

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DENEYSEL MEZENTER İSKEMİ MODELİNDE
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN
İNCELENMESİ (SCUBE-1, TAS, TOS, OSİ, MDA)**

UZMANLIK TEZİ
DR.SEDA ÖZTAŞ MENTEŞE

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.ABDÜLKADİR GÜNDÜZ

TRABZON - 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana katkıları bulunan, her konuda desteklerini , esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında yol gösterici olan değerli hocalarım Sayın Doç.Dr.Abdülkadir GÜNDÜZ , Sayın Doç.Dr.Süleyman TÜREDİ ve Sayın Yard. Doç. Dr.Süha TÜRKMEN 'e teşekkür ederim. Eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan, teknisyen, hemşire, personel arkadaşlarıma ve tabi ki öncelikle benim bu yerlerde olmamda payı olan annem, babam, özveri ile bana yardımcı olan eşim Opr. Dr. Ümit MENTEŞE 'ye , kızım Ülkem MENTEŞE 'ye çok teşekkür ederim.

Dr. Seda ÖZTAŞ MENTEŞE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
A)Akut Mezenter İskemi	
B)Malon dialdehit (MDA)	
C)Oksidatif stres markırları (TAS,TOS,OSi)	
D)Scube -1	
3.GEREÇ VE YÖNTEM	19
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA.....	36
6.SONUÇLAR.....	39
7.ÖZET.....	40
8.SUMMARY.....	41
9.KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

AF	:	Atrial Fibrilasyon
ALT	:	Alanin Transaminaz
AMİ	:	Akut Mezenter İskemi
ASKH	:	Aterosklerotik Kalp Hastalığı
AST	:	Aspartat Transaminaz
EGF	:	Epidermal Growth Faktör
I-FABP	:	İntestinal Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
KKY	:	Konjestif Kalp Yetmezliği
LDH	:	Laktat Dehidrogenaz
MDA	:	Malondialdehit
MVT	:	Mezenter Ven Trombozu
NOMİ	:	Non- oklüziv Mezenter İskemi
NOS	:	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
SMA	:	Süperior Mezenter Arter
SCUBE-1	:	Signal peptide – CUB-EGF domain – containing protein
TAS	:	Total antioksidan kapasite
TOS	:	Total oksidative stress
OSİ	:	Oksidatif stress indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut mezenterik iskemi (AMI) nadir görülen, uygun teşhis ve tedavi olmadığında ölüme yol açabilen gerçek bir acil durumdur (1). Tanı ve tedavideki gelişmeler ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına rağmen mortalite ve morbidite son yıllarda çok az değişmiştir (2). Bunun nedeni bağırsak nekrozu gelişmeden önce tanı koymada gecikme olmasıdır. Bu dönemdeki en kritik nokta hastanın mezenter emboli olabileceğinden şüphelenmektir. Çünkü laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Akut mezenter iskemi tanısı için henüz temel bir laboratuvar ve radyolojik gösterge yoktur (2). Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile spiral tomografik anjiyografi ve nadiren de olsa manyetik rezonans anjiyografi tanısalla amaçla kullanılmaktadır. Ancak tüm bu yöntemlerin maliyet ve kontrast kullanımına bağlı komplikasyonlar gibi dezavantajları bulunmaktadır (1). AMİ'li hastalarda erken tanı amaçlı ; D-dimer, laktat, intestinal yağ bağlayıcı globülin, D laktat, L laktat, LDH, alkalen fosfataz gibi birçok marker araştırılmış ama tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir (3). Scube1 (signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1) yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteindir (4). Bu protein N-terminal sinyal peptid dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur. Bu moleküller inaktive plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelial matrixinde immunohistokimyasal olarak Scube1 birikimi saptanmıştır. Scube1 in yeni platelet endotelial adezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir. Platelet aktivasyonu ve agregasyonu akut koroner sendrom ve akut iskemik inmedeki iskemik komplikasyonlardan sorumludur. Literatürde SCUBE1 ile çok çalışma yapılmadığı, ve DAO-FU DAI ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SCUBE1 proteinin iskemik semptomların başlangıcından 6 saat sonra tespit edildiği bu yüzden sensitiv olmadığı fakat akut trombotik hastalıklarda iyi bir marker olacağı belirtilmiştir (5).

Biyolojik sistemlerde, aerobik metabolizmanın normal ürünü olarak serbest radikaller ve diğer güçlü oksidanlar açığa çıkar. Serbest radikaller çözeltilerde veya lipid ortamlarda bağımsız olarak bulunurlar**(6)**. Serbest radikallerin lipidlere etkisi ile lipid peroksidasyonu meydana gelir **(7)**. Lipid peroksidasyonu malon dialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE) gibi oldukça toksik ürünler oluşmasına neden olur. Malon dialdehit, oldukça reaktif bir aldehit türevidir, proteinlerin serbest amino grupları, fosfolipidler veya nükleik asitlerle reaksiyona girerek biyolojik moleküllerde yapısal modifikasyonlara neden olur. Membranların yapıları bozulur, geçirgenlikleri değişir, iyon transportu ve enzimatik aktiviteler gibi fonksiyonlar etkilenir **(8)** . Yapılan bir çalışmada iskemi süresi ile bağlantılı olarak MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir **(9)**.

TAS (total antioksidan kapasite) plazmada serbest radikallerin saldırısına karşı organizmanın total antioksidan korumasının yansıtır . OSİ (oksidatif stres indeksi) ise total plazma TOS'un TAS' a oranıdır ve oksidatif stress İndikatörüdür **(10)** Plazma TAS, TOS, OSİ; oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki redoks balansı yansıtır. TAS, TOS(total oksidan kapasite) ölçümü oksidative durumun tahmini için faydalı testlerdir **(11)**

Halen AMİ'nin erken tanısında; etkin, güvenilir ve ucuz biyokimyasal markırlara ihtiyaç duyulmaktadır. SCUBE1 akut iskemik olaylarda yükseldiği gösterilmiş bir markır olup mezenter iskemide de belirleyici markır olma potansiyeline sahiptir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akut mezenter iskemi (AMİ)

Hayatı tehdit eden; mezenterik damarların kan akımının kısmen veya tamamen kesilmesi sonucu ortaya çıkan, bir akut karın hastalığıdır (12). Mezenterik iskemi ilk kez 15. Yüzyılda Floransa'da Beneviene tarafından tanımlanmış olup ancak 20. yüzyılda tanı ve tedavideki gelişmeler kaydedilmiştir. Klass tarafından 1950'de süperior mezenter artere (SMA) embolektomi uygulanmış, ancak bu yöntemle ilgili ilk başarılı sonuçlar 1957'de Shaw ve Rutledge tarafından elde edilmiştir. Akut Mezenter iskemi tanısındaki önemli çalışmalar 1960'lı yıllarda başlamış ancak anjiyografi SMA yetmezliğinin tanısında 1967'de Aakhus ve Brabrand tarafından önerilmiştir (13,14).

AMİ' de halen %80' lere varan mortalite düzeyleri; tüm tanı ve tedavi metodlarındaki gelişmelere rağmen devam etmektedir. Tanıyı erken koymadaki güçlük iskeminin ilerlemesine ve geri dönüşsüz nekroza yol açmaktadır. Dokularda oluşan nekroz ciddi metabolik sorunlarla beraber çoklu organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanmaktadır (1). Klinik olarak hastaların yaklaşık 1/3 ünde klasik triad; karın ağrısı, ateş, kanlı dışkılama görülür (15). Bazen de ileus, peritonit, pankreatit, gastrointestinal kanama ve sepsis gibi komplikasyonlarla gelebilirler. Bu komplikasyonların varlığı zaten güç olan tanıyı daha da karmaşık bir hale getirmektedir (3).

2.2.Patogenez:

Klinik farklılıklar gibi damarsal yapıların anatomisinde de bazı farklılıklar olmasına rağmen özafagus proksimali ve rektum distali dışında kalan sindirim kanalının arteriyel kan dolaşım çöliak arter, SMA ve inferior mezenterik arter (İMA) yoluyla sağlanmaktadır. SMA birinci lomber vertebra hizasında çöliak arterin bir santimetre distalinden aortanın ön yüzünden 45 derecelik açıyla çıkar, mezenter yaprakları arasında sağ fossa iliakaya kadar iner ve çapı giderek daralır. SMA duodenumun ikinci kısmından başlayıp transvers kolonun distal 1/3'üne kadar olan bölümün beslenmesinden sorumludur (14).

İntestinal iskemi klinik özelliklerine göre akut mezenterik iskemi, kronik mezenterik iskemi diye 2 kategoriye ayrılır. AMİ tek başına klinik bir antite olmayıp akut mezenterik arteriyel emboli ve trombus, mezenterik venöz trombus ve NOMİ'yi içine alan kompleks bir klinik bir durumdur (16). Vakaların % 50'sinden arteriyel emboli, % 25' inden arteriyel tromboz, % 15-20'sinden nonokluziv mezenter iskemi ve geri kalan kısmından mezenter ven trombozu sorumludur (17).

2.2.1. Arterial emboli

SMA embolisi, periferik embolilerin yaklaşık %5'inden, AMİ olgularının yaklaşık %50'sinden sorumludur. SMA, anatomik olarak geniş bir çapa sahip ve aortadan dar bir açıyla

çıktığı için emboliye daha yatkındır . Aksine İMA küçük çaplı olduğu için nadiren emboliye uğrar. Çoğu mezenterik arteriyel emboli kalbin sol kısmından, çoğunlukla sol atrium veya sol ventriküldeki bir trombüsten ya da mitral veya aortik kapaklardaki bir lezyondan kaynaklanır **(18)** . Daha az sıklıkta ise emboli, ülsere aortik aterosklerotik bir plaktan veya bir tromboze aortik anevrizmadan kaynaklanır. Trombüs atılmasını ve embolizasyonu en çok kardiyak aritmiler özellikle atrial fibrilasyon kolaylaştırır. Myokardial diskinezi, kardioversiyon ve kardiyak kateterizasyon emboliye eğilim oluşturan diğer klinik durumlardır. Bu klinik durumlarda aniden gelişen karın ağrısı varlığında, SMA embolisi açısından acil bir değerlendirme yapılmalıdır. Hastaların önemli bir kısmı ilk kez, yaklaşık %20'si tekrarlayan emboli atağı geçirmektedir .

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. % 10-15'lik bir bölümü oluşturan minör emboliler SMA'nın distal dallarında oturarak segmenter barsak iskemilerine neden olurlar **(14, 17)** . Emboli , mezenterik arteri komplet ve akut tıkkama eğilimindedir. Semptomlar ve klinik diğer iskemi tipleriyle karşılaştırıldığında daha şiddetli olarak izlenmektedir. Arteriyel embolilerde tablonun aniden ortaya çıkması ve kollateral dolaşımın az oluşu buna neden olmaktadır **(3, 19)** .

2.2.2. Arteriyel tromboz:

Vakaların %25'inden sorumludur. Mezenterik arteriyel tromboz en sıklıkla SMA'nın aortadan çıkış seviyesinde ; genellikle de ileri derecede aterosklerotik daralmalarda, daha önceden oluşan kritik darlık üzerinde yerleşirler (12, 14). Bu hastalar daha çok kronik mezenter iskemide görülen; yemeklerden sonra oluşan karın ağrısı, kilo kaybı ve ağrıyı tetiklemesi nedeniyle yemekten kaçınmak gibi semptomlar tariflerler. Etiyolojisinde ; uzamış hipotansiyon, hiperkoagülabilité durumları ve östrojen kullanımı yer almakla beraber başta ateroskleroz olmak üzere AMİ riskini artıran faktörler bulunmaktadır (3, 19).

2.2.3. Nonokluziv mezenterik iskemi:

İlk defa NOMİ; tıkaçıcı bir arter ve ven olmadan 1958 yılında Ende,Kohen ve Wilson tarafından postmortem yapılan çalışmalar sonucu tanımlanmıştır (14,17). NOMİ patofizyolojisinde suçlanan en önemli faktör; fizyolojik kompensasyon mekanizması olan splanknik vazokonstrüksiyonun ileri dercede ve uzun süreli oluşudur. Ciddi şok sırasında splanknik sahadaki kan, kalp ve beyin perfüzyonunu sürdürmek için buralara pompalanır. Mezenterik vazospazm papeverine iyi cevap vermesine rağmen uyarıcı faktörler ortadan kaldırılrsa bile olay devam eder (17, 20). 50 yaş üzeri, ASKH, yakında geçirilmiş MI , konjestif kalp yetmezliği, kardiyopulmoner bypass, büyük karın ameliyatı, travma, yanık, gastrointestinal kanama, şok gibi hipotansif durumlar ve kardiyak aritmili, dijital kullanan, böbrek veya karaciğer yetmezlikli hastalar NOMİ için yüksek riskli gruplardır. Vazopressör ajanlar ,Alfa adrenerjik ajanların kullanımı, vazopressör ajanlar, diüretikler de etyolojide suçlanan diğer faktörlerdir (21).

2.2.4 Mezenterik venöz tromboz :

İlk defa Warren ve Eberland tarafından 1935'de tanımlanmış olmakla beraber, en nadir karşılaşılan AMİ formudur **(22 , 23)**. Eskiden AMİ nin major nedeni olarak bilinmekte iken şu an olguların yalnızca %5-10 u MVT olarak bildirilmektedir. Diğer formlara göre daha genç yaşlarda görülür ve erkek/kadın oranı 1.5/1-1/1 oranında değişmektedir **(13, 20)**. Olguların % 10'nu idiyopatik olarak tanımlanmıştır. Diğer nedenler; herediter protein-S veya antitrombin eksikliği, hiperkoagülasyon, , portal hipertansiyon, intra abdominal tümörler, pankreatit, splenektomi, oral kontraseptif kullanımı , polisitemia vera, orak hücreli anemi, intra abdominal sepsis, abdominal travmalar gösterilmektedir **(24)**. Diğerlerine göre daha iyi prognoza sahiptir ve daha yavaş bir seyir gösterir **(14, 17)**.

2.3.Patofizyoloji

Mezenterik kan akımı; intrensik ve extrensik faktörler tarafından kontrol edilir. Extrensik faktörleri; nöronal ve hormonal regülasyon sistemleri, intrensik faktörleri ise splanknik kan dolaşımını etkileyen metabolik ve myojenik kontrol sistemleri oluşturur **(25, 26)**. İskemi sırasında artan oksijen talebinin karşılanamaması sonucu lokal metabolitlerde artış olur. Bu lokal metabolitler vazodilatasyona yol açar ve splanknik kan akımı artar. Bu olay metabolik regülasyon olarak adlandırılır. Damarlardaki gerilim reseptörleri kan akımının azalması durumunda vazodilatasyona neden olarak kan akımını artırmaya çalışır. Değişen kan basınçlarında dokunun kanlanması belli bir düzeyde tutulmaya çalışılır, buna da myojenik regülasyon denir **(25, 26)**. Nöronal regülasyon ise; sempatik sistem aktivasyonu sonucu alfa adrenerjik reseptör ve dopaminerjik reseptör uyarılması ile

intestinal kan akımında azalma olurken, beta adrenerjik reseptör uyarısı ile intestinal kan akımında artış olmasıdır. Vazopressin, digoksin, anjiotensin II, fenilefrin, yüksek doz dopamin, kan akımında azalmaya yol açan; dobutamin, papaverin, NO, düşük doz dopamin kan akımında artışa yol açan hormonal regülasyona örnektir (27).

Bağırsaklar istirahatte kardiyak out-putun %20 sini, yemek sonrası %35 ini alır. Kan basıncının 70mmhg altına düşmesi intestinal perfüzyonu bozmakta, 40 mmhg altına düşmesi ilerleyici iske mi meydana getirmektedir(28).İlerleyici iske mi epitelyum disfonksiyonu, kapiller permeabilite artışı ve mukokadan serozaya doğru hücre ölümüne yol açar. Önce villüs tepelerindeki epitelyum hücreleri lümeneye dökülür, mukozal nekroz ve ülserasyon iske mi devam etmesi ile submukozal ve musküler tabakada infarkta ve buda transmural nekroza neden olur. Nekroz ve iske mi sonucu bağırsak bariyerinde oluşan bozukluk, bakteriyel translokasyona neden olur (14, 20). Bakteriyel toksin ve bağırsak hücresi yıkım ürünleri lokal etkilere neden olduğu gibi portal dolaşıma da katılarak sistemik etkilere neden olurlar. Sepsis , asidoz , septik şok ve sonunda ölüm meydana gelir (29) .

2.4. İske mi reperfüzyon hasarı

Bağırsaklarda iske mi reperfüzyon hasarı önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır . Kısa süreli iskemilerde reperfüzyon sırasında çoğu doku yaralanması gerçekleşir (17). İnce bağırsak mukozasında şiddetli yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri başlatan metabolik olaylara; intestinal dokuda ani gelişen oksijen ve glikoz düşüşleri neden olur (30, 31). İske mi devam ederse, iskemik dokunun oksijenli kanla reperfüzyonu sırasında reaktif oksijen radikalleri oluşur. Reaktif oksijen radikallerinin oluşması iske mi reperfüzyon (İR)

hasarının temel nedenidir (17, 32, 33, 34). Moleküler oksijenden zincirleme bir indirgenme tepkimesi sonucunda serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur. Süperoksit (O₂), hidrojen peroksit(H₂O₂) ve hidroksil gibi bu SOR leri; nükleik asit, membran lipidleri, enzimler ve reseptörlerin bulunduğu biyolojik moleküllere zarar verirler. Bu hasar hücre fonksiyonunun bozulmasına, hücre lizisine ve ölüme yol açmaktadır. İR hasarında nükleik asit degradasyonunda hız kısıtlayıcı enzim olan ksantin oksidaz; SOR nin bir kaynağıdır. İskemi varlığında ksantin ve hipoksantin oksidasyonu sırasında peroksit ve süperoksit üretimi arttığı görülmüştür. Ayrıca SOR lökotrien B₄ ve PAF (trombosit aktive edici faktör) salınımını artırır, bunlarda nötrofil migrasyonuna neden olurlar. Göç eden bu nötrofillerde SOR un bir kaynağıdır. Polimorf nüveli lökositler (PMNL) vasküler endotelde neden oldukları vasküler hasar nedeniyle reperfüzyonun temel etmenleri olarak kabul edilirler (17, 35, 36). Uyarılabilir nitrik oksit sentetaz (İNOS) enziminin de İR hasarı sırasında aktive olduğu ve oluşan bol miktardaki NO (nitrik oksit)' in bağırsağın bariyer görevini bozarak bakterial translokasyona yol açtığı gösterilmiştir. Sebep ne olursa olsun iskemiye; intestinal mukoza ve submukozanın cevabı; ödem, hemoroji ve nekrozdur (13, 17, 32, 37).

2.5. Klinik:

AMİ tanısı zor konan hastalıklardan biri olmakla beraber klinik semptom ve muayene bulguları açısından geniş bir yelpazeye sahiptir. Elli yaşın üzerinde ve risk faktörleri taşıyan veya AF si olan hastalarda iki saatten uzun süreli ani başlangıçlı karın ağrısı, abdominal distansiyon, nedeni açıklanamayan asidoz varsa AMİ'den şüphelenilmelidir (14). Tıkanmanın distalindeki bağırsağın kanlanması 1 ile 6 saatlik bir süre daha, humoral ve lokal faktörlerle devam ettirilebilir. AMİ de ani başlayan, çok şiddetli, kolik tarzda, genellikle göbek etrafında

lokalize karın ağrısı olur. NOMİ vemezenter ven trombozunda klinik daha yavaş başlangıçlıdır. Karın ağrısına bulantı , kusma, ishal eşlik edebilir.

Erken evrede karın yumuşak, bağırsak sesleri aktiftir. Periton irritasyonunu düşündüren bulgular yoktur (17). İskemi ilerledikçe 8 saatten sonra doku ölümünün mukozadan submukozaya ilerlemesi ve bağırsağın tüm katlarını tutması ile periton irrigasyon bulguları belirginleşir. Rektal kanama, kanlı nazogastrik içerik ve gaz gaita çıkaramama meydana gelir (13, 38). 12-24 saat sonra nekroz transmural hale gelir, bu evrede artık prognoz oldukça kötüdür. Tedavi için değerli olan evrenin kaçırıldığını gösterir.

Sedatize yoğun bakım hastaları ve bilinci kapalı hastaların hemodinamik durumlarındaki ani ve beklenmedik bozulmalarda AMİ hatırlanmalıdır. Mezenter ven trombozu sonucu meydana gelen intestinal iskemide semptomlar daha uzun süreli ve tabloya iştahsızlık, anoreksi ve ishal eşlik eder (3).

2.6.Tanı:

Nedeni açıklamayan karın ağrısı ve ileri yaşlardaki hastalarda hatırlanması gereken hastalıktır. Tanısı oldukça zor konulan hastalıklardandır. Tanıda en önemli nokta bu hastalıktan şüphelenmektir. 60 yaş üzeri ; ASKH , atrial fibrilasyon , KKY , postprandial karın ağrısı veya kilo kaybı olan hastalarda şüphelenilmelidir. Klinik bulguların belirsiz olması, tanı koyduracak spesifik bir test olmayışı ; erken tanı ve tedaviyi geciktirdiğinden , %60-70 gibi bir mortaliteye sahiptir (21).

2.6.1.Laboratuar Testleri:

Günümüzde hala sensitivitesi ve spesifitesi yüksek gösterilebilmiş labaratuvar testi bulunamamıştır. Çoğu vakada beyaz küre yüksekliği görülmekle beraber hastaların yarısında lökosit değeri 20.000 üzerindedir. Metabolik asidoz tabloya eşlik eder ve ilerleyen dönemlerde daha belirgin hal alır(39). Laktik asidoz, Böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, bilirubin düzeylerinde artış, fosfat ve potasyum seviyelerinde yükselme görülebilir. Laktat dehidrogenaz (LDH) serumda kreatin kinaz (CK) değerlerinde artış meydana gelebilir (12, 20).

2.6.2.Radyografi:

Direk karın grafileri, tanı koymada ve tanıyı kesin olarak dışlamada kullanılmaz. Erken çekildiyse anormallik olmayabilir. Geç çekilen filmde ise , ödemli bağırsak ansları ağır vakalarda ise bağırsak ve portal vende gaz açığa çıkabilir (2). Karın grafileri daha çok diğer karın ağrısı nedenlerini (ileus, perforasyon gibi) ekarte etmeye yöneliktir.

2.6.3.Doppler Ultrasonografi:

Ultrasonografi (USG) AMİ tanısında umut verici bulunmamakla beraber ; dopler USG gelişmesi ile birlikte özellikle proksimal SMA nın komplet tıkanıklıklarında tanıya yardımcı olabilir. USG yi yapan kişiye bağımlı oluşu ,obesite , geçirilmiş batın operasyonlarının varlığı, hasta uyumu ve barsak gazlarının görüntüyü bozması gibi faktörler USG'nin AMİ tanısındaki kısıtlamalarına örnek olarak gösterilebilir (40, 41).

2.6.4.Bilgisayarlı Tomografi:

Erken dönemde tanı koydurucu değildir. Bağırsak hasarının gelişmesi ile ortaya çıkan ve geri dönüşsüz bir tabloyu düşündüren pnömatozis intestinalis, barsak duvarında kalınlaşma, portal venöz gaz ve mezenterik ödem gibi bulgular BT'de geç dönemde ortaya çıkar. Multidedektör tomografilerin gelişmesi kesit aralarının incelmesine, bu sayede arteriyel fazda daha güvenilir sonuçları görmeye olanak sağlamıştır. Görüntünün üç boyutlu hale getirilebilmesi konvansiyonel anjiyografiye yakın görüntüler elde edilmesini sağlar. Tomografinin maliyetinin yüksek oluşu ve kontrast madde allerjisi ve nefropatisi gibi istenmeyen etkileri dezavantajlarıdır (23, 42).

2.6.5.Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Arteriel ve venöz vasküler yapıların çok iyi görüntülenmesini sağlayan MR anjiografinin AMİ tanısındaki sensitivitesi %100 bulunmuştur. Zaman alan bir yöntem , zor ulaşılabilir ve pahalı olması dezavantajlarıdır. Manyetik rezonans oksimetri (MRO) ve faz kontrast kullanılarak akım hızının ölçümü MR daki son gelişmelerdir. MRO ve faz kontrastlı MR; NOMİ tanısında değerli bulunmuştur (43, 44, 45).

2.6.6.Anjiyografi:

Tıkayıcı ve tııkayıcı olmayan AMİ tanısında ve tedavisinde temel yöntemdir. Emboli , trombüs, spazm olup olmadığını, mezenterin dolaşımının yeterli olup olmadığını bize gösterir (12, 14, 17, 20). Anjiyografi hasta normovolemik duruma getirildikten sonra yapılmalıdır. Çünkü tııkayıcı neden olmadan oluşan mezenter iskemili hastanın anjiyografisi ile hipotansif, hipovolemik hastadaki bulgular benzedir. Anjiyografide SMA embolisi

distale olan akımı engelleyen keskin kontürlü, dolma defekti şeklinde görülür (20, 46, 47). İnvaziv, zaman alıcı ve işlem sırasında kullanılan kontrast maddeye bağlı nefrotoksik etkiler ve Anjiografiye yaygın ulaşım imkanının olmayışı ve deneyimli uzmanlar gerektirmesi dezavantajlarıdır. Tanı koydurucu olmasının yanında katater yardımıyla fibrinolitik bir ajanın ya da vazodilatatör bir ajanın direk olarak uygulanabilmesine olanak sağlayarak tedavi amaçlı da kullanılabilir (13).

2.6.7.Diagnostik Periton Lavajı ve Laparoskopi:

Laparoskopi anjiografinin kontraendike olduğu durumlarda yararlı olabilir. AMİ'nin başlangıç safhasında yani serozanın etkilenmediği dönemde mukozal nekrozu atlayabilir (14 ,17, 48). Dokunun canlılığını görmek için tanısal laparoskopi veya diagnostik periton lavajı (DPL) yapılabilir. DPL bulgusu ise peritonda seroanjinöz bir sıvının varlığıdır (23)

2.7.Tedavi:

Mortalitesinin yüksek olması nedeniyle hastalara erken dönemde tanı koyulup, tedaviye başlanmalıdır (1). Tedavide ilk yapılacak şey; sıvı açığının hesaplanıp sıvı dengesinin sağlanması ve asidozun düzeltilmesidir. Sıvı dengesinin takibi açısından santral venöz katater yerleştirilmeli, foley sonda ve nazogastrik sonda takılmalıdır. İskemi sonucu mukozal bütünlük bozulması ile birlikte bakteriyel translokasyon ve sepsise ortaya çıkabilir. Sıvı tedavisi ile birlikte eş zamanlı geniş spektrumlu antibiotikler verilmelidir (49).

Bu hastalarda trombüsün dokuda ilerlemesini önlemek için bir kontraendikasyon yoksa sistemik heparinizasyon uygulanmalıdır. Dopamin , noradrenalin, alfa adrenerjik ajanlar ve

kardiak dijital gibi splanknik vazokonstriksiyona yol açabilecek ajanlar kesilmelidir (13, 50).

Kuvvetle AMI düşündüren ve atrial fibrilasyonu olan hastalarda tedavi exploratif laparotomidir(51). Eğer AF si yoksa CT anjiogram yapılmalıdır. CT anjioda mezenterik trombotik oklüzyon varsa radyoloji tarafından aynı zamanda trombolizis ve revaskülarizasyon yapılmalıdır. Başarısızsa revaskülarizasyon ve bağırsak rezeksiyonu için laparotomi gerekebilir.

Hasta mezenterik venöz oklüzyon tanısı aldıysa ve peritonit bulguları yoksa antikoagülan tedavi verilmelidir. Mezenterik venöz trombozun perkütan trombektomiye takiben katater aracılığıyla trombolitiklerin verilerek tedavisi konusunda yakın zamanda başarılı çalışmalar yapılmıştır. (45, 52, 53)Peritonit açısından sıkı takip edilmelidir(52,53). CT anjiogram ile NOMI tanısı konmuşsa radyoloji tarafından vazodilatör infüzyonu verilebilir. Aynı zamanda peritonit bulguları varsa laparotomi yapılmalı.

AMI'li hastalarda perioperatif mortalite oranları % 44 ile % 90 arasında değişmektedir. Başarılı revaskülarizasyonlar sonrasında ait uzun dönem sonuçlarla ilgili bilgiler az olmakla birlikte genellikle kronik mezenterik iskemili hastalara göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Rekürrens sık görümez ama rekürrens halinde prognoz kötüdür. Nekroza uğramış bağırsak segmenti rezeke edilerek çıkarılır. Geniş bağırsak rezeksiyonları kısa barsak sendromu ve buna bağlı malnutrisyon ve ölüm ile sonuçlanabilir (54).

AMI tanısı anjiyografi ile konulduysa anjiyografi katateri ile tıkanıklık bölgesine uygulanan papaverin ile eş zamanlı tedavisi de yapılabilir. Papaverin ; vazospazmı azaltmak için kullanılan başlıca vazodilatatör ajan olmakla beraber, özellikle arteriyel emboli ve nonokluziv mezenter iskemilerde başarılı bulunmuştur (24). SMA embolisinde yapılan işlem cerrahi embolektomidir. SMA trombozunda revaskülarizasyon sağlamak için yapılan basit trombektomi uzun dönemde başarısız bulunmuş, acil trombektomi ve sonrasında stent uygulanması önerilmiştir. Mezenter ven trombozlu hastalarda heparin ile antikoagülasyon yapılmaktadır. Mezenterik venöz trombozun perkütan trombektomiyi takiben katater aracılığıyla trombolitiklerin verilerek tedavisi konusunda yakın zamanda başarılı çalışmalar yapılmıştır (45, 54, 55). İntraarteriyel trombolitik tedavi peritoneal irritasyon bulguları olmayan hastalarda anjiyografi katateri aracılığıyla uygulanabilecek diğer bir tedavi seçeneğidir. Periton irritasyon bulgularının oluşması acil laparotomi gerektirir. AMİ'li hastalarda perioperatif mortalite oranları % 44 ile % 90 arasında değişmektedir. Başarılı revaskülarizasyonlar sonrasında ait uzun dönem sonuçlarla ilgili bilgiler az olmakla birlikte genellikle kronik mezenterik iskemili hastalara göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Rekürrens sık görümez ama rekürrens halinde prognoz kötüdür. Nekroza uğramış bağırsak segmenti rezeke edilerek çıkarılır. Geniş bağırsak rezeksiyonları kısa barsak sendromu ve buna bağlı malnutrisyon ve ölüm ile sonuçlanabilir (56).

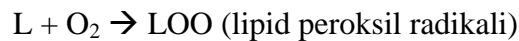
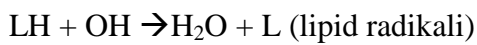
2.8. Prognoz

Son yıllarda; mezenter iskemi tanısının konulmasında ilerlemeler olmasına rağmen morbidite ve mortalite oranları hala %50-70 düzeyindedir (21). Luther ve ark. yaptığı

çalışmalarda mortalite oranını % 67 olarak bulmuştur. Yaşam oranını belirleyen en önemli faktör; barsak nekrozu ve peritonit gelişmeden önce tanının konması iken prognozu etkileyen en önemli faktör, iskemi süresinin uzunluğu ve yapılan barsak rezeksiyonunun genişliğidir. 12 saatten erken teşhis konulanlarda barsak canlılığı %100 iken 12-24 saatte %56 , 24 saatten daha uzun sürelielerde ise %18 olarak belirlenmiş. Peritoneal irritasyon bulguları gelişmeden önce anjiyografi ile erken tanı konabilirse sağkalım %90' lara ulaşır. Ölüm nedenleri, recürren SMA embolisi, geniş barsak nekrozu, kardiyopulmoner yetmezlik ve intestinal hemorajidir **(14, 21, 32,57)**

a) Malon dialdehid (MDA)

Biyolojik sistemlerde, aerobik metabolizmanın normal ürünü olarak serbest radikaller ve diğer güçlü oksidanlar açığa çıkar. Serbest radikaller çözeltilerde veya lipid ortamlarda bağımsız olarak bulunurlar **(58)**. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (NOS) serbest radikallerin iki önemli çeşitidir. Bu radikaller lipidler başta olmak üzere, proteinler, DNA ve karbonhidratlar üzerine toksik etkiye sahiptirler. Bu yolla hücrelerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara sebep olabilirler**(59, 60 , 61)**. Serbest radikallerin lipidlere etkisi ile lipid peroksidasyonu meydana gelir **(62)**. Lipid peroksidasyonu, membran ve lipoproteinlerin yapısında yer alan yağ asitlerine oksitleyici ajanların etkisi ile olur **(63)**.



Lipid peroksidasyonu malon dialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE) gibi oldukça toksik ürünler oluşmasına neden olur. Malon dialdehit, oldukça reaktif bir aldehit türevidir, proteinlerin serbest amino grupları, fosfolipidler veya nükleik asitlerle reaksiyona girerek biyolojik moleküllerde yapısal modifikasyonlara neden olur. Membranların yapıları bozulur, geçirgenlikleri değişir, iyon transportu ve enzimatik aktiviteler gibi fonksiyonlar etkilenir (62). Yapılan bir çalışmada iskemi süresi ile bağlantılı olarak MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (64).

b-) Total Oksidative stress (TOS), Total Antioksidan kapasite (TAS), Oksidative stress index (OSi)

Ansioksidanların plazma konsantrasyonları laboratuarda ayrı ayrı ölçülebilir ama bu ölçümler zaman alıcı, labor- intensive ve maliyetlidir. Plazmanın A.O komponentlerinin, AO. etkileri addivite olduğu için Total Antioksidan capacity (tac) ölçümü, plazmanın AO. kapasitesini yansıtabilir. Üzerinde çalışılan hastalık ve oxidative metabolizma arasındaki spesifik ilişkiye bakılmak istendiğinde TAS 'nin değerlendirilmesi esansiyeldir (10).

TAS plazmada serbest radikallerin saldırısına karşı organizmanın total antioksidan korumasının yansıtır. OSi ise total plazma TOS'un TAS' a oranıdır ve OS. İndikatörüdür (10). Plazma TAS, TOS, OSi; oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki redoks balansı yansıtır TAS, TOS ölçümü oksidative durumun tahmini için faydalı testlerdir (11).

Serumda çeşitli ao.' Ların etkileri addivitedir ve insan serumunda Ao.' Ların kooperasyonu, SOR' lerine karşı organizmanın korumasını sağlar (11).

c-) SCUBE -1

Scube1(signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1) yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteindir (6). Bu protein N-terminal sinyal peptid dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur. Bu moleküller inaktive plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelial matrixinde immunohistokimyasal olarak Scube1 birikimi saptanmıştır. EGF benzeri tekrarlar yapışkan etkileşime aracılık eder. Scube1 in yeni platelet endotelial adezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir. Platelet aktivasyonu ve agregasyonu akut koroner sendrom ve akut iskemik inmedeki iskemik komplikasyonlardan sorumludur. Literatürde SCUBE1 ile çok çalışma yapılmadığı, DAO-FU DAİ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SCUBE1 proteinin ortalama semptomlarının başlangıcından 6 saat sonra tespit edildiği bu yüzden sensitiv olmadığı fakat akut trombotik hastalıklarda iyi bir markır olacağı belirtilmiştir (7). Ayrıca SCUBE1 proteini nekroz olmadan da artabilmesi nedeniyle Akut İskemik İnme hastalarında tanı ve prognoz açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yaptığımız çalışma randomize kontrollü hayvan deneyidir. Çalışma protokolü için Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Bakım ve Etik Kurulundan onay alınmıştır.

Otuzaltı tane yaklaşık 250-300 gr.ağırlığındaki Spraque Dawley cinsi dişi rat kullanılmıştır. Ratlar 1 den 36 ya kadar numaralandırılarak IM olarak 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine verilerek genel anestezi uygulandı. Tüm ratlar sol femoral venden 24 G venöz kanül ile kanülide edilerek 4 ml/kg/h salin infüze edildi. Solunum sayısı o2 satürasyonu vücut ısıları sürekli monitörize edildi.

3.1. Deney protokolü

Grup 1 de sadece laparotomi yapıp 30 dakika sonra kan alındı. Grup 2 de SMA klemplenip 30 dakika sonra kan alındı. Grup 3 de sadece laparotomi yapıp 2 saat sonra kan örneği alındı. Grup 4 de SMA klemplenip 2 saat sonra kan alındı. Grup 5 de laparotomi yapıp 6 saat sonra kan alınırken ; grup 6 da SMA bağlandıktan 6 saat sonra kan alındı. Her gruptan 1 cm uzunluğunda ileum dokusu kesilerek makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi. kan örnekleri abdominal aortadan alındı. Sitratlı tüplere konularak 1000 spm de 15 dak. boyunca santrifüj edildi. İleumdan alınan doku örnekleri ise makroskopik ve ışık mikroskopisinden yararlanılarak mikroskopik doku incelemesi yapıldı.

3.2. Labaratuar incelemesi :

SCUBE-1 düzeyi ölçüldü ve aynı zamanlarda alınan kan örneklerinden MDA , TAS , TOS ,OSİ düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı.

3.2.1. SCUBE-1 Düzeyinin belirlenmesi

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Cusabio Biotech Co., Catalog NoCSBE15005hP.R.China) kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ölçüldü.

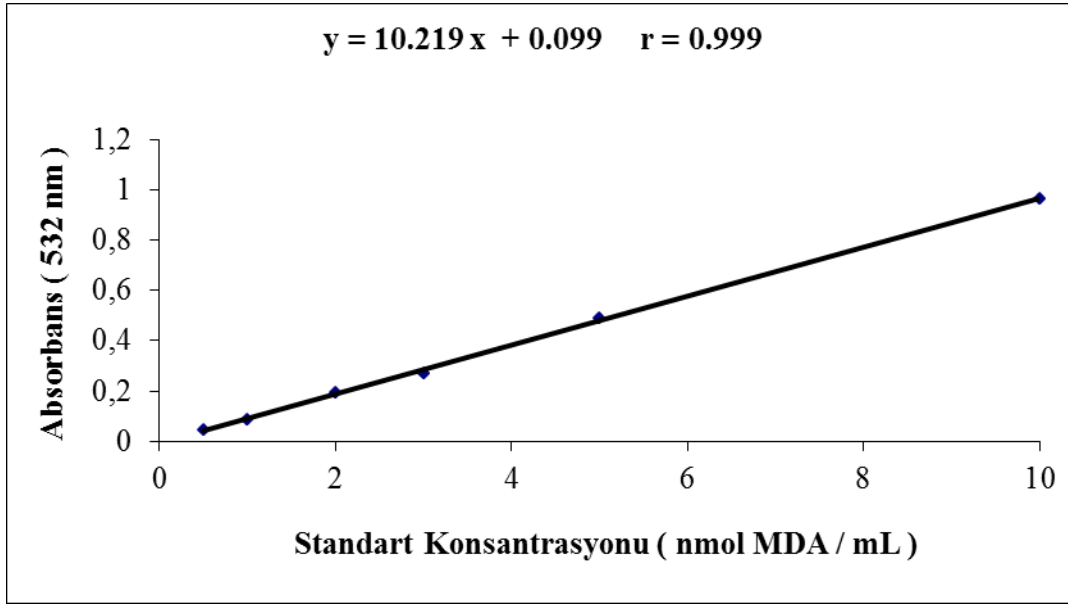
Örnekleri absorbanlar 450 nm dalga boyunda VERSA max tunable mikropleyt okuyucuda (Designed by molecular Divices in California, USA) belirlendi. Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. SCUBE-1'in ölçebileceği minimum doz 0.16 ng/mL.

3.2.2. Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Belirlenmesi

Plazma örneklerinde malondialdehit miktarı Yagi (1984) tarafından geliştirilen TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substance) methodu kullanılarak tayin edildi (65)

Deneyin yapılışı :

1. Bir deney tüpüne 150 µL plazma, 1.2 mL H₂SO₄ ve 150 mL fosfotungistik asit eklendi, iyice karıştırıldıktan sonra 5 dakika bekletildi
2. Karışım 1500 g' de 10 dk. santrifüj edildi ve üst faz atıldı.
3. Geriye kalan çökelek üzerine 2 mL saf su eklendi ve yeniden çözününceye kadar vortekslendi.
4. Tüpe 500 µL TBA eklendi ve 1 saat 100 °C' de inkübe edildi.
5. İnkübasyonun ardından tüpler 1000 g' de 10 dk. santrifüjlendi.
6. Üstteki berrak kısım alınarak 532 nm dalga boyunda absorbanlar okundu.
7. 1 mmol 1,1,3,3-tetrametoksiopropan 100 mL 0.01 M HCl içinde 50 °C' de 1 saat inkübe edildi ve bu bileşiğin hidrolizi sonucu oluşan MDA çözeltisinden 10, 5, 3,2,1, 0.5 nmol/mL çalışma standartları hazırlandı. Elde edilen sonuçlarla standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanarak plazma MDA miktarı nmol MDA/mL olarak belirlendi (Şekil 1)



Şekil 1. MDA Standart Grafiği

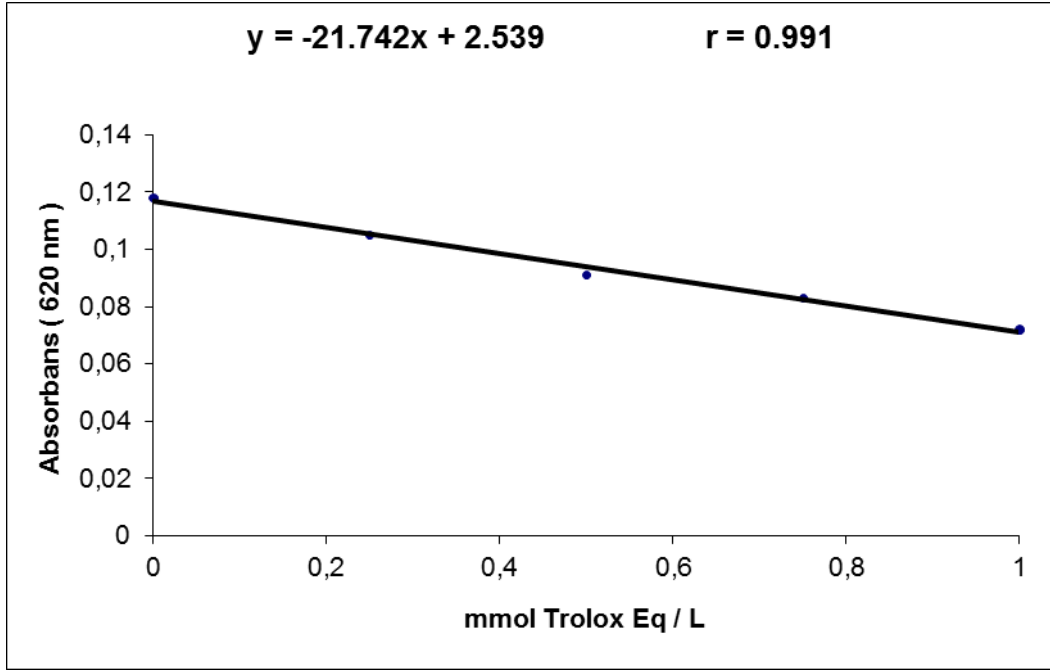
3.2.3. Total Antioksidan Kapasite Tayini

Hasta ve kontrol grubuna ait serum örneklerinde total antioksidan kapasite tayinleri Özcan EREL tarafından geliştirilen metod kullanılarak yapıldı (66).

Deneyin Yapılışı :

1. Deneyler için elisa pleytleri kullanıldı ve kuyucuklarına 5' şer μL standart (0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1 mmol Eq. /L), kontrol ve hasta örnekleri pipetlendi. Her bir örnek için çift kuyucuk kullanıldı.
- 2- Her bir kuyucuğa 200 μL Reaktif 1 (0.4 mol/L asetat tamponu pH: 5.8) pipetlendi.
- 3- Elisa okuyucusunda 620 nm dalga boyunda bütün örneklerin kör absorbans okuması yapıldı.
- 4- Her bir kuyucuğa 20 μL Reaktif 2 (pH: 3.60, 30 mmol/L asetat tamponu içerisinde $\text{ABTS}^{\cdot+}$) pipetlendi.
- 5- 3-4 dakikalık inkübasyon sonrasında 620 nm dalga boyunda absorbanslar yeniden okundu.
- 6- Okunan absorbans değerlerinden okunan kör değerleri çıkarıldı.

7-Elde edilen absorbanlar kullanılarak standart grafiği hazırlandı ve bu grafikten yararlanılarak bütün örneklerdeki total antioksidan kapasite miktarı mmol Trolox Eq /L cinsinden belirlendi (Şekil 2).



Şekil 2. Total antioksidan durum tayini standart grafiği

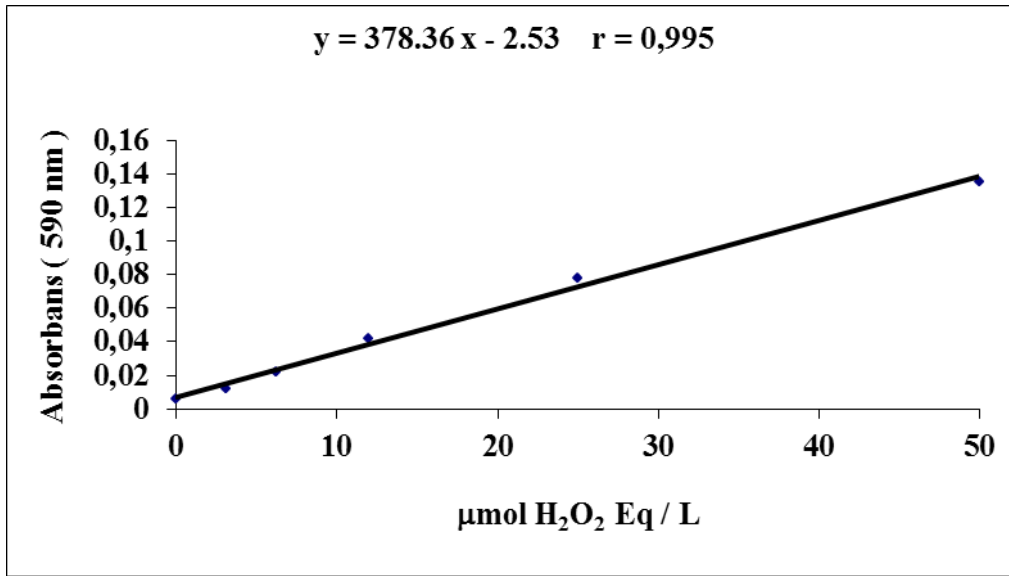
3.2.4. Total Oksidan Durum Tayini

Hasta ve kontrol gruplarındaki serum örneklerinde total oksidan durum tayini Özcan EREL (2005) tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı (67).

Deneyin Yapılışı :

1. Deneyler için elisa pleytleri kullanıldı ve kuyucuklarına sırasıyla 35' er µL standartlar (3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 ve 100 µmol H₂O₂ Eq / L), kontrol ve hasta örneklerini pipetlendi. Her bir örnek için çift kuyucuk kullanıldı.
2. Her bir kuyucuğa 225 µL Reaktif 1 (pH:1.75, 25 mM H₂SO₄ çözeltisi içerisinde 150 µM ksilenol turuncusu, 140 mM NaCl ve 1.35 M gliserol) pipetlendi.

3. Elisa okuyucusunda 590 nm dalga boyunda bütün örneklerin kör absorbans okuması yapıldı.
4. Her bir kuyucuğa 11 µL Reaktif 2 (25 mM H₂SO₄ çözeltisi içerisinde 5 mM Fe⁺² iyonu ve 10 mM *o*-dianisidin) pipetlendi.
5. 3-4 dakikalık bir inkübasyon sonrasında her örnekte 590 nm dalga boyunda absorbans okuması yapıldı.
6. Okunan absorbans değerlerinden okunan kör değerleri çıkarıldı.
7. Absorbans değerleri kullanılarak standart grafiği hazırlandı ve bu grafik yardımıyla her örnekteki total oksidan miktarı µmol H₂O₂ Eq /L olarak hesaplandı (Şekil 3).



Şekil 3. Total oksidan durum tayini standart grafiği

3.2.5. OSİ hesaplanması

TAS/TOS oranı OSİ olarak adlandırılır.

$$\text{OSİ} = [(\text{TOS}, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{equivalent/L}) / (\text{TAS}, \mu\text{mol Troloxequivalent/L}) \times 100] \text{ (68) .}$$

3.3. İstatistiksel İnceleme:

Grup 1, 3 ve 5 basit laparotomi grupları ile Grup 2, 4 ve 6 iskemi grupları ayrı ayrı analiz edildi ve bu grupların SCUBE-1, serum MDA, doku MDA, TOS, TAS, OSİ düzeyleri Anova Analizi (Bonferroni düzeltmeli testi) ile incelendi. Grup 1 ve 2, Grup 3 ve 4, Grup 5 ve 6 aynı parametreler açısından Independent sample-t testi ile karşılaştırıldı.

3.4. Histopatolojik Materyal Metod:

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 geçirilerek dehidrate edildi. Xylen'de şeffaflaştırıldıktan sonra parafine gömüldü.

Parafin bloklardan tam otomatik mikrotom (Leica RM 2255, Tokyo, Japan) ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen Eozin (H&E) ile boyandı. Elde edilen preparatların histolojik değerlendirmesi, çalışma gruplarından habersiz, bu konuda deneyimli bir histolog 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 (15)

4 .Bulgular

4.1. Biokimyasal parametreler :

Serum SCUBE-1 , serum MDA , serum TAS, TOS, OSİ düzeyleri kontrol (1,3,5) ve iskemi oluşturulan (2,4,6) gruplar ile karşılaştırıldı. Serum SCUBE-1 ; 2. Saatte ve 6. Saatte iskemi gruplarında kontrol grublarına göre önemli derecede daha yüksekti. (sırasıyla $p=0.001$, **$p=0.005$**) (**figure 1a**) 30. Dakikada iskemi grubunda daha yüksek düzeyde olsa da gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemiştir ($p=0.068$). Serum MDA düzeyleri açısından, 30. dakika ve 6. Saatte iskemi gruplarında kontrol grublarına göre önemli derecede daha yüksek olarak ölçüldü(sırasıyla $p=0.031$, $p=0.014$) (**figure 1b**). 2. saatte iskemi grubunda daha yüksek düzeyde olsa da gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemiştir ($p=0.097$). TOS düzeylerinin; 30. Dakikada, 2. Saatte ve 6. Saatte iskemi gruplarında kontrol gruplarına göre önemli derecede daha yüksek olduğu görülmüştür(sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.001$, $p=0.003$)(**figure 1c**). TAS düzeyleri açısından; 2. saatte iskemi grubunda, kontrol grubuna göre önemli derecede daha düşük düzeyde ölçüldü. ($p=0.003$) (**figure 1d**) 30. dakika ve 6. Saatte iskemi gruplarında daha düşük düzeyde olsa da gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemiştir (sırasıyla $p=0.401$, $p=0.318$). OSİ düzeyleri; 30. Dakikada, 2. Saatte ve 6. Saatte iskemi gruplarında kontrol gruplarına göre önemli derecede daha yüksek olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.025$, $p=0.021$). (**figure 1e**) Bu değerler **tablo 1** de gösterilmiştir.

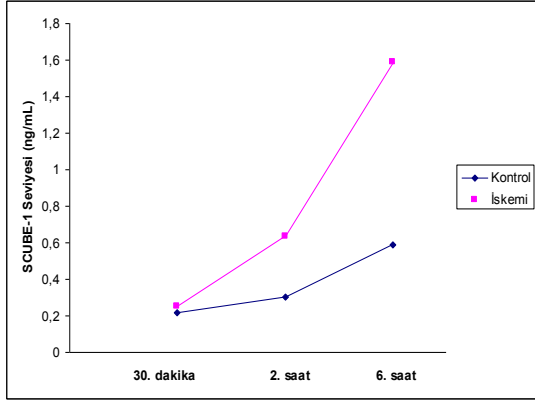
Tablo 1 : SCUBE-1, MDA, TAS,TOS OSİ değerlerinin zamanla değişimi

Parameters	TIME					
	30 Minutes		2 Hours		6 Hours	
	Group1	Group2	Group3	Group4	Group5	Group6
SCUBE-1 (ng/ml)	0,218± 0.023	0,253 ± 0.035	0.303±0.064	0,520± 0.095	0,586± 0,048	1,59± 0,051
Serum MDA(nmol/ml)	0,189± 0,059	0,259± 0,034	0,172±0,023	0,267± 0,113	0,237± 0,04	0,428±0,129
Tissue MDA (nmol/mlg)	135 ± 14	161± 37	154±24	176±26	132± 10	217±35
TAS(mmoTrolexe equivalent/l)	0,75± 0,083	0,72± 0,004	0,83±0,0051	0,57±0,163	0,87±0,25	0,70±0,015
TOS (mic.mol H2O2 equivalent/l)	6,48±0,5	8,2±0,56	5,66±0,52	10,5±1,92	6,6±1,0	10,9±2,2
OSİ	0,87±0,1	1,15±0,07	0,68±0,07	2,1±1,1	0,87± 0,25	1,66± 0,6

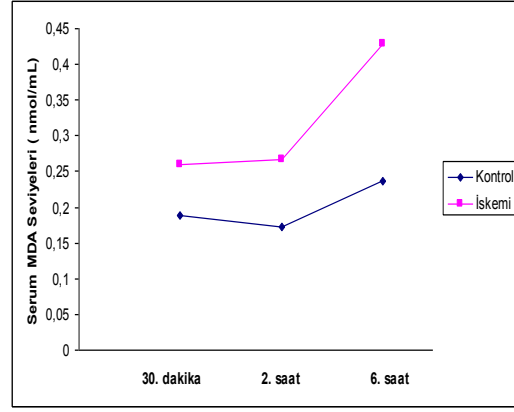
Değerler mean – SD şeklinde verilmiştir

SCUBE -1 düzeyleri 2.saat ve 6.saatte iskemi gruplarında kontrol grubuna göre önemli derecede daha yüksekken(sırasıyla p=0,001 , p=0,005) , 30. Dakikada istatistiksel olarak fark bulunamamıştır(p=0,068). Serum MDA açısından 30. Dak. Ve 6. Saatte iskemi gruplarında anlamlı fark bulunmuştur. (sırasıyla p=0,031 , p= 0,014). Doku MDA düzeyinde sadece 6. Saatteki iskemi grubundaki artış anlamlı bulunmuş.(p=0,0001)TOS düzeylerinin 30.dak , 2.saat ve 6.saat iskemi gruplarında kontrol grubuna göre önemli derecede daha yüksek bulundu.(sırasıyla p= 0,0001 , p=0,001 , p=0,003) TAS düzeyleri açısından 30.dak. ve 6.saatte iskemi gruplarında daha düşük düzeyde olsada gruplar arasında istatistiksel fark görülmemiştir. (sırasıyla p=0,401 , p=0,318) OSİ açısından ise; 30.dak. ,2.saat ,6.saatte iskemi gruplarındaki artış kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p= 0,0001 , p=0,025 , p= 0,021).

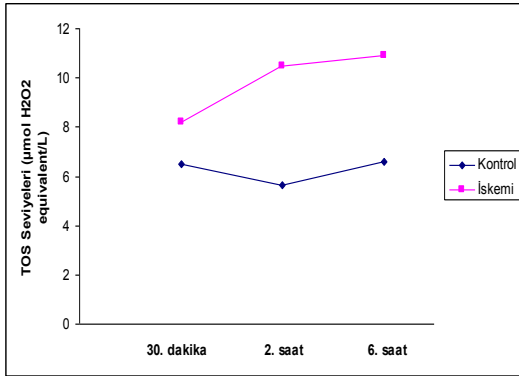
Figure1. Plazmada iskemi parametreleri (SCUBE-1,MDA,TAS,TOS,OSi) değerlerinin kontrol ve iskemi gruplarındaki seyri.



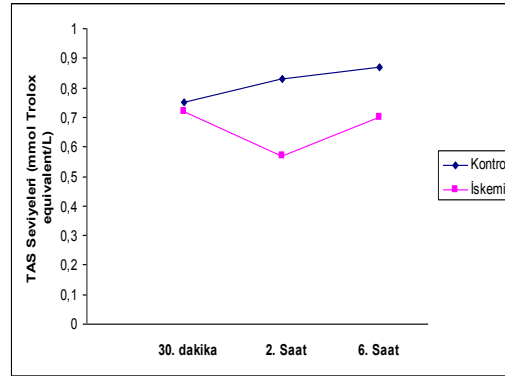
1a



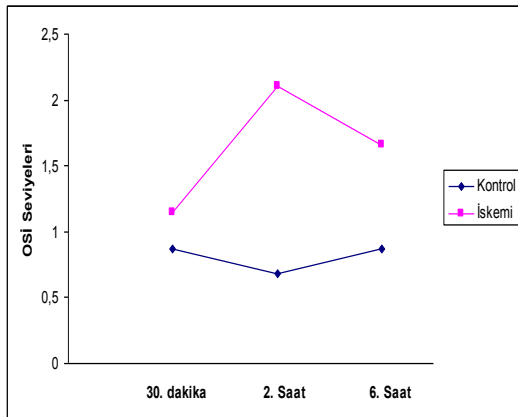
1b



1c



1d



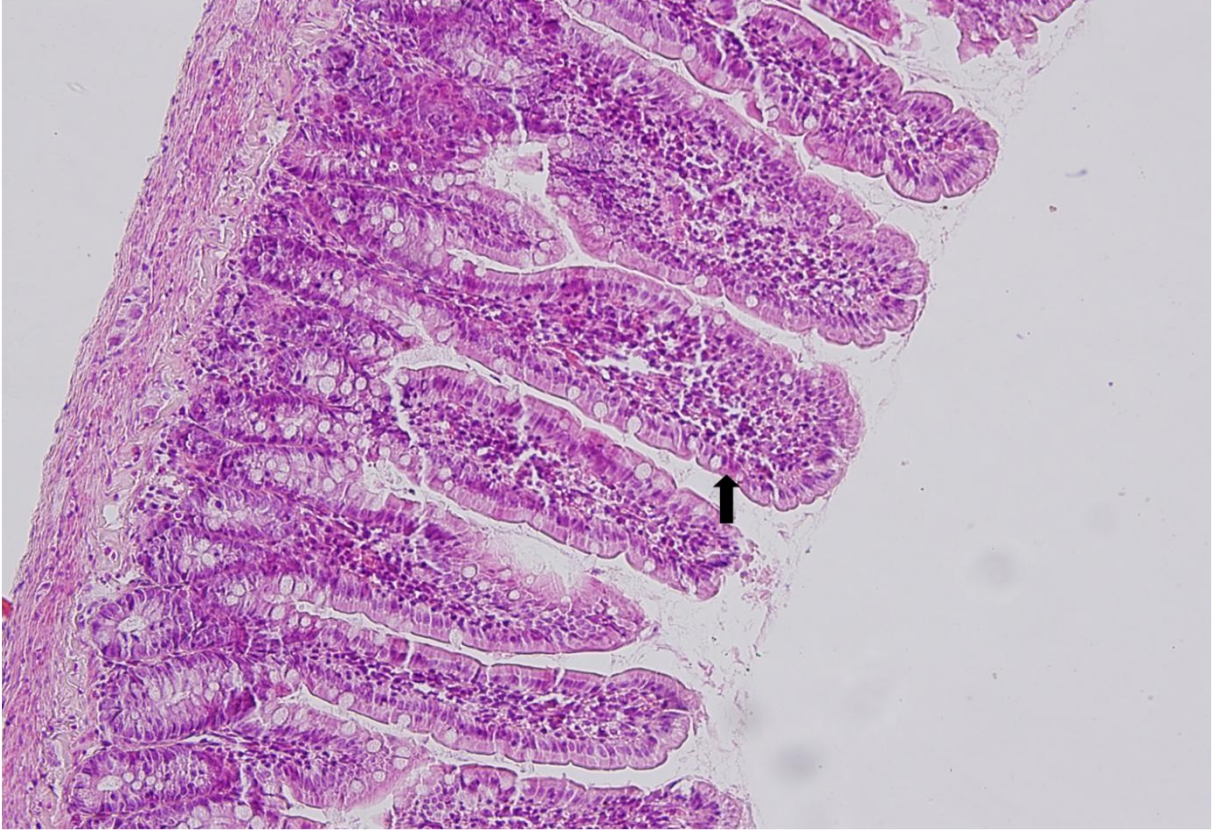
1e

4.2. Histopatolojik Bulgular:

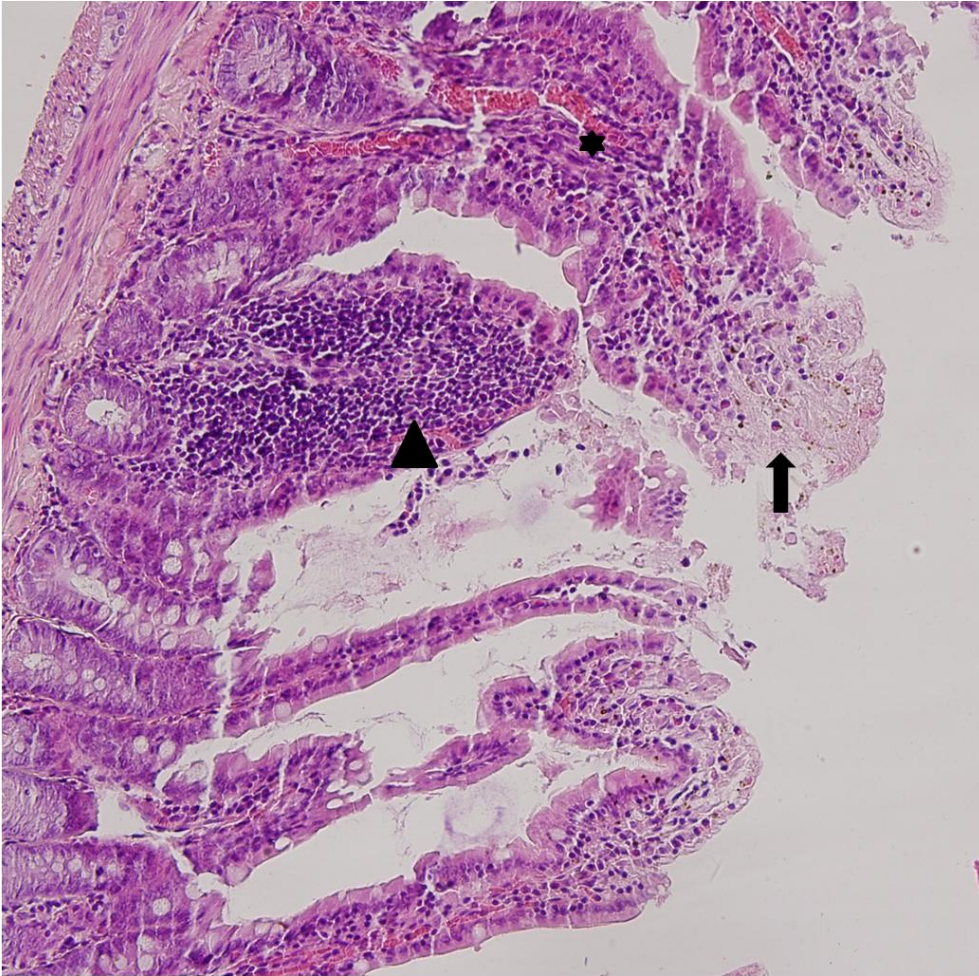
Gruplara ait ileumdan alınan doku örneklerinin makroskopik incelemesi yapıldı. sadece laparotomi yapılan gruplarda renk değişikliği olmazken iskemi oluşturulan gruplarda özellikle 4. Ve 5. Gruptaki dokuların rengi koyu maviye dönüştü.

Gruplara ait ileum preparatlarının ışık mikroskopik değerlendirmesinde, hematoksilen - eosin ile boyanmış ileum dokusu örneklerinde; Grup 1' de normal ileum dokusu histolojik yapısı izlendi (Resim1). Grup 2' de hafiften orta dereceye değişen oranda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, villus birleşmesi, villus apikal yüz epitel dejenerasyonu ve hemoraji mevcut idi (Resim 2) . Grup 3'te ileum dokusu normale yakın bir histolojiye sahipti. Ancak yer yer hafif villus birleşmeleri ve villus apikal yüz epitel dejenerasyonu mevcut idi (Resim 3). Grup 4' te ileum dokusunda yaygın hemoraji izlendi. Villus epitelinde dejenerasyon oldukça belirgin idi. Villuslarda yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcut idi (Resim 4). Grup 5'te ileum dokusu normal villus yapısı gösteriyordu. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, villus birleşmesi, villus epitel dejenerasyonu izlenmedi (Resim 5). Grup 6'da ileum dokusunda villus epiteli şiddetli derecede dejenere olmuştu. Yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hemoraji izlendi (Resim 6).

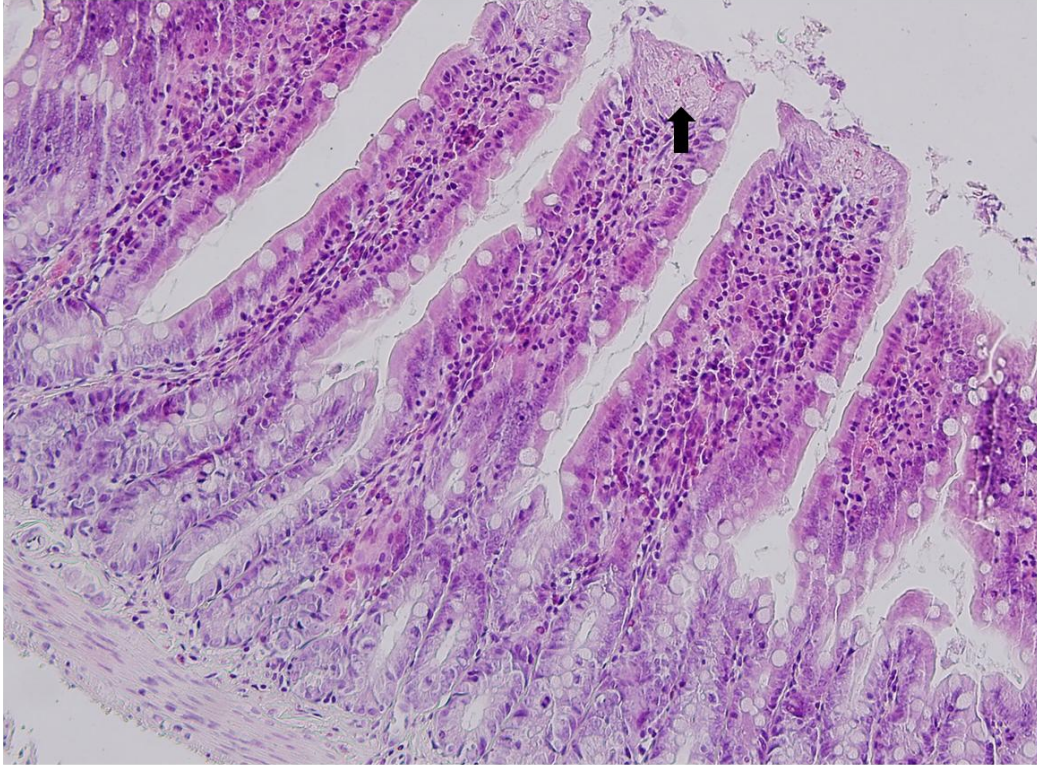
İnfiltratif hücre infiltrasyonu açısından kontrol ve iskemi grupları karşılaştırıldı. Zaman ilerledikçe iskemi gruplarındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(p değerleri sırası ile ; $p=0,001$, $p= 0,0001$, $p= 0,0001$) Apikal hücre dejenerasyonu için gruplar arasındaki karşılaştırmada zaman ilerledikçe iskemi gruplarında oluşan değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p değerleri sırası ile $p= 0,0001$, $p= 0,0001$, $p= 0,0001$) Villus füzyonu açısından iskemi gruplarındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(p değerleri sırası ile $p= 0,009$, $p=0,0001$, $p=0,0001$) Villus hemorajisi için bakıldığında değişiklikler diğerlerinde olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlıydı.(p değerleri sırası ile $p=0,002$, $p=0,0001$, $p= 0,0001$) **(tablo 2)**



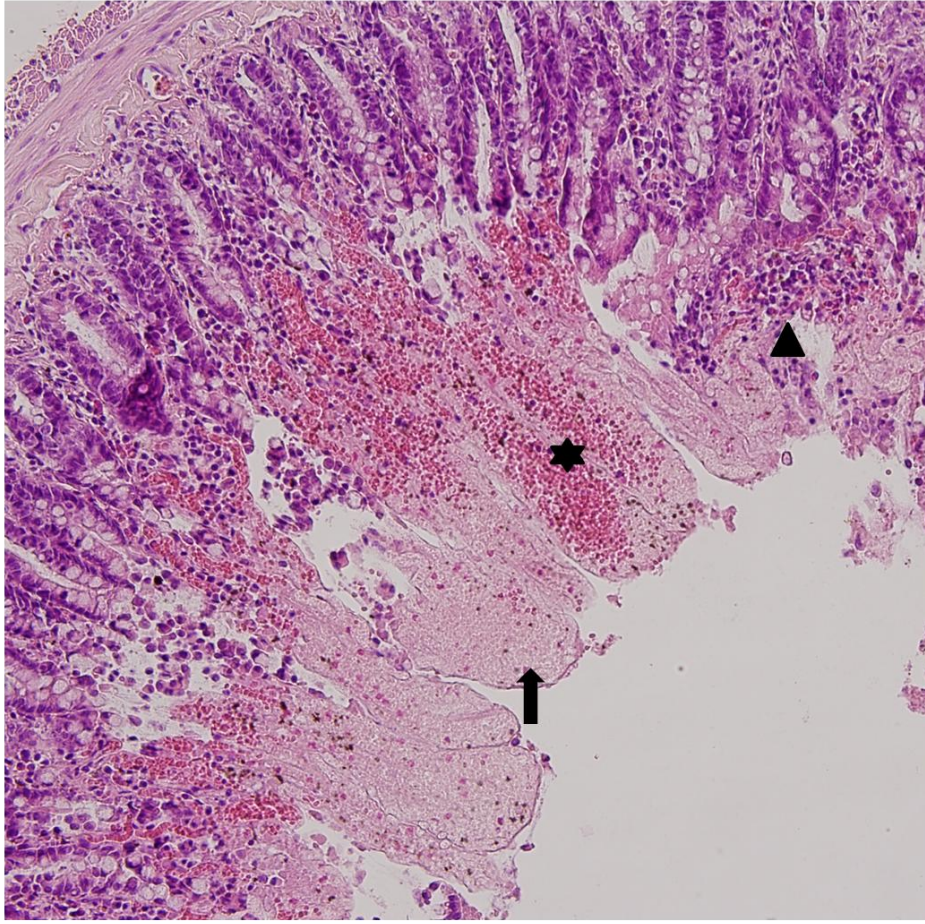
Resim-1 : Grup 1'e ait ileum dokusunda normal villus histolojik yapısı (↑) izlendi (H&E X200).



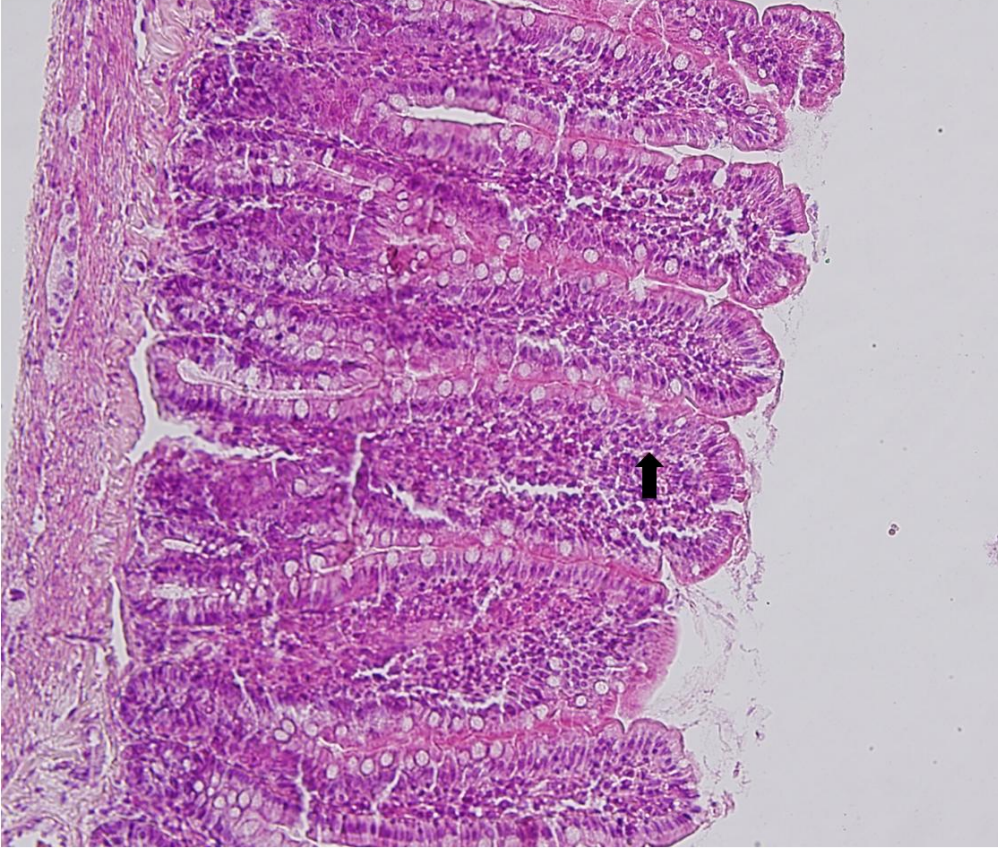
Resim-2 : Grup 2'ye ait ileum dokusunda villus apikal yüz epitel dejenerasyonu (↑), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (▲), vasküler konjesyon ve hemoraji (*) izlendi (H&E X200).



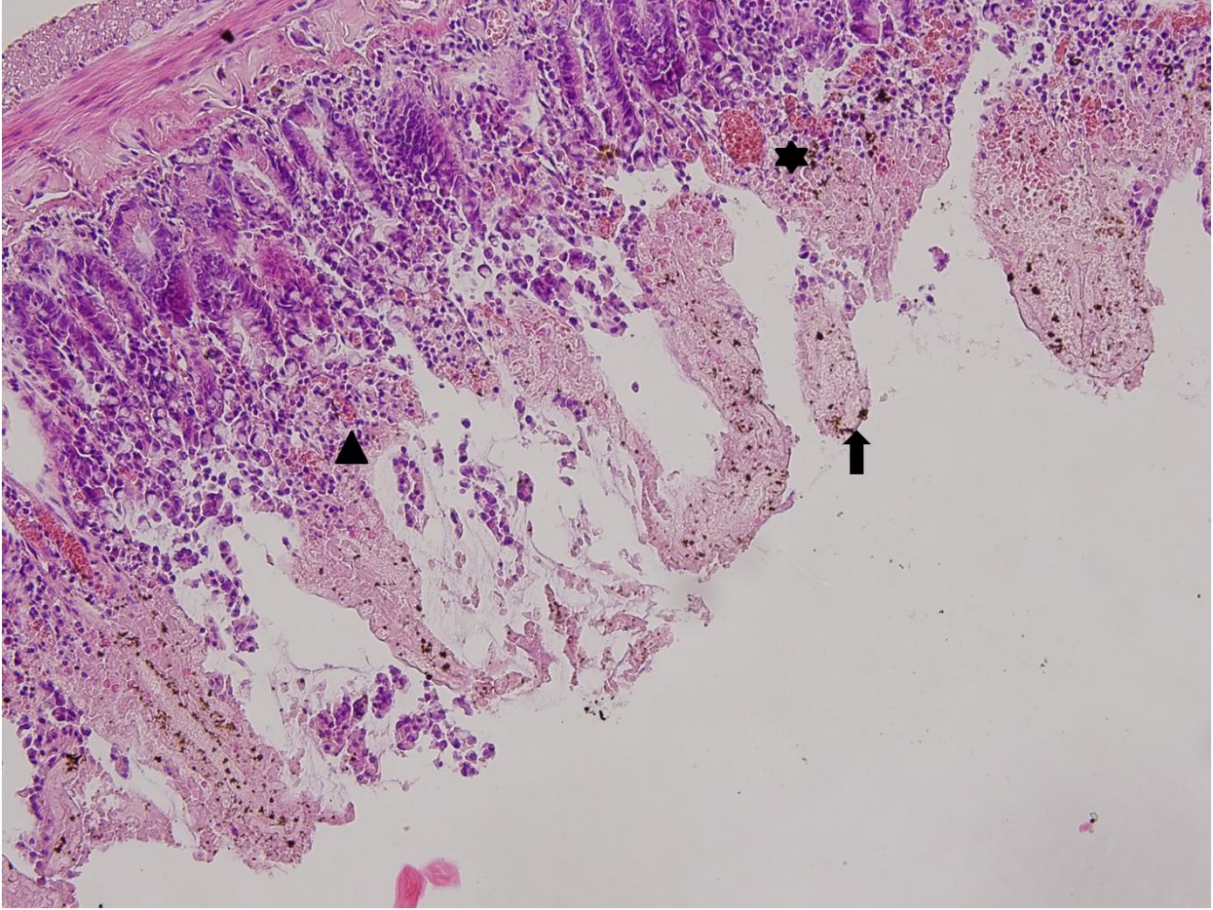
Resim-3 : Grup 3'e ait ileum dokusunda yer yer hafif villus apikal yüz epitel dejenerasyonu (↑) izlendi (H&E X200).



Resim-4 : Grup 4'e ait ileum dokusunda villus epitel dejenerasyonu (↑), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (▲) ve yaygın hemoraji (*) izlendi (H&E X200).



Resim-5 : Grup 5'e ait ileum dokusunda normal villus histolojik yapısı (↑) izlendi (H&E X200).



Resim-6 : Grup 6'ya ait ileum dokusunda yaygın olarak şiddetli derecede villus epitel dejenerasyonu (↑), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (▲) ve hemoraji (*) izlendi (H&E X200).

Tablo 2: Alınan ileum doku örneklerinin histolojik olarak kontrol ve iskemi gruplarında değerlendirilmesi

	Zaman					
	30 dakika		2 saat		6 saat	
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
İnfiltratif hücre infiltrasyonu	0.33±0.52	1.5±0.55	0.33±0.52	1.83±0.41	0.167±0.41	2.0±0.0
Apikal hücre dejenerasyonu	0.167±0.41	1.5±0.55	0.66±0.52	2.0±0.0	0.0±0.0	2.83±0.41
Villüs füzyonu	0.33±0.52	1.5±0.55	0.33±0.52	2.0±0.63	0.167±0.41	2.33±0.52
Villushemorajisi	0.167±0.41	1.33±0.52	0.3±0.52	2.83±0.41	0.166±0.41	2.33±0.52
Toplam histopatolojik hasar	0±1.36	6.0±2.50	3.5±1.50	9.0±3.84	5.0±1.57	12.0±1.03

5. TARTIŞMA

AMI hastalarının tanısını erken konabilmesi için birçok biokimyasal marker çalışılmış ama hiçbiri yeterince güvenilir bulunmamıştır. Metabolik asidoza neden olan laktat, AMI erken tanısında kullanılabilir bir marker olarak birçok çalışmada ele alınmıştır. 2-5 mmol/ dlt gibi orta düzeydeki bir laktat artışı erken doku hipoksisinin göstergesi olmakla beraber belirgin laktat artışı arterial ph'yı azaltabilir ve asidoza neden olarak prognozu kötüleştirir (69). Yapılan iki çalışmada AMI laktat bakılmış; bir çalışmada laktat %100 sensitif %42 spesifik bulunmuştur. Diğer deneysel çalışmada ise SMA ya ligasyon uygulanan ve mezenter iskemi oluşturulan grupta kontrol grubuna göre anlamlı plazma laktat artışı tespit edilmiştir (70, 71). Acosta ve arkadaşları yaptığı deneysel çalışmada ise laktat düzeylerini farklı zamanlarda ve farklı derecede iskemiye maruz kalan hastalarda bakmışlar ve istatistiksel olarak fark bulamamışlar ve laktat düzeyinin erken tanı markerı olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir (72).

AMI nin erken tanısında önem kazanan bir diğer markır da D-dimerdir. D-dimer; daha çok derin ven trombozu, pulmoner emboli, DİC, hemoroji, kanser, siroz vakalarında belirgin artış gösterir (73). Yapılan birçok çalışmada AMI tanısını koymada etkili bir parametre olduğu ve %96- 100 gibi yüksek sensitivitesinin olduğu bulunmuştur (74). L-laktat ile karşılaştırıldığında ise D-dimer'in erken sensitif biomarkır olduğu fakat spesivitesinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır (75). Acosta ve ark.yaptığı çalışmada D-dimer AMI de bakılmış sensitivitesi %100 spesivitesi %36 bulunmuş(negatif prediktif değeri %100,pozitif prediktif değeri %13) (76). Hızır Akyıldız ve ark. yaptıkları çalışmada D-dimer sensitivitesi %94.7 spesivitesi %78.6 (77) Altınyollar'ın deneysel olarak ratlarda yaptığı çalışmada D-dimer düzeyinin iskemiden sonra yükseldiği gösterilmiş (78).

AMI tanısında ; Polk ve ark. ile yapılan çalışmada İMA yüksek sensitif ve kabul edilebilir derecede yüksek spesifik olarak bulunmuştur **(79)**. İMA ölçümü diğer markırların çoğundan daha ucuz ve hızlı bir testtir. Yine yakın dönemde Gündüz ve arkadaşlarının AMI ile ilgili yaptıkları deneysel çalışmada MDA , laktat , İMA düzeyleri karşılaştırılmış ve tüm parametrelerin iskemi grubunda kontrol grubuna göre yüksek seviyelerde olduğu saptanmıştır **(9)**. Son güncel derlemelere göre en umut verici plazma biomarkırı olarak, I-FABP alfa- glutatyon S-transferans, D-laktat görülmektedir. I-FABP ve alfa –glutatyon transferans bağırsağın mukazasında lokalizedir. D laktat ise bakterial fermantasyonun bir ürünü olarak intestinal lümende bulunur. AMI sırasındaki intestinal hasar intestinal mukozadan başladığı için bu markırların hepsi erken fazda kullanım potansiyeline sahiptir**(80)**. I-FABP, alfa-glutatyon S-transferans , CK-MB şüpheli AMI li çalışma popülasyonunda test edilmiş ve kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır **(75)**. AMİ tanısı için bakılan başka bir markırda serum fosfat düzeyidir. Klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiş ki; AMİ' de serum fosfat artışı iskemi sonucu gelişen barsak nekrozu ve yaygın hücre ölümünden sonra gelişir. Bu nedenle AMİ de erken tanı için serum fosfat düzeyi yüksekliği uygun değildir. Ama kötü prognoz ve yaygın nekrozun bir bulgusu olarak değerlendirilmiştir **(81)**

Bizim çalışmamızda; deneysel olarak mezenter iskemi oluşturup, özellikle çok yeni bir markır olan ve iskemik olaylarda platelet aktivasyonu ve agregasyonuna katkıda bulunarak olayları hızlandıran SCUBE-1 ve oksidatif stres parametrelerinin (MDA,TAS,TOS,OSi) seviyelerini belirli zaman aralıklarında ölçtük ve ölçülen bu parametrelerin seviyelerinin kontrol grubu ile iskemi grubu arasında farklı olup olmadığını karşılaştırdık. MDA' nın hem plazma hem de doku düzeyine baktığımızda ancak 6. Saat iskemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük. Bu da bize AMI tanısında MDA' nın erken biomarkır olarak kullanışlı olamayacağını düşündürdü. Oksidatif stres parametrelerinden; total oksidan seviyesinin (TOS) tüm iskemi gruplarında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Bu da dokuların beslenmesi ve oksijenizasyonu bozulduktan hemen sonra oksidatif stressin ortaya çıktığını , buna bağlı serbest oksijen radikallerinin erken dönemde bile oluştuğunu gösterdi.

Serbest oksijen radikallerinin sorumlu olduğu bir dizi kaskat sistemlerinin aktive olmasıyla multipl organ yetmezliğine varan ciddi klinik tablolar oluşur **(82)**. Total antioksidan seviye (TAS) açısından özellikle 2. Saat iskemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüş. Oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasının önlenmesinde eksojen ve endojen antioksidanların kullanımının artması bu azalmaya neden olabilir. Oksidatif stress indexi (OSI) değeri ise tüm iskemi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. OSI değeri; TOS/TAS oranı olduğu için özellikle 2. Saateki yükselmesi TAS değerinin 2. Saatte anlamlı azalmış olduğuna bağladık. Oksidan ve antioksidanların additive etkilerini laboratuvarında ayrı ayrı ölçmek zaman alıcı maliyetli ve komplike teknikler gerektirir **(83)**. Bu yüzden özellikle TAS ölçümü ve değerlendirilmesi antioksidan kapasite hakkında bilgi verir **(10)**.

SCUBE-1 (Signal peptide-CUB-EGF domain-contains protein 1) yeni tanımlanmış, salgılanabilen erken embriyogenez süresinde belirlenen hücre yüzey proteindir **(4)**. İnaktive plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar halinde salgılanır ve trombüs içine katılır. SCUBE -1 in yeni platelet adhezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir **(5)**.

Bu çalışmamızda deneysel olarak mezenter iskemi oluşturup; 30. dakika, 2. saat ve 6. saatte serum SCUBE -1 seviyelerini belirledik. 30. dak. da baktığımız değerlerde kontrol grubuna göre iskemi grubunda artış oldu ama bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. SCUBE-1 seviyeleri özellikle 2. ve 6. Saatte iskemi grubunda kontrol grubuna göre önemli derecede daha yüksek olduğu gördük.

SCUBE-1 proteinin nekroz olmadan da iskemi sırasında artabildiği için yaptığımız deneysel çalışmada bu proteinin AMI nin erken tanısında kullanılabileceğini desteklemektedir. Bu henüz çok yeni bir markır olması, yapılan çalışma sayısının olmasından dolayı kullanımı kısıtlanabilir. Daha kapsamlı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Yaptığımız deneysel çalışmada ki iskemi oluşturulan gruplarda , erken dönemde (2. Ve 6. Saatte) baktığımız parametrelerden özellikle OSI VE SCUBE-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğunu gördük. Bakılan parametrelerden MDA düzeyinde ise 6. Saat sonunda gruplar arasında anlamlı fark görüldü. Bu yüzden MDA nın AMI nin erken tanısında kullanışlı olmadığını düşündürmektedir.
2. Çalışmamızda SCUBE -1 düzeyi 2. Ve 6. Saatte iskemi gruplarında; önemli derecede yüksek görülmüştür. Bu sonuçta bize AMI nin erken tanısında SCUBE-1 seviyelerinin değerlendirilmesinin yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Bu iskemi markırının kullanılabilmesi ve spesivitesi ve sensitivitesinin belirlenebilmesi için çalışmalarla desteklenmelidir.

8. ÖZET

AKUT MEZENTER İSKEMİ TANISINDA MDA , OKSİDATİF STRESS PARAMETRELERİ VE SCUBE-1 SEVİYELERİNİN DEĞERİ

Amaç: Nadir görülen; zamanında teşhis ve tedavi edilmediğinde ölüme yol açan akut mezenter iskemi erken tanısında SCUBE-1 ve diğer oksidatif stres parametrelerinin düzeylerinin tanısal değeri araştırıldı.

Yöntem: Deneysel randomize kontrollü çalışmada 36 tane Spreque Dawley cinsi dişi rat kullanıldı. Deney hayvanları 3 kontrol grubu ve 3 iskemi grubu olarak toplam 6 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna sadece laparotomi yapılarak, iskemi gruplarına ise laparotomi ve SMA bağlaması yapılarak 30. dakika, 2. ve 6. saat lerde TAS,TOS, OSİ, MDA VE SCUBE-1 düzeyleri için abdominal aortadan kan alındı. Tüm gruplardan alınan ileum dokusu histopatolojik olarak ışık mikroskopisinde incelendi.

Bulgular : Çalışma gruplarındaki değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; SCUBE-1 düzeylerinde ; 2. Saatte ve 6. saatte ki artış anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.005$). MDA değerlerindeki artış 30. dakika ve 6. saatte anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.031$, $p=0.014$). TOS düzeyleri;30. Dakikada, 2. Saatte ve 6. Saatte iskemi gruplarında anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.001$, $p=0.003$). OSİ düzeyleri; 30. Dakikada, 2. Saatte ve 6. Saatte kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.025$, $p=0.021$). İskemi gruplarındaki histopatolojik hasar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: Bu çalışmada SCUBE -1 düzeyleri iskemi gruplarında kontrol gruplarına göre yüksek bulundu. Bu bulgular bize AMI nin erken tanısında SCUBE-1 seviyelerinin yol gösterici olabileceğini düşündürmüştür. Bu öncü çalışmanın klinik çalışmalarla ayrıca desteklenmesi gerekir

8. SUMMARY

MDA, OXIDATIVE STRESS PARAMETERS AND SCUBE-1 LEVELS IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE MESENTERIC ISCHEMIA

Abstract

Objectives: This study investigated the diagnostic value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE-1) and other oxidative stress parameters in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia, which has high mortality and morbidity if not identified and treated in the early period.

Methods: Thirty-six female Sprague-Dawley rats were used in this randomized, controlled study. Rats were divided into 6 groups. Control and ischemia groups for the 30th minute, 2nd hour and 6th hour were established. Laparotomy only was performed in the control group. In the ischemia groups, laparotomy was performed and the superior mesenteric artery was ligated. Blood and tissue specimens were collected at the specified intervals.

Results: Comparison of the study group values with those of the control groups revealed a significant rise in SCUBE-1 levels at the 2nd and 6th hours. The rise in MDA values at 30 min and 2 h was significant. TOS levels were significantly elevated in the ischemia groups at 30 min and 2 and 6 h. OSI levels were significantly higher compared to those of the control group at 30 min and 2 and 6 h. The histopathological injury in the ischemia groups was also statistically significant.

Conclusions: SCUBE-1 levels were higher in the ischemia groups compared to the control groups. These findings suggested that SCUBE-1 levels can be useful in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia. This preliminary study now needs to be supported by clinical research.

Key words: Mesenteric ischemia, oxidative stress, SCUBE-1, TAS, TOS, OSI, MDA, experimental study

10. KAYNAKLAR

- 1.Christopher MB. Fernandes Mesenteric Ischemia. <http://www.emedicine.com/EMERG/topic311.htm>. alım günü: 13.09.2006
- 2.. Souba, Wiley W.; Fink, Mitchell P.; Jurkovich, Gregory J.; Kaiser, Larry R.; Pearce, William H.; Pemberton, John H.; Soper, Nathaniel J.ACS Surgery; Principles & Practice, 2007 edition. htm. 1016-1027
- 3-Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. Arch Intern Med 2004; 164: 1054-62.
- 4-Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, Yang RB.Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1.J Biol Chem. 2008 May 2;283(18):12478-88. Epub 2008 Feb 26.
- 5-Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, Chen JJ. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke.J Am Coll Cardiol. 2008 Jun 3;51(22):2173-80.
- 6-Akyol Ö. Şizofrende Oksidatif Stres. Kocatepe Tıp Dergisi. 2004; 5: 15-25.
- 7-Knight JA. Free radicals, antioksidants aging and disease. AACC Press, Washington D C, 1999, pp.1-61.
- 8-Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya, 1995, s.1-128.
- 9-Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H, Karahan SC, Topbas M. Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia. Acad Emerg Med. 2009 ;16:539-43.

10-Murat Rabus, Recep Demirbağ, Yusuf Sezen, Oğuz Konukoğlu, Ali Yıldız, Özcan Erel, Rahmi Zeybek, Cevat Yakut. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36(8):536-540

11-Mehmet Aslan, Niyet Cosar, Hakim Celik, Nurten Aksoy, Ahmet Cumhuri Dulger, Huseyin Begenik, Yasemin Usul Soyoral, Mehmet Emin Kucukoglu, Sahbettin Selek. Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism. **Endocrine**. 2011 Oct;40(2):285-9.

12-Massaró KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis*. 2000; 7:137.

13-Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberöglu K, Akalın S, Süleymanlar G (Editörler). *Temel İç Hastalıkları'nda*. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s.1018-23.

14- Martinez JP, Hogan GJ. Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 909-28

15-Menon NJ, Amin AM, Mohammed A, Hamilton G. Acute mesenteric ischaemia. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 344-54

16- Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005; 35: 185-95.

17- Gürbüz AK. İskemik Barsak Hastalıkları. (serial online). 2007. <http://www.endoskopist.org.images/muayenehane.jpg>.

18- Batellier J, Kieny R. Superior mesenteric artery embolism: eighty two cases. *Ann Vasc Surg* 1990;4:112.

19- Sabiston David C. (Çeviri: A. Kazancıgil). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güven Kitabevi; 1979:244-54.

20- Dilege Ş. Mezenter Damar Hastalıkları. Kalaycı G (Editör). *Genel Cerrahi'de*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002.s.883-93.

21- Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management of mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol*. 2006 ; 12: 3243-7.

22-Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischemia. The evolution of a diagnosis and management. *Surg Clin North Am*. 1997 ; 77: 275-88.

23-Abdu RA, Zakhour BJ, Dallis DJ. Mesenteric venous thrombosis--1911 to 1984. *Surgery*. 1987 ; 101: 383-8.

24-Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, Petterson TM, Serry RD, Sarr MG, Johnson CM, Bower TC, Hallett JW Jr, Cherry KJ Jr. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg*. 1994 ; 20: 688-97.

25-Schuler JJ. Acute mesenteric ischemia. In:Cameron JL, ed. *Current Surgical Therapy*. 5th ed. St Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc, 1995, pp. 740-745.

26-Zuideman GD. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 4th Edition., Philadelphia, WB Saunders Company, 1996, pp. 3-54.

27-Jordan D, Rosenblum MD, Catherine M. Boyle MD. The Mesenteric Circulation Anatomy and Physiology. *Surg Clin North Am*. 1997 ; 77 : 289-306.

28-Mikkelsen E, Andersson KE, Pedersen OL. Effects of digoxin on isolated human peripheral arteries and veins. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1979 ; 45: 249-56.

29-Corman G, Marvin L, Allison Stephen I, Kuehne Jonathan P. (Çeviri: Ö. Alabaz). Kolon ve rektal cerrehinin el kitabı. Adana: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004;687-90.

30-Mallich IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004;49:1359-77.

31-Kong SE, Blennerhasset LR, Heel KA, McCauley RD, Hall JC. Ischemiareperfusion injury to the intestine. *Aust NZ J Surg* 1998;68:554-61.

32-Schrock TR. Acute vascular lesions of the small intestine & mesentery. Way Lawrence W (Ed.). *Surgical diagnosis & treatment*. 9th ed. California: Appleton&Lange;1991.p.626-9.

33-Andrews FS, Malcontenti C, O_Brien PE. Sequence of gastric mucosal injury following ischemia and reperfusion. Role of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci* 1992;37: 1356-6

34-Zimmerman BJ, Granger DN. Oxygen free radicals and the gastrointestinal tract: role in ischemia -reperfusion injury. *Hepatogastroenterology* 1994;4:337-42.

35-Granger DN, Benoit JN, Suzuki M, Grisham MB. Leukocyte adherence to venular endothelium during ischemia-reperfusion. *AM J Physiol* 1989;257:683-8.

36-Goicoechea I, Fernandez R, Oteo B, Carames J, Bilbao JE, Garsia-Alonso I. 2000;20:1213-24. Pretreatment with antioxidants decreases damage due to reperfusion of isolated intestines in the absence of leukocytes. *Eur Surg Res* 2003;35: 293-4.

37-Sabiston David C. (Çeviri: A. Kazancıgil). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güven Kitabevi; 1979:244-54.

38-Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek İ (Editör). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.s.1499-502.

39-Adams JT. Abdominal wall, omentum, mesentery and retroperitoneum. In: Schwartz Seymour I, Shires Tom G, Spencer Frank C (Eds.). Principles of surgery. 6th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 1994.p.1495-504.

40-Sebastia C, Quiroga S, Espin E, Boye R, Alvarez-Castels A, Armengol M. Portomesenteric vein gas:pathologic mechanisms, CT findings and prognosis. Radiographics

41-Mitchell EL, Moneta GL. Mesenteric duplex scanning. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther 2006; 18: 175-83.

42-Nicoloff AD, Williamson WK, Moneta GL, Taylor LM, Porter JM. Duplex ultrasonography in evaluation of splanchnic artery stenosis. Surg Clin North Am 1997; 77: 339-55.

43- Levy AD.Mezenteric ischemia.Radiol Clin North Am 2007; 45: 593-599.

44-Chow LC, Chan FP, Li KC. A comprehensive approach to MR imaging of mesenteric ischemia. Abdom Imaging 2002; 27: 507-16.

45-Shih MC, Hagspiel KD. CTA and MRA in mesenteric ischemia: part 1, Role in diagnosis and differential diagnosis. AJR Am J Roentgenol 2007; 188: 452-61.

46-Kaleya RN, Sammartan RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 1992;72:157-82.

47-Bakal CW, Sprayregen S, Wolf EL. Radiology in intestinal ischemia: angiographic diagnosis and management. Surg Clin North Am 1992;72:125-41.

48-Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. Gastroenterology. 2000 May; 118: 954-68.

49-Rosen A, Korobkin M, Silverman PM, Dunnick NR, Kelvin FM. Mesenteric vein thrombosis: CT identification. *AJR Am J Roentgenol.* 1984 ; 143: 83-6.

50-Herbert GS, Steele SR. Acute and chronic mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 1115-34.

51-- Bradbury AW, Brittenden J, McBride K, Ruckley CV. Mesenteric ischaemia: a multidisciplinary approach. *Br J Surg* 1995; 82:1446-59. Comment in: *Br J Surg* 1996; 83:709-10.

52- Tandler DA. Acute intestinal ischemia and infarction. *Semin Gastrointest Dis* 2003; 14:66-76.

53- Burns BJ, Brandt LJ. Intestinal ischemia. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:1127-43.

54-Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, Hallett JW Jr, Bower TC, Panneton JM, Schleck C, Ilstrup D, Harmsen WS, Noel AA. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival. *J Vasc Surg* 2002; 35: 445-52.

55-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: 1685-91.

56-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.

57-Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek _ (Editör). *Temel Cerrahi.* Ankara: Günes Kitabevi; 2004.s.1499-502.

58-Akyol Ö. Şizofrende Oksidatif Stres. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2004; 5: 15-25.

59-Safioleas M, Stamatakos M, Safioleas P, Diab A, Karanikola E, Safioleas C. Short bowel syndrome: amelioration of diarrhea after vagotomy and pyloroplasty for peptic hemorrhage. *Tohoku J Exp Med.* 2008; 214: 7-10.

60-Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005; 3: 28.

61-Sinatra ST, De Marco J. Free radicals, oxidative stress, oxidized low density lipoprotein (LDL), and the heart: Antioxidants and other strategies to limit cardiovascular damage. *Conn Med.* 1995; 59: 579-87.

62-Knight JA. Free radicals, antioksidants aging and disease. AACC Press, Washington D C, 1999, pp.1-61.

63-Gate L, Paul J, Nguyen Ba G, Tew KD, Tapiero H. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed & Pharmacother.* 1999; 53: 169-80.

64-Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri. MIMOZA Yayınları, Konya, 1995, s.1-128.

65- Yagi, K. : Assay of blood plasma or serum. *Methods of Enzymology*, 109:328-331, 1984

66-Erel, Ö. : A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37:277-285, 2004.

67-Erel, Ö. : Anew automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38:1103-1111, 2005.

68-Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int* 2005; 47: 635-639).

69-Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Harper'ın Biyokimyası. (Çeviren Menteş G, Ersöz B.) İstanbul, 1993. S:205-865.

70-Lange H, Jackel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. Eur J Surg 1994;160:381-4.

71-Kulaçoğlu H, Kocaerkek Z, Moran M, Kulah B, Atay Ç, Kulaçoğlu S. Diagnostic value of blood D-dimer level in acute mesenteric ischaemia in the rat: An experimental study. Asian J Surg. 2005;28:131-5.

72-Acosta S, Nilsson TK, Malina J, Malina M. L-lactate after embolization of the superior mesenteric artery. J Surg Res. 2007 ; 143: 320-8.

73-Siragusa S. D-dimer testing: advantages and limitations in emergency medicine for managing acute venous thromboembolism. Intern Emerg Med. 2006; 1: 59-66.

74-Acosta S, Nilsson TK, Björck M (2004) D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. Br J Surg 91:991–994.

75- Block T, Nilsson TK, Björck M, Acosta S (2008) Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischemia. Scand J Clin Lab Investig 68:242–248.

76-Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O (2008) Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. Br J Surg 95:1245–1251

77-Akyildiz H, Akcan A, Oztürk A, Sozuer E, Kucuk C, Karahan I. The correlation of the D-Dimer test and biphasic computed tomography with mesenteric computed tomography angiography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. Am J Surg. 2009;197:429-33

78-Altinyollar H, Boyabatli M, Berberoglu U. D-dimer as a marker for early diagnosis of acute mesenteric ischemia. Thromb Res 2006; 117: 463-7.

79- Polk, Jonathan D. MD; Rael, Leonard T. MS; Craun, Michael L. MD; Mains, Charles W. MD; Davis-Merritt, Deborah MD; Bar-Or, David MD: Clinical Utility of the Cobalt-Albumin Binding Assay in the Diagnosis of Intestinal Ischemia. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*, 64(1): 42-45, 2008.

80-Ockner RK, Manning JA (1974) Fatty acid-binding protein in small intestine: identification, isolation, and evidence for its role in cellular fatty acid transport. *J Clin Investig* 54:326–338

81-Lores ME, Cañizares O, Rosselló PJ: The significance of elevation of serum phosphate levels in experimental intestinal ischemia. *Surg Gynecol Obstet*, 152(5): 593-6, 1981

82-Chen Y, Milles AM, Grisham BM. pathophysiology and reactive oxygen metabolites. In: Ahmad S (Eds.). *oxidative stress and antioxidant defenses in biology*. 1. ed. New York Chapman and Hall Co; 1995. p.62- 95.

83-Mehmet Horoz, Mehmet Aslan, Ahmet O. Koylu, Cengiz Bolukbas, Filiz F. Bolukbas, Sahbettekin Selek, Ozcan Erel. The Relationship Between Leptin Level and Oxidative Status Parameters in Hemodialysis Patients. *Artif Organs*. 2009 Jan;33(1):81-5.