

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SUPERIOR MEZENTERİK ARTER OKLÜZYONU
OLUŞTURULMUŞ RATLARDA MİLRİNON'UN
İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARINA KORUYUCU
ETKİSİ**

Dr. Bartu BADAĞ

**Genel Cerrahi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2012**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SUPERIOR MEZENTERİK ARTER OKLÜZYONU
OLUŞTURULMUŞ RATLARDA MİLRİNON'UN
İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARINA KORUYUCU
ETKİSİ**

Dr. Bartu BADAĞ

**Genel Cerrahi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.H.Tarık ÇAĞA**

**ESKİŞEHİR
2012**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Bartu BADAĞ'a ait ‘‘Superior Mezenterik Arter Oklüzyonu Oluşturulmuş Ratlarda Milrinon’un İskemi/Reperfüzyon Hasarına Koruyucu Etkisi’’ adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof.Dr.H. Tarık ÇAĞA
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Bekir YAŞAR
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Ercüment PAŞAOĞLU
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’ nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. H.Tarık ÇAĞA'ya, tezimin hazırlanmasında gece gündüz hiçbir karşılık beklemeden sonsuz emekleri ile katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Histoloji Anabilim Dalı üyesileri Prof.Dr.Cengiz BAYÇU ve Yrd. Doç. Dr. Dilek BURUKOĞLU'na teşekkür eder ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Badak, B. Superior Mezenterik Arter Oklüzyonu Oluşturulmuş Ratlarda Milrinon'un İskemi/Reperfüzyon Hasarına Koruyucu Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir,2012. Bu çalışmada amaç; mezenter iskemi oluşturulmuş ratlarda milrinonun iskemi reperfüzyon hasarına koruyucu etkisini araştırmaktır. Çalışmada cinsiyet farkı gözetilmeksizin 200-250 gram ağırlığındaki 40 adet Sprague-Dawley türü fareler kullanıldı. Deney hayvanları dört gruba ayrıldı. Grup 1'de (kontrol grubu) SMA izole edilerek ortaya konuldu ancak bağlanmadı. Grup 2'de (intestinal iskemi/reperfüzyon grubu-sham) SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden bağlandı, grup 3'te (intestinal iskemi/R+Dopamin grubu) ise, SMA nazikçe izole edildi ve aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 60 dakika boyunca travmatik mikrovasküler pensler kullanılarak klampe edildi. Grup 4'te (İ/R+Milrinon) ise SMA izole edildikten sonra yine grup 3'le aynı şekil ve sürede olmak üzere klampe edildi. Grup 3 ratlarda reperfüzyonun başlatılmasından 120 dakika sonra Dopamin 1,5mcg/kg i.p. olarak enjekte edildi, grup 4 farelere ise 120 dakikalık reperfüzyon sonrası 0,05mg/kg Milrinon (Primacor) i.p. olarak uygulandı. İskemi/reperfüzyona bağlı intestinal hasarı araştırmak üzere ince barsak ve çekumdan doku örnekleri elde edildi. Sonuç olarak Kontrol grubuna ait deney hayvanlarının bağırsaklarında normal morfolojiye sahip bağırsak mukoza yapısı gözlemlendi. Çalışmamızda milrinon kullanılan deneklerde hücresel hasar sham-iskemi grubuna göre azalmış bulunmakla beraber, iskemi-dopamin grubuna göre artmış olarak bulunmuştur. Altın standart tedavinin bulunmadığı iskemi reperfüzyon hasarında birçok ajan değişen süre ve dozlarda araştırılmaya devam edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mezenter İskemi, Milrinon, Reperfüzyon, İskemi, İskemik Hasar

ABSTRACT

Badak, B. The protective effect of milrinone on ischemia- reperfusion injury on rats that have ligated superior mesenteric artery. Eskisehir Osmangazi University Medical Specialization Thesis, Department of General Surgery, Eskisehir, 2012. In this study the aim was to determine the protective effect of milrinon on rats that have mesenteric ischemia. In study 40 Sprague-Dawley rats of either sex, weighing between 200 and 250 gr. are used. The animals are randomly assigned to the four groups. In group 1 (control group); SMA isolated but not ligated, in group 2 (sham); SMA isolated and ligated from the distal of seperating aort. In group 3 (I/R+ dopamin); SMA isolated and ligated from the distal of seperating aort for 60 minutes. In group 4 (I/R+ milrinone); SMA isolated and ligated as group 3. In group 3 Dopamin 1,5mcg/kg i.p.injected after 120 minutes. In group 4 Milrinon (Primacor) 0,05mg/kg i.p. injected after 120 minutes. To determine the intestinal damage depending ischemia and reperfusion the samples are taken from intestin and caecum. As the result normal histopathological mucosal structures are seen in control group. In our study cell injury was decreased in rats that used milrinon according to the sham group, but cell injury was increased according to the dopamin group. Many agents must be performed in several doses and times in ischemia-reperfusion injury that has no gold standart therapy.

Key Words: Mesenteric Ischemia, Milrinone, Reperfusion Ischemia, Ischemic Injury

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2.Anatomi	3
2.2.1. Çölyak Arter	4
2.2.2. Süperior Mezenterik Arter	5
2.2.3. İnferior Mezenterik Arter	6
2.2.4. Çölyak Arter ve Süperior Mezenterik Arter Arasındaki Kollateralleşme	6
2.2.5. Venöz Sistem	7
2.3. Etyoloji	7
2.3.1. Akut Mezenterik İskemi	8
2.3.2. Mezenterik Arter Embolisi	8
2.3.3. Mezenterik Arter Trombozu	9
2.3.4. Nonoklusiv Mezenterik İskemi	10
2.3.5. Mezenterik Ven Trombozu	10
2.4. Fiziopatoloji	11
2.5. Klinik Bulgular	13
2.6. Tanı	15
2.6.1. Laboratuvar Testleri	15
2.6.2. Radyografi	16
2.6.3. Diagnostik Periton Lavajı Ve Laparaskopi	18
2.7.Tedavi	18

	Sayfa
2.8. Prognoz	19
3- GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Deney Hayvanları	21
3.2. Çalışma Grubu Ve Cerrahi Teknik	21
3.3. Histolojik Teknikler	23
3.4. Milrinon	24
4-BULGULAR	26
4.1. Histolojik Bulgular	26
5- TARTIŞMA	43
6- SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	48

SİMGELER KISALTMALAR

AF	Atrial Fibrilasyon
ALT	Alanin Transferaz
AMİ	Akut Mezenterik İskemi
Ark	Arkadaşları
AST	Aspartat Amino Transferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
CK	Kreatin Kinaz
CPK	Kreatin Fosfokinaz
DPL	Derin Periton Lavajı
GIS	Gastrointestinal Sistem
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HE	Hematoksilen Eosin
i.p	İntraperitoneal
İMA	İnferior Mezenterik Arter
i-NOS	Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentetaz
İPDA	İnferior Pankreatikoduodenal Arter
İR	İskemi Reperfüzyon
İRH	İskemi Reperfüzyon Hasarı
İsk	İskemi
Kg	Kilogram
KMİ	Kronik Mezenterik İskemi
LDH	Laktat Dehidrojenaz
Mcg	Microgram

Mg	Miligram
Mİ	Myokard İnfarktüs
ml	Mililitre
MR	Manyetik Rezonans
MVT	Mezenterik Ven Trombozu
Na	Sodyum
NO	Nitrik Oksit
NOMİ	Non-Oklusif Mezenterik İskemi
O ₂	Superoksit
OH-	Hidroksil
P	Fosfor
PAF	Platelet Activating Factor
Perop	Peroperatif
PKA	Protein Kinaz A
PMNL	Polimorf Nüveli Lökositler
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SMA	Superior Mezenterik Arter
SMV	Superior Mezenterik Ven
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
SPDA	Superior Pankreatikoduodenal Arter
USG	Ultrasonografi
XE	Ksenon

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Mezenterik Vasküler Anatomi	4
2.2. Süperior ve İnférieur Mezenterik Arter ve Dallarını ile Aralarındaki Kollateral Dolaşım	5
3.1 SMA izolasyonu	22
3.2. İskemi Oluşturulmuş Ratlarda İnce Bağırsak ve Çekum Spesmenleri	22
3.3. İnce Bağırsak ve Çekum Spesmenleri	23
4.1. A Grubu	27
4.2. B Grubu	28
4.3. C Grubu	29
4.4. D Grubu (Az Hasarlı Olan)	30
4.5. D Grubu (Yoğun Hasarlı)	31
4.6. A Grubu	32
4.7. B Grubu	32
4.8. C Grubu	33
4.9. D Grubu (Az Hasarlı Olan)	34
4.10. D Grubu (Yoğun Hasarlı)	34

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1. A Grubu İnce Bağırsak Histopatolojik Skörlama Tablosu	35
4.2. B Grubu İnce Bağırsak Histopatolojik Skörlama Tablosu	36
4.3. C Grubu İnce Bağırsak Histopatolojik Skörlama Tablosu	37
4.4. D Grubu İnce Bağırsak Histopatolojik Skörlama Tablosu	38
4.5. A Grubu Çekum Histopatolojik Skörlama Tablosu	39
4.6. B Grubu Çekum Histopatolojik Skörlama Tablosu	40
4.7. C Grubu Çekum Histopatolojik Skörlama Tablosu	41
4.8. D Grubu Çekum Histopatolojik Skörlama Tablosu	42

1. GİRİŞ

Akut mezenterik iskemi (AMİ) göreceli olarak nadir görülen, ancak sıklıkla geç tanı konulması nedeniyle yüksek mortaliteye (%60-80) sahip olan bir abdominal, vasküler acil durumdur(1-3). Günümüzde AMİ, hastaneye yatırılan her 1000 hastadan 1 tanesinde görülmekte ve insidansı giderek artmaktadır (4). İntestinal intussusception, volvulus, strangule herni ve bride bağlı obstruksiyon gibi ekstravasküler olayların da intestinal gangren nedeni olabileceği bilinmekle birlikte, bunların primer olarak AMİ'ye yol açması daha nadir görülmektedir(1). AMİ'nin etyolojisi dört ayrı alt kategori içerir; superior mezenterik arter (SMA) embolisi (%45-50), SMA trombozu (%25), superior mezenterik ven (SMV) trombozu (%5-10) ve non-oklusif mezenterik iskemi (NOMİ) (%20)(4-7). Etiyolojisindeki farklılıklara rağmen, AMİ'nin ortak ve potansiyel olarak fatal olan tek sonucu intestinal gangren ve nekrozdur (3,7). Tanısal görüntüleme yöntemleri, cerrahi teknikler ve perioperatif yoğun bakım desteğindeki gelişmelere rağmen, AMİ'nin yüksek mortalite oranları son 70 yılda önemli bir değişiklik göstermemiştir (5,7). Bunun nedeni, barsak nekrozu gelişmeden önce AMİ tanısının koyulabilmesindeki güçlüklerin süregelmesidir (7). Herbert ve arkadaşlarının derlemesinde, cerrahi eksplorasyon veya ölümden önce AMİ hastalarının sadece 1/3'ünde tanının konulabildiği bildirilmiştir (5). İsveç'te yapılan otopsi çalışmalarında ise mezenterik iskemide gerçek mortalite oranlarının %90'dan daha fazla olabileceği, hastaların ise ancak %22-32'sinde ölümden önce tanının konulabildiği gösterilmiştir (8,9). AMİ tanısındaki gecikmelerin hastalarda sürvi şansını azalttığı, yaşayan hastalarda ise morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir (4). Buna karşın hekim açısından AMİ'yi erken tanıyabilmek oldukça zordur. Klinik tablo genellikle nonspesifik olmakta, ilk başvurudaki "karın ağrısıyla orantısız derecede normal batın muayene bulguları " nedeniyle muayeneyi yapan hekimde tehlikeli bir güvenlik hissi oluşabilmektedir (4,5). Akut mezenterik iskeminin erken tanısında güncel radyolojik tetkik yöntemlerinin kısıtlı bir rolü vardır. Düz karın grafileri nonspesifiktir ve genellikle diğer akut batın yapan nedenleri ayırt etmekte kullanılır. Bilgisayarlı tomografi (BT) barsak duvarında kalınlaşma, asit ya da mezenterik arter kökünde tıkanmayı gösterebilir ancak bunlar çoğunlukla nonspesifik ve intestinal iskeminin geç dönemlerinde görülen bulgulardır (3). Proksimal SMA'in komplet tıkanığı

durumlarda Doppler ultrasonografi tanıda yararlı olmakla beraber, deneyim gerektirmesi ve barsak gazlarının görüntüyü kısıtlaması nedeniyle suboptimal bir yöntemdir (4). AMİ tanısında selektif mezenterik anjiyografi altın standart olarak değerlendirilmekle birlikte, her hastanede bulunmaması, girişimsel radyolog gerektirmesi, göreceli olarak invaziv ve uzun süren bir teknik olması ve nefrotoksik ajan kullanımını nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (3-5). Güncel olarak, akut mezenterik iskeminin erken tanısında etkin bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Klinikte sıklıkla amilaz, aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde yükseklik gözlenmekle beraber, bunlardan hiçbirisi duyarlı ve özgül değildir (7). AMİ'nin erken tanısında D-dimer, alfa-glutasyon S-transferaz, D-laktat, L-laktat, LDH, intestinal yağ asidi bağlayıcı globulin ve alkalen fosfataz gibi biyolojik belirteçlerin serum düzeylerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmış, ancak bu belirteçlerin intestinal iskeminin erken tanısında anlamlı olduklarına dair tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir (10-14). Bu çalışmamızın amacı akut mezenterik iskemi oluşturulmuş ratlarda iskemi-reperfüzyon hasarına milrinonun etkisini araştırmak ve en iyi bilinen pozitif inotropik ajanlardan biri olan dopamin ile arasındaki farkı ortaya koymaktır.

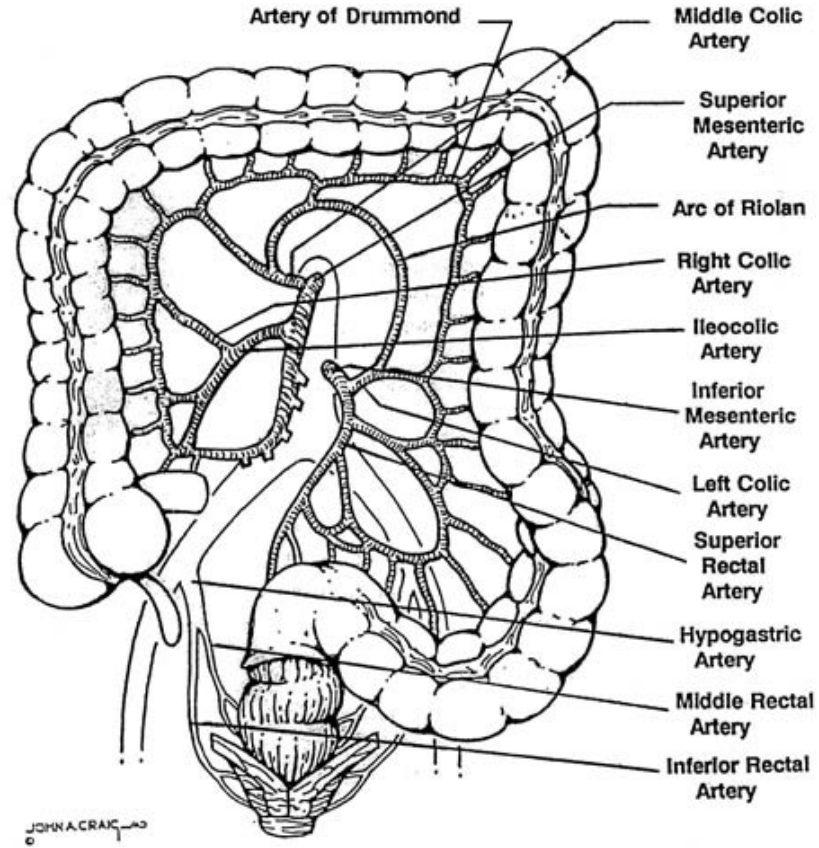
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İlk kez onbeşinci yüzyılda, mezenterik vasküler oklüzyon ile intestinal iskemi arasında neden-sonuç ilişkisi olabileceğinden şüphelenilmiştir (20). 1895'te Eliot barsak infarktüslerinde yegâne tedavinin barsak rezeksiyonu olduğunu bildirmiştir. 1900 yılı başlangıcında kronik arteriyel tıkanmaların abdominal ağrıya neden olduğu düşünüldü. Sir William Osler ve Sir Clifford Albutt abdominal anginaları iskemik kalp hastalığının bir belirtisi olarak düşünmüşlerdir. 1936 yılında Dunphy Peter, Bent Brigham hastanesinde yaptığı otopsi çalışmalarında öldürücü barsak infarktüslerinden önce kronik tekrarlayan ağrılara, kronik mezenterik iskemiye dikkat çekmiştir. Mikkelsen mezenterik arterin tıkaçıcı lezyonlarının cerrahi olarak düzeltilebileceğini ileri sürmüştü ve bundan bir yıl sonra Shaw ve Maynard başarı ile uygulanmış superior mezenterik arter (SMA) tıkanması ameliyatını yayınlamışlardır. 1950 yılında ilk defa akut mezenterik arter tıkanmalarında intestinal revaskülarizasyon yapılmış ancak yeteri kadar ilgi görmemiştir (18,21).

2.2. Anatomi

Bireyler arasında önemli derecelerde anatomik değişkenlik göstermesine karşın, özefagus proksimali ve rektum distali dışındaki sindirim kanalının arteriyel kan dolaşımı, çölyak arter, SMA ve inferior mezenterik arter (İMA) yoluyla sağlanmaktadır (22).



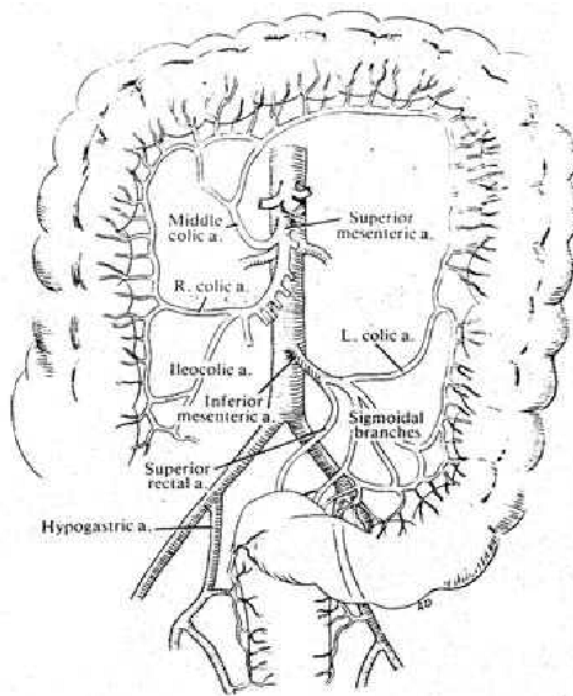
Şekil 2.1. Mezenterik vasküler anatomi

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, özefagusun 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 90 derecelik dik açıyla ayrılması ve dalları arasındaki anastomozlar nedeniyle midenin iskemik hastalığı yok denecek kadar azdır (22-24).

2.2.2. Süperior Mezenterik Arter

Süperior mezenterik arter, birinci lomber vertebra hizasında çölyak arterin 1 cm distalinden, aortanın ön yüzünden, 45 derecelik bir açıyla çıkar ve mezenter yaprakları arasında sağ fossa iliakaya kadar iner ve çapı giderek daralır. SMA, duodenumun ikinci kıtasından başlayıp transvers kolonun distal 1/3'üne kadar olan orta barsak (midgut) bölümünün beslenmesinden sorumludur. SMA, inferior pankreatikoduodenal arter (İPDA), 4-6 jejunal dal, 9-13 ileal dal, orta kolik, sağ kolik ve ileokolik arterleri verir. Jejunal ve ileal dallar kendi aralarında 3-4 kez yay tarzında 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, orta kolik arter ise transvers kolonun 2/3 proksimalini besler.



Şekil 2.2. Süperior ve inferior mezenterik arter ve dalları ile aralarındaki kollateral dolaşım.

2.2.3.İnferior Mezenterik Arter

Üçüncü lomber vertebra hizasında, SMA'nın 5 cm kadar distalinde, aorta bifurkasyonunun 3-4 cm kadar üstünde aortadan ayrılır. Distal transvers kolondan başlayıp splenik fleksura, inen kolon, sigmoid ve rektumu içine alan arka barsak (hindgut) bölümünün arteriyel dolaşımından sorumlu olan inferior mezenterik arter, üç ana arterin en ince olanıdır. Ana dallar, sol kolik arter, sigmoid arter ve süperior rektal arter olup, bu sonuncusu, İMA'nın devamıdır . Sol kolik arter, distal transvers kolon, splenik fleksura ve inen kolonun, sigmoid arter, inen kolonun alt kısmının ve sigmoid kolonun dolaşımını sağlar. Üst rektal arter ise 3. sakral vertebra hizasında ikiye ayrılarak rektumun iki yanında internal sfinkter hizasına kadar iner rektum proksimalinin arteriyel perfüzyonunu sağlar ve distal rektumu kanlandıran internal iliak arterin dalı olan, orta rektal arter ve alt rektal arterlerle anastomozlar oluşturur (22,25).

2.2.4.Çölyak Arter ve Süperior 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 (22,26). İ inferior pankreatikoduodenal arter (İPDA), SMA'nın ilk dalıdır. İPDA'nın ön ve arka dalları süperior pankreatikoduodenal arter (SPDA) aracılığıyla, çölyak arterle ilişkilidir. Pankreatikoduodenal arter ve gastroduodenal arterler aracılığıyla, SMA ve çölyak arter arasında bir kollateralleşme vardır. SMA'nın omental dalı ile çölyak arter arasında gelişebilen Barkow arkı ve embriyonik bir kalıntı olan Bühler arkı vardır (22,25). Süperior mezenterik arter 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'nın sağ ve orta kolik arterleriyle İMA'nın 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'nın orta kolik ve İMA'nın sol kolik dalını birleştirir. Üçüncü önemli ilişki, yine SMA ile İMA arasında bulunan ve bunlardan biri tıkanığında belirginleşen meandering arteridir ki, varlığı daima

mezenterik arteriyel tıkanmayı gösterir (22,25).Kolonda SMA ve İMA arasındaki bağlantılar çok önemlidir. Çünkü SMA ve İMA arasındaki bu bağlantılar kolonun vasküler hastalıklarında, kolonun akut ve kronik obstrüksiyonlarında önemlidir. Kachlik ve Baca (27) yaptıkları çalışmalarında intermezenterik bağlantıların bütün düzeylerini belirlemeye çalışmışlardır. Çalışmada rektal artere kadar kalın barsağın arterielleri de dahil olmak üzere tümü incelendi. 36 ve 29 serilik kadavralar üzerinde yaptıkları çalışmalarda makroskopik olarak mesenterik arterleri birbirine 76 adet bağlantı damarı ile bağlayan bir damar buldular. Damarın çapı hep aynı genişlikte olup ana kolik damar çapına yakındı. Mikrosirküler düzeyde rektal arterieller arasında sık olmayan kolon duvarındaki plexuslar içinde ise sıkça anastomozlara rastlandı. Tüm plexusların boyut ve frekansları kolonun içinde olanlardan farklılık göstermediler.

2.2.5.Venöz Sistem

Barsakların venleri genellikle arterlere paralel seyrederler. İ inferior mezenterik ven, genellikle splenik vene dökülür, splenik ven ise superior mezenterik venle birleşerek portal veni oluşturur. Portal ven midenin koroner venlerini alarak karaciğer içine girer. Karaciğerden çıkan hepatic ven ise vena kava inferiora açılır (22,25).

2.3. Etyoloji

Akut mezenterik iskemi olgularının yaklaşık yarısında SMA'nın emboli, %25'inde tromboz nedeniyle tıkanması , %20-25 NOMİ, %5-15'inde mezenterik ven trombozu (MVT) mevcuttur (25). Bu oranlar değişik kaynaklarda ve araştırmalarda farklılıklar göstermektedir. Mc Bride ve ark. (28) 102 olguluk bir seride SMA'nın tıkanıklık nedenlerini akut emboli (% 33), trombüs (%26), tıkaçıcı olmayan iskemi (%22) olarak sıralamışlardır. Yine 102 olguluk bir başka seride AMİ'nin etyolojisinde, emboli %33, trombüs %26 ve NOMİ %24 olarak bulunmuştur (29). Venöz kaynaklı intestinal iskemi ise en az oranda (%3,7) görülmektedir (27). Grothues ve ark. (30) ise 1972 -1993 yılları arasında 90 olguluk bir çalışmada AMİ nedenlerini venöz trombüs (%33), arteriyel trombüs (%30), arteriyel emboli (%23), NOMİ (%14) olarak bulmuşlardır.

2.3.1. Akut Mezenterik İskemi

Barsakta mezenterik damarların kan akımındaki ani yetersizlik sonucu ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden bir akut karın hastalığıdır (23,36). Mezenterik iskemi gibi oldukça dramatik, ürkütücü cerrahi bir sorun olarak ortaya çıkan başka bir problem yoktur. SMA'nın ani olarak tıkanması sonucunda görülen klinik tablo en fazla görülen klinik formu oluşturur ki bunun da en sık nedeni SMA'nın veya dallarının embolisidir. Arteriyel spazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma iskemiyi başlatır. Ayrıca tıkaçıcı lezyon olmadan da barsakta intestinal iskemiyeye 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. 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 (23,25,27). İnsidansı; AMİ, erkeklerde kadınlara oranla 3/2 daha fazladır (26). Akut Mezenterik İskemi, 50-60 yaşlarında, genelde kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda görüldüğünden, bu kişilerde bulunan yandaş hastalıklar da sonucu olumsuz olarak etkiler. AMİ'de aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, mitral komissürotomi ameliyatı, serebrovasküler atak, aort anevrizması, iliak ve femoral arter tıkanması, amputasyon, iskemik kolit, akciğer kanseri, Hodgkin hastalığı ve siroz gibi yandaş hastalıklar bulunur (25,26). 50 yaşın üzerinde olanlar, kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, yeni geçirilmiş myokard infarktüsü (MI), hipovolemi, hipotansiyon, sepsis, hiperkoagülabilesi olanlar, dijital ve oral kontraseptif kullananlar AMİ için risk grubunu teşkil ederler (23). AMİ'nin arteriyel nedenleri venöz nedenlerine, emboliler trombozlara göre daha siktir (22). Akut mezenterik yetmezliğin 4 ana nedeni vardır. Arteriyel emboli (%50), arteriyel tromboz (%25), NOMİ (%30) ve venöz tromboz (%5-10).

2.3.2. Mezenterik Arter Embolisi

SMA embolisi, akut tıkaçıcı mezenterik iskeminin en sık bilinen nedenidir ve oranı %50'dir (18,25). Luther ve ark. (19) 1979-2000 yılları arasında çalıştıkları klinikte yaptıkları çalışmalarda primer intestinal iskemi nedeniyle operasyon geçirmiş

toplam 64 hastayı retrospektif olarak incelemişler ve %86 gibi oldukça yüksek bir oran bulmuşlardır. SMA'nın çapı daha geniş olduğu ve aortadan oblik olarak çıktığı için emboliler sıklıkla SMA'da görülür (22,23). Çölyak arter aortadan dik açıyla çıktığı için ve İMA küçük çaplı olduğu için embolisi nadirdir. SMA embolisi vücuttaki tüm arteriyel embolilerin %5'ini oluşturur ve AMİ olgularının %40-50'sinden sorumludur (22). Tromboemboli kaynağı sıklıkla kalptir. En yaygın olarak da, sol atrium veya sol ventriküldeki bir mural trombüsten kaynaklanır (22,25,34). Geçirilmiş MI'a bağlı sol atrial ya da ventriküler hipokinetik alanlarda oluşan trombüs, mitral stenoz, diğer kapak lezyonları, konjestif kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon (AF) en sık bilinen nedenlerdir. SMA embolisi olan hastaların 1/3'ünde önceden geçirilmiş periferik emboli atakları vardır. Embolinin yerleştiği yer %18'i SMA'nın başlangıç düzeyinde olup tıkanmanın distalinde sıklıkla vazospazm da görülür. Daha yaygın olarak ise, SMA'nın ana dalı çıkış yerinin hemen distalindeki normal anatomik daralma noktası olan 3 ile 10 cm arasına yerleşir (34,35). 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'nın distal dallarına oturarak, segmenter barsak iskemilerine neden olurlar ve embolilerin %10-15'ini oluştururlar (22,35).

2.3.3. Mezenterik Arter Trombozu

SMA trombozu, AMİ olgularının yaklaşık %25'inden sorumludur (25). SMA ya da çölyak arterin trombozu, genellikle ciddi aterosklerotik daralmaların olduğu alanlarda önceden varolan kritik bir darlık üzerinde, mezenterik damarların başlangıç kısımlarında en sıklıkla da SMA'nın aortadan çıkış seviyesinde yerleşir (22,23,25,26). Bu hastalarda aterosklerotik patolojiye bağlı olarak yemeklerden sonra oluşan karın ağrısı, beslenme korkusu (Food fear), 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 (KMİ) 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'nın kollateraller yoluyla bir miktar distal dolumu sık görülür. SMA ile çölyak arter ve/veya İMA arasında belirgin kollaterallerin varlığı, kronik SMA tıkanıklığının göstergesidir (18,22,23,25,26).

2.3.4. Nonoklüsiv Mezenterik İskemi

1958 yılında Ende, Cohen ve Wilson ilk defa postmortem olarak AMİ'den ölen, ancak tıkaçıcı bir arter ya da ven patolojisi bulunamaması üzerine tanı konan NOMİ olgularını tarif etmişlerdir (25). NOMİ, AMİ'nin %20-30'undan sorumludur (22). En önemli etyolojik faktör mezenterik vazokonstrüksiyondur. Erken anjiyografi ile mezenterde tıkaçıcı bir lezyon olmadığı görülür. SMA dallarında yaygın, tıkanmasız daralma, spazm ve intramural damarların dolmasındaki yetersizlik NOMİ için tipik bulgulardır (18,22,23,26). Genelde 50 yaş üstü, konjestif kalp yetmezliği, ciddi aterosklerotik kalp hastalığı, yakında geçirilmiş MI, kardiyopulmoner by-pass, büyük karın ameliyatı geçiren, 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 (25,26,36). Dijital grubu ilaçlar, mezenterik arter ve dallarında damar düz kasına etki ederek vazokonstrüksiyon meydana getirerek barsak perfüzyonunu azaltmaktadır (26). NOMİ'nin fizyopatojenezinde paradoksal splanknik vazokonstrüksiyon vardır. Ciddi şok sırasında aşırı sempatik aktivite kalp ve beyin perfüzyonunu sürdürmek amacıyla splanknik sahadaki kanı kalp ve beyne pompalar. Mezenterik vazospazm başladıktan sonra uyarıcı faktörler ortadan kaldırılrsa bile olay devam eder. Mezenterik vazospazm papaverine iyi cevap verir (22,25).

2.3.5. Mezenterik Ven Trombozu:

Mezenterik venöz sistemin akut trombozu seyrek görülen ancak en eski bilinen bir formudur (22,36). Önceleri mezenterik ven trombozunun (MVT), AMİ'nin major nedeni olduğuna inanılırdı. Bugün AMİ olgularının yalnızca %5-10'unu MVT oluşturur. Olguların %95'inde SMV trombozedir (22,23). Erkek/kadın oranı 1.5/1-1/1 arasında değişmektedir. AMİ'nin diğer formlarına kıyasla daha genç yaşlarda (48-60) görülmektedir (22). 90 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada venöz trombozlu hastalar ortalama olarak 48 yaşındayken diğer hastalar 60 yaşın üzerinde

bulunmuştur (30). Aşırı pıhtılaşabilirlik, portal hipertansiyon, pankreatit ve ciddi enfeksiyonlar başlıca sebeplerdir ve klinik tablonun %90'ında kan viskozitesinin artması ve hiperkoagülabilité eğilimi gibi primer sebepler neden olarak bulunmuştur (25). Diğer sebepler, intraabdominal sepsis, intraabdominal maligniteler, inflamatuvar barsak hastalığı, abdominal travma, portokaval sisteme cerrahi uygulamalar ve mezenterik ven yaralanmaları, oral kontraseptif kullanan kadınlarda veya gastroenteritlere sekonder de olabilir (22,23,25,26,36). Mezenterik venlerdeki trombozun yerleşim yeri ve yaygınlığı barsaklarda oluşan hasarın boyutunu belirleyici temel etkidir. Siroz, neoplazm veya operasyon hasarına bağlı olanlarda trombus obstrüksiyon yerinde başlayıp perifere doğru ilerler. Oysaki hiperkoagülabilité 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 (22,25).

2.4. Fیزیopatoloji

Mezenterik kan akımı üç yolla kontrol edilir.

- a) İntrinsik 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 (22,23).

Barsaklar kardiyak outputun 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 iflas eder ve barsak progresif olarak daha iskemik hale gelir (36). Deneyler, yemek yedikten sonra mezenterik kan akımının arttığını, adrenerjik ajanlar ve splanchnik stimulus, alfa adrenerjik reseptörleri uyularak splanchnik alanda vazokonstrüksiyon olduğunu göstermektedir (18). Barsak

kontraksiyonu sırasında arterlerde kan akımı azalır, gevşemede ise artar. İntralüminer basıncı 30 mmHg ve daha fazla arttıran kontraksiyonlar arteryel kan akımını önemli ölçüde azaltır. Total mezenterik kan akımını ayarlayan en önemli mekanizma arteriolar dirençtir (18,23). Mezenterik damarların kan akımındaki ani yetersizlik sonucu barsakta akut iskemi gelişmektedir. Arteryel spazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma iskemiye başlatır. Tıkanmanın distalindeki barsak kanlanması 1 ila 6 saatlik kritik bir süre daha lokal ve hümorale faktörlerle idame ettirilebilir. İlginç olarak, barsaklar mezenterik kan akımında %75 oranında azalmaya 12 saat süreyle ışık mikroskopunda saptanabilecek bir değişikliğe yol açmaksızın direnebilirler, çünkü normal koşullarda oksijen mevcut mezenterik kapillerlerin beşte biri tarafından karşılanmaktadır (18,22,23). Tıkanma devam eder ve bu kritik süre aşırsa barsakların perfüzyon basıncı düşer. Daha sonra tıkanıklık ortadan kaldırılabilir bile refleks vazokonstriksiyona bağlı olarak ilerleyici bir iskemi gelişir. Epitel disfonksiyonundan dolayı kapiller permeabilite artar, kan akımı kritik bir düzeyin altına indiğinde mukozadan serozaya doğru yönelim gösteren hücre ölümü süreci başlar, önce villüs tepelerindeki epitel hücreleri lümeneye dökülür, oluşan mukozal nekroz ülserasyona dönüşür. İskemi devam ettiğinde, submukoza ve muskularis proprianın infarktı transmural nekrozla sonuçlanır. Bu aşamada barsak artık canlılığını yitirmiştir. Eğer iskemik olay, erken aşamada geriye döndürülebilirse, epitel rejenerasyon olur ve barsak yapısal ve işlevsel olarak normale döner (18,22,23). Kısa süreli iskemilerde doku yaralanmasının çoğu reperfüzyon sırasında gerçekleşmektedir (22). İnce barsaklarda iskemi-reperfüzyon (İR) hasarı birçok durumda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (37). İntestinal dokuda ani olarak gelişen oksijen ve glukoz düşüşleri, ince barsak mukozasında şiddetli yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri başlatan metabolik olaylara neden olur (37,38). Adaptif mekanizmalara rağmen, iskemi devam ederse, iskemik bir dokunun oksijenlenmiş kanla reperfüzyonu sırasında insitu olarak reaktif oksijen molekülleri oluşmaktadır. İR hasarı, reaktif oksijen metabolitlerinin oluşmasına dayanır (22,39,40). Moleküler oksijenden zincirleme bir indirgenme tepkimesi sonucunda süperoksit (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil (OH[•]) gibi serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur. Bu SOR'lar aralarında nükleik asitler, membran lipidleri, enzimler ve reseptörlerin bulunduğu biyolojik moleküllere zarar verirler, bu derecede geniş spektrumlu bir hasar, hücre

fonksiyonunun bozulmasına, hücre lizisine ve ölümüne yol açabilmektedir. İR hasarında SOR'un kaynağı, ksantin oksidaz (nükleik asit degradasyonunda hız sınırlayıcı bir enzim) enzimidir. İskemi varlığında hipoksantin ve ksantin oksidasyonu sırasında hidrojen peroksit ve süperoksit üretiminin arttığı gösterilmiştir. Bu enzimin allopurinolle inhibisyonunun, reperfüzyon sırasında görülen hem epitel hücre nekrozunu, hem de mikrovasküler permeabilite artışını geriletmediği gösterilmiştir. Ayrıca oluşan oksijen radikallerinin lökotrien B4 ve trombosit aktive edici faktör (PAF) salınımını arttırdığı, bunların da nötrofil migrasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Bu nötrofiller de SOR'un bir diğer kaynağıdır. Genel olarak kabul edilir ki, polimorf nüveli lökositler (PMNL), vasküler endotelde neden oldukları lezyonlar nedeniyle reperfüzyon hasarının temel etmenleridir (22,41,42). Bundan başka, İR hasarı sırasında i-NOS (uyarılabilir nitrik oksit sentetaz) enziminin de aktive olduğu ve oluşan bol miktarlardaki nitrik oksit (NO) barsağın bariyer işlevini bozarak, bakteriyel translokasyona yol açtığı gösterilmiştir. Sebep ne olursa olsun, intestinal mukoza ve submukozanın iskemiye cevabı, ödem, hemoraji ve nekrozdur (18,22,23). Linhares ve ark. (46) yaptıkları çalışmalarda İR'ye maruz kalan barsakta miyenterik plexuslardaki gangliyon hücrelerinin sayısında da azalma olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta, artmış damar geçirgenliği sonucu gelişen ödem, mikrosirkülasyonu bozar. İskemi sonrası mukozal yaralanma, vasküler permeabilitede artış ve intestinal ödem, mukoza permeabilitesinde artış, mukozada bariyer fonksiyon kaybı, sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan bakteriyel ve endotoksin absorpsiyonunda artış ile karakterizedir (22,43,44). Barsak hücresi yıkım ürünleri ve bakteri toksinlerinin portal dolaşıma katılmasıyla sistemik etkiler görülür. Bu durum, reperfüze olan dokudaki histolojik hasarı daha da kötüleştirir ve hasarı, karaciğer, akciğer, böbrek gibi diğer organlara da yayarak multiorgan yetmezliğine neden olabilir (45). İskemi ilerleyerek sepsis, asidoz, septik şok ve son olarak ölümle sonuçlanır (18,22,23,25).

2.5. Klinik Bulgular

Akut mezenterik iskemi tanısı en zor konan hastalıklardan biridir (47). Elli yaşın üzerinde risk faktörlerini taşıyan veya AF'li 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 (22). Arteryel spazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma

iskemiye başlatır. Tıkanmanın distalindeki barsak kanlanması 1 ila 6 saatlik kritik bir süre daha, lokal ve hümoral faktörlerle idame ettirilebilir. Tipik olarak, periumblikal bölgede, ani olarak başlayan, şiddetli, kramp şeklinde ağrı ile karakterizedir. İskeminin ilerlemesi ile ağrı devamlı hale gelir (23). Karın ağrısı ile birlikte bulantı, kusma olabilir. Başlangıçta karın yumuşak, barsak sesleri aktiftir. Karında defans ve rebaut negatifir (25,48). İskemi ilerledikçe 8 saatten sonra doku ölümü, mukozadan submukozaya doğru ilerler ve barsağın tüm katlarına oturdukça periton irritasyon bulguları belirgin hale gelir. Karında distansiyon belirir, hassasiyet, defans ve rebaut ortaya çıkar, barsak sesleri azalır. Rektal kanama, kanlı kusma ve kanlı nazogastrik içerik ve gaz gayta çıkaramama görülür (23,26). Yaklaşık 12-24 saat sonra nekroz ilerleyerek transmural hale gelir ve peritonit bulgularının ortaya çıktığı bu devrede artık prognoz çok kötüdür ve tedavi için en değerli olan erken devrenin kaçırıldığını gösterir. Doku ölümü nedeniyle hastanın solunumunda dışkımsı bir koku duyulur (23,25,48). Kronik mezenterik iskeminin tek nedeni vardır ve o da mezenterik damarların aterosklerotik tıkaçıcı hastalığıdır. Semptomların, üç mezenterik arterden (çölyak, SMA, İMA) ikisinin belirgin tıkaçıcı lezyonu olmadan ortaya çıkmayacağı kabul edilmektedir. Hastaların çoğu 50-60 yaşlarında, ağır sigara içicisi ve kadındır (25). KMİ'li hastalarda en sık rastlanan bulgu postprandial ağrı ve kilo kaybıdır (18,25,26,48). Ağrı, genellikle yemeklerden 30-60 dk. sonra başlar, genellikle sırta vurur ve 1-2 saat sonra azalarak geçer. Ağrının şiddeti ve süresi, yenilen yemeğin hazım süresine bağlıdır. Hastalar ağrının yemeklerle ilişkisini fark ettikleri zaman yemekten kaçınırlar. Tanı konmazsa ağrı geleceği korkusuyla beslenmelerini kısıtlanırlar ve ciddi kilo kaybı görülür. Şikâyetlerin başlangıcından tanı konana kadar geçen süre yaklaşık 18 aydır (25). Tıkaçıcı neden ilerlerse ağrı sabit ve devamlı bir hale gelir. Epigastrik bölgede ağrı, şişkinlik ve ishal vardır (26). KMİ'li hastaların %60'ında karında bir üfürüm saptanır ancak özgül olmayan bir bulgudur (25). İleri derecede zayıflamış, kaşektik, karsinomatosis görünümlü bir hastada tüm incelemelere rağmen herhangi bir maligniteye rastlanamamış ise ilk olarak akla mezenterik damarların kronik tıkanması gelmelidir (18).

2.6. Tanı

Akut mezenterik iskemi, tanısı en zor konan hastalıklardan biridir. Özellikle açıklanamayan karın ağrıları ve kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda mutlaka düşünülmeli ve fizik muayene ile uyumlu olmayan karın ağrısının varlığı, AMİ için bir ipucu olarak değerlendirilmelidir (25,47). Luther ve ark. (19) 1979-2000 yılları arasında 64 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada intestinal iskemi nedeniyle operasyon geçirmiş 64 hastadan 12'sine angiografi ile 14'üne BT ile operasyon öncesi tanı koyabilmişlerdi. 38 hastada ise AMİ tanısı operasyon esnasında konmuştu. Sonuç olarak AMİ'de tanı ve operasyonda gecikme yüksek oranda ölüme (%67) neden olmuştu. Böylesine yüksek mortalitenin belki de en önemli sebebi klinik bulguların özgül olmayışı nedeniyle teşhisteki gecikmedir. Başlangıçta ateş, nabız ve kan basıncı normalken, 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 (47,49,50).

2.6.1. Laboratuvar Testleri

Başlangıçta lökositoz dışında laboratuvar bulgusu yoktur. İlerleyen dönemlerde hemokonsantrasyon, ateş, 20.000'lere varan lökositoz ve formülde sola kayma vardır. Serumda laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT) ve kreatin kinaz (CK) yükselir. Metabolik asidoz tabloya hakim olur ancak tüm bu değerler AMİ'ye özgül değildir. Geç dönemde ortaya çıkarlar ve bu devre barsak nekrozuna aittir (18,23,25,47,51,52). Hastaların yarısında serum amilazı yükselir. İskemik hasarda hücre içi fosfatın dolaşıma salınması sebebiyle de serum fosfat seviyeleri artmaktadır. Serumda ve peritoneal sıvıda inorganik fosfat düzeyinde artış irreversibl iskemi bulgusudur (52,53). Ksenon (Xe) kullanımı, intestinal iskeminin erken teşhisi için ümit vericidir. Bu inert gaz, tuzda çözülür ve peritoneal kaviteye enjekte edildiğinde pasif difüzyonla barsağa absorbe edilir. Normal perfüze olan doku bu gazı hızla temizler fakat iskemik barsak ksenonu tutar.

2.6.2. Radyografi

Direkt karın grafileri; spesifik olmayan görüntüler verir (26). Düz karın grafisinde, sıvı dolu barsak lümeni nedeniyle gazsız barsak görünümü, ince barsaklarda genişleme, asit ve portal sistemde gaz görülebilirse de tüm bunların görülme olasılığı %20-30'dur. Karın grafileri tanıdan ziyade diğer potansiyel karın ağrısı nedenlerini ekarte etmeye yöneliktir. Özellikle MVT'de barsak duvarında ileri derecede kalınlaşma izlenebilir. İntestinal pnömatozis ve portal vende gaz görülmesi genellikle mezenterik iskemi sonucu meydana gelir. Gazın gastrointestinal sistemdeki (GIS) bir hasar sonrası portomezenterik sirkülasyona girdiği düşünülebilir. Bu ise kötü prognostik faktördür (24,44,45).

Doppler Ultrasonografi; Faingold ve ark. (56) barsak nekrozunun belirlenmesi için yaptıkları 60 hastalık bir çalışmada, düz karın grafisi ve renkli doppler USG'yi karşılaştırmışlar ve karın radyografisi nekrotik barsağın incelenmesinde %40'luk hassasiyete sahipken, renkli doppler USG'nin hassasiyetini %100 olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak barsak nekrozunda renkli doppler USG'nin karın radyografisine göre daha doğru betimleme yaptığını göstermişlerdir. Kim ve ark. (57) iskemik enterokolitte USG bulgularını değerlendirmek ve patolojik bulgularla ilişkilendirmek amacıyla yaptıkları deneysel bir çalışmada barsak duvarının ekojenitesinin iskemik hasarın şiddetini yansıtabildiğini göstermişlerdir. Doppler USG, özellikle SMA ve çölyak trunkusun görüntülenmesi açısından önemlidir, ancak SMA tıkanmalarının çok azında tanı koydurucudur. Akut olaylarda başarısı azalır. Ana damarların distalindeki emboliyi göstermede ve NOMİ tanısında değerli değildir. Üstelik ciddi arteriyel stenoz görülmesi barsak iskemisi tanısı koymada yeterli değildir. SMA kan akımının dakikada 300-1200 ml arasında değişen çok geniş normal aralığı, bu incelemenin tanılma değerini kısıtlamaktadır. Doppler USG'nin, SMA darlığını saptayabileceği ama barsak hakkında bilgi veremeyeceği ve tüm bunların USG'yi yapan kişinin tecrübesine ve cihazın kalitesine de bağlı olduğu unutulmamalıdır. USG, AMİ'de mezenterik damarların değerlendirilmesinde, özgüllüğü %92-100 yüksek ancak duyarlılığı ise %80 olarak bulunmuştur. Kronik intestinal anginada bir tarama testi olarak kullanılabilir (22,25).

Bilgisayarlı Tomografi; akut mezenterik iskemide BT erken dönemde tanı koydurucu değildir. Barsak duvar kalınlığında artma, dilate, içi sıvı ile dolu barsak

ansları, mezenterde ödem, mezenterik venlerin dolgunlaşması ve asit, BT'nin nonspesifik bulgularıdır. Spesifik bulgular arasında ise; barsak duvarı içinde ve mezenterik ven veya portal ven içinde hava bulunması sayılabilir (8,44). 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 spesifik olmayan bulgular ise tromboembolizm, ince barsak ileus ve tümörleri ile vaskülit, inflamatuvar hastalıklar, travma, ilaç veya radyoterapi sonrası da görülebilir (59).

Bilgisayarlı tomografi, MVT'de en seçkin görüntüleme yöntemidir. En sık bulgu SMV içinde trombüs varlığıdır. Portal ve splenik ven içinde de trombüs varlığı gösterilebilir. Barsak duvarında kalınlaşma ve pnömatozis MVT'nin güçlü BT bulgularıdır. Venöz tromboz ve iskemi varlığında BT'nin duyarlılığı %100'e yakındır. MR'ın duyarlılığı da %100'e yakın olmakla birlikte daha pahalıdır (25).

Manyetik Rezonans Anjiyografi; son yıllarda geliştirilen MR anjiyografi, sinefaz kontrast manyetik rezonans görüntülemesi ve invivo manyetik rezonans oksimetri yöntemleriyle AMİ'nin ve KMI'nın tanısında invaziv anjiyografik incelemelere yakın duyarlılık ve özgüllükte sonuçlar alınmaktadır. Portal veya mezenterik ven trombozu olan hastalarda MR anjiyografi ile trombozun gösterilmesinde duyarlılık %100, özgüllük %98 ve doğruluk %99 olarak bildirilmiştir (22,60).

Anjiyografi; 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 (18,22,23,25,27,61,62). Anjiyografi, hasta yeterince normovolemik duruma getirildikten sonra gerçekleştirilmelidir, çünkü tıkaçıcı olmayan mezenterik iskemili bir hastanın anjiyografik bulgularıyla, hipotansif, hipovolemik bir hastadaki anjiyografik bulgular benzerlik gösterecektir. SMA, İMA ve çölyak damarların aortadan çıktıkları yer için lateral, daha distalin ve kollaterallerin görüntülenmesi için ön arka görüntüler elde edilmelidir (22,23,25,26). Anjiyografide SMA embolisi, distale olan akımı kısmen ya da tamamen engelleyen, keskin konturlu, yuvarlak dolma defekti

şeklinde görülür. SMA anjiyografisi ile geç dönemde venöz dönüşün görüntülenmesi, MVT için çok duyarlı bir yöntem değildir (25,34,35). Erken anjiyografide NOMİ için 4 tanı kriteri vardır; a) SMA dallarının çıkışında darlık, b) SMA dallarında sosis dizisi görünümlü genişleme ve daralmalar, c) Mezenterik arkusun spazmı, d) Duvar içi damarların doluşunda bozukluk (22,23,25). AMİ tahmin edilenden daha sık görülen bir hastalıktır. Bu nedenle hastalıktan şüphelenilen durumlarda erken tanı ve trombolitik tedavi için acil anjiyografik inceleme yapmaktan kaçınılmamalıdır (63).

2.6.3. Diagnostik Periton Lavajı ve Laparoskopi

Bilgisayarlı tomografi ve Doppler USG gibi tanı yöntemlerinin yeterli olmadığı merkezlerde tanı aşamasında parasentez yapılırsa serösanginoz bir sıvı varlığı görülür. Barsak dokusunun canlılığını izlemek için diagnostik periton lavajı (DPL) ve tanısallaparoskopi yapılabilir (25,26). 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 (22).

2.7. Tedavi

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 seçici 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 sınırda 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'ya 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 hem de 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 doopler ile nabız sinyalinin alınması önemli bulgulardır. İntravenöz fluoressein infüzyonu sonrası Wood lambası altında yapılan inceleme, peroperatif (perop) canlılık saptanması açısından en iyi yöntemdir. Ancak bu olanağı pek çok ameliyathanede bulmak güçtür. Ameliyat sonrası rutin olarak antikoagülan tedavi uygulanan tek iskemik barsak hastalığı mezenterik venöz trombozdur. Çünkü tekrarlama olasılığı sıktır (23,25).

2.8. Prognoz

Akut mezenterik iskeminin tanısında son yıllardaki ilerlemelere rağmen morbidite ve mortalite oranları hala %50-70 düzeyindedir (11). Luther ve ark. (29) yaptıkları çalışmada mortalite oranını %67 olarak bulmuşlardır. 103 olguluk bir seride %85 olarak bildirilmektedir (64). Bu oran MVT'da %30-50, NOMİ'de %50-55 düzeyindedir. 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. 12 saatten önce teşhis konulan hastalarda barsak canlılığı %100, 12-24 saat arası %56, 24 saatten fazla olan olgularda sadece %18 olarak bildirilmiştir. 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 SMA embolisi veya trombozu, diğer alanlara emboli, kardiopulmoner yetmezlik ve intestinal hemorajidir (23,25,26).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

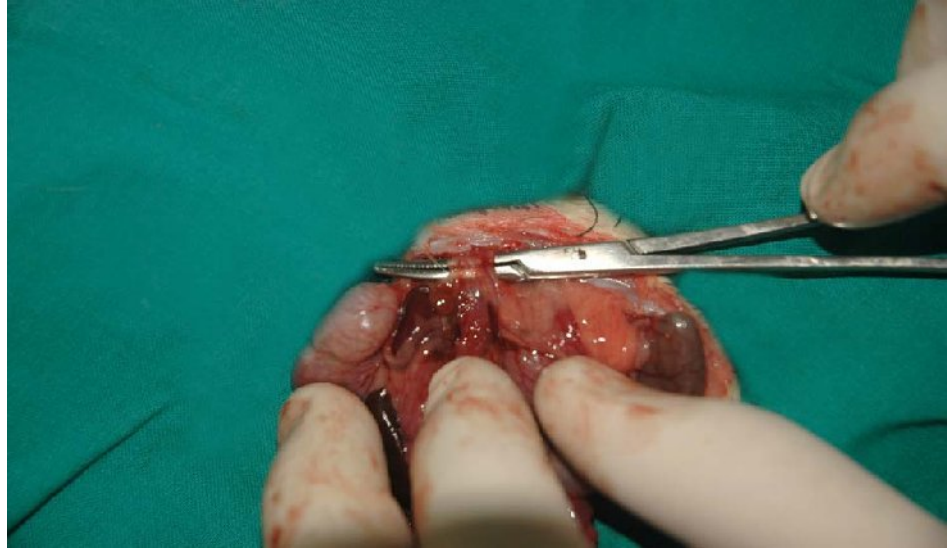
Bu deneysel çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi T.I.C.A.M. (Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi) laboratuvarında 22.12.2011 tarihli 182-1 sayılı etik kurul kararıyla yapıldı.

Superior mezenterik arter oklüzyonu oluşturulmuş ratlarda Milrinon'un iskemi/reperfüzyon hasarına koruyucu etkisi' konulu çalışmamızda bir gecelik açlığı takiben (sadece su içmelerine izin verilerek), 50mg/kg intramuskuler ketamine (Ketalar; Parke-Dawis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 10mg/kg xylazine (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Almanya) kullanılarak, cinsiyet farkı gözetilmeksizin 200-250 gram ağırlığındaki 40 adet Sprague-Dawley türü farelere anestezi verildi. Cerrahi sırasında hayvanların spontan olarak solumaları sağlandı. Vücut sıcaklıklarının 37°C derece civarında tutulabilmesi için bir ısıtıcı lamba kullanıldı. Ameliyat sonunda farelerin dehidrate olmalarının önlenmesi amacıyla subkutan yoldan 10ml ringer laktat solusyonu verildi. Karın bölgesi traş edildikten sonra %10 povidon iyodür solusyonuyla iki kez silindi ve asepsi kurallarına uyularak steril aletlerle ameliyata başlandı. Orta hat laparatomisiyle batına girildi ve süperior mezenterik arter (SMA) ortaya konuldu.

3.2. Çalışma Grubu ve Cerrahi Teknik

Fareler rastgele seçilerek her biri on hayvandan oluşan dört grup oluşturuldu. Grup 1'de (kontrol grubu) SMA izole edilerek ortaya konuldu ancak bağlanmadı. Grup 2'de (intestinal iskemi/reperfüzyon grubu-sham) SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden bağlandı, grup 3'te (intestinal iskemi/R+Dopamin grubu) ise, SMA nazikçe izole edildi ve aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 60 dakika boyunca atravmatik mikrovasküler pensler kullanılarak klampe edildi. Grup 4'te (İ/R+Milrinon) ise SMA izole edildikten sonra yine grup 3'le aynı şekil ve sürede olmak üzere klampe edildi. Bu işlem sonucunda ince barsaklar, çekum ve sağ kolonda soluklukla ve nabız yokluğuyla doğrulanan iskemi elde edildi. İskemiye takip eden 60 dakika sonrasında, vasküler pens çıkarıldı ve reperfüzyon periyodu başlatıldı. Grup 3 ratlarda reperfüzyonun başlatılmasından 120 dakika sonra Dopamin 1,5mcg/kg i.p. olarak enjekte edildi, grup 4 farelere ise 120 dakikalık reperfüzyon sonrası 0,05mg/kg Milrinon (Primacor) i.p. olarak uygulandı. Daha sonra, batın

insizyonları 3/0 poliglaktin sütürlerle (Vicryl, Ethicon, İngiltere) iki kat üzerinden kapatıldı.



Şekil 3.1. SMA izolasyonu



Şekil 3.2. iskemi oluşturulmuş ratlarda ince bağırsak ve çekum spesmenleri



Şekil 3.3 iskemi oluşturulmuş ince bağırsak ve çekum spesmeni

Reperfüzyondan 24 saat sonra tüm hayvanlara anestezi verilerek ötenazi uygulandı. İskemi/reperfüzyona bağlı intestinal hasarı araştırmak üzere ince barsak ve çekumdan doku örnekleri elde edildi.

3.3. Histolojik Teknikler

Grup 1(kontrol), grup 2(sham), grup 3(İ/R+Dopamin) ve grup 4(İ/R+Milrinon) gruplarını oluşturan tüm ratlardan ince bağırsak ve çekum örnekleri alındı. Alınan ince bağırsak ve çekum örneklerinin % 10'luk formalin fiksatifinde 48 saat süre ile fiksasyonları sağlandı. Fiksasyonları sağlanan örnekler fiksatifin çökmesini engellemek amacıyla 3-4 saat çeşme suyunda yıkandı. Çeşme suyuyla yıkanan doku parçaları daha sonra sırasıyla kademeli olarak %70'lik, %80'lik, %90'lık ve %96'lık alkol serilerinde 45'er dakika bekletilerek dehidratasyonları sağlandı. Dehidratasyonlarının ardından örnekler şeffaflandırılmak üzere 2 kez 20'şer dakika ksilolde bekletildi. İnce bağırsak ve çekum örnekleri şeffaflanmalarının ardından etüv içinde 65°C'de eritilmiş parafinlere alınarak 60 dakika süreyle üç ayrı parafinde bekletildi. Parafinize edilen dokular ayrı ayrı parafin içeren kasetlere gömülerek bloklandı ve kesit alınmaya hazır duruma getirildi. Parafin bloklardan kesitlerin alınmasında kullanılacak mikrotom bıçağı buzdolabında soğutularak, mikrotom aracılığı ile her bir örnekten 5'er mikrometre kalınlığında doku kesitleri

alındı. Kesitlerin 45°C'de su banyosunda açılmaları sağlanarak temiz lamalar üzerine alınmasından sonra etüv içinde 1 saat süre ile bekletilmeleri sağlandı. Preparatlar 1'er saat süre ile iki ayrı ksilolde tutulup deparafinizasyonları sağlandıktan sonra boyama aşamasına geçildi. Kesitlerin boyanmasında Hematoksilen-Eosin ikili boyası kullanıldı. Deparafinizasyonu yapılmış olan doku kesitleri 5'er dakika süreyle %96, %90, %80, %70'lik alkollerde ve distile suda bekletildi. Kesitler Hematoksilen ile 2 dakika ve Eosin ile 10 dakika boyandı. Çeşme suyu ile fazla boyası alınan kesitler hızla alkol serilerinden geçirilip dehidratasyonları sağlandı. Dokular iki ayrı ksilolde 30'ar dakika tutularak şeffaflaştırıldı ve şeffaflanan dokular daha sonra entellan ile kapatılarak ışık mikroskopik düzeyde Olympus BH-2 mikroskop ile değerlendirmeleri yapılarak ince bağırsak ve çekum örneklerini içeren tüm preparatların Olympus DP-70 digital kamera ile fotoğrafları çekildi.

3.4. Milrinon

Milrinon ikinci jenerasyon bir fosfodiesteraz inhibitörü olarak öne çıkmış olan bir ajandır. Kimyasal formülü 1,6-Dihydro-2-methyl-6-oxo-(3,4'-bipyridine)-5-carbonitrile 'dir. Bipiridinmetilkarbonitril grubu ajan olan milrinon Tip 3 fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek intraselüler siklik adenosin monofosfatı arttırarak etkinliğini gösterir. Bunun sonucu olarak da kalp üzerinde pozitif inotropik ve periferik vazodilatasyon etkisi göstermektedir(31). Miyokardiyal oksijen dağılımında düşüşe neden olmaksızın ventriküler relaksasyon zamanında düşüşe neden olmaktadır. Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde, dekompanse konjestif kalp yetmezliğinde ve pulmoner hipertansiyon hastalığında intravenöz yolla uygulanarak kullanılmaktadır. Ayrıca kardiyak cerrahi sonrasında düşük kardiyak output sendromunda proflaktik olarak kullanılmaktadır. Kardiyak mekanik aktivite üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Her ne kadar çalışmalarda intraselüler cAMP artışı ile etkisinin gösterildiği kanıtlanmışsa da artmış Sodyum kanalları akımını (I Na-P) inhibe etmektedir. Milrinonun tüm bu etkileri cAMP-PKA sinyal yolağı üzerinden oluşmaktadır. Milrinonun belirgin sistemik vazodilatasyon etkinliği mevcuttur. Lindgren ve ark. yapmış oldukları çalışmada noradrenalin ile vazokonstrüksiyon oluşturulmuş insan mezenterik damarları üzerine milrinon ve OPC 3911'in vazodilatatör etkinliği araştırılmıştır. Milrinon'un mezenterik damarlar üzerinde %60-70 oranında vazodilatasyon sağladığı gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada mezenterik

arterlerin , mezenterik venlere göre milrinon ve OPC 3911' e vazodilatasyona daha iyi yanıt verdiği gözlenmiş. Aynı araştırmacıların yaptıkları başka bir çalışmada ise korener , pulmoner ve renal arterler izole edilerek milrinone ve OPC 3911 vazodilatasyon etkinliği araştırılmış ve benzer sonuçlar bulunmuştur. Milrinonun sepsis ve SIRS tablosunda intestinal mukozal villus kan akımı üzerine olumlu etkileri vardır. Ancak sistemik hipotansif etkilerinden dolayı sepsis tedavisinde ilk seçenek olarak kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca kardiyak etkileri dışında milrinonun antiinflamatuvar etkileri de mevcuttur. İmmün sistem hücrelerinde Tip 3 ve 4 fosfodiesteraz enzimi mevcuttur(32). Bu enzimin inhibisyonu yoluyla milrinon immünomodülatör etkinlik sağlamaktadır. Milrinone pulmoner vasküler resistansın sistemik vasküler resistansa oranını arttırmaktadır(33).

4.BULGULAR

4.1. Histolojik Bulgular

Tüm deney gruplarını oluşturan sıçanların ince bağırsak ve çekumları üzerinde ışık mikroskopik olarak yapılan incelemelerde aşağıda verilen bulgular gözlenmiştir.

A grubu

-Kontrol grubuna ait deney hayvanlarının ince bağırsaklarında normal morfolojiye sahip bağırsak mukoza yapısı gözlendi.

-Kontrol grubuna ait deney hayvanlarının çekumları normal morfolojiye sahip olarak görüldü.

B grubu

-Sham-iskemi grubuna ait deney hayvanlarının ince bağırsakları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bağırsak mukozasında yoğun villus hasarı, lamina propriada hemoraji ve hücrel inflamasyon ile epitel hücrelerinde nekroz dikkat çekti.

-Sham+iskemi grubuna ait sıçan çekum mukozasında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yoğun hasar ve hemoraji, lamina propriada damar kongesyonu görüldü.

C grubu

-İskemi+ilaç (dopamin) grubuna ait deney hayvanlarının ince bağırsakları sham-iskemi grubuyla karşılaştırıldığında azalmış mukoza hasarı, lamina propriada ise hücrel inflamasyon görüldü.

-İskemi+ilaç (dopamin) grubuna ait sıçanların çekumlarında azalmış mukoza hasarı ve lamina propriada ise kısmi hücrel inflamasyon görüldü.

D grubu (az hasarlı olan)

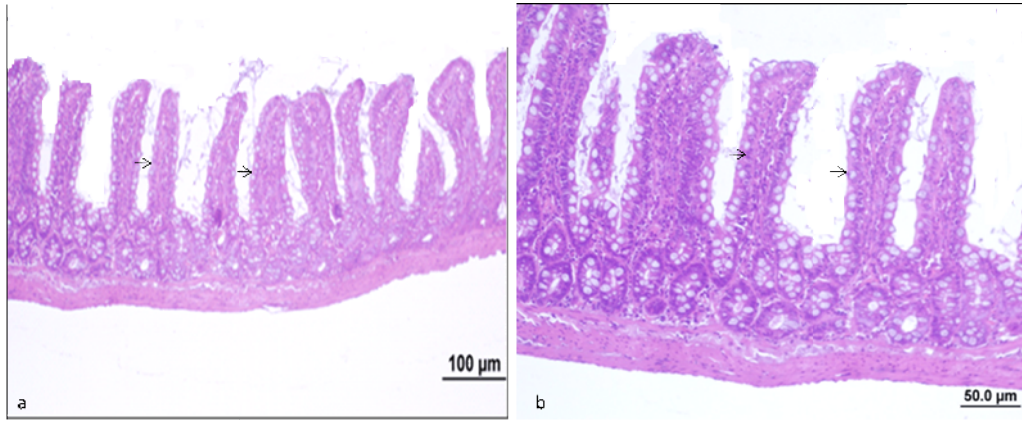
-İskemi+ilaç (milrinon) grubuna ait deney hayvanlarının ince bağırsakları sham-iskemi grubuyla karşılaştırıldığında azalmış mukoza hasarı, lamina propriada ise kısmi hücrel inflamasyon görüldü.

-İskemi+ilaç (milrinon) grubuna ait sıçanların çekumlarında azalmış mukoza hasarı, lamina propriada ise kısmi hücrel inflamasyon görülmektedir.

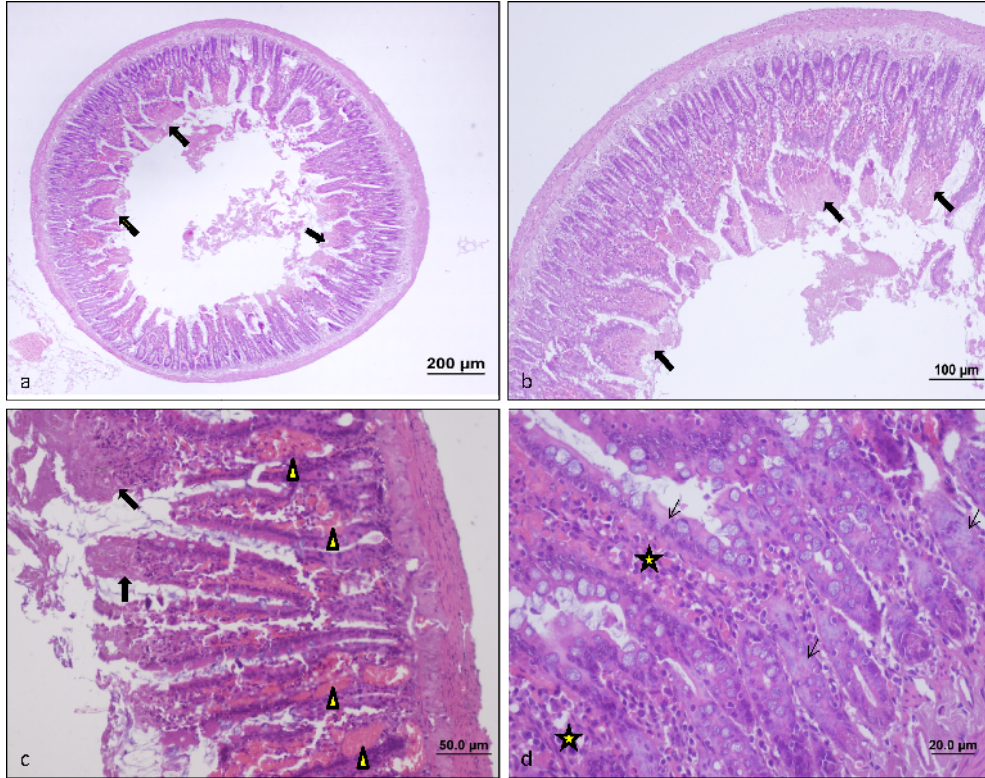
D grubu (yoğun hasarlı):

-İskemi+ilaç (milrinon) grubuna ait deney hayvanlarının ince bağırsaklarında bağırsak mukozasında yoğun villus hasarı, villuslarda ayrılarak kopmalar, lamina propriada hemoraji ve hücresel inflamasyon görüldü.

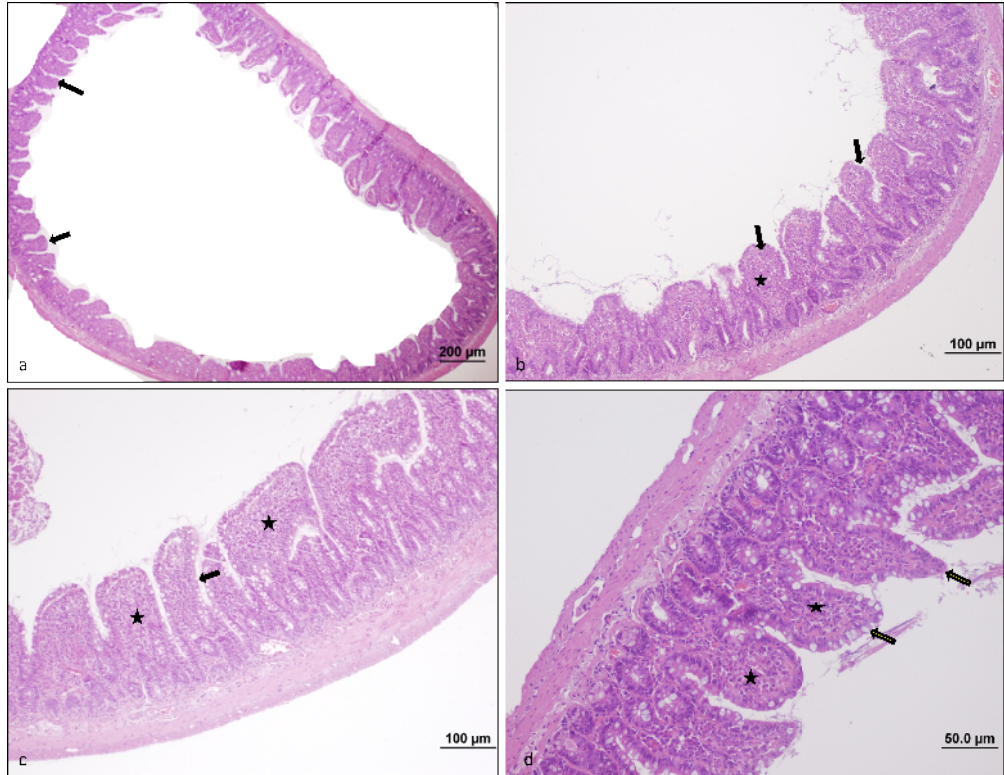
-İskemi+ilaç (milrinon) grubuna ait sıçanların çekumlarında çekum mukozasında yoğun hasar ve lamina propriada hücresel inflamasyon görüldü.



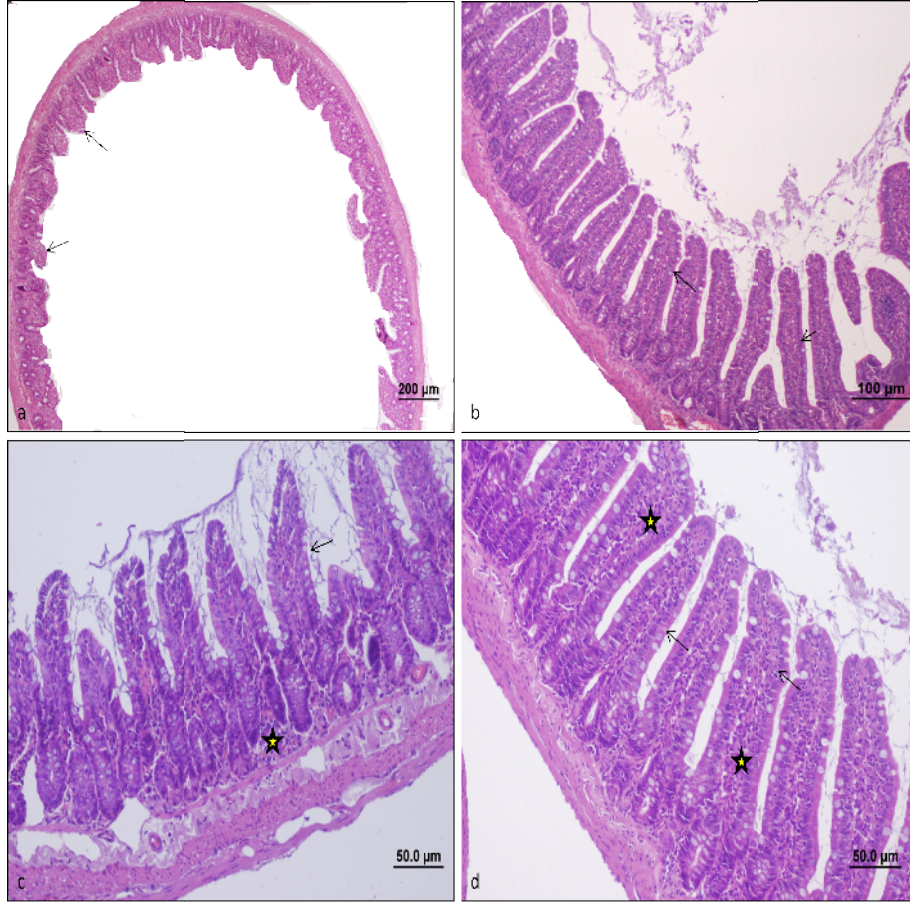
Şekil 4.1. A grubu: Kontrol grubuna ait normal morfolojiye sahip sıçan ince bağırsak mukozası (ok) görülmektedir (a,b) (HE, X10,20).



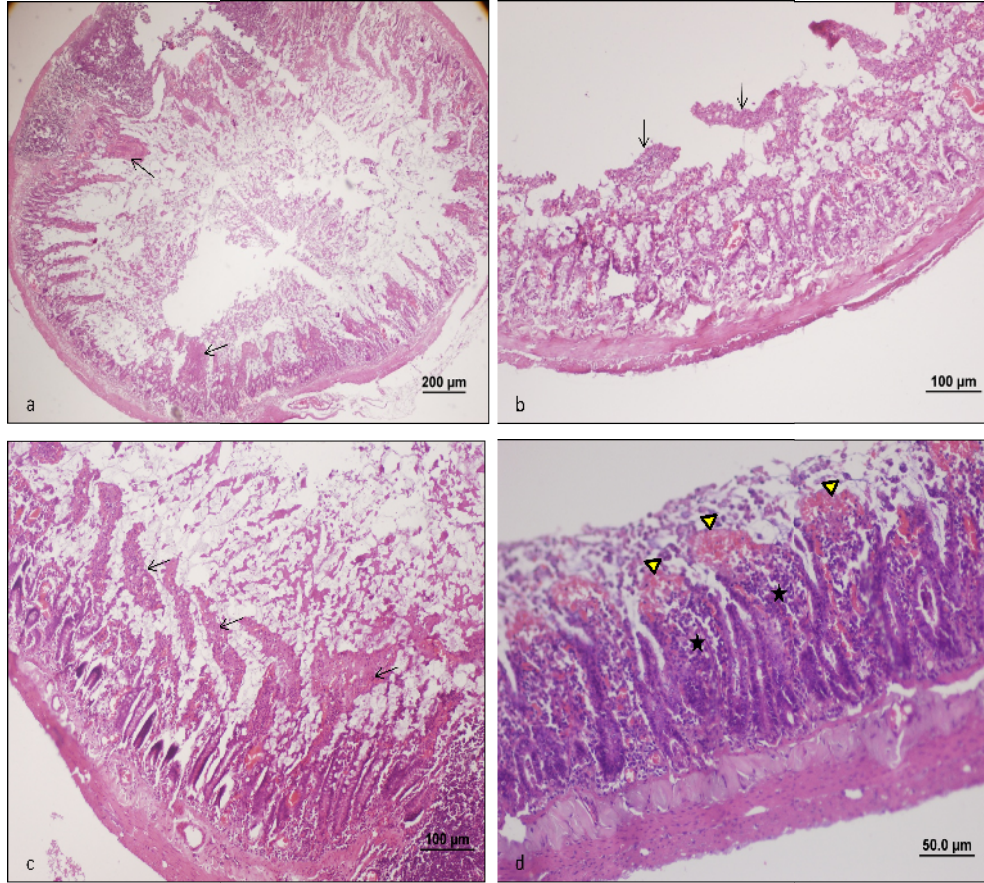
Şekil 4.2. B grubu: Sham+iskemi grubuna ait sıçan ince bağırsak mukozasında farklı büyütmelerde yoğun villus hasarı (ok) (a,b,c), lamina propriada hemoraji (ok başı) (c) ve hücresel inflamasyon (*) epitel hücrelerinde nekroz (ince ok) (d) görülmektedir (HE, X4,10,20,40).



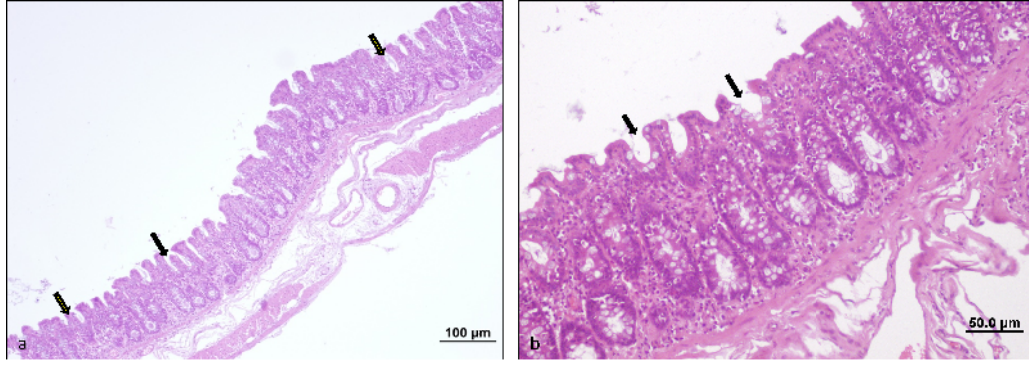
Şekil 4.3. C grubu: İskemi+ilaç (dopamin) grubuna ait sıçanların ince bağırsaklarında azalmış mukoza hasarı (ok), lamina propriada ise hücresel inflamasyon (*) görülmektedir (a,b,c,d) (HE, X4,10,20).



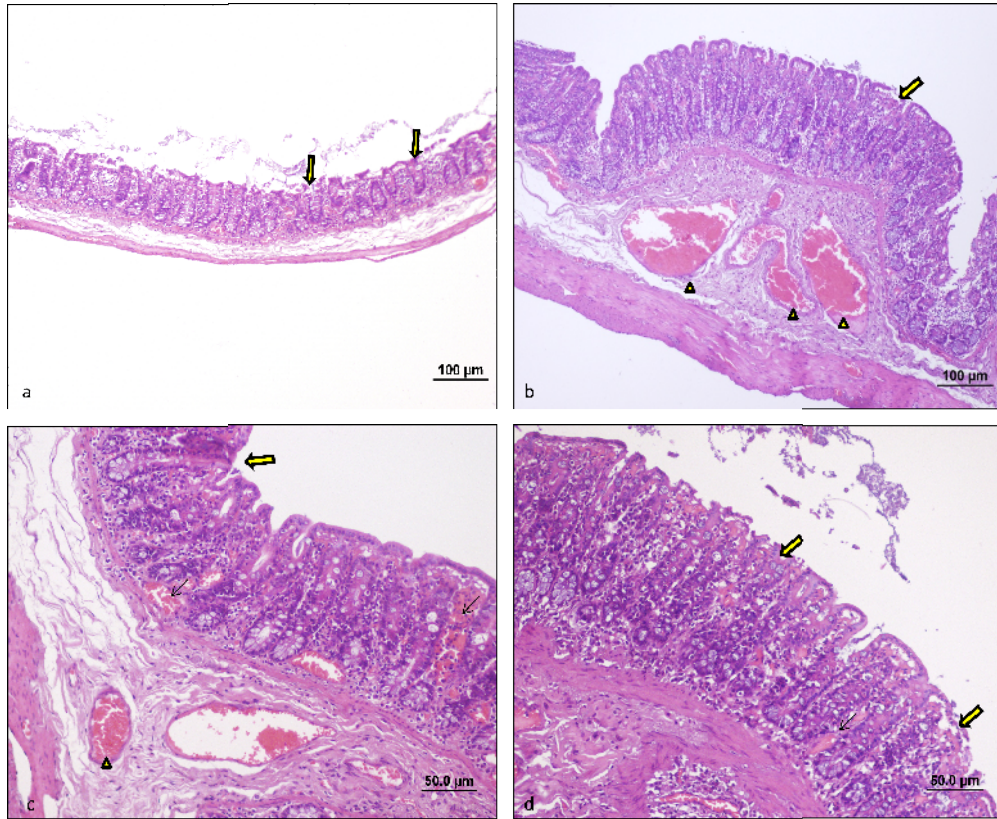
Şekil 4.4. D grubu (az hasarlı olan): İskemi+ilaç (milrinon) grubuna ait sıçanların ince bağırsaklarında azalmış mukoza hasarı (ok) lamina propriada ise kısmi hücresel inflamasyon (*) görülmektedir (a,b,c,d) (HE, X4,10,20).



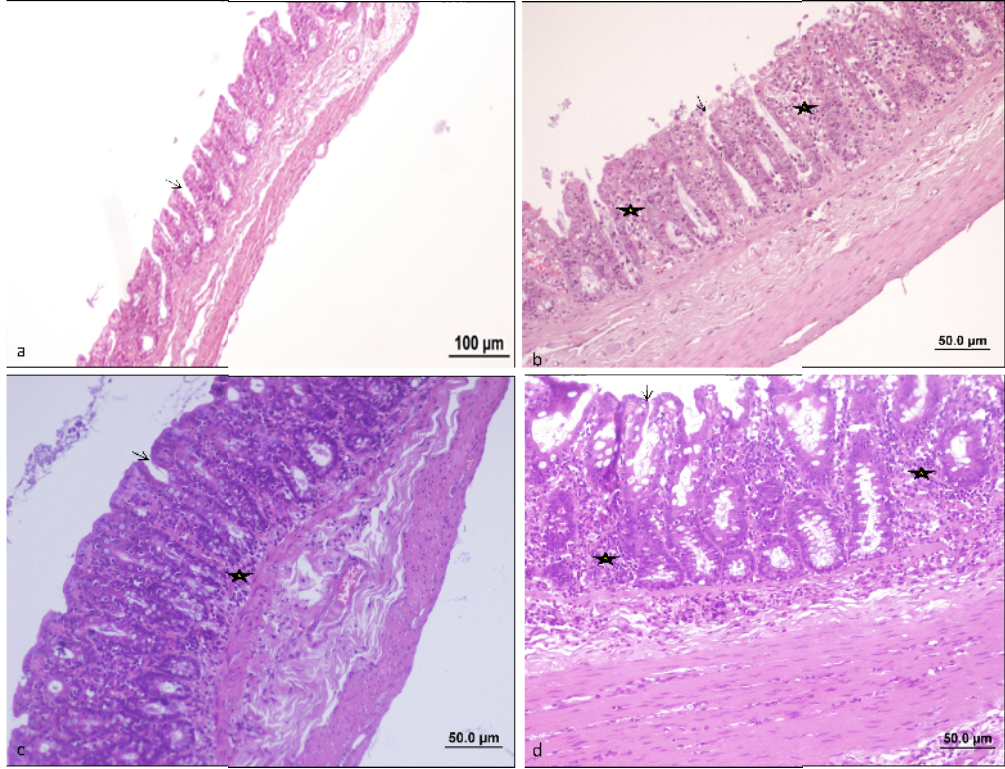
Şekil 4.5. D grubu (yoğun hasarlı): İskemi+ilaç (milrinon) grubuna ait sıçan ince bağırsak mukozasında yoğun villus hasarı, villuslarda ayrılmalar (ok) (a,b,c), lamina propriada hemoraji (ok başı) (c,d) ve hücresel inflamasyon (*) (d) görülmektedir (HE, X4,10,20).



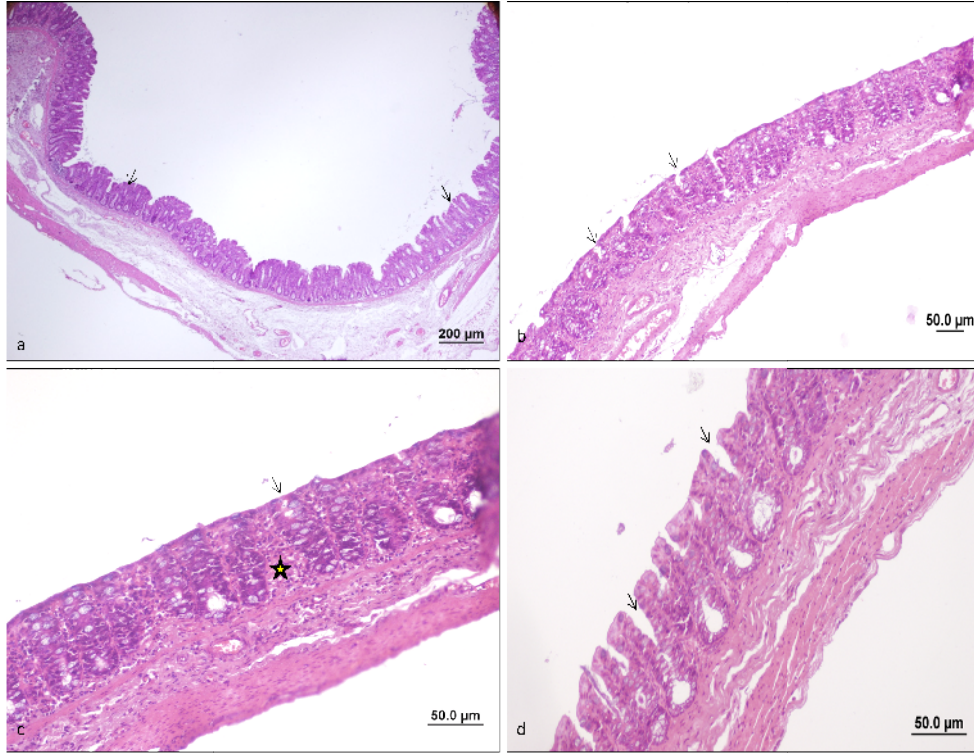
Şekil 4.6. A grubu: Kontrol grubuna ait normal morfolojiye sahip sıçan çekum mukozası (ok) ve lamina propriası görülmektedir (a,b, HE, X10,20).



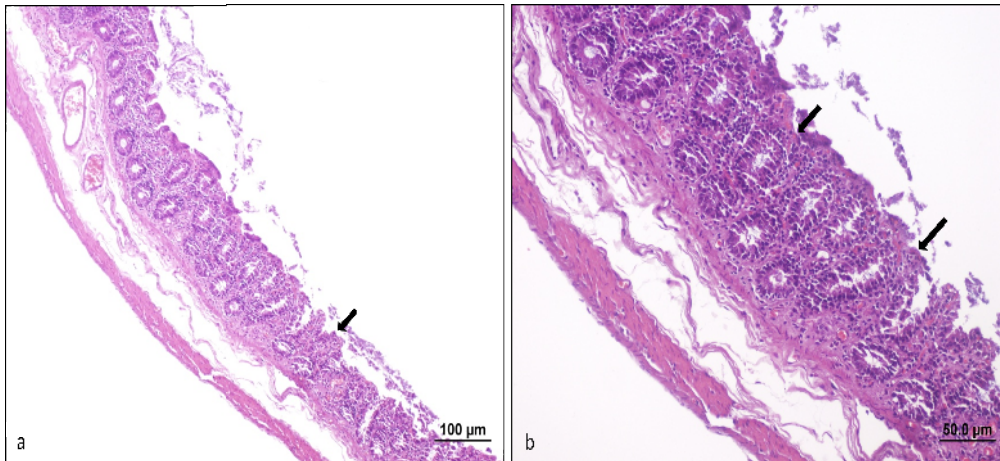
Şekil 4.7. B grubu: Sham+iskemi grubuna ait sıçan çekum mukozasında yoğun hasar (ok) (a,b) ve hemoraji (ince ok) (c,d), lamina propriada damar kongesyonu (ok başı) (b,c) görülmektedir (HE, X10,20).



Şekil 4.8. C grubu: İskemi+ilaç (dopamin) grubuna ait sıçanların çekumlarında azalmış mukoza hasarı (ok) ve lamina propriada ise kısmi hücresel inflamasyon (*) görülmektedir (a,b,c,d) (HE, X10,20).



Şekil 4.9. D grubu (az hasarlı olan): İskemi+ilaç (milrinon) grubuna ait sıçanların çekumlarında azalmış mukoza hasarı (ok) lamina propriada ise kısmi hücresel inflamasyon (*) görülmektedir (a,b,c,d) (HE, X4,10,20).



Şekil 4.10. D grubu (yoğun hasarlı): İskemi+ilaç (milrinon) grubuna ait sıçanların çekum mukozasında yoğun hasar (ok) ve lamina propriada hücresel inflamasyon (a,b) görülmektedir (HE, X10,20).

Tablo 4.1. A grubu ince bağırsak histopatolojik skorlama tablosu

İnce bağırsak	Epitel hasarı	Hücre sel hasar/nekroz	Ödem	Hemoraji	İnflamasyon
A-1-İ	-	-	-	-	-
A-2-İ	-	-	-	-	-
A-3-İ	-	-	-	+	-
A-4-İ	-	-	-	-	-
A-5-İ	-	-	-	-	-
A-6-İ	-	-	-	-	-
A-7-İ	-	-	-	-	-
A-8-İ	-	-	-	-	-
A-9-İ	-	-	-	-	+
A-10-İ	-	-	-	-	-

Tablo 4.2. B grubu ince bağırsak histopatolojik skora tablosu

İnce bağırsak	Epitel hasarı	Hücre sel hasar/nekroz	Ödem	Hemoraji	İnflamasyon
B-1-İ	++	+	-	++	+
B-2-İ	+++	-	-	+	+
B-3-İ	++	+	-	+	+
B-4-İ	+	-	-	+	+
B-5-İ	+	-	-	++	++
B-6-İ	+++	++	-	++	-
B-7-İ	+	-	-	+	+
B-8-İ	++	-	-	+++	+
B-9-İ	++	-	-	+	-
B-10-İ	+++	-	-	+++	-

Tablo 4.3. C grubu ince bağırsak histopatolojik skorlama tablosu

İnce bağırsak	Epitel hasarı	Hücre sel hasar/nekroz	Ödem	Hemoraji	İnflamasyon
C-1-İ	+	-	-	-	+
C-2-İ	+	-	-	+	+
C-3-İ	+	-	-	-	-
C-4-İ	-	-	-	-	-
C-5-İ	+	-	-	+	++
C-6-İ	+	-	-	-	+
C-7-İ	-	+	-	+	+
C-8-İ	-	-	-	+	+
C-9-İ	-	-	-	+	+
C-10-İ	++	-	-	-	+

Tablo 4.4. D grubu ince bağırsak histopatolojik skorlama tablosu

İnce bağırsak	Epitel hasarı	Hücre sel hasar/nekroz	Ödem	Hemoraji	İnflamasyon
D-1-İ	-	-	-	+	-
D-2-İ	-	-	-	-	-
D-3-İ	++	++	-	-	-
D-4-İ	+	-	-	-	+
D-5-İ	-	-	-	-	-
D-6-İ	-	-	-	-	-
D-7-İ	+++	-	-	+	-
D-8-İ	++	-	-	+	-
D-9-İ	+	-	-	-	-
D-10-İ	++	-	-	-	+

** (-) hasar yok, (+) az hasar, (++) orta hasar, (+++) hasar çok olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.5. A grubu çekum histopatolojik skorum tablosu

Çekum	Epitel hasarı	Hücre sel hasar/nekroz	Ödem	Hemoraji	İnflamasyon
A-1-Ç	-	-	-	+	+
A-2-Ç	-	-	-	-	-
A-3- Ç	-	-	-	-	-
A-4-Ç	-	-	-	-	-
A-5-Ç	-	-	-	-	-
A-6-Ç	-	-	-	-	-
A-7-Ç	-	-	-	-	-
A-8-Ç	-	-	-	-	-
A-9- Ç	-	-	-	-	+
A-10-Ç	-	-	-	-	-

Tablo 4.6. B grubu çekum histopatolojik skörlama tablosu

Çekum	Epitel hasarı	Hücreşel hasar/nekroz	Ödem	Hemoraji	İnflamasyon
B-1-Ç	++	-	-	+	-
B-2-Ç	+++	-	-	+	-
B-3-Ç	++	-	-	++	-
B-4-Ç	+++	-	-	++	-
B-5-Ç	+++	-	-	++	-
B-6-Ç	++	-	-	++	-
B-7-Ç	+++	-	-	++	-
B-8-Ç	+++	-	-	++	-
B-9-Ç	+++	-	-	++	-
B-10-Ç	+	-	-	+	-

Tablo 4.7. C grubu çekum histopatolojik skörlama tablosu

Çekum	Epitel hasarı	Hücreşel hasar/nekroz	Ödem	Hemoraji	İnflamasyon
-1-Ç	-	-	-	-	-
C-2-Ç	+	-	-	-	++
C-3-Ç	++	-	-	-	-
C-4-Ç	-	-	+	-	-
C-5-Ç	++	-	-	++	++
C-6-Ç	++	-	+	+	-
C-7-Ç	-	-	-	-	-
C-8-Ç	-	-	-	-	-
C-9-Ç	++	-	-	++	-
C-10-Ç	+	-	-	+	-

Tablo 4.8. D grubu çekum histopatolojik skörlama tablosu

Çekum	Epitel hasarı	Hücreşel hasar/nekroz	Ödem	Hemoraji	İnflamasyon
D-1-Ç	-	-	-	-	-
D-2-Ç	-	-	-	-	-
D-3-Ç	-	-	-	+	-
D-4-Ç	-	-	-	-	-
D-5-Ç	-	-	-	++	-
D-6-Ç	-	-	-	+	-
D-7-Ç	+++	-	-	+	-
D-8-Ç	++	-	-	++	-
D-9-Ç	-	-	-	+	-
D-10-Ç	++	-	-	+	-

**** (-) hasar yok, (+) az hasar, (++) orta hasar, (+++) hasar çok olarak değeriendirilmiştir.**

5. TARTIŞMA

AMİ, tanı konulduğunda sonucun genel olarak ölümcül olduğu bir hastalık olmaya devam etmektedir. Mortalite oranının hala bu denli yüksek olmasının nedenlerinin başında bağırsaklarda doku ölümü oluşmadan önce tanının konulmasındaki güçlük ve gecikme gelir. Yaşam oranını belirleyen en önemli faktör, bağırsaklarda nekroz ve peritonit gelişmeden önce tanının konmasıdır. 24 saat içinde tanı konan hastalarda yaşam olasılığı %60 iken, 24 saatten sonra tanı konanlarda bu oran % 30'a düşmektedir (65). Tanıda gecikilen hastalarda geniş ince bağırsak ve hatta kolon rezeksiyonları gerekir. Beslenme için yeterli bağırsak bölümünün kalmadığı yaşayan hastalarda kısa bağırsak sendromu ortaya çıkar. Dokuda kanlanmanın kesilmesine iskemi denir. Hücre ölümü ve organ yetmezliği ile birlikte olan iskemi genellikle dokunun oksijen ve diğer metabolitlere olan ihtiyacının dolaşım tarafından sağlanamaması ve oluşan artık ürünlerin yine dolaşım tarafından uzaklaştırılmaması sonucu oluşur. Sonuçta akut hücresel şişme, interstisyel ödem ve hücresel disfonksiyon meydana gelir. Tekrar dokunun kanlanması sağlanamazsa sonunda hücresel ölüm gerçekleşir. Kan akımının yeniden sağlanması yani reperfüzyon, iskemik dokunun iyileşebilmesi için ön koşuldur. Ancak iskemik dokunun reperfüzyonu bir taraftan iskemi sırasında kaybolan bazı fonksiyonların geri gelmesini sağlarken bir taraftan da hücre kaybı devam ederek daha ileri hasarlara neden olmaktadır. Bu durum I/R hasarı olarak adlandırılan önemli bir klinik olaydır (66,67). I/R hasarının yaygın bir nekroz aracılığıyla oluştuğu düşünülür. Bu olayın mekanizması henüz tam aydınlatılamamış olmakla beraber arterlerin tıkanması ve reperfüzyonu sonucunda hasar mekanizmasında rol oynayan lokal ve sistemik kaynaklı serbest oksijen radikalleri, NO, transkripsiyon faktörleri, serotonin ve pankreatik proteazlar gibi sitotoksik metabolitler salınır ve nötrofil ile endotel hücreler arasındaki etkileşim artar (68). I/R'a bağlı doku hasarını başlatan en önemli faktör SOR'dir. Aerobik canlılar metabolizmaları sırasında fizyolojik olarak oksidatif strese maruz kalırlar. Dokuların tükettiği oksijenin büyük bir kısmı (%95) aerobik metabolizma için kullanılırken, %5'inin SOR'ne çevrildiği tahmin edilmektedir. Oksijenden üretilen en önemli reaktif türler arasında süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^\cdot), peroksinitrit anyonu ($ONOO^-$) vardır. Bu radikaller membran hasarı, DNA yıkımı, proteaz aktivasyonu, lipid ve

protein peroksidasyonu, takiben apoptozis ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümü meydana getirmektedirler (69). Oksijen hücre fonksiyonları için kritik bir öneme sahiptir. Oksijen yokluğu, anaerobik metabolizma ve lokal laktik asit konsantrasyonunun artışına neden olur. Meydana gelen asidoz, normal enzim kinetiklerini değiştirerek daha az sayıda yüksek enerjili fosfat bağı oluşumuna neden olur ve sonuçta hücre homeostazını devam ettirebilmek için gerekli olan enerjiden yoksun kalır (70). Dokular hipoksiye farklı sürelerde dayanıklılık gösterirler. Çizgili kaslar saatler süren iskemiden etkilenmezken, nöronal hasar iskemi oluşumundan sadece dakikalar sonra meydana gelmektedir (71). Önceki yapılan çalışmalar incelendiğinde iskemi ve reperfüzyon süreleri ve modelleri farklılık göstermektedir. Ratlarda iskemi reperfüzyon hasarını ve çeşitli ajanların bu hasarı önlemede etkinliklerini çalışmak amacıyla, in vivo olarak birtakım deneysel modeller uygulanmıştır. Bu modellerde, mezenterik iskemi oluşturmak için, SMA'nın transeksiyonu ve oklüzyonu uygulanmıştır. Bununla birlikte, uygulanan iskemi ve reperfüzyon süreleri noktasında, modeller arasında farklılıklar bulunmaktadır. Ayrıca daha derin bir iskemi oluşturmak için, kollaterallerin de akımının kesildiği modeller çalışılmıştır. Megison ve arkadaşları, sadece SMA oklüzyonunun yapıldığı durumlarda mezenterik akımın %83 oranında azaldığını, kollateral akımın da kesilmesiyle bu oranın %98 in üstüne çıktığını gösterdiler.(72) SMA akımının %75 oranında 12 saat kesilmesi, ışık mikroskopuyla tanımlanabilen hiçbir değişikliğe yol açmamaktadır. (73) Bizim çalışmamızda, iskemi reperfüzyon uygulanan grupta 10 ratın hepsinde belirgin histopatolojik hasar tespit edilmiştir. Enzimatik ve nonenzimatik mekanizmalarla SOR'ların etkilerini ortadan kaldıran maddelerin etkileri deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir. Bu amaçla Bryka-Owczarek ve ark. (74) tavşanlarda deneysel ince bağırsak İ/R hasarı oluşturarak C vitamini, mannitol, N-Asetil sisteinin antioksidan özelliklerini karşılaştırmışlardır. Boyd ve ark. (75) hamsterlerin ince bağırsaklarında 30 dk iskemi ve ardından 3 saat reperfüzyon yaptıkları deneysel çalışmada gama hidroksibiturat, allopürinol ve E vitamini uygulamışlardır. Bağırsak İ/R modeli sık kullanılan deneysel bir model olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tür çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar olduğu görülmektedir. Ancak her şeye karşın ince bağırsak İ/R modelinin çalışılması kolay, klinik uygulamalarla örtüşen ve sonuçlarının objektif olarak değerlendirilebildiği bir

model olduğunu düşünmekteyiz. Yoshida ve ark. (76) sıçanlarda splanknik bölgede 40 dk. iskemi ve 110 dk. reperfüzyon uygulayarak yaptıkları deneysel çalışmada ajan olarak E vitamini, taurin ve selenyum kullanmışlardır. Schmeling ve ark. (77) sıçanların bağırsaklarında iki saat iskemi ve bir saat reperfüzyon uygulayarak yaptıkları çalışmada ajan olarak diklofenak sodyum, lodoksamid, desferoksamin, dimetilsulfoksid kullanmışlardır. Günel ve ark. (78) tavşanların bağırsaklarında bir saat iskemi ve ardından bir saat reperfüzyon oluşturarak yaptıkları çalışmalarında etkinliklerini araştırmak amacıyla mannitol, E vitamini, C vitamini ve kortikosteroid kullanmışlardır. İnce bağırsak İ/R hasarında etkinliklerini araştırmak amacıyla pentoksifilin, kafeik asit, melatonin, verapamil, nitrogliserin, allopürinol, trimetazidin, dopamin, dobutamin gibi ajanlar kullanılmış ve oksidatif strese karşı etkili oldukları gösterilmiştir. Ayrıca Dopaminin 0,2–5 µg/kg/dk dozlarında, splanknik alanda postsinaptik vasküler dopamin reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyona neden olarak bölgenin perfüzyonunu artırdığı gösterilmiştir. Pentoksifilinin İRH'ını önlemedeki rolünün araştırıldığı bir çalışmada bir saat iskemi, iki saat reperfüzyon uygulanmıştır. (79) Çinkonun intestinal iskemi reperfüzyon sonrası oluşan hasarı önlemedeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 60 dakika iskemiye takiben 90 dakika reperfüzyon uygulanmıştır. (80) Biz de çalışmamızda, öncül deneylerde intestinal iskemi reperfüzyon hasarı oluşumunun histopatolojik olarak tespit edilmesi üzerine 60 dakika iskemi ve 120 dakika reperfüzyon uyguladık. Reperfüzyon sonrası oluşan hücre hasarına yanıtı araştırmak amacıyla bilinen vazodilatör etkinliği ile yeni nesil inotrop ilaçlar arasında gösterilen milrinon isimli ilacı kullandık. Etkin maddeyi belirleme aşamasında yaptığımız literatür taramasında bu ilacın daha önce iskemi reperfüzyon hasarına karşı etkinliğinin test edilmemiş olmasına dikkat ettik.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda kontrol grubuna ait deney hayvanlarının ince bağırsak ve çekumları üzerinde yapılan incelemelerde normal morfolojiye sahip bağırsak mukoza yapısı görülmüştür. Sham iskemi grubuna ait hayvanların ince bağırsak ve çekum mukozalarında ise yoğun villus hasarı, lamina propria hemoraji, konjesyon ve hücrel inflamasyon ile epitel hücrelerinde nekroz görülmüştür. İskemiye yönelik dopamin uygulanan grupta ise sham-iskemi grubuna oranla deney hayvanlarının ince bağırsak ve çekumlarında azalmış mukoza hasarı ve lamina propria azalmış hücrel inflamasyon gözlenmiştir. Çalışmamızın asıl hedefi olan iskemiye yönelik milrinon uygulanan deney hayvanlarında ise ince bağırsak ve çekumda epitel hasarı ve hücrel hasar sham grubuna göre azalma göstermekle beraber iskemi+dopamin grubuna göre artmış olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda ince bağırsak ve çekum spesmenlerindeki etkilenme için; epitelyum hasarı, hücrel hasar ve nekroz, ödem, hemoraji ve inflamasyon baz alınarak, bu kriterler hasarsız, ve az-orta-çok hasar olarak derecelendirilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubu hayvanlarının ince bağırsaklarında bir hayvanda az hasar oranında hemoraji, bir hayvanda hücrel inflamasyon tespit edilmiştir.

Sham grubunda ise ince bağırsaklarda 3 hayvanda epitelyum dokusunda az hasar, 4 hayvanda orta hasar, 3 hayvanda çok hasar tespit edilmiştir. 2 hayvanda az derecede hücrel hasar ve nekroz , 1 hayvanda orta derecede hücrel hasar tespit edilmiştir. Bu hayvanların 5'inin ince bağırsaklarında az derecede hemoraji görülürken, 3 tanesinde orta, 2 tanesinde ileri derecede hemoraji gözlemlenmiştir. 6 hayvanda az derecede, 1 hayvanda ise orta derecede inflamasyon gözlemlenmiştir.

Dopamin verilen denek hayvanlarının ince bağırsaklarında ise 5 hayvanda az, 1 hayvanda orta derecede epitelyum hasarı gözlenirken, 1 hayvanda hücrel hasar ve nekroz görülmüştür. 5 hayvanda az derecede hemoraji gözlenip, 7 hayvanda az derecede inflamasyon ve 1 hayvanda orta derecede inflamasyon görülmüştür.

Çalışmamızın asıl grubu olan iskemi+milrinon grubunda ise ince bağırsaklarda 2 hayvanda az derecede epitelyum hasarı görülürken, 3 hayvanda orta ve 1 hayvanda ileri derecede epitelyum hasarı görülmüştür. Bu hayvanların 1 tanesinde orta derecede hücrel hasar ve nekroz tespit edilmiş olup; 3 hayvanda az derecede hemoraji, 2 hayvanda da az derecede inflamasyon tespit edilmiştir.

Kontrol grubu hayvanlarının çekumlarında yapılan incelemelerde ise 1 hayvanda az derecede hemoraji, 2 hayvanda da az derecede inflamasyon izlenmiştir.

Sham grubunun çekumlarında yapılan incelemelerde ise 1 hayvanda az derecede epitelyum hasar görülürken; 3 hayvanda orta, 6 hayvanda da ileri derecede hasar görülmüştür. 3 hayvanda az derecede, 7 hayvanda da orta derecede hemoraji tespit edilmiştir.

Dopamin verilen grubun çekum spesmenlerinde ise 2 hayvanda az, 4 hayvanda orta derecede epitelyum hasarı görülürken; 2 hayvanda az derecede ödem, 2 hayvanda az derecede, 2 hayvanda orta derecede hemoraji, 2 hayvanda da orta derecede inflamasyon tespit edilmiştir.

Milrinon verilen grupta ise 2 hayvanda orta derecede, 1 hayvanda ileri derecede epitelyum hasarı görülürken, 5 hayvanda az, 2 hayvanda orta derecede hemoraji tespit edilmiştir.

Günlük uygulama içerisinde İ/R tıbbın pek çok alanında karşılaşılan bir olaydır. Şok, yanık, sepsis, pankreatit, serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsü, travma ve travma cerrahisi, ortopedik cerrahi, kardiyovasküler cerrahi, transplantasyon cerrahisi İ/R olayının görüldüğü durumlardan sadece bazılarıdır. Pratikte bütün cerrahi işlemler sırasında dokuların iskemisi ve bunu takiben bir reperfüzyon periyodu vardır. Süperior mezenterik arter tıkanması ise son yıllarda özellikle kardiyak rahatsızlıkların artışına bağlı olarak ve teşhiste kullanılan silahların artması ile birlikte gün yüzüne çıkmakta olan bir antitedir. Cerrahiye gerek kalmadan yakalanabilecek olgularda veya dahası cerrahiye alternatif olabilecek iskemi reperfüzyon periyodunu artı yöne çevirmek için birçok deney üzerinde çalışılmakta ve birçok ajan kullanılmaktadır. Altın standart bir medikal tedavinin bulunmadığı bu periyotta milrinon da yeni kuşak bir inotrop olarak bu ilacın değişik doz, süre ve deneklerle yapılacak çalışmalarla heparin, dopamin gibi bilinen etkinliği olan ilaçlara alternatif, etkili bir tedavi süreci yakalanması mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Menon NJ, Amin AM, Mohammed A, Hamilton G: Acute mesenteric ischaemia. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 344-354.
2. Ujiki M, Kibbe MR: Mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2005; 17: 309-318.
3. Yasuhara H: Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005; 35: 185-195.
4. Martinez JP, Hogan GJ: Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 909-928.
5. Herbert GS, Steele SR: Acute and chronic mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 1115-1134, ix.
6. Kozuch PL, Brandt LJ: Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 201-215.
7. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD: Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1054-1062.
8. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Bjorck M: Incidence of acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery--a populationbased study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 145-150.
9. 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: 516-522.40
10. Acosta S, Nilsson TK, Bjorck M: D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Br J Surg* 2004; 91: 991-994.
11. Acosta S, Nilsson TK, Malina J, Malina M: L-lactate after embolization of the superior mesenteric artery. *J Surg Res* 2007; 143: 320-328.
12. Altinyollar H, Boyabatli M, Berberoglu U: D-dimer as a marker for early diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Thromb Res* 2006; 117: 463-467.

13. Block T, Nilsson TK, Bjorck M, Acosta S: Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 242-248.
14. Collange O, Tamion F, Chanel S, Hue G, Richard V, Thuilliez C, et al.: D-lactate is not a reliable marker of gut ischemia-reperfusion in a rat model of supraceliac aortic clamping. *Crit Care Med* 2006; 34: 1415-1419.
15. Kurtođlu M, Yanar H. Akut Mezenterik İskemi. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1(4):17-23.
16. Kabay B, Özden A. İnce Bağırsağı n Mezenterik Vasküler Hastalığı Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2005;1(8):38-45.
17. Acosta-Mérida MA, Marchena-Gomez J, Cruz-Benavides F, Hernandez-Navarro J, RoqueCastellano C, Rodriguez-Mendez A, et al. Predictive factors of massive intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia. *Cirugia Espanola Doyma* 2007;81:144-9.
18. Sabiston David C. (Çeviri: A. Kazancıgil). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güven Kitabevi; 1979:244-254
19. Luther B, Moussazadeh K, Müller BT, Franke C, Harms JM, Ernst S, et al. The acute mesenteric ischemia-not understood or incurable. *Zentralbl Chir Düsseldorf* 2002;127:674-84.
20. Schwartz LB, Gewertz BL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:275.
21. Dunphy JE. Abdominal pain of vascular origin. *Am J Med Sci* 1936;192:109.
22. Gürbüz AK. İskemik barsak hastalıkları . [serial online] 2007
23. Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları . İliçin G, Ünal S, Biberođlu K, Akalın S, Süleymanlar G (Editörler). *Temel İç Hastalıkları'nda*. 1. baskı . Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s.1018-23.
24. Çimen A. *Anatomi*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1994:253-7.
25. Dilege Ş. Mezenter Damar Hastalıkları . Kalaycı G (Editör). *Genel Cerrahi'de*. 2. baskı . İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002.s.883-93
26. Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek İ (Editör). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.s.1499-502.

27. Kachlik D, Baca V. Macroscopic and Microscopic Intermesenteric Communications. Biomed Pap Med Fac Üniv Palacky Olomouc Czech Repub 2006;150:121-30.
28. McBride KD, Gaines PA. Thrombolysis of a partially occluding superior mesenteric artery thromboembolus by infusion of streptokinase. Cardiovasc Intervent Radiol 1994; 17:164-6.
29. Wilson C, Gupta R, Gilmour DG, Imrie CW. Acute superior mesenteric ischemia. Br J Surg 1987;74:279-81.
30. Grothues F, Bektas H, Klampnauer J. Surgical therapy of acute mesenteric ischemia. Langenbecks Arch Chir 1996;381:275-82.
31. Mager, G., Klocke, R.K., Kux, A., Hopp, H.W., and Hilger, H.H. 1991. Phosphodiesterase III inhibition or adrenoreceptor stimulation: milrinone as an alternative to dobutamine in the treatment of severe heart failure. American heart journal 121:1974-1983.
32. Schmidt, W., Tinelli, M., Secchi, A., Gebhard, M.M., Martin, E., and Schmidt, H. 2000. Milrinone improves intestinal villus blood flow during endotoxemia. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 47:673-679.
33. Feneck, R.O. 1992. Intravenous milrinone following cardiac surgery: II. Influence of baseline hemodynamics and patient factors on therapeutic response. The European Milrinone Multicentre Trial Group. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 6:563-567.
34. Kaleya RN, Sammartan RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 1992;72:157-82.
35. Bakal CW, Sprayregen S, Wolf EL. Radiology in intestinal ischemia: angiographic diagnosis and management. Surg Clin North Am 1992;72:125-41.
36. Corman G, Marvin L, Allı son Stephen I, Kuehne Jonathan P. (Çeviri: Ö. Alabaz). Kolon ve rektal cerrahinin el kitabı . Adana: Nobel tı p Kitabevleri; 2004:687-90.
37. Mallich IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. Dig Dis Sci 2004;49:1359-77.
38. Kong SE, Blennerhasset LR, Heel KA, McCauley RD, Hall JC. Ischemia-

- reperfusion injury to the intestine. *Aust NZ J Surg* 1998;68:554-61.
39. Andrews FS, Malcontenti C, O'Brien PE. Sequence of gastric mucosal injury following ischemia and reperfusion. Role of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci* 1992;37:1356-61.
 40. Zimmerman BJ, Granger DN. Oxygen free radicals and the gastrointestinal tract: role in ischemia-reperfusion injury. *Hepatology* 1994;41:337-42.
 41. Granger DN, Benoit JN, Suzuki M, Grisham MB. Leukocyte adherence to venular endothelium during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1989;257:683-8.
 42. Goicoechea I, Fernandez R, Oteo B, Carames J, Bilbao JE, Garsia-Alonso I. Pretreatment with antioxidants decreases damage due to reperfusion of isolated intestines in the absence of leukocytes. *Eur Surg Res* 2003;35:293-4.
 43. Poggetti RS, Moore FA, Moore EE, Koeike K, Banerjee A. Simultaneous liver and lung injury following gut ischemia is mediated by xanthine oxidase. *J Trauma* 1992;32:723-7.
 44. Khanna A, Rossman JE, Fung HL, Caty MG. Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2001;99:114-9.
 45. Garsia-Alonso I, Ruiz de Gordejuela AG, Perez-Agote J, Mendez JJ. Effects of antioxidant drugs on intestinal wall microflow in ischemia-reperfusion syndrome. *Eur Surg Res* 2000;32:96-7.
 46. Linhares GK, Martins JL, Fontanezzi F, Reis F, Montero FS. Do lesions of enteric nervous system occur following intestinal ischemia-reperfusion? *Acta Cirurgica Brasileira* 2007;22(2):1-10.
 47. Meyer T, Klein P, Schweiger H, Lang W. How can the prognosis of acute mesenteric artery ischemia be improved? Results of a retrospective analysis. *Zentralbl Chir Nürnberg* 1998;123:230-4.
 48. O'Mara CS, Ernst CB. Acute mesenteric ischemia. In: Zuidema GD (Ed.). *Shackelford's surgery of the alimentary tract* 2ed. Vol.5, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1986.p.3-36.
 49. 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.
50. Marston A. Acute intestinal ischemia. In: *Gastrointestinal Emergencies*. London: WB Saunders 1992;42-160.
 51. Uncu H, Uncu G, İlçöl Y, Aker Y. Diagnosis of intestinal ischemia by measurement of serum phosphate and enzyme changes and the effectiveness of vitamin E treatment. *The Turkish J of Gastroenterol* 1999;10(3):272-5.
 52. Lores ME, Canizares O, Rosselo PJ. The significance of elevation of serum phosphate levels in experimental intestinal ischemia. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:593-6.
 53. Graeber G, Cafferty P, Reardon M. Changes in serum total creatine phosphokinase (CPK) and its isoenzymes caused by experimental ligation of the superior mesenteric artery. *Am J Surg* 1981;193:499-505.
 54. Nault I, Lauzon C. Gas in the portomesenteric vessels from nonocclusive ischemic bowel disease. *CMAJ* 2007;176-8.
 55. Sebastia C, Quiroga S, Espin E, Boye R, Alvarez-Castels A, Armengol M. Portomesenteric vein gas: pathologic mechanisms, CT findings and prognosis. *Radiographics* 2000;20:1213-24.
 56. 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.
 57. Kim WY, Kim IO, Kim WS, Yeon KM, Kim GI, Lee SV, et al. Sonographic findings in a model of ischemia-induced necrotizing enterocolitis with pathological correlations. *Invest Radiol Korea* 2007;42:312-8.
 58. Wiesner W, Mortelé Koenrad J, Glickman Jonathan N, Ji H, Ros Pablo R. Pneumatosis Intestinalis and Portomesenteric Venous Gas in Intestinal Ischemia. Correlation of CT Finding with Severity of Ischemia and Clinical Outcome. *AJR* 2001;177:1319-23.
 59. Ha HK, Rha SE, Kim AY, Auh YH. CT and MR diagnoses of intestinal ischemia. *Semin Ultrasound CT MR Seoul* 2000;21:40-55.
 60. Kreft B, Strunk H, Flacke S, Wolff M, Conrad R, Gieseke J, et al. Detection of thrombosis in the portal venous system: comparison of contrast-enhanced MR angiography with intraarterial digital subtraction angiography. *Radiology*

- 2000;216(1):86-92.
61. 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.
 62. 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.
 63. Dođtař A, Solak O, Topçu Ö, Duman M. Akut süperior mezenterik arter tromboembolisinde selektif intraarteriyel trombolitik tedavi. *C. Ü. Tıp Fak Derg* 2005;27(2): 79-82.
 64. Ottinger LW. The surgical management of acute occlusion of the superior mesenteric artery. *Ann Surg* 1978;188:721-31.
 65. Dilege ř. Mezenter damar hastalıkları Genel Cerrahi, Kalaycı G, ed. 1.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002, cilt 2, s.883
 66. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *British J. Of Surgery*. 1994;81:637-647
 67. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury *Surg. Clin. North Am*. 1992;72(1) 65-83
 68. Vinas JL, Sala A, Genesca M, Alfaro V, Pi F, Hatter G. NO and NOS isoforms in the development of apoptozis in renal ischemia reperfusion. *Free Radic. Biol. Med*. 2006; 40(6): 992-1003
 69. Sahna E, Deniz E, Aksulu HE. Myocardial ischemia-reperfusion injury and melatonin *Anadolu Kardiyol. Derg*. 2006;6(2):163-8
 70. Rhodens RS, DePalma RG. Mitochondrial dysfunction of the liver and hypoglycemia in hemorrhagic shock. *Surg Gynecol. Obstr*. 1980;150(3): 347-52
 71. Chervu A, Moore WS, Hamsher E, Quinones- Baldrich WJ. Differential recovery of skeletal muscle and peripheral nerve function after ischemia and reperfusion. *J.Surg.Res*. 1987;47(1):12-9
 72. Kuzu MA, Köksoy C, Kale IT, Tarık A, Tezi C, Elham AH. Reperfusion injury delays healing of intestinal anastomosis in a rat. *Am J. Surg* 1998;176:348-351
 73. řener G, Akgün Ü, řatriođlu H, Topalođlu Ü, et al. The effect of

- pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury. *Clin Pharmacol.* 2001;15:19-22
74. Megison SM, Horton JW, Chao H, Walker PB. A new model for intestinal ischemia in the rat *J. Surg. Res.* 1990;49:168-173
 75. Schmeling DJ, Caty MG, Oldham KT, Guice KS. Cytoprotection by diclofenac sodium after intestinal ischemia/reperfusion injury. *J. Pediatr. Surg.* 1994;29(8):1044-8
 76. Ozdemir G, İnanc F. Zinc may protect remote ocular injury caused by intestinal ischemia reperfusion in rats. *Tahaku J. Exp. Med.* 2005;206:247-251
 77. Gunel E, Caglayan F, Caglayan O, Dilsiz A, Duman S, Aktan M. Treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. *J. Pediatr. Surg.* 1998;33(10):1536-9
 78. Byrka-Owczarek K, Steplawsc MK, Krason M, Bohosiewicz J, Kuszutski T, Wojtynck G. The evaluation of the protective action of antioxidants on small intestine of rabbits experimentally injured by ischemia and reperfusion. *J. Pediatr. Surg.* 2004;39(8):1226-9
 79. Boyd AJ, Sherman IA, Saibil FG, Mamelak M. The protective effect of gamma-hydroxybutyrate in regional intestinal ischemia in the hamster. *Gastroenterology* 1990;99(3):860-2
 80. Yoshida WB, Alasia T, Mozziotta R, Qin F, Kashani M, Lee et al. Effect of alpha-tocopherol, taurin and selenium on the attenuation of ischemia/reperfusion injury of splanchnic agents. *Cardiovasc. Surg.* 1998;6(2):178-87

