

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL MEZENTER İSKEMİ MODELİNDE VAP 1'İN TANISAL
DEĞERİNİN IFABP İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Damla AYDIN ALTAY

**MART 2018
TRABZON**

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL MEZENTER İSKEMİ MODELİNDE VAP 1'İN TANISAL
DEĞERİNİN IFABP İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Damla AYDIN ALTAY

Tez Danışmanı

Yrd. Doç.Dr. Aynur ŞAHİN

**MART 2018
TRABZON**

TEŞEKKÜR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık tezimin hazırlanmasında bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam, Yrd. Doç. Dr. Aynur ŞAHİN'e uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Abdulkadir GÜNDÜZ'e Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Yunus KARACA'ya, Yrd. Doç. Dr. Özgür TATLI'ya, birlikte çalıştığım ve yardımlarını aldığım Acil Tıp Anabilim Dalında görevli tüm asistan arkadaşlarıma saygılarımı ve teşekkürü bir borç bilirim.



ÖNSÖZ

Akut mezenter iskemi (AMİ) ince bağırsağın en sık karşılaşılan vasküler hastalığıdır. Erken tanı mortalitenin önlenmesi ve iyileşme için önemlidir. AMİ tanısında bugüne kadar araştırılan birçok biyokimyasal marker olsa da rutin pratikte tanısal amaçlı kullanılan bir biyomarker halen bulunmamaktadır.

Vasküler adhezyon proteini-1 (VAP-1), hücre yüzeyinde bulunan inflamatuvar süreçte salgılanan bir insan endotelial siyaloglikoproteindir. VAP-1'in, iskemik hadiselerde dolaşıma katılması nedeniyle de potansiyel bir biyobelirteç olarak erken iskemik vaskülopati durumunda kullanılabileceği literatürde gösterilmiştir.

Bu çalışma randomize kontrollü girişimsel hayvan çalışması olup 42 adet dişi Sprague-Dawley rat ile beraber deneysel AMİ modeli oluşturularak alınacak kanlardan VAP-1 ve I-FABP çalışılmıştır. VAP-1 ile sensitif bir serum belirteci olarak mezenterik iskemide kullanılabilirliği literatürde gösterilmiş olan I-FABP karşılaştırılmıştır. Halen VAP-1'in AMİ sensitif ve spesifik bir belirteç olabileceğine dair literatürde bir çalışma bulunmamaktadır.

Amacımız deneysel AMİ modeli ile oluşturduğumuz çalışma aracılığıyla AMİ tanısının erken konulabilmesini sağlamak ve buna bağlı mezenter iskeminin sahip olduğu yüksek mortalite oranının düşürülmesini yardımcı olabilecek rutinde kullanılabilecek bir spesifik ve sensitif bir belirteç bulunmasını sağlamaktır.

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası: TTU-2016-5684

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	III
ÖNSÖZ	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLOLAR DİZİNİ.....	X
KISALTMALAR DİZİNİ	XI
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1.1 Superior mezenterik arter embolisi (EAMI)	4
1.1.2 Superior mezenterik arter trombozu (TAMI)	4
1.1.3 Mezenterik ven trombozu (VAMI)	4
1.1.4 Non oklüziv mezenter iskemi (NOMI)	5
1.2. KLİNİK	5
2.TANI	6
2.1. LABORATUAR BULGULARI	6
2.1.1 IFABP	7
2.1.2 Laktat	7
2.1.3. D-dimer	8
2.1.4Vasküler adezyon proteini-1 (VAP-1)	8
2.2. GÖRÜNTÜLEME	9
2.2.1. Direk Grafi (DG)	9
2.2.2. Ultrasonografi (USG)	10
2.2.3 Multidedektör bilgisayarlı tomografi (MDCT)	11
2.2.4. Multidedektör bilgisayarlı tomografi anjiyografi (MDCTA)	12
2.2.5. Manyetik Rezonans (MR)	13
2.2.6. Diagnostik Periton Lavajı ve Laparoskopi	14
2.3.TEDAVİ	14
2.4.PROGNOZ	16
3. ÇALIŞMA DÜZENİ.....	16
3.1. Gruplar	17

3.2. Değerlendirme Yöntemleri	18
3.3. Dokuların histomorfolojik olarak değerlendirilmesi	20
3.4. Serum VAP-1 ve I- FABP Düzeylerinin Belirlenmesi	22
3.5. Data analizi	22
3.6.Sonuçlar	23
3.6.1. Histopatolojik hasar sonuçları	23
3.6.2. Biyokimyasal sonuçlar	24
3.6.3. Histopatolojik hasar ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonu	27
4. TARTIŞMA	30
5. KISITLILIKLAR	34
5. SONUÇ.....	34
6. KAYNAKLAR.....	35

ÖZET

Deneysel mezenter iskemi modelinde VAP 1'in tanısal değerinin IFABP ile karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı akut mezenter iskeminin (AMI) erken tanısında plazma vascular adhesion protein-1 (VAP-1) seviyesinin tanısal değerini araştırmak ve plazma intestinal fatty acid binding proteinin (I-FABP) ile karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Bu çalışma randomize kontrollü deneysel bir çalışma olarak planlandı. 42 dişi Sprague Dawleyrat 3'ü kontrol, 3'ü iskemi grupları olmak üzere toplam 6 gruba ayrıldı. Kontrol gruplarına basit laparotomi uygulandıktan 30 dakika (grup 1), 2 saat (grup 3) ve 6 saat (grup 5) sonra kan ve doku örnekleri alındı. İskemi gruplarında ise laparotomi sonrası superior mesenterik arteri (SMA) bağlanarak mezenter iskemi oluşturuldu ve 30 dakika (grup 2), 2 saat (grup 4) ve 6 saat (grup 6) sonra kan ve doku örnekleri alındı. Kan örneklerinden plazma VAP-1 ile I-FABP düzeyi ölçüldü. Terminal ileum dokusuna ise histopatolojik hasar skorlaması uygulanarak iskemik hasar derecesi belirlendi ve gerekli karşılaştırmalar yapıldı.

Sonuçlar: Kontrol grubuna göre AMI'ye ait anlamlı iskemik bulgular henüz ilk 30 dakikada histopatolojik olarak gösterildi. AMI'nin bu erken döneminde kontrol grubu ile iskemi grubu arasında VAP-1 düzeyleri farklı değilken ($p>0.05$), I-FABP düzeyinde istatistiksel anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0.017$). 2 saatlik dönemde hem iskemi ve hem kontrol grubunda 30 dakikalık döneme göre anlamlı derece iskemik hasar vardı (Grup 1&3 and Grup 2&4).Ancak bu hasar iskemi grubunda çok daha belirgindi (Grup 3&4). Hem VAP-1, hem I-FABP düzeylerinde artış görüldü ve iskemi grubunun VAP-1 düzeyinde ki kontrol grubuna göre artış anlamlı bulundu ($p=0.011$). 6 saatlik dönemde AMI'ye bağlı iskemik hasar en belirgin seviyesine ulaştı. Bu dönemde VAP-1 hem de I-FABP düzeylerinde iskemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğu görüldü (respectively, $p=0.007$, $p=0.002$). Her iki markerda iskemik hasarla anlamlı korelasyon gösterdi ve bu VAP-1 için daha belirgindi ($r=0.771$).

Tartışma : AMI ilk 30 dakikalık çok erken dönemlerinde I-FABP düzeylerinin VAP-1'e göre daha kullanışlı olduğu, ancak AMI sonrası 2 saatlik dönem ve sonrasında hem I-FABP hemde VAP-1 düzeylerinin AMI tanısında kullanılabileceği ancak VAP-1 düzeylerinin

hasarla daha iyi korele olduğu saptandı. Dolayısıyla hem VAP-1 hem I-FABP iskemik hasar ile korele şekilde yükselen ve AMI tanısında kullanılacak biyomarkırlardır.

Anahtar Kelimeler: Akut mezenteriskemi. VAP-1, I-FABP



ABSTRACT

Comparison of the Diagnostic Values of Vascular Adhesion Protein-1 and Intestinal Fatty Acid Binding Protein in the Diagnosis of Acute Mesenteric Ischemia

Objectives: The aim of this study is to compare the diagnostic values of plasma levels of vascular adhesion protein-1 (VAP-1) and intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) for diagnosing acute mesenteric ischemia (AMI).

Methods: The study used a randomised, controlled experimental design. Forty-two female Sprague–Dawley rats were divided into three control groups and three ischemia groups. Plasma VAP-1 and I-FABP levels were measured, and the extent of ischemic damage was determined using a histopathological damage score in terminal ileum tissue samples.

Results: In the early phase of AMI (i.e. at the 30-min time point), VAP-1 levels did not differ between the control and ischemia groups ($p > 0.05$), but I-FABP levels were significantly higher in the ischaemia groups ($p = 0.017$). Although both VAP-1 and I-FABP levels increased in the ischaemia groups, only VAP-1 levels showed a significant increase compared to the control group at the 2-h time point ($p = 0.011$). Ischemic damages associated with AMI became the most prominent at the 6-h time point. During this phase, both VAP-1 and I-FABP levels were significantly higher in the ischemia groups than in the control groups ($p = 0.007$ and $p = 0.002$, respectively). Both VAP-1 and I-FABP levels showed a significant correlation with ischemic changes, but a higher correlation was observed for VAP-1 levels ($r = 0.771$).

Conclusions: Both I-FABP and VAP-1 levels were useful for diagnosing AMI, but VAP-1 levels correlated better with the extent of ischaemic damage.

Key words: Acute mesenteric ischemia, diagnosis, VAP-1, I-FABP

Tablo ve şekil listesi

Resim 1:	2
Resim 2:	9
Resim 3:	10
Resim 4:	11
Resim 5:	12
Resim 6:	17
Resim 7:	19
Şema 1:	21
Şema 2:	26
Şema 3:	27
Tablo 1:	23
Tablo 2:	24
Tablo 3:	25

KISALTMALAR DİZİNİ

AF: Atrial Fibrilasyon

AMI: Akut Mezenterik İskemi

SMA: Süperior Mezenter Arter

SMV: Süperior Mezenterik ven

GST: Glutasyon S-transferaz

VAP-1: Plasma Vascular Adhesion Protein-1

sVAP-1: Soluble Vascular Adhesion Protein-1

IFABP: Plasma intestinal fatty acid binding protein

IMA : İskemi Modifiye Albumin

EAMI: Arteriyel embolizm

TAMI: Arteriyel trombozis

VAMI: Venöz tromboz

NOMI: Non-Oklüziv Mezenter İskemi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

SSAO: Semikarbazid Duyarlı Aminoksidaz

DG: Direk Grafi

MDCT: Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi

MDCTA: Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

MR: Manyetik Rezonans

USG: Ultrasonografi

1.GENEL BİLGİLER

Mezenter iskemi ilk kez 15.yy. da Antonio Benivene tarafından tanımlanmıştır, Klass tarafından 1950'de süperior mezenterartere(SMA) embolektomi uygulanmış, ancak bu yöntemle ilgili ilk başarılı sonuçlar 1957'de Shawve Rutledge tarafından elde edilmiştir(1). Akut mesenter iskeminin (AMI) patofizyolojisi bilinmesine karşın son 70 yılda hastaların sağ kalım oranında belirgin bir iyileşme görülmemektedir (2).

İntestinal kan akımından sorumlu damarlarda gelişen hipoperfüzyon, vazospazm veya oklüzyon sonucu kan akımının azalması sonucu mezenter iskemi gelişir. İnce barsağı besleyen tüm kan çölyak trunkus ve superior mezenterik arter (SMA) den gelir (Şekil1).

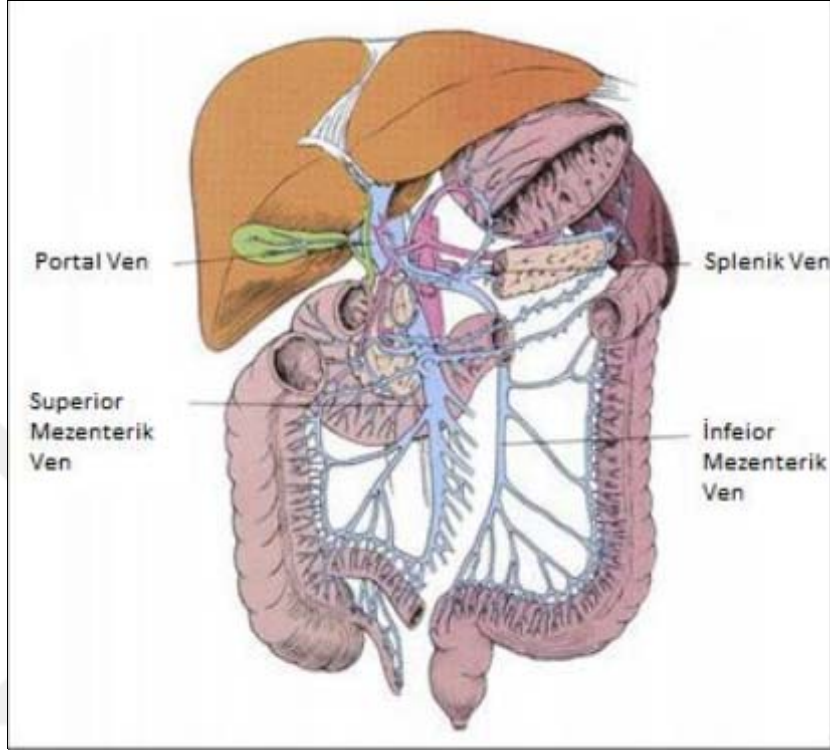
SMA embriyoda kökenini midguttan alan organları besler. İnce bağırsakların tamamı ile transvers kolonun 1/3 distal bölümüne kadar olan kolon kısmının kanlanmasını sağlar. Trunkus çölyakusun yaklaşık 1 cm aşağısından ve aortanın ön yüzünden L1-2 düzeyinden çıkar. Pankreas boynu hizasında aorttan çıkar ve dört ana dala ayrılır;

- İ inferior pankreatikoduodenal arter,
- Orta kolik arter,
- Sağ kolik arter ve
- İleokolik arter.

Bu ana dalların yanında jejunum ve ileumun kanlanmasına katkıda bulunan çok sayıda küçük dal vardır Mezenterik arterler ile nonmezenterik sistemik arterler arasında ve mezenterik arterlerin kendi aralarında oldukça fazla miktarda kollateral akım vardır. Bu sayede iki veya üç ana arterde tıkanıklık olsa bile, yeterli visseral perfüzyon sağlanır (3) (Şekil 1).

Kardiyak outputun istirahat halinde %25'i, postprandiyal dönemde ise yaklaşık %35'i splanknik sirkülasyona gider (2). Mezenter giden kanın ise %70'i mukoza ve submukozayı besler. İskemi gelişmesini takip eden dakikalar içerisinde mikroskopik değişiklikler gerçekleşir. Ancak belirgin hasar ancak barsak dokusuna giden kan akımının %75'e kadar azalması ile oluşur. Yaklaşık 12 saat sonrasında kan akımının azalması

sebebiyle barsak dokusunda oluşan hasar belirgin hale gelir (4). Komplet vaskuler okluzyondan 6 saat sonrasında geri dönüşsüz barsak hasarı oluşur (5).



Resim 1: Mezenterik ve portal venöz anastomoz (Creager MA. Vasküler Hastalıklar Atlası, 2. Basım. Philadelphia: Güncel Tıp 2003)

İnce barsaklarda iskemi sonrasında gelişen reperfüzyon hasarı intestinal dokuda gelişen oksijen ve glukoz düşüşleri, ince barsak mukozasında şiddetli yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri başlatan metabolik olaylara sebep olur ..

Membran hasarının potansiyel nedenleri:

a) Membran fosfolipitlerinin ilerleyici kaybı: İskemiye bağlı Ca^{++} artışı ile endojen fosfolipazların aktivasyonu yıkımın artmasına yol açabilir.

b) Hücre iskelet anormallikleri: Hücre içi Ca^{++} 'un artması ile aktive olan proteazlar hücre çatısına zarar verebilirler.

c) Serbest oksijen radikalleri: İndirgenmiş O₂ türevleri hücre membranına ve elemanlarına zarar verirler. Serbest oksijen radikalleri iskemik dokularda, özellikle kan akımının düzelmesinden sonra artar ve büyük ölçüde reperfüzyon sırasında zedelenme alanına gelen polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir.

d) Lipid yıkım ürünleri: Fosfolipidlerin parçalanması sonucu iskemik hücrelerde biriken bu ürünler membranlar üzerinde hasar oluşturur

Moleküler oksijenin neden olduğu zincirleme bir indirgenme tepkimesi sonucunda süperoksit (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil (OH[•]) gibi serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur. Oluşan bu ürünler vazokonstriksiyona (TXA₂, LTC₄, LTD₄, LTE₄), vazodilatasyona (PGI₂, PGE₁, PGE₂, PGD₂), vasküler permeabilitede artışı (LTC₄, LTD₄, LTE₄), trombosit kümelenmesine ve polimorfonükleer lenfositlerde kemotaksiye neden olmaktadır (LTB₄). Serbest oksijen radikalleri, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla ortaklanmamış elektron bulunduran atom veya moleküllerdir. Elektronlar, dış yörüngelerinde çiftler halinde bulduklarında o bileşik daha kararlı ve sabit bir yapıya sahip olur. Eksik elektronlu moleküller ise karalı değildirler. Kolaylıkla elektron alıp vererek, herhangi bir molekül ile reaksiyona girebilirler. Serbest oksijen radikallerinin yarı ömürleri çok kısa olmasına rağmen genel olarak çok reaktiftirler. Serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonuna sebep olurlar ve sonucunda yapısal ve metabolik değişikliklere neden olarak hücre ölümü ve nekroza yol açarlar (2,3).

Tedavi edilmemiş AMI mezenter enfarkta, intestinal nekroza, ölümle sonuçlanan artmış inflamatuvar yanıtı neden olur (6). Erken tanı bu ilerleyişi geri çevirebilir ve mortaliteyi azaltabilir. İnsidansı yaşla beraber artış göstermektedir. Ancak cinsiyet farkı gözlemlenmemektedir (7).

Amerika ve Avrupa da acil başvurularının 1/1000 nedeni AMI dir (8). Japonya da vasküler hastalık oranı düşük olması sebebiyle bu oran 1/10.000 e kadar düşmektedir (9). SMA oklüzyonlarının %65 inin tanısı otopsi sırasında konulabilmektedir (7).

AMI nin tanımlanmış etyolojik dört formu vardır;(10)

1. Arteriyel embolizm (EAMI, % 45),
2. Arteriyel trombozis (TAMI, % 25),

3. Venöz tromboz (VAMI, % 10)
4. Non-oklüziv mezenteriskemi (NOMI, % 20)

1.1.1 Superior mezenterik arter embolisi (EAMI)

AMI vakalarının %50 sine SMA embolisi sebep olmaktadır (2). Embolinin yerleşimi %18 SMA'nın başlangıç seviyesinde görülmektedir. Daha sık olarak ise SMA'nın ana çıkış yerinin distalindeki normal anatomik daralma noktası olan 3 ile 10 cm arasında yerleşmektedir. İleokolik arterin çıkış yerinin proksimalindeki emboli majör distalindeki emboliler ise minör emboliler olarak isimlendirilir. Genellikle majör embolilerde proksimal jejunumdan transvers kolon ortasına kadar olan geniş bir barsak segmenti etkilenir. SMA'nın distal dallarında oturarak %10-15'lik bir bölümü oluşturan minör emboliler, segmenter barsak iskemilerine neden olurlar. Mezenter emboli kaynağı genellikle sol atrium kaynaklıdır.

Atrial fibrilasyon (AF) gibi kardiak aritmiler, düşük ejeksiyon fraksiyonuna neden olan sol ventriküldeki global miyokardial disfonksiyonlar EAMI nin nedenleri arasındadır (3). Hastaların %33 ünde yakın zamanda geçirilmiş emboli öyküsü mevcuttur. Uygun antikoagülan tedavi almayan hastalarda EAMI şüphesi artmaktadır. Aortik kateterizasyon kolesterol embolisine neden olabilir. Özellikle kısmi damarsal manipülasyon içeren invaziv girişim sonrası başlayan nonspesifik karın ağrısı olması durumunda AMI'dan şüphelenilmelidir (11).

1.1.2 Superior mezenterik arter trombozu (TAMI)

AMI vakalarının yaklaşık %25 ini SMA trombozları oluşturmaktadır. Genellikle kronik aterosklerozun eşlik ettiği stenoz zemininde oluşur. Ateroskleroz ve hiperlipidemi ana risk faktörleridir. Çoğu hastada postprandial ağrı, kilo kaybı, bulantı yeme korkusu gibi kronik mesenter iskemisinin prodromal semptomları görülmektedir. SMA trombozisi vaskülit, mezenterik diseksiyon ya da mikotik anevrizma sonucu oluşabilir (12).

1.1.3 Mezenterik ven trombozu (VAMI)

AMI vakalarının yaklaşık %5-10 undan venöz trombozlar sorumludur. Mezenter tromboziste de Virchow triadının bulguları; venöz staz, hiperkoagülasyon ve endotel hasarı

eşlik eder. Genellikle idiopattiktir ancak hastaların %50 sinde derin ven trombozis ve pulmoner emboli öyküsü vardır.

Antifosfolipid sendromu, antitrombin eksikliği, protein C ve ya protein S eksikliği protrombin mutasyonu F V Leiden eksikliği gibi genetik hastalıklar malignensiler, hematolojik bozukluklar, oral kontraseptif kullanımları venöz trombozise neden olabilir (13). Mezenterik damarlara yönelik cerrahi işlemlerde intra abdominal basıncın artmasında rol oynar. İnflamatuvar barsak hastalığı, ülseratif kolit, preoperatif steroid tedavisi, 220 dakikadan uzun süren cerrahi işlemler, ileoanal anostomozu, total proktokolektomi ve postoperatif sepsis de mezenterik venöz trombozisle ilişkilidir (14).

1.1.4 Non oklüziv mezenter iskemi (NOMI)

AMI vakalarının yaklaşık %20si splenik kan akımının azalmasına neden olan genellikle sepsis ilişkili SMA vazokonstriksiyonu ile ilişkilidir. 1958 yılında Ende, Kohen ve Wilson tarafından yapılan postmortem çalışmalarda NOMI'nin tıkaçıcı bir arter ve ven olmadan geliştiği ilk kez tanımlanmıştır(15).

Genellikle genel durumu kötü sedatize ventilasyona ihtiyacı olan hastalarda görülür bu nedenle de zor tanı alır. 50 yaş üstü, akut miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, aort yetmezliği, kardiopulmoner yetmezlik, karaciğer ve böbrek yetmezliği geçirilmiş abdominal cerrahi önemli risk faktörleridir (2). Tek başına yüksek dozda vazopresör kullanımının da NOMI ye neden olabildiği görülmüştür. Geçirilmiş cerrahi ya da travma nedeniyle yoğun bakımda enteral beslenme ile takip edilen hastalarda %0.3- %8.5 oranında NOMI gelişebilir (16).

1.2. KLİNİK

AMI hastaları genellikle acil servise ani başlayan karın ağrısı ile başvururlar. Klasik triad olarak tarif edilen karın ağrısı ateş ve kanlı dışkılama hastaların sadece 1/3'ünde görülmektedir (17). AMI ile başvuran hastalarda fizik muayene ile uyumsuz bir karın ağrısı mevcuttur. Hastalık ilerledikçe iskemi intestinal nekrozun oluşmasına ve peritoneal irritasyona neden olur. Peritoneal irritasyon bulguları ortaya çıkana kadar karın muayenesi anlamlı değildir. Hastaların %93'ünde ağrıya ilişkin bulantı %80'inde kusma %48'inde ise ishal gözlenmektedir (18,19).

Klass'ın klasik tanımlaması günümüzde de yapılan son çalışmalara göre AMI'nın karakteristik bulgusu ani başlayan karın ağrısına eşlik eden bağırsak hareketlerinde bozulma olduğu düşünülmektedir (20). Özellikle yaşlı hastalarda medikal öykü önemlidir. Retrospektif yapılan çalışmalarda iskemik kalp hastalığı hipertansiyon diyabet ve böbrek yetmezliği gibi komorbid hastalıkların AMI için predispozan faktörlerden olduğu görülmüştür (21). VAMI iki haftaya kadar uzayan subakut karın ağrısıyla karakterizedir. Genellikle postprandial semptomlar görülür, tedavi edilmemesi halinde portal hipertansiyon ve özafagus varisleri gelişebilir. AMI, hastalarda şok bulguları, multiple organ yetmezliği, bilinç kaybı ve ölümlle sonuçlanabilmektedir (22).

2.TANI

2.1. LABORATUAR BULGULARI

AMI tanısı için ideal bir plasma markırı mevcut değildir. İdeal markır bağırsak dokusuna spesifik ve yüksek sensitiviteye sahip olmalıdır. AMI hastalarında; hemokonsantrasyonda artış, lökositoz, yüksek anyon gap ve laktatın eşlik ettiği metabolik asidoz, serumda yüksek amilaz, AST, ALT, laktat dehidrogenaz ve kreatin fosfokinaz gibi laboratuvar bulguları olabilir, ancak bu testlerin hiçbiri AMI tanısı için sensitif ya da spesifik değildir (23). Glutasyon S-transferaz (GST) glutasyon ile konjugasyon yoluyla hücre içindeki toksik bileşiklerin detoksifikasyonunda yer alır. Alfa-GST hem karaciğer hem de ince bağırsak mukozasında bulunmaktadır. Mukoza hasarında yükselmesi potansiyel bir marker olarak düşünülmesine rağmen Alfa-GST'nin sınırlanması, çoklu organ yetmezliğinde ve hepatik iskemiye neden olabilecek hipotansif hastalarda AST ve ALT anormallikleri ile birlikte alfa-GST düzeylerinde yükselme olabilmesidir (24).

Yapılan çalışmalarda iskemi modifiye albumin (IMA), miyokardiyal iskemi, iskelet kas iskemisi, pulmoner emboli ve inme gibi duyarlı bir belirteç olduğu görülmüş. Akut tromboembolik (SMA) tıkanıklığına sahip yedi hastada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında iskemi modifiye albumin (IMA) düzeylerinde belirgin bir artış tespit edilmiş ve potansiyel bir tanı markeri olabileceği düşünülmüştür.(25)

2.1.1 IFABP

İntestinal fatty acid binding protein (I-FABP), ince bağırsak dokusundan köken alır. I-FABP, matür enterositin sitoplazmik protein içeriğinin yüzde 2'sine kadarını oluştur, küçük (14-15 kDa), sitosolik, suda çözünen bir proteindir ve duodenumdan ileum'a kadar tüm ince bağırsağın mukozasında bulunur (26). I-FABP, duodenum, jejunum, ileumda ve kalın bağırsak dokusuna oranla daha fazla miktarda mevcuttur. Özellikle jejunumda kolon dokusuna ile karşılaştırıldığında 20 kat daha fazla I-FABP içerdiği çalışmalarda izlenmiştir (27).

İskemi gelişmeye mukozadan başlar serozaya doğru ilerler. Barsak perfüzyonu bozulunca enterosit hücre zarı bütünlüğünü kaybeder. I-FABP hızla sistemik dolaşıma salınır ve böbrek tarafından elimine edilir. Bu nedenle enterosit hasarını belirlemede serum ölçümü anlamlıdır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda I-FABP'nin sensitif bir serum belirteci olarak bağırsak iskemisinde de yükseldiği gösterilmiştir (28).

2.1.2 Laktat

D-laktat escheriacoli gibi bağırsak dokusunda yaşayan organizmalar tarafından üretilir. AMİ de bakteriyel translokasyon olduğu görülmüş olup mukozal hasarın kötüleştiği ve barsak florası kolonilerinin homeostazının değiştiği durumlarda D-laktatın artacağı düşünülmektedir (29). Bu marker erken tanıda kullanılabilecek potansiyele sahip olmasına karşın henüz klinik rutine girebilmiş değildir.

Glikolizis ürünü olan L- laktat özellikle perfüzyonun ve oksijen iletiminin kısıtlı olduğu durumlarda tüm insan hücreleri tarafından üretilir. L-laktat hızla karaciğerde metabolize edilir ve kuvvetli egzersiz gibi normal fizyolojik koşullar altında da yükselebilir. Serum L-laktat doku hipoperfüzyonuna spesifiktir ancak karaciğer de portomezenterik sıkluse katıldığı için gelişen iskemi ile korele artış gösteremez (30). Laktik asidoz transmural infarkt ve doku hipoksisinin eşlik ettiği sepsisin geliştiği AMİ nin geç evrelerinde izlenir. Serum L-laktat düzeyi batın içi diğer patolojilerde de örneğin perfore apandisit, pankreatit mide perforasyonu gibi durumlarda da artış göstermektedir (31).

Serum laktat düzeyinin 2mmol/l üzerinde saptanması irreversible bağırsak iskemisi ile doğrudan ilişkilidir (32).

2.1.3. D-dimer

Pıhtılaşma olayı sonucunda oluşan fibrin, plazminojen gibi bazı enzimlerce parçalanır ve fibrin yıkım ürünleri oluşur. D-dimer, Faktör 13 tarafından stabilize edilen fibrin ağının yıkım ürünüdür. D-dimer normal yara iyileşme sürecinde veya kan pıhtı oluşumunda üretilmektedir. Ancak D-dimer, pıhtılaşma patolojik olarak oluştuğunda da üretilerek trombotik olayların varlığını gösteren değerli bir belirteç haline gelir. Dissemine intravasküler koagülasyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli, koroner kalp hastalığı ve venöz trombotik durumlarda da D-dimer kullanılır. yapılan çalışmalarda iskemi geliştikten 30 dakika sonra D-dimer seviyesinin artış gösterdiği tespit edilmiştir

Fibrinolitik bir marker olan D-dimer, venöz trombo emboli tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Trombotik bozukluk şüpheli hastalarda D-dimer düzeyinin ölçülmesi önem kazanmıştır. Pratikte negatif sonuç trombozu ekarte ederken, pozitif sonuç trombozu ve aynı zamanda olası diğer sebepleri gösterir. Bu yüzden esas kullanımı olasılığın düşük olduğu durumlarda tromboembolik hastalığı ekarte etmektir. D-dimer düzeyi akut-kronik mezenter iskemi arasındaki farklılığı göstermemektedir. Rezekte edilebilen ve rezeke edilemeyen bağırsak nekrozunu belirlemede de D-dimer düzeyi arasında farklılık izlenmemektedir (33).

2.1.4 Vasküler adezyon proteini-1 (VAP-1)

Vasküler adezyon proteini-1 (VAP-1), AOC3 geni tarafından kodlanmakta, adiposit, endotel ve düz kasta eksprese edilmektedir (34). VAP-1, enzimatik aktiviteye sahiptir ve birincil aminoksidaz ya da semikarbazid duyarlı aminoksidaz (SSAO) olarak da adlandırılmaktadır. Primer aminlerin parçalanmasını katalize etmekte ve aktivitesi semikarbazid tarafından inhibe edilmektedir (35). Hücre yüzeyinde bulunan inflamatuvar süreçte salgılanan bir insan endotelial siyaloglikoproteindir. VAP-1 hem adhesive bir molekül hem de katalitik etkiye sahip bir enzim olarak görev yapar. Bu sayede de diğer adhezyon moleküllerinin endotel tabakasından ekspresyonunu düzenler. (36).

VAP-1 aktivitesi genel popülasyondaki karotid arter plağı ve intima-media kalınlığı ile direk ilişkilidir ve prelinik ateroskleroz patofizyolojisinde rol oynayabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (37). Yapılan bir başka araştırmada kalsifiye aort stenozu ciddiyeti ile serum VAP-1 seviyesindeki artış arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiş ve aort stenozu ciddiyesinin takibinde kullanılabileceği yönünde bir sonuca varılmıştır (38).

Plazma VAP-1 proteini yaşla beraber artış göstermektedir ki bu da yaşlı bireylerde görülen damar sertliğiyle ilişkilendirilmiştir (39). Dolayısıyla VAP-1'in, iskemik hadiselerde dolaşıma katılması nedeniyle de potansiyel bir biyobelirteç olarak erken iskemik vaskülopati durumunda kullanılabileceği literatürde gösterilmiştir (40)

řu anki bilgilerimize göre bu potansiyel biyobelirtein AMI tanısında kullanılıp kullanılmayacağına dair gerçekleştirilmiş bir çalışma bulunmamaktadır. Bu alışma VAP-1 düzeylerinin AMI hastalarında yükselebileceği ve bu yksekligin tanısal olarak kullanılabileceği hipotezi ile planlanmıştır

2.2. GÖRÜNTÜLEME

2.2.1. Direk Grafi (DG)

Direk grafinin AMI tanısının konulmasından ziyade akut batına nedenlerinin dışlanmasında faydalıdır. DG de görülebilen AMI bulguları nonspesifiktir; paralitik ileus psödo-obstruksiyon, havasız batın, asit gibi. Pnömatosis intestinalise bağlı bağırsak duvarlarında ve portal vende hava değerleri, perforasyona bağlı diyafram altında hava gibi bulgular iskemi geliştikten sonra DG de izlenebilir. Portal vende gaz imajı (**Resim 2**) iskemi ve barsak nekrozu için spesifik olup prognozun kötü olacağının göstergesidir (41).



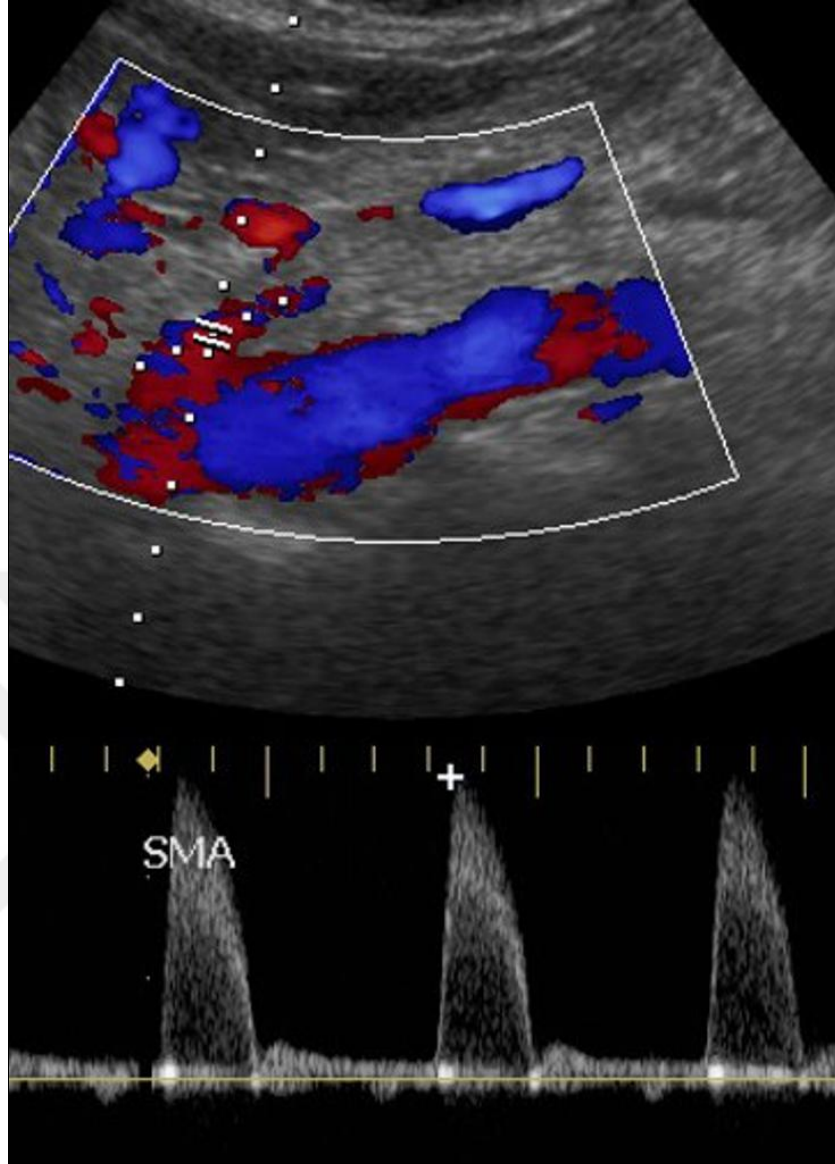
Resim 2 Portal vende gaz imajı

(Case courtesy of Dr Jeremy Jones, Radiopaedia.org, rID: 6130)

2.2.2. Ultrasonografi (USG)

AMI tanısında USG de nonspesifik cidar kalınlaşması, peristaltizmde bozulma, fokal ya da diffüz barsak dilatasyonu, komşu mezenterde heterojenite, batında asit gibi bulgular izlenebilir. Doppler USG; SMA ve SMV deki normal akımı gösterebilir ancak bağırsak beslenmesini sağlayan diğer kolleteral dallar hakkında bilgi veremez. Ciddi arteriyel stenoz görülmesi de barsak iskemisi tanısını koymada yeterli değildir. Doppler USG’de yüksek düzeyde (% 70 ve üzeri) darlık olan SMA stenozlu hastalarda pik sistolik hız [PSV] ≥ 275 cm / saniye olarak izlenebilmektedir(**Resim 3**)

Asemptomatik hastalarda bile 2 veya 3 mezenterik damarda total oklüzyon izlenebilmektedir. USG nin AMI tanısındaki kısıtlamaları; yapan kişiye bağımlı oluşu, obezite, geçirilmiş batin operasyonlarının varlığı, hasta uyumu ve barsak gazlarının görüntüyü bozması gibi faktörler sayılabilir (42,43).

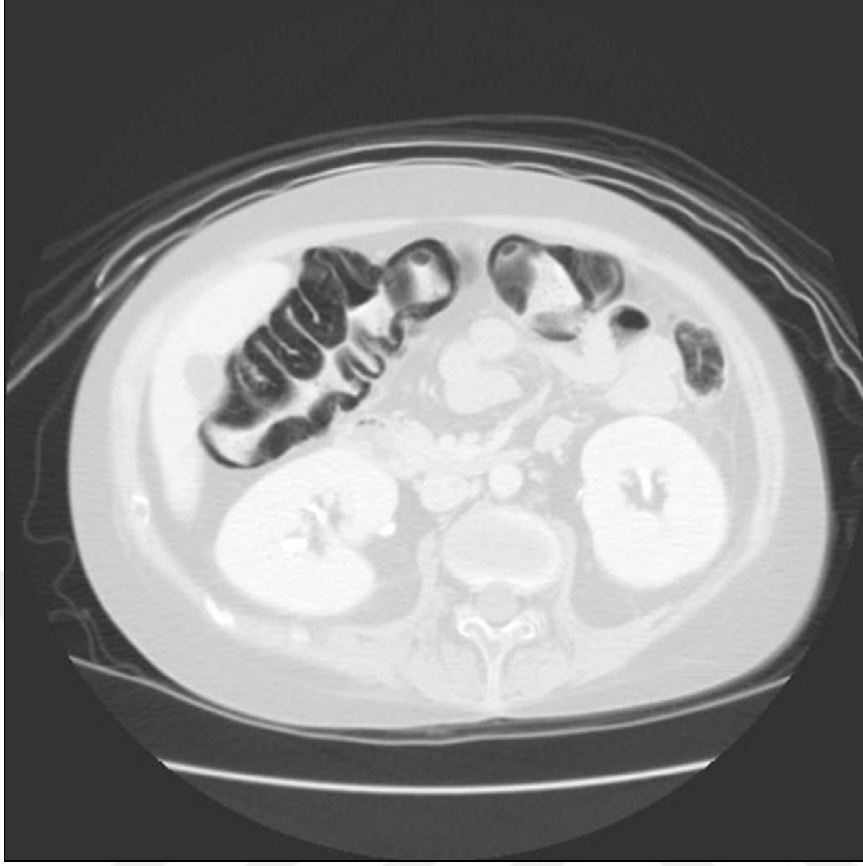


Resim 3 SMAstenozu: 304 cm/saniyepik sistolik hız ve proksimal SMA içinde spektral genişleme

(Case courtesy of Brendan Cullinane, Radiopaedia.org, rID: 12870)

2.2.3 Multidedektör bilgisayarlı tomografi (MDCT)

Multidedektör bilgisayarlı tomografi, AMI ye spesifik mezenterik damar okluzyonunu, nonspesifik bağırsak duvarındaki incelmeyi, transmural infarkt sonucu gelişen pnömatozis intestinalisi görüntülemeye yüksek tanısal değere sahiptir, ancak sadece infarkt geliştikten sonra bu bulgular izlenir. (**Resim 4**)



Resim 4 :Kolon duvarının çevreleyen hava değerleri.

(Case courtesy of Radswiki, Radiopaedia.org, rID: 11782)

En sık görülen BT bulgusu barsak duvarında kalınlaşma olup, hedef işareti şeklinde görülmektedir. Barsak duvarında kontrastlanmanın silik olması veya hiç olmaması, portal ve mesenter venlerde hava değeri izlenmesi iskeminin en spesifik bulgusudur. NOMI de genellikle kontrast kontrendike olduğundan kontrastsız çekilen görüntülemelerde SMA kalibrasyonunda azalma, bağırsak distansiyonu, bağırsak duvarında incelmeye, pnömatozis intestinalis gibi AMI de izlenen bulgular görülebilir. Ancak trombüs ya da emboli NOMI hastalarında izlenmez (42, 44).

2.2.4. Multidedektör bilgisayarlı tomografi anjiyografi (MDCTA)

Bifazik çekildiği takdirde hem arteriyel hem de venöz görüntülemeyi sağlar. Görüntüleme kontrast madde verilmeden önce başlar, bu sayede vasküler kalsifikasyon, hiperdens intravasküler trombüs, intravasküler hava değeri, intramural hemoraji görülebilir. Kontrast verildikten sonra ise mezenterik arter ve vendeki trombüs, bağırsak

gösterebilir. Ancak çekiminin uzun sürmesi ulaşılabilirliği ve bulunabilirliği zor olması sebebiyle tanı ve tedavide gecikmeye sebep olması nedeniyle kullanışsız bir görüntüleme yöntemidir(42,46).

2.2.6. Diagnostik Periton Lavajı ve Laparoskopi

Laparoskopi anjiografinin kontrendike olduğu durumlarda fayda sağlayabilir. Ancak AMİ'nin başlangıç safhasında yani serozanın etkilenmediği dönemde mukozal nekrozu atlayabilir. Diagnostik Periton Lavajı USG veya BT gibi görüntüleme yöntemlerine ulaşım imkanı olmadığına tanısalla amaçla bağırsak dokusunun canlılığını değerlendirmede kullanılabilir. Laparoskopi cerrahi sonrasında dokuların değerlendirmesinde daha faydalıdır (47).

2.3. TEDAVİ

AMI hastalarının yönetimi iskemi gelişmeden önce resüstasyon, erken tanı, erken revaskülarizasyonun sağlanmasıdır. Doku perfüzyonunun sağlanması için yeterli sıvı resüstasyonu yapılmalıdır (48). Yapılan son çalışmalarda resüstasyon için verilen kolloid ya da kristaloid sıvıların mortalite üzerine etkilerinde bir fark izlenmemiştir ancak hidroksietil nişasta kullanımının mortaliteyi artırabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (49).

Artmış doku oksijen ihtiyacının karşılanması için oksijen desteği sağlanmalıdır. Vazopresör ilaçlar (dopamin, noradrenalin, alfa adrenerejik ajanlar) ve kardiyak dijital glikosidler vazokonstriksiyona yol açabilecek ajanlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Mezenterik kan akımı üzerinde daha az etkili olduğu gösterilen dobutamin, düşük doz dopamin ve milrinon gibi ilaçlar vazopresör kullanımının zaruri olması halinde dikkatle kullanılmalıdır. Vazopresörlerin splanik akım üzerindeki olumsuz etkisi minimize edilebilmek için yeterli miktarda sıvı replasmanı yapılmalıdır (50).

Bağırsak mukozası ortadan kalktığı için bakteri translokasyonu gelişebilir, bu sebeple profilaktik antibiyoterapi verilmesi hastalar için faydalıdır. AMİ'de profilaktik antibiyotiklerin rolünü inceleyen spesifik bir araştırma olmasa da, geniş spektrumlu antibiyotikler (örneğin bir penisilin veya metronidazol ile birlikte üçüncü kuşak

sefalosporin), bakteriyel translokasyonun sonuçlarını azaltması beklenir. Bu nedenle de erken dönemde verilmesi faydalıdır (51).

AMI de tedavi altta yatan embolinin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Cerrahi işlem kararı tanıya yönelik görüntülemeler sırasında peritonit bulgusuna rastlanılıp rastlanılmaması ile direk ilişkilidir. Eğer hastada peritonit gelişmiş ise laparotomi yapılması gereklidir. Laparotomi laporoskopiye göre organları değerlendirmede daha hızlı ve güvenli bir yöntemdir. Cerrahinin üç temel hedefi;

- a) Kan akımını tekrar sağlamak,
- b) Canlılığını yitirmiş bağırsak segmentlerinin rezeksiyonu ve
- c) Canlı bağırsakların korunmasıdır.

Intestinal paralizinin dilate bağırsak anslarından ayrımı laporoskopik olarak güçtür. Akut mezenter arter revaskülarizasyonu tercihen cerrahiden önce yapılmalıdır. Eğer ki cerrahi yapılan kurumda damar cerrahi yoksa rezeksiyon sonrası hasta vasküler cerrahi yapılabilen bir merkeze sevk edilmelidir. Yaşlı hastalarda ince bağırsaktaki transmural infarkt midtransvers kolona kadar ilerleyebilir, rezeksiyon sonrası hastalarda gelişen kısa barsak sendromu morbiditeyi artırmaktadır.

Endovasküler tedavi hastada peritonit tablosu gelişmemişse uygulanabilir. Endovasküler embolektomi, perkütan mekanik aspirasyon veya tromboliz ile sağlanabilir, aspirasyonla embolektomi SMA proksimalindeki embolilerde daha kullanışlıdır. Trombolitik uygulaması inkomplet aspirasyon embolektomilerinde ya da distaldeki embolilerde kullanılabilir alternatif bir yöntemdir. AMI nın erken dönemlerinde uygulanabilmektedir (52). Trombolitik tedaviye yönelik kontrendikasyonlar arasında, yakın zamanda yapılan cerrahi, travma, serebrovasküler veya gastrointestinal kanama ve kontrolsüz hipertansiyon bulunmaktadır(32).

AMI de genellikle cerrahi uygulanmaz, unfraksiyone heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılır. Üst mezenterik venin izole trombozu genellikle yeterli kollateral dolaşım ile telafi edilebilir.

Tam bir venöz tıkanıklık multi segmenter iskemiye neden olabilir, bu durumda ise laparotomi ihtiyacı ortaya çıkarabilir. Sistemik antikoagulan tedaviden fayda görmeyen hastalarda, endovasküler tedavi de düşünülmalıdır(10).

AMI tedavisi, splanknik vazokonstriksiyon oluşturan klinik veya farmakolojik koşulların düzeltilmesi, mezenterik perfüzyonun iyileştirilmesi ve enfarktüslü bağırsağın erken tanınması ve rezeksiyonuna dayanır. Ancak mezenterik perfüzyonu artırabilecek vasodilatör ajanlar da verilebilir. Barsak iskemisi geliştikten sonra yapılabilecek olan tedavi erken rezeksiyondur (53).

2.4. PROGNOZ

AMI uzun yıllardan bu yana bilinen bir hastalık olmasına karşın mortalite oranlarında günümüzde büyük değişiklikler olmamıştır. Ölüm nedenleri geniş barsak nekrozu, rekürren süperior mezenterik arter embolisi veya trombozu, diğer alanlara emboli, kardiopulmoner yetmezlik ve intestinal hemorajidir AMI semptomları geliştikten sonra ilk 12 saatte yapılan müdahalelerin semptomlar geliştikten 24 saat sonra yapılanlara oranla daha düşük mortalite oranına sahip olduğu izlenmiştir (54). Hastaların prognozlarının etyolojiye göre farklılık gösterdiği görülmüştür. Arteriyel tromboz (% 70-87), ardından oklüzif olmayan mezenterik iskemi (% 70-80), arteriyel emboli (% 66-71) ve venöz tromboz (% 44) izleyen mortalite oranlarına sahiptir. İleri yaş, semptomların başlangıcı ile operasyona alınma arasındaki sürecin 24 saatten uzun sürmesi ve kolon tutulumu mortalite oranı üzerinde artan bir etkiye sahiptir (55).

AMI hastalarında trombozun tekrarlama riski yüksektir. Altta yatan hiperkoagülabilite nedenleri aydınlatılmalıdır, yaşam boyu trombolitik kullanımı gerektirebilir. Akut mezenter iskemisinde morbidite ve mortalite üzerinde en önemli faktör altta yatan komorbiditelerin yönetimidir. . Kardiyak kökenli hastalıklar (aritmi, sol ventriküldeki bir trombüsten ya da mitral veya aort kapak hastalıkları) acilen tedavi edilmelidir.

AMI sonrası cerrahi uygulanan hastalarda yapılan geniş rezeksiyon sonrası gelişen kısa bağırsak sendromu nedeniyle, tedaviye dirençli ishal, steatore, kilo kaybı, malnütrisyon, malabsorbsiyon ve dehidratasyon gelişebilir. Hastaların bir kısmında hayat boyunca intravenöz hiperalimentasyon gerekebilir.

3. ÇALIŞMA DÜZENİ

Bu çalışma randomize kontrollü girişimsel hayvan çalışması olup, çalışma protokolü KTÜ Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulu onayı alındıktan sonra uygulandı. Deneyle modeli oluştururken daha önce ana bilim dalımızda yapılmış deneyle mezenter iskemi deneyle modelinin kullanıldı (56-57).

Çalışmada 42 adet 250-300 g arasında dişi Spraque-Dawley rat kullanıldı. Ratlar 1'den 42'ye kadar randomize numaralandırıldı 6 gruba ayrılıp, intramuskuler olarak 50 mg/kg/h ketamin ve 4 mg/kg xylazine verilerek genel anestezi uygulandı. .

3.1. Gruplar;

Grup I (n=7); Genel anestezi altında ratlara laporotomi yapıp 30 dakika sonra kan örneği alınan grup.

Grup II (n=7); Genel anestezi altında ratlara laporotomi yapıp SMA kleplendikten 30 dakika sonra kan örneği alınan grup.

Grup III (n=7); Genel anestezi altında ratlara laporotomi yapıp 2 saat sonra kan örneği alınan grup.

Grup IV (n=7); Genel anestezi altında ratlara laporotomi yapıp SMA kleplendikten 2 saat sonra kan örneği alınan grup.

Grup V (n=7); Genel anestezi altında ratlara laporotomi yapıp 6 saat sonra kan örneği alınan grup.

Grup VI (n=7); Genel anestezi altında ratlara laporotomi yapıp SMA kleplendikten 6 saat sonra kan örneği alınan grup

3.2. Değerlendirme Yöntemleri

Deney protokolündeki her gruptan 1 cm uzunluğunda ileum dokusu kesilerek makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi (**Resim6**)Kan örnekleri abdominalaortadankan alındı ve işlem sonrası hayvanlar kansızlaştırılarak sakrifiye edildi.



Resim 6 A: laparotomi yapılan dişi Spraque-Dawley cinsi rat



Resim 6 b: SMA bağlandıktan 30dakika sonra



Resim 6 C: SMA bağlandıktan 6 saat sonra

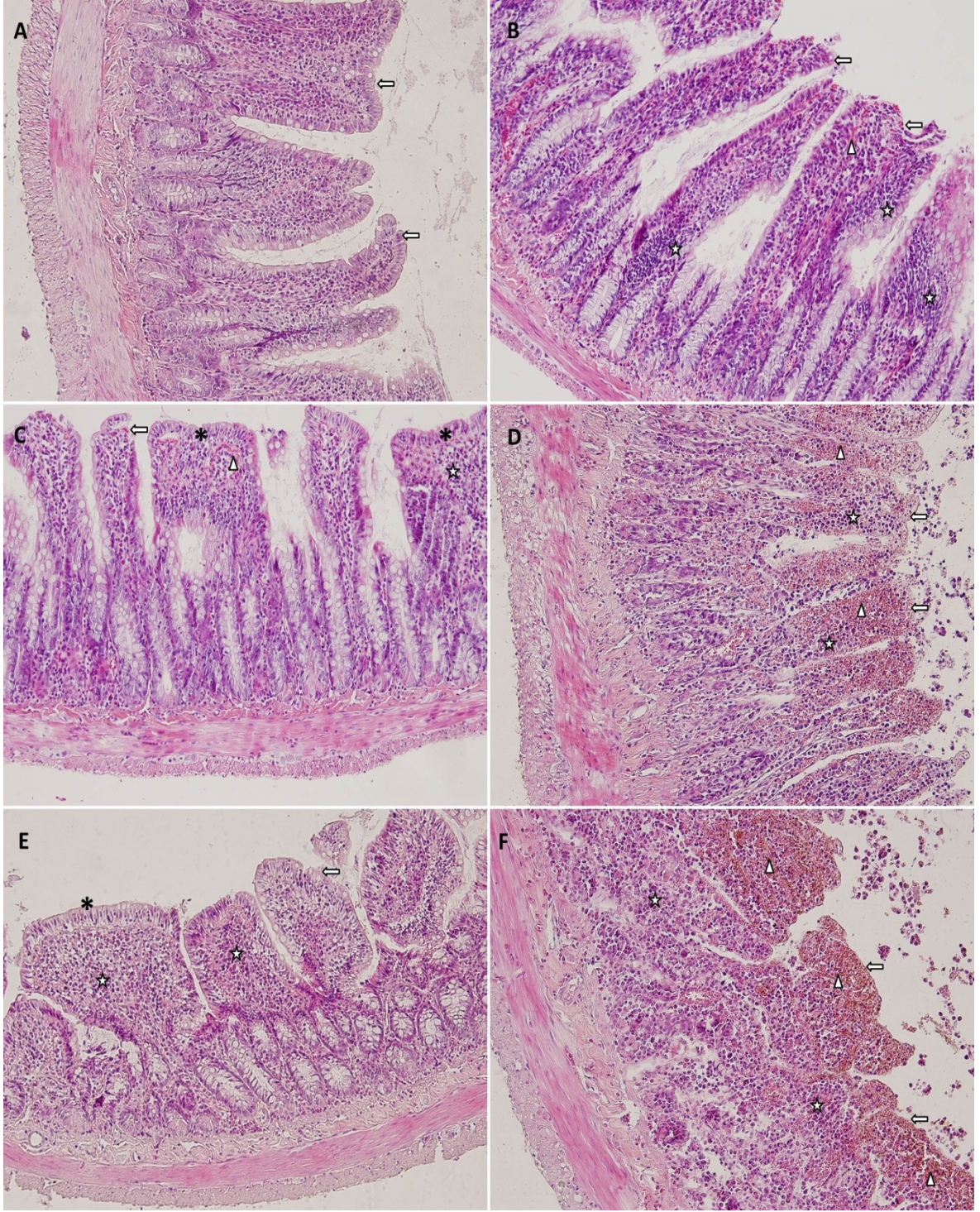


Resim 6 D: 1 cm uzunluğunda ileum dokusu

3.3. Dokuların histomorfolojik olarak değerlendirilmesi:

Çalışma sonunda her bir gruba ait ratlardan ileum dokuları çıkarıldı. İleum dokuları %10'luk formaldehitte 48 saat tespit edildi. Tespit sonrası %70, %90, %96 ve %100'lük dereceli alkol serilerinden geirilerekdehidrate edildi. Xylen'de Őeffaflařtırıldıktan sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan tam otomatik mikrotom (Leica RM 2255, Tokyo, Japan) ile 5 m kalınlığında kesitler alındı ve alınan kesitlerHematoksilenEozin (H&E) ile boyandı. Elde edilen preparatların histolojik değerlendirmesi, çalışma gruplarından habersiz, bu konuda deneyimli birhistolog tarafından ışık mikroskopik olarak yapıldı. Değerlendirmede tüm preparatlar ışık mikroskopta (Olympus BX 51; Olympus Optical Co, Ltd,Tokyo, Japan) sırası ile X40, X100, X200 ve X400 büyütmede genel morfoloji açısından gözden geçirildi.

Her bir gruba ait ileum preparatlarında X 200 büyütmede 5 farklı alan değerlendirildi. Her bir alan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, villus birleşmesi ve villus apikal yüz epitel dejenerasyonu açısından yarı kantitatif olarak 0-3 arasında skorlandı. Skorlamada 0: Hiç yok; 1: hafif; 2: orta ve 3: Şiddetli olarak değerlendirildi. Bu parametrelerin skorlarının toplamı ise total histopatolojik hasar skoru (THDS) olarak değerlendirilip gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Resim7).



Resim 7: Grupların ileum dokusunun ışık mikroskopisi ile değerlendirilmesi. Ileum dokusunun fotomikrografisi (H & E \times 200). Epitel hücreleri (ok), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (yıldız), hemoraji (ok başı).]A. Ileal mukoza ve villus yapısı Grup 1'de normal bir morfoloji gösterir. B. Grup 2'deki epitel hücrelerinde hafif dejenerasyon, lamina propriada hafif kan hücreli infiltrasyon ve kanama. C. Grup 3'teki epitel hücrelerinde hafif dejenerasyon; hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji ve villus füzyonu. D. Grup 4'te geniş çapta dejenerasyon ve epitel hücrelerinin kaybı; lamina propriada geniş hemoraji ve

ılımlı inflamatuvar hücre infiltrasyonu. E. Grup 5'de belirgin villus füzyonu; lamina propriada hafif ve orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonu.F. Grup 6'da belirgin villus hasarı; akut hemoraji ve lamina propriada inflamatuvar hücre infiltrasyonu.

3.4. Serum VAP-1 ve I- FABP Düzeylerinin Belirlenmesi

Antikoagülant içermeyen seperatör jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serum numuneleri elde edildi. Serum örnekleri biyokimyasal ölçümler yapıncaya kadar -80°C'de saklandı

Serum VAP-1 ve I-FABP düzeyleri ticari ELISA kitleri kullanılarak, üretici firmanın yönlendirmelerine uyularak spektrofotometrik olarak tayin edildi; Plazma VAP-1 düzeylerini ve bir ELISA kiti (Elabscience, Catalog No. E-EL-R1209) belirlemek için bir enzime bağlı immünosorbantassay (ELISA) kiti (Elabscience, Katalog No. E-EL-R1209, Wuhan, PR Çin) R0572, Wuhan, PR Çin) üreticinin talimatlarını izleyerek plazma I-FABP düzeylerini belirlemek için kullanılmıştır.

Tüm numune absorbansları, bir VERSA maksimum ayarlanabilir mikropłaka okuyucu (MolecularDevices, Sunnyvale, CA) üzerinde 450 nm dalga boyunda belirlendi. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Örneklerdeki VAP-1 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng / mL olarak ifade edildi.

3.5. Data analizi

İstatistiksel analiz, istatistiksel yazılım olan SPSS 23.0 (IBM SPSS, Armonk, NY) ve MedCalc 17.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belçika) kullanılarak yapıldı. Aynı aralıklı kontrol ve iskemi gruplarının plazma VAP-1 ve I-FABP düzeylerinin analizi Mann-Whitney U-testi kullanılarak yapıldı. Parametrelerin zaman bağımlı değişimleri, Kruskal-Wallis varyans analizi (düzeltilmiş Bonferroni testi ile Mann-Whitney U-testi) kullanılarak analiz edildi. Biyokimyasal parametreler ile histopatolojik skorlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel önem $p < 0.05$ 'de

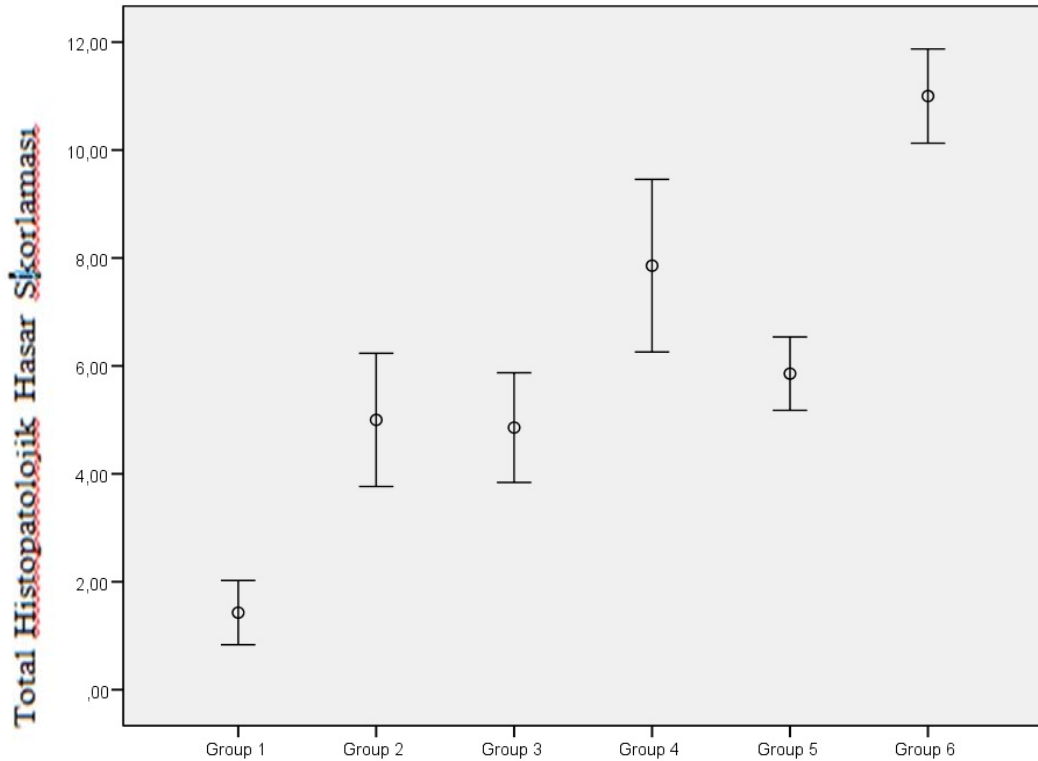
3.6.Sonuçlar

3.6.1. Histopatolojik hasar sonuçları

Zaman dilimlerine göre sırasıyla 30 dakika, 2 ve 6 saatlik kontrol grupları (grup 1,3,5) ve iskemi (grup 2,4,6) grupları THDS açısından birbirleriyle karşılaştırıldıklarında iskemi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı hasar görüldü (Grup 1&2, $p=0.002$; Grup 3&4, $p=0.012$; Grup 5&6, $p=0.002$) (Şekil 1).

Kontrol grupları kendi içinde değerlendirildiğinde sadece basit laparotomi yapılmasına rağmen 2 saat ve 6 saat sonrası, 30 dakikalık döneme göre anlamlı derecede yüksek bir iskemik hasar söz konusuydu (Grup 1&3 and Grup 1&5, $p=0.001$) ancak 2 saat ve 6 saatlik hasar birbirine benzer düzeydeydi (Grup 3&5, $p=0.259$).

İskemi grupları kendi içinde değerlendirildiğinde ise AMI sonrası zamanla artan şekilde iskemik hasar oluştuğu görüldü (Grup 2&4, $p=0.023$; Grup 2&6, $p=0.002$; Grup 4&6, $p=0.007$).



Şema 1: Histopatolojik hasar skorlaması

3.6.2. Biyokimyasal sonuçlar

Zaman dilimlerine göre sırasıyla 30 dakika, 2 ve 6 saatlik kontrol grupları ve iskemi grupları birbirleriyle karşılaştırıldıklarında iskemi gruplarında VAP-1 ve I-FABP düzeyleri açısından anlamlı artış olduğu saptandı. 30 dakikalık AMI'ın çok erken evresinde bu artış sadece I-FABP düzeyleri için anlamlı düzeydeydi ($p=0.017$). 2 saatlik dönemde ise aynı durum sadece VAP-1 düzeyleri için saptandı ve VAP-1 düzeyleri iskemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.011$). 6 saatlik dönemde ise hem VAP-1 hemde I-FABP düzeyleri iskemi grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı ($p=0.007$ for VAP-1 and $p=0.002$ for I-FABP) (**Tablo 1**).

Kontrol grupları kendi içinde değerlendirildiğinde, sadece basit laparotomi yapılmasına rağmen 6 saat sonrası hem I-FABP hem VAP-1 düzeyleri, 30 dakikalık dönem ve 2 saatlik döneme göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Grup 1&5, Grup 3&5, $p=0.002$). (**Şema 2**) (**Şema 3**)

İskemi grupları kendi içinde değerlendirildiğinde ise, AMI sonrası zamanla artan iskemik hasarla benzer şekilde I-FABP ve VAP-1 düzeylerinde anlamlı artış olduğu görüldü (Grup 2&4, $p=0.018$ for VAP-1, $p=0.565$ for I-FABP; Grup 2&6, $p=0.002$ for VAP-1 and I-FABP; Grup 4&6, $p=0.006$ for VAP-1, $p=0.003$ for I-FABP) (**Tablo 2**).

	Gruplar								
	1 (Kontrol 30 dakika)	2 (İskemi 30 dakika)	p*	3 (Kontrol 2 saat)	4 (İskemi 2 saat)	p*	5 (Kontrol 6 saat)	6 (İskemi 6 saat)	p*
VAP-1†									
Median	0.20 ^{a,b}	0.31 ^{d,e}	0.1 28	0.27 ^{a,c}	0.90 ^{d,f}	0.0 11	2.02 ^{b,c}	4.43 ^{e,f}	0.007
IQR	0.15-0.32	0.23-0.42		0.21- 0.35	0.73- 0.85		1.05- 2.06	3.40- 7.57	
I-FABP†									
Median	0.38 ^{a,b}	1.26 ^{d,e}	0.0 17	0.95 ^{a,c}	1.37 ^{d,f}	0.7 10	3.13 ^{b,c}	7.67 ^{e,f}	0.002
IQR	0.33-0.44	0.90-1.46		1.0-1.5	0.92- 2.37		2.27- 4.08	6.63- 11.17	

* Mann Whitney U Testine göre, Kontrol ve İskemi Grupları Arasındaki Karşılaştırmalar, $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

¶ Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi sonuçlarına göre $p < 0.016$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

a,b,c : Kontrol gruplarındaki karşılaştırmalar (Gruplar 1,3,5), (a: $p = 0.180$, b, c: $p = 0.002$)

d,e,f: İskemi gruplarındaki karşılaştırmalar (Gruplar 2,4,6), (d: $p = 0.018$, e: $p = 0.002$, f: $p = 0.006$)

† Mann Whitney U Testi'ne göre Bonferroni düzeltilmesi, $p < 0.016$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

a,b,c : Kontrol gruplarındaki karşılaştırmalar (Gruplar 1,3,5), (a: $p = 0.013$, b, c: $p = 0.002$)

d,e,f: İskemi gruplarındaki karşılaştırmalar (Gruplar 2,4,6), (d: $p = 0.565$, e: $p = 0.002$, f: $p = 0.003$)

Tablo 1: Plazma VAP-1 ve I-FABP düzeylerinin gruplar arasındaki istatistiksel farklılık

	Zaman					
	30 Dakika		2 Saat		6 Saat	
	Grup 1 (Control)	Grup 2 (Ischemia)	Grup 3 (Control)	Grup 4 (Ischemia)	Grup 5 (Control)	Grup 6 (Ischemia)
İnflamatuar hücre infiltrasyonu *						
<i>Median</i>	0	1	1 ^a	2 ^a	1 ^b	3 ^b
<i>IQR</i>	0-1	1-1	1-1	2-2	1-2	2-3
Villus füzyonu						
<i>Median</i>	1	1	2	2	2	3
<i>IQR</i>	0-1	1-2	2-2	1-2	2-3	2-3
Villus dejenerasyonu¥						
<i>Median</i>	0 ^a	2 ^a	1 ^b	2 ^b	1 ^c	3 ^c
<i>IQR</i>	0-0	1-2	0-2	2-3	1-1	3-3
Villus hemorajisi#						
<i>Median</i>	0 ^a	1 ^a	1 ^b	2 ^b	1 ^c	3 ^c
<i>IQR</i>	0-1	1-2	1-1	2-3	1-1	3-3
Total Histopatolojik Hasar Skoru¶						
<i>Median</i>	1 ^{a,d,e}	5 ^{a,f}	5 ^{b,d}	8 ^b	6 ^{c,e}	11 ^{c,f}
<i>IQR</i>	1-2	3-7	3-6	7-10	5-7	10-12

***a,b**: Kontrol ve İskemi grupları arasındaki karşılaştırmalar Mann Whitney U Testine göre, $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır; a (Grup 3 vs 4), $p = 0.002$; b (Grup 5 vs 6), $p = 0.004$.

¥**a,b,c** : Kontrol grubu ile iskemi grupları arasındaki karşılaştırmalar Mann Whitney U Testi'ne göre $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır; a (Grup 1 vs 2), $p = 0.007$; b (Grup 3 vs 4), $p = 0.017$; c (Grup 5 vs 6), $p = 0.000$.

#**a,b,c** : Kontrol ve İskemi grubu Arasındaki Karşılaştırmalar Mann Whitney U Testi'ne göre $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır; a (Grup 1 vs 2), $p = 0.026$; b (Grup 3 vs 4), $p = 0.016$; c (Grup 5 vs 6), $p = 0.001$.

¶**a,b,c** : Kontrol ve İskemi grubu Arasındaki Karşılaştırmalar Mann Whitney U Testi'ne göre $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır; a (Grup 1 vs 2), $p = 0.002$; b (Grup 3 vs 4), $p = 0.012$; c (Grup 5 vs 6), $p = 0.002$.

d,e Kontrol gruplarında karşılaştırmalar (Grup 1,3,5) Mann Whitney U Testi ile Bonferroni düzeltilmesi, $p < 0.016$ istatistiksel olarak anlamlı (Grup 1,3,5), d (Grup 1 vs 3), $p = 0.001$; e (Grup 1 vs 5) $p = 0.001$

f,gİskemi Gruplarındaki Karşılaştırmalar (Grup 2,4,6), Mann Whitney U Testi Bonferroni düzeltilmesiyle $p < 0.016$ istatistiksel olarak anlamlı (f: Grup 2'ye karşı 6), $p = 0.002$; g (Grup 4 vs 6), $p = 0.007$

Tablo 2 Grupların histopatolojik olarak karşılaştırılması

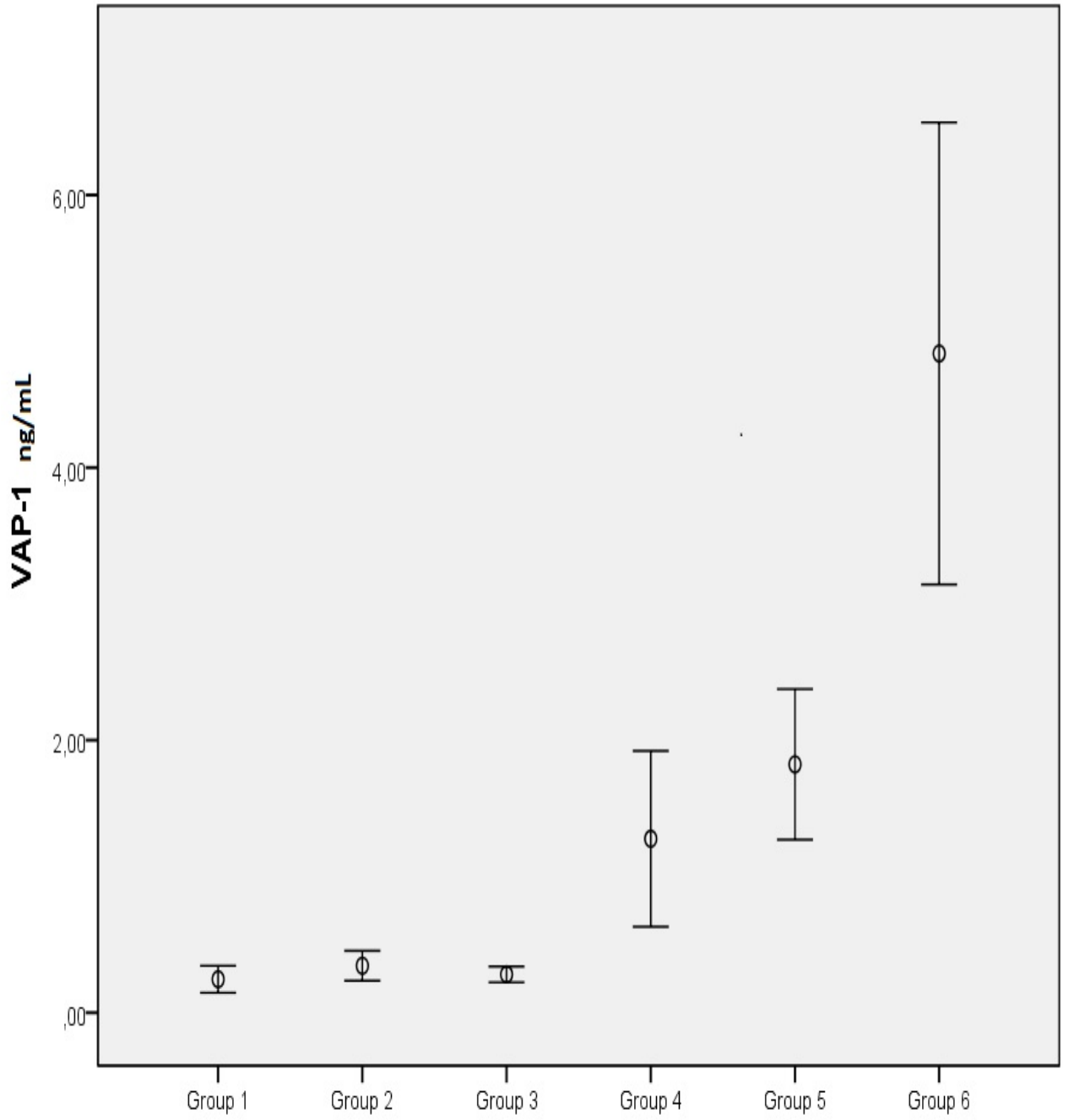
3.6.3. Histopatolojik hasar ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

Histopatolojik hasar ile, plasma VAP-1 ve I-FABP seviyelerinin korelasyon analizi sonuçları Tablo 3’de gösterildi. Buna göre her iki biyomarkerda AMI ile oluşan histopatolojik hasar ile anlamlı korelasyon göstermekte ve bu korelasyon plasma VAP-1 için daha belirgindi ($r=0.771$, $p<0.001$).

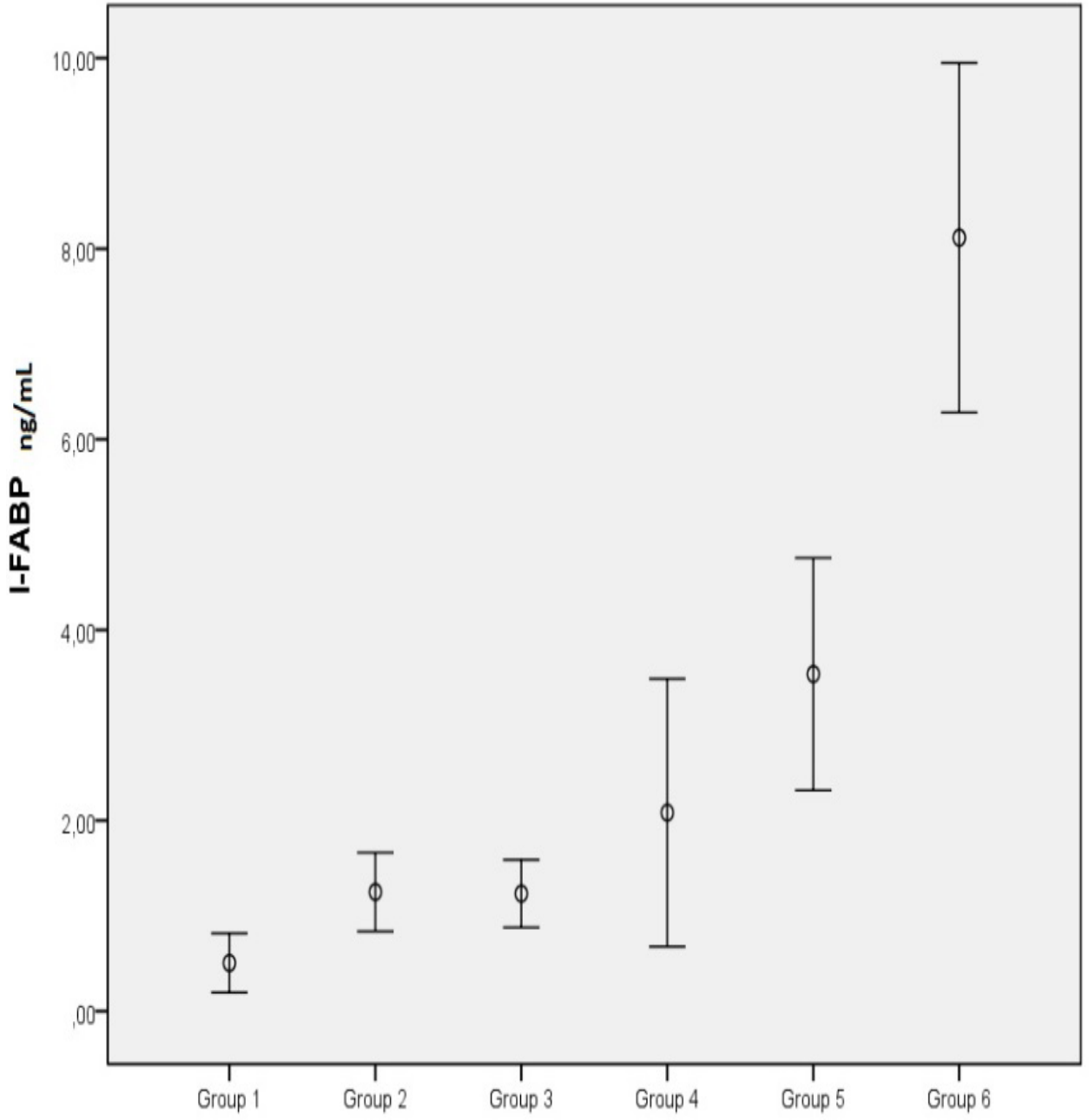
	<u>I-FABP</u>		<u>Total Histopatholojik hasar skoru</u>	
	r	P	R	p
VAP-1	0.761	<0.001	0.771	<0.001
I-FABP			0.615	<0.001

r= Spearman ın korelasyon analizisi

Tablo 3: Grupların histopatolojik hasar skorlarında analizi



Şema 2: VAP-1 düzeyinin gruplara göre değişimi



Şema 3: IFABP-1 düzeyinin gruplara göre değişimi

4.TARTIŞMA

Bu çalışmada deneysel AMI rat modelinde potansiyel bir iskemik marker olan plasma VAP-1 düzeyinin AMI sonrası zamana bağlı değişimi gösterildi, histopatolojik hasar ile korelasyonu araştırıldı. AMI için VAP-1'in tanısal değeri daha önceki klinik çalışmalarla AMI tanısında kullanılabileceği ileri sürülen bir başka potansiyel biyomarker olan I-FABP ile karşılaştırıldı. Çalışma sonuçlarımıza göre özetle hem I-FABP hem VAP-1 iskemik hasar ile korele şekilde yükselen ve AMI tanısında kullanılabilecek biyomarkırlar olduğu tespit edildi.

AMI ilk 30 dakikalık çok erken dönemlerinde I-FABP düzeylerinin VAP-1'e göre daha kullanışlı olduğu, VAP-1 düzeylerinin I-FABP'a göre biraz daha geç yükseldiği ancak AMI sonrası 2 saatlik dönem ve sonrasında hem I-FABP hemde VAP-1 düzeylerinin AMI tanısında kullanılabileceği ancak VAP-1 düzeylerinin hasarla daha iyi korele olduğu saptandı.

Çalışmamızda AMI çok erken dönemini yansıması açısından 30 dakikalık dönemde yapılan karşılaştırmalarda, henüz 30 dakikalık iskemiye rağmen barsakta belirgin histopatolojik hasar oluştu. Bu hasarı yansıtabilme potansiyellerini değerlendirdiğimiz iki biyomarkerin her ikisinin düzeyleri iskemi grubunda kontrol grubuna göre artmasına rağmen, sadece I-FABP düzeylerindeki artış anlamlı dereceye ulaşabildi. Bu sonuç AMI sonrası çok erken dönemde iskeminin göstergesi olarak I-FABP düzeylerinin daha kullanışlı olduğu ve bu dönemde VAP-1 düzeylerinin henüz tanısal olmadığını düşündürmektedir.

Literatürde çalışmamıza benzer olarak I-FABP düzeylerinin AMI'nin çok erken dönemlerinde yükseldiğini gösteren bir çalışma daha bulunmaktadır. Bu çalışmada Khadaroo ve arkadaşlarının farelerde deneysel AMI modeli oluşturarak iskeminin 30. dakikasından itibaren I-FABP'ın anlamlı yükseldiğini saptamışlardır (58). Bu erken yükselişin nedeni I-FABP direk intestinal hücrelerde bulunan sitozolik bir protein olması ve hasara bağlı olarak hızla sistemik dolaşıma katılması veya I-FABP'ın düşük molekül ağırlığına (14-15 kDa) sahip olması ve dolayısıyla intestinal iskemik hasarla birlikte sistemik dolaşıma daha hızlı geçmesi olabilir (59). Bununla birlikte VAP-1 ise daha büyük molekül ağırlığı ile (170-180 kDa) sistemik dolaşıma daha geç ulaşmasına ve plazmada daha geç yükselmesine neden olabilir (16). Bu durum AMI'nin çok erken döneminde I-

FABP'ı VAP-1'e göre avantajlı kılmaktadır. Bununla birlikte bu avantajına rağmen genellikle AMI hastalarının klinik prezentasyonu ilk 30 dakikalık dönemde olmayıp hastalar daha geç başvurabilmekte ve spesifik tanısal yöntemlerin olmaması veya CT anjio gibi kompleks tanısal yöntemlere erişimin zorluğu ve vakit alması nedeniyle bu erken dönem atlanılmaktadır.

Hastalar sıklıkla hem VAP-1 hemde I-FABP seviyelerinin yüksek saptanabileceği dönemde acil servislere ulaşmaktadır. Bu bakış açısı ile klinik uygulamada VAP-1'in AMI tanısında kullanımı en az I-FABP kadar kullanışlıdır.

Çalışmamızda kontrol gruplarında da ve özellikle 2 saatlik dönemden itibaren intestinal hasar olduğu saptanmıştır. Bu hasar 6 saatlik kontrol grubunda da görülmüş ancak artış göstermeyen sınırlı bir hasardır. Bu hasarın nedeninin basit laparotomi sonrası intestinal dokuda meydana gelen inflamasyon ve intraabdominal basınç artışına bağlı oluşan istemsiz intestinal hasarın neden olduğu düşünülmüştür.

İskemi gruplarında ise hasar derecesi zamanla çok daha belirgin şekilde artmıştır. Her ne kadar iskemi gruplarında hasar daha belirgin ise de, kontrol gruplarında da bir miktar intestinal hasar olması I-FABP ve VAP-1 düzeylerine ve çalışma bulgularımızın anlamlılık düzeylerine etkilemiş olabilir. Özellikle kontrol grubunda bu istemsiz intestinal hasarın belirgin olduğu ve AMI'ye bağlı iskemik intestinal hasarın henüz en üst seviyeye ulaşmadığı 2 saatlik dönemde I-FABP düzeyininin hem bu istemsiz intestinal hasardan etkilendiği, hem de iskemik hasarın bir sonucu olarak yükseldiği ve sonuçta iskemive kontrol grupları arasında I-FABP açısından fark saptanmamasının bu nedenle olduğu düşünülmüştür. Elbette ki bu durum VAP-1 düzeylerini de benzer şekilde etkilemiş olabilir ancak yine de plazma VAP-1 düzeyleri 2 saatlik iskemik grubu kontrol grubuna göre ayırt edebilmiştir. Bu açıdan I-FABP'in herhangi bir nedenle meydana gelebilecek intestinal hasarı yansıttığı, VAP-1'in ise iskemi için I-FABP'a göre nispeten daha spesifik bir biyomarker olarak düşünülebilir. 6.saatte bu istemsiz intestinal hasar kontrol grubunda aynı derecede sabit kalırken iskemi grubunda hasar en üst seviyeye ulaşmış ve artık hem I-FABP hem de VAP-1 iskemik grubu kontrol grubundan ayırt edebilmiştir.

I-FABP intestinal bir protein olarak AMI'de yükselmesinin patofizyolojisi daha önce konu hakkında gerçekleştirilen diğer çalışmalarda nispeten açıklanmış ise de, çalışmamız VAP-1 düzeylerinin AMI'ye bağlı intestinal hasar ile arttığının gösterildiği ilk

çalışma olduğundan VAP-1'in AMI'deki artışının altında yatan patofizyolojik süreç biraz açıklanmalıdır.

VAP-1'in ateroskleroz ve inflamasyonda rol oynayan hücrel bir adezyon molekülüdür. Dolayısıyla AMI sonrası inflamasyon ve nötrofil migrasyonunu başlatma amaçlı endotel tarafından salınması kanda VAP-1 yüksekliğini açıklayabilir. Literatürde bu patofizyolojik mekanizmayı destekleyen çok sayıda yayın bulunmaktadır. Özellikle vasküler endotel tarafından salınan VAP-1, obezite, diyabet ve komplikasyonları, stroke, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve ek olarak inflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkilendirilmiştir (34, 37, 60). Ratlarda *invivo* stroke modelinin oluşturulduğu deneysel bir çalışmada plazma VAP-1 seviyesi ile myeloperoksidaz seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon varlığı tespit edilmiş ve böylece VAP-1'in akut embolik olaylardan birkaç saat içinde plasmaya salınmasıyla nötrofil aktivasyonuna ve göçüne aracılık ettiği sonucuna varılmıştır (61).

Farelerde yapılan deneysel hemorajik stroke modelinde VAP-1 inhibisyonunun immun hücre infiltrasyonunu engelleyerek adezyon molekül ekspresyonunu azalttığı ve bunun sonucunda da dokuda antiinflamatuvar etkiye neden olduğu gösterilmiştir (62). Chen ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir çalışmada ise plazma VAP-1 düzeyinin arterial damar sertliği şiddeti için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, arteriyel stenozla, koroner arter hastalığı, stroke için prediktif risk faktörü olduğu bilinen arteriyeldamar sertliği şiddeti ile plazma VAP-1 arasındaki pozitif ilişkinin altında yatan mekanizmaların inflamasyon, iskemi sonrası ortaya çıkan ileri glikoliz son ürünleri endotelial disfonksiyon ve oksidatif stres artışı olabileceği belirtilmiştir (39). Yapılan çalışmalarda VAP-1'in lökosit göçü üzerindeki etkisi ve primer amin oksidaz aracılı deaminasyonu, inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki potansiyel etkileri olduğu, VAP-1'in ateroskleroz, obezite, diyabet, inme, karaciğer, böbrek hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları, sepsis, romatoid artrit, psöriazis, Alzheimer, depresyon, kanser gibi hastalıklarının patogeneğinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. bu sayede tamasal ve prognostik bir belirteç olarak potansiyeli olan bir marker olarak görülmektedir (34).

Vasküler adezyon proteini-1, hayvan modellerinde lökosit hareketini düzenleyen ve vasküler hasara katkıda bulunan endotelial bir enzim olmasından faydalanılarak; çözünebilir vasküler adezyon proteini-1 (sVAP-1)'in toplumda kardiyovasküler risk

faktörleri ve subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar yapılmış. sVAP-1 aktivitesi, genel popülasyonda intima-media kalınlığı ve karotid plaklar ile doğrudan ilişkili olduğu ve preklinik ateroskleroz patofizyolojisinde rol oynayabileceği görülmüştür (63).

Hastaların ancak inflamasyon süreci başladıktan sonra tıbbi yardıma başvurmaları sebebiyle erken tanı için VAP-1'in antiinflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilmesi için çalışmalar yapılmıştır. VAP-1'in farelerde yapılan invivo inflamasyon modellerinde lökosit hareketini yönlendiren önemli bir marker olduğu düşünülüp antiinflamatuvar tedavilerde kullanılabilecek bir ajan olduğu düşünülmektedir. Oluşturulan peritonit modellerinde anti VAP-1 antikollarının verilmiş inflamasyonun bir saat kadar bir sürede gerilediği izlenmiştir. Sonuç olarak VAP-1 inflamatuvar süreçte etkin olduğu antikor olarak kullanıldığında ise inflamasyonu durdurduğu izlenmiştir (64).

Farelerde yapılan bir iskemi reperfüzyon çalışmasında ise oluşturulan başka bir deneysel model ise akut akciğer hasarının ve intestinal hasarının oluşmasında VAP-1 in rolü incelenmiştir. VAP-1 den genetik olarak yoksun olan ve VAP-1 genine sahip fare grupları arasında SMA'nın 30 dk klemplenip sonra tekrar açılarak oluşturulduğu iskemi reperfüzyon hasarı 2 saat sonrasında değerlendirilmiştir. VAP-1 genine sahip farelerin iskemi sonrasında oluşan reperfüzyon hasarının enzimatik aktivite üzerindeki etkisi sayesinde daha belirgin olduğu görülmüştür.(65)

Özet olarak iskeminin zamansal değişiminde intestinal hasar ile beraber plasma VAP-1 ve I-FABP düzeyleri yükselmiştir. I-FABP iskemik hasarı 30.dakikadan itibaren, VAP-1 ise 2.saatten itibaren göstermiştir. I-FABP'in erken tanıda VAP-1'le kıyaslandığında da daha avantajlı olabileceği düşünülebilir ancak klinik pratikte bu avantaj sayılmayabilir. Ancak intestinal hasar ile en yüksek korelasyon değerinin VAP-1' e ait olması ve iskemi dışı nedenlerle oluşabilecek intestinal hasarlardan daha az etkilenmesi VAP-1'in AMI'nin tanısında kullanılabilecek bir biyomarker olduğunun göstergesidir.

5. KISITLILIKLAR

Birinci kısıtlılık ratlarda oluşturduğumuz model sadece akut mesenterik arteriyel embolisi ve akut mesenterik arteriyel trombozisi taklit edebilmesidir. Diğer AMI tipleri için elde edilen sonuçlar farklı olabilir.

İkinci kısıtlılığımız deney protokolümüzde sadece 30 dakika, 2 saat ve 6 saatlik zaman diliminde değerlendirme yapılabilmektedir. Dolayısıyla VAP-1 düzeylerinin en erken 2 saatten sonra kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı tespit edilebilmiştir. Halbuki VAP-1 düzeyleri 30 dakika ile 2 saat arasındaki periyotta daha erken bir sürede de artmış olabilir.

Üçüncü kısıtlılığımız kontrol grubunda 2. Saatten itibaren sadece basit laparotomi yapılmasına rağmen intestinal dokularda istemsiz ama belirli derecede hasar oluşmasıdır. Deney sırasında intraabdominal basınç artışı ve inflamasyon gibi potansiyel karıştırıcı faktörler engellenmeye çalışılmıştır. Karnın gergin suture edilmemesi gibi bazı önlemler alınmasına rağmen oluşan bu istemsiz intestinal hasar deney sonuçlarımıza bir miktar etki etmiş olabilir. Son kısıtlılığımız ise VAP-1, literatürdeki çalışmalarda AMI tanısında kullanılabileceği belirtilen laktat, IMA gibi potansiyel markerlardan sadece I-FABP ile kıyaslanmasıdır.

6. SONUÇ

Hem VAP-1 hem I-FABP iskemik hasar ile korele şekilde yükselen ve AMI tanısında kullanılabilecek biyomarkırlardır. Fakat klinik pratikte kullanılabilmeleri için klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. TEZ İNDEKS

1. Boley SJ, Brandt LJ, Sammatano RJ. History of mesenteric ischemia. The evolution of a diagnosis and management. *SurgClin North Am.* 1997;77:275–288. doi: 10.1016/S0039-6109(05)70548-X.
2. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: A clinical review. *ArchInternMed* 2004; 164:1054-1062.
3. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation. Anatomy and physiology. *SurgClin North Am.* 1997;77:289–306.
4. Boley SJ, Brandt LJ, Veith FJ. Ischemic disorders of the intestine. *CurrProblSurg.* 1978;15(4):1–85. doi: 10.1016/S0011-3840(78)80018-5.
5. Chin CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. A morphological, hemodynamic and metabolic reappraisal. *ArchSurg.* 1970;101:478–483. doi: 10.1001/archsurg.1970.01340280030009.
6. Aliosmanoglu I, Gul M, Kapan M, Arikanoğlu Z, Taskesen F, Basol O, Aldemir M. Risk factors effecting mortality in acute mesenteric ischemia and mortality rates: a single center experience. *IntSurg.* 2013;98(1):76–81. doi: 10.9738/CC112.1
7. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Sem VascSurg.* 2010;23:4–8. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2009.12.001.
8. Stoney RJ, Cunningham CG. Acute mesenteric ischemia. *Surgery.* 1993;114(3):489–490
9. Haga Y, Odo M, Homma M, Komiya K, Takeda K, Koike S, Takahashi T, Hiraka K, Yamashita H, Tanakaya K. New prediction rule for mortality in acute mesenteric ischemia. *Digestion.* 2009;80(2):104–411
10. Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, Mariani D, Martinez I, Pereira J, et al. ESTES guidelines: Acute mesenteric ischaemia. *Eur J TraumaEmergSurg* 2016; 42 (2): 253-270.
11. 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. *AnnSurg.* 2005;241:516–22
12. Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (part I) -incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best PractResClinGastroenterol.* 2017;31:15–25.

13. Dewitte A, Biais M, Coquin J, Fleureau C, Cassinotto C, Ouattara A, Janvier G. Diagnosis and management of acute mesenteric ischemia. *Ann Franc Anest Reanim.* 2011;30:410–420
14. Allaix ME, Krane MK, Zoccali M, Umanskiy K, Hurst R, Fichera A. Post operative portomesenteric venous thrombosis: lessons learned from 1,069 consecutive laparoscopic colorectal resections. *World J Surg.* 2014;38:976–84
15. Martinez JP, Hogan GJ. Mesenteric ischemia. *EmergMedClin North Am* 2004; 22: 909-28
16. Melis M, Fichera A, Ferguson MK. Bowel necrosis associated with early jejunal tubeenteral feeding. *ArchSurg.* 2006;141:701–4.
17. Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management of mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol* 2006; 12(20): 3243-3247.
18. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Acute mesenteric ischemia after cardio-pulmonary bypass surgery. *World J Gastroenterol.* 2008;14(35):5361–70
19. Sreedharan S, Tan YM, Tan SG, Soo KC, Wong WK. Clinical spectrum and surgical management of acute mesenteric ischaemia in Singapore. *SingaporeMed J.* 2007;48(4):319–23
20. Klass AA. Embolectomy in acute mesenteric occlusion. *AnnSurg.* 1951;134(5):913–7
21. Vokurka J, Olejnik J, Jedlicka V, Vesely M, Ciernik J, Paseka T. Acute mesenteric ischemia. *Hepatogastroenterology.* 2008;55(85):1349–52.
22. Manley J, Bilski TR. Mesenteric ischaemia. In: Brooks A, Mahoney PF, Cotton BA, Tai N, editors. *Emergency surgery.* Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 50–5
23. VandenHeijkant TC, Aerts BAC, Teijink JA, Buurman WA, Luyer MDP. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol* 2013; 19(9):1338-1341
24. Acosta S, Nilsson T. Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 33: 355-361 [PMID: 22081293] van den Heijkant TC et al. Diagnosis of mesenteric ischemia
25. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008; 26:202.

26. Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, Yamazaki M, Shimizu M, Hayashida K, Kitano M. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia. *Br J Surg*. 2014;101(3):232–8.
27. Kittaka H1, Akimoto H1, Takeshita H2, Funaoka H3, Hazui H1, Okamoto M1, Kobata H1, Ohishi Y1. Usefulness of intestinal fatty acid-binding protein in predicting strangulated small bowel obstruction. *PLoS One*. 2014 Jun 13;9(6):e99915.
28. Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, Ono T, Hatakeyama K. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology*. 1996; 110(2): 339-343.
29. Demir IE, Ceyhan GO, Friess H. Beyond lactate: is there a role for serum lactate measurement in diagnosing acute mesenteric ischemia? *DigSurg*. 2012;29(3):226–35.
30. Hmoud B, Singal AK, Kamath PS. Mesenteric Venous Thrombosis. *J ClinExpHepatol*. 2014;4:257–63.
31. Nuzzo A, Maggiori L, Ronot M, Becq A, Plessier A, Gault N, Joly F, Castier Y, Vilgrain V, Paugam C, Panis Y, Bouhnik Y, Cazals-Hatem D, Corcos O. Predictive factors of intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia: prospective study from an intestinal stroke center. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:597–605.
32. Schoots IG, Levi MM, Reekers JA, Lameris JS, van Gulik TM. Thrombolytic therapy for acute superior mesenteric artery occlusion. *J VascIntervRadiol* 2005; 16: 317-329 [PMID: 15758127 DOI: 10.1097/01.RVI.0000141719.24321.0B]
33. Chiu YH, Huang MK, How CK, Hsu TF, Chen JD, Chern CH, Yen DH, Huang CI. D-dimer in patients with suspected acute mesenteric ischemia. *Am J EmergMed* 2009; 27: 975-979 [PMID: 19857417 DOI: 10.1016/j.ajem.2009.06.006]
34. Pannecoek R, Serruys D, Benmeridja L, Delanghe JR, van Geel N, Speeckaert R, Speeckaert MM. Vascular adhesion protein-1: Role in human pathology and application as a biomarker. *CritRevClinLabSci* 2015; 52(6): 284-300.
35. Jalkanen S, Salmi M. VAP-1 and CD73, endothelial cell surface enzymes in leukocyte extravasation. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2008; 28(1): 18-26
36. Smith DJ, Salmi M, Bono P, Hellman J, Leu T, Jalkanen S. Cloning of vascular adhesion protein 1 reveals a novel multifunctional adhesion molecule. *J ExpMed* 1998; 188(1): 17-27.
37. Aalto K, Maksimow M, Juonala M, Viikari J, Jula A, Kähönen M, Jalkanen S, Raitakari OT, Salmi M. Soluble vascular adhesion protein-1 correlates with

- cardiovascular risk factors and early atherosclerotic manifestations. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2012; 32(2): 523-532.
38. Cakmak AH, Aslan S, Erturk M, Ornek V, Aydin RT, Kalkan AK, et al. Assessment of the relationship between serum vascular adhesion protein (VAP)-1 and severity of calcific aortic valve stenosis. *J AmCollCardiol* 2016; 67(13): 2186-2186.
 39. Chen DW, Zhao RM, Jin Y, Zhang J, Han C, Jiang SQ, Zheng HF, Wang JC. Plasma soluble vascular adhesion protein-1 concentration correlates with arterial stiffness: A cross-sectional study. *ArchGerontolGeriatr* 2015; 61(1): 67-71
 40. Airas L, Lindsberg PJ, Karjalainen-Lindsberg ML, Mononen I, Kotisaari K, Smith DJ, Jalkanen S. Vascular adhesion protein-1 in human ischaemic stroke. *Neuropathol ApplNeurobiol* 2008; 34(4): 394- 402.
 41. Klein HM, Lensing R, Klosterhalfen B, et al. Diagnostic imaging of mesenteric infarction. *Radiology* 1995; 197: 79.
 42. Karakoç E. *Abdominal Radyoloji Dünya Tıp Kitabevi* 2014syf 81-83
 43. Reginelli A1, Genovese E, Cappabianca S, Iacobellis F, Berritto D, Fonio P, Coppolino F, Grassi R. Intestinal Ischemia: US-CT findings correlations. *Crit Ultrasound J*. 2013 Jul 15;5 Suppl1:S7.doi: 10.1186/2036-7902-5-S1-S7. Epub 2013 Jul 15
 44. Furukawa A, Kanasaki S, Kono N, Wakamiya M, TanakaT, Takahashi M, Murata K. CT diagnosis of acute mesenteric ischemia from various causes. *Am J Roentgenol*. 2009;192(2):408–16.
 45. Menke J. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2010;256(1):93-101.
 46. Meaney JF, Prince MR, Nostrant TT, et al. Gadolinium-enhanced MR angiography of visceral arteries in patients with suspected chronic mesenteric ischemia. *J MagnResonImaging* 1997; 7:171e6.
 47. Yanar H, Taviloglu K, Ertekin C, Ozcinar B, Yanar F, GulogluR, Kurtoglu M. Planned second-look laparoscopy in the management of acute mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol*. 2007;13(24):3350–3.
 48. Wyers MC. Acute mesenteric ischemia: diagnostic approach and surgical treatment. *Semin VascSurg*. 2010;23.9–20.
 49. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database of SystRev*. 2013

50. Tandler DA, LaMont JT. Acute mesenteric ischemia. Uptodate. 2013. Accessed 13 Aug 2013.
51. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2005.
52. Bala M, Kashuk J, Moore EE, vd. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017;12(1).
53. Sise MJ. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin N Am*. 2014;94:165–181.
54. Lobo Martinez E, Carvajosa E, Sacco O, Martinez Molina E. Embolectomy in mesenteric ischemia. *RevEspEnfermDig*. 1993;83:351–354
55. Kihara, T.K., Blebea, J., Anderson, K.M., Friedman, D. & Atnip, R.G. (1999) Risk factors and outcomes following revascularization for chronic mesenteric ischemia. *Ann. Vasc. Surg.*, 13, 37-44
56. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, Turedi S, Gunduz A. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med*. 2013; 20(3): 257-264.
57. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, Mentese A, Sumer UA, Yulug E, Aksut N, Gazioglu S, Gunduz A. Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE-1) in an experimental model of acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2015; 33(2): 262-265.
58. Khadaroo, R. G., Fortis, S., Salim, S. Y., Streutker, C., Churchill, T. A. and Zhang, H., I-FABP as biomarker for the early diagnosis of acute mesenteric ischemia and resultant lung injury, *PLoS One*, 2014, 9(12):e115242.
59. Derikx, J. P., Schellekens, D. H. and Acosta, S., Serological markers for human intestinal ischemia: A systematic review, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31(1):69-74.
60. Aalto, K., Havulinna, A. S., Jalkanen, S., Salomaa, V. and Salmi, M., Soluble vascular adhesion protein-1 predicts incident major adverse cardiovascular events and improves reclassification in a Finnish prospective cohort study, *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(4):529-535.

61. Sun, P., Sole, M. and Unzeta, M., Involvement of SSAO/VAP-1 in oxygen-glucose deprivation-mediated damage using the endothelial hSSAO/VAP-1-expressing cells as experimental model of cerebral ischemia, *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(3):171-180.
62. Ma, Q., Manaenko, A., Khatibi, N. H., Chen, W., Zhang, J. H. and Tang, J., Vascular adhesion protein-1 inhibition provides antiinflammatory protection after an intracerebral hemorrhagic stroke in mice, *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(3):881-893.
63. Aalto K, Maksimow M, Juonala M, Viikari J, Jula A, Kähönen M, Jalkanen S, Raitakari OT, Salmi M. Soluble vascular adhesion protein-1 correlates with cardiovascular risk factors and early atherosclerotic manifestations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(2): 523-532.
64. Merinen M1, Irjala H, Salmi M, Jaakkola I, Hänninen A, Jalkanen SAM J *Pathol*. Vascular adhesion protein-1 is involved in both acute and chronic inflammation in the mouse. 2005 Mar;166(3):793-800.
65. J Kiss, S Jalkanen, F Fülöp Ischemia reperfusion injury is attenuated in VAP1 deficient mice and by VAP1 inhibitors *Eur. J. Immunol*. 2008. 38: 3041–3049