

T.C.
KONYA ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
PROF. DR. ADİL KARTAL

AKUT MEZENTER İSKEMİNİN ERKEN TANISINDA
İSKEMİ - MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYİNİN YERİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

DR. HİMMET DURGUT
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ŞÜKRÜ ÖZER

KONYA
2012

3.GİRİŞ

Akut Mezenterik İskemi (AMİ) diğer akut batın sebeplerine göre daha seyrek görülmekle beraber , sıklıkla geç tanı konulması nedeniyle yüksek mortaliteye (%60-80) sahip olan bir abdominovasculer acil patolojidir. (1-3). Günümüzde yapılan çalışmalarda AMİ'nin hastaneye yatırılan her 1000 hastadan 1 tanesinde görüldüğü ve insidansının giderek arttığı ortaya konulmuştur.(4).

Tanısal görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri, cerrahi teknikler ve perioperatif yoğun bakım desteğindeki yenilikler son yıllarda hızlı bir gelişme göstermesine rağmen, AMİ'deki yüksek mortalite oranları önemli bir değişiklik göstermemiştir (5,7). Bunun temel sebebi intestinal iskemi ve nekroz gelişmeden önce tanının konulmasındaki zorlukların halen devam etmesidir (7). Herbert ve ark.ları yaptıkları bir çalışmada , cerrahi müdahale veya ölümden önce AMİ hastalarının 1/3'ünde tanının doğru konulabildiğini ortaya koymuşlardır (5). İsveç'te yapılan bir otopsi çalışmasında ise , vakaların ancak %22-32'sinde ölüm öncesi tanının konulabildiği gösterilmiştir (8,9). AMİ tanısındaki gecikme, AMİ'li hastalardaki mortalite ve morbiditeyi artıran en önemli faktördür.(4). Laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin hızla gelişme göstermesine rağmen, cerrah için erken AMİ tanısını koymak halen çok zordur. AMİ'deki klinik tablo genellikle nonspesifik seyretmekte, ilk başvuru anındaki “karın ağrısıyla orantısız batın muayene bulguları muayeneyi yapan hekimde riskli bir güvenlik hissi oluşturmaktadır (4,5).

AMİ erken tanısında radyolojik tetkik yöntemlerinin rolü halen kısıtlıdır. Düz karın grafileri nonspesifiktir ve genellikle diğer akut batın yapan sebeplerin ekarte edilmesinde kullanılır. Bilgisayarlı tomografi (BT) , barsak duvarındaki kalınlaşmayı, batın içi sıvı lokulasyonunu , mezenterik arter kökünde tıkanmayı gösterebilir. Ancak bunlar, çoğunlukla nonspesifik olup intestinal iskeminin geç döneminde görülen bulgulardır (3). Doppler

Ultrasonografi, Proksimal SMA'in total olarak tıkanıldığı durumlarda tanıda yararlı olmakla beraber, yapana bağlı olması ve barsak gazlarının görüntüyü kısıtlaması nedeniyle suboptimal bir yöntemdir(4). AMİ tanısında selektif mezenterik anjiyografi altın standart olarak değerlendirilmektedir. Her hastanede bulunmaması, girişimsel radyolog gerektirmesi, göreceli olarak invaziv ve uzun süren bir teknik olması ve nefrotoksik ajan kullanımı gibi sebeplerle yaygın olarak kullanılamamaktadır (3-5).

Günümüzde , AMİ erken tanısında etkin olarak kullanılan bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Klinikte sıklıkla amilaz, aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde yükseklik gözlenmekle beraber, hiçbirisi duyarlı ve özgül değildir (7). AMİ'nin erken tanısında D-dimer, alfa-glutasyon S-transferaz, D-laktat, L-laktat, LDH, intestinal yağ asidi bağlayıcı globulin ve alkalin fosfataz gibi biyolojik belirteçlerin serum düzeylerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak bu belirteçlerin AMİ erken tanısında anlamlı olduklarına dair tartışmalı sonuçlar halen tartışmalıdır. (10-14).

4.GENEL BİLGİLER

Literatürde çok sayıda Akut Mezenter İskemi ile ilgili literatür bilgisi olduğu için tezde AMİ ile ilgili genel bilgilere yer verilmemiştir.

4.1 İskemi Modifiye Albumin

İnsan serum albumini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albumin konsantrasyonu 3.5-5.3 g/dL dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albumini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir (15).

Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında önemli olan albumin, kan pH'sının ayarlanmasında da tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Tiroksin, bilirubin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi bir çok ilacın, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik bir çok maddenin taşınmasında görev alır (16).

İskemi modifiye albumin (İMA), ilk olarak 1990 yılında David Bar ve Bhagavan tarafından hipoksik kalp dokusunun değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda dolaşımdaki albuminin değişiminin gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. İMA gösterilmesi myokard iskemisi sırasında insan serum albumininin N- terminal bölgesinin kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktadır (17-18).

İnsan serum albumini 585 aminoasitten oluşur. Albuminin N terminal bölgesi kobalt, bakır, nikel gibi ağır metallerin bağlanma yeridir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimler sonucu serbest radikallerin ve laktik asidozun artması gibi nedenlerle albuminin N- terminal bölgesinin bozulmasına neden

olarak albuminin metal bağlama kapasitesi azalır ve bir varyant metabolik protein oluşur. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (17, 18-23).

David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada, PTCA ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, girişimsel olarak tekrar kan akımı sağlandığında yaklaşık 6 saatte bazal değerlerine indiği gösterilmiştir (18). Kan örneklerinin dilüsyonundan kaçınılarak hızlıca çalışılması gerekir veya -20 0C'nin altında süresiz dondurulabilir (18). Koroner iskemi sırasında albuminin IMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N- terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimler N terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır (24,26).

Bakır ve demir , kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımında transferrin, albumin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (27).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir. Dolaşımında bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında Cu^{2+} bir elektron alarak Cu^{+} ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksit radikallerine dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit H_2O_2 ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve

oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında superoksit/ metal/ H₂O₂ arasında meydana gelen Fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (28). Oluşan bu serbest OH radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albumin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albumin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albumin de bir taraftan IMA oluşturmaya devam eder (28,29).

Yapılan bir çok çalışmada albuminin N- terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N terminal bölgenin ilk 3 aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir (30).

David Bar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu bölgenin 4. aminoasidinin Lizin olduğunu göstermişlerdir. Özellikle 3. pozisyondaki Histidinin bakırın bağlanmasında en önemli aminoasit oldukları gösterilmiştir (30). Sokolowska ve arkadaşları tarafından yapılan başka çalışmalarda albuminin başka kısımlarında ikinci ve zayıf bağlanma bölgeleri de bulunmuş fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Kobaltın bu bölgelere zayıf bağlanması deneysel olarak da gösterilmiştir (31,32).

İskemi modifiye albumin sadece akut koroner sendrom için spesifik değildir. Kanserin ileri evrelerinde, ileri karaciger yetmezliğinde, akut inmelerde, son dönem böbrek yetmezliğinde, iskemik kasta ve gebelik gibi durumlarda yükseldiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (35-40). Çok düşük albumin seviyeleri ve laktik asidozun ortak varlığı ölçümleri

etkileyebilir. İMA'nın iskemideki negatif prediktif değerinin yüksek olması kabul gücünü artırmaktadır (18, 39, 34).

5.AMAÇ

Tanısal görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri, cerrahi teknikler ve perioperatif yoğun bakım desteğindeki yenilikler son yıllarda hızlı bir gelişme göstermesine rağmen, AMİ'deki yüksek mortalite oranları önemli bir değişiklik göstermemiştir. Bunun sebebi AMİ erken tanısının halen mevcut teknik ve tetkik yöntemleri ile halen konulamamasıdır. Bu konuda son yıllarda bir çok biyokimyasal yeni belirteçlerle deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Bu tezin amacı ,koroner iskeminin erken evresinde kan seviyesi yükselen İMA'nın AMİ'nin erken tanısında ve etiyolojine yönelik arteryel/venöz orjin tayininde bir marker olarak kullanılıp kullanılamayacağıdır. Nitekim, koroner iskemi erken dönemi üzerine yapılan çalışmalarda İMA'nın erken evre bir marker olarak kan seviyesinin yükseldiği yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir.

6 . MATERYAL VE METOD

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu 27/06/2011/ tarih ve 126 sayılı karar onayıyla, Selçuk Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi (SÜDAM) laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Deneyler için 24 adet erişkin Spraque Dawley türü sıçan kullanılmıştır. Rastgele seçilen bu hayvanlar cinsiyet ayrımı gözetilmeksizin kafes başı dört hayvan olacak şekilde, sabit sıcaklık (22 ± 2 C°), nem (% 51) ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne sahip bir ortamda barındırılmış ve ad-libitum ile beslenmiştir.



Resim 1. Sıçanlara povidon iyot ile saha temizliği sonrası laparotomi yapıldı.

6.1.Deney Grupları

Toplam 24 adet deney hayvanından 3 adet deney grubu oluşturulmuştur. Kullanılan denek gruplarının listesi tabloda(Tablo-1) görülmektedir. Her kontrol grubundaki ratlar 3 farklı zamandaki kan alımı için işaretlendi. (S) gruplardaki rat sırasını, (K) kontrol grubunu, (A) arteryel mezenter iskemi geliştirilen gurubu, (V) venöz mezenter iskemi geliştirilen deney grubunu göstermektedir.

Tablo 1, Deney Grupları

Grup	Adı	Açıklama	Sayı (n)
1	K	Kontrol	8
2	A	Arteryel Mezenter İskemi	8
3	V	Venöz Mezenter İskemi	8

Ratlara Ketamin Hidroklorür anestezisi (2 mg/kg,10 mg/ml) altında orta hat laparotomi yapıldı. Kontrol grubundaki ratlara sadece laparotomi yapıldı (Resim1). 2. gruptaki ratların SMA'ları diseke edilip, bağlandı (Resim 2). 3. gruptaki ratların SMV'leri diseke edilip bağlandı. Her 3 gruptan da ½ ,1 ve 3. saatlerde İMA ölçümü için kan örnekleri vena cava'dan alındı. 4. saatin sonunda tüm ratlar sakrifiye edildi.



Resim 2. Süperior Mezenterik Arter eksplere edildi ve bağlandı.



Resim 3. Süperior Mezenterik Ven eksplere edildi ve bağlandı.

6.2.Laboratuvar Analizleri:

Tüm gruplardan 1/2, 1, 3 saatlerde 2cc kan alındı santrifüj edilerek -80 derecede muhafaza edildi.

IMA kan konsantrasyonlarını ölçmek için kullanılacak numuneler ependorf tüplere pipetlenerek -80°C'de saklandı. Serum elde etmek için antikoagülansız vakuteinerli tüpler kullanıldı. Serum örnekleri 3000 rpm'de 15 dk'lık santrifüjü takiben elde edildi. IMA seviyelerini belirlemek için albumin kobalt bağlama testinden faydalanıldı. Albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesini Bar ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı ve kolometrik tayin metoduyla değerlendirildi (52). 200 µL serumlar cam tüplere eklendi ve üzerlerine % 0.1'lik 50 µL CoCl₂.6H₂O (Sigma) yavaşça karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albumin bağlanması sağlanması amacıyla 10 dakika beklendi. Renklendirici ajan olarak 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) eklendi. İki dakika beklendikten sonra, kobalt ve albumin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla 1 mL % 0.9'luk NaCl eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için numune körü yapıldı. DTT eklenen aşamada, 50 µL 1.5 mg/mL' lik Dithiothreitol (DTT) yerine 50 µL distile su konarak DTT'siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbanları spektrofotometrede (Shimadzu, UV1601) 470 nm ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar absorban ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi.

6.3.İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak alındı. İstatistiksel analiz için grupların ½,1 ve 3. saatlerdeki IMA düzeyleri arasındaki ilişkiye Friedman testi ve gruplar arası varyans analizi için Mann-Whitney Testi testi kullanıldı.

7.SONUÇLAR

Tablo 2 , Grup 1 (Kontrol Grubu) Deneklerinin Biyokimyasal değerleri (ABSU)*

DEĞERLER	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
½ saat	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
1. saat	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
3.saat	0.2	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2	0.3	0.2

*ABSU:absorbans ünitesi

Kontrol Grubundaki deneklerin ½ saatteki ortalama İMA seviyesi 0.23 ABSU idi (Tablo-2)

Kontrol Grubundaki deneklerin 1 saatteki ortalama İMA seviyesi 0.16 ABSU idi (Tablo-2).

Kontrol Grubundaki deneklerin ½ saatteki ortalama İMA seviyesi 0.21 ABSU idi (Tablo-2).

Kontrol Grubundaki deneklerin ½ saatteki ortalama İMA seviyesi ile Kontrol Grubundaki deneklerin 1. saatteki ortalama İMA seviyesi arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo-2).

Kontrol Grubundaki deneklerin ½ saatteki ortalama İMA seviyesi ile Kontrol Grubundaki deneklerin 3. saatteki ortalama İMA seviyesi arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo-2).

Kontrol Grubundaki deneklerin 1. saatteki ortalama İMA seviyesi ile Kontrol Grubundaki deneklerin 3. saatteki ortalama İMA seviyesi arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo-2).

Kontrol Grubundaki deneklerin her birisinin ½.saatlerdeki İMA seviyeleri,gruptaki diğer deneklerden anlamlı derecede farklı değildi (Tablo-2).

Kontrol Grubundaki deneklerin her birisinin 1. saatlerdeki İMA seviyeleri,gruptaki diğer deneklerden anlamlı derecede farklı değildi (Tablo-2).

Kontrol Grubundaki deneklerin her birisinin 3. saatlerdeki İMA seviyeleri,gruptaki diğer deneklerden anlamlı derecede farklı değildi.

Tablo 3 ,Grup 2 (Arteriyel Mezenter İskemi) Deneklerinin Biyokimyasal Değerleri(ABSU)*

DEĞERLER	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
½ saat	0.4	0.5	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4
1. saat	0.6	0.6	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6	0.7
3. saat	0.8	0.9	0.8	0.7	0.9	0.8	0.9	0.9

*ABSU:absorbans ünitesi

Grup 2 deki deneklerin ½ saatteki ortalama İMA seviyesi 0.38 ABSU idi (Tablo-3).

Grup 2 deki deneklerin 1. saatteki ortalama İMA seviyesi 0.59 ABSU idi (Tablo-3).

Grup 2 deki deneklerin 3. saatteki ortalama İMA seviyesi 0.83 ABSU idi (Tablo-3).

Grup 2 deki deneklerin ½ saatteki İMA seviyesi ,kontrol grubundaki deneklerin ½,1,3.saatteki İMA seviyelerinden ve Grup 3 deki deneklerin ½, 1. saatteki İMA seviyelerinden daha yüksekti (Tablo-3) P<0.05.

Grup 2 deki deneklerin 1. saatteki İMA seviyesi ,kontrol grubu ve Grup 3deki deneklerin ½,1ve3.saatteki İMA seviyelerinden daha yüksekti (Tablo-3) P<0.05.

Grup 2 deki deneklerin 3. saatteki İMA seviyesi ,kontrol grubu ve Grup3deki deneklerin ½,1ve3.saatteki İMA seviyelerinden daha yüksekti (Tablo-3) P<0.05.

Grup 2 deki deneklerin 3. saatteki İMA seviyesi, Grup 2 deki deneklerin ½. saatteki İMA seviyesinden anlamlı derecede yüksekti (Tablo-3) P<0.05.

Grup 2 deki deneklerin 3. saatteki İMA seviyesi, Grup 2 deki deneklerin 1. saatteki İMA seviyesinden anlamlı derecede yüksekti (Tablo-3) P<0.05.

Grup 2 deki deneklerin 1. saatteki İMA seviyesi, Grup 2 deki deneklerin ½. saatteki İMA seviyesinden anlamlı derecede yüksekti (Tablo-3) P<0.05.

Grup 2 deki deneklerin her birisinin ½. Saatteki İMA seviyeleri,aynı gruptaki deneklerin İMA seviyesinden anlamlı derecede farklı değildi (Tablo-3).

Grup 2 deki deneklerin her birisinin 1. Saatteki İMA seviyeleri,aynı gruptaki deneklerin İMA seviyesinden anlamlı derecede farklı değildi (Tablo-3).

Grup 2 deki deneklerin her birisinin 3. Saatteki İMA seviyeleri,aynı gruptaki deneklerin İMA seviyesinden anlamlı derecede farklı değildi (Tablo-3).

Tablo 4 ,Grup 3 (Venöz Mezenter İskemi) Deneklerinin Biyokimyasal Değerleri(ABSU)*

DEĞERLER	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
½ saat	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.4	0.3
1. saat	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3
3.saat	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4

*ABSU:absorbans ünitesi

Grup 3 deki deneklerin ½ saatteki ortalama İMA seviyesi 0.27 ABSU idi(Tablo-4).

Grup 3 deki deneklerin 1. saatteki ortalama İMA seviyesi 0.28 ABSU idi (Tablo-4).

Grup 3 deki deneklerin 3. saatteki ortalama İMA seviyesi 0.40 ABSU idi (Tablo-4).

Grup 3 deki deneklerin ½ saatteki İMA seviyesi ,kontrol grubundaki deneklerin ½,1ve3.saatteki İMA seviyelerinden yüksekti (Tablo-4).

Grup 3 deki deneklerin 1. saatteki İMA seviyesi ,kontrol grubundaki deneklerin ½,1ve3.saatteki İMA seviyelerinden yüksekti (Tablo-4).

Grup 3 deki deneklerin 3. saatteki İMA seviyesi ,kontrol grubundaki deneklerin ½,1ve3.saatteki İMA seviyelerinden daha yüksekti (Tablo-4).

Grup 3 deki deneklerin 3. saatteki İMA seviyesi, Grup 3 deki deneklerin ½. saatteki İMA seviyesinden anlamlı derecede yüksekti (Tablo-4) P<0.05.

Grup 3 deki deneklerin 3. saatteki İMA seviyesi, Grup 3 deki deneklerin 1. saatteki İMA seviyesinden anlamlı derecede yüksekti (Tablo-4) P<0.05.

Grup 3 deki deneklerin 1. saatteki İMA seviyesi, Grup 3 deki deneklerin ½. saatteki İMA seviyesinden anlamlı derecede yüksek değildi (Tablo-4).

Grup 3 deki deneklerin her birisinin ½. Saatteki İMA seviyeleri,aynı gruptaki deneklerin İMA seviyesinden anlamlı derecede farklı değildi (Tablo-4).

Grup 3 deki deneklerin her birisinin 1. Saatteki İMA seviyeleri,aynı gruptaki deneklerin İMA seviyesinden anlamlı derecede farklı değildi (Tablo-4).

Grup 3 deki deneklerin her birisinin 3. Saatteki İMA seviyeleri,aynı gruptaki deneklerin İMA seviyesinden anlamlı derecede farklı değildi (Tablo-4).

8. TARTIŞMA

Laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin hızla gelişme göstermesine rağmen, cerrah için erken AMİ tanısını koymak halen çok zordur. Akut Mezenter İskemili hastalarda mortaliteyi , morbiditeyi artıran en önemli sebebin tanıdaki gecikme olduğu düşünüldüğünde mezenter iskemiye , özellikle iskeminin öncesini işaret edebilecek markerlere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda arteryel ve venöz mezenter kökenli mezenter iskeminin erken tanısında İskemi-Modifiye Albuminin Yeri araştırıldı. Kontrol Grubu haricinde 2 grup oluşturularak bir grubun süperior mezenterik arteri bağlandı. Diğer grupta ise süperior mezenterik ven bağlandı. Arter veya venin bağlandığı her iki grupta da süreyle beraber İMA seviyesinin arttığını gördük. SMA'nın bağlandığı grupta ½.,1.,3. saatteki İMA seviyelerinin yüksekliği ve SMV'nin bağlandığı grupta 1.ve 3.saatteki İMA seviyelerinin yüksekliği neticesinde , arteryel ve venöz orjinli mezenter iskeminin erken tanısına yönelik İMA'nın marker olarak denenebileceği görüşüne vardık. Şüphesiz mevcut çalışmamızda AMİ'nin arteryel/venöz orjininin ayırdına yönelik bir avantaj söz konusu değildir. Fakat mezenter iskemi tanısında önemli olan anamnez ve yandaş hastalık hikayesi bu konuda cerraha yardımcı olabilecektir. Çalışmamızın amacı öncelikle AMİ'nin erken tanısı olduğuna göre gruplardan elde edilen sonuçlar bu konuda umut vericidir. Koroner anjio sonrası geliştirilen iskemide İMA seviyesinin 6.saatte normale döndüğü göz önünde alındığında , bundan sonraki AMİ-İMA çalışmalarında mezenter iskemi sonrası gelişen İMA yüksekliğinin ne kadar süreyle devam ettiğinin dikkate alınması önemlidir(18,24,26). Arteryel/Venöz etyolojiye yönelik , İMA seviyesinin ne kadar süreyle yüksek seyrettiğinin bir ipucu olabileceği kanaatindeyiz.

SMA'nın bağlandığı gruptaki İMA seviyelerinin, SMV'nin bağlandığı gruba göre daha erkenden ve daha yüksek oranda arttığını tesbit ettik. Şüphesiz bu hasta anamnezi ile korele edildiğinde tanıyı destekleyen ve cerraha erken teşhis ve müdahale imkanı verebilecek bir bulgudur. Akut karın tanısı ile acil servise geç başvuran hastaların tanısına yönelik olarak

ölçülen İMA seviyesinin koroner anjio sonrası 6.saatte normale döndüğü göz önüne alındığında normal çıkabileceği dikkatlerden kaçmamalıdır(24,26). AMİ Vvakalarında İMA çalışmasını değerli kılan ,erken tanıya yönelik bir marker olabileceğidir.

Postprandiyal ağrı şeklinde kendini gösteren venöz mezenter iskeminin müteaddit ataklarının her birisinde İMA seviyesinin yükselip yükselmediğinin araştırılması diğer kronik karın ağrısı yapan sebeplerle ayırıcı tanısı açısından değerli bilgiler ortaya koyacaktır.

Hiç şüphesiz mezenter iskeminin yaygınlığı ile İMA seviyelerinde bir değişim olup olmadığı bilinmemektedir. Segmenter / diffüz iskemi gruplarında İMA seviyelerinin karşılaştırılması da gerekmektedir. Bir diğer araştırılmaya değer konu ise, diffüz/ fokal kalın barsak iskemilerinde İMA seviyesinin tesbitidir. Volvulus ,torsiyon vb. geç dönemde kolon iskemisine sebep olabilecek hastalıkların preop dönemde komplikasyon (iskemi,nekroz) gelişip gelişmediğinin tesbiti cerraha müdahalesi için yön verebilecektir.

AMİ vakalarında İMA seviyesinin tayinine yönelik klinik bir çalışma mevcut değildir. Az sayıdaki yapılan çalışmada ise etyoloji gözetilmeksizin İMA seviyelerinin kontrol grubuna göre artıp artmadığı araştırılmıştır. Arteriyel ve venöz olarak iki grup halinde yaptığımız bu çalışma bu yönden ilktir. SMV'nin bağlandığı grupta venin ligasyonunu takiben ilk ½ ve 1. ,3.saatteki İMA seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek seyretmesi ,İMA'nın mezenter iskemi öncesini işaret etmesi açısından önemlidir. Yakın zamanda yapılan az miktardaki deneysel ve klinik çalışmada İMA'nın koroner ,serebral ve pulmoner iskemi tanısında kullanılabileceği önerilmektedir. AMİ tanısında İMA 'nın kullanımına dair henüz çok az sayıdaki mevcut deneysel çalışmalarda da düşünce bu yöndedir. İntestinal iskeminin yaygınlığı ile İMA seviyesinin ne oranda değişip değişmediğinin ,segmenter iskemilerde anlamlı derecede artıp artmadığının , non okluziv mezenter iskemilerdeki İMA seviyesinin yapılacak olan deneysel ve klinik çalışmalarda öncelikli olarak ortaya konulması gerekmektedir.

Sonuç olarak ; yaptığımız bu deneysel çalışmada arteryel ve venöz orjinli mezenter iskeminin erken tanısında İMA'nın kullanılabileneğine dair anlamlı sonuçlar elde ettik. Kuřkusuz bunun için daha geniş kapsamlı , karşılaştırmalı deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır . İMA'nın AMİ'nin erken dönem tanısında ve iskemi öncesi mezovaskuler patolojiyi işaret eden bir marker olarak kullanılabileneği kanaatindeyiz.

9. ÖZET

Amaç: Arteriyel ve venöz mezenter iskemi erken tanısında iskemi modifiye albuminin yeri araştırılmıştır.

Durum değerlendirmesi: Arteriyel ve venöz iskemi oluşturulan gruplarda ½ ,1ve 3. saatlerdeki serum İMA seviyelerini ölçerek AMİ erken tanısında yeni seçenekler sunmak.

Yöntem: Deneysel çalışmada ,1. grup: kontrol, 2. grup: SMA bağlanan, 3. grup: SMV bağlanan her biri 8 rattan oluşan 3 grup oluşturuldu. Her 3 Gruptan da ½. ,1,3. saatlerde venöz kan örneği alındı ve serum İMA seviyeleri değerlendirildi.

Bulgular: SMA'nın bağlandığı 2. grup ve SMV'nin bağlandığı 3.grupta ½. ,1.,3. saatteki İMA seviyesinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi.SMA ve SMV 'nin bağlanmasını takiben ilk ½ saatteki İMA seviyesinin yüksekliğinin iskemi öncesini işaret edebileceğine dair istatistiksel anlamda olumlu veriler elde edildi.

Sonuç: İMA ,AMİ erken tanısında yeni bir marker olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Mezenterik İskemi, İskemi-Modifiye Albumin, Akut Mezenterik İskemi erken tanısı

10. SUMMARY

Aim: The aim of this study is to investigate the value of İMA in the acute mesenteric ischemia for surgeon.

Evaluation of the state: The serum levels of İMA was detected ½, 1, 3 hours after the arterial and venous ligation procedures. This will help us to provide new option for early diagnosis of acute mesenteric ischemia.

Metod: This experimental study has three groups rats: control group, SMA ligation group, SMV ligation group. Each group has 8 rats. Venous blood samples were taken ½, 1, and 3 hours after the procedures to decept serum İMA levels.

Findings: İMA levels of second, third groups increased post procedure. This early increase of ½ hour after the ligation procedure had significantly meaning than control group.

Result: We believe that İMA can be a new biomarker in the early diagnosis of AMİ.

Keywords: acute mesenteric ischemia, ischemia-modified albumin, diagnosis of acute mesenteric ischemia

11. KAYNAKLAR

1. Menon NJ, Amin AM, Mohammed A, Hamilton G: Acute mesenteric ischaemia. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 344-354.
2. Ujiki M, Kibbe MR: Mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2005; 17: 309-318.
3. Yasuhara H: Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005; 35: 185-195.
4. Martinez JP, Hogan GJ: Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am.* 2004; 22: 909-928.
5. Herbert GS, Steele SR: Acute and chronic mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 1115-1134, ix.
6. Kozuch PL, Brandt LJ: Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 201-215.
7. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD: Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1054-1062.
8. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Bjorck M: Incidence of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery--a population based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 145-150.
9. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Bjorck 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. 40

10. Acosta S, Nilsson TK, Bjorck M: D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Br J Surg* 2004; 91: 991-994.
11. Acosta S, Nilsson TK, Malina J, Malina M: L-lactate after embolization of the superior mesenteric artery. *J Surg Res* 2007; 143: 320-328.
12. Altinyollar H, Boyabatli M, Berberoglu U: D-dimer as a marker for early diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Thromb Res* 2006; 117: 463-467.
13. Block T, Nilsson TK, Bjorck M, Acosta S: Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 242-248.
14. Collange O, Tamion F, Chanel S, Hue G, Richard V, Thuilliez C, et al.: D-lactate is not a reliable marker of gut ischemia-reperfusion in a rat model of supraceliac aortic clamping. *Crit Care Med* 2006; 34: 1415-1419.
15. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng* 1999; 12:439-46.
16. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T. *Biotechnol. Blood Proteins* 1993; 227:293-8.
17. Kim AY, Ha HK: Evaluation of suspected mesenteric ischemia: efficacy of radiologic studies. *Radiol Clin North Am* 2003; 41: 327-342.
18. Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ, Jr., Hallett JW, Jr., Bower TC, Panneton JM, et al.: Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival. *J Vasc Surg* 2002; 35: 445-452.
19. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol* 2006; 108:410-1.
20. Brandt LJ, Boley SJ: AGA technical review on intestinal ischemia. *American Gastrointestinal Association. Gastroenterology* 2000; 118: 954-968.

21. Kim HS, Patra A, Khan J, Arepally A, Streiff MB: Transhepatic catheterdirected thrombectomy and thrombolysis of acute superior mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1685-1691.
22. Zhou W, Choi L, Lin PH, Dardik A, Eraso A, Lumsden AB: Percutaneous transhepatic thrombectomy and pharmacologic thrombolysis of mesenteric venous thrombosis. *Vascular* 2007; 15: 41-45.
23. Mamode N, Pickford I, Leiberman P: Failure to improve outcome in acute mesenteric ischaemia: seven-year review. *Eur J Surg* 1999; 165: 203-208. myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49:581-5.
24. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001; 141: 985-91.
25. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of
26. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J* 1993; 7:1242-6.
27. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:1102-6.
28. Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiation Research* 2006; 145:523-31.
29. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J* 1986; 236:397-400.

30. Lassar JP, Sakar B: Characterization of the copper (II) and nickel (II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ^{13}C and ^1H NMR spectroscopy. *Biochemistry* 1984; 28:31–8.
31. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A. Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorganic Biochem* 1998; 70:33-9.
32. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W. Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem* 2002; 269:1323-31.
33. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J* 1993; 7:1242–6.
34. Zweier JL: Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem* 1988; 263:1353–7
35. Kougias P, Lau D, El Sayed HF, Zhou W, Huynh TT, Lin PH: Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2007; 46: 467-474.
36. Safioleas MC, Moulakakis KG, Papavassiliou VG, Kontzoglou K, Kostakis A: Acute mesenteric ischaemia, a highly lethal disease with a devastating outcome. *Vasa* 2006; 35: 106-111.
37. Stamatakis M, Stefanaki C, Mastrokalos D, Arampatzi H, Safioleas P, Chatziconstantinou C, et al.: Mesenteric ischemia: still a deadly puzzle for the medical community. *Tohoku J Exp Med* 2008; 216: 197-204