

**TC.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**AKUT MEZENTERİK İSKEMİ TANISINDA PROKALSİTONİN VE D-DİMER  
SEVİYELERİNİN DEĞERİ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yunus KARACA**

**Trabzon - 2010**

**TC.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**AKUT MEZENTERİK İSKEMİ TANISINDA PROKALSİTONİN VE D-DİMER  
SEVİYELERİNİN DEĞERİ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yunus KARACA**

**Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ**

**Trabzon - 2010**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana çok değerli katkıları bulunan, her konuda desteklerini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında yol gösterici olan değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Abdulkadir GÜNDÜZ, Sayın Yrd. Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ ve Sayın Uzm. Dr. Süha TÜRKMEN'e eğitimim süresince birlikte çalıştığım, tüm asistan, teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma ve tezim süresince bana desteklerini esirgemeyen değerli aileme, sabrından dolayı eşim Dr. Reyhan KARACA'ya, kızım Hatice Beyza, oğullarım Ahmet Berat ve Emin Salih'e teşekkür ederim.

Dr. Yunus KARACA

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa No</b>
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ .....	iv
KISALTMALAR .....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
A) Akut Mezenter İskemi (AMİ) .....	3
B) Prokalsitonin (PCT).....	14
C) Malon dialdehid (MDA).....	17
D) Laktat .....	18
E) D-Dimer.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR .....	25
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	39
7. ÖZET .....	40
8. SUMMARY .....	43
9. KAYNAKLAR.....	46

**TABLO LİSTESİ**

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Prokalsitonin, D-dimer, Laktat ve Plasma-Doku MDA Değerlerinin Gruplara göre Karşılaştırılması.....	26
Tablo 2. Grupların Histopatolojik Hasar Skorları.....	33
Tablo 3. Biyokimyasal Parametrelerin Birbirleri ile Korelasyonu.....	34

**KISALTMALAR**

<b>ALT</b>	: Alanin transaminaz
<b>AMİ</b>	: Akut Mezenter İskemi
<b>AST</b>	: Aspartat transaminaz
<b>DTT</b>	: Dithiothreitol
<b>I-FABP</b>	: İntestinal yağ asidi bağlayan protein
<b>İMA</b>	: İskemik Modifiye Albumin
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>MDA</b>	: Malon dialdehit
<b>NOMİ</b>	: Nonokliziv Mezenter İskemi
<b>NOS</b>	: Reaktif Nitrojen Türleri
<b>PML</b>	: Polimorfonükler lökositler
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>SMA</b>	: Superior Mezenter Arter
<b>TBA</b>	: Tiyobarbitürik asit

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut mezenterik iskemi (AMİ) nadir görülen ancak sıklıkla geç tanı konulması nedeniyle yüksek mortaliteye (%60-80) sahip olan gerçek bir acil durumdur (1). Arteriyel ve venöz mezenterik iskemilerin akut ve kronik olarak iki formu vardır. Akut mezenterik iskemilerinin %50'den fazlasında süperior mezenter arterin trombus veya emboli ile tıkanması, %25'inden süperior mezenter arterin tıkanma olmaksızın infarktı sorumludur. Geri kalan kısmından ise inferior mezenterik arter oklüzyonu, mezenterik ven trombozu veya arteritler sorumludur (2). Etyolojisinde farklılıklar olsa dahi mezenterik iskeminin ortak ve potansiyel sonucu intestinal gangren ve nekrozdur (3,4). Mortaliteyi belirleyen en önemli faktör ise barsak nekrozunun olması ve nekrotik barsak segmentinin uzunluğudur (5). Tanıda gecikme olması doğrudan mortaliteyi artırmakta iken, erken ve doğru tanı ile yüz güldürücü sonuçlar almak mümkündür (2).

Tanısal görüntüleme yöntemleri, cerrahi teknikler ve yoğun bakım desteğindeki gelişmelere rağmen AMİ yüksek mortalite oranlarında son senelerde bariz bir değişiklik olmamıştır. Bunun nedeni, barsak nekrozu gelişmeden önce AMİ tanısının koyulabilmesindeki güçlüklerin devam etmesidir (4,6). Bu dönemde laboratuvar bulguları genellikle non-spesifik olup tanıda kritik nokta mezenterik iskemi olabileceğinden şüphelenmektedir. Günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi sonucunda spiral tomografik anjiyografi ve nadiren de manyetik rezonans anjiyografi tanısal amaçla kullanılmakta ancak maliyetlerinin yüksek oluşu, kolay ulaşılabılır olmamaları ve kontrasta

bağlı komplikasyon riskleri gibi dezavantajları olması nedeniyle halen AMİ erken tanısında kullanılabilecek ucuz, etkin ve güvenilir biyokimyasal markırlara ihtiyaç devam etmektedir (2).

Güncel olarak AMİ'nin erken tanısında etkin bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Sıklıkla amilaz, aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde yükseklik gözlenmekle beraber, bunların hiçbirisi duyarlı ve özgül bulunmamıştır (4). D-dimer, alfa-glutasyon S-transferaz, D-laktat, L-laktat, LDH, intestinal yağ bağlayıcı globülin ve alkalen fosfataz gibi birçok biokimyasal markır erken tanı amaçlı denenmiş ancak tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir (4,7,8).

Mezenter iskemili hastalarda oluşan inflamasyon ve özellikle iskemik barsak segmentinde meydana gelen bakteri translokasyonu abdominal kaynaklı sepsislere yol açmaktadır. Günümüzde özellikle sepsis tanısında erken dönemde prokalsitonin (PCT) düzeyleri tanısal olarak kullanılmaktadır (9). Şu anki bilgilerimize göre literatürde AMİ hastalarında PCT seviyelerinin tanısal değerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu deneysel çalışmada oluşturulacak deneysel iskemi modelinde farklı sürelerde iskemiyeye maruz bırakılmış barsak segmenti kaynaklı PCT seviyelerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi ve mezenter iskemi tanısında PCT düzeylerinin tanısal değerinin belirlenmesi, PCT düzeyleri ile D-dimer, laktat ve histolojik skorlar arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### A) Akut Mezenter İskemi (AMİ)

Mezenterik damarların kan akımının kısmen veya tamamen kesilmesi sonucu ortaya çıkan, hayatı tehdit eden bir akut karın hastalığıdır (9). Mezenterik iskemi ilk kez 15. Yüzyılda Floransa'da Beneviene tarafından tanımlanmış olup tanı ve tedavideki gelişmeler ancak 20. yüzyılda 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. Mezenter iskemi tanısındaki ilk önemli çalışmalar ise 1960'lı yıllarda başlamış olup, SMA yetmezliğinin tanısında anjiyografi 1967'de Aakhus ve Brabrand tarafından önerilmiştir (10,11).

AMİ'de tüm tanı ve tedavi metodlarındaki gelişmelere rağmen halen %80'lere varan mortalite düzeyleri bulunmaktadır. Erken tanı koymadaki güçlük iskeminin ilerlemesine ve sonuçta geri dönüşsüz nekroza yol açmaktadır. Dokularda oluşan nekroz ciddi metabolik sorunları beraberinde getirmekte ve bu da çoklu organ yetmezliği ve ölüme sonuçlanmaktadır (2). Kliniği geniş bir yelpazede yer alan bu hastalar nonspesifik bulgularla gelebilecekleri gibi çok ani, şiddetli ve ciddi karın ağrısıyla da acil servislere başvurabilirler. AMİ'nin klasik triadı olan karın ağrısı, ateş ve kanlı dışkı vakaların ancak üçte birinde görülür. Bazen de akut mezenter iskemi sonucu gelişen ileus, peritonit, pankreatit, gastrointestinal kanama ve sepsis gibi komplikasyonlarla gelebilirler. Bu

komplasyonların varlığı zaten güç olan tanıyı daha da karmaşık bir hale getirmektedir (4).

### **Patogenez:**

Bireyler arasındaki klinik farklılıklar gibi damarsal yapıların anatomisinde de farklılıklar bulunmaktadır. Bazı farklılıklar olmasına rağmen özafagus proksimali ve rektum distali dışında kalan sindirim kanalının arteriyel kan dolaşımı 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 (12).

Mezenter iskemi süresine göre akut ve kronik olarak iki sınıfa ayrılır. Akut mezenter iskemi ise iskemiye neden olan sebebe göre dört alt gruba ayrılmaktadır. Vakaların % 50'sinden arteriyel emboli, % 25 'inden arteriyel tromboz, % 15-20'sinden nonokluziv mezenter iskemi ve geri kalan kısmından mezenter ven trombozu sorumludur (13).

**a) Arteriyel emboli:** Akut tıkaçıcı mezenter iskeminin en sık nedeni olup vakaların %50'sinden sorumlu tutulmaktadır (13,14). SMA embolisi tüm arteriyel embolilerin % 5'ini oluşturmaktadır. Tromboemboli kaynağı sıklıkla kalp olup, geçirilmiş myokard infarktüsüne bağlı sol atriyal ya da ventriküler hipokinetik alanda oluşan trombüs, mitral stenoz, diğer kapak lezyonları, konjestif kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon en sık bilinen predispoze nedenlerdir (12).

Embolinin yerleşimi % 18 SMA'nın başlangıç düzeyinde görülmektedir. Daha yaygın olarak ise SMA'nın ana çıkış yerinin hemen 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 (12,13).

Diğer iskemi tipleriyle karşılaştırıldığında semptomlar ve klinik daha şiddetli olarak izlenmektedir. Arteriyel embolilerde tablonun aniden ortaya çıkması ve kollateral dolaşımın az oluşu buna neden olmaktadır (4,15).

**b) Arteriyel tromboz:** Olguların %25'inden sorumlu olan mezenterik arteriyel tromboz genellikle ileri derecede aterosklerotik daralmalarda, daha önceden var olan kritik bir darlık üzerinde, en sıklıkla da SMA'nın aortadan çıkış seviyesinde yerleşir (9,12). Ateroskleroz gelişim süresince kollateral dolaşımların oluşması bu tip hastaların daha silik bir klinik tabloyla başvurmalarına neden olur. Bu hastalar daha öncesine ait yemeklerden sonra oluşan karın ağrısı, kilo kaybı ve ağrıyı tetiklemesi nedeniyle yemek yemekten kaçınmak gibi kronik mezenterik iskemide görülen semptomlar tariflerler. Etyolojisinde ateroskleroz dışında uzamış hipotansiyon, hiperkoagülabilité durumları ve östrojen kullanımı AMİ riskini artıran faktörler olarak gösterilmektedir (4,15).

**c) Nonokluziv mezenterik iskemi:** İlk defa postmortem olarak yapılan çalışma sonucunda 1958 yılında Ende, Cohen ve Wilson tarafından tanımlanmıştır. Tıkayıcı bir arter veya ven patolojisi bulunamaması üzerine nonokluziv mezenter iskemi (NOMİ) olarak tanımlanan bu tablo vakaların % 15-20'sinden sorumlu tutulmaktadır (12,13). Fizyolojik bir kompanzasyon mekanizması olarak düşünülen splanik vazokonstriksiyonun ileri derecede ve uzun süreli oluşu NOMİ'nin patofizyolojisinde suçlanan en önemli

faktördür. Genelde 50 yaş üzeri, konjestif kalp yetmezliği, ciddi aterosklerotik kalp hastalığı, yakında geçirilmiş myokard infarktüsü, kardiyopulmoner bypass, büyük karın ameliyatı, travma, yanık, akut pankreatit, gastrointestinal kanama, şok gibi yaşamı tehdit eden hipotansif durumlar, kardiyak aritmili, dijital kullanan, böbrek veya karaciğer yetmezlikli hastalar NOMİ için yüksek riskli grubu oluşturmaktadırlar. Alfa adrenerjik ajanların kullanımı, vazopressör ajanlar, diüretikler ve beta blokerler de etyolojide suçlanan diğer faktörlerdir (16). NOMİ hali hazırda genel durumu çok bozuk hasta gruplarında görülmesi altta yatan patolojinin düzeltilmesindeki zorluklar da göz önünde bulundurulduğunda mortalitesi oldukça yüksek bir hastalıktır.

**d) Mezenterik venöz tromboz:** En az karşılaşılan bu AMİ formu ilk defa Warren ve Eberland tarafından 1935’de tanımlanmıştır (17,18). % 10’nu idiyopatik olarak tanımlanan mezenterik venöz trombozun diğer nedenleri olarak hiperkoagülasyon, herediter protein-S veya antitrombin eksikliği, portal hipertansiyon, intra abdominal tümörler, pankreatit, immünoterapi, splenektomi, oral kontraseptif kullanımı, endoskopik skleroterapi, polisitemia vera, orak hücreli anemi, intra abdominal sepsis, abdominal travmalar ve inflamatuvar barsak hastalıkları gösterilmektedir (19). Diğer tiplere nazaran daha yavaş bir seyir gösteren venöz tromboz diğer iskemi türlerine göre daha iyi bir prognoza sahiptir (12,13).

AMİ’nin patofizyolojisinde üzerinde durulması gereken diğer önemli bir nokta ise splanik dolaşımı etkileyen fizyolojik faktörlerin gözden geçirilmesidir. Bu faktörler kabaca intrensik ve ekstrensik kontrol sistemleri olarak iki ana başlık altında toplanmaktadır. Splenik kan dolaşımını etkileyen metabolik ve miyojenik kontrol sistemleri intrensik, nöronal ve hormonal regülasyon sistemleri ise ekstrensik kontrol sistemleri başlığı altında toplanmaktadır (20,21).

Barsak dokusunun iskemi durumunda artan oksijen talebinin yeterince karşılanamaması sonucu lokal metabolitlerde artış meydana gelir. Hipoksi sonucu oluşan bu lokal metabolitler vazodilatasyona yol açarak splenik kan akımının artmasına neden olurlar. Bu yolla oluşan kan akımını arttırma çabaları metabolik regülasyon olarak adlandırılmaktadır. Değişen kan basınçlarında dokunun kanlanması belli bir düzey aralığında tutulmaya çalışılır. Damarlardaki gerilim reseptörleri kan akımının azalması durumunda vazodilatasyona neden olarak kan akımını arttırmaya çalışır, kan akımının artması durumunda ise arteriyoller vazokonstrüksiyona neden olarak kan akımını azaltır. Bu regülasyon mekanizması da miyojenik regülasyon olarak adlandırılmaktadır (20,21). Alfa adrenerjik reseptörlerin ve dopaminerjik reseptörlerin uyarılması sonucu intestinal kan akımında azalma oluşurken beta adrenerjik reseptörlerin uyarılması sonucunda ise intestinal kan akımında artış izlenir. Bu regülasyon nöronal regülasyon olarak tanımlanır. İntestinal kan akımının hormonal olarak regülasyonunda endojen ya da eksojen faktörler etkili olmaktadır. Bu faktörlerden vazopressin, anjiotensin II, digoksin, fenilefrin, yüksek doz dopamin ve yüksek doz epinefrin kan akımının azalmasına yol açan; dobutamin, sodyum nitropurid, papaverin, nitrik oksit, düşük doz dopamin, düşük doz epinefrin ve düşük doz norepinefrin ise intestinal kan akımının artışı yönünde etki gösteren hormonal regülasyona örnek olarak gösterilmektedir (22).

Barsaklar kardiyak outputun istirahatte %20'sini, yemeklerden sonra ise %35'ini alır. Barsağa gelen kanın %70'i mukozaya gitmektedir. Tüm regülasyon çabalarına rağmen kan basıncı 70 mmHg'nin altına düşmesi intestinal perfüzyonu bozmakta, 40 mmHg'nin altına düşmesi ise progresif olarak iskemi meydana getirmektedir (23). Kan akımındaki ani yetersizlik sonucu ise barsakta akut olarak iskemi gelişmektedir. İlerleyici iskemi epitel disfonksiyonundan dolayı kapiller permeabilite artışına ve mukozadan serozaya doğru

yönelim gösteren hücre ölümüne yol açar. Bunun sonucu olarak da önce villüs tepelerindeki epitel hücreleri lümeneye dökülür, mukozal nekroz ve ülserasyonlar meydana gelir. İskeminin devam etmesi submukozal ve muskuler tabakada infarkta bu da transmural nekroza neden olur. İskemi ve nekroz sonucu barsak bariyerinde oluşan işlev bozukluğu bakteriyel translokasyona yol açmaktadır (12,14). Barsak hücresi yıkım ürünleri ve bakteriyel toksinler lokal etkilere neden oldukları gibi portal dolaşıma katılarak sistemik etkilere de neden olurlar. Tüm sistemin etkilenmesi sonucunda sepsis, asidoz, septik şok tabloları ve son olarak da ölüm meydana gelir (24).

### **Klinik:**

Tanısı en zor konan hastalıklardan biri olan AMİ kliniği semptom ve muayene bulguları açısından geniş bir yelpazeye sahiptir. Altta yatan etyolojiye bağlı olarak bazı farklılıklar gösterse de AMİ'deki bulgular karın içi diğer patolojilerin kliniğinden çok da farklı değildir. Elli yaş üzeri risk faktörleri bulunanlarda iki saatten daha uzun süredir olan karın ağrısında, abdominal distansiyon, nedeni açıklanamayan asidoz ve hızla kötüleşen klinik varsa AMİ'den şüphelenilmelidir (12). NOMİ ve mezenter ven trombozunda yavaş bir başlangıç görülüp, diğer etyolojik nedenlere bağlı iskemide ise ani başlayan şiddetli karın ağrısı ve visseral, iyi lokalize edilemeyen bir ağrı görülür. Bu ağrı genellikle yaygın, çok şiddetli, kolik tarzda ve daha çok göbek çevresinde olmakla birlikte epigastrik veya sağ üst kadranda lokalizasyonlu da olabilir. Karın ağrısına bulantı, kusma ve ishal çoğu hastada eşlik eder. Başlangıçta karın yumuşak, barsak sesleri aktif olup, periton irritasyonu düşündürülen defans ve rebound bulguları negatiftir (13,25). Doku ölümünün mukozadan submukozaya doğru ilerlemesi ve barsağın tüm katlarının iskemiye uğraması periton irritasyon bulgularının belirgin hale gelmesine neden olur. Bu dönemden sonra hassasiyet,

defans ve rebound bulguları ortaya çıkar, barsak sesleri azalır ve karında distansiyon belirginleşir. Rektal kanamalar görülebilir. Bazı hastalar daha öncesine ait intestinal anjinayı düşündüren yemek esnasında oluşan bir karın ağrısı hikayesi verebilirler. Tüm bunlara rağmen AMİ vakalarının % 15-25'lik bir kısmında karın ağrısı olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (2,26,27). Bilinci kapalı veya sedatize yoğun bakım hastalarının akut mezenter iskemiye yatkınlıkları göz önünde bulundurulursa bu tür hastaların hemodinamik durumlarındaki ani ve beklenmedik bozulmalarda AMİ hatırlanmalıdır. Diğer etiyolojik nedenlere nazaran mezenter ven trombozu sonucu meydana gelen intestinal iskemide semptomlar daha uzun bir zaman aralığında meydana gelmekte olup, tabloya anoreksi ve ishal birlikteliği eşlik eder (4).

#### **Tanı:**

AMİ tanısı en zor konan hastalıklardan biri olup, özellikle nedeni açıklanamayan ileri yaştaki karın ağrılı hastalarda akla gelmesi gereken bir klinik tablodur. Tanıda en önemli nokta bu hastalığın akla gelmesidir. Altmış yaş üzeri atrial fibrilasyon, myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, arteriyel emboli, post prandiyal karın ağrısı veya kilo kaybı olan hastalarda AMİ akılda tutulmalıdır (16). Klinik bulguların özgül olmayışı tanıda gecikmeye ve dolayısıyla % 60-70 gibi yüksek mortalite değerlerine yol açmaktadır (25,28).

#### **Laboratuvar Testleri:**

Birçok laboratuvar bulgusu olmasına rağmen bunlar nonspesifik olup ve güvenilir değildirler. Başlangıçta lökositoz dışında bir bulgusu olmayan AMİ'de ilerleyen dönemde hemokonsantrasyon, ateş, 20.000'lere varan lökosit değerleri ve formülde sola kayma

izlenir. Metabolik asidoz sıklıkla AMİ'ye eşlik edip, hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha da belirgin bir hal alır (29). Böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, bilirubin düzeylerinde artış, laktik asidoz, fosfat ve potasyum seviyelerinde yükselme laboratuarda karşılaşılan diğer patolojik durumlardır. Ayrıca serumda kreatin kinaz (CK) değerlerinde artış meydana gelebilir (9,14).

### **Radyografi:**

Direk karın grafileri tanıdan ziyade karın ağrısının diğer nedenlerinin ekarte edilmesinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte vakaların % 20-30'unda ince barsaklarda genişleme, sıvı dolu barsak lümeni nedeniyle gazsız barsak görünümü, asit ve portal sistemde gaz görüntüsü izlenebilir. Ayrıca hava sıvı seviyeleri, barsak duvar kalınlığında artış, parmak izi görüntüsü ve pnömatozis diğer direkt grafi bulgularıdır (13,30,31).

### **Doppler Ultrasonografi:**

Konvansiyonel ultrasonografi AMİ tanısında erken dönemde umut verici bulunmamıştır. Ancak doppler ultrasonografinin (USG) gelişmesi ile birlikte özellikle proksimal SMA'nın komplet tıkanıklıklarında tanıya yardımcı olabilir. Perifer embolilerin saptanmasında ise suboptimal bir yöntem olarak bulunmuştur. İşlemi gerçekleştirene bağımlı oluşu, obesite, geçirilmiş batın operasyonlarının varlığı, hasta uyumu ve barsak gazlarının görüntüyü bozması gibi faktörler USG'nin AMİ tanısındaki kısıtlamalarına örnek olarak gösterilebilir (32,33).



**Bilgisayarlı Tomografi:**

Teknolojik gelişmeler bilgisayarlı tomografinin (BT) AMİ tanısında daha duyarlı bir tanı yöntemi olmasına sebep olmuştur. Barsak hasarının gelişmesi ile ortaya çıkan ve daha çok geri dönüşsüz bir tabloyu düşündüren pnömatozis intestinalis, barsak duvarında kalınlaşma, portal venöz gaz ve mezenterik ödem gibi bulgular BT’de geç dönemde ortaya çıkan bulgulardır. BT’nin AMİ tanısındaki asıl önemli yeri ise vasküler sistemi değerlendirme şansı olmasından kaynaklanmaktadır. Multidedektör tomografinin gelişmesi tetkik hızının artmasına, kesit aralarının incelmesine, bu sayede arteriyel fazda daha güvenilir sonuçlara ulaşılmasına olanak sağlamıştır. Görüntünün bilgisayar ortamında üç boyutlu hale getirilebilmesi konvansiyonel anjiyografiye yakın görüntüler elde edilmesini sağlamış olup sensitivitesi ve spesivitesi %98 gibi yüksek değerlere ulaşmıştır. Tomografinin yüksek maliyeti ve uygulama esnasında oluşabilecek özellikle kontrast madde allerjisi ve nefropatisi gibi istenmeyen etkileri başlıca dezavantajlarıdır (18,34).

**Manyetik Rezonans Görüntüleme:**

Manyetik rezonans (MR) anjiyografi arteriyel ve venöz vasküler yapıların çok iyi bir şekilde görüntülenmesini sağlar. MR anjiografinin AMİ tanısında sensitivitesi % 100 olarak bulunmuştur. Ancak tetkikin zaman alan bir yöntem olması, pahalı olması ve kolay ulaşılabilir olmaması dezavantajlarıdır. MR’da son zamanlardaki gelişmeler ise manyetik rezonans oksimetri (MRO) ve faz kontrast kullanılarak akım hızının ölçümüdür. Faz kontrastlı MR ve MRO’nun birlikte kullanılması NOMİ tanısında değerli bulunmuştur (35,36,37).

**Anjiografi:**

AMİ tanısında anjiografi altın standart olup emboli, trombüs, spazm olup olmadığını, mezenterik kollateral dolaşımın yeterli olup olmadığını da bize gösterir (9,12,13,14). Anjiografi tanı koydurucu olması ile birlikte katater yardımıyla fibrinolitik bir ajanın ya da vazodilatatör bir ajanın direk olarak uygulanabilmesine olanak sağladığından terapötik de olabilen bir teknik yöntemdir. Ancak invaziv, zaman alıcı ve işlem sırasında kullanılan kontrast maddeye bağlı nefrotoksik etkiler kullanımını sınırlandırmaktadır. Anjiografiye yaygın ulaşım imkanının olmayışı ve deneyimli uzmanlar gerektirmesi kullanım açısından diğer dezavantajlarıdır. Bu dezavantajlar göz önünde bulundurulduğunda konvansiyonel anjiografi pek çok merkezde düşük ve orta derecede risk taşıyan hastalarda BT, BT anjiografi veya MR'da pozitif bulgularla karşılaşılması durumunda başvurulması gereken bir yöntem olarak görülmektedir. AMİ olasılığı yüksek hastalarda ise zaman geçirmeden yapılması önerilmektedir (10).

**Diagnostik Periton Lavajı ve Laparoskopi:**

Barsak dokusunun canlılığını görmek için tanısal laparoskopi veya diagnostik periton lavajı (DPL) yapılabilir. Laparoskopi anjiografinin kontraendike olduğu durumlarda yararlı olabilir ancak AMİ'nin başlangıç safhasında yani serozanın henüz etkilenmediği dönemde mukozal nekrozu atlayabilir (12,13,38). AMİ'li hastalarda DPL bulgusu olarak karşılaşılan durum ise peritonda seroanjinöz bir sıvının varlığıdır (18).

**Endoskopi:**

Alt gastrointestinal endoskopi iskemik kolit tanısında yararlı olabilir ancak iskemiye tespit etmek için hassas bir yöntem değildir (17,39). Endoskopi ile konulan tanılar daha çok rastlantısal tanılardır (40,41).

**Tedavi:**

AMİ'de hayatta kalım geçen süreyle ters orantılıdır. Yüksek mortalite nedeniyle hastalara en erken dönemde tanı koyulup, tedaviye başlanılmalıdır (2). Tedavide ilk basamak hastanın iyi resusite edilmesidir. Agresif sıvı resusitasyonu ile birlikte hastanın hemodinamik monitorizasyonu yapılmalıdır. Bununla birlikte sıvı dengesinin takibi açısından santral venöz katater yerleştirilmeli, foley sonda ve nazogastrik sonda uygulanmalıdır. Yapılan nazogastrik dekompresyon olası bir kanamayı tespit etmeye yardımcı olması yanında hastada oluşan distansiyonu da azaltacaktır. İskemi sonucu mukozal bütünlük bozulur, bu da bakteriyel translokasyon ve sepsise yol açmaktadır. Bu nedenle sıvı resusitasyonu ile eş zamanlı geniş spektrumlu antibiotikler verilmelidir (42).

Bu hastalarda bir kontraendikasyon yoksa trombüsün dokuda ilerlemesini önlemek için sistemik heparinizasyon uygulanmalıdır. Splanknik vazokonstriksiyona yol açabilecek dopamin, noradrenalin, alfa adrenerejik ajanlar ve kardiyak dijital ajanlar mümkünse kesilmelidir (6,10).

AMİ tanısı anjiyografi ile konulduysa tanı aşamasında bu hastaların tedavisi de eş zamanlı vazodilatatör ajanlar kullanılarak başlatılabilir. Anjiyografi katateri ile tıkanıklık bölgesine uygulanan papaverin vazospazmı azaltmak için kullanılan başlıca vazodilatatör ajandır. Papaverin özellikle arteriyel emboli ve nonokluziv mezenter iskemilerde başarılı bulunmuştur. Vazospazmı azaltmak için kullanılan bir diğer ajan ise glukagon olup

anjiografi katateri olmayan hastalarda bu amaçlı kullanılan bir ajandır (19,26). SMA embolisinde klasik olarak yapılan işlem cerrahi embolektomidir. SMA trombozunda revaskülarizasyonu sağlama çabaları basit trombektomi ile uzun dönemde başarısız bulunmuş, uygun durumlarda acil trombektomi ve sonrasında stent uygulanması önerilmiştir (10,43). Mezenter ven trombozlu hastalarda heparin ile antikoagülasyon yapılmaktadır. Antikoagülasyonla trombusün ilerlemesi önlenmekte, nöksler azaltılmakta ve survey uzamaktadır. Yakın zamanda mezenterik venöz trombozun perkütan trombektomiyi takiben katater aracılığıyla trombolitiklerin verilerek tedavisi konusunda başarılı çalışmalar yapılmıştır (37,44,45). Peritoneal irritasyon bulguları olmayan hastalarda anjiografi katateri aracılığıyla uygulanabilecek diğer bir tedavi seçeneği intraarteriyel trombolitik tedavidir. Periton irritasyon bulgularının oluşması intestinal nekroz lehine olup, bu aşamadaki hastalar acil laparotomi gerektirir. AMİ'li hastalarda perioperatif mortalite oranları % 44 ile % 90 arasında değişmektedir. Başarılı revaskülarizasyonlar sonrasına ait uzun dönem sonuçlarla ilgili bilgiler az olmakla birlikte genellikle kronik mezenterik iskemili hastalara göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Rekürrens sık görülen bir durum değildir ancak rekürrens halinde de prognoz kötüdür. Nekroza uğramış barsak segmenti rezeke edilerek çıkarılır. Geniş barsak rezeksiyonları kısa barsak sendromu ve buna bağlı malnutrisyon ve ölüm ile sonuçlanabilir (46).

## **B) Prokalsitonin (PCT)**

Sepsis tanısında günümüze dek birçok parametre üzerinde çalışma yapılmıştır. Beyaz küre sayısındaki artış, akut faz proteinleri ve özellikle CRP düzeyindeki değişiklikler ve ek olarak alınan kültür örneklerinde üreme saptanması sepsis tanısı koymak için kullanılan asıl yöntemlerdir. Son zamanlarda bu yöntemlere ek olarak PCT sepsis tanısında

kullanılmaya başlanmış sepsiste erken dönemde artmaya başladığı, sepsis boyunca yüksek kaldığı ve başarılı antibiyotik sağaltımıyla düştüğü gözlenmiştir. Matür kalsitonin hormonu ve onun prekürsörlerinden olan PCT'nin medüller tiroid kanseri ve sistemik infeksiyonları içeren bazı sistemik olaylarda arttığı bilinmektedir. Kalsitonin benzeri immuno reaktiflerin tiroid dışı olaylarda ve özellikle akciğerin akut ve kronik inflamatuvar olayları, akut pankreatit, böbrek yetmezliği, benign karaciğer hastalığı gibi durumlarda arttığı gösterilmiştir (47,48). PCT ilk defa medüller tiroid kanseri için bir tümör belirleyicisi arama çabaları sırasında kullanılmış ancak daha sonra özellikle yanıklı hastalarda yüksek değerlerin olduğu saptanmıştır. Bu yanıklı hastalar incelediğinde en yüksek PCT değerlerinin özellikle ciddi sepsis ve septik şok durumunda olan hastada olduğu gözlenmiştir. Böylece PCT ve sepsis arasındaki bir ilişki fark edilmiştir (49). Daha sonra yapılan çalışmalarla PCT düzeyinin ciddi bakteriyel infeksiyonlar, yanık ve sıcak şoku, sepsis gibi durumlarda normal düzeyinin çok üstüne çıktığının fark edilmiştir. Bununla birlikte viral hastalıklar, lokal infeksiyonlarda ise PCT normal değerlerde bulunmuştur. Özellikle PCT'nin bakteriyel infeksiyonlarda yükselmesi; viral ve lokal infeksiyonlarda yükselmemesi, başarılı antibiyotik sağaltımıyla düzeyinin düşmesi PCT salgılanmasına bakteriyel endotoksinin neden olabileceğini düşündürmüştür. Bunun için sağlıklı gönüllülerde endotoksin injeksiyonunu izleyerek PCT düzeyleri incelenmiş ve prokalsitonin ilk 4 saatte yükselmeye başladığı, 6-8 saatte en üst seviyeye ulaştığı ve 24 saat boyunca yüksek kaldığı bulunmuştur. (47,48).

PCT düzeylerini yükseltebilecek bir diğer unsurun ise kalsitonin salınımında olduğu gibi hipokalsemi olabileceği düşünülmüştür. PCT'nin kalsiyum metabolizması üzerine bir etkisi saptanmamıştır. Tek fizyolojik etkisinin tiroid C hücreleri içinde kalsitonin hormonuna dönüşen bir öncül olmasıdır (50). PCT salınım yeri ile ilgili farklı görüşler olsa

da ilk akla gelen troid parafoliküler C hücrelerinden salındığı yönündedir. Ancak troidektomili septik hastalarda da yüksek olabileceğinin görülmesi üzerine bu görüşten uzaklaşmıştır (51). Diğer bir görüş ise sitokin uyarımına yanıt olarak von Willebrand Faktörü (vWF) ve prokalsitoninin endotel kaynaklı olabileceğidir. Fakat endotel hücresinde yapılan in vitro çalışmalarda PCT salınımına ilişkin herhangi bir bulgu izlenmemiştir (50). Bugün için ise en çok benimsenen görüş PCT'nin kaynağının mononükleer hücreler, yani makrofaj ve monositler olduğu yönündedir.

PCT yapı olarak kalsitonin hormonunun ön maddesi olarak sentezlenen 116 aminoasitten oluşmuş bir preprohormondur. Molekül ağırlığı 12793 daltondur. Başlangıçta 141 aminoasitlik bir prohormon iken posttranslasyonel işlem sırasında bölünerek prohormon PCT'e dönüşmektedir (52). PCT'yi kodlayan gen ve proteinin incelendiği bir çalışmada PTC'yi kodlayan genin calc-1 olarak adlandırılan ve 11 p15.4 kromozomuna lokalize bir gen olduğu bulunmuştur (53).

PCT normalde insan kanında az miktarda bulunan bir protein olup normal düzeyi 0.5 ng/ml'nin altındadır. Kronik inflamasyon, otoimmün hastalıklar, lokalize bakteriyel enfeksiyonlarda düzeyi değişmemektedir (54,55).

Özellikle kronik inflamasyonla seyreden hastalıkların akut alevlenmeleri ve sepsis; organ transplantasyonu sonrası akut rejeksiyon ve infeksiyon klinik olarak birbirinden ayrılamayan durumlardır. Bu durumlarda PCT infeksiyon ve sepsiste yükselmekte, diğer durumlarda normal seyretmekte ve önemli bir ayırım kriteri olabilmektedir (54,56). Lokal infeksiyonlarda normal düzeyde bulunan PCT sistemik infeksiyonlarda yükselmektedir (54,55). Lokal infeksiyonlarla birlikte kolonizasyon ve viral infeksiyonlarda normal değerlere sahip olması diğer bir avantajdır (47,48). Ateşli ve nötropenik hastalarda yine PCT sepsis tanısı koymada anlamlı bulunmuştur (57). Prokalsitoninin sepsisteki

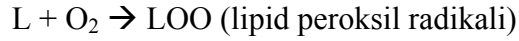
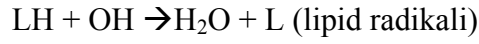
değerlerine yaklaştığı tek durumun ciddi yanıklar ve ısı şoku olduğu düşünülmektedir (47,48). Fakat yanık ile birlikte sepsisin olduğu durumlarda bu değerler daha yüksek düzeylere ulaşmaktadır. PCT'in ciddi sepsiste duyarlılık ve özgüllüğü araştırılmış ve erişkinlerde % 60-96 arası duyarlı, % 79-86 arası özgül olduğu bulunmuştur (58,59). PCT'in mortaliteyle ilişkisi irdelendiğinde PCT'in mortaliteyi artırıcı bir faktör olduğu gösterilmiştir (60). AMİ'de PCT ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

### **C) Malon dialdehid (MDA)**

Biyolojik sistemlerde, aerobik metabolizmanın normal ürünü olarak serbest radikaller ve diğer güçlü oksidanlar açığa çıkar. Antioksidan savunma sistemleri ise reaktif oksijen radikallerini engeller, nötralize eder, ortadan kaldırılmasını veya bunların oluşturacağı hasarı önlemek için çalışır (61). Normalde organizmalarda, oksidan ve antioksidan sistem arasında bir denge vardır. Dengenin bozulması serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Ortaklanmamış elektron taşıyan ve diğer biyolojik materyallerle reaksiyona girme eğilimi taşıyan atom veya moleküllere serbest radikal adı verilir. Serbest radikaller hücrelere kolayca girerler. Radikal olmaya çok uygun olduğundan serbest radikal denilince serbest oksijen radikalleri, genel bir ifadeyle reaktif oksijen türleri (ROS) akla gelmektedir (62).

Serbest radikaller çözeltilerde veya lipid ortamlarda bağımsız olarak bulunurlar (63). Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (NOS) serbest radikallerin iki önemli çeşitidir. Serbest radikaller türleri, aktif ve kararsızdırlar. Karbonhidratlar, proteinler, lipidler, nükleik asitler veya benzeri moleküllerden elektron alarak kararlı hale gelirler (64). Bu radikaller lipidler başta olmak üzere, proteinler, DNA ve karbonhidratlar üzerine toksik etkiye sahiptirler. Bu yolla hücrelerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara

sebepler olabilirler. (61,65,66). Serbest radikallerin lipidlere etkisi ile lipid peroksidasyonu meydana gelir (67). Lipid peroksidasyonu, membran ve lipoproteinlerin yapısında yer alan yağ asitlerine oksitleyici ajanların etkisi ile olur (68).



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 (70). Yapılan bir çalışmada iskemi süresi ile bağlantılı olarak MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (71).

#### **D) Laktat**

Laktat karbonhidrat metabolizmasında bir ara üründür. Kan laktat konsantrasyonu üretim hızı ve karaciğer ve böbreklerdeki metabolizma hızına bağlıdır. Laktat üretimindeki orta derecedeki bir artış hepatik laktat temizlenmesiyle sonuçlanır, fakat konsantrasyonu 2mmol/L'yi aştığı zaman karaciğer tarafından alım doyma noktasına ulaşır. Laktik asidoz tanısı için laktat konsantrasyonunun 5mmol/L'yi aşması ve pH'ın 7.25'ten az olması anlamlı bulunmuştur (72).



Laktik asidoz iki klinik durumda oluşur. Bu klinik durumlardan birincisi tip A hipoksi (örneğin şok, hipovolemi ve sol ventrikül yetmezliği gibi azalan doku oksijenlenmesiyle birlikte olan) ve ikincisi tip B ise metabolik hastalıklar (örneğin diyabetes mellitus, neoplaziler), ilaç-toksinler (örneğin metanol, etanol, salisilatlar) veya doğumsal metabolizma bozuklukları nedeniyle ortaya çıkar. Hipoksi nedeniyle laktat miktarında artış olması daha sık karşılaşılan bir durumdur (72).

Normal insan metabolizmasında üretimi çok düşük seviyede olan ve L-laktatın stereoizomeri olan D-laktat ise bakteriyel fermantasyon ürünü olarak sadece bakteriler tarafından üretilir. D-laktat laktik asidozun nadir fakat çoğu kez tanı konulamamış bir nedeni olarak sorumlu tutulur. Memeli hücreleri tarafından üretilmeyen, bakteri metabolizma ürünü olan D-laktat iskemik barsakta hızla çoğalan mikroflora tarafından üretilmektedir. İntestinal mukozal bariyerin bozulmasıyla da D-laktat dolaşıma geçmekte ve sistemik asidoza neden olmaktadır (72). AMİ ile ilgili yapılmış deneysel ve klinik çalışmalarda serum laktat düzeylerinin arttığı izlenmiş olup spesivitesi ve sensitivitesi düşük bulunmuştur (71).

### **E) D-Dimer**

Pıhtılaşma sonucunda oluşan fibrin plazminojen gibi bazı enzimler tarafından parçalanır. Böylece fibrin yıkım ürünleri oluşur. Bu yıkım ürünlerinden biri olan d-dimer faktör 13 tarafından stabilize edilen fibrin ağının yıkımı sonucunda oluşur. D-dimer stabilizasyon boyunca meydana gelen çapraz bağlı alanlar içerir. Bu parçalar plazminin etkisiyle pıhtıdan ayrılır ve kan dolaşımına katılırlar. Normal yara iyleşmesinin ve pıhtılaşma sürecinin bir parçası olarak ortaya çıkan d-dimer pıhtılaşma patolojik olarak oluştuğunda veya bazı hastalıklar sonucunda meydana gelebilir. Dissemine intravasküler

koagülasyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli, koroner kalp hastalığı ve venöz trombotik durumlar gibi trombotik hadiseler sonucunda oluşan d-dimer bazı hastalıklarda marker olarak kullanılmaktadır. Özellikle pulmoner emboli için son yıllarda d-dimer düzeyleri değerli bulunmuş olup negatif sonuçlarla tromboz durumu ekarte edilmiştir. Düşük olasılıklı derin ven trombozu veya pulmoner embolisi olan hastalarda tromboembolik bir durum varlığını göstermek için kullanılan d-dimerin duyarlılığı %93, özgüllüğü %50 olarak bulunmuştur. Ayrıca dissemine intravasküler koagülasyon ve mesenter iskemi durumlarında tanıya yardımcı olabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (73). Yanlış pozitif sonuçlar karaciğer hastalıkları, yüksek romatoid faktör, inflamasyon, malignensi, travma, hamilelik, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi, ileri yaş gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Yanlış negatif sonuçlar ise eğer kan örneği trombüs oluşumundan hemen sonra alındı ise veya test birkaç gün gecikti ise ortaya çıkabilir (74). D-dimerin AMİ' de yükseldiğini gösteren bir çok çalışma bulunmakta olup özellikle Altinyollar ve arkadaşlarının ve bununla birlikte Kurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar önemlidir (75,76).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mezenter iskemi tanısında PCT düzeylerinin tanısal değerinin belirlenmesi, PCT düzeyleri ile laktat, MDA, d-dimer ve histolojik skorlar arasındaki ilişkinin incelenmesi ve sonuç olarak PCT'in mezenter iskemi tanısında kullanılıp kullanılmayacağını belirlenmesi amaçlanan bu deneysel çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde üretilen 250-300 gr ağırlığında Spraque Dawley cinsi ratlar kullanıldı. Çalışma her bir deney grubunda 6 adet rat olmak üzere randomize olarak seçilen toplam 48 adet dişi rat (Toplam 8 Grup) üzerinde Etik kurul onayı alındıktan sonra yapıldı. Randomizasyon için ratlar birden kırk sekize kadar numaralandırılıp, bu numaralar arasından kura çekildi. Standart deney hayvanları laboratuvar koşulları ve 12 saatlik açlık süresi sonrası ratlara intramüsküler olarak 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine verilerek genel anestezi uygulandı. Tüm ratlar sol femoral venden 24 G venöz kanül ile kanülüze edilerek 4ml/kg/sa salin infüze edildi.

**Grup 1** (=sham, 30. dakika kontrol grubu) ratlarda sadece orta hattan laparotomi yapıp batınları 3/0 ipekle kapatıldı. 30 dakika sonra d-dimer, laktat, MDA ve PCT ölçümü için kan örnekleri alındı ve abdominal aortadan kanatılarak ötenazi uygulandı. Daha sonra histolojik inceleme için ileumdan doku örnekleri alındı.

**Grup 2** (30.dakika AMİ grubu) ratlarda laparotomi yapıp superior mezenter arter aortadan çıkış yerinden buldok klemple klemlendi, batın 3/0 ipekle kapatıldı ve 30 dakika sonra kan ve doku örnekleri alındı.

**Grup 3** (2. saat kontrol grubu) ratlarda laparotomi yapıp batın 3/0 ipekle kapatıldı ve 2 saat sonra kan ve doku örnekleri alındı.

**Grup 4** (2. saat AMİ grubu) ratlarda laparotomi yapıp süperior mezenter arter aortadan çıkış yerinden buldok klemple klemlendi, batın 3/0 ipekle kapatıldı ve 2 saat sonra kan örnekleri alındı.

**Grup 5** (6. saat kontrol grubu) ratlarda laparotomi yapıp batın 3/0 ipekle kapatıldı, 6 saat sonra kan ve doku örnekleri alındı.

**Grup 6** (6. saat AMİ grubu) ratlarda laparotomi yapıp süperior mezenter arter aortadan çıkış yerinden buldok klemple klemlendi batın 3/0 ipekle kapatıldı ve 6 saat sonra kan ve doku örnekleri alındı.

**Grup 7** (12.saat kontrol grubu) ratlarda laparotomi yapıp batın 3/0 ipekle kapatıldı, 12 saat sonra kan ve doku örnekleri alındı.

**Grup 8** (12. saat AMİ grubu) ratlarda laparotomi yapıp süperior mezenter arter aortadan çıkış yerinden buldok klemple klemlendi batın 3/0 ipekle kapatıldı ve 12 saat sonra kan ve doku örnekleri alındı.

Her grup için belirlenen süre içerisinde pulse oksimetri ile kan oksijen saturasyon takipleri yapıldı. Kan örnekleri abdominal aortadan alındı ve sitratlı tüplere konuldu. Tüpler 1000spm'de 15 dakika boyunca santrifüj edildi ve ayrılmış serumlardaki plazma PCT, d-dimer, MDA ve laktat düzeyleri belirlendi. Ratların ileumları rezeke edilerek, makroskopik olarak incelendi ve daha sonra da histopatolojik değerlendirme için 1 cm uzunluğunda kesilerek histopatolojik değerlendirmesi yapıldı. Her grup için PCT, d-dimer, laktat ve MDA düzeyleri belirlenerek bunlar her grubun makroskopik ve mikroskopik doku incelemesiyle kıyaslandı. Mikroskopik incelemede ışık mikroskobundan yararlanıldı.

**Histopatolojik İnceleme:**

İskemiye bağlı değişiklikleri belirlemek için tüm çalışma gruplarından 1 cm uzunluğunda ileum segmentleri çalışma gruplarından alındı. Dokular mikroskopik inceleme için %10'luk formaldehit solusyonu içerisine konularak fikse edildi. Doku parçaları dereceli alkollerden geçirilerek dehidrate edildikten sonra, xylenden geçirilerek Őefflařtırıldı. Dokuların parafin blokları hazırlandı. Mikrotom ile 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak hasar değerlendirmesi yapabilmek için hematoksilen-eozin (H&E) ile boyandı. Elde edilen preparatlarda ileum hasarı çalışma gruplarından habersiz olan bir histolog tarafından ışık mikroskopisi altında değerlendirildi.

**Biyokimyasal İnceleme:**

PCT düzeylerinin belirlenmesi için enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (USCN Life Science Inc. Wurhan, P.R. Chine) kullanılarak üretici firmanın nerileri doğrultusunda çalışıldı. Örneklerin absorbansları 450 nm dalga boyunda VERSA max tunable microplate reader (Desined by molecular Divices in California, USA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar pikogram / mililitre olarak hesaplandı.

D-dimer seviyelerinin tesbiti için Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında STAR (Diagnostic Albio Stago) cihazında d-dimer ölçümü yapıldı.

Malon dialdehit (MDA) düzeyinin belirlenmesi için plazma örneklerinde malon dialdehit miktarı TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substance) methodu kullanılarak tayin edildi.

Laktat seviyelerinin tesbiti için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında Roche marka vitros otoanalizöründe laktat ölçümü yapıldı.

**İstatistiksel İnceleme:**

Grup 1, 3 ve 5 kontrol laparotomi grupları ile Grup 2, 4 ve 6 iskemi grupları ayrı ayrı analiz edildi ve bu grupların MDA, D-dimer, PCT, Laktat düzeyleri Kruskal Wallis Varyans Analizi ( Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi) ile incelendi. Grup 1 ve 2, Grup 3 ve 4, Grup 5 ve 6 aynı parametreler açısından Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **4. BULGULAR**

Çalışmamızda randomizasyon sonucu oluşturulan sekiz grup deney prosedürüne uygun şekilde işlemlere tabii tutulduktan sonra takibe alındılar. Mezenter arteri bağlandıktan 12 saat sonra kan alınması düşünülen 8.Grup ratlar takip süresince 6-12 saat içerisinde hayatlarını kaybettiler. Bu nedenle 8. grup ve bu grubun kontrol grubu olarak alınan sadece laparotomi yapıldıktan 12 saat sonra kan alınacak 7.grup ratlar değerlendirmeye alınmadı. Diğer gruplarda mortalite izlenmedi.

##### **Biyokimyasal Analizler**

Oluşturduğumuz mezenter iskemi modelinde tüm gruplarda tespit edilen ortalama biyokimyasal değerler Tablo 1’de sunuldu.

**Tablo 1. Prokalsitonin, D-dimer, Laktat ve Plasma-Doku MDA Değerlerinin Gruplara göre Karşılaştırılması**

Parametreler	Zaman					
	30 dakika		2 saat		6 saat	
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
D-dimer (µg/mL)						
Median	0.30	0.30	0.30	0.30	0.44	0.44
Percentile						
25	0.28	0.22	0.28	0.22	0.22	0.30
50	0.30	0.30	0.30	0.30	0.44	0.44
75	0.33	0.33	0.33	0.44	0.68	0.54
Prokalsitonin (pg/mL)						
Median	185.3	219.3	199.6	243.9	201.9	286.9
Percentile						
25	123.2	106.1	156.6	140.6	113.6	248.3
50	185.3	219.3	199.6	243.9	201.9	286.9
75	240.4	288.1	250.2	270.2	214.4	321.7
Laktat (mg/dL)						
Median	12.2	13.7	10.3	19.1	20.1	20.4
Percentile						
25	11.6	10.8	8.5	15.6	18.3	16.9
50	12.2	13.7	10.3	19.1	20.1	20.4
75	17.5	36.7	15.2	21.3	28.1	28.9
Plasma MDA(nmol/mL)						
Median	0.78	0.82	0.89	0.77	0.97	0.95
Percentile						
25	0.72	0.77	0.78	0.57	0.71	0.77
50	0.78	0.82	0.89	0.77	0.97	0.95
75	0.85	0.92	1.17	1.03	1.35	1.13
Doku MDA (nmol/mL/gr)						
Median	361.4	505.6	278.3	208.2	224.1	541.5
Percentile						
25	354.9	404.1	147.3	84.1	174.2	336.7
50	361.4	505.6	278.3	208.2	224.1	541.5
75	500.7	734.3	443.1	394.7	441.3	684.1

Bu sonuçlara göre aynı zaman diliminde mezenter iskemi grupları ile kontrol grupları arasında biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında sadece 2 saatlik kontrol grubu (Grup 3) ile iskemi grubu (Grup 4) arasındaki laktat seviyeleri ve 6 saatlik kontrol grubu (Grup 5) ile iskemi grubu (Grup 6) PCT seviyeleri anlamlı derecede farklı saptandı (laktat için  $p=0.017$ ; prokalsitonin için  $p=0.005$ ). Diğer tüm karşılaştırmalarda anlamlı bir fark tespit edilmedi (tüm zaman dilimleri ve tüm karşılaştırmalar için  $p>0.05$ ).

Kontrol ve iskemi gruplarının kendi içerlerinde değerlendirilmesi ile elde edilen biyokimyasal parametrelerin zamana bağlı değişimleri anlamlı bulunmadı (tüm parametreler için  $p>0.05$ ).

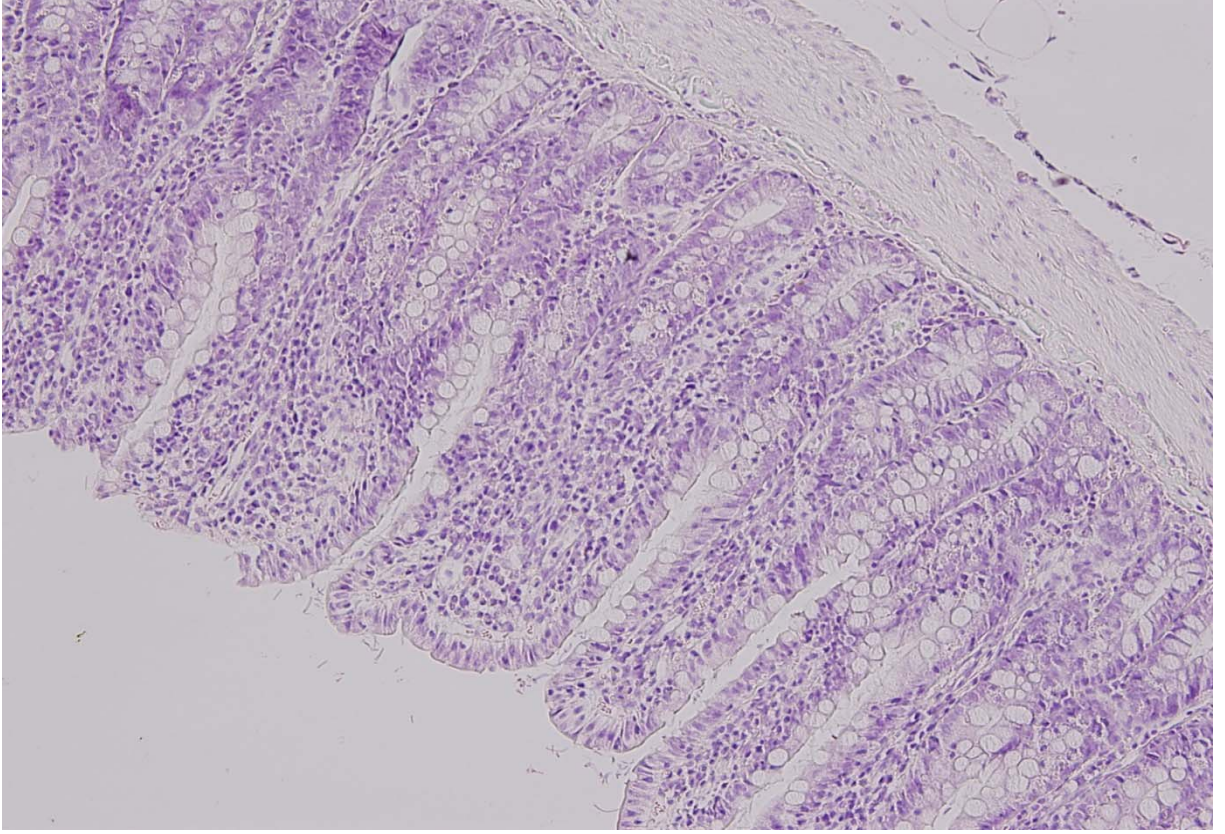


## **Histopatolojik Değerlendirme**

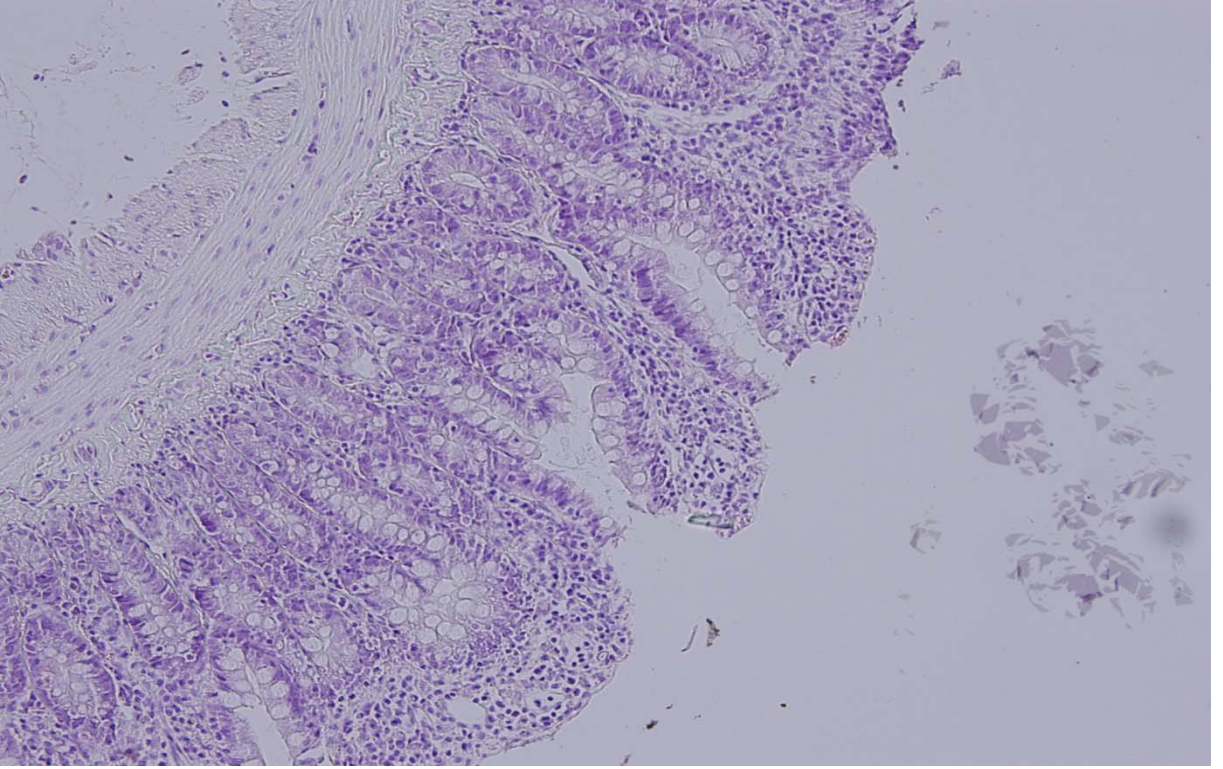
Deney protokolü gereği uygun bekleme süreleri sonunda kan örneği alındıktan sonra ratlar sakrifiye edilip barsak dokuları öncelikli makroskopik sonra mikroskopik olarak değerlendirildi. Kontrol gruplarında makroskopik (Grup 1,3 ve 5) olarak renk değişikliği veya ek herhangi bir patoloji izlenmez iken iskemi gruplarından Grup 2’de mavimsi renk değişikliği, Grup 4 ve 6’da ise koyu mavi, gangrenöz bir makroskopik görünüm izlendi.

Alınan ince barsak materyallerinin ışık mikroskobik değerlendirmesinde sadece laparotomi yapılan gruplarda mukoza ve submukozada 30 dakikalık grupta normal ince barsak yapısı izlenirken herhangi bir patolojik değişiklik izlenmedi (Resim 1). 2 saat ve 6 saatlik laparotomi grubunda yer yer barsak villuslarında birleşme ve lökosit infiltrasyonu izlendi (Resim 2, 3). Lökosit infiltrasyonu 6 saatlik laparotomi grubunda 2 saatlik gruba göre daha fazla idi (Resim 3).

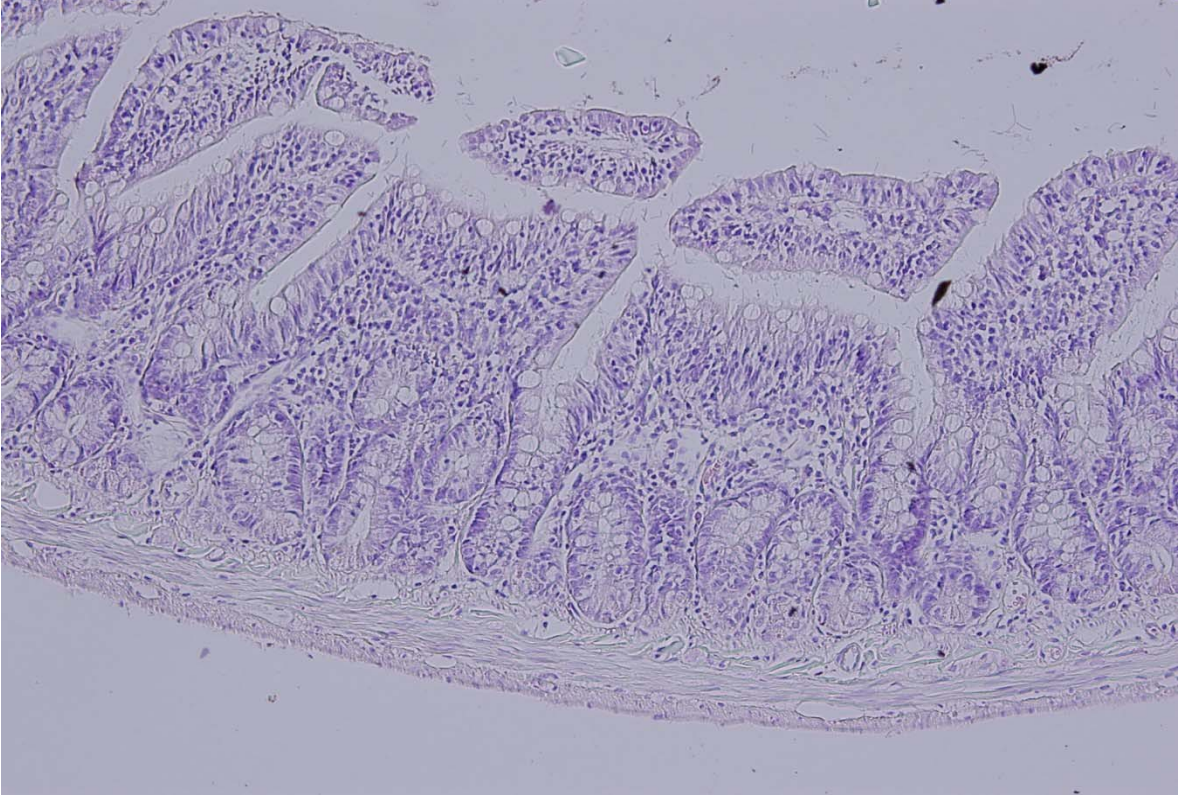
Süperior mezenter arter oklüzyonu yapılan gruplarda barsak villus yapısında ve submukozada değişiklikler izlendi. Bu değişiklikler villuslarda 30 dakikalık mezenter arter oklüzyon grubunda hafif lökosit infiltrasyonu, villus birleşmesi ve villus içi hemoraji şeklinde idi (Resim 4). 2 ve 6 saatlik gruplarda yaygın lökosit infiltrasyonu yer yer hemoraji ve villus dejenerasyonu mevcut idi (Resim 5 ve 6). Değişiklikler en fazla 6 saatlik mezenter arter oklüzyon grubunda izlendi. Villuslarda dejenerasyon 6 saatlik grupta oldukça belirgin idi.



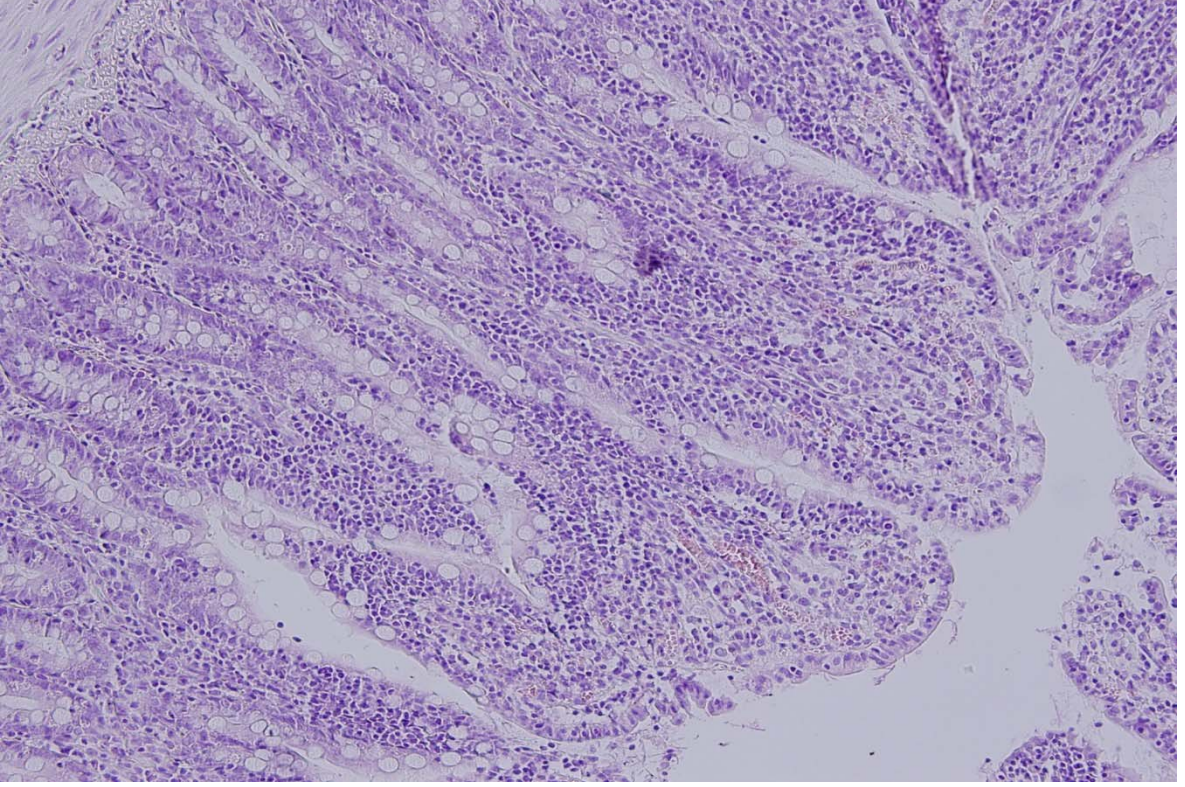
**Resim 1: 1. Gruba Ait İleum Dokusunda, Normal Histolojik Yapı (H.E.X 200).**



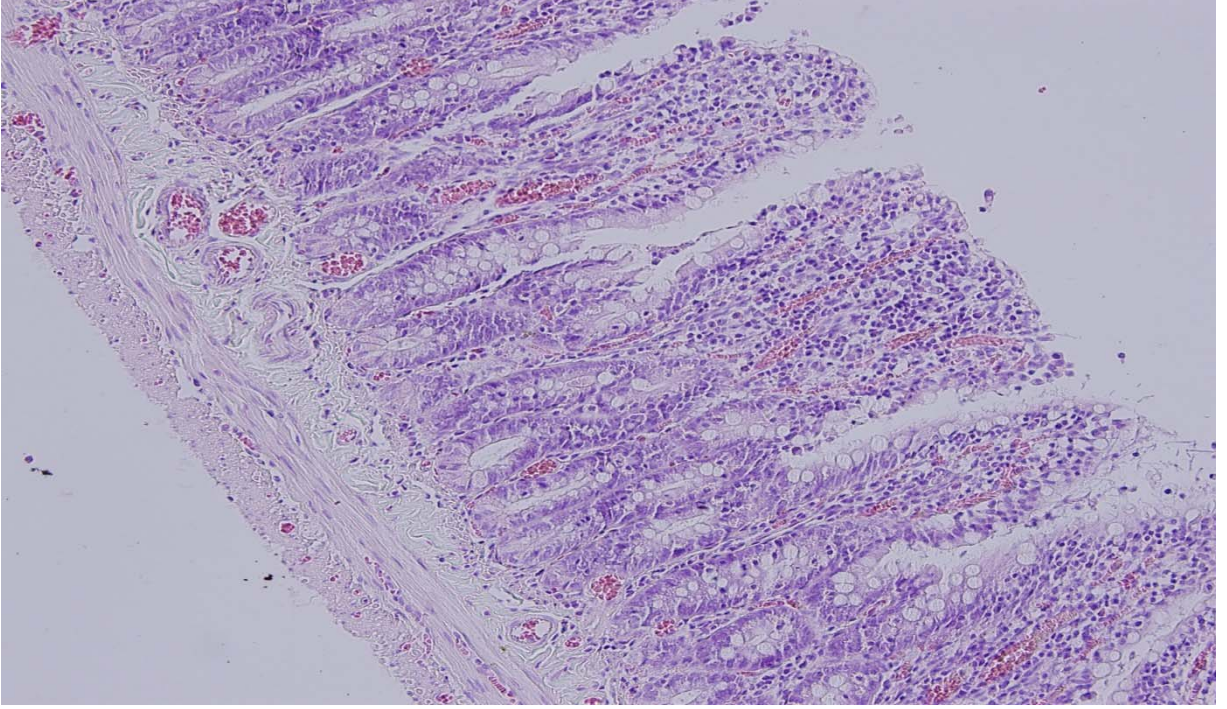
**Resim 2: 3. Gruba Ait İleum Dokusunda, Hafif Lökosit İnfiltrasyonu (H.E.X 200).**



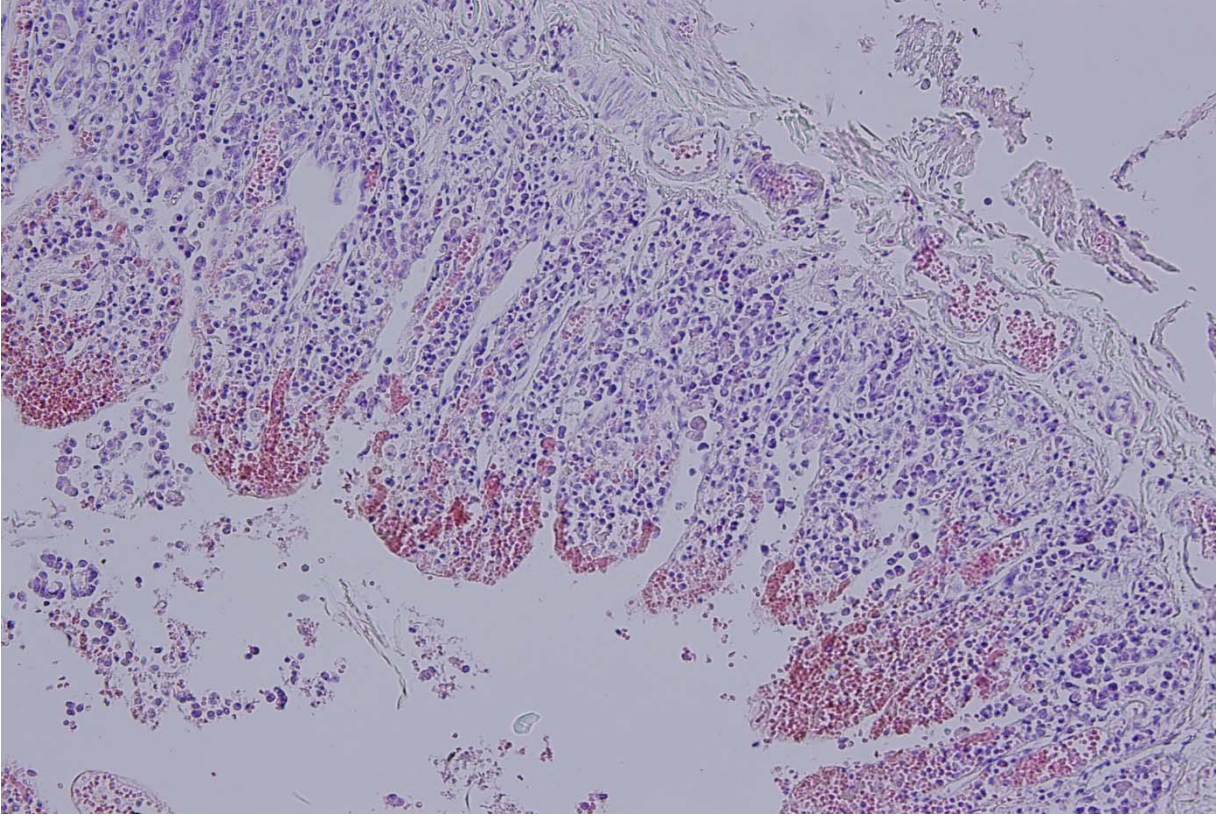
**Resim 3: 5. Gruba Ait İleum Dokusunda, Yer Yer Villus Birleşmeleri İzlendi (H.E.X 200).**



**Resim 4: 2. Gruba Ait İleum Dokusunda, Yer Yer Villus Birleşmeleri, Lökosit İnfiltrasyonu Ve Villus İçi Hemoraji İzlendi (H.E.X 200).**



**Resim 5: 4. Gruba Ait İleum Dokusunda, Yer Yer Villus Apikal Hücre  
Dejenerasyonu, Villus İçi Hemoraji ve Lökosit İnfiltrasyonu İzlendi  
(H.E.X 200).**



**Resim 6: 6. Gruba Ait İleum Dokusunda Villus Apikal Hücre Dejenerasyonu, Villu İçi Hemoraji Belirgin İdi (H.E.X 200).**

Gruplarda saptanan ortalama histopatolojik hasar skorları Tablo 2’de gösterildi.

**Tablo 2. Grupların Histopatolojik Hasar Skorları**

	<b>Zaman</b>					
	<b>30 dakika</b>		<b>2 saat</b>		<b>6 saat</b>	
	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	<b>Grup 4</b>	<b>Grup 5</b>	<b>Grup 6</b>
İnfiltratif hücre infiltrasyonu	0.5±0.54	1.5±0.54	1.0±0.63	2.0±0.83	1.0±0.53	3.0±0.51
Apikal hücre dejenerasyonu	0.0±0.0	1.5±1.04	0.5±0.54	2.0±1.30	1.0±0.57	3.0±0.0
Villüs füzyonu	1.0±0.63	1.5±0.54	1.0±0.40	2.0±0.83	2.0±0.53	3.0±0.51
Villus hemorajisi	0.0±0.0	15±0.98	1.0±0.51	3.0±1.09	1.0±0.48	3.0±0.00
Toplam histopatolojik hasar	1.5±1.36	6.0±2.50	3.5±1.50	9.0±3.84	5.0±1.57	12.0±1.03

Aynı zaman dilimindeki kontrol grupları ile iskemi gruplarının histopatolojik hasar açısından karşılaştırmalarında iskemik gruplarda belirgin derecede daha fazla hasar olduğu izlendi (30.dakika için  $p=0.009$ , 2.saat için  $p=0.04$ , 6.saat için  $p=0.001$ ).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerin korelasyonu değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar Tablo 3’de sunuldu.

**Tablo 3. Biyokimyasal Parametrelerin Birbirleri ile Korelasyonu**

	Prokalsitonin		Laktat		Plasma MDA		Doku MDA		Histopatolojik Hasar	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
D-dimer	-0.06	0.72	<b>0.43</b>	<b>0.008</b>	-0.143	0.404	0.058	0.735	0.207	0.225
Prokalsitonin			-0.136	0.430	0.098	0.571	0.275	0.104	0.285	0.092
Laktat					0.099	0.564	0.040	0.817	<b>0.509</b>	<b>0.002</b>
Plasma MDA							-0.029	0.865	0.096	0.576
Doku MDA									0.110	0.522

Biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile korelasyonu incelendiğinde sonuçlarımıza göre sadece D-dimer ve laktat düzeyleri birbirleri ile anlamlı bir pozitif korelasyon göstermekteydi. Histopatolojik hasar ile biyokimyasal parametrelerden sadece laktat düzeyleri arasında güçlü ve anlamlı bir pozitif korelasyon mevcuttu.



## 5. TARTIŞMA

AMİ barsak dokusunda kan akımının yetersizliğine bağlı ortaya çıkan sadece barsaklarda değil başka hayati organlarda da ciddi sorunlara neden olan mortalitesi yüksek bir hastalıktır (77). Mezenter iskeminin mortalitesi %70-80'ler düzeyinde olup ilerlemiş teknolojik gelişmelere rağmen zamanında ve doğru tanısalla yaklaşımlarla dahi ancak %45'ler düzeyine çekilebilmiştir. Tanısalla amaçla denenmiş olan biyomarkerlar ise yeterince spesifik ve sensitif bulunmamıştır.

AMİ erken tanısı için birçok biyokimyasal marker üzerinde çalışmalar yapılmış olup henüz hiçbir marker yeterince güvenilir bulunmamıştır. Kardiak iskemileri tesbit etmek için kullanılan kreatinin kinaz, myoglobin ve troponin T ve I gibi markerlar intestinal iskemi için de kullanılabilecek bir marker bulunabileceğini düşündürmüştür. Tam kan sayımı ve beyaz küre, organik-inorganik fosfat, laktat dehidrogenaz (LDH), amilaz, asit fosfataz, alkenlen fosfataz, kreatin fosfokinaz, laktat, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), d-dimer, periton pH ölçümü, nitrik oksit, kan ve periton potasyum seviyeleri, lipaz ve intestinal yağ asidi bağlayan protein (I-FABP) gibi bir çok parametre AMİ'de erken tanı koymak için denenmiş fakat klinik kullanıma girememişlerdir (78).

Metabolik asidoz varlığı AMİ'nin tanısında uzun süredir bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Laktat hücresel düzeyde enerji üretimi aşamasında oksijen yokluğunda oluşan bir üründür. Laktat kolaylıkla metabolizmadan atılabilen bir ürün değildir. Ortamda yeterli oksijen düzeyi olduğunda enerji için glukozdan laktat oluşumu durur ve karaciğerde

tekrar laktat glukoza dönüştürülebilir. Laktat alfa hidoksil radikallerinin pozisyonuna göre D-laktat ve L-laktat olarak isimlendirilir. Memelilerde sadece L-laktat dehidrojenaz bulunması nedeniyle sadece L-laktat oluşur. Memeli hücreleri tarafından üretilmeyen D-laktat bakteriyel fermantasyon ürünü olarak oluşmaktadır. İskemik barsak florasındaki mikroflora tarafından üretilmekte ve mukozal bariyerin bozulmasına bağlı dolaşıma katılmaktadır. Laktat artış 5 mmol/dl' yi aştığı durumda ancak kan pH'sını etkileyerek asidoza neden olmaktadır (79). AMİ' de D-laktat bakılması önerilmektedir ancak biz çalışmamızda total laktat düzeyi baktık. Lange ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AMİ için bir biyokimyasal marker olarak laktat %100 sensitif ancak %42 spesifik bulunmuştu (80). Kulaçoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel bir çalışmada ise SMA'ya ligasyon uygulanan ve mezenter iskemi oluşturulan grupta kontrol grubuna oranla anlamlı bir plazma laktat düzeyinde artış olduğu tesbit edilmişti (81). Acosta ve arkadaşları oluşturdukları deneysel AMİ modelinde plazma laktat düzeylerini, farklı zamanlarda ve farklı derecelerde iskemiye maruz bıraktıkları barsak dokusunda karşılaştırmışlardı. Bu çalışma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gözlenmemiş, bu nedenle de plazma laktat düzeylerinin intestinal iskemi şüphesinde erken tanı markeri olarak önerilemeyeceği sonucuna varmışlardı (82). Yine başka bir çalışmada ise serum laktat ölçümünün tanısal amaçlı yararlı olduğu ancak doğrulayıcı olmadığı sonucuna varılmıştı (26). Bizim çalışmamızda ise 2 saatlik mezenter iskemi oluşturulan grupta (Grup 4) ve kontrol grubu (Grup 3) arasındaki laktat düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını gözlemledik. Bu sonuç AMİ tanısında laktat düzeylerinin özellikle iskeminin erken dönemlerinde kullanılabileceğini ileri süren literatür verileri ile uyumluydu ve D-dimer, MDA ve PCT düzeylerinin bu amaçla kullanılmasının ise uygun olmayacağını düşündürdü.

D-dimer özellikle son yıllarda üzerinde çok durulan bir markerdir. Bir fibrin yıkım ürünü olan d-dimer düzeyinin kanda yükselmiş olması koagülasyona karşı cevap olarak oluşmuş fibrinolitik sistemin aktivasyonunu gösteren bir kanıttır. En yaygın olarak pulmoner emboli ve akut alt ekstremitelerde derin ven trombozu gibi venöz tromboembolik durumların tanısında yararlanılan d-dimer gebelik, ileri yaş, sigara içilmesi gibi patolojik olmayan durumlarda ve postoperatif dönemde arttığı gösterilmiştir (83).Yapılan birçok çalışmada d-dimer AMİ tanısı koymada etkili bir parametre olabileceğini göstermektedir. Özellikle Acosta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada d-dimerin sensitivitesi %100, spesivitesi %36, negatif prediktif değeri %100, pozitif prediktif değeri ise %13 bulunmuştur (12). Altınyollar ve Kurt'un ratlarda yaptığı deneysel çalışmalarda d-dimer düzeylerinin iskemiden sonra yükseldiği gösterilmiştir (75,76). Fakat bu çalışmalarda insanlarda görülebilecek diğer karın ağrısı nedenleri göz önünde bulundurulmadığından d-dimer ölçümünün AMİ tanısında yararlı olabileceği görüşü tartışmalıdır. Sonuç olarak AMİ'nin akut pankreatit ve kolesistitten ayırıcı tanısında plazma d-dimer konsantrasyonunun ölçümünün yararlı olabileceği ancak d-dimer eşik değerinin kantitatif olarak belirlendiği ve diğer akut karın nedenlerinin de kontrol grubuna katıldığı daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (84). Bizim çalışmamızda ise D-dimer seviyelerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve bu durum D-dimerin AMİ tanısında kullanılması görüşünün aleyhindedir.

Gündüz ve arkadaşlarının yakın dönemde gerçekleştirdikleri AMİ ile ilgili deneysel çalışmada MDA, laktat ve iskemi modifiye albümin düzeyleri karşılaştırılmış ve mezenter iskemi oluşturulduktan sonraki 30.dakika, 2.saat ve 6.saatte ölçülen değerler tüm parametreler için iskemi grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (57). Çalışmamızda 2.saat laktat seviyelerinde benzer şekilde bir sonuç tespit etmemize rağmen

MDA düzeylerinde tüm zaman aralıklarında iskemi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Bu durum AMİ tanısında MDA seviyelerinin kullanımı konusundaki literatürdeki çekinceleri yansıtmaktaydı.

Prokalsitoninin bakteriyel sepsisin erken ve ayırıcı tanısında kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma yapılmış olup sensitivitesi %60-100 ve spesitivitesi %79-100 olarak bulunmuştur. Güven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bakteriyel sepsis tanısında C-reaktif proteinden daha spesifik bulunan prokalsitonin acil servislerde bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında kullanılabileceği vurgulanmıştır (85). Steinwald ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise prokalsitonin düzeylerinin sepsis derecesi ve mortalite hakkında belirleyici olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (86).

Çalışmamız AMİ durumunda PCT seviyelerinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışma olması itibari ile orijinal bir ön çalışma hüviyeti taşımaktadır. Özellikle AMİ hastalarında meydana gelen bakteri translokasyonu ve sepsise meyil göz önüne alındığında PCT seviyelerinin AMİ hastalarında artabileceğini ve bu yüksekliğin bize tanısal açıdan fayda sağlayabileceğini düşünmemize rağmen PCT düzeyleri deneysel olarak oluşturulan mezenter iskeminin sadece geç dönemlerinde anlamlı derecede yükselmiş olarak tespit edildi. Erken tanı için kritik dönem olarak kabul edilen ilk 2 saat içinde belirgin bir artış olmaması erken tanıda PCT düzeylerinin kullanılmasının uygun olmayacağını düşündürmekteydi. Mezenter iskeminin geç dönemlerinde yükselen PCT düzeyleri artık iskeminin ilerlediği ve bakteriyel translokasyonun başladığını göstermesi açısından önemli olabilir. Bu açıdan bakıldığında prognostik amaçla kullanılabilecek bir parametre olma potansiyeli bulunan PCT düzeylerinin klinik çalışmalar ile irdelenmesi gereklidir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda mezenter iskemi oluşturulan grupta erken dönemde değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametrelerden sadece laktat düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır. D-dimer, MDA ve PCT düzeylerinde erken dönemde anlamlı bir artış izlenmemiştir. Bu durum AMİ erken tanısında değerlendirilen parametrelerden sadece laktat düzeylerinin kullanışlı olabileceği yönünde fikir vermektedir.
2. Çalışmamızda PCT düzeyleri deneysel olarak oluşturulan mezenter iskeminin sadece geç dönemlerinde anlamlı derecede yükselmiş olarak tespit edildi. Bu sonuç PCT düzeylerinin AMİ'nin erken dönemlerinde yükselmemesi nedeniyle AMİ erken tanısında kullanılmasının uygun olmayacağını düşündürmekteydi. Fakat, mezenter iskeminin geç dönemlerinde yükselen PCT düzeyleri artık iskeminin ilerlediği ve bakteriyel translokasyonun başladığını göstermesi açısından önemli olabilir. Bu açıdan bakıldığında prognostik amaçla kullanılabilecek bir parametre olma potansiyeli bulunan PCT düzeylerinin klinik çalışmalar ile irdelenmesi gereklidir.

## 7. ÖZET

### **AKUT MEZENTERİK İSKEMİ TANISINDA PROKALSİTONİN VE D-DİMER SEVİYELERİNİN DEĞERİ**

Akut mezenterik iskemi (AMİ) nadir görülen ancak sıklıkla geç tanı konulması nedeniyle yüksek mortaliteye sahip olan gerçek bir acil durumdur. Tanısal görüntüleme yöntemleri, cerrahi teknikler ve yoğun bakım desteğindeki gelişmelere rağmen AMİ yüksek mortalite oranlarında son senelerde bariz bir değişiklik olmamıştır. Bunun nedeni, barsak nekrozu gelişmeden önce AMİ tanısının koyulabilmesindeki güçlüklerin devam etmesinden kaynaklanmaktadır. Mezenter iskemili hastalarda oluşan inflamasyon ve özellikle iskemik barsak segmentinde meydana gelen bakteri translokasyonu abdominal kaynaklı sepsislere yol açmaktadır.

Bu deneysel çalışma AMİ hastalarında meydana gelen bakteri translokasyonu ve sepsise meyil göz önüne alınarak günümüzde sepsis erken tanısında kullanılmakta olan prokalsitoninin (PCT), AMİ'nin farklı zaman periyotlarındaki, düzeylerinin değerlendirilmesi ve mezenter iskemi tanısında PCT düzeylerinin tanısal değerinin belirlenmesi, PCT düzeyleri ile D-dimer, laktat ve histolojik skorlar arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Bu randomize kontrollü çalışmada 48 Sprague Dawley dişi rat 8 gruba ayrıldı: Dört kontrol grubu (Grup 1, 3, 5 ve 7) ve dört iskemi grubu (Grup 2, 4, 6 ve 8). Kontrol grubuna sadece laparotomi uygulandıktan sonraki 30. dakika (Grup 1), 2.saat (Grup 3), 6.saat (Grup

5) ve 12. saatte (Grup 7); iskemi grubuna laparotomi uygulandıktan sonra süprior mezenter arteri klemplenip mezenter iskemi oluşturulduktan sonraki 30. dakika (Grup 2), 2.saat (Grup 4), 6.saat (Grup 6) ve 12. saatte (Grup 8) PCT, Laktat, MDA ve D-dimer ölçümleri için kan örnekleri alınması ve grupların histolojik hasar skorlarının belirlenip karşılaştırılması planlandı.

Mezenter arteri bağlandıktan 12 saat sonra kan alınması planlanan 8.grup ratlar takip süresince 6-12 saat içerisinde öldüler. Bu nedenle 8. grup ve bu grubun kontrol grubu olarak alınan sadece laparotomi yapıldıktan 12 saat sonra kan alınacak 7.grup ratlar daha ileri değerlendirmeye alınmadı. Çalışma sonuçlarımıza göre aynı zaman diliminde iskemi grupları ile kontrol grupları arasında biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında sadece 2 saatlik kontrol grubu (Grup 3) ile iskemi grubu (Grup 5) arasındaki laktat seviyeleri ve 6 saatlik kontrol grubu (Grup 4) ile iskemi grubu (Grup 6) PCT seviyeleri anlamlı derecede farklı saptandı (laktat için  $p=0.017$ ; prokalsitonin için  $p=0.005$ ). Diğer tüm karşılaştırmalarda anlamlı bir fark tespit edilmedi (tüm zaman dilimleri ve tüm karşılaştırmalar için  $p>0.05$ ). Aynı zaman dilimindeki kontrol grupları ile iskemi gruplarının histopatolojik hasar açısından karşılaştırmalarında iskemik gruplarda belirgin derecede daha fazla hasar olduğu izlendi (30.dakika için  $p=0.009$ , 2.saat için  $p=0.04$ , 6.saat için  $p=0.001$ ). Biyokimyasal parametrelerin korelasyonu incelendiğinde sadece D-dimer ve laktat düzeyleri birbirleri ile anlamlı bir pozitif korelasyon göstermekteydi. Histopatolojik hasar ile biyokimyasal parametrelerden sadece laktat düzeyleri arasında güçlü ve anlamlı bir pozitif korelasyon mevcuttu.

Sonuç olarak, AMİ'de erken dönemde değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametrelerden sadece laktat düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı artış göstermektedir. Bu sonuçlar AMİ erken tanısında sadece laktat düzeylerinin kullanışlı olabileceği yönünde

fikir vermektedir. Mezenter iskeminin geç dönemlerinde yükselen PCT düzeyleri erken tanıda kullanılamasa bile iskeminin ilerlediği ve bakteriyel translokasyonun başladığını göstermesi açısından önemli olabilir. Bu açıdan bakıldığında prognostik amaçla kullanılabilir bir parametre olma potansiyeli bulunan PCT düzeylerinin klinik alışmalar ile irdelenmesi gereklidir.



## **8. SUMMARY**

### **THE DIAGNOSTIC VALUE OF PROCALCITONIN AND D-DIMER LEVELS IN MESENTERIC ISCHEMIA**

Acute mesenteric ischemia (AMI) is rarely encountered but it is a real urgent case which has a high mortality rate often due to the late diagnosis. Although the improvements in diagnostic imaging techniques, surgical techniques and intensive care unit, there has not been apparent changes in AMI high mortality rates in recent years. This is caused by continuing difficulties in trying to diagnose AMI before the bowel necrosis occurs. Inflammation that occurs in the patients with mesenteric ischemia and especially the bacteria translocation which comes into being in the ischemic bowel segment result in abdominal sepsis.

This experimental study was made with a view to evaluate the procalcitonin (PCT) levels in different periods of time of the AMI which is used for the early diagnosis of sepsis today and to determine the diagnostic values of PCT levels in the diagnosis of mesenteric ischemia, and to analyse the relations between the PCT levels and D-dimer, lactate and histological scores, by considering the tendency to sepsis and bacterial translocation that occur in AMI patients.

In this randomized, controlled study, 48 Sprague Dawley female rats were divided into 8 groups: Four control groups (Groups 1,3,5 and 7) and four ischemic groups (Groups 2,4,6 and 8). Collecting the blood samples for PCT, Lactate, MDA and D-dimer

measurements in the 30th min. after applying only laparotomy to the control group (Group 1), 2nd hour (Group 3), 6th hour (Group 5) and 12th hour (Group 7); In the 30 min. (Group 2) after applying laparotomy to the ischemic group and then forming mesenteric ischemia by clamping the superior mesenteric artery, 2nd hour (Group 4), 6th hour (Group 6) and in the 12th hour (Group 8) and determination of the histological damage scores of the groups and compare them were planned.

Rats in the Group 8, blood samples of which were planned to be collected after applying the mesenteric artery ligation died within 6-12 hours. Therefore, Group 8 and Group 7, as the control group of the 8th Group, blood samples of which also were planned to be collected after applying only laparotomy were not included in the further evaluation. According to the results of our study, lactate levels between only 2-hours control group (Group 3) and the ischemic group (Group 5), and PCT levels between 6-hours control group (Group 4) and the ischemic group (Group 6) were significantly different (for lactate  $p=0.017$ ; for procalcitonin  $p= 0.005$ ) when comparing the biochemical parameters between the ischemic groups and control groups in the same period of time. There were not a considerable difference in all other comparisons (for all periods of time and all comparisons  $p>0.05$ ). In the histopathological damage comparisons of control groups and ischemic groups in the same period of time, there were obviously more damage in the ischemic groups (for 30 min.  $p= 0.009$ , 2 h.  $p= 0.04$ , 6 h.  $p= 0.001$ ). Only D-dimer and lactate levels showed a significant positive correlation with each other when the correlation of biochemical parameters were analysed. For histopathological damage and biochemical parameters, only there were strong and significant positive correlation between lactate levels.

In conclusion, only lactate levels show statistically significant increase in biochemical parameters which were evaluated in the early period in AMI. These results suggest that only lactate levels are useful for the early diagnosis of AMI. Although PCT levels increasing in the late periods of mesenteric ischemia may not be used for the early diagnosis, it can be important to show the progress of ischemia and the beginning of bacterial translocation. Within this aspect, PCT levels which have the potential to be a parameter that can be used for prognostic purposes must be taken into consideration with the clinical studies.

## 9. KAYNAKLAR

1. Menon NJ, Amin AM, Mohammed A, Hamilton G. Acute mesenteric ischaemia. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 344-54.
2. Christopher MB. Fernandes Mesenteric Ischemia. <http://www.emedicine.com/EMERG/topic311.htm>. alım günü: 13.09.2006.
3. Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005; 35: 185-95.
4. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1054-62.
5. Kurtoğlu M, Yanar H. Akut Mezenterik İskemi. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1:17-23.
6. Herbert GS, Steele SR. Acute and chronic mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 1115-34.
7. Acosta S, Nilsson TK, Bjorck M. D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Br J Surg* 2004; 91: 991-994.

8. Collange O, Tamion F, Chanel S, Hue G, Richard V, Thuilliez C, Dureuil B, Plissonnier D. D-lactate is not a reliable marker of gut ischemia-reperfusion in a rat model of supraceliac aortic clamping. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1415-19.
9. Massaro 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.
10. Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G (Editörler). *Temel İç Hastalıkları'nda.* 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s.1018-23.
11. Martinez JP, Hogan GJ. Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 909-28.
12. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Bjorck M. Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients. *Ann Surg* 2005; 241: 516-22.
13. Gürbüz AK. İskemik Barsak Hastalıkları. (serial online). 2007. <http://www.endoskopist.org.images/muayenehane.jpg>.
14. Dilege Ş. Mezenter Damar Hastalıkları. Kalaycı G (Editör). *Genel Cerrahi'de.* 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002.s.883-93.
15. Sabiston David C. (Çeviri: A. Kazancıgil). *Temel Cerrahi.* Ankara: Güven Kitabevi; 1979:244-54.

16. Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management of mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol*. 2006 ; 12: 3243-7.
17. 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.
18. Abdu RA, Zakhour BJ, Dallis DJ. Mesenteric venous thrombosis--1911 to 1984. *Surgery*. 1987 ; 101: 383-8.
19. 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.
20. 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.
21. Zuideman GD. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 4th Edition., Philadelphia, WB Saunders Company, 1996, pp. 3-54.
22. Jordan D, Rosenblum MD, Catherine M. Boyle MD. The Mesenteric Circulation Anatomy and Physiology. *Surg Clin North Am*. 1997 ; 77 : 289-306.
23. Mikkelsen E, Andersson KE, Pedersen OL. Effects of digoxin on isolated human peripheral arteries and veins. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1979 ; 45: 249-56.
24. 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.

25. Garsia-Alonso I, Ruiz de Gordejuela AG, Perez-Agote J, Mendez JJ. Effects of antioxidant drugs on intestinal wall microflow in ischemia-reperfusion syndrome. *Eur Surg Res* 2000;32: 96-7.
26. Meyer T, Klein P, Schweiger H, Lang W. How can the prognosis of acute mesenteric artery ischemia be improved? Results of a retrospective analysis. *Zentralbl Chir Nürnberg* 1998;123:230-4.
27. Bradbury AW, Brittenden J, McBride K, Ruckley CV. Mesenteric ischaemia: a multidisciplinary approach. *Br J Surg.* 1995 ; 82: 1446-59.
28. Bergan JJ, Yao JST: Chronic intestinal ischemia. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*. 3rd ed., Philadelphia, Pa: WB Saunders Co., 1989, pp. 825-842.
29. 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.
30. May LD, Berenson MM. Value of serum inorganic phosphate in the diagnosis of ischemic bowel disease. *Am J Surg.* 1983 ; 146: 266-8.
31. Nault I, Lauzon C. Gas in the portomesenteric vessels from nonocclusive ischemic bowel disease. *CMAJ* 2007;176-8.
32. Sebastia C, Quiroga S, Espin E, Boye R, Alvarez-Castels A, Armengol M. Portomesenteric vein gas:pathologic mechanisms, CT findings and prognosis. *Radiographics* 2000;20:1213-24.

33. Mitchell EL, Moneta GL. Mesenteric duplex scanning. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006; 18: 175-83.
34. 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.
35. Levy AD. Mesenteric ischemia. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 593-599.
36. Chow LC, Chan FP, Li KC. A comprehensive approach to MR imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging* 2002; 27: 507-16.
37. 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.
38. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. *Gastroenterology*. 2000 May; 118: 954-68.
39. Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek (Editör). *Temel Cerrahi*. Ankara: Günes Kitabevi; 2004.s.1499-502.
40. Kurland B, Brandt LJ, Delany HM. Diagnostic tests for intestinal ischemia. *Surg Clin North Am*. 1992 ; 72: 85-105.
41. MacFadyen B, Cliga L, Al-Kaisi NK, Vareska GJ, Ponsky J. Endoscopic and histologic correlates of intestinal ischemia in a canine model. *Ann Surg*. 1988;54:68-72.



42. Rosen A, Korobkin M, Silverman PM, Dunnick NR, Kelvin FM. Mesenteric vein thrombosis: CT identification. *AJR Am J Roentgenol.* 1984 ; 143: 83-6.
43. Brandt LJ BS: Intestinal ischaemia. in Feldman M FL, Sleisenger MH (ed): *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* Philadelphia: WB Saunders. 2002; 2321-40.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Burtis CA, Ashwood ER. *Klinik Kimyada Temel İlkeler.* Palme Yayınları, 5.baskı. Ankara, 2005, s. 450-2.
48. Assıcat M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infections. *Lancet* 1993;341:515-8.

49. Dandona P, Nix D, Wilson M, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Dec;79:1605-8.
50. Bohuon C. A Brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med.* 2000 Mar;26:146-7.
51. Braithwaite S. Procalcitonin –Marker, or Mediator? *Crit Care Med.* 1998 Jun;26:987-8.
52. Braithwaite S. Procalcitonin:New insights on regulation and origin. *Crit Care Med.* 2000 Feb;28:586-8.
53. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:679-88.
54. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Reinhart K. Molecular Aspects and Natural Source of Procalcitonin. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:787-97.
55. Eberhard, Habitz M, Brunkhorst M, Kliem V, Koch M. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum.* 1997 ;40:1250-6.
56. Hammer S, Meisner F, Dirscheld F, Fraunberger P, Meiser B, Hammer C. Procalcitonin for differential diagnosis of graft rejection and infection in patients with heart and/or lung grafts. *Intensive Care Med.* 2000;26:182-6.

57. Rau B, Steinbech G, Baumgart K, Gansauge F, Beger HG. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med.* 2000;26:159-64.
58. Flischhack G, Cipic D, Jüttner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Medicine* 2000;26:202-11.
59. Ugarte H, Silva E, Mercan D, Vincent J. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27:498-504.
60. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki K. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2000;26:148-52.
61. 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.
62. McCord JM. Human disease, free radicals and oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry.* 1993; 26: 351-357.
63. Akyol Ö. Şizofrende Oksidatif Stres. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2004; 5: 15-25.
64. Nordberg J, Arner SJ. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology & Medicine.* 2001; 31: 1287-1312.

65. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005; 3: 28.
66. 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.
67. Knight JA. Free radicals, antioksidants aging and disease. AACC Press, Washington D C, 1999, pp.1-61.
68. 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.
69. Sevanian A, Ursini F. Lipid peroxidation in membrane and low density lipoproteins: similarities and differences. *Free Radical Biology and Medicine.* 2000; 29: 306-11.
70. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya, 1995, s.1-128.
71. 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.
72. Aviram M. Malondialdehit affects the physico-chemical and biological characteristics of oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis.* 1990; 34: 141-43.

73. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin testing in emergency medicine. *Emerg Med J.* 2003;20:319-25.
74. Acosta S, Nilsson TK, Björck M. Preliminary study of D-dimer as a possible marker of acute bowel ischaemia. *Br J Surg* 2001;88:385-8.
75. Altinyollar H, Boyabatli M, Berberoglu U. D-dimer as a marker for early diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Thromb Res* 2006; 117: 463-7.
76. Kurt Y, Akin ML, Demirbas S, Uluutku AH, Gulderen M, Avsar K, Celenk T. D-dimer in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia secondary to arterial occlusion in rats. *Eur Surg Res* 2005; 37: 216-9.
77. Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005; 35: 185-95.
78. Kozuch PL, Brandt LJ. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:201-15.
79. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Harper'ın Biyokimyası.* (Çeviren Menteş G, Ersöz B.) İstanbul, 1993. S:205-865.
80. Lange H, Jackel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg* 1994;160:381-4.

81. Kulaçoğlu H, Kocaerkek Z, Moran M, Kulah B, Atay , 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.
82. Acosta S, Nilsson TK, Malina J, Malina M. L-lactate after embolization of the superior mesenteric artery. *J Surg Res.* 2007 ; 143: 320-8.
83. Siragusa S. D-dimer testing: advantages and limitations in emergency medicine for managing acute venous thromboembolism. *Intern Emerg Med.* 2006; 1: 59-66.
84. Hot S. Akut mezenterik iskeminin tanısında D-dimerin önemi (tez). İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
85. Guven H, Altıntop L, Baydın A, Esen S. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med.* 2002;20:202-6.
86. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nysten ES, White JC. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care.* 1999;3:11-6.