus Nauck, Bernhard O Böhm, Winfried März. PAF-AH activity indicate angiographic coronary artery disease independtly of systemic inflamation and other risk factors. 2005; 111: 980–987.
- Witztum JL. Immunological response to oxidized LDL. *Atherosclerosis* 1997;131:S9-S11.
- Wolfe EL, Sprayregen S, Al CW. Radiology in intestinal ischemia. *Surg Clin North Am* 1992;72:108.
- [www.kcl.ac.uk/.../tabs/image10.gif](http://www.kcl.ac.uk/.../tabs/image10.gif)
- Yao JH, Zhang XS, Zheng SS, Li YH, Wang LM, Wang ZZ, et al. Prophylaxis with carnosol attenuates liver injury induced by intestinal ischemia/reperfusion. *World J Gastroenterol* 2009;15(26):3240–5.
- Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Clinical significance of circulating platelet-activating factor acetylhydrolase levels in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res.* 2012 Apr;304(3):203–8. doi: 10.1007/s00403–011–1196-y. Epub 2011 Dec 3.
- Yang CY, Raya JL, Chen HH, Chen CH, Abe Y, Pownall HJ, Taylor AA, Smith CV. Isolation, characterization, and functional assessment of oxidatively modified subfractions of circulating low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1083–90.
- Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005;35:185–95.
- Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low-density lipoprotein in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann Med* 1991;23:561–7.
- Young IS, McEneny J, Lipoprotein oxidation and atherosclerosis, *Biochemical Society Transactions*,2001; 29(2),358–362.
- Yudkin JS, Kumari M, Humpries SE, Mohamed –Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin–6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209–214.
- Zandrino F, Musante F, Gallesio I, Benzi L. Assessment of patients with acute mesenteric ischemia: multislice computed tomography signs and clinical performance in a group of patients with surgical correlation. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006;52:317–25.
- Zhang Q, Cheng XR, Xu SL, Shi ZY, Sheng GY. Association between platelet-activating factor acetylhydrolase gene polymorphism and intracranial hemorrhage in preterm infants, *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2012 Aug;14(8):612–5.
- Zoccali C, Benedetto AF, Mallamaci F, et al. Inflammation is associated with carotid arteriosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens* 2000;18 (9):1207–1213