



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA İNTESTİNAL İSKEMİ VE İSKEMİ/ REPERFÜZYON
HASARINDA ISI ŞOK PROTEİN 32 CEVABI

Dr. Mehmet Sait BERHUNİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA İNTESTİNAL İSKEMİ VE İSKEMİ/ REPERFÜZYON
HASARINDA ISI ŞOK PROTEİN 32 CEVABI

Dr. Mehmet Sait BERHUNİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Tuncay YILMAZLAR

BURSA - 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Mezenter İskemi.....	2
Isı Şok Proteinleri.....	9
Gereç ve Yöntem.....	12
Bulgular.....	17
Tartışma ve Sonuç.....	22
Kaynaklar.....	25
Teşekkür.....	29
Özgeçmiş.....	30

ÖZET

Bu çalışmada, mezenter iskemi oluşturulan sıçanlarda 24 saatlik iskemi ve iskemi/reperfüzyona kan ve ince bağırsak dokusundaki ısı şok proteini 32 (I.Ş.P. 32) cevabı araştırılmıştır.

Çalışmada 30 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta on sıçan olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Grup 1: kontrol, Grup 2: iskemi-reperfüzyon ve Grup 3: iskemi grubu olarak belirlendi. Grup 1'de laparotomi sonrası mezenterik arter kökü ortaya kondu ve sonrasında 000 ipekler sadece karın duvarlarından geçilerek dışarı alındı. Grup 2'de iskemi oluşturmak amacıyla laparotomi sonrası mezenterik köke 000 ipekle fiyonk düğüm atılarak oklüzyon uygulandı, bir saat sonra fiyonk düğümün karın duvarının iki tarafından çıkan uçları çekilerek reperfüzyon sağlandı. Grup 3'te ise laparotomi sonrası mezenterik köke 000 ipeklerle düğümler kondu ve ipler karın duvarından dışarı alındı ve 24 saatlik iskemi oluşturuldu. Tüm sıçanlardan 24 saatin sonunda I.Ş.P. 32 çalışılmak üzere kan ve bağırsak doku örnekleri alındı ve sıçanlar kardiyak delme yöntemiyle sakrifiye edildi. Sıçanların ince bağırsak dokuları ve kan örneklerinde HO-1 (Rat) StressXpress ELISA Kit (Stressgen Technologies, Assay Design Inc, Ann Arbor, USA) kullanılarak I.Ş.P. 32 ölçümü yapıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında nonparametrik testler kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edildi.

İskemi ve iskemi/reperfüzyon gruplarında ortanca doku I.Ş.P. 32 düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$). İskemi ve iskemi/reperfüzyon grupları arasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p=0,093$). İskemi ve iskemi/reperfüzyon gruplarında ortanca kan I.Ş.P. 32 düzeyleri ile kontrol grubu ortanca kan I.Ş.P. 32 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,064$).

Sonuç olarak, sıçanlarda iskemi suresi 24 saate çıksa bile iskemi ve 1 saatlik iskemi/reperfüzyon sonrası dokularda artmış olarak saptanan I.ř.P. 32'nin bu artışının sistemik dolaşıma yansımadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Mezenter iskemi, ısı şok proteini, rat.

SUMMARY

The Heat Shock Protein 32 Response to Intestinal Ischemia and Ischemia/Reperfüzyon Injury

The aim of this study was to clarify the small intestine tissue and blood heat shock protein (H.S.P.) 32 response to intestinal ischemia for 24 hours and ischemia/reperfusion injury in rats.

Thirty Wistar Albino female rats, divided into 3 groups, ten rats in each group, as control group (C.G.), ischemia group (I.G.) and ischemia/reperfusion group (R.G.). In Control Group following laparotomy superior mesenteric vascular bundles (S.M.B.) of the rats were prepared. A silk suture was placed around the S.M.B.'s and then the two free ends of the sutures were taken out from the abdominal wall. In Ischemia Group, a permanent knot was placed on the S.M.B to develop an ischemia for 24 hours. In Ischemia/Reperfusion Group, a slip knot was placed on The S.M.B to create an occlusion for one hour and then the knot was untied. Relaparotomy was performed to all the rats after 24 hours. The blood and small intestine tissue samples were taken from all of the rats. All rats were sacrificed by cardiac puncture. HO-1 (Rat) StressXpress ELISA Kit (Stressgen Technologies, Assay Designs Inc, Ann Arbor, USA) was used to measure HSP 32 in intestinal tissue and systemic blood samples. Quantitative variables were compared by using non-parametric tests. $P < 0,05$ was considered to be significant.

The median H.S.P. 32 tissue levels were significantly increased in I.G. and R.G. compared to the C.G. ($p=0,001$). However, there was no difference in tissue H.S.P. 32 levels between I.G. and R.G. ($p=0,093$). The median blood H.S.P. 32 levels showed no difference between the IG/RG and the CG groups ($p=0,064$).

As a conclusion, the tissue H.S.P. 32 levels increased similarly following a 24-hour intestinal ischemia and 1 hour ischemia/reperfusion in rats; however, this increase H.S.P. 32 levels in tissue did not reflect to the systemic circulation.

Key words: Mesenteric ischemia, heat shock protein 32, rat.

GİRİŞ

Mezenter iskemi klinik olarak yaşlılarda görülen, ince bağırsakların tamamını ve çıkan kolonun önemli bir kısmını besleyen superior mezenterik arterin tıkanmasıyla ortaya çıkan, ilgili barsak anslarının iskemi ve nekrozuyla seyreden, %56-93 gibi yüksek mortalite oranına sahip ciddi bir hastalıktır (1). Yüksek mortalitenin en önemli sebebi tanıdaki gecikmedir. Erken tanıda en önemli yardımcı yöntem mezenterik anjiografidir. Ancak bu işlem ulaşılması zor, yüksek maliyetler gerektiren ve uygulaması kolay olmayan bir yöntemdir. Prognozun kötü olması sadece tanının geç konmasına bağlı olmayıp, barsak iskemisinin lokal ve sistemik etkilerinin yanı sıra yandaş hastalıklardan da kaynaklanmaktadır. Mezenter iskemi tüm gastrointestinal hastalıkların %1-2'sini oluşturmakla beraber insidansı belirgin olarak artmaktadır (2, 3).

Mezenter kan akımı azalmaya başladığında bu olaydan ilk ve en ciddi şekilde etkilenen, intestinal mukoza epitel hücreleridir ve bu hücrelerde İsi Şok Protein (I.Ş.P.) miktarında belirgin bir artış görülür (4). I.Ş.P.'leri, molekül ağırlıkları 100 kDa'dan daha az olan ve iskemi dışında ısı ve toksik etmenlerle de açığa çıkabilen moleküllerdir (5). Sistemik dolaşıma geçerler ve laboratuvar ortamlarında ölçümleri yapılabilir (4, 6). I.Ş.P.'lerinin reperfüzyon hasarına cevap olarak ortaya çıkabileceği de yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (7).

İskemiye maruz kalan intestinal mukoza epiteli bütünlüğünü yitirerek lümene dökülür. Mueller ve ark. renal iskemi oluşturdukları deneklerde idrara dökülen epitel hücrelerinden açığa çıkan I.Ş.P.'lerini ölçebilmişlerdir (8). Bu nedenle mezenter iskemi olgularında da lümene dökülen epitelyum hücrelerinden açığa çıkabilecek I.Ş.P. ölçülerek mezenter iskemisinin süresi ve yaygınlığı hakkında fikir sahibi olunabilir, veya mezenter iskemi şüphesi bulunan hastalardan alınan kan örneklerinde I.Ş.P. ölçümü yapılarak tanıda yardımcı bir yöntem geliştirilebilir. Bu şekilde mezenter iskemisinin erken dönemde tanısı konabilir ya da anjiyografi yapılacak ve bundan fayda görecektir hastaların belirlenmesi daha spesifik bir hale getirilip aynı zamanda gereksiz

anjiografi gibi işlemlerin önüne geçilmiş olunabilir. Bu durum gerek hasta sağlığı gerekse de maliyetlerin aşağı çekilmesi açısından önem arz etmektedir.

Diğer adı I.Ş.P. 32 olan heme oksijenaz (HO), heme'nin biliverdin, karbon monoksit ve demire yıkılmasını sağlayan antioksidan bir enzim kompleksidir (6, 7, 9-11). I.Ş.P. 32'nin dokularda iskemi sonrası arttığına dair bilgi vardı, ancak reperfüzyondan nasıl etkilendiği açık değildir (7).

Mezenter İskemi

Superior mezenterik arter (S.M.A.) abdominal aortadan çölyak turunkusun 1-1,5 cm inferiorundan çıkar. S.M.A.'nın ana dalları orta kolik arter, sağ kolik arter, ileokolik arter, ileal ve jejunal dallarla beraber inferior pankreatikoduodenal arterlerdir. Mezenterik damarların kendi içerisindeki yaygın kollateral ağ nedeniyle intestinal beslenme ancak, ana arterlerin orjinden oklüzyonu veya kritik öneme sahip olan arterlerin 2-3 tanesinde birden oklüzyon gelişmesi halinde klinik tablo ortaya çıkar. İnférieur mezenterik arter sol kolonun beslenmesinden sorumludur. Sol kolik ve sigmoidal dalları vardır.

İnférieur pankreatikoduodenal arter S.M.A.'nın ilk dalı olup anterior ve posterior olmak üzere iki dala ayrılır. Bu dallar superior pankreatikoduodenal arter aracılığıyla çölyak arter ile ilişkili olup bu iki arter arasındaki temel yan dal grubu, gastroduodenal veya pankreatikoduodenal arterler yoluyla sağlanır.

Superior mezenterik arterle inferior mezenterik arter arasında önemli kollateral ağlar vardır. En önemlisi 'Drummond' un marjinal arteri'dir ve kolonun mezenterik yüzeyine yakın seyrederek. İkinci bir ağ ise daha merkezde ve mezenter içinde yerleşmiş olan, orta ve sol kolik arterleri birbirine bağlayan 'Riolan arki' dir.

Etyoloji

Dunphy 1936'da fizik muayene ile korelasyon göstermeyen karın ağrısı olan bir hastada klinik gidişi tanımlamış ve ölen hastada yapılan otopsi ile çölyak turunkusa oturmuş trombüs saptamıştır (12).

Mezenter iskemi intestinal anslara gelen oksijen miktarında ani azalma veya tam kesilme sonucu gelişir. Bu durum tromboembolik bir tıkaçla gelişebileceği gibi şokta da görülebilir. En yaygın patofizyolojik mekanizmalar; S.M.A. embolisi, ateroskleroz zemininde S.M.A. trombozu ya da non-oklüziv mezenterik iskemidir. Sıklıkla düşük kan akımına neden olan patolojiler de olaya eşlik eder.

Arteriyel Emboli

S.M.A. anatomik olarak geniş çapı ve aorttan dar bir açı ile çıkması nedeniyle emboliye yatkındır. Bunun aksine inferior mezenterik arter daha küçük çaplıdır ve daha nadir emboliye uğrar. Çölyak turunkus da aorttan dik açıyla çıktığı için emboliye nadiren maruz kalır. Çoğu arteriyel embolinin kaynağı kalp olup gerek kapaklardan gerekse de kalbin odacıklarından kaynaklanabilir (13). Nadiren ülserle bir aterom plağı veya tromboze bir anevrizmadan köken alabilir. Trombüsün atılmasını kardiyak patolojilerden en çok atriyal fibrilasyon kolaylaştırır. Bu emboli riski antikoagülasyon tedavisi ile azaltılabilir (14). Bu özelliği bilinen hastalarda ani gelişen karın ağrısı varlığında hastalar emboli riski nedeniyle hızlıca değerlendirilmelidir. Embolilerin %15 kadarı S.M.A. orjininde yerleşirken çoğunluğu ise S.M.A. orjininden daha distalde özellikle orta kolik arter ayrıldıktan sonraki daha ince segmentlere yerleşir (14). Emboli, mezenterik kan akımını komplet ve aniden tıkadığı için mezenterik kollateral gelişimi için yeterli süre yoktur.

Arteriyel Tromboz

Mezenter iskemi vakalarının yaklaşık % 15'i arteriyel tromboz kaynaklı olup, daha ziyade arterlerde daha önceden varolan stenozla birliktelik gösterir ve arterlerin sıklıkla orjininde görülür. Klasik olarak yıllar içerisinde gelişen aterom plakları mezenterik arterlerde kritik seviyeye kadar stenoz oluşturur ve bu esnada herhangi bir sebeple oluşan düşük akım periyodu esnasında rezidüel lümen tromboze olur. Hastaların üçte birinde

akut ataktan önce kilo kaybı, postprandial ağrı semptomlarıyla karakterize kronik mezenter iskemi öyküsü mevcuttur (15).

Nonoklüziv İskemi

Mezenter iskemi olgularının yaklaşık dörtte birinden sorumludur. Yine altta yatan (aterom plakları vs.) patolojilere bağlı daralmış lümenlerde obstrüksiyon olmaksızın vazospazma bağlı ortaya çıkan mezenter iskemi tipidir (16). Vazokonstrüksiyon artmış sempatik aktivite nedeniyle olur (17). Yine kardiyojenik şok ve hipovolemi gibi düşük kan akımı sebebi olabilen klinik patolojilerde de meydana gelebilir. Vazokonstrüktif ilaçlardan özellikle vasopressin, ergotamine, digital glikozidler ve alfa adrenerjik ilaçlar nonoklüziv mezenterik iskemiye neden olabilirler (18).

Venöz Tromboz

Mezenter iskeminin %10-15 nedenidir (19, 20). Superior mezenterik venin gerek çapının daha geniş olması gerekse kan akımının bu damarda daha fazla olması nedeniyle semptomatik superior mezenterik ven trombozu semptomatik inferior mezenterik ven trombozundan yirmi kat daha fazladır. Mezenterik venöz tromboz; hiperkoagülobilite, antitrombin 3 yetmezliği, protein C ve S eksiklikleri, maligniteler, enfeksiyon veya travma nedeni olabilir (21).

Patofizyoloji

İntestinal kan dolaşımı hem sistemik kan basıncı hem de lokal otonomik mekanizmalar ile kontrol altında tutulmaktadır. Dolaşımdaki eksojen ve endojen katekolaminler öncelikle mezenterik postkapiller venüllerdeki vazokonstrüksiyon ile vasküler volümü düzenlerler. Otonomik faktörler ise alfa ve beta adrenerjik uyarıların ters etkileriyle sağlanır. Renin, anjiyotensin, vazopressin gibi vazokonstrüktif ajanların sebep olduğu persistan vazokonstrüksiyonların da, nonoklüziv mezenter iskemideki tabloya benzer şekilde nekroza neden olan mezenter iskemi ataklarına sebep olduğu kabul edilmektedir.

Normal intestinal kan akımı, eğer iskemi ciddi hasarlar oluşturmamış ise düşük kan akımı ve perfüzyon basıncıyla tekrar sağlanabilir. Çünkü istirahat halinde intestinal mezenterik kapillerlerin sadece %25 kadarı

oksijenizasyonu sağlamak üzere açıktır. İskemi halinde ise geriye kalan kapillerler kompensasyon amaçlı tam kapasite ile çalışmaya başlarlar.

Yapılan bir çalışmanın sonuçlarında, enteral formüllerdeki lipid içeriği yüksek moleküller, iskemi reperfüzyonundan sonra metabolik ihtiyacı ve mukozal oksijen alımını diğer nutrisyonel formüllere nazaran daha fazla arttırarak intestinal iskemiye yol açabilir (22).

Mezenter iskeminin klinik özellikleri, bozulmuş mikrosirkülasyondan kaynaklanan lokal ve sistemik cevaplardan köken alır. Lokal etki olarak geri dönüşsüz intestinal nekroz gelişebilirken, sistemik etkilere ise sistemik inflamatuvar yanıt ve dissemine intravasküler koagülasyona neden olarak yol açarlar. Bu sistemik etkilere neden olan patolojilerin temelinde ise oluşan bakteriyel translokasyon ve bunun sonucunda gelişen sitokin fırtınası önemli rol oynar. Mezenter iskemideki yüksek mortalite ve morbidite, bu sepsis benzeri sistemik cevapların sebep olduğu multipl organ yetmezliği ile yakından ilişkilidir.

Mezenter iskemili hastalarda klinik tabloda fizik muayene ile uyum göstermeyen şiddetli karın ağrısı ana bulgudur (23). Ağrı ani başlangıçlı olup sıklıkla diffüz olarak tüm karında hissedilir. Sadece kronik mezenter iskemi zemininde akut tromboza bağlı gelişen vakalarda postprandial kronik bir ağrı öyküsü bulunabilir (24). İskemiye bağlı karın ağrısı karındaki en şiddetli ağrıdır. Visseral bir ağrı olmasına rağmen geniş bir alandaki sinir uçları uyarıldığı için ağrının şiddeti oldukça fazladır. Karında ani başlangıçlı, şiddetli ve süreklilik gösteren karın ağrısı varlığında iskemik ağrıdan şüphelenilmelidir. Bu şiddetli ağrı organda nekroz gelişmesine bağlı sinir uçlarının yıkıma uğramasıyla kaybolabilir. İntestinal iskemide arteriyel tıkanıklığın gelişmesinden yani ağrının başlangıcından itibaren 7-8 saatlik bir altın süre vardır. Eğer tanı konulup gerekli tedavi bu süre içerisinde uygulanırsa intestinal nekroz önlenmiş olur. Bu süre ne kadar kısa olursa oluşacak olan reperfüzyon hasarının da o derece az olacağı unutulmamalıdır. Özellikle karında ani başlangıçlı ve sürekli olan şiddetli karın ağrısı ile beraber hastada kardiyak kökenli bir patoloji anamnezinin bulunması veya şiddetli ağrı ile korelasyon göstermeyen karın muayene

bulgularının bulunması mezenter iskemi lehine yorumlanmalı ve buna yönelik işlemler hızlandırılmalıdır. İntestinal nekroz gelişiminden sonra ise organdaki sinir uçları haraplandığından iskemik ağrının yerini nekroza sekonder gelişen peritonit nedeniyle oluşan inflamatuvar ağrı modeli alır ki, bu dönemde fizik muayene bulguları daha nettir ve akut karın tanısı konulur fakat tedavi için artık geç kalınmıştır (25). Kanlı ishal, bulantı, kusma, azalmış barsak sesleri ve ateş mezenter iskeminin sıklıkla görülebilen fakat spesifik olmayan diğer kardinal belirtileridir.

Mezenter iskemi tanısında laboratuvar testi olarak tanıyı koymada ya da ekarte etmede yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip bir belirteç yoktur. Non-spesifik veriler olarak lökositoz, nötrofili ve immatür lökositlere doğru bir kayma söz konusudur (23, 24). Hastaların yaklaşık yarısında infarktı gösteren bulgu olarak metabolik asidoz ve yine dörtte bir oranında görülen hiperamilazemi vardır (26). Hipoksemi ve bakteriyemi yanında serum laktat, fosfat ve alkalin fosfataz düzeylerinde de artış görülebilir (15, 24). Amilaz yüksekliği pankreatit, peptik ülser ve mezenter iskemi gibi nekrotik dokuların izlendiği klinik patolojilerde meydana gelir ve çok yüksek değerleri daha çok pankreatit lehine yorumlanmalıdır.

Direkt karın grafileri mezenter iskemide tanı konulmasından ziyade tanıda karışıklığa neden olabilecek diğer patolojilerin ekartasyonu için gerekli olabilir. Direkt grafiler genellikle normaldir (27). İskeminin ileri evrelerinde intestinal duvarda hava görülebilir. Spesifik bir bulgu olarak direkt grafide portal vende gaz imajının tespit edilmesi kötü prognozun göstergesidir (28). Perforasyon gelişmiş olabileceğinden şüphelenilen olgularda tanısasal amaçlı baryumlu grafi çekilmesi olası bir baryum peritoniti riski nedeniyle kontrendikedir.

Doppler ultrasonografi intravasküler akımı göstermede yararlıdır. Yeterli deneyime sahip personel ile bu test özellikle proksimaldeki oklüzyonları göstermede yüksek spesifite ve sensitivite oranlarına sahiptir (29). Ancak distaldeki oklüzyonların ve nonoklüziv patolojilerin tanısında etkinliği sınırlıdır. Çünkü asemptomatik hastalarda da splanknik damarlarda oklüzyonlar mevcut olabilir.

Bilgisayarlı tomografi (B.T.), arteryel oklüzyon veya nonoklüziv mezenter iskeminin tanısında faydalı olabilir (28). Ancak intravenöz kontrast verilmesini takiben damar lümeninde saptanabilen trombüs haricindeki çoğu B.T. bulgusunda direkt grafilerde olduğu gibi nonspesifik olup genellikle ileri evredeki hastalıklarda ortaya çıkan bulgulardır. B.T.'de mezenter iskemi için ciddi şüphe uyandıran bulgular olan portal vende gaz imajı ve pnömatozis intestinalis sadece nekroz oturduktan sonra görülür. Direkt karın grafilerinde olduğu gibi B.T.'de infarktlı barsağı olan hastalardaki nonspesifik bulgular %35 oranında yakalanabildiğinden bu tanı yöntemi nekroz geliştiğinde bile tanıyı ekarte etmekte kullanılamaz (27). Spiral B.T. ve B.T.-anjiyografi, bu tekniklerle deneyimin sınırlı olmasına rağmen, splanknik damarların değerlendirilmesinde daha faydalı olabilir (30, 31).

Manyetik rezonans (M.R.) anjiyografi'nin yapılan çalışmalarda özellikle orjine yakın tıkanıklıkların gösterilmesinde duyarlık ve özgüllükleri yüksek bulunmuştur (34). Portal veya mezenterik vasküler trombozu olan hastalarda M.R. anjiyografi ile trombozun gösterilmesinde duyarlık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla %100, %98 ve %99 olarak bildirilmiştir (32). Bu oranlar dijital subtraction anjiyografiye benzerdir. Bu sonuçlar kontrastlı M.R. anjiyografinin, tüm intestinal vasküler sistemi değerlendirmede standart bir metod olarak daha invaziv olan intraarteryel dijital subtraction anjiyografinin yerini alma potansiyeli olduğunu göstermektedir (32).

Anjiyografi, akut mezenter arter oklüzyonu şüphesinde erken dönemde oldukça yararlıdır. Sadece anjiyografi veya cerrahi eksplorasyon erken tanıyı sağladığı için, şüpheli karın ağrılı hastalarda anjiyografi çok önemli bir tanı yöntemidir. Erken anjiyografi önemli oranda yanlış negatif sonuç vermekle birlikte, tanının sağkalımı artırmaya yetecek kadar erken yapılması esastır. Yapılan çalışmalarda (33, 34) yüksek duyarlık (%64-100) ve özgüllük (%100) anjiyografiye duyulan güvenin doğru olduğunu göstermektedir. Peritonit bulguları olan ve mezenter iskemi şüphesi olan hastalarda anjiyografi gereksinimi oldukça tartışmalıdır. Tüm vasküler lezyonları tanımlar ki bunlar revaskülarizasyon prosedürlerine rehber olur ve nonoklüsiv mezenterik iskemi vakalarında intraarteryel vazodilatör verme

imkanı sağlar. Nonoklüsiv iskemili vakalarda anjiografi genellikle major dallarda multipl daralma ve düzensizlik alanları gösterir. Küçük ve orta arter dalları azalarak veya yok olarak budanmış ağaç görünümü ortaya çıkar (34). Kontrast birikimi ile uzamış arteryel faz ve kalınlaşmış bağırsak duvarı karakteristiktir. Nadir vakalarda bağırsak lümenine kontrast kaçıışı görülebilir. Bu da aktif kanamanın göstergesidir. Mezenterik ven trombozunun kesin tanısı venöz faz boyunca yapılır. Portal vende dolunluk defekti vardır ya da yoğun trombozda tüm venöz faz yoktur.

Diğer tanı yöntemlerinin ulaşamadığı merkezlerde tanısız periton lavajı ile hızlı bir şekilde bağırsak canlılığı değerlendirilebilir. Yani geç dönemde bilgi verebilecek bir yöntemdir. Son yıllarda giderek sık kullanılan yöntemlerden tanısız laparoskopi ile karın içi diğer patolojilerin ekarte edilmesi mümkünken, ilk ameliyat sonrası karın duvarına bırakılan port yardımı ile ameliyathane ya da hasta yatağında laparoskopi ile ikinci bakı uygulanarak anastomoz ve rezeke edilmeyen bağırsak anslarının canlılığı değerlendirilebilir. Tanısız laparoskopide serozal yüzeylerin normal olmasının mukozal nekrozu ekarte ettirmeyeceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Otuz yıl öncesine kadar mezenter iskemide mortalite oranı %70-90'lardaydı (35, 36). Erken tanı ve agresif tedavi modalitelerinin artması ile sağkalım arttı. Superior mezenter arter embolili 21 vakalık bir seride, semptomların başlangıcından itibaren 12 saatten önce tanı konulan hastalarda bağırsak canlılığı %100, 12 – 24 saat arası %56, 24 saatten fazla olan olgularda ise sadece %18 olarak bildirilmiştir (37). 1990'lar boyunca geniş klinik çalışmalarda sağkalım %50-60 olarak bildirilmiştir (38, 39). Akut mezenter iskemide peritoneal bulgular gelişmeden önce, anjiografi ile erken tanınırsa sağkalım %90'ların üzerine çıkar (24). Akut venöz trombozda mortalite oranı (%25-30) akut mezenter arteryel iskemiden düşüktür (40). Mortalite venöz oklüzyonun derecesi, kollaterallerin varlığı, tanıda gecikme ve komorbidite ile uyumludur (41).

Isı Şok Proteinleri

I.Ş.P.'leri hücrelerin hipertermiye (42-46°C) maruz kalmasıyla üretimi artan bir protein grubu olup ilk kez 1962 yılında tanımlanmışlardır (42). I.Ş.P.'lerinin dramatik artışına yol açan olay sıklıkla Isı Şok Faktör (I.Ş.F.) tarafından düzenlenir ve ısı şok cevabı olarak adlandırılır (43-45). I.Ş.P. artışına ısı dışında yol açan başka faktörler de vardır. Bunlar; inflamasyon, hipoksi, açlık, nitrojensizlik (özellikle bitkilerde), enfeksiyon, etanol, eser metaller, arsenik, ultraviyole ışık ve dehidratasyondur. Bu nedenle I.Ş.P.'ne 'stres proteinleri' de denmekte ve stres cevabının bir komponenti olarakta görülmektedirler (42, 43, 46).

I.Ş.P.'lerinin temel olarak hücrede sitoproteksiyon (fizyolojik ve stress koşullarında), sinyal iletimi, nörodejeneratif bozukluklar ve kanser immünolojisinde rolleri vardır (47-52).

I.Ş.P.'leri vücuttaki görevleri henüz net olarak ortaya konamamış hücrelerin koruyucu molekülleri olarak görülmektedir. Bu proteinler hakkındaki detaylar ortaya çıktıkça, etyolojisi ve/veya tedavisi halen tartışma konusu olan birçok hastalık hakkında daha çok bilgi sahibi olunacak gibi görünmektedir.

I.Ş.P.'leri ağırlıklarına göre dört ana gruba ayrılırlar (Tablo-1).

Tablo-1: Isı şok proteinlerinin sınıflaması.

	I.Ş.P.	Moleküler ağırlığı	Fizyolojik yerleşim	Streste yerleşim	Fonksiyon
I.Ş.P. 90 ailesi	I.Ş.P. 100	100	ER	ER	Glukoz metabolizması
	I.Ş.P. 90α	86	Sitoplazma	Sitoplazma	Steroid reseptör
	I.Ş.P. 90β	84	Sitoplazma	Sitoplazma	Aktin
I.Ş.P. 70 ailesi	I.Ş.P. 80	80	ER	ER	Immünglobulin
	I.Ş.P. 75	75	Mitokondri	Mitokondri	Glukoz metabolizması
	I.Ş.P. 73	73	Sitoplazma	Nükleus	Protein katlanması
	I.Ş.P. 72	72	Sitoplazma, nükleus	Nükleus	Protein katlanması
I.Ş.P. 60 ailesi	I.Ş.P. 60	58, 60	Sitoplazma, mitokondri	Mitokondri	Protein katlanması
Küçük I.Ş.P. ailesi	I.Ş.P. 47	47	Sitoplazma, mitokondri	Mitokondri, sitoplazma	Kollajene özgü
	I.Ş.P. 32	32	Sitoplazma	Sitoplazma, nükleus	Heme oksijenaz-1
	I.Ş.P. 25	25	Sitoplazma	Sitoplazma	α-kristallin
	I.Ş.P. 8	8	Sitoplazma, membran	Sitoplazma, membran	PDGF

ER: Endoplazmik retikulum.
PDGF: Platelet derived growth factor.

Kliniğimizde daha önce yaptığımız bir çalışmada (yayınlanmamış veri) 6 saatlik iskemi ve 1 saat iskemi-5 saat reperfüzyon sonrasında doku I.Ş.P. 32 seviyelerinin benzer şekilde arttığını ancak bu artışın sistemik dolaşıma yansımadağını göstermiştik. O zaman daha uzun süreli beklemenin sonuçları değiştirebileceğini ama en önemlisi dokularda uzamış iskemiye bağlı hücre bütünlüğünün bozulacağını ve bunun sonucunda I.Ş.P. 32'nin sistemik dolaşımında da ölçülebilir seviyelere gelebileceğini düşünmüştük. Bunun sonucu olarak bu çalışmayı planladık.

Bu tez çalışmasının amacı, daha önce yapılan çalışma model alınarak, iskemi grubundaki bekleme süresi 24 saate tamamlanıp, uzun süreli mezenter iskemi veya iskemi/reperfüzyon sonrası doku ve kan I.Ş.P. 32 düzeylerinin karşılaştırılması ve iskemi ve iskemi/reperfüzyon hasarına I.Ş.P.

32 yanıtının ve bu yanıtın sistemik dolaşıma yansıyan seviyelerini saptamaktı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 21.04.2009 tarih ve 2009-05/5 sayılı izni alındıktan sonra Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Merkezi Laboratuvarı'ndan temin edilen aynı yaş (3 aylık) ve benzer ağırlıkta (250-300 gr) 30 adet dişi Wistar-Albino cinsi sıçan, her grupta 10 adet olacak şekilde kontrol (KG), iskemi (İG) ve iskemi/reperfüzyon (RG) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Çalışma öncesi sıçanların oral alımları kesilmedi. Tüm sıçanlarda ameliyat öncesi anestezi, intramusküler olarak yapılan 40 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin ile sağlandı. Aseptik koşullarda cilt traşı yapılmaksızın karın orta hatta 5 cm'lik insizyonla standart laparotomi uygulandı.

Deneysel mezenterik iskemi ve iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturmak için superior mezenterik arter oklüzyon modeli kullanıldı (53). Bu amaçla sıçanların superior mezenterik arter ve veni içeren mezenterik damar demeti prepare edildi (Şekil-1). İG ve RG'nda sıçanların superior mezenterik damar demeti 000 ipekle atılan fiyonk düğüm ile oklüze edildi ve iplik uçları karın duvarının iki tarafından dışarı alındı (Şekil-2). KG'nda ise ipek sütür damar demetinin etrafına herhangi bir oklüzyon yaratmayacak şekilde yerleştirildi ve yine her iki karın duvarından dışarı alındı. Ardından tüm gruplarda batın içine ve sıçanların ense arkasındaki subkutan dokuya 10 ml steril serum fizyolojik sıçanların sıvı ihtiyacını karşılamada yardımcı olmak üzere enjekte edildi. Karın duvarları tüm gruplarda 000 prolenlerle tam kat sürekli dikişlerle cilt ise staplerle ile tek tek kapatıldı (Şekil-3).

Deneyin bu aşamasından sonra sıçanların sadece su içmelerine izin verildi. Laparotominin yapıldığı an dikkate alınarak 60. dakikada reperfüzyon hasarı için, RG sıçanlarının karın duvarlarından çıkan iplikler fiyonk düğümün açıldığını hissedinceye kadar zıt yönlerde çekildi ve ardından ipek sütürler karın dışına alındı (Şekil-4).

Deneyin 24. saatinde sıçanlara tekrar intramusküler olarak yapılan 40 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin ile anestezi sağlandı ve relaparotomi uygulandı. Tüm sıçanlarda superior mezenterik arter pulsasyonu elle kontrol

edildi. KG ve RG grubunda pulsasyonun olmaması, İG'nda ise pulsasyon bulunması deneyden çıkarılma kriteri olarak alındı. Ardından sol ventrikülden kan örnekleri alındı ve Treitz ligamanından itibaren tüm incebarsak ansları rezeke edildi ve sıçanlar kardiyak delme yöntemiyle sakrifiye edildi.

Kan Örnekleri

Sıçanlardan elde edilen kanlar polipropilen kuru tüplere 3 ml olacak şekilde kondu ve pıhtılaşması için 30 dakika oda sıcaklığında tüplerde bekletildi. Ardından 10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edildi ve oluşan serum örnekleri daha sonra çalışılmak üzere ependorf tüplerine alınarak -80°C'de saklandı. Serum örneklerindeki I.Ş.P. 32 ölçümü için, HO-1 (Rat) StressXpress ELISA Kit (Stressgen Technologies, Assay Design Inc, Ann Arbor, USA) kullanıldı. Tüm örnekler aynı gün içerisinde aynı biyokimya uzmanı tarafından çalışıldı.

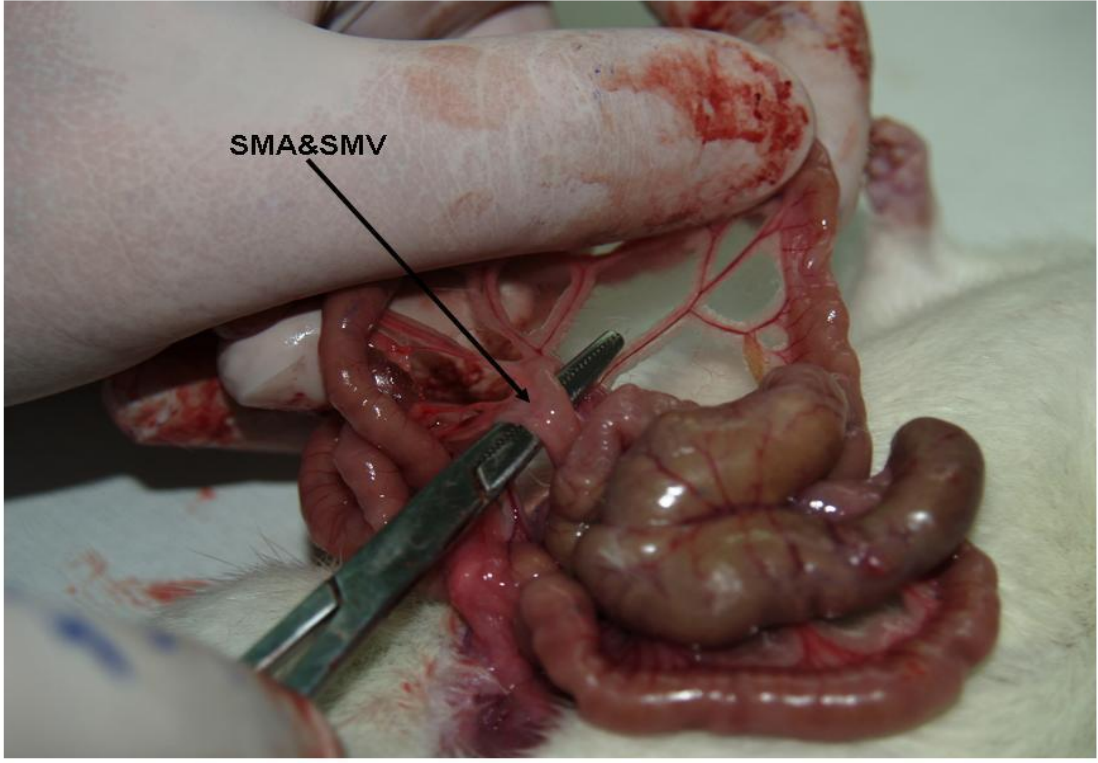
Doku Örnekleri

Sıçanlardan eksize edilen intestinal dokular, lümen içeriği düz bir zeminde spatula ile temizlendikten sonra 10 cm'lik bir parça I.Ş.P. 32 çalışılmak üzere hemen sıvı nitrojen içerisine konularak donduruldu ve daha sonra çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. Ardından tüm ölçümler aynı gün aynı biyokimya uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Ölçüm yapılacağı zaman dondurulmuş doku ezilerek toz haline getirildi. Bu toz haline getirilen dokuya 0,5 cm³ doku başına HO-1 ELISA Kiti ile gelen 1X Extraction Reagent'ten 1ml olmak üzere bir çözelti hazırlandı. Bu çözeltinin her 5 ml' si için yine HO-1 ELISA Kiti ile gelen 5X Extraction Reagent'in 4°C distile su ile hazırlanmış çözeltisinden 1 ml bu çözeltiye eklendi. Bu son çözeltiye de bir adet proteaz inhibitörü tableti (Sigmaa FASTTM Protease Inhibitor Tablet, Sigma-Aldrich, Inc. Saint Louis, Missouri, USA) eklenerek sonuç karışım polipropilen bir tüpe alındı. Bu tüp, içeriği homojen hale gelene kadar çalkalandı ve daha sonra 4°C'de 21000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Supernatant üzeri

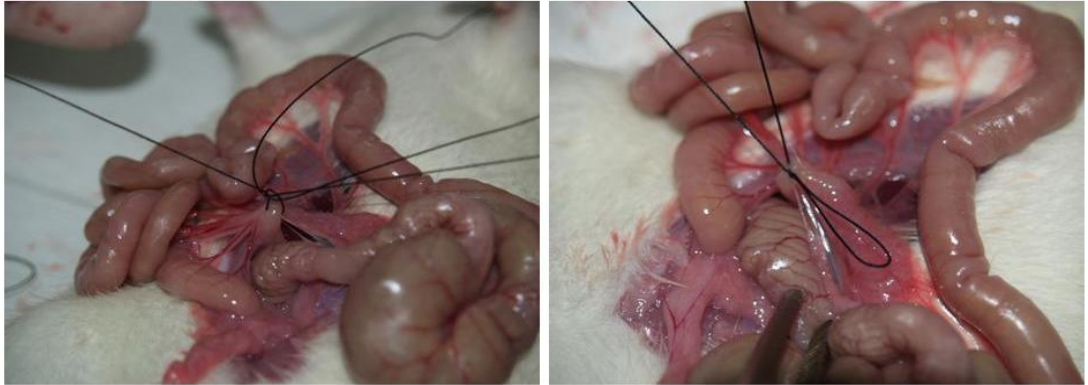
etiketlenmiş başka bir polipropilen tüpe alındı. Elde edilen bu son örnekten serum örneklerinde olduğu gibi I.Ş.P. 32 ölçümü yapıldı.

İstatiksel Değerlendirme

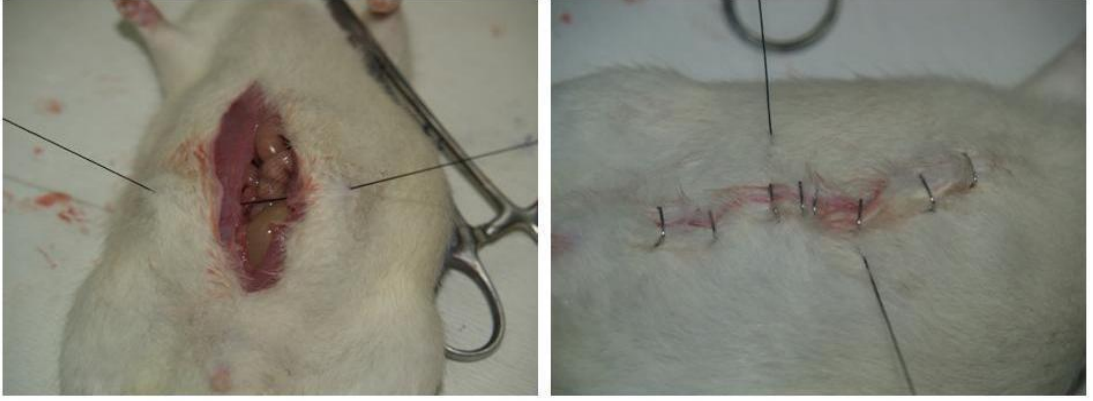
Sonuçlar “The Statistical Package for Social Sciences [SPSS® for Windows ver. 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA)]” bilgisayar programına girilerek değerlendirildi. Deney gruplarının sayısal verilerinin karşılaştırılmasında, üçlü grupların karşılaştırılması için Kruskal Wallis, ikili grupların karşılaştırılması için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı ve sonuçlar ortanca (minimum ve maksimum) olarak belirtildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edildi.



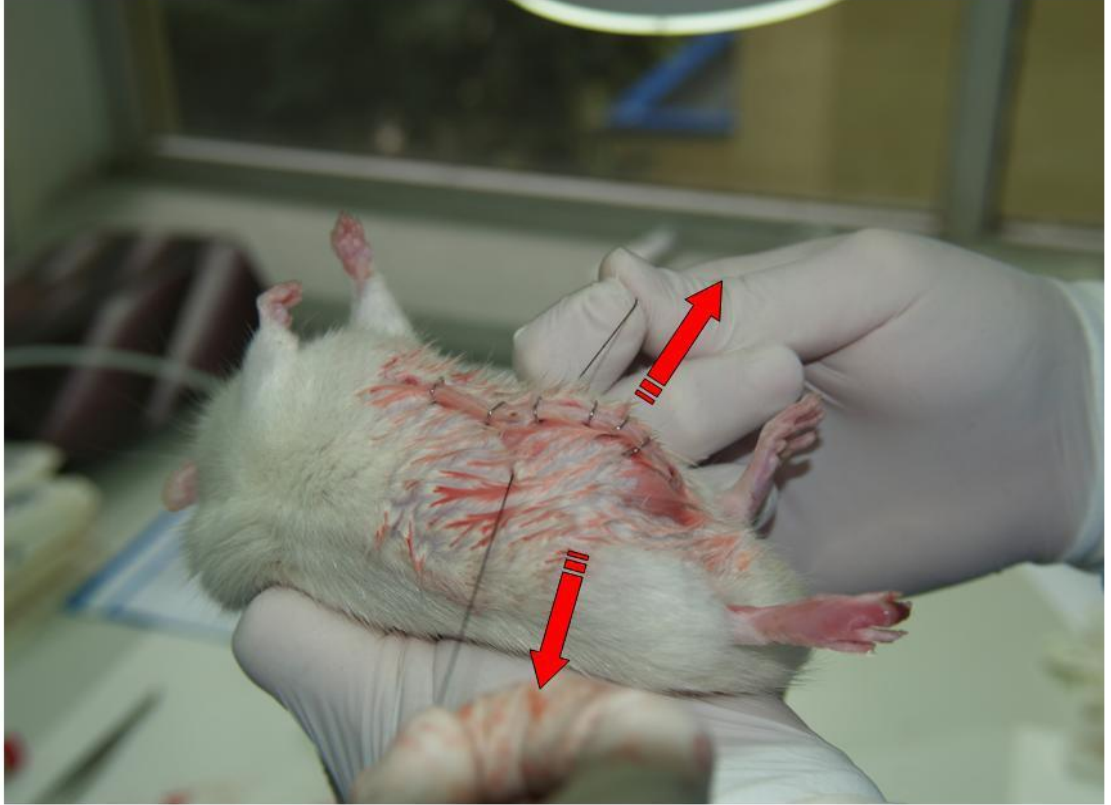
Şekil-1: Superior mezenterik arter ve venin orjininin ortaya konması.



Şekil-2: S.M.A' nın orjininden fiyonk düğümle oklüze edilmesi.



Şekil-3: Sütür uçlarının karın yan duvarından dışarı alınması ve karnın kapatılması.



Şekil-4: Sütür uçlarının çekilerek fiyonk düğümün açılması.

BULGULAR

Sıçanlara örnek alımı için relaparotomileri yapıldığında iskemi/reperfüzyon grubunda bir sıçanda superior mezenterik arterde pulsasyon alınamadı. İskemi grubunda bir sıçanda muhtemelen superior mezenterik arterin kısmi bağlanmasıyla ilgili olarak bağırsaklarda parsiyel iskemi gelişmişti. Bu iki sıçan çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışma kontrol grubunda on, iskemi ve iskemi/reperfüzyon gruplarında ise dokuzar sıçanla tamamlandı.

Kontrol grubu sıçanlarının ortanca ağırlıkları 270 (260-290) gr, iskemi grubu sıçanlarının ortanca ağırlıkları 260 (250-280) gr ve iskemi/reperfüzyon grubu sıçanlarının ortanca ağırlıkları 280 (260-300) gr olarak ölçüldü. Gruplar arasında sıçanların ağırlıkları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Makroskopik olarak kontrol grubu sıçanlarının eksize edilen bağırsak segmentlerinde morfolojik bir değişiklik gözlemlenmezken (Şekil-5), reperfüzyon grubundaki sıçanların eksize edilen bağırsak segmentlerinde ise makroskopik olarak konjesyon, ödem mevcuttu (Şekil-6). İskemi grubu sıçanlarının eksize edilen bağırsak segmentlerinde ise makroskopik olarak yaygın nekrotik alanlar mevcuttu (Şekil-7).

Ortanca doku I.Ş.P. 32 seviyeleri kontrol grubu için 0,43 (0-6,6) ng/ml, iskemi grubu için 43,13 (6,3-121,3) ng/ml ve iskemi/reperfüzyon grubu için 9,51 (2,5-49,9) ng/ml olarak ölçüldü. Ortanca doku I.Ş.P. 32 değerleri açısından üç grubun karşılaştırılmasında anlamlı fark vardı ($p=0,001$). İskemi grubu ortanca doku I.Ş.P. 32 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$). İskemi/reperfüzyon grubu ortanca doku I.Ş.P. 32 seviyesi de kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı yükseklik göstermekteydi ($p=0,003$). İskemi grubu ortanca doku I.Ş.P. 32 düzeyleri, iskemi/reperfüzyon grubu ortanca doku I.Ş.P. 32 ile kıyaslandığında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,093$).

Ortanca kan I.Ş.P. 32 seviyeleri kontrol grubu için 0,11 (0,1-1,4) ng/ml, iskemi grubu için 0,25 (0,1-1,2) ng/ml ve iskemi/reperfüzyon grubu için 0,42 (0,1-0,7) ng/ml olarak ölçüldü. Ortanca kan I.Ş.P. 32 düzeylerinin

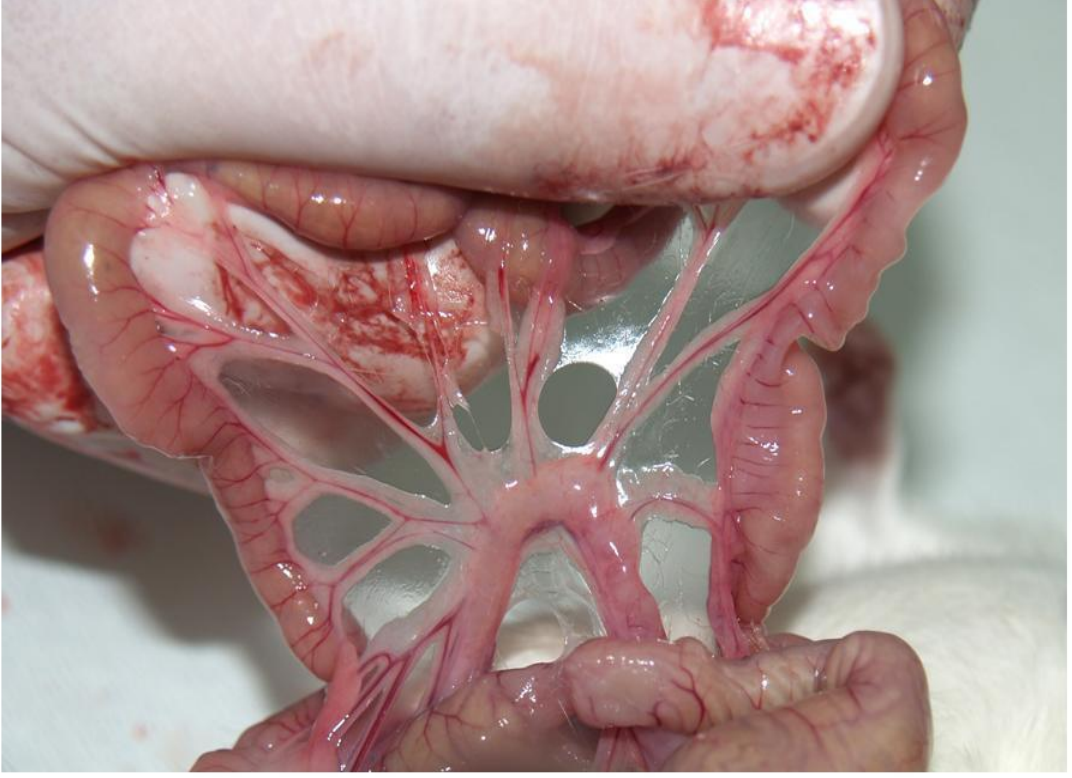
karşılaştırılması açısından üç grup arasındaki değerlendirilmede anlamlı fark mevcuttu ($p=0,047$). İskemi grubu ile kontrol grubu ortanca kan I.Ş.P. 32 değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,11$). İskemi grubu ile iskemi/reperfüzyon grubu ortanca kan I.Ş.P. 32 düzeyleri arasında da anlamlı fark yoktu ($p=0,063$). İskemi/reperfüzyon grubu ve kontrol grubu arasında da ortanca kan I.Ş.P. 32 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,063$). Grupların üçlü karşılaştırmasında anlamlı fark olmasına rağmen ikili karşılaştırmalarda bu anlamlı farklılığın gösterilememesi üzerine, ikili karşılaştırmalarda ortaya çıkabilen 'tip 1 hata' yı engellemek için Bonferroni düzeltilmeli One-Way ANOVA test yapıldı ve üç grup karşılaştırması için p değeri; 0,064 olarak bulundu. Her üç grup ortanca kan I.Ş.P. 32 değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmanın bulguları Tablo-2' de özetlenmiştir.

Tablo-2: Bulgular

	K.G.	İ.G.	R.G	p
Makroskopi	Normal	Ödem, Konjesyon	Konjesyon, Nekroz	-
Ağırlık (gr)	270 (260-290)	260 (250-280)	280 (260-300)	>0,05
Doku I.Ş.P. 32 (ng/ml)	0,43 (0-6,6)	43,1 (6,3-121,3)	9,5 (2,5-49,9)	$p=0,001^*$
Kan I.Ş.P. 32 (ng/ml)	0,11 (0,1-1,4)	0,25 (0,1-1,2)	0,42 (0,1-0,7)	$p=0,064^*$

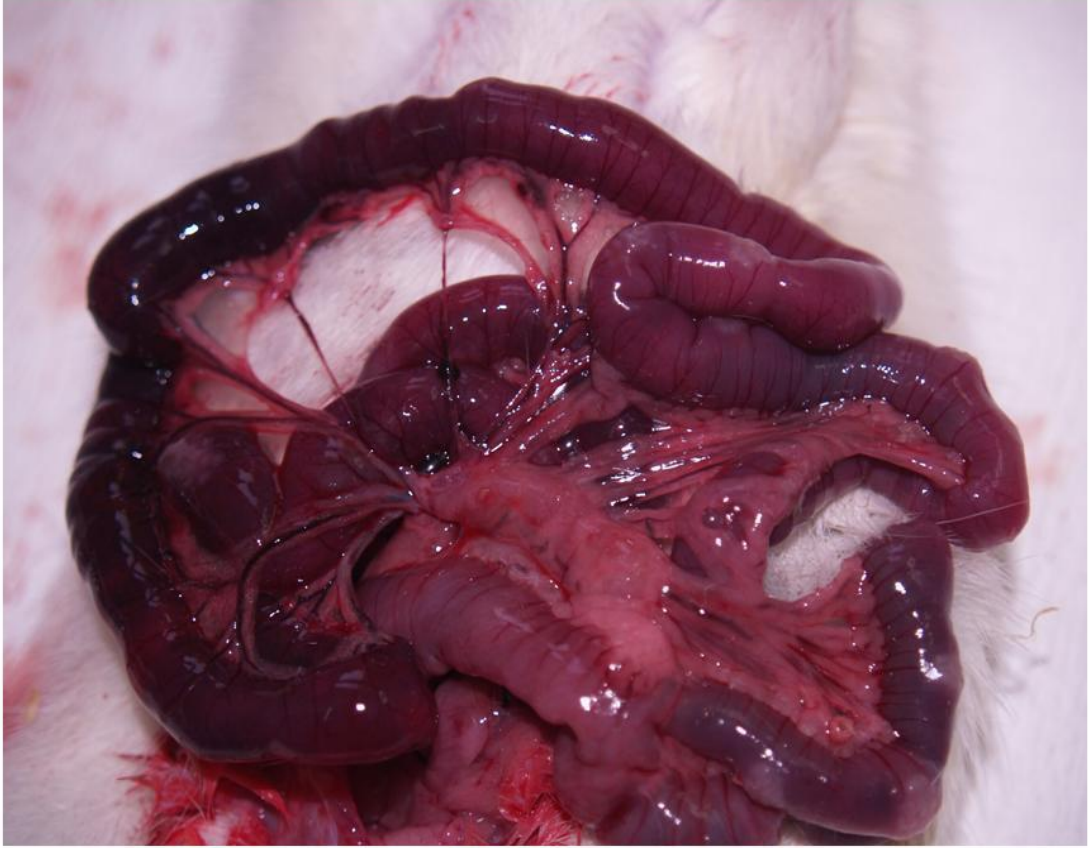
*Kruskal Wallis



Şekil-5: Kontrol grubunda relaparotomi sonrası morfolojik görünüm.



Şekil-6: Reperfüzyon grubunda relaparotomi sonrası morfolojik görünüm.



Şekil-7: İskemi grubunda relaparotomi sonrası morfolojik görünüm.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Deneysel olarak oluşturulan superior mezenterik arter oklüzyonuna bağlı uzun süreli mezenterik iskemi ve iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası ince bağırsak dokusu ve sistemik dolaşımda I.Ş.P. 32 düzeylerinin değerlendirildiği bu çalışmamızda, hem iskemi hem iskemi/reperfüzyon sonrası 24 saat içinde ince bağırsak dokusunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak I.Ş.P. 32 artışı saptanmıştır. Ancak bu I.Ş.P. 32 artışının her iki grupta da sistemik dolaşıma bir yansımasının olmadığı gözlemlenmiştir. Dokuda I.Ş.P. 32 seviyelerinin hem iskemi grubunda hem de iskemi/reperfüzyon grubunda benzer şekilde yüksek olması, reperfüzyon hasarının uzun dönemde dahi iskemik hasara eşdeğer olduğu şeklinde yorumlanabilir. Her ne kadar intestinal hücrelerin rejenerasyon hızı yüksek olsa da, reperfüzyon hasarının düzelmesi için 24 saat yeterli bir süre gibi görünmemektedir (54).

Sugiura ve ark. intestinal hücrelerde indüksiyon sonrasında I.Ş.P. seviyelerinin artması için yaklaşık 6-8 saatlik bir süre geçmesi gerektiğini bildirmişlerdir (55). Ancak yaptığımız araştırmada ulaştığımız literatürde 24 saat gibi uzun süreli mezenter iskemi sonrası I.Ş.P. ölçümü ile ilgili bir çalışma tespit edemedik.

I.Ş.P.'leri hücrelerde küçük miktarlarda depolanan ve hücreyi tehdit eden bir durum olduğunda hücre içi seviyeleri artan proteinlerdir (56). Protein sentezi tüm proteinler için benzer şekilde gerçekleşir ve yaklaşık olarak 6-7 saat sürer (57). Dolayısıyla, 24 saat sonunda dokuda I.Ş.P. 32 seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması, halen hasarın devam ettiğini veya gerçekleşen hasarın etkilerinin düzeltilmesi için bu sürenin yeterli olmadığını düşündürebilir. İskemi grubu için bu kabul edilebilir bir durumdur. Çünkü iskemi grubunda iskemi geri çevrilmemiştir. İntestinal dokularda S.M.A'in kronik gelişen tam oklüzyonundan sonra, gelişen kollateraller iskemik ortamın etkilerini bir miktar reperfüzyon ile değiştirebilir (58). Ancak 24 saat kollateral gelişimi için yeterli bir zaman değildir. Biz çalışmamızda 24 saatlik iskemi sonrasında kollateral dolaşım gelişimi ile ilgili bir inceleme

yapmadık. Her ne kadar 24 saat kollateral gelişimi için yeterli bir zaman olmasa da yine de deney prosedüründe bu durumun incelenmemiş olması çalışmamızın zayıf yönlerinden biridir.

İskemi/reperfüzyon grubunda 1 saatlik iskemi sonrası reperfüzyon yapılmıştır. Bu grupta da 24 saat sonunda doku I.Ş.P. 32 seviyesinin iskemi grubuna benzer olması, reperfüzyon ile dokularda oluşan hasarın 24 saat geçmesine rağmen iskemiye eşdeğer olması şeklinde yorumlanabilir.

Dokuda reperfüzyon gerçekleşmesi sonucu, intestinal hücrelerin yüksek yenilenme hızı düşünüldüğünde, bu grupta hasarın bu sürede düzelmesini beklerdik. Ancak bulgularımız sonucunda iki olası yargıya vardık. Reperfüzyon hasarı 24 saatten uzun sürmekte, ya da intestinal hücrelerin iskemik hasarın etkilerini düzeltebilmesi için 24 saatten daha fazla süre gerekmektedir. Literatürde 24 saatlik iskemik hasarla ilgili bir çalışmaya rastlayamadığımız için vardığımız yargılar şu an için yorumdan öteye geçememektedir.

Sukhotnik ve ark. 30 dk iskemi sonrası 24 saat reperfüzyon yaptıkları çalışmalarında, 24. saatte intestinal mukozada kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde mukozal hasar olduğunu göstermişlerdir (59). Biz histolojik olarak mukozal hasara bakmadık ancak I.Ş.P. hasar sürdüğü müddetçe hücrede üretilir ve hasara neden olan veya hasar sonucu ortaya çıkan maddelere bir anlamda tutunarak onları etkisiz hale getirir (56). I.Ş.P. 32 bu maddelere tutununca ölçümü yapılamaz. Bu nedenle dokuda I.Ş.P. 32 seviyesinin yüksek olması hasarın devam ettiğinin net bir göstergesidir. Fakat bu bilgi yukarıda bahsettiğimiz iki olası yargımızdan herhangi birini ne yazık ki desteklememektedir. Çünkü bu veri sadece hücresel hasara neden olan maddelerin halen hücrede olduğunun göstergesidir. Hasara neden olan süreç devam ettiği için mi yoksa bunlar ortamdaki uzaklaştırılmadığı için mi I.Ş.P. 32 seviyeleri yüksek saptanmaktadır, bunu söylemek eldeki veri ve bilgilerle mümkün değildir.

Dokularda I.Ş.P. 32 yüksek iken sistemik dolaşımında saptanamamasının tek açıklaması hücre bütünlüğünün iskemiden 24 saat sonra bile bozulmadığı yönünde yorumlanabilir.

Daha önceki çalışmalarda hastalardan alınan kan örneklerinde myokardiyal iskemide seviyeleri yükselen iskemi-modifiye albumin (60) ve diğer venöz trombuslarda sistemik dolaşımında seviyeleri artan d-dimer ölçümü (61) ile akut mezenter iskemi tanısında faydalı olabilecek başka çalışmalar yapılmıştır. Benzer şekilde kan I.Ş.P. 32 seviyesi bakılarak akut mezenter iskemi tanısında yardımcı bir yöntem geliştirilmesini amaçladığımız bu çalışmada gruplar arasındaki kan düzeylerinin anlamlı farklılık göstermediğini saptadık. Ancak bu anlamsızlık düzeyi değerinin ($p=0,063$), anlamlı düzeye oldukça yakın olması gelecekte bu hastalığın tanısında I.Ş.P. 32'nin kan düzeyinin tanıda ışık tutabileceği yönündeki düşüncemiz hakkında bizleri umutlandırmaya devam etmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda intestinal iskemi ve iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası 24 saatlik süre sonrasında doku I.Ş.P. 32 miktarında belirgin artış olduğu ortaya konmuş, ancak kan I.Ş.P. 32 düzeylerinde benzer bir artış gözlemlenmemiştir. Dolayısıyla, mezenter iskemi olgularında sistemik I.Ş.P. 32 ile mezenter iskemisinin erken tanısına yönelik bir yöntemin şu an için olabilirliği mümkün gibi gözükmemektedir. Yine de, bu çalışmanın temel alınarak, gereç ve yöntemin dışkıda ölçüm yapmak üzere modifiye edilip intraluminal I.Ş.P. 32 ölçümü ile akut mezenter iskemi tanısının olabilirliğinin üzerinde çalışılması gerekli bir konu olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Whang EE, Ashley SW, Zinner MJ. Small intestine: mesenteric ischemia. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (eds). Schwartz principles of surgery. 8th edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005;1047-9.
2. Scheider TA, Longo WE, Ure T, Vernava AM. Mesenteric ischemia: acute arterial syndromes. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1163-74.
3. Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005;35:185-95.
4. Otake M, Odashima M, Watanabe S. Role of heat shock proteins (molecular chaperones) in intestinal mucosal protection. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;348:1-5.
5. Maines MD. The heme oxygenase system: update 2005. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:1761-6. (sadece özetidir).
6. Pockley GA, Faire U, Kiessling R, Lemne C, Thulin T, Frosteg J. Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension. *J Hypertens* 2002;20:1815-20.
7. Oksala NK, Kaarniranta K, Tenhunen JJ, Tiihonen R, Heino A, Sistonen L, Paimela H, Alhava E. Reperfusion but not acute ischemia in pig small intestine induces transcriptionally mediated heat shock response in situ. *Eur Surg Res* 2002;34:397-404.
8. Mueller T, Bidmon B, Pichler P, Arbeiter K, Ruffingshofer D, Vanwhy SK, Aufricht C. Urinary heat shock protein-72 excretion in clinical and experimental renal ischemia. *Pediatr Nephrol* 2003;18:97-9.
9. Colpaert EE, Timmermans JP, Lefebvre RA. Investigation of the potential modulatory effect of biliverdin, carbon monoxide and bilirubin on nitergic neurotransmission in the pig gastric fundus. *Eur J Pharmacol* 2002;457:177-86.
10. Barton SG, Rampton DS, Winrow VR, Domizio P, Feakins RM. Expression of heat shock protein 32 (hemoxygenase-1) in the normal and inflamed human stomach and colon: an immunohistochemical study. *Cell Stress Chaperones* 2003;8:329-34.
11. Yang L, Quan S, Abraham NG. Retrovirus-mediated HO gene transfer into endothelial cells protects against oxidant-induced injury. *Am J Physiol* 1999;277:127-33.
12. Dunphy JE. Abdominal pain of vascular origin. *Am J Med Sci* 1936;192:109-13. (sadece özetidir).
13. Batellier J, Kieny R. Superior mesenteric artery embolism: eighty two cases. *Ann Vasc Surg* 1990;4:112-6.
14. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-6.
15. McKinsey JF, Gewertz BL. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:307-18.

16. Bassiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:319-26.
17. Reilly PM , Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med* 1993;21:55-68.
18. Kim EH, Gewertz BL. Chronic digitalis administration alters mesenteric vascular reactivity. *J Vasc Surg* 1987;5:382-9.
19. Moriau M, Azerad MA. Importance of a medical treatment in mesenteric vein thrombosis (MVT) . *Acta Gastroenterol Belg* 1996;59:146-9.
20. Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, et al. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990's. *J Vasc Surg* 1996;20:688-97.
21. Cappel MS. Intestinal (mesenteric) vasculopathy. I . Acute superior mesenteric arteriopathy and venopathy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:783-825.
22. Crissinger KD, Tso P. The role of lipids in ischemia/reperfusion-induced changes in mucosal permeability in developing piglets. *Gastroenterol* 1992;102:1693-9.
23. Eldrup-Jorgensen J, Hawkins RE, Bredenberg CE. Abdominal vascular catastrophes. *Surg Clin North Am* 1997;77:1305-20.
24. Kaleya RN, Boley SJ. Acute mesenteric ischemia. *Crit Care Clin* 1995;11:479-512.
25. Kaleya RN, Sammartano RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1992;72:157-82.
26. Tsai CJ, Kuo YC, Chen PC, Wu CS. The spectrum of acute intestinal vascular failure: a collective review of 43 cases in Taiwan. *Br J Clin Pract* 1990;44:603-8.
27. Smerud MJ, Johnson CD, Stephens DH. Diagnosis of bowel infarction: a comparison of plain films and CT scans in 23 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:99-103.
28. Klein HM , Lensing R, Klosterhalfen B, et al. Diagnostic imaging of mesenteric infarction. *Radiology* 1995;197:79-82.
29. Bowersox JC, Zwolak RM, Walsh DB, et al. Duplex ultrasonography in the diagnosis of celiac and mesenteric artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1997;14:780-6.
30. Cikrit DF, Harris VJ, Hemmer CG, et al. Comparison of spiral CT scan and arteriography for evaluation of renal and visceral arteries. *Ann Vasc Surg* 1996;10:109-16.
31. Zeman RK , Silverman PM, Vieco PT, Costello P. CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1079-88.
32. Meaney JF, Prince MR, Nostrant TT, Stanley JC. Gadolinium-enhanced MR angiography of visceral arteries in patients with suspected chronic mesenteric ischemia. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:171-6.
33. Kaufman SL, Harrington DP, Siegelman SS. Superior mesenteric artery embolization: an angiographic emergency. *Radiology* 1977;124:625-30. (sadece özeti var).
34. Clark RA, Gallant TE. Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:555-62.

35. Hildebrand HD, Zierler RE. Mesenteric vascular disease. *Am J Surg* 1980;139:188-92.
36. Wilson C, Gupta R, Gilmour DG, Imrie CW. Acute superior mesenteric ischemia. *Br J Surg* 1987;74:279-81.
37. Lobo-Martinez E, Merono CE, Sacco O, Martinez ME. Embolectomy in mesenteric ischemia. *Rev Esp Enferm Dig* 1993;83:351-4.
38. Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:670-84.
39. Bukau B, Weissman J, Horwich A. Molecular chaperones and protein quality control. *Cell* 2006;125:443-51.
40. Gallego AM, Ramirez P, Rodriguez JM, et al. Role of urokinase in the superior mesenteric artery embolism. *Surgery* 1996;120:111-3.
41. Gertsch P, Matthews J, Lerut J, et al. Acute thrombosis of the splanchnic veins. *Arch Surg* 1993;128:341-5.
42. Aufricht C. Heat-shock protein 70: molecular supertool? *Pediatr Nephrol* 2005;20:707-13.
43. Morimoto RI, Santoro MG. Stres-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nat Biotechnol* 1998;16:833-8.
44. Christians ES, Yan LJ, Benjamin IJ. Heat shock factor 1 and heat shock proteins: Critical partners in protection against acute cell injury. *Crit Care Med* 2002;30:43-50.
45. Sarge KD, Murphy SP, Morimoto RI. Activation of heat shock gene transcription by Heat Shock Factor 1 involves oligomerization, acquisition of DNA-binding activity, and nuclear localization and can occur in the absence of stress. *Mol Cell Biol* 2009;13:1392-1407.
46. Petrof EO, Ciancio M, Chang EB. Role and regulation of intestinal epithelial heat shock proteins in health and disease. *Chin J Dig Dis* 2004;5:45-50.
47. Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:670-84.
48. Muchowski PJ, Wacker JL. Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:11-22.
49. Selkoe DJ. Cell biology of protein misfolding: the examples of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nat Cell Biol* 2004;6:1054-61.
50. Pratt WB, Toft DO. Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. *Exp Biol Med* 2003;228:111-33.
51. Cappello F. HSP60 and HSP10 as diagnostic and prognostic tools in the management of exocervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;91:661.
52. Oesterreich S, Weng CN, Qiu M, Hilsenbeck SG, Osborne CK, Fuqua SA. The small heat shock protein Hsp27 is correlated with growth and drug resistance in human breast cancer cell lines. *Can Res* 1993;53:4443-8.
53. Megison SM, Horton JW, Chao H, Walker PB. Prolonged survival and decreased mucosal injury after low-dose enteral allopurinol prophylaxis in mesenteric ischemia. *J Pediatr Surg* 1990;25:917-21.

54. Eleanor E. Cell turnover and colon tumor development. *Prev Med* 1987;16:580-5.
55. Sugiura M, Kuwabara Y, Mitani M, Sato A, Shinado N, Kimura M, Yano M, Mitsui A, Suzuki T, Fujii Y. Effect of whole body hyperthermia on ischemia and reperfusion injury of rat intestine: Real-time ATP change studied using ³¹P-MRS. *Eur Surg Res* 2002;34:306-12.
56. Sun Y, McRae TH. The small heat shock proteins and their role in human disease. *FEBS J* 2005;272:2613-27.
57. Li GC, Werb Z. Correlation between synthesis of heat shock proteins and development of thermotolerance in Chinese hamster fibroblasts. *Cell Biology* 1982;79:3218-22.
58. Chandra A, Quinones-Baldrich WJ. Chronic mesenteric ischemia: how to select patients for invasive treatment. *Semin Vasc Surg* 2010;23:21-8.
59. Sukhotnik I, Khateeb K, Mogilner JG, Helou H, Lurie M, Coran AG, Shiloni E. Dietary glutamine supplementation prevents mucosal injury and modulates intestinal epithelial restitution following ischemia-reperfusion injury in the rat. *Dig Dis Sci* 2007;52:1497-504.
60. Gündüz A, Türedi S, Menteşe A, Altunayoğlu V, Turan I, Karahan SC, Topbaş M, Aydın I, Akcan B. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008;26:202-5.
61. Acosta S, Nilsson TK, Björck M. Preliminary study of D-dimer as a possible marker of acute bowel ischemia. *Br J Surg* 2001;88:385-8.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yetiŐmemde emeği olan tüm hocalarıma,

Cerrahi eğitiminde, mesleğini yaŐayarak icra eden ve desteğini sürekli hissettiren ender insanlardan olan, bir çok meziyetini kendime örnek aldığım tez danıŐmanım değerli hocam, Prof. Dr. Tuncay Yılmazlar'a,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Yard. Dođ. Dr. Ersin Öztürk'e ve Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Arzu Oral Yılmaztepe'ye,

Birlikte severek çalıŐtığım tüm asistan, hemŐire ve klinik personeli arkadaşlarıma,

Eđitimim süresince hep ikinci planda bırakarak ihmal etmek zorunda kaldığım başta biricik eŐim Özlem ve canım ocuklarım Yiğit ve Mert'e,

Bugünlerimin diğer cefa çekenleri olan annem, babam ve tüm kardeŐlerime, gerek destekleri gerekse de bana gösterdikleri tahammül için teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1976'da Şanlıurfa'nın Ceylanpınar ilçesinde doğdum. İlk ve ortaöğretimimi Pınar ilkokulu ve Ceylanpınar Lisesi Orta Bölümü'nde okudum. Liseyi 1994 yılında aynı ilçenin Endüstri Meslek Lisesi Elektrik Bölümü'nde bitirdim. Tıp fakültesini Uludağ Üniversitesi'nde 1995 ve 2002 yılları arasında okuduktan sonra 2 yıl Şanlıurfa'da mecburi hizmet yaptım. Nisan 2005 TUS sınavıyla Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim dalında asistanlık hayatıma başladım. Evliyim, Yiğit ve Mert adında iki erkek çocuk sahibiyim.