

**TC.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEZENTER İSKEMİLERİN ERKEN TANISINDA PLAZMA DİAMİN
OKSİDAZ, SİTRÜLİN VE CRP DÜZEYİNİN YERİ**

Dr. Rıdvan ÇAKMAZ

UZMANLIK TEZİ

BOLU

2012

**TC.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEZENTER İSKEMİLERİN ERKEN TANISINDA PLAZMA DİAMİN
OKSİDAZ, SİTRÜLİN VE CRP DÜZEYİNİN YERİ**

Dr. Rıdvan ÇAKMAZ

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Oktay BÜYÜKAŞIK**

BOLU

2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana karşı hoşgörüsünü hiç eksik etmeyen değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Hayri ERKOL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca hem cerrahi hem de kişilik anlamında kendisini örnek aldığım, her iki yönde de bana büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Cavit ÇÖL'e,

Eğitimim boyunca bana çok değerli katkıları bulunan, her konuda desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL, Doç. Dr. Oğuz HASDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Nurettin KAHRAMANSOY ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa ŞİT'e,

Tezimin planlanması ve son haline gelmesinde sabır ve özveriyle bana yardımcı olan, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanlığımı yürüten değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Oktay BÜYÜKAŞIK'a

Tez süresince yardımlarını eksik etmeyen Dr. Özgür İKİZ, Dr. Ömür ALBAYRAK, Dr. Nilay BAKOĞLU'na,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tezim süresince bana desteklerini esirgemeyen değerli aileme, sabrından dolayı eşim Bahar ÇAKMAZ'a ve biricik oğlum Poyraz'a teşekkür ederim.

Dr. Rıdvan ÇAKMAZ

Bolu. 2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER.....	İV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ.....	Vİ
ŞEKİLLER.....	Vİİ
ÖZET.....	Vİİİ
ABSTRACT:.....	İX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA	41
SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR

AMİ: Akut Mezenterik İskemi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DAO: Diamin Oksidaz

DPL: Diagnostik Periton Lavajı

EKG: Elektrokardiyografi

GİS: Gastrointestinal Sistem

H&E: Hematoksilen Eozin

İMA: İnferiyor Mezenterik Arter

İPDA: İnferiyor Pankreatikoduodenal Arter

KMİ: Kronik Mezenter İskemi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

Mİ: Myokard İnfarktüsü

MR: Manyetik Rezonans

NO: Nitrik Oksit

NOMİ: Nonokloziv Mezenterik İskemi

SMA: Süperiyor Mezenterik Arter

SMV: Süperiyor Mezenterik Ven

USG: Ultrasonografi

TABLULAR**Sayfa No**

Tablo 1. Gruplardaki ortalama üre, kreatinin, CRP, sitrülin ve DAO düzeyleri	30
Tablo 2. Gruplardaki histopatolojik bulguların istatistiksel analizi	39

RESİMLER

Resim 1. Geçici iskemi grubunda barsakların makroskopik görünümü	34
Resim 2. Kalıcı iskemi grubunda 0. saatte barsakların makroskopik görünümü	34
Resim 3. Kalıcı iskemi grubunda 12. saatte barsakların makroskopik görünümü	35
Resim 4. Kontrol grubu ratlarda intestinal mukozanın mikroskopik görünümü (Grade 0)	36
Resim 5. Kontrol grubu ratlarda intestinal mukozanın mikroskopik görünümü (Grade 1)	36
Resim 6. Geçici iskemi grubu ratlarda intestinal mukozanın mikroskopik görünümü (Grade 2)	37
Resim 7. Geçici iskemi grubu ratlarda intestinal mukozanın mikroskopik görünümü (Grade 3)	37
Resim 8. Kalıcı iskemi grubu ratlarda intestinal mukozanın mikroskopik görünümü (Grade 4)	38
Resim 9. Kalıcı iskemi grubu ratlarda intestinal mukozanın mikroskopik görünümü (Grade 5)	38

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Abdominal aorta ve dallarının şematik görünümü 4
- Şekil 2.** Üre siklusu ve sitrüllin sentezinin şematik görünümü 22

GRAFİKLER

- Grafik 1.** Plazma Sitrülin düzeylerinin gruplar arasındaki dağılım grafiği 32
- Grafik 2.** Plazma DAO düzeylerinin gruplar arasındaki dağılım grafiği 33

ÖZET

Dr. Rıdvan ÇAKMAZ. Mezenter iskemilerin erken tanısında plazma diamin oksidaz, sitrülün ve CRP düzeyinin yeri. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2012

Akut Mezenterik İskemi (AMİ) ince barsağın; en sık karşılaşılan, akut batına yol açan ve yüksek mortalite ile seyreden abdominal vasküler acil patolojidir. Erken teşhis ve tedavi için birçok laboratuvar test kullanılmaktaysa da henüz yeterli özgüllük ve yeterliliğe sahip bir parametre bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, deneysel olarak oluşturulan mezenter iskeminin erken döneminde ratlarda plazma diamin oksidaz (DAO), sitrülün ve CRP'nin değerlerinin tanısal etkinliklerini araştırmaktır. Çalışmamızda her biri 7'şer dişi Wistar albino cinsi sıçandan oluşan kontrol, geçici iskemi ve kalıcı iskemi grupları olmak üzere 3 grup oluşturuldu. İşlem sonrası 12.saatte tüm deneklerden intrakardiyak ponksiyonla kan alınarak denekler sakrifiye edildi. Serum örneklerinde üre, kreatinin, DAO, sitrülün ve CRP düzeyleri çalışıldı. Ayrıca iskemik barsak hasarını değerlendirmek için tüm deneklerden ince barsak rezeksiyonu yapıp histopatolojik olarak incelendi. Kontrol grubuna göre plazma DAO düzeyi diğer gruplarda yüksek bulunurken, plazma sitrülün düzeyinin ise diğer gruplarda düştüğü gözlemlendi. Plazma CRP düzeyleri ise değişmedi. Histopatolojik inceleme sonucunda ise iskemi süresinin uzamasıyla barsaktaki doku hasarının anlamlı düzeyde arttığı ortaya kondu. Sonuç olarak AMİ'lerin erken tanısında, plazma DAO düzeyinin yükselmesinin ve sitrülün düzeyinin düşmesinin yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip parametreler olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Mezenter, iskemi, diamin oksidaz, sitrülün, CRP

ABSTRACT

Dr. Ridvan ÇAKMAZ. Diagnostic efficiency of diamine oksidase, citrulline and CRP values in mesenteric ischemia. Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, Department of General Surgery, Thesis of Graduation, Bolu, 2012

Acute mesenteric ischemia is the most common urgent abdominal vascular pathology, with a high mortality of 60–70 % and eventuating with acute abdomen. Although numerous laboratory tests are performed for early diagnosis and treatment; a diagnostic parameter with high specificity doesn't stil exist. The aim of this study is to evaluate the diagnostic efficiency of diamine oxidase (DAO), citrulline and C- reactive protein (CRP) values in rats with experimental mesenteric ischemia model, in early period. 3 groups (control, temporary ischemia, permanent ischemia) each consisting of 7 female Wistar albino gender rats was included in our study. 12 hours after the procedure, intracardiyac puncture was performed for drawing blood. Blood samples were used for evaluating urea, creatinin, citrulline, DAO and CRP levels. Furthermore, gut resection was performed for each subject and samples were determined histologically in order to evaluate the ischemic gut damage. According to control group, DAO levels higher and citrulline levels are lower in the other groups. CRP levels exhibited no meaningful differance between groups. Histopathological findings proved that longer ischemia period, resulted with meaningfully increased tissue damage in gut. Finally, increased DAO and decreased citrulline levels are parameters with enough specifity and sensitivity in early diagnosis of acute mesenteric ischemia.

Keywords: Mesentery, İschemia, diamine oxidase (DAO), citrülline, CRP

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Mezenterik İskemi (AMİ) ince barsağın; sık karşılaşılan, akut batına yol açan ve geç tanı konulması nedeniyle yüksek mortaliteye (%60–80) sahip abdominal vasküler acil patolojisidir (1,2). Hastaların birçoğunda sistemik ek hastalıklar bulunur. Klinik ve radyolojik alanda ilerlemelere rağmen mortalite oranları 70 yıl önceki ile hemen hemen aynıdır. Sonuca etki eden en önemli faktör iskemi süresinin uzunluğudur. İlk 6 saatte barsak kan akımının yeniden sağlanması özellikle emboliye bağlı iskemilerde prognozu düzeltmektedir (1,2).

AMİ mortalitesi %70'lere varan ölümcül bir hastalıktır (1,14). Yapılan otopsi çalışmalarına göre bu hastaların mortalitesinin % 90'lara kadar çıktığı ve sadece üçte birinde ölüm veya cerrahi tedavi öncesi tanı konulabildiği bildirilmektedir (66,67). Mortalite oranının hala bu denli yüksek olmasının nedenlerinin başında barsaklarda doku ölümü oluşmadan önce tanının konulmasındaki güçlük ve gecikmedir. Genellikle bu hastalar, kesin tanıya götürmeyecek şüpheli karın ağrısından hemen sonra aniden taşikardi, hipotansiyon, asidoz ve ciddi akut karın gibi ölümcül bir tabloya girebilirler. Yaşam oranını belirleyen en önemli faktör, barsaklarda nekroz ve peritonit gelişmeden önce tanının konmasıdır. Erken tanı konulabilmesi için klinisyenin ayrıntılı ve dikkatli anamnez alması esastır. Klasik triyad olan karın ağrısı, bulantı/kusma ve kardiyak problemler ne yazık ki hastaların çok az bir kısmında bulunur (7). Bunların dışında dikkat edilmesi gereken, hastanın yaşının 50'nin üstünde olması, hastada aterosklerotik kalp hastalığı olması, kalp yetmezliği, düşük kan akımı durumları, aritmi, kapak hastalıkları, geçirilmiş MI ve sepsis gibi durumlar olmalıdır (2,38).

AMİ'nin en sık nedeni SMA'de embolidir. Diğer nedenler ise %25 SMA'de tromboz nedeniyle tıkanma, %20–25 nonokluzif mezenter iskemi (NOMİ) ve %5–15 mezenterik ven trombozu (MVT) olduğu bildirilmiştir (13).

Son yıllarda diğer iskemik olaylarda olduğu gibi AMİ'de de serum belirteçlerinin erken tanı koymada etkin olabileceği üzerinde durulmakta ve bu konu ile ilgili olarak serum laktatı, laktat dehidrogenaz, CK, CK-MB, D-Dimer ve benzeri belirteçlerin tanısal değeri araştırılmaktadır. Serum DAO, sitrülün ve CRP' in de AMİ'lerde tanısal değeri olduğu düşünülmektedir. İntestinal mukoza iskemik ve inflamatuvar hasarlara çok duyarlıdır. Mezenterik iskemi, inflamatuvar barsak hastalıkları ve çölyak hastalığı gibi intestinal mukozada hasar oluşturan patolojilerde mukozal DAO düzeyinin azaldığı, plazma DAO düzeyinin ise arttığı gözlenmiştir (3,4). Çalışmalarda plazma sitrülün düzeylerinin de intestinal iskemi ve hasarlarda anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (5,6). Ayrıca sitrülünün kronik gastrointestinal iskemide, inflamatuvar barsak hastalıklarında ve barsak transplantasyonu yapılan hastalardaki erken doku reddinde önemli bir belirteç olabileceği açıklanmıştır (5,6). CRP de akut faz reaktanı olarak erken iskemideki değişiminin belirlenmesi amacıyla çalışmamıza alınmıştır.

Bu çalışmadaki amaç; iskeminin henüz mukoza düzeyinde olduğu erken dönem akut mezenter iskemi olgularında plazma DAO, CRP ve sitrülün düzey değişikliğinin tanısal değerini araştırmaktır. Bunun sonucunda da transmural intestinal iskemi oluşmadan embolektomi, patch anjioplasti, endarterektomi gibi masif ince barsak rezeksiyon gereksinimini ortadan kaldıran, daha az invaziv cerrahi müdahalelerin şansını arttırmak, hastalarda gelişebilecek kısa barsak sendromunu ortadan kaldırmak ve tanının gecikmesine bağlı oluşabilecek mortaliteyi önlemektir.

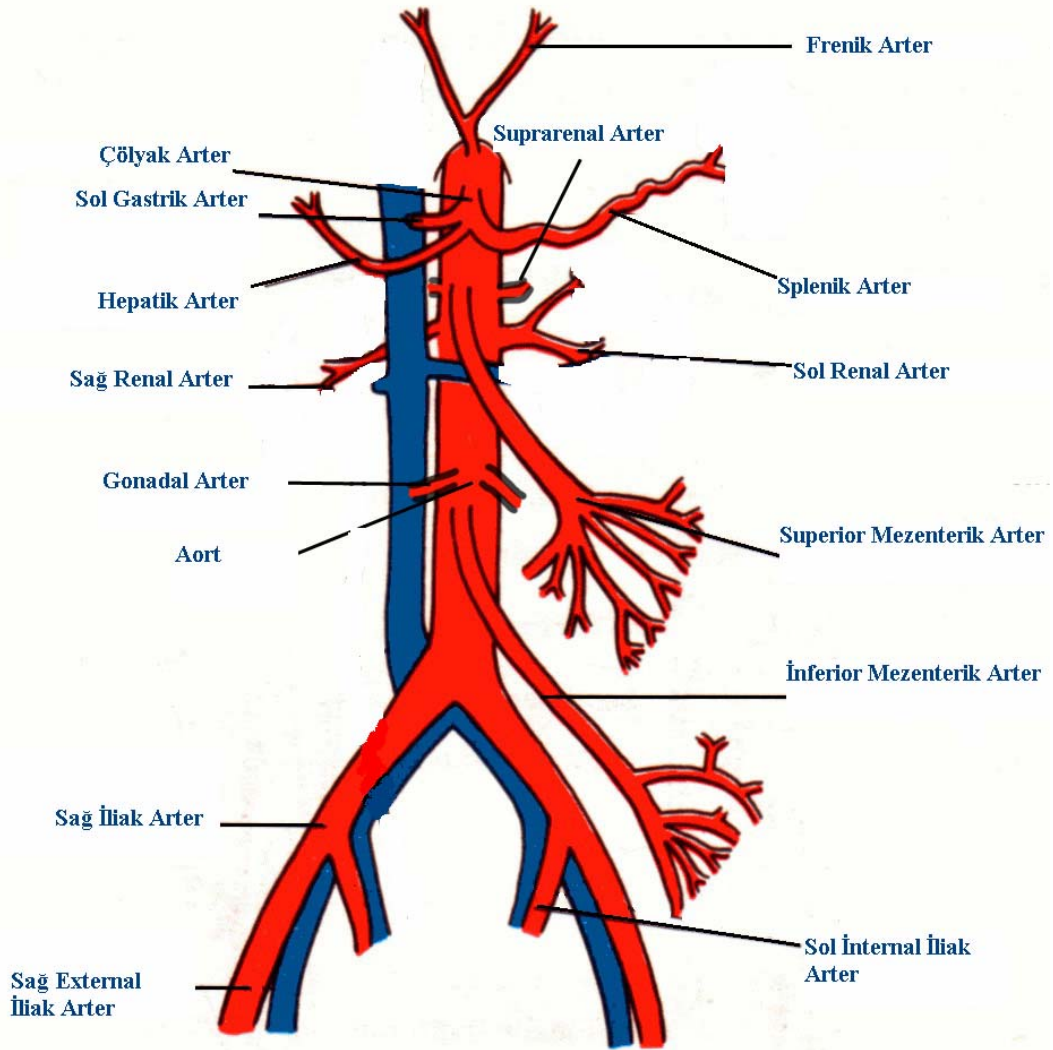
2.GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Mezenterik iskemi ilk kez 15. yüzyılda Floransa'da Beneviene tarafından tanımlanmıştır. Litten 1875 yılında, hayvanlarda superior mezenterik arterin bağlanması takiben ortaya çıkan patofizyolojik gelişmeleri bildirdiği makalesini yayınlamıştır (7). İnfarkt nedenli ilk başarılı intestinal rezeksiyon olgusu ancak 1895 yılında rapor edilmiştir (8,9). Mezenterik iskemi konusundaki gelişmeler 20. yy da ilerleme kaydetmiştir. Murray 1940 yılında mezenterik ven trombozu olan hastalarda ilk kez heparin kullanmıştır. 1950'de Klass SMA'e embolektomi uygulamış ancak hasta kaybedilmiştir (10). İlk başarılı embolektomi Shaw ve Rutledge tarafından 1957 yılında New England Journal of Medicine'de yayımlanmıştır (7). Mezenterik iskemi tanısındaki ilk önemli çalışmalar ise 1960'lı yıllarda başlamıştır. Aakhus ve Brabrand 1967 yılında yayınladıkları çalışmalarında SMA yetmezliğinin tanısında anjiyografiyi önermişlerdir (7,10).

2.2 ANATOMİ

Çölyak trunkus, SMA ve İMA abdominal aortanın mezenterik iskemi açısından önemli üç major dalıdır. Barsak dolaşımının temelini bu üç dal oluşturur. Özefagus distalinden rektum proksimaline kadar tüm intestinal beslenmeyi bu üç dal yapar. SMA ve İMA arasındaki kollateralleşmeler de akut ve kronik mezenterik iskemilerde önemlidir.



Şekil 1. Abdominal aorta ve dallarının şematik görünümü

2.2.1. Çölyak Arter

Onikinci torakal vertebra hizasında, aortanın ön yüzünden dikey olarak ayrılan kalın bir arterdir. Çölyak arter, diyafragmanın kruslarının arasından geçtikten sonra, hepatik arter, splenik arter ve sol gastrik arter olmak üzere üç ana dala ayrılır. Çölyak arter, özofagusun 1/3 alt kısmından başlayıp, duodenum ikinci kıta ortalarına kadar olan ön barsak (foregut) bölümünün, hepatobiliyer sistem ve dalağın perfüzyonundan sorumludur. Çölyak arterin, büyük çaplı bir arter olması ve aortadan

dik açıyla ayrılması nedeniyle trombotik fenomenlere maruz kalması son derece nadirdir (12,13).

2.2.2. Süperiyor Mezenterik Arter

SMA, birinci lomber vertebra hizasında çölyak arterin 1 cm distalinden, aortanın ön yüzünden, 45 derecelik bir açıyla çıkar. SMA, duodenumun ikinci kıtasından başlayıp tranvers kolonun distal 1/3'üne kadar olan beslenmesinden sorumludur. SMA, inferiyor pankreatikoduodenal arter, orta kolik, sağ kolik ve ileokolik arter olmak üzere 4 ana dal verir. Ayrıca jejenum ve ileumu besleyen dalları verir. Jejunal ve ileal dallar kendi aralarında 3–4 kez yay tarzında primer, sekonder ve tersiyer anastomozlar yaparlar ve sonunda barsak duvarına düz olarak girecek olan vasa rektaları oluştururlar. Vasa rektalar terminal arterler olup, bunlar arasında anastomoz yoktur. İleokolik arter sağ alt kadrana ilerleyerek terminal ileum, çekum ve çıkan kolonun proksimal bölümünü besler. Sağ kolik arter çıkan kolonu ve orta kolik arter ise transvers kolonu besler (12).

2.2.3. İinferiyor Mezenterik Arter

Üçüncü lomber vertebra hizasında, aortanın sol yan yüzünden renal arterler ve iliak bifürkasyon seviyesinde aortadan ayrılır. Distal transvers kolondan başlayıp splenik fleksura, inen kolon, sigmoid ve rektumu içine alan arka barsak bölümünün arteriyel dolaşımından sorumlu olan inferiyor mezenterik arter, üç ana arterin en ince olanıdır. Ana dallar, sol kolik arter, süperiyor rektal arter ve sigmoid kolon etrafında anastomoz ağı oluşturan sigmoid arterdir. Sol kolik arter, distal transvers kolon, splenik fleksura ve inen kolonun; sigmoid arter ise inen kolonun alt kısmının ve

sigmoid kolonun dolaşımını sağlar. Üst rektal arter 3. sakral vertebra hizasında ikiye ayrılarak rektumun iki yanında internal sfinkterlere kadar iner, rektum proksimal 1/3'ünün arteriyel perfüzyonunu sağlar ve distal rektumu kanlandıran iliaka internanın dalı olan, orta rektal arter ve alt rektal arterlerle anastomozlar oluşturur (12–14).

2.2.4. Çölyak Arter ve Süperiyör Mezenterik Arter Arasındaki Kollateraller

Kollateral dolaşım, mezenterik damarların tıkanması durumunda intestinal iskemiye karşı koruyucu bir rol üstlenir. Bir mezenterik arter tıkanığında, tıkanıklığın distalinde oluşan arteriyel hipotansiyona yanıt olarak mevcut kollateral damarlar hemen açılırlar. Distaldeki basınç sistemik basınçtan düşük olduğu sürece bu kollaterallerdeki akım artarak devam eder (12,15). İnferyör pankreatikoduodenal arter (İPDA), SMA'in ilk dalıdır. İPDA'in ön ve arka dalları süperiyör pankreatikoduodenal arter (SPDA) aracılığıyla, çölyak arterle ilişkilidir. Pankreatikoduodenal arter ve gastroduodenal arterler aracılığıyla, SMA ve çölyak arter arasında bir kollateralleşme vardır. SMA'in omental dalı ile çölyak arter arasında gelişebilen Barkow arkı ve embriyonik bir kalıntı olan Bühler arkı vardır (12,14).

SMA ile İMA arasında üç tane önemli kollateral anastomoz ilişki vardır. Birincisi ve en önemlisi, Drummond'un marjinal arteridir. Bu arter, kolon duvarına yakın ve paralel lokalizasyonda seyreden bir anastomoz ağıdır ve sonunda vasa rektaları verir. SMA'in sağ ve orta kolik arterleriyle İMA'in sol kolik arterinin assendan dalı arasında oluşmuş bir anastomozdur. SMA veya İMA tıkanığı zaman bu arter belirgin derecede genişler. İkinci önemli ilişki Riolan arkıdır. Riolan arkı

mezenter içinde ve daha merkezde olup, SMA'in orta kolik ve İMA'in sol kolik dalını birleştirir. Üçüncü önemli ilişki, yine SMA ile İMA arasında bulunan ve bunlardan biri tıkanıldığında belirginleşen meandering arteridir ki, varlığı daima mezenterik arteriyel tıkanmayı gösterir (12,14).

Yapılan bir çalışmada intermezenterik bağlantıların bütün düzeylerini belirlemeye çalışmışlardır. Çalışmada rektal artere kadar kalın barsağın tümü incelenmiştir. 36 ve 29 serilik kadavralar üzerinde yaptıkları çalışmalarda makroskopik olarak mezenterik arterleri birbirine 76 adet bağlantı damarı ile bağlayan bir damar bulmuşlardır. Damarın çapı hep aynı genişlikte olup ana kolik damar çapına yakın olduğu görülmüştür. Mikrosirküler düzeyde rektal arterioller arasında sık olmayan kolon duvarındaki plexuslar içinde ise sıkça anastomozlara rastlandığı görülmüştür (16).

2.2.5. Venöz Sistem

Barsakların venleri genellikle arterlere paralel seyrederler. İnferyor mezenterik ven, genellikle splenik vene dökülür. Splenik ven ise süperiyor mezenterik venle birleşerek portal veni oluşturur. Portal ven midenin koroner venlerini de alarak karaciğer içine girer. Karaciğerden çıkan hepatik ven ise vena kava inferiyora dökülür (12–14).

2.3. ETYOLOJİ

AMİ, barsaklara gelen oksijen miktarının ani azalması veya kesilmesi sonucunda meydana gelir. Bu durum mezenterik arteriyel akımın kesilmesi, venöz drenajın oklüzyonu veya şok sırasında gelişebilir. AMİ olgularının yaklaşık yarısında

süperiyor mezenterik arterde emboli, %25'inde tromboz nedeniyle tıkanma, %20–25'inde nonokluzif mezenter iskemi (NOMİ) ve %5-15'inde mezenterik ven trombozu (MVT) mevcuttur (13). Bu oranlar değişik kaynaklarda ve araştırmalarda farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda SMA'in tıkanıklık nedenlerini akut emboli (%33), trombüs (%26), tıkaçıcı olmayan iskemi (%22) olarak sıralamışlardır (17). Başka bir çalışmada ise AMİ nedenlerini venöz trombüs (%33), arteriyel trombüs (%30), arteriyel emboli (%23), NOMİ (%14) olarak bulmuşlardır (18). NOMİ olguları nadir olmakla birlikte tanı konulması güç olduğundan genellikle mortal seyreden vasküler patolojilerdir. Yapılan bir çalışmada NOMİ vakalarının yaklaşık yarısına otopsi ile tanı konmuştur (32).

Amerikan Gastroenteroloji birliğine göre ise mezenter iskemiler;

- Akut mezenter iskemi (mezenterik arter embolisi, mezenterik arter trombozu, NOMİ, mezenterik ven trombozu)
- Kronik mezenter iskemi ve
- İskemik kolit olarak üç ana grupta sınıflandırılır (21).

2.3.1. Akut Mezenterik İskemi

Mezenterik damarların kan akımındaki ani yetersizlik sonucu ortaya çıkan ve mortalitesi yüksek bir akut karın hastalığıdır (15,19). AMİ oldukça dramatik ve ürkütücü bir cerrahi sorundur. SMA'in ani olarak tıkanması sonucunda görülen klinik tablo en fazla görülen klinik formu oluşturur ki, bunun da en sık nedeni SMA veya dallarının embolisidir (20).

Arteriyel spazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma iskemiyi başlatır. Ayrıca tıkaçıcı lezyon olmadan da barsakta intestinal

iskemiye rastlanmaktadır. Venöz kaynaklı intestinal iskemi ise en az oranda (%3,7) görülmektedir. Hastaların büyük bir kısmı; terminal dönemlerinde cerrahi merkezlerine ulaşabilmekte ve bu yüzden de ölüm oranı %70–90 gibi ürkütücü düzeylere çıkmaktadır (1,14). Mortalitenin bu denli yüksek oluşunun başında barsaklarda doku ölümü oluşmadan önce tanının konulmasındaki yetersizlik gelmekte olup, ikinci nedense NOMİ olgularının tahmin edilenden çok olması ve geç tanınmasının mortaliteyi arttırıcı etkisi söylenebilir. AMİ tanısı konan hastada en sık etkilenen organlar ince barsaklardır (14,15,19).

2.3.1.1. Mezenterik Arter Embolisi

SMA embolisi, akut tıkaçıcı mezenterik iskeminin en sık bilinen nedenidir ve oranı %50'dir (14,22). Süperiyor mezenterik arter çapı daha geniş olduğu ve aortadan oblik olarak çıktığı için emboliler sıklıkla bu arterde görülür. Çölyak arter, aortadan dik açıyla çıktığı için ve inferior mezenterik arter küçük çaplı olduğu için embolisi nadirdir.

SMA embolisi vücuttaki tüm arteriyel embolilerin %5'ini oluşturur ve AMİ olgularının %40–50' sinden sorumludur (12,19). Yapılan bir çalışmada intestinal iskemi nedeniyle operasyon geçirmiş toplam 64 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve %86 gibi oldukça yüksek bir oranda SMA embolisi bulunmuştur (23). Tromboemboli kaynağı sıklıkla kalptir. En yaygın olarak da, sol atrium veya sol ventriküldeki bir mural trombüsten kaynaklanır (14,24). Geçirilmiş miyokard infarktüsüne bağlı sol atrial ya da ventriküler hipokinetik alanlarda oluşan trombüs için, mitral stenoz, diğer kapak lezyonları, konjestif kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon en sık bilinen nedenlerdir. Yapılan bir çalışmada mezenter iskemi tespit

edilen hastaların % 60'ında EKG bulgusu olarak atrial fibrilasyon tespit edilmiştir (68).

SMA embolisi olan hastaların 1/3' ünde önceden geçirilmiş periferik emboli atakları vardır. Embolinin yerleştiği yer olarak %18' i SMA' in başlangıç düzeyinde olup tıkanmanın distalinde sıklıkla vazospazm da görülür. Daha yaygın olarak ise, SMA'ın ana dalı çıkış yerinin hemen distalindeki normal anatomik daralma noktası olan 3 ile 10. cm arasına yerleşir (25).

Mezenter anjiyografide tipik olarak kan akımını neredeyse tama yakın bloke eden yuvarlak bir dolum defekti görülür. İleokolik arterin çıkış yerinin proksimalinde olan emboli, major emboli olarak isimlendirilebilir. Genellikle orta kolik arter de etkilendiğinden proksimal jejunumdan transvers kolon ortasına kadar olan geniş bir barsak segmentinde iskemi yerleşebilir. Minör emboliler, ileokolik arter çıkışının distalini de içine alacak şekilde SMA'ın distal dallarına oturarak, segmenter barsak iskemilerine neden olurlar ve embolilerin %10-15'ini oluştururlar (12,14).

2.3.1.2. Mezenterik Arter Trombozu

SMA trombozu, AMİ olgularının yaklaşık %25'inden sorumludur (14,25). SMA'de ya da çölyak arterde tromboz, genellikle ciddi aterosklerotik daralmaların olduğu alanlarda önceden varolan kritik bir darlık üzerinde, mezenterik damarların başlangıç kısımlarında en sıklıkla da SMA'ın aortadan çıkış seviyesinde yerleşir (17,19,26). Bu hastalarda aterosklerotik patolojiye bağlı olarak yemeklerden sonra oluşan karın ağrısı, beslenme korkusu, kilo kaybı gibi kronik mezenterik iskemiye ait semptomlar vardır. Koroner, serebral veya periferik arteriyel yetersizlik bulguları da sık görülmektedir. Akut iskemik atak, sıklıkla kronik mezenterik iskeminin üzerine

eklenir. SMA trombüsü, ani başlayan, şiddetli periumblikal ağrı ile karakterizedir. İskeminin ilerlemesi ile ağrı devamlı hale gelir.

SMA trombozu, aortografide aortadan çıkış orifisinden itibaren 1–2 cm'lik mesafenin tam oklüzyonu ile tanınabilir. SMA'in kollateraller yoluyla bir miktar distal dolumu sık görülür. SMA ile çölyak arter ve/veya İMA arasında belirgin kollaterallerin varlığı, kronik SMA tıkanıklığının göstergesidir (12,14,24).

2.3.1.3. Nonoklüziv Mezenterik İskemi (NOMİ)

Özellikle altta yatan aterosklerotik hastalık varlığında, anatomik arteriyel veya venöz obstrüksiyon olmaksızın, nispeten düşük mezenter akım periyodları sırasında, mezenterik vazospazma bağlı olarak mezenterik iskemi ortaya çıkabilir (27).

NOMİ, AMİ'nin %20-30'undan sorumludur (12). En önemli etyolojik faktör mezenterik vazokonstrüksiyondur. NOMİ yüksek ölüm oranına (%67 civarında) sahip tanı konması zor bir durumdur (28). Erken anjiyografi ile mezenterde tıkayıcı bir lezyon olmadığı görülür. Süperiyör mezenterik arter dallarında yaygın, tıkanmasız daralma, spazm ve intramural damarların dolmasındaki yetersizlik NOMİ için tipik bulgulardır (12,29).

Genellikle 50 yaş üstü, konjestif kalp yetmezliği, ciddi aterosklerotik kalp hastalığı, yakında geçirilmiş Mİ, kardiyopulmoner By-pass, büyük karın ameliyatı, travma, yanık, akut pankreatit, gastrointestinal kanama, şok gibi yaşamı tehdit eden hipotansif durumlarda ve devamlı dijital grubu ilaç kullananlarda oluşmaktadır. Kullanılan alfa adrenerjik ve diğer vazopressör ajanların da etyolojide rolü olduğu kabul edilmektedir (14,30). Dijital grubu ilaçlar, mezenterik arter ve dallarında

damar düz kasına etki ederek vazokonstriksiyon meydana getirmekte ve barsak perfüzyonunu azaltmaktadır (15). Yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması ve buralarda bu tür ilaçların kullanımının artması son yıllarda NOMİ vakalarının sayısının artmasına neden olmuştur (31).

NOMİ teşhisinde, daha kuşkucu davranmak gerekir. Çünkü hastalarda şiddetli karın ağrısı gibi klasik semptomlar olmayabilir. Tanıda gecikme ve altta yatan predispozan faktörlerden dolayı bu hastalarda mortalite oranı tedaviden bağımsız olarak yüksektir (32).

2.3.1.4. Mezenterik ven trombozu

Mezenterik venöz sistemin akut trombozu seyrek görülen ancak bilinen eski formudur (12,15). Önceleri mezenterik ven trombozunun, AMİ'nin major nedeni olduğuna inanılırdı. Bugün AMİ olgularının yalnızca %5-10'unu mezenterik ven trombozu oluşturur. Olguların %95'inde süperiyor mezenterik ven trombozudur. Erkek/kadın oranı 1.5/1- 1/1 arasında değişmektedir. AMİ'nin diğer formlarına kıyasla daha genç yaşlarda görülmektedir (12). Hiperkoagülopati durumları, portal hipertansiyon, pankreatit ve ciddi enfeksiyonlar başlıca sebeplerdir ve klinik tablonun %90'ında kan viskozitesinin artması ve hiperkoagülabilitate eğilimi gibi primer sebepler neden olarak bulunmuştur (14,24). Diğer sebepler, intraabdominal sepsis, intraabdominal maligniteler, inflamatuvar barsak hastalığı, abdominal travma, portokaval sisteme cerrahi uygulamalar ve mezenterik ven yaralanmaları, kadınlarda oral kontraseptif kullanımı veya gastroenteritlere sekonder de olabilir (12,24,30).

Mezenterik venlerdeki trombozun yerleşim yeri ve yaygınlığı barsaklarda oluşan hasarın boyutunu belirleyici temel etkindir. Siroz, neoplazm veya operasyon

hasarına bağlı olanlarda trombus obstruksiyon yerinde başlayıp perifere doğru ilerler. Oysaki hiperkoagölabilite durumlarında trombozlar küçük dallarda başlar ve ana dallara doğru ilerler. Periferik arkuat dallar ve vasa rektalar olaya katılmadıkça, barsak infarktı seyrek görülür. Venöz mezenterik iskemi genellikle barsağın bir segmentine sınırlı olup, diğer iskemi türlerine göre daha iyi prognoza sahiptir (12,14).

2.3.2. Kronik Mezenterik İskemi

Kronik mezenterik iskemi, tekrarlayan yemek sonrası karın ağrısı ve kilo kaybı ile karakterize vasküler bir durumdur. İntestinal damarların kan akımındaki yetersizlikten kaynaklanır. Genellikle acil bir tedavi gerektirmez (21).

2.3.3. İskemik Kolit

İskemik kolit en sık görülen intestinal iskemi formudur. Daha çok maraton koşan gençlerde, kokain kullananlarda, uzun süreli ilaç kullananlarda ve bazı koagölopatierde görülür. Çoğu hasta tedavi almadan kendiliğinden iyileşir (21).

2.4. FİZYOPATOLOJİ

Mezenterik kan akımı üç yolla kontrol edilir (33):

- İntrensek kontrol
- Nörolojik kontrol
- Hümorale kontrol

a) İntrensek kontrol: Barsağın kan akımı ve oksijen ihtiyacını karşılamak için, doku oksijenasyon ve arteriolar transmural basınç değişikliklerine cevap olarak gelişen kontrol mekanizmasıdır.

b) Nörolojik kontrol: Splanchnik sinirlerden çıkan sempatik uyarılarla, mezenterik arter ve arteriollerde vazokonstrüksiyon oluşur.

c) Hümorale kontrol: Alfa adrenerjik ajanlar, dijitalis preparatları, anjiotensin-II, vazopressin ve prostaglandin-F₂ vazokonstrüksiyon yapar. Beta adrenerjik ajanlar, prostaglandin-E₁, kolesistokinin, gastrin ve glukagon ise vazodilatasyona neden olurlar (12,19).

Barsaklar kardiyak output'un istirahatte %20'sini, yemek sonrası %35'ini alır. Barsağa gelen kanın %70'i mukozaya gider. Kan basıncı 70 mmHg'nın altına düşerse intestinal perfüzyon tehlikeye girer. 40 mmHg'nın altında perfüzyon durur ve barsak progresif olarak iskemik hale gelir. Total mezenterik kan akımını ayarlayan en önemli mekanizma arteriolar dirençtir (19,29).

Lezyonların dağılımı ve genişliği etiyojolojiye göre değişiklik göstermektedir. Barsak mukozası iskemiye en hassas bölgedir. Mezenterik tıkanma başladıktan sonra dakikalar içerisinde barsak duvarında yapısal değişikliklerin başladığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (69). Bu dönemde barsak mukoza hücreleri en çok etkilenen yapılardır. Ardından mezenterik iskemiye en dirençli yapılar olan kas tabakası ve seroza hücreleri etkilenir ve olay perforasyona dek ilerler. Akut SMA oklüzyonundan 10 dakika sonra mukozal hücrelerin yapısında değişimler görülmektedir. 30 dakika içerisinde mukozal permeabilitede artma, 1 saat içerisinde villilerin tamamen kaybı, 4 saat içerisinde transmukozal nekroz geliştiği saptanmıştır. İnflamatuar hücre infiltrasyonu, kapiller damar duvarlarında bozulma, submukozal

ödem ve proteinden zengin sıvının barsak lümenine eksudasyonu mikroskopik olarak gözlenir (34).

İskeminin devam etmesi, barsak adelelerinin ve serozanın nekroza uğraması sonucu, peritonitin klinik işaretleri belirginleşir ve aynı zamanda sistemik metabolik asidoz meydana gelir. Bu safhada iskemik barsak segmenti hemorajik infarkta bağlı olarak siyahımsı görünüm alır. Bu dönemde serozal yüzeyler frajil ve kötü kokuludur ve seroanjinöz sıvı mevcuttur. Zamanla mezenterik venöz akımın da duraklaması sonucu olayın üzerine mezenterik venöz tromboz eklenebilir (35).

Akut barsak iskemisinde 3 evre vardır.

Evre 1: Erken iskemik enterik değişiklikler veya kolit evresi; mukozal erozyon, mukozal nekroz, ülserasyon veya hemoraji ile karakterizedir (34). Bu evredeki olgularda barsak iskemisi mukoza ile sınırlı kalmakta ve tamamen iyileşmektedir.

Evre 2: Derin submukozal ve muskularis mukoza tabakalarında nekroz gelişmektedir.

Evre 3: Akut barsak iskemisinde ise transmural barsak duvar nekrozu mevcuttur.

Evre 1 ve evre 2 olgularda parsiyel mural barsak duvar iskemisi izlenmektedir. Evre 3 olgular, evre 1 ve 2 olgulardan mortalite oranlarının yüksek olması ve acil cerrahi müdahale gerektirmesi nedeni ile ayrılmalıdır (36).

Mukozal veya intramural nekroz her zaman ödem veya hemorajiden sonra oluşmaktadır. Barsak iskemisinin mezenterik venöz oklüzyona bağlı meydana geldiği olgularda intramural ödem ve hemoraji sadece arteriyooklüzif nedene bağlı meydana gelen hemorajiden daha belirgin olarak izlenmektedir. Özellikle kolonda izlenen iskemik barsak segmentlerinde mukozal bariyer bozulmakta ve süperenfeksiyon

gelişmektedir. Süperenfeksiyon barsak duvarında nekroz gelişmesinde en önemli patogenezi olarak suçlanmaktadır (36).

2.5. KLİNİK BULGULAR

Akut mezenterik iskemi, tanısı en zor konan hastalıklardan biridir (37). Elli yaşın üzerinde risk faktörlerini taşıyan veya AF'lu ya da vaskülitli genç hastalarda iki saatten daha uzun süreli, ani başlayan ciddi karın ağrısı, beraberinde abdominal distansiyon ve nedeni açıklanamayan asidoz varlığında AMİ'den şüphelenilmelidir (12). Abdominal ağrı olguların hepsinde mevcuttur. Ağrı tipik olarak diffüz ve periumblikaldır, fakat epigastriumda, suprapubik bölgede ve sağ alt kadranda da kendini gösterebilir. Ağrı akut trombozda ve embolide başlangıçta intestinal spazm nedeni ile kolik tarzındadır, zamanla doku nekrozunun gelişmesi ile sürekli bir hal alır. Olguların %50'sinde kusma, %25'inde ise diyare mevcuttur. Şiddetli abdominal ağrı ve huzursuzluğa rağmen akut batın belirtilerinin görülmemesi erken visseral iskemide karakteristiktir.

Başlangıçta batın palpasyonda hafif hassastır ve barsak sesleri mevcuttur. İskemi ilerledikçe batında kaslar defans gelişmeye başlar ve barsak seslerinde azalma olur. Dışkıda gizli kan ve zamanla kanlı diare görülebilir. Lökositoz başlangıçtan itibaren mevcuttur ve nekrozun ilerlemesi ile dramatik olarak artar. SMA embolisinde abdominal ağrının başlangıcı genelde birdenbire olur buna karşın akut trombozda ağrının başlangıcı sinsidir ve fazla dramatik olmayan başlangıçtan dolayı tanıda gecikmeler olabilir. Akut mezenterik arteriyel oklüzyona erken tanı koyabilmek için abdominal ağrısı olan olguları muayene ederken bu olasılığı daima göz önünde bulundurmak gerekir. Fakat mezenterik iskemi, divertikülit, akut

kolesistit, akut apandisit gibi akut batın bulguları veren hastalara göre daha nadir olduğundan ilk olarak bunların akla gelmesi doğaldır. 50 yaş üzeri, valvüler ve aterosklerotik kalp hastalığı, kronik konjestif kalp hastalığı, aritmi ve daha evvel geçirilmiş emboli anamnezi olan hastalarda ve hipotansiyonlu olgularda AMİ'den şüphe edilmelidir (38–41).

2.6. TANI

Erken dönemde akut mezenterik iskeminin tanısını koymak güçtür. Özellikle açıklanamayan karın ağrıları ve kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda mutlaka AMİ düşünülmesi ve fizik muayene ile uyumlu olmayan karın ağrısının varlığı, AMİ için bir ipucu olarak değerlendirilmelidir (14,37). AMİ'de tanı ve operasyonda gecikme yüksek oranda ölüme (%67) neden olur (23). Böylesine yüksek mortalitenin en önemli sebebi, klinik bulguların özgül olmayışı nedeniyle teşhisteki gecikme olabilir. Tanıda radyolojik olarak en yararlı testler renkli doppler USG ve anjiyografidir. Barsak nekrozunun belirlenmesi için yapılan bir çalışmada, düz karın grafisi ve renkli doppler USG'yi karşılaştırmışlar ve karın grafisi nekrotik barsağın incelenmesinde %40'lık hassasiyete sahipken, renkli doppler USG'nin hassasiyetini %100 olarak bulmuşlardır (49). Başka bir çalışmada ise intestinal iskemi nedeniyle operasyon geçirmiş 64 hastadan 12'sine anjiyografi ile 14'üne BT ile operasyon öncesi tanı konabilmiştir. 38 hastada ise AMİ tanısı operasyon esnasında konulmuştur (23).

Başlangıçta ateş, nabız ve kan basıncı normal iken, iskemi ilerlediğinde ateş, hipotansiyon ve taşikardi gözlenir. Erken tanı ve operasyon bu hastalıkta zorunlu olmakla birlikte erken dönemde tanı koyduracak spesifik bir test yoktur. AMİ, karın

muayene bulguları belirsiz olan her hastada şüphelenilmesi gereken bir hastalıktır, ancak erken tanı ile müdahalede başarı artar (43–45).

2.6.1. Direkt Grafiler

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 (12,47,48).

2.6.2 Doppler Ultrasonografi

Doppler ultrasonografi, SMA ve çölyak trunkustaki akımı göstermede yararlı olabilir. Deneyimli personelle bu testler, SMA veya çölyak aksis proksimal stenozlarını veya komplet oklüzyonunu yüksek özgüllük (%92–100) ancak rölatif olarak düşük duyarlılık (%70–89) ile gösterir (50). Ancak Doppler ultrasonografi ana damarların distalindeki emboliyi göstermede ve nonoklüsiv mezenter iskemi tanısında başarılı değildir. Üstelik ciddi arteriyel stenoz görülmesi barsak iskemisi tanısı koymada yeterli değildir (51).

2.6.3. Anjiyografi

Anjiyografi, akut mezenter arter oklüzyonu şüphesinde erken dönemde uygulanmalıdır. Sadece anjiyografi veya cerrahi eksplorasyon erken tanıyı sağladığı için, AMİ riski yüksek olan karın ağrılı hastalarda anjiyografi çok önemli bir tanı

yöntemidir. Hem tıkaçıcı hem de tıkaçıcı olmayan AMİ'nin tanısında ve tedavisinde temel yöntem anjiyografidir. Anjiyografi emboli, trombüs, spazm mevcut olup olmadığını, mezenterik dolaşımın yeterli olup olmadığını ve ameliyatta ne yapılacağını gösterir (44,45,55). Erken anjiyografide yanlış negatiflik yüksektir. Doğru sonuç için hasta normovolemik olmalıdır (56).

Erken anjiyografide NOMİ için 4 tanı kriteri vardır;

- a) Süperiyor mezenterik arterde dallarının çıkışında darlık,
- b) Süperiyor mezenterik arterde dallarında sosis dizisi görünümlü genişleme ve daralmalar,
- c) Mezenterik arkusun spazmı,
- d) Duvar içi damarların doluşunda bozukluktur (12,14,19).

AMİ tahmin edilenden daha sık görülen bir hastalıktır. NOMİ ise AMİ hastalarının %20–30' undan sorumludur. NOMİ tanısı erken dönemde laboratuvar bulgularıyla konulamamaktadır. Bu nedenle hastalıktan şüphelenilen ve diğer tanıların ekarte edilemediği durumlarda erken tanı ve trombolitik tedavi için acil anjiyografik inceleme yapmaktan kaçınılmamalıdır (57).

2.6.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Akut mezenterik iskemide BT erken dönemde tanı koydurucu değildir. Barsak duvar kalınlığında artma, içi sıvı dolu dilate barsak ansları, mezenterde ödem, mezenterik venlerin dolgunlaşması ve asit BT'nin nonspesifik bulgularıdır. Spesifik bulgular arasında ise barsak duvarı içinde hava bulunması ve mezenterik ven veya portal ven içinde hava bulunması sayılabilir (12,39). Spesifik bulgular geç döneme aittir ve barsakta gelişen transmural nekrozu yansıtmaktadır. Hastaların BT

bulgularının, hastalığın şiddetine bağlı olduğu anlaşılmaktadır. AMİ tanısında, BT önemli bir role sahip olmakla birlikte, mezenterik damarlarda tromboemboli, barsak duvarında veya portal vende gaz ve barsak duvarı değişiklikleri gibi spesifik bulgular olmaz ise AMİ, GİS'in inflamatuvar veya neoplastik hastalıkları ile karışabilir. Diğer nonspesifik bulgular ise tromboembolizm, ince barsak ileus ve tümörleri, vaskülit, inflamatuvar hastalıklar, travma, ilaç veya radyoterapi sonrası görülebilir (52). 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 (53).

2.6.5. Manyetik Rezonans (MR) Anjiyografi

Son yıllarda geliştirilen MR anjiyografi, sinefaz kontrast manyetik rezonans görüntülemesi ve invivo manyetik rezonans oksimetri yöntemleriyle AMİ'nin ve KMİ'nin tanısında invaziv anjiyografik incelemelere yakın duyarlılık ve özgüllükte sonuçlar alınmaktadır. Çölyak aksis ve süperiyor mezenterik arter çıkışlarında ciddi stenoz veya oklüzyonun gösterilmesinde yararlıdır. Portal veya mezenterik ven trombozunun gösterilmesinde; sensitivite %100, spesifisite %98 dir (54).

2.6.6. Diagnostik Periton Lavajı ve Laparoskopisi

Bilgisayarlı tomografi ve Doppler USG gibi tanı yöntemlerinin yeterli olmadığı merkezlerde tanı aşamasında parasentez yapılırsa seröanginoz bir sıvı varlığı görülür. Barsak dokusunun canlılığını izlemek için diagnostik periton lavajı

(DPL) ve tanısal laparoskopi yapılabilir (14,15). Laparoskopi, anjiyografi kontrendike olduğunda yararlı olabilir. Ancak seroza hala normal görünümdeyken gelişmiş olan mukozal nekrozu (erken dönem) atlayabilir. Ayrıca AMİ'den şüphelenilen hastalarda laparoskopi potansiyel olarak tehlikeli olabilir çünkü intraperitoneal basınç 20 mmHg'yi aştığında SMA'nın kan akımı azalmaktadır (12).

2.6.7. Laboratuvar Testleri

Başlangıçta lökositoz dışında laboratuvar bulgusu yoktur. İlerleyen saatlerde hemokonsantrasyon, ateş, 20.000'lere varan lökositoz ve formülde sola kayma vardır. Serumda laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT) , amilaz, fosfat ve kreatin kinaz (CK) yükselir. Metabolik asidoz sıklıkla AMİ'ye eşlik edip, hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha da belirgin bir hal alır (26). Böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, bilirubin düzeylerinde artış, laktik asidoz, fosfat ve potasyum seviyelerinde yükselme laboratuvarında karşılaşılan diğer patolojik durumlardır. Serum fosfor düzeyleri mezenterik iskeminin güçlü bir belirteçidir. İskemik hasarda hücre içi fosforun dolaşıma salınması sebebiyle de serum fosfor seviyeleri artmaktadır. Serumda ve peritoneal sıvıda inorganik fosfor düzeyinde artış irreversibl iskemi bulgusudur. Fakat normal değerleri iskemiye ekarte ettirmemektedir (31). Küçük gruplu hastalarda araştırılan İntestinal Yağ Bağlayıcı Protein (I-FABP) de enterosit harabiyetinden hemen sonra plazmada yükselmektedir ve tanıda ümit verici gibi gözükmemektedir (46). Ancak bu proteinin plazma düzeyleri enterosit nekrozu olmadan, sadece mitokondrial disfonksiyonun olduğu inflamasyon ve sepsis gibi durumlarda normal olarak saptanmaktadır (5).

Son yıllarda plazma DAO, sitrülün ve CRP düzeylerinin akut mezenter iskemi tanısında yararlı belirteçler olabileceği yönünde birçok çalışma yapılmıştır (5,6,78,79).

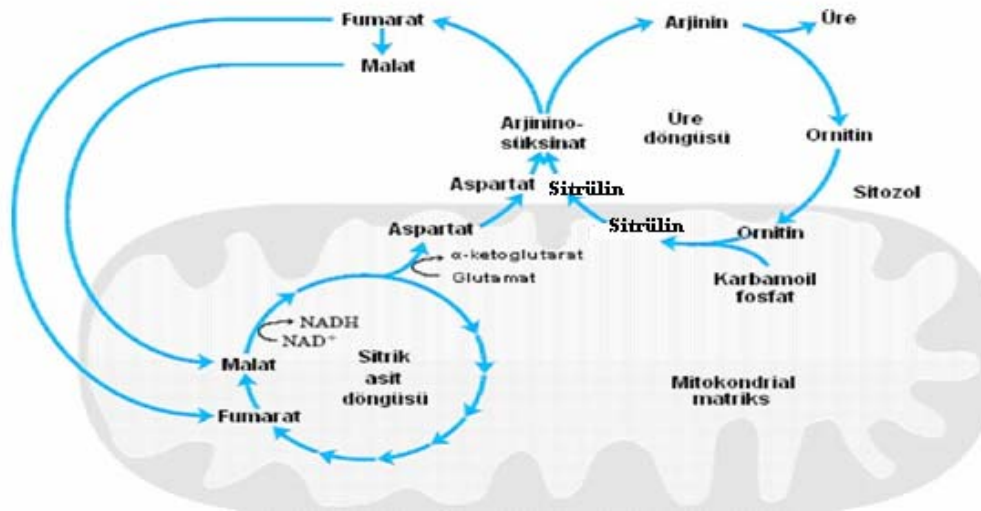
2.6.7.1. Diamin Oksidaz (DAO)

Diamin oksidaz (histaminaz, DAO) bakır içeren amin oksidazların bir grubuna dahildir. Histamin, putresin gibi diaminlerin oksidatif deaminasyonunu sağlarlar. İnce barsak, plasenta, timus ve böbreklerde yüksek DAO aktivitesi bulunmuştur. Vücuttaki histaminin yaklaşık 1/3'ünü metabolize eder. Enzim, oksidatif deaminasyonla histaminin etil grubuna bağlı amino grubunu koparır. Sonuçta meydana gelen metabolit ribozillenir ve ribozil imidazol asetik asit oluşur (58).

İnce barsaklardaki inflamasyon, travma, yaralanma ve iskemi gibi durumlarda DAO aktivitesi değişmekte, plazmada histamin fazlalığı ortaya çıkmaktadır. Histamin; vazodilatasyon, hipotansiyon, ince barsak düz kaslarında kasılma, kapiller permeabilite artışına neden olur. DAO ise histamin düzeyini normal fizyolojik sınırlarda tutarak bu etkilerin artmasını engeller. DAO özellikle ince barsak epitelyum hücrelerinden salınımı daha fazla olmak üzere birçok organdan salınan bir katalitik enzim olup karaciğer tarafından uzaklaştırılır. Plazma DAO AMİ'nin erken tanısı için aday marker olarak öne sürülmüştür (59). AMİ'nin tanısındaki yeri ile ilgili literatür bilgileri sınırlı olmakla beraber bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

2.6.7.2. Sitrülin

Sitrülin çoğu enterositlerde glutamattan sentezlenen nonprotein bir aminoasittir (60). İsmi Latince karpuz anlamına gelen *Citrullus vulgaris*' ten alır. Ayrıca karpuzda bu aminoasitten bol miktarda mevcuttur (60). Vücutta daha çok nitrik oksit üretiminde görev alır. Böbrekte yıkılan bu aminoasitin böbrek yetmezliği gibi durumlarda plazma düzeyleri yükselir (60,62). Sitrülin, arjininin gizli bir formu olarak kabul edilir çünkü karaciğer tarafından yıkılmaz ve böbreklerde arjinine dönüştürülür (6).



Şekil 4. Üre döngüsü ve sitrülin sentezinin şematik görünümü

Plazma sitrülin değeri ve barsak fonksiyonları birbirini ile yakın ilişki içindedirler. Sitrülin ile ilgili bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. İnce barsak transplantasyonu sonrası sitrülin değerlerinin anlamlı olduğu, yine intestinal villüs atrofi hastalarında plazma sitrülin değerlerinin düşük olduğu, radyoterapi sonrası barsak epitelyum hücre zararının belirlenmesinde değerli olduğu anlaşılmış ve buna benzer birçok çalışma yapılmıştır (6,63,64).

2.6.7.3. C-Reaktif Protein (CRP)

Antikor olmayan bu beta globulin, normal serumda az miktarda bulunur ve hemen her akut inflamatuvar reaksiyona (virüs ya da bakteri enfeksiyonu, romatizmal ateş) yanıt olarak gelişir. Herhangi bir akut inflamatuvar veya nekroz olayında CRP, oldukça erken dönemde yükselir. İyileşme ile CRP yine en erken düşen parametredir. CRP, inflamatuvar olayın steroid veya salisilâtle baskılanmasıyla normal sınırlara geriler. CRP, cerrahiyi takiben 6–12 saatte yükselmeye başlar. 48–72 saatte tepe değerine ulaşır (83). Postoperatif üçüncü günden sonra azalmaya başlar. Komplikasyonları izlemekte lökosit, sedimentasyon, ateş ve kalp hızından daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar, Mİ ve yanıklarda hastalık aktivitesini düzenlemekte yararlı olabilir.

2.7. TEDAVİ

Akut mezenterik iskemi tanısı konan hastaya, ilk yapılması gereken sıvı dengesinin düzeltilerek, sıvı açığının ve asidozun kapatılmasıdır. Barsak iskemisi, bakteriyel translokasyon ve sepsise yol açtığı için geniş spektrumlu antibiyotikler verilmelidir. Sıvı dengesinin takibi için santral kateter ve monitörizasyon, foley sondası ve nazogastrik sonda uygulanır. Tanı konur konmaz trombüsün dokuda ilerlemesini önlemek için sistemik heparinizasyon başlanır. Peritoneal irritasyon bulgularının gelişmediği olgularda trombolitik tedavi denenebilir. NOMİ olgularında özellikle SMA kateterinden papaverin gibi vazodilatatörlerin verilmesi yararlıdır. Bu amaçla en çok papaverin kullanılır ve saatte 30–90 mg olarak verilir. Hasta dijital veya alfa adrenerjik ajanlar kullanıyorsa kesilir ve mutlaka heparinizasyon yapılır.

Akut arteriyel olguların çoğunda cerrahi girişim kaçınılmazdır. Genel prensip önceliğin mezenterik akımın yeniden sağlanmasına yönelik olmalıdır. Böylece sınırdaki beslenen barsak duvarının beslenmesi sağlanarak daha kısa bir segment rezeke edilir. Ancak perfore olmuş ve çok ciddi doku ölümünün izlendiği segmentler süratle rezeke edilerek toksik kaynağın daha fazla vücutta kalmasına izin verilmemelidir. Tıkanma nedeni emboli ise SMA'ye transvers bir kesi yapılarak fogarty kateteri ile embolektomi gerçekleştirilir. Yeniden kanlanma sağlandıktan sonra barsak renginin ve mezenterik arterdeki nabzın geri dönmesi önemli olup tek başına yeterli değildir. Çoğu vakada 24–36 saat sonra hem geri kalan barsakların canlılığını ve hemde sağlıklı bir anastomoz yapılabilirliğini değerlendirmek açısından "second-look" girişimi önerilmektedir. Akut SMA trombozuna yaklaşım daha karmaşıktır. Çünkü altta yatan aterosklerotik lezyon basit bir trombektomiden ziyade aortomezenterik by-pass, SMA endarterektomisi veya SMA reimplantasyonu gibi yeniden damarlanma girişimlerini zorunlu kılar. Barsakta doku ölümü ve peritoneal kirlenme olduğundan otojen bir by-pass materyali (vena safena magna) ile supraçölyak aorta ile SMA arasına antegrad bir by-pass veya infrarenal aorta ile SMA arasına retrograd bir by-pass tercih edilmelidir. Doku ölümünün olmadığı ya da kronik mezenterik tıkanmalarda sentetik greft ile daha uzun süreli açıklık oranları bildirilmiştir. Ameliyatta belkide en önemli aşama yeniden kanlanma sonrası barsak canlılığının saptanmasıdır. Serozada renk değişikliği ve barsak peristaltizminin varlığı önemli ancak kesin olmayan parametrelerdir. Mezenterik arkusta elle nabzın alınması ve doppler ile nabız sinyalinin alınması önemli bulgulardır. İntravenöz fluorescein infüzyonu sonrası wood lambası altında yapılan inceleme, peroperatif canlılık saptanması açısından en iyi yöntemdir. Ancak bu olanağı pek çok

ameliyathanede bulmak güçtür. Ameliyat sonrası rutin olarak antikoagulan tedavi uygulanan tek iskemik barsak hastalığı mezenterik venöz trombozdur. Çünkü tekrarlama olasılığı sıktır (14,19).

2.8. PROGNOZ

AMİ'nin tanısında son yıllardaki ilerlemelere rağmen, morbidite ve mortalite oranları hala %50–70 düzeyindedir (14). Yaşam oranını belirleyen en önemli faktör, barsak nekrozu ve peritonit gelişmeden önce tanının konmasıdır. Prognozu etkileyen en önemli faktör iskemi süresinin uzunluğu ve yapılan barsak rezeksiyonlarının genişliğidir. 24 saat içinde tanı konan hastalarda yaşam şansı %60 iken, 24 saatten sonra oran %30'a düşmektedir. Peritoneal bulgular gelişmeden önce, anjiyografi ile erken tanı konabilirse sağkalım %90'ların üzerine çıkar. Ölüm nedenleri geniş barsak nekrozu, rekürren süperiyor mezenterik arter embolisi veya trombozu, diğer alanlara emboli, kardiopulmoner yetmezlik ve intestinal hemorajidir (15,24). Çalışmalarda mortalite oranı %67 olarak saptanmıştır. Bu oran mezenterik venöz trombozda %30–50, NOMİ'de %50–55 düzeyindedir (23). Mezenterik tıkanma başladıktan sonra dakikalar içerisinde barsak duvarında yapısal değişikliklerin başladığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. 12 saatten önce teşhis konulan hastalarda barsak canlılığı %100, 12–24 saat arası %56, 24 saatten fazla olan olgularda sadece %18 olarak bildirilmiştir (69). Nüksler genellikle önceden rezeke edilen barsakların yakınındaki barsak anslarının infarktlarıdır. Tüm bu bulgular AMİ'nin prognozunun yüksek oranda mortal seyrettiğini gösterir. Mortalitenin bu denli yüksek olmasından dolayı zaman içerisinde erken tanı ve tedaviye götürecek laboratuvar bulguları ve görüntüleme teknikleri ile ilgili birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulundan (HAYEK 050.01.04–25) onay alındı. Deneyler Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma merkezinde yapıldı. Çalışma süresince tüm hayvanlar 12 saatlik zaman dilimlerinde aydınlık-karanlık döngüsünde tutuldu, suya ve yiyeceğe serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı. Deney için 21 adet 250–300 gr ağırlığında Wistar albino cinsi ratlar kullanıldı. Gruplar randomize edildi ve her bir grupta 7 adet rat olacak şekilde kontrol grubu, geçici iskemi grubu ve kalıcı iskemi grubu oluşturuldu. Genel anestezi, 50 mg/kg intramusküler ketamin (Ketalar; Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul -Türkiye) ve 10 mg/kg kslazin (Rompun; Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. İstanbul - Türkiye) kullanılarak sağlandı. Cerrahi işlem, steril koşullarda ve orta hat kesisi ile yapıldı. Her grupta aşağıdaki işlemler uygulandı:

Grup 1. Kontrol grubu) (Sham): Yalnızca orta hat laparotomi yapıldı. Relaparotomi 12. saatte uygulandı. Denekler, kardiyak ponksiyonla kan örneği alınarak sakrifiye edildi ve histopatolojik inceleme için 10 cm'lik ileum rezeksiyonu yapıldı.

Grup 2. (Geçici iskemi grubu): Orta hat laparotomisini takiben SMA'ye Bulldog klempini uygulanarak, 15 dakikalık geçici iskemi yapıldı; ardından batın kapatıldı. Relaparotomi 12. saatte uygulandı. Denekler, kardiyak ponksiyonla kan örneği alınarak sakrifiye edildi ve histopatolojik inceleme için 10 cm'lik ileum rezeksiyonu yapıldı.

Grup 3. (Kalıcı iskemi grubu): Orta hat laparotomisini takiben SMA 3/0 ipekle kalıcı olarak bağlandı; ardından batın kapatıldı. Relaparotomi 12. Saatte uygulandı. Denekler, kardiyak ponksiyonla kan örneği alınarak sakrifiye edildi ve histopatolojik inceleme için 10 cm'lik ileum rezeksiyonu yapıldı.

Alınan kan örnekleri sitratlı tüplere kondu. Tüpler santrifüje edildi ve ayrılmış serumlarda üre, kreatinin, DAO, sitrülün ve CRP düzeyleri aşağıda açıklanan yöntemler ile çalışıldı. Barsak dokuları ise %10'luk formaldehit solusyonu içerisinde konularak patoloji laboratuvarına gönderildi. Örnekler, her iki laboratuvar da kör usulü değerlendirildi.

Histopatolojik İnceleme

Doku örnekleri dereceli alkollerden geçirilerek dehidrate edildikten sonra, ksilende işlenerek şeffaflaştırıldı. Dokuların parafin bloklarından 5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve H&E ile boyandı. Makroskopik ve mikroskopik değerlendirmeler, patolog tarafından hangi örneğin hangi gruptan olduğunu bilinmeden kör usulü yapıldı. İskemiye bağlı morfolojik değişikliklerin skorlanmasında Caplan ve ark. tarafından tarif edilen skorlama sisteminin minimal modifikasyonu kullanıldı (65). Bu skorlama sistemine göre iskemik hasar 5 ayrı kategoride değerlendirildi. Skorlama aşağıda anlatıldığı gibi yapıldı:

Grade 0; Normal mukozal villuslar.

Grade 1; Yüzey epitelinde minimal hidropik dejenerasyon

Grade 2; Yüzeyel villus epitel apeksinde minimal nekroz

Grade 3; Villuslarda masif epitelial dökülme, villus uçlarında çıplaklaşma.

Grade 4; Villuslarda belirgin dejenerasyon, tam kat mukozal nekroz.

Grade 5; Transmural nekroz.

Biyokimyasal İnceleme

Deneklerden elde edilen kan örnekleri antikoagülan olarak K3EDTA içeren tüplere (Becton Dickinson, New Jersey, ABD) kondu. Daha sonra 3500Xg (savurma gücü)'de 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazma -80 derecede çalışma gününe kadar bekletildi. Aşamalı olarak çözdürülen plazma örneklerinde DAO, sitrülün, CRP, Üre, Kreatinin değerleri ölçüldü.

Plazma CRP ölçümü için human Quantitative high sensitivity CRP kit (katalog no: 961CRP01H-96, Helica Biosystems, Inc. Edinburgh) kullanıldı.

Plazma DAO düzeyi ölçümü için Rat Diamine Oxidase ELISA kit (Katalog no: CSB-E12634r, Cusabio Biotech. Co, Ltd, Wuhan) kullanıldı. Saptama sınırları 0.78-50 mIU/ml olan kitin, kalibrasyon eğrisi 50-25-12.5-6.25-3.13-1.56-0.78 mIU/ml konsantasyonlarda standartlar kullanılarak çizildi. Gün içi ve günler arası %CV (varyasyon katsayısı) sırasıyla %7 ve 11 olarak belirlendi.

Plazma sitrülün düzeyi ölçümü için Rat Citrullin ELISA kit (Katalog no: CSB-E13414r, Cusabio Biotech. Co, Ltd, Wuhan) kullanıldı. Saptama sınırları 1.56-100 ng/ml olan kitin, kalibrasyon eğrisi 100-50-25-12.5-6.25-3.13-1.56 ng/ml konsantasyonlarda standartlar kullanılarak çizildi. Gün içi ve günler arası %CV sırasıyla %8 ve 10 olarak belirlendi.

Hem DAO hem de sitrülün reaksiyonlarının oluştuğu kolorimetrik plak BioRAD Benchmark Plus mikropalak ELISA okuyucu (BioRad Laboratories, CA, ABD) kullanılarak 450 nm de ölçüldü.

Plazma CRP turbidimetrik yöntem ile, plazma üre, kinetik üreaz yöntem ile (Katalog No: 7D75–21) ve kreatinin, kinetik alkalin pikrat yöntemi ile (Katalog No: 3L81–22) Abbott Ticari kitleri kullanılarak Abbott Biyokimya Oto Analizörde (Abbott Architect C8000, IL, ABD) çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplararası ikili karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi ile yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafiklerle gösterildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda randomizasyon sonucu oluşturulan üç gruptaki 21 rat, gereç ve yöntemde tanımlanan deney prosedürüne uygun işlemlere tabii tutulduktan sonra takibe alındılar. Tüm gruptaki ratların tamamı deney süresince yaşamış olup mortalite gözlenmemiştir.

Parametre	Grup-I (Ort±SD)	Grup-II (Ort±SD)	Grup-III (Ort±SD)	p
Kanda üre (mg/dL)	83.71±13.28	95.71±10.46	91.71±14.0	0,22
Kanda kreatinin (mg/dL)	0.62±0.03	0.61±0.08	0.57±0.10	0,47
CRP (mg/L)	<0.2	<0.2	<0.2	1
Sitrülin (µmol/L)	53.00±4.20	23.85±4.52	18.42±2.69	0,00037
Diamin oksidaz (mIU/ml)	0.77±0.18	3.15±0.42	3.92±0.55	0,0028

Tablo 1. Gruplarda ortalama plazma üre, kreatinin, CRP, sitrülin ve DAO düzeyleri (SD: standart deviasyon Ort: Ortalama)

Tüm gruplarda üre, kreatinin ve CRP düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Plazma üre düzeyi kontrol grubunda 83.71± 13.28, geçici iskemi grubunda 95.71±10.46, kalıcı iskemi grubunda ise 91.71±14.0 mg/dL bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Plazma kreatinin

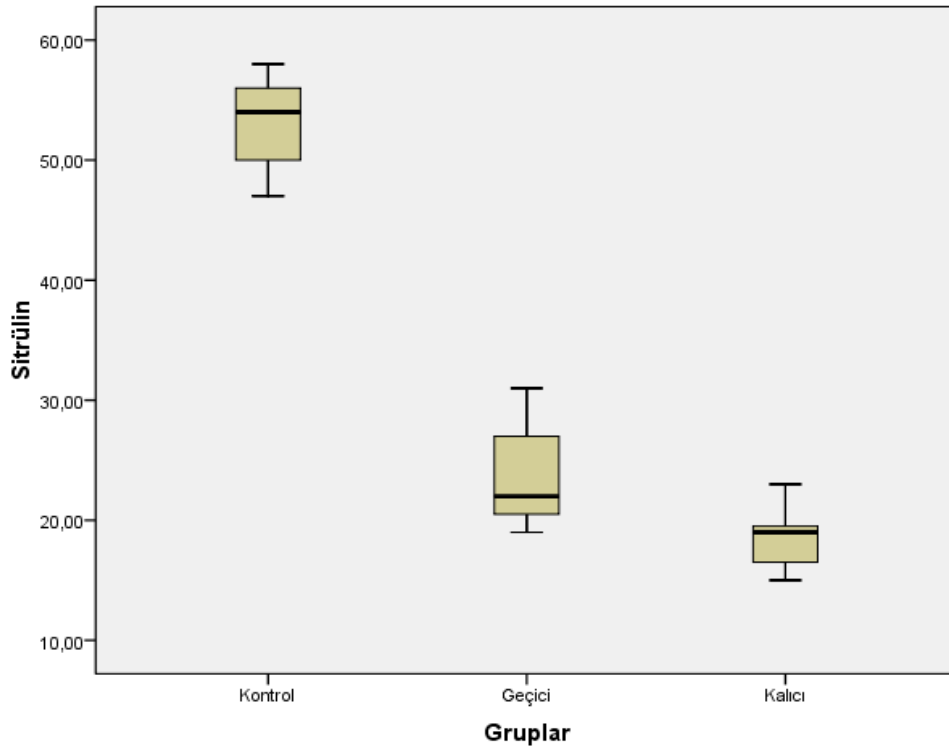
değeri ise kontrol grubunda 0.62 ± 0.03 , geçici iskemi grubunda 0.61 ± 0.08 kalıcı iskemi grubunda 0.57 ± 0.10 mg/dL bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tüm gruplarda plazma CRP düzeyleri $<0,2$ mg/L olarak saptandı. Bu nedenle istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 1).

Plazma sitrülün düzeyi kontrol grubunda ortalama 53.00 ± 4.20 $\mu\text{mol/L}$ geçici iskemi grubunda 23.85 ± 4.52 $\mu\text{mol/L}$, Kalıcı iskemi grubunda ise 18.42 ± 2.69 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Tüm gruplar incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p=0,00037$). Plazma sitrülün düzeyi açısından gruplar tek tek karşılaştırıldığında Kontrol grubu ile Geçici iskemi grupları arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0.002$). Geçici iskemi grubunda kontrol grubuna göre ortalama olarak yarıdan fazla bir düşme görüldü. Kontrol grubu ve kalıcı iskemi grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0.002$). Kalıcı iskemi grubunda plazma sitrülün değerlerinin kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat düşüş gösterdiği gözlemlendi. Geçici ve Kalıcı iskemi oluşturulan gruplar ayrıca karşılaştırıldığında ise plazma sitrülün değerlerinin iskeminin devamında düşmeye devam ettiği gözlemlendi ve bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0.021$). (Tablo 1), (Grafik1)

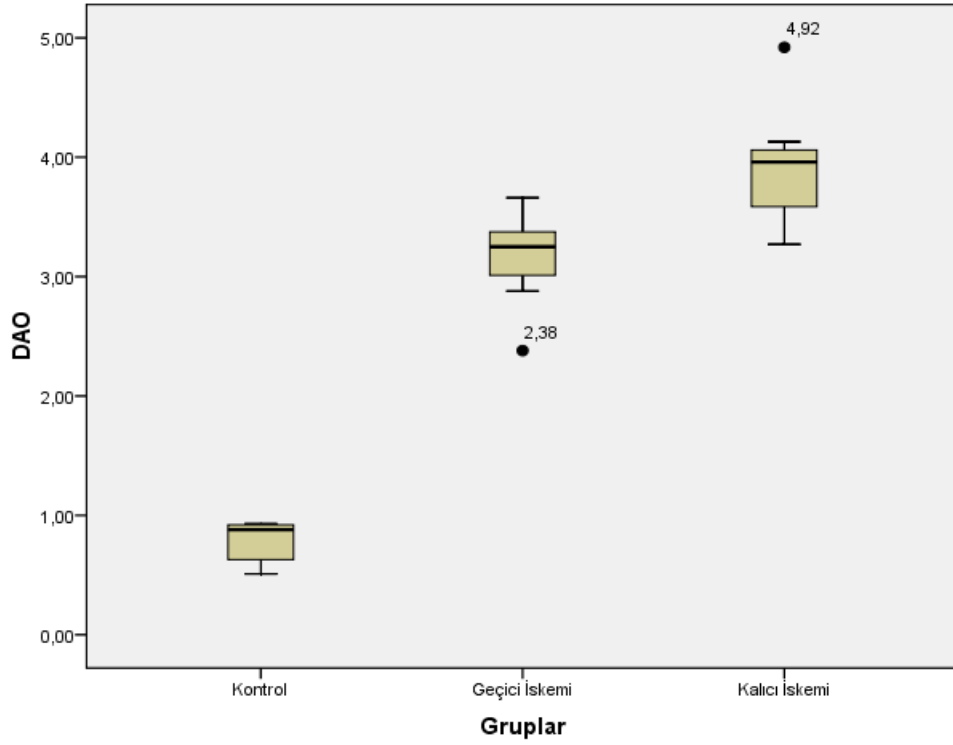
Plazma DAO düzeyi ise kontrol grubunda ortalama 0.77 ± 0.18 mIU/ml, Geçici iskemi grubunda 3.15 ± 0.42 mIU/ml, Kalıcı iskemi grubunda ise 3.92 ± 0.55 mIU/ml olarak saptandı. Tüm gruplar incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.0028$).

Plazma DAO düzeyinin geçici iskemi ve kontrol gruplarındaki ortalama değerleri karşılaştırıldığında plazma DAO düzeyinin geçici iskemi grubunda yaklaşık olarak 4 kat yükseldiği ve bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit

edildi ($p=0.002$). Kontrol ve kalıcı iskemi gruplarındaki ortalama değerler karşılaştırıldığında ise kalıcı iskemi grubunda yaklaşık 5 kat yükselmenin olduğu ve bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.002$). Oluşan farkın geçici iskemi ile oluşan farktan daha fazla olduğu görüldü. Plazma DAO düzeyinin kalıcı iskemi ve geçici iskemi gruplarındaki ortalama değerleri karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0.011$). Mezenter iskeminin devamında plazma DAO düzeylerinin yükselmeye devam ettiği görüldü. (Tablo 1), (Grafik 2).



Grafik 1. Plazma sitrülin düzeylerinin gruplar arasındaki dağılım grafiği
($p=0.00037$)



Grafik 2. Plazma DAO düzeylerinin gruplar arasındaki dağılım grafiği (p=0.0028)

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 grubunda makroskopik olarak renk değişikliği veya ek herhangi bir patoloji izlenmezken (Grade 0,1), geçici iskemi grubunda mavimsi renk değişikliği (çoğunlukla Grade 2,3) (Resim 1), kalıcı iskemi grubunda ise koyu mavi şeklinde bir makroskopik görünüm izlendi (Grade 4,5). (Resim 2,3).



Resim 1. Geçici iskemi grubu deneklerde barsakların makroskopik görünümü

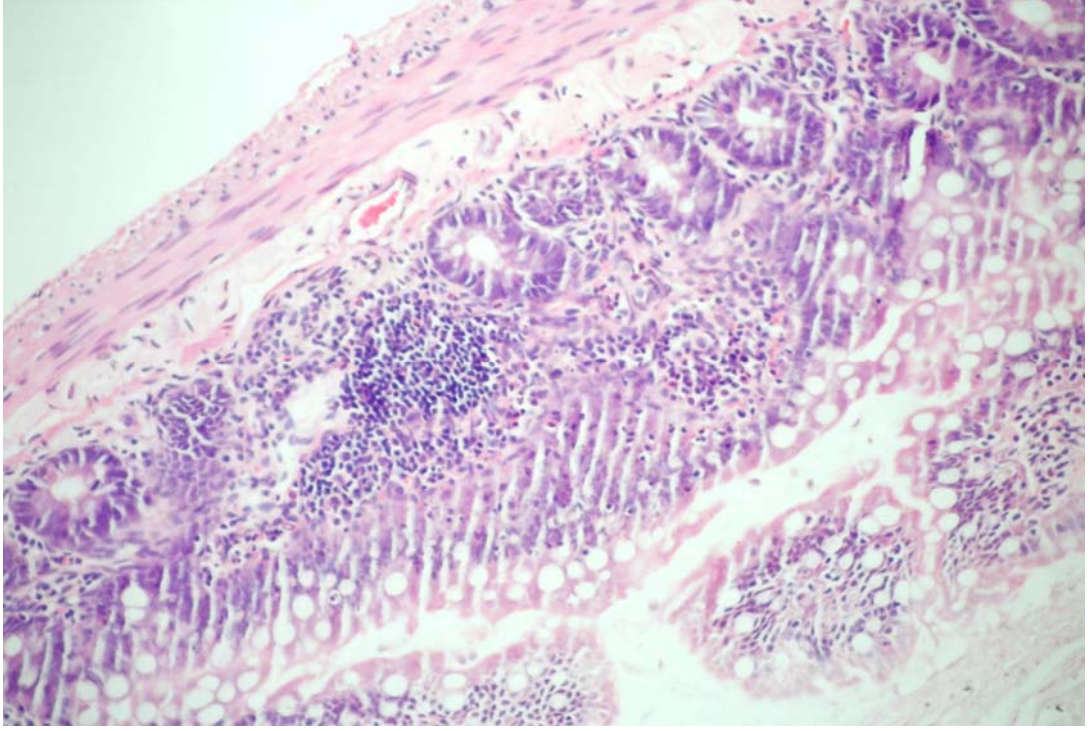


Resim 2. Kalıcı iskemi grubundaki deneklerde 0. saatte barsakların makroskopik görünümü

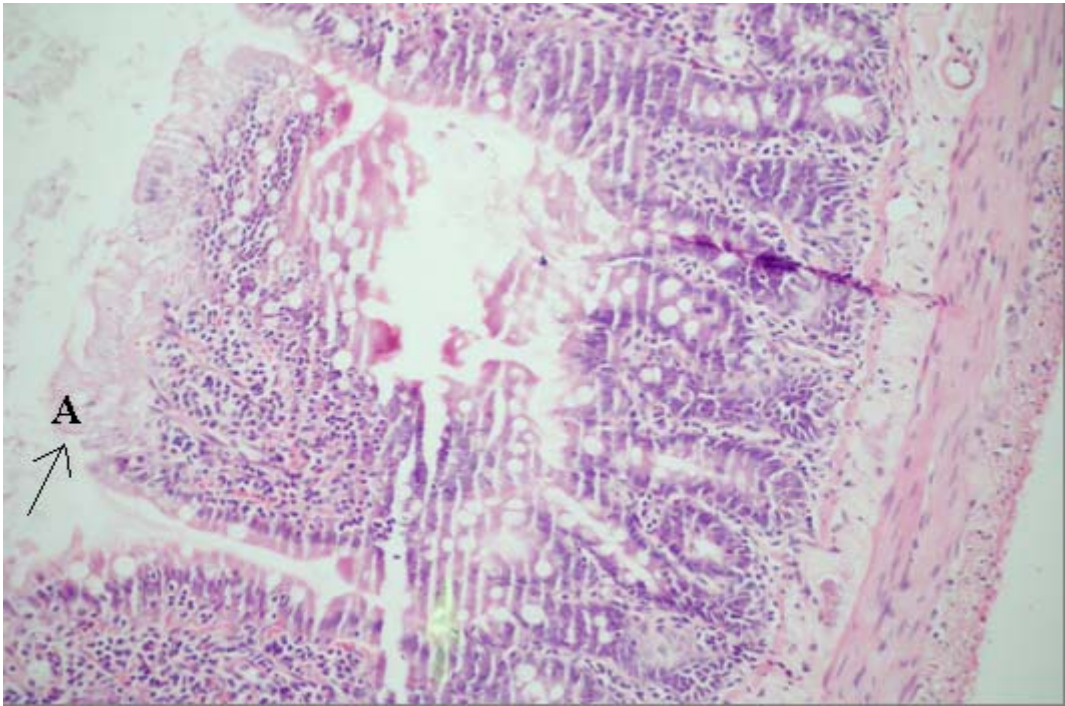


Resim 3. Kalıcı iskemi grubu deneklerde 12. saatte barsakların makroskopik görünümü

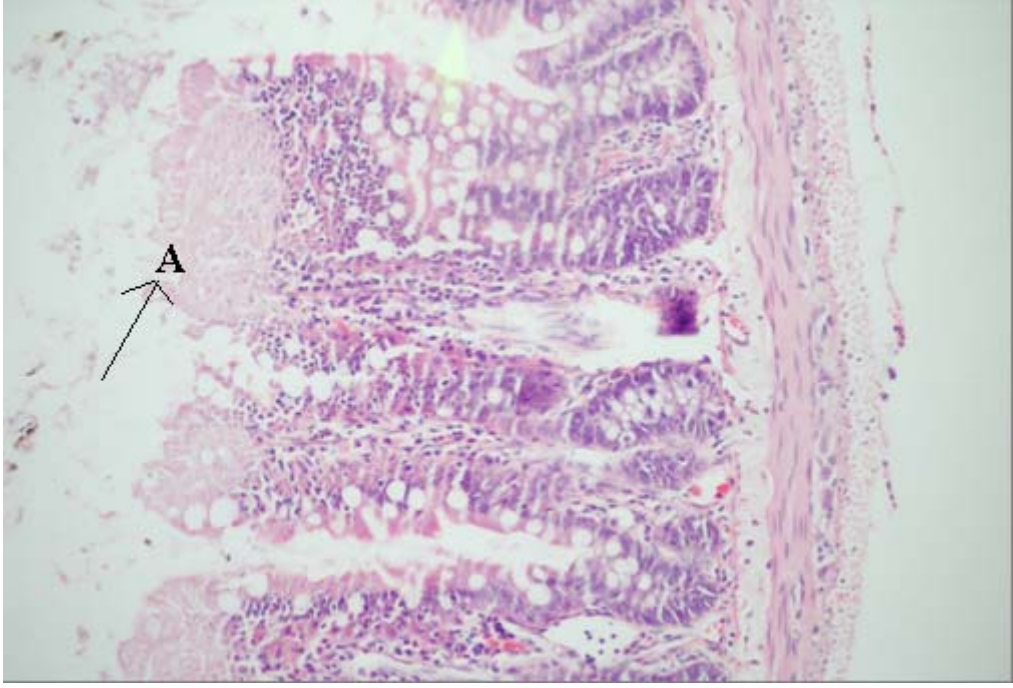
Grup 1’de üç ratta Grade 0, üç ratta Grade 1, bir ratta Grade 2 mukozal değişiklik saptandı (Resim 4,5). Grup 2’de bir ratta Grade 1, iki ratta Grade 2, üç ratta Grade 3, bir ratta Grade 4 mukozal değişiklik saptandı (Resim 6,7). Grup 3’te iki ratta Grade 3, üç ratta Grade 4, iki ratta Grade 5 mukozal değişiklik saptandı (Resim 8,9).



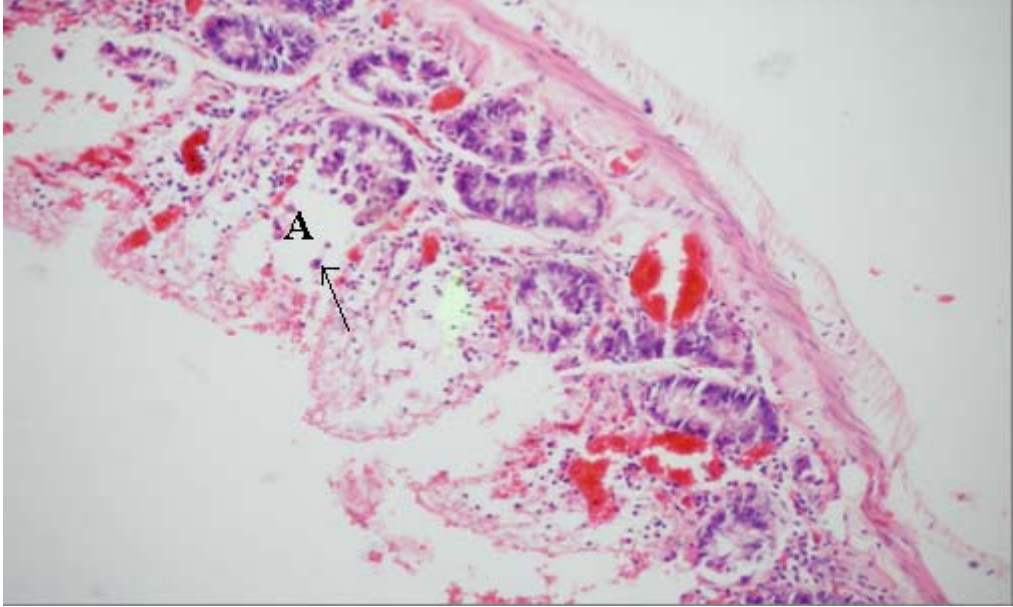
Resim 4. Kontrol grubu deneklerde intestinal mukozanın mikroskopik görünümü.
Normal mukoza (Grade 0) (H&E, x200)



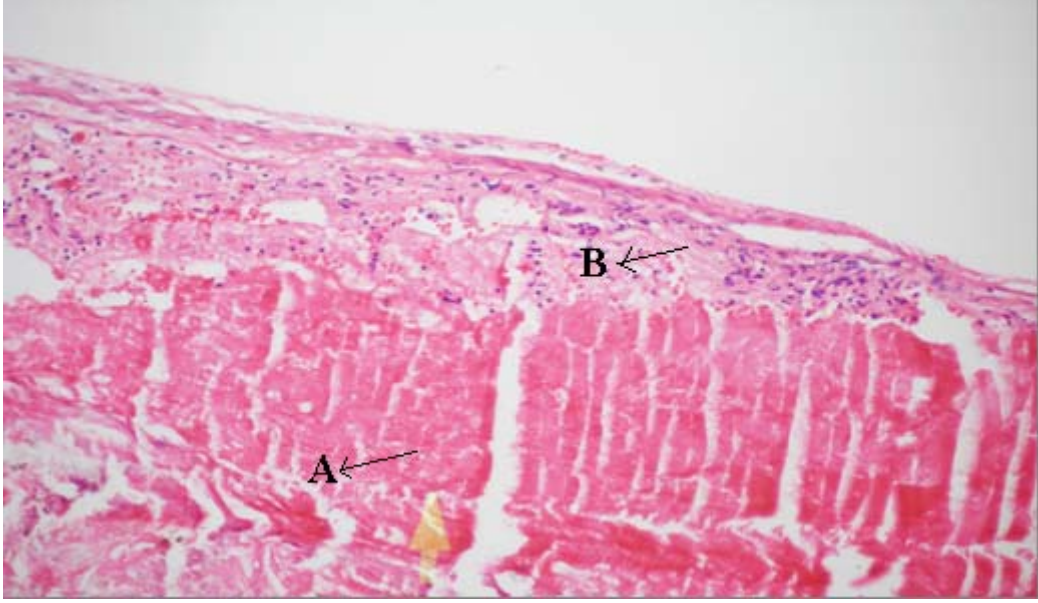
Resim 5. Kontrol grubu deneklerde intestinal mukozanın mikroskopik görünümü.
A: Villüs apeksinde yüzeyel epitelde hidropik dejenerasyon (Grade 1)
(H&E, x200)



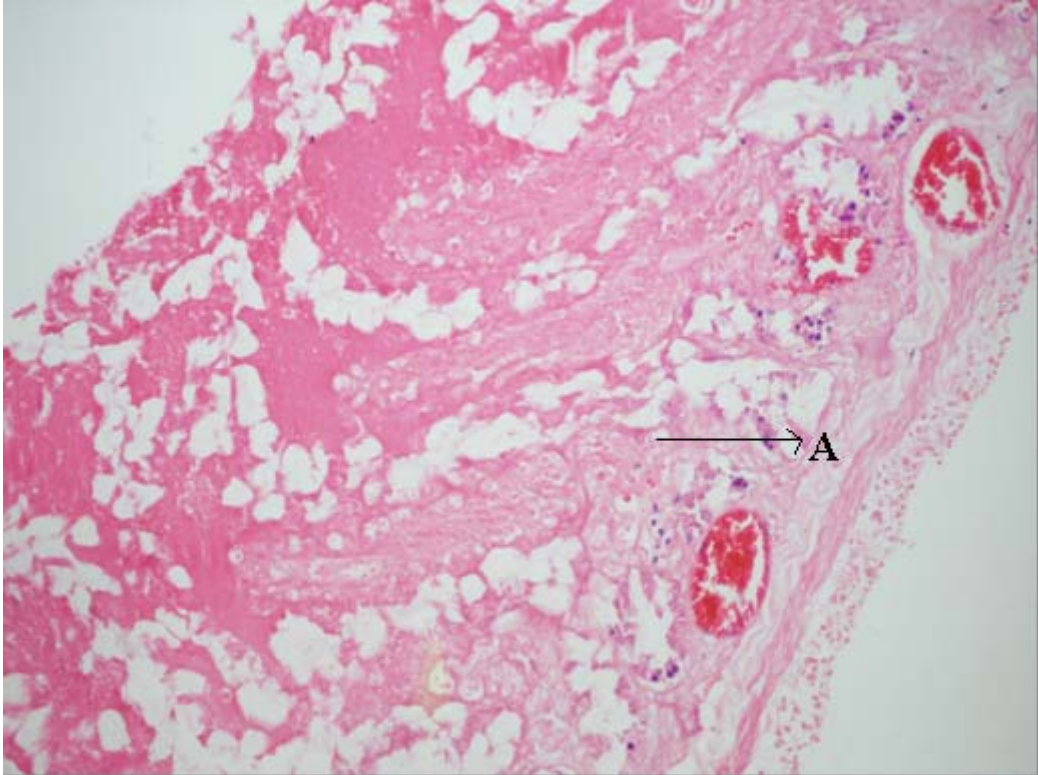
Resim 6. Geçici iskemi grubu deneklerde intestinal mukozanın mikroskopik görünümü. (Grade 2) (H&E, x200) **A:** Villüs apeksinde nekroz



Resim 7. Geçici iskemi grubu deneklerde intestinal mukozanın mikroskopik görünümü. (Grade 3), (H&E, x200) . **A:** Villüslarda masif nekroz



Resim 8. Kalıcı iskemi grubu deneklerde intestinal mukozanın mikroskopik görünümü. (Grade 4) (H&E, x200) . **A:** Villuslarda belirgin dejenerasyon
B: Tam kat mukozal nekroz



Resim 9. Kalıcı iskemi grubu deneklerde intestinal mukozanın mikroskopik görünümü (Grade 5), (H&E, x200). **A:** Transmural nekroz

Bu histopatolojik bulgu skorları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p=0.001$). (Tablo 2).

Gruplar	Ortalama	SD	p
Kontrol	1.71	0.75	
Geçici iskemi	3.57	0.97	
Kalıcı iskemi	5.00	0.81	0.001

Tablo 2. Gruplardaki histopatolojik bulgu skorlarının istatistiksel analiz tablosu

5. TARTIŞMA

AMİ ince barsağın, akut batına yol açan vasküler bir patolojisedir (1). Hastaneye akut karın ağrısı nedeniyle başvurup yatırılan hastaların %1–2'sini akut mezenterik iskemiler oluşturmaktadır.

AMİ'nin en sık sebebi SMA embolisidir. Embolinin kaynağı genel olarak aterosklerotik ve romatizmal kalp hastalıklarıdır. Geçirilmiş MI'a bağlı sol atrial ya da ventriküler trombüs, mitral stenoz, diğer kapak lezyonları, konjestif kalp yetmezliği ve AF en sık bilinen diğer nedenler olarak sıralanmaktadır (14,19).

AMİ mortalitesi %70'lere varan ölümcül bir hastalıktır (1,14). Mortalite oranının hala bu denli yüksek olmasının nedenlerinin başında barsaklarda doku ölümü oluşmadan önce tanının konulmasındaki güçlük ve gecikmedir.

Erken dönemde tanının konulmasının önemi nedeniyle bu amaca yardımcı olacak, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek laboratuvar testleri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Lökositoz, yüksek plazma D-dimer düzeyi, yüksek plazma D-laktat düzeyi, metabolik asidoz, yüksek CK ve amilaz düzeyi gibi hastaların başvuru anında var olabilecek laboratuvar anormallikleri saptanabilir ancak bu parametreler kesin tanı için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir.

Büyükbaşık ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 18 aylık süre içerisinde kliniğe başvuran, 14'ü oklüziv, 2'si non oklüziv olmak üzere 16 akut mezenterik iskemili hastasının lökosit düzeyleri retrospektif olarak incelenmiş; oklüziv mezenterik iskemili hastaların 12'sinde başvuru anında lökosit değerleri 10.000/mm³'ten yüksek, 2 hastada lökosit değerleri 10.000/mm³ 'ten düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca NOMİ saptanan iki hastanın ikisinde ise lökosit değerlerinin 10.000/mm³'ün

altında olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre lökosit değerlerinin AMİ erken tanısında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu kabul etmişlerdir. Ayrıca NOMİ'nin erken tanısında lökosit düzeylerini ölçmenin anlamlı olmadığı kanısına varmışlardır (82).

Plazma CK düzeyi yine birçok deneysel mezenter iskemi modelinde çalışılmıştır. Thompson JS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 saatlik SMA geçici ligasyonundan 8 saat sonra bakılan CK plazma düzeylerinin anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir (77). Büyükaşık ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların çoğunda CK ve CK-MB değerleri yüksek bulunmuştur (82).

D-dimer de akut mezenter iskeminin erken tanısında araştırılan parametrelerden biridir (69). Altınyollar ve ark. nın yaptığı deneysel çalışmada, mezenter iskemi oluşturulan ratlarda plazma D-dimer düzeyleri bakılmış ve sadece laparotomi yapılan ratlara göre mezenter iskemi oluşturulan ratlarda, plazma D-dimer düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca 7 saatlik iskemi sonrası plazma D-dimer düzeyleri, 30 dakikalık iskemi sonrasına göre daha yüksek saptanmıştır (69). Bu sonuçlara bakarak plazma D-dimer düzeylerinin AMİ'nin erken döneminde duyarlı bir belirteç olabileceğini düşünmüşler ve seviyesinin iskemi süresiyle doğru orantılı olduğu kanısına varmışlardır.

Plazma DAO'nun da akut mezenter iskeminin erken tanısında, yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olabilecek bir parametre olduğu bildirilmektedir (70,71).

DAO; histamin ve putresin gibi diaminlerin oksidatif deaminasyonunu sağlamaktadır. İnce barsak villüs hücrelerinde yüksek oranda bulunur. İnce barsaklarda oluşan iskemi, inflamasyon ve benzeri durumlarda kanda yükseldiği

birçok çalışmada gösterilse de, bunun karşıtını savunan birkaç çalışma da mevcuttur (70,72,77-79). Wollin ve ark. 1981 yılında ratlar üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada, bir saatlik mezenter iskemi sonrası plazma, intestinal lümen ve lenf nodlarından örnekler alıp DAO seviyelerine bakmış ve DAO'ın mezenterik iskeminin erken döneminde intestinal mukozada azaldığı; lümen, lenf nodlarında ve plazmada ise arttığını göstermişlerdir. İntestinal yüzey epitelinden mukozal hasar ve nekroz sonucunda deskuamasyona uğrayan hücrelerdeki DAO'ın lenf nodları vasıtasıyla plazmaya geçmesine bağlı serum ve lenf nodlarında DAO düzeyinin yükseldiği, mukozada ise azaldığını düşünmüş, lümendeki artışın ise dökülen hücreler sonucunda olduğu sonucuna varmışlardır (70). Jon S. Thompson ve arkadaşlarının 1990 yılında köpekler üzerinde yaptığı deneysel çalışmada ise, deneklerde hem geçici hem de kalıcı mezenterik iskemi oluşturulduktan sonra 2, 4, 8 ve 24. saatlerde plazma DAO seviyeleri bakılmış; hem kalıcı hem de geçici mezenterik iskemi sonrası DAO düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmediği bildirilmiştir (77). Yine Kusche J ve arkadaşlarının 1977 yılında köpekler üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada akut mezenter iskemi sonrası DAO aktivitesi ve histamin salınımının mezenterik iskemi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Deney sonunda histamin plazma düzeyi artışının mezenter iskemi üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmış fakat sham grubunda mezenterik iskemi sonrası DAO düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (78). Jon S. Thompson ve Kusche J'nin yaptıkları çalışmalar, Wollin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla akut mezenterik iskemi sonrası plazma DAO düzeyleri konusunda çelişmektedir. Fakat son yıllarda yapılan çoğu çalışmada intestinal mukozal hasar sonrası serum ve intestinal lümen DAO düzeylerinin yükseldiği ve mukozal DAO düzeylerinin ise azaldığı

bildirilmiştir (42,43). Qi-Quan Zhou ve ark. nın 2011’de yaptığı deneysel çalışmada uzun süreli açlık ve hipoksik ortamda kalan ratlarda bakteriyel translokasyon ve endotoksinlere bağlı oluşan intestinal hasar araştırılmış; 72 saat açlık ve 7000 metre yüksekliğine eşdeğer hipobarik hipoksiye maruz bırakılan ratlar kan ve doku örnekleri alınıp sakrifiye edilmiştir. Ratların plazma DAO, malonil dialdehit ve endotoksin düzeylerini anlamlı derecede yüksek, intestinal mukozada ise süperoksit dismutaz, DAO ve glutamin düzeylerini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Sonuç olarak hipobarik hipoksi ve açlığın intestinal mukozal hasarı, bakteriyel ve endotoksin translokasyonunu arttırdığını saptamış ve bu intestinal mukozal hasarın, intestinal mukozal DAO düzeylerini azalttığı ve plazma DAO düzeylerini ise yükselttiğini öngörmüşlerdir (42). Yan Zhang ve arkadaşları feniklidin hidrokloridin iskemi reperfüzyon hasarı sonrası etkilerini görmek için yaptıkları bir çalışmada, iskemi reperfüzyon hasarı sonrası plazma ve intestinal mukozal DAO düzeylerine bakmış ve iskemi reperfüzyon grup ve alt gruplarının hepsinde plazma DAO düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yükseldiğini gözlemlemişlerdir. İntestinal mukozada ise DAO düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır (43). Bu sonuçlara bakarak DAO düzeylerinin intestinal mukozal hasar sonucu intestinal mukozada azaldığı ve plazmada arttığını kabul etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda geçici ve kalıcı mezenterik iskemi oluşturulan gruplarda ölçülen plazma DAO değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yükseldiği saptandı. Ayrıca DAO değerlerinin 15 dakikalık geçici mezenterik iskemi ve 12 saatlik kalıcı mezenterik iskemi sonrası alınan plazma örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı saptandı ($p=0,0028$). İskemi süresi ile plazma DAO

düzeyindeki artışın doğru orantılı olduğu saptandı. Bu bulgulara göre AMİ'nin erken döneminde plazma DAO değerinin yararlı bir belirteç olabileceği düşünüldü.

Sitrülin ise çoğu enterositlerde glutamattan sentezlenen nonprotein bir aminoasittir (60). Böbrekte yıkılan bu aminoasitin böbrek yetmezliği gibi durumlarda plazma düzeyleri yükselir (60,62). Son yıllarda kısa barsak sendromlu hastalarda ve barsak transplantasyonunun erken red aşamasında plazma sitrülin düzeyinin düşmesinin önemli bir belirteç olabileceği bildirilmiş olup, bu konudaki popülerliği gittikçe artmaktadır (5,6,76). Sitrülinin ayrıca radyoterapi ve kemoterapi sonrası oluşan barsak toksisitesinin önemli belirteçlerinden birisi olduğu kabul edilmektedir (73,74). Herbers ve ark. nın yaptığı çalışmada allojenik ve otolog kan kök hücre nakli yapılan hastalara verilen yüksek doz kemoterapi sonrası intestinal mukozal bariyerin bozulduğu ve düşük plazma sitrülin değerlerinin bozulan mukozal bariyerin belirteçi olabileceği bildirilmiştir (73). Wedlake L ve ark. pelvik maligniteli hastaların 4–5 haftalık radyoterapi sonrası oluşan intestinal mukozal hasarını değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, işlem öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinde sitrülin değerlerini karşılaştırmış ve sonuç olarak radyoterapi sonrası hastaların plazma sitrülin düzeylerinde anlamlı düzeyde düşme görmüşlerdir (74). Bu nedenle uzun süreli radyoterapi sonrası oluşabilecek gastrointestinal toksisiteyi önlemek amacıyla plazma sitrülin değerlerinin anlamlı bir belirteç olabileceğini savunmuşlardır. Pan L ve ark. da intestinal yağ asidi bağlayıcı globulin (I-FABP), CRP ve sitrülinin akut pankreatitli hastalarda oluşan barsak disfonksiyonundaki değişiklikleri ile ilgili yaptıkları çalışmada, 32 akut pankreatitli hastanın kanlarını başvuru anında, pankreatitin 7. gününde ve enteral nütrisyon sonrası 3. günde almışlar ve kanda I-FABP, CRP ve sitrülin çalışmışlardır. Sonuç olarak tüm

hastaların barsak disfonksiyon skorlarının yükseldiğini, CRP değerlerinin atağın şiddetine paralel olarak arttığını gözlemlemiş, sitrülünün ise barsak disfonksiyonu arttıkça plazma düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir (75). Piton G ve arkadaşları ise yoğun bakımdaki kritik hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların %44'ünde düşük plazma sitrülün değerleri saptamışlar ve uzun süre oral alamayan hastalarda, multiorgan yetmezliği sürecinde gelişen akut intestinal hasar neticesinde enterosit harabiyetiyle orantılı olarak plazma sitrülün düzeyinin azaldığı tezini öne sürmüşlerdir (5). Yazarlar sitrülün'in fonksiyonel enterosit kütlelerinin çok hassas bir belirteci olabileceğini bildirmiş olup enterosit kütlelerinde:

1. İnce barsak iskemileri (Şok durumları, hipoksemi, okluziv mezenterik iskemiler)
2. İnce barsak toksisitesi ve enterosit hasarı (Kemoterapi, radyoterapi)
3. İmmün nedenlerle enterosit destrüksiyonu (Graft Versus Host hastalığı ve ince barsağın transplantasyonundan sonraki rejeksiyon durumu) gibi 3 ana nedenle azalma olabileceğini ileri sürmüşlerdir (5).

Gondolesi G ve arkadaşları intestinal transplant yapılmış hastalarda doku reddini erken safhada belirlemek amacıyla sitrülün ile ilgili çalışma yapmış ve transplant sonrası kan ve endoskopi yardımıyla bu hastalardan biopsi örnekleri almışlardır. Hastalardan alınan örnekler sonucunda rejeksiyon saptanan hastalarda plazma sitrülün değerlerinin rejeksiyon olmayanlara göre daha düşük olduğunu saptamış ve bu nedenle barsak transplantı yapılan hastalarda doku reddinin erken aşamasında sitrülünün anlamlı bir belirteç olabileceği kanısına varmışlardır (6). Jianfeng G ve ark. ise kısa barsak sendromlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada remnant barsakların fonksiyonel değerlendirilmesinde plazma sitrülün düzeylerinin değişimini araştırmış ve sağlıklı bireylere göre plazma sitrülün düzeylerinin kısa

barsak sendromlu hastalarda daha düşük olduğunu saptamışlardır. Ayrıca rekombinant büyüme hormonu, nütrisyonel destek, glutamin ve fiber diyetinden oluşan rehabilitasyon ile kısa barsak sendromlu hastaların plazma sitrülün düzeylerinin rehabilitasyon öncesine göre anlamlı düzeyde arttığını saptayarak, plazma sitrülün değerlerinin barsak uzunluğu ve yüzey alanı ile doğru orantılı olarak arttığı tezini öne sürmüşlerdir (76).

Bu çalışmalar sonunda plazma sitrülün değerlerinin akut intestinal hasarın erken dönemde önemli bir belirteç olarak kullanılabilmesi öngörülmüştür. Ancak yaptığımız araştırmada AMİ'de sitrülünün plazma düzeyleri ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Bizim çalışmamızda hem geçici intestinal iskemi hem de kalıcı intestinal iskemi oluşturulan ratlarda bakılan plazma sitrülün değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Ayrıca geçici ve kalıcı iskemi oluşturulan gruplar karşılaştırıldığında iskemi süresiyle doğru orantılı olarak kalıcı iskemi grubunda plazma sitrülün değerlerindeki azalmanın daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu farkta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum iskeminin devamında plazma sitrülün değerlerinin düşmeye devam ettiğini ve plazma sitrülün değeri ile intestinal hasar arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

CRP bir akut faz reaktanıdır. İskemi ve inflamasyon gibi durumlarda vücutta en erken yükselen laboratuvar testlerinden biri olduğundan akut mezenterik iskemi durumunda yararlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. El-Awady ve ark. nın yaptıkları çalışmada intestinal obstrüksiyonlu ratlarda CRP düzeyleri araştırılmış ve basit intestinal obstrüksiyon ve strangulasyona uğratılan ratlarda plazma CRP düzey değişiklikleri bakılmıştır. Plazma CRP düzeylerinin, kontrol grubuna göre hem basit

obstrüksiyona uğratılmış grupta hem de strangüle grupta artmış olduğu görülmüştür (80). Çevikel ve ark. da mezenter iskemi oluşturulan ratlarda CRP düzeylerini araştırmış, basit iskemi ve strangulasyona uğratılan ratlarda plazma CRP düzey değişikliklerini incelemişlerdir. Plazma CRP düzeylerinin, kontrol grubuna göre hem basit iskemi grubunda hem de strangulasyona uğratılmış grupta anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (81). Bu çalışmalar dışında Pan L ve ark. nın yaptıkları çalışmada da akut pankreatit sonrası oluşan barsak disfonksiyonunda plazma CRP düzeylerinin arttığı vurgulanmıştır (75). Bu çalışmalar ışığında plazma CRP düzeylerinin akut mezenterik iskemili hastalarda anlamlı bir belirteç olabileceği öngörülmüştür.

Ancak çalışmamızda ilk 12 saatte CRP düzeyinin hiçbir grupta artmadığı saptandı. El-Awady ve ark. nın yaptıkları çalışmada (80) intestinal obstrüksiyonlu hastalarda plazma CRP düzeyleri 24 saat sonunda, Çevikel ve ark. nın yaptıkları çalışmada (81) ise 28 saat sonunda çalışılmış ve AMİ sonrası CRP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise 12 saat sonunda plazma CRP düzeyleri ölçülmüş ve anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. CRP düzeylerinin inflamasyonu takiben 6–12 saatte yükselmeye başlaması ancak 24–48 saatte pik yapması nedeniyle, çalışma sonuçlarımıza göre akut mezenter iskeminin erken döneminde CRP düzeylerinde değişiklik oluşturmayabileceği kanısına vardık. İskeminin 24–48. saatlerinde daha anlamlı CRP düzeyleri bulunabilirdi fakat amacımız erken dönem iskemideki değişiklikleri saptamaktı. Ayrıca çalışmamızda yüksek duyarlılıktaki insan CRP kitleri kullanılmıştır. Daha düşük düzeylerdeki değişiklikleri saptayabilen rat araştırma kitleri de vardır. Bu kitler CRP değerlerindeki daha hassas değişiklikleri saptayabilmektedir. Hem bu

kitlerin maliyetinin yüksek olması hem de benzer çalışmaların da yüksek duyarlılıktaki insan CRP kitleri ile yapılmış ve pozitif sonuçlar elde etmiş olması nedeniyle bu rat araştırma kitleri kullanılmamıştır.

6. SONUÇ

AMİ akut karına yol açan, çoğunlukla mortal seyreden vasküler bir patolojidir. AMİ'de mortalite oranları klinik ve radyolojik ilerlemelere rağmen 70 yıl önceki oranlarla aynıdır. Tedavi için en etkili yöntem erken teşhis olup belirsiz semptomlar, laboratuvar testlerin sınırlı olması ve çoğunlukla kardiyak riskli hastalar teşhis ve tedaviyi geciktirmektedir. Sonuca etki eden en önemli faktör iskemi süresidir. AMİ'den şüphelenildiğinde çok hızlı tanı konulmalıdır. Birçok laboratuvar testi yıllarca araştırılmasına rağmen henüz kanıtlanmış yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip bir belirteç tespit edilememiştir..

Bu çalışmanın sonucunda DAO ve sitrülünin kolay, hızlı ve serumda çalışılan önemli belirteçler olduğu görüldü. İnce barsak hasarına çok duyarlı ve spesifik olmaları önemlerini daha da arttırmıştır. AMİ'de DAO seviyelerinde kontrol grubuna göre kalıcı ve geçici iskemi gruplarında anlamlı bir yükselme olduğu, sitrülün seviyelerinde ise azalma olduğu görüldü. Bu parametrelerin AMİ'nin erken dönemindeki değişiklikleri önemli olup, önümüzdeki zamanlarda klinik kullanımlarının artabileceğini düşünmekteyiz.

Plazma CRP düzeylerinde ise erken dönem iskemide anlamlı bir değişiklik olmamaktadır.

Hem AMİ'de plazma DAO düzeyleri ile ilgili eski çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar olması, hem de AMİ'de plazma sitrülün düzeyi ile ilgili yeterli çalışma olmaması nedeniyle bu konuda ortak ve kesin bir kanı oluşması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Menon NJ, Amin AM, Mohammed A, Hamilton G: Acute mesenteric ischaemia. *Acta Chir Belg* 2005;105:344–54.
2. Yasuhara H: Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005;35:185–95
3. Thompson JS, Burnett DA, Markin RS, Vaughan WP. Intestinal mucosa diamine oxidase activity reflects intestinal involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* 1988; 83:756–60.
- 4- D'Agostino L, Daniele B, Pignata S, Barone MV, Ciacci C, Sollazzo R, Mazzacca G. Postheparin plasma diamine oxidase increases in patients with coeliac disease during gluten free diet. *Gut*. 1987;28:131–34.
5. Piton G, Manzon C, Cypriani B, Carbonnel F, Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med*. 2011;37:911–17.
6. Gondolesi G, Fishbein T, Chehade M, Tschernia A, Magid M, Kaufman S, Raymond K, Sansaricq C, LeLeiko N. Serum citrulline is a potential marker for rejection of intestinal allografts. *Transplant Proc*. 2002;34: 918–20
7. Martinez JP, Hogan GJ: Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am* 2004;22:909–28.
8. Schwartz LB, Gewertz BL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:275–89
9. Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:275–88

10. 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
11. Bakal CW, Sprayregen S, Wolf EL. Radiology in intestinal ischemia: angiographic diagnosis and management. *Surg Clin North Am* 1992;72:125–41
12. Gürbüz AK. İskemik barsak hastalıkları 2007 [http://www. endoskopist.org.images /muayenehane. jpg](http://www.endoskopist.org/images/muayenehane.jpg)
13. Çimen A. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1994,25–37.
14. Dilege S. Mezenter Damar Hastalıkları. Kalaycı G (Editör). Genel Cerrahi. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002:883–93.
15. Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek İ. Temel Cerrahi. Ankara Güneş Kitabevi; 2004;1499–502
16. Kachlik D, Baca V. Macroscopic and microscopic intermesenteric communications. *Biomed Pap. Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006;150:121–30
17. McBride KD, Gaines PA. Thrombolysis of a partially occluding superior mesenteric artery thromboembolus by infusion of streptokinase. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17:164–6.
18. Grothues F, Bektas H, Klampnauer J. Surgical therapy of acut mesenteric ischemia. *Langenbecks Arch Chir* 1996;381:275–82.
19. Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G (Editörler). Temel İç Hastalıkları 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004:1018–23

20. Cameron John L. (Çeviri: S. Ergüney, Y. Çiçek). Güncel Cerrahi Tedavi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2001:151–54
21. American Gastroenterology Association. Technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000;118:954–68
22. Schoots IG, Levi MM, Reekers JA, Lameris JS, Van Gulik TM. Thrombolytic therapy for acute superior mesenteric artery occlusion. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:317–29
23. Luther B, Moussazadeh K, Müller BT, Franke C, Harms JM, Ernst S, et al. The acute mesenteric ischemia-not understood or incurable. *Zentralbl Chir Duesseldorf* 2002;127:674–84
24. Schrock TR. Acute vascular lesions of the small intestine & mesentery. Way Lawrence W (Ed.). *Surgical diagnosis & treatment*. 9th ed. California Appleton&Lange; 1991:626–9
25. Kaley RN, Sammartan RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1992;72:157–82
26. 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; 1994:1495–504
27. Bassiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:319
28. Kristen M. Glenister and Charlie F. Corke. Infarcted Intestine: A Diagnostic Void. *ANZ J. Surg.* 2004;74: 260–65
29. Sabiston David C. (Çeviri: A. Kazancıgil). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güven Kitabevi; 1979:244–54

30. Corman G, Marvin L, Allison Stephen I, Kuehne Jonathan P. (Çeviri: Ö. Alabaz). Kolon ve Rektal Cerrahi El Kitabı. Adana: Nobel tıp Kitabevleri; 2004:687–90
31. Danse EM, van Beers, Gaoffetta P, et al. Acute intestinal ischemia due to occlusion of the superior mesenteric artery: Detection with Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1996;15:323–26
32. McKelvie PA, Rode J. Autopsy rate and a clinicopathological audit in an Australian metropolitan hospital- cause for concern? *Med. J.* 1992;156:456–62
33. Shelton AA, Schrock TR, Welton ML. Small intestine. Way LW (Ed). *Surgical diagnosis & treatment*. 11th ed. New York, NW: Lange Medical Books/McGraw Hill, 2003:674–704
34. Haglund U, Bulkley GB, Granger DN. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. *Acta Chir Scand* 1987;153:321–24
35. Shackelford RT, Zuidema GD. *Surgery of the alimentary tract* (2nd ed). W.B. Saunders Company, New York 1995, pp. 20
36. Whitehead R. The pathology of ischemia of the intestines. *Pathol Annu* 1976;11:1–52
37. 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;123:230–34
38. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000;118:954–68
39. Wiesner W, Khurana B, Ji H, et al. CT of acute bowel ischemia. *Radiology* 2003;226:635–50

40. Valji K. Vascular _nterventional Radiology mesenteric arteries (1th ed.) W.B. Saunders Company, California 1999, pp.182–203
41. Bailey RW, Bulkley GB, Hamilton SR, et al. Protection of the small intestine from nonocclusive mesenteric ischemic injury due to cardiogenic shock. *Am J Surg* 1987;153:108–16
42. Zhou QQ, Yang DZ, Luo YJ, Li SZ, Liu FY, Wang GS. Over-starvation aggravates intestinal injury and promotes bacterial and endotoxin translocation under high-altitude hypoxic environment. *World J Gastroenterol.* 2011 28;17:1584–93.
43. Zhang Y, Leng YF, Xue X, Zhang Y, Wang T, Kang YQ. Effects of penehyclidine hydrochloride in small intestinal damage caused by limb ischemia-reperfusion. *World J Gastroenterol.* 2011 14;17:254–9.
44. Badiola CM, Scoppetta DJ. Rapid revascularization of an embolic superior mesenteric artery occlusion using pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis with urokinase. *AJR* 1997;169:55–7
45. Marston A. Acute intestinal ischemia. In: *Gastrointestinal Emergencies*. London: WB Saunders 1992;42–160
46. Kanda T, Fujii H, Tani T et al. Intestinal fatty acid binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology* 1996;110: 339–43
47. May LD, Berenson MM. Value of serum inorganic phosphate in the diagnosis of ischemic bowel disease. *Am J Surg.* 1983; 146: 266–8
48. Nault I, Lauzon C. Gas in the portomesenteric vessels from nonocclusive ischemic bowel disease. *CMAJ* 2007;176–8.

49. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, et al. Necrotizing Enterocolitis: Assessment of Bowel Viability with Color Doppler US. *Radiology* 2005;235:587–94
50. Bowersox JC, Zwolak RM, Walsh DB, et al. Duplex ultrasonography in the diagnosis of celiac and mesenteric artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1991;14:780
51. Klein HM, Lensing R, Klosterhalfen B, et al. Diagnostic imaging of mesenteric infarction. *Radiology* 1995;197:79
52. Ha HK, Rha SE, Kim AY, Auh YH. CT and MR diagnoses of intestinal ischemia. *Semin Ultrasound CT MR* Seoul 2000;21: 40–55
53. 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
54. Lauenstein TC, Ajaj W, Narin B, Göhde SC, Kröger K, Debatin JF. MR imaging of apparent small-bowel perfusion for diagnosing mesenteric ischemia: feasibility study. *Radiology*. 2005;234:569–75
55. Ogihara S, Yamamura S, Tomono H, Iwabuchi H, Ebihara T, Minagawa Y, et al. Superior mesenteric arterial embolism: Treatment by trans-catheter thromboaspiration. *J Gastroenterol* 2003;38:272–7
56. Simo G, Echenaguisia AJ, Camunez F, Turegano F, Cabrera A, Urbano J. Superior mesenteric arterial embolism: Local fibrinolytic treatment with urokinase. *Radiology* 1997; 204:775–9
57. Doğtaş A, Solak O, Topçu Ö, Duman M. Akut süperiyör mezenterik arter tromboembolisinde selektif intraarteriyel trombolitik tedavi. *C. Ü. Tıp Fak Derg.* 2005;27: 79–82

58. Özgüneş H, Atasayar S. Aminoguanidin ve Hastalıklardaki Önemi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29:976–86
59. Bragg LE, Thompson JS, West WW. Intestinal diamine oxidase levels reflect ischemic injury. J Surg Res 1991; 50: 228- 233
60. Curis E, Nicolis I, Moinard C, Osowska S, Zerrouk N, Benazeth S, Cynober L (2005) Almost all about citrulline in mammals. Amino Acids 29:177–205
61. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. Gastroenterology. 2000; 119:1496–505.
62. Tizianello A, De Ferrari G, Garibotto G, Gurreri G, Robaudo C (1980) Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. J Clin Invest 65:1162–1173
63. Crenn P, Vahedi K, Lavergne-Slove A, Cynober L, Matuchansky C, Messing B. Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. Gastroenterology. 2003; 124:1210–19
64. Lutgens LC, Deutz NE, Gueulette J, Cleutjens JP, Berger MP, Wouters BG, von Meyenfeldt MF, Lambin P. Citrulline: a physiologic marker enabling quantitation and monitoring of epithelial radiation-induced small bowel damage. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 15;57:1067–74
65. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W. Hypoxia causes ischemic bowel necrosis in rats: the role of platelet-activating factor (PAF-acether). Gastroenterology. 1990 99:979–86.
66. Herbert GS, Steele SR: Acute and chronic mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 2007; 87: 1115–1134

67. Mamode N, Pickford I, Leiberman P: Failure to improve outcome in acute mesenteric ischaemia: seven-year review. *Eur J Surg* 1999; 165: 203–8.
68. Agaoglu N, Türkyilmaz S, Ozlü C, Arslan MK, Colak E. Significance of antithrombin III, Protein C and Protein S in acute mesenteric ischemia patients. *Acta Chir Belg.* 2004;104:184–6.
69. Altinyollar H, Boyabatli M, Berberoglu U. D-dimer as a marker for early diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Thromb Res.*2006;117:463–7
70. Wollin A, Navert H, Bounous G. Effect of intestinal ischemia on diamine oxidase activity in rat intestinal tissue and blood. *Gastroenterology.* 1981;80:349–55.
71. Kusche J, Lorenz W, Stahlknecht CD, Richter H, Hesterberg R, Schmal A, Hinterlang E, Weber D, Ohmann C. Intestinal diamine oxidase and histamine release in rabbit mesenteric ischemia. *Gastroenterology.* 1981;80: 980–7
72. Kusche J, Richter H, Schmidt J, Hesterberg R, Specht C, Lorenz W. Intestinal diamine oxidase: isolation, substrate specificity and pathophysiological significance. *Agents Actions.* 1973; 3:182–3.
73. Herbers AH, Feuth T, Donnelly JP, Blijlevens NM (2010) Citrulline-based assessment score: first choice for measuring and monitoring intestinal failure after high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 21:1706–11
74. Wedlake L, McGough C, Hackett C, Thomas K, Blake P, Harrington K, Tait D, Khoo V, Dearnaley D, Andreyev HJ (2008) Can biological markers act as non-invasive, sensitive indicators of radiation-induced effects in the gastrointestinal mucosa? *Aliment Pharmacol Ther* 27:980–987

75. Pan L, Wang X, Li W, Li N, Li J. The intestinal fatty acid binding protein diagnosing gut dysfunction in acute pancreatitis: a pilot study. *Pancreas* 2010;39:633–8
76. Jianfeng G, Weiming Z, Ning L, Fangnan L, Li T, Nan L, Jieshou L. Serum citrulline is a simple quantitative marker for small intestinal enterocytes mass and absorption function in short bowel patients. *J Surg Res.* 2005;127:177–82.
77. J S Thompson, L E Bragg, W W West. Serum enzyme levels during intestinal ischemia. *Ann Surg.* 1990; 211: 369–373.
78. Kusche J, Stahlknecht CD, Lorenz W, Reichert G, Richter H. Diamine oxidase activity and histamine release in dogs following acute mesenteric artery occlusion. *Agents Actions.* 1977;7:81–4.
79. Fujiskai J, Fujimoto K, Oohara A, Sakata T, Hirano M, Ohyama T, Iwakiri R, Yamaguchi M. Roles of histamine and diamine oxidase in mucosa of rat small intestine after ischemia reperfusion. *Dig Dis Sci.* 1993;38:1195–200.
80. El-Awady SI, El-Nagar M, El-Dakar M, Ragab M, Elnady G. Bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model. C-reactive protein reliability? *Acta Cir Bras.* 2009;24:98–106.
81. Çevikel MH, Ozgün H, Boylu S, Demirkıran AE, Aydın N, Sarı C, Erkus M. C-reactive protein may be a marker of bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. *ANZ J Surg.* 2004; 74:900–4.
82. Büyükaşık O, Hasdemir O, Şengül N, Kahramansoy N, Yılmaz EE, Çöl C, Erkol MH. Mezenterik iskemilerin tanısında seromüsküler enzimlerin, lökosit sayısının ve doppler ultrasonografinin yeri. *AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fak. Dergisi* 2011;1:1–5

83. Burtis AC, Ashwood RE, Bruns ED. Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic 2006;4:555–56