



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

AKUT MEZENTERİK İSKEMİDE
‘CITRULLINE’İNTANİSAL DEĞERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdül Rıdvan KULU

KAYSERİ-2014



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

AKUT MEZENTERİK İSKEMİDE
‘CITRULLINE’İN TANISAL DEĞERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdül Rıdvan KULU

Danışman
Doç. Dr. Hızır Yakup AKYILDIZ

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca adım adım takip ederek, hem cerrahi terbiye hem de insani terbiye anlamında kendime örnek aldığım, cerrahi bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, yanlarında olmaktan gurur duyduğum ve her zaman sevgi ve saygı ile anacağım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Zeki YILMAZ, Prof. Dr. Erdoğan SÖZÜER, Prof. Dr. Engin OK, Doç. Dr. Alper AKCAN, Doç. Dr. Hızır AKYILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Muhammet AKYÜZ, Yrd. Doç. Dr. Bahadır ÖZ ve Yrd. Doç. Dr. Ertan EMEK'e;

Şu anda kliniğimizde olmayan Prof. Dr. Yücel ARITAŞ, Prof. Dr. Can KÜÇÜK ve Yrd. Doç. Dr. Tarık ARTIŞ' a;

Tez danışmanım olmayı kabul ederek bana onur veren, çalışmalarım boyunca beni yönlendiren ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Hızır AYILDIZ'a;

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalıştığımız, en tecrübesiz zamanlarımda bana yol gösteren kıdemlilerime; asistanlığım süresince beraber çalıştığım, güzel anılarda hatırlayacağım asistan arkadaşlarıma; emeklerini, desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen servis, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve personellerine;

Eğitim hayatım boyunca tüm varlığıyla her daim beni destekleyen anne ve babama, asistanlık hayatımın en sıkıntılı döneminde hayatıma girerek bu zorlu yolda benim hep yanımda olan, hayatıma neşe ve güç katan sevgili eşim Mihraç KULU'ya, varlığını öğrendiğim ilk günden itibaren dünyamı değiştiren, kıymetlim, biricik yavrum, yaşama sevincim, tatlı kızım Mualla Gülfem KULU'ya;

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Abdül Rıdvan KULU

Kayseri, Nisan 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANATOMİ	3
2.1.1. Vasküler Anatomi.....	4
2.1.1.1. İnce Bağırsağın Arterleri	4
2.1.1.2. İnce Bağırsağın Venleri.....	5
2.1.1.3. Süperior Mezenterik Arter-Çölyak Trunkus Arasındaki Anatomi	
Bağlantılar:	5
2.1.1.4. Superior Mezenterik Arter-İnferior Mezenterik Arter Arasındaki	
Anatomik Bağlantılar:.....	7
2.2. AKUT MEZENTERİK İSKEMİ	7
2.2.1. Tarihçe	7
2.2.2. Sınıflandırma	8
2.2.2.1. Arteriyel Emboli	8
2.2.2.2. Arteriyel Trombüs.....	8
2.2.2.3. Non-okluziv Patolojiler	9

2.2.2.4. Mezenterik Venöz Trombüs	9
2.2.3. Patofizyoloji	9
2.2.4. Risk Faktörleri	10
2.2.5. Tanı	11
2.2.6. Tedavi	12
2.3. CITRULLINE	13
3. HASTALAR ve YÖNTEM	15
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇLAR	29
KAYNAKLAR	30
TEZ ONAY SAYFASI	37

KISALTMALAR

AF	:Atriyel fibrilasyon
AMI	:Akut mezenterik iskemi
BT	:Bilgisayarlı tomografi
CP	: Karbamil fosfat
DIC	: Yaygın intravasküler koagulasyon
dk	:Dakika
dL	:Desilitre
g	:Gram
I-FABP	:İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein
IMA	:İnferior mezenterik arter
L	:Litre
mg	: Miligram
mL	:Mililitre
mmol	:Milimol
MODS	: Çoklu organ disfonksiyonu sendromu
MR	:Manyetik rezonans
nmol	: Nanomol
OTC	:Ornitin transkarbamilaz
P5CS	: Prolin-5-karboksilat sentetaz
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SMA	: Superior mezenterik arter
μ l	:Mikrolitre
μg	:Mikrogram

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Lökosit Sayısı ve Serum Kreatinin Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	18
Tablo 2.	Asidozun Çalışma Grupları ve Hasta Sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi.....	19
Tablo 3.	D-dimer ve Laktat değerlerinin karşılaştırılması.	19
Tablo 4.	Tek değişkenli analiz sonuçları.....	20
Tablo 5.	Sağ kalım üzerine multivaryans analiz sonuçları.....	20

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Mezenterik arteriyel dolaşım	5
Şekil 2.	SMA dalları	5
Şekil 3.	SMA ile IMA ilişkisi.....	6
Şekil 4.	Barkow arkı	6
Şekil 5.	Akut mezenterik iskemi kliniğinde lokal ve sistemik cevaplar	10
Şekil 6:	Citrulline kimyasal formülü.....	13
Şekil 7:	Citrulline metabolizması	14

AKUT MEZENTERİK İSKEMİDE ‘CITRULLINE’İN TANISAL DEĞERİ

ÖZET

Amaç: Tanısı zor ve mortalitesi yüksek bir hastalık grubu olan akut mezenterik iskemide, serum citrulline seviyesinin, tanıda anlamlı olup olmayacağının ortaya koyulması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışma Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun onayı ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı bünyesinde planlandı. Akut karın tablosuyla acil servise başvuran 48 hasta, akut mezenterik iskemi grubu (AMI grubu) ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların tamamından EDTA’lı tüpe periferik kan numuneleri alındı. Numuneler santrifüje edilerek serum “citrulline” seviyeleri ölçülmek üzere numuneler -20°C’de saklandı. Hastaların demografik bilgileri ve D-dimer, kan gazı, beyaz küre ve kreatinin değerleri kaydedildi. Hastaların sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. İstatistiksel incelemede student-t test, tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yöntemleri kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 26 erkek, 22 kadın hasta dahil edildi. Kadın erkek dağılımı açısından AMI ve kontrol grubu açısından anlamlı fark izlenmedi($p=0,3$). Akut mezenterik iskemi grubunda yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti($p<0,001$). Serum citrulline seviyeleri çalışma grubunda anlamlı şekilde azalmıştı($p=0,01$). Kreatinin ve lökosit değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. D-dimer seviyeleri AMI grubunda anlamlı olarak yüksekti ve iki grup arasında anlamlı farka sahipti($p=0,01$). Laktat değerleri AMI grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.01$). Akut mezenterik iskemi grubunda asidozu olan hasta sayısı daha fazla olsa da istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,1$). Ancak asidoz ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0,01$). Laktat seviyesi AMI grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.01$).

Sonuç: Akut karın tablosu ile acil servise gelen hastalarda, akut mezenterik iskemi tanısı için ideal bir yöntem yoktur. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bu hasta grubunda serum citrulline seviyesi tanıda yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: akut karın, akut mezenterik iskemi, citrulline, intestinal nekroz.

DIAGNOSTIC VALUE OF CITRULLINE IN ACUTE MESENTERIC ISCHEMIA

ABSTRACT

Aim: Study aimed to reveal if serum citrulline level is a significant marker in diagnosis of acute mesenteric ischemia, which has high mortality with difficulties in diagnosis.

Patients and Methods: Study was planned at Department of General Surgery, Erciyes University School of Medicine, under approval of Clinical Research and Ethics Committee of Erciyes University. Patients divided in two groups; acute mesenteric ischemia group (AMI group) and control group. Periferic venous blood samples were taken from all patients to blood sample tubes carrying EDTA. All samples were centrifuged and blood serum samples were reserved at -20 celcius degrees of temperature to assess serum citrulline levels. Leucocyte counts, serum creatinine and D-dimer levels, arterial blood gas analysis and demographic characteristics of patients were recorded. Statistical results given as mean $\pm$ standart deviation. Student-t test and tek değişkenli and çok değişkenli analysis performed for statistical analysis. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: 26 male and 22 female patients were included to the study. There was no significant difference between two groups in term of gender ($p = 0.03$). Average age was higher in AMI-group and was statistically significant ($p < 0.001$). Serum citrulline levels were significantly lower in AMI-group ($p = 0.01$). There was no significant difference between groups in terms of leucocyte counts and serum creatinine levels. Serum D-dimer level was higher in AMI-group and was statistically significant ($p = 0.01$). Although there was more patients with acidosis in AMI-group, there was no significant difference ($p = 0.1$). But there was a significant relationship between acidosis and mortality ($p = 0.01$). Lactate was significantly higher in AMI-group ($p = 0.01$).

Conclusion: There's no ideal diagnostic tests for acute mesenteric ischemia in patients applied to emergency services with acute abdomen. Citrulline level changes should help to diagnosis of such a disease with high mortality and morbidity.

Key words: acute abdomen, acute mesenteric ischemia, citrulline, intestinal necrosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut mezenterik iskemi, karın ağrısı ile acil servise gelen hastaların az bir kısmını oluştursa da yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olması nedeniyle önemlidir(1-7). Spesifik klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeni ile radyolojik gelişmelere rağmen tanısı zor bir tablodur (2-9). Genellikle ileri yaş hastalığı olmakla beraber hiperkoagulabilite durumu olan her yaştaki hastada da görülebilir (6,10,11).Karın ağrılı hastalarda akla getirilmediği takdirde kolayca atlanabilecek bir tanıdır.Pek çok sebeple bağırsak beslenmesinin bozulması ile seyreder. Tanıdaki gecikmeler ise bağırsaklarda mukozal hasarın artmasına ve mukozal bariyerin bozulmasıyla bakteriyel translokasyona neden olur. Tanıdaki gecikme mortalite ve morbidite ile ilişkilidir(4-6,8,9,12,13).Akut mezenterik iskemi ileri yaş, kalp kapak hastalığı, aritmi, hipertansiyon ve periferik damar hastalığı gibi özelliklere sahip hastalarda özellikle akılda bulundurulmalıdır (5,10,11). Akut mezenterik iskemi tanısında kullanılabilecek kabul görmüş bir klavuz yoktur(5,8,9,13).

Çeşitli radyolojik bulguları olabileceği gibi etyolojik farklılıklar nedeni ile bazı hastalarda radyolojik bulguları olmayabilir(7,14,15). Akut mezenterik iskemi tanısındaki zorluk bir araştırma alanı olmuştur ve bazı biyomarkerlar üzerinde çalışılmıştır. D-dimer yüksekliği, laktat yüksekliği, lökositoz gibi parametrelerin anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar olsa da, spesifik bir biyomarker henüz saptanamamıştır. Bu parametrelerin yükselmesine neden olabilecek pek çok klinik tablo olması başlıca zorluğu oluşturmaktadır (4,6,12,16,17).

Citrulline, incebağırsak mukozasından sentezlenen, böbreklerden atılan bir aminoasittir. Karaciğerden de minimal sentezi olmasına rağmen serum seviyesi sadece ince bağırsaktan sentezlenen miktar serum seviyesinde etkilidir (18-20). Literatürde, incebağırsaktransplantasyonunda akut rejeksiyonun erken dönemde gösterilmesinde, mukozal hasara sekonder olarak serum citrulline seviyesindeki düşüşün anlamlı olduğu gösterilmiştir(21). Akut mezenterik iskemi tanısında bir biyomarker olarak çalışılmamıştır.

Bu çalışma, akut mezenterik iskemili hastalarda, oluşan mukozal hasar nedeni ile serum citrulline seviyesinin değişip değişmediğinin, değiştiyse bu farklılığın erken tanıda faydalı olma olasılığının araştırılması amacıyla, acil servise başvuran akut karın tablosundaki hastalar üzerinde prospektif olarak tasarlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

İnce bağırsak anatomik olarak 3 bölüme ayrılır. İlk bölümü yaklaşık 25 cm uzunluğundaki duodenumdur ve ince bağırsağın en kısa, en geniş ve en az hareketlik kısmıdır. Pilordan, Treitz ligamanı seviyesindeki duodenojejunal açıya kadar devam eder. İnce bağırsağın geri kalan bölümleri sırasıyla jejunum ve ileumdur. Jejunum; duodenumun bitişinden, diyafragmanın sağ krusundan başlayıp jejunumu asan duodenojejunal süspansör ligamentten (Treitz ligamanı) başlar. Ancak jejunumun biterek ileumun başladığı yer için belirgin bir anatomik ayrım mevcut değildir. İnce bağırsakların 2/5 proksimal bölümü jejunum 3/5 distal bölümü ileum olarak değerlendirilir. Terminal ileum çekumda sonlanır.

Mukozasının sirküler foldlarının (valvulae conniventes) daha geniş ve kalın olması nedeniyle jejunum duvarı daha kalındır ve çapı daha geniştir. Distale doğru valvulae conniventesler azalır, distal ileumda ise seyrekleşir ve çekum yakınında hiç bulunmaz.

İnce bağırsakların çapı ve sirküler kasların varlığı distale gidildikçe azalır. İnce bağırsakların kanlanması proksimal kısımda daha düz ve basit bir şekilde olurken (vasa recta) distal kısımda daha kompleksdir. Ayrıca jejunuma ait mezenterin iki yaprağı arasında bulunan yağ dokusu incedir, ileumda ise bu yağ dokusu daha fazladır.

Sindirim sisteminde tüm ince bağırsakları ve transvers kolonun distal 1/3'üne kadar olan kalın bağırsağı süperior mezenterik arter beslerken, bu segmentten proksimal rektuma kadar olan kısım inferior mezenterik arterden beslenir.

2.1.1. Vasküler Anatomi

Mezenterik dolaşım üç arteri içerir:

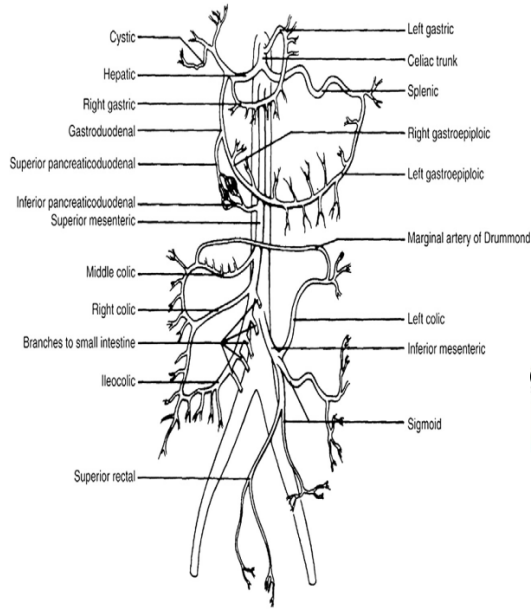
- 1) Çölyak trunkus; mide ve duodenumun proksimal yarısını besler (Şekil 1).
- 2) Superior mezenterik arter (SMA); duodenumun distal yarısı, jejunum, ileum, çekum, çıkan kolon ve proksimal 2/3 transvers kolonu besler(Şekil 1).
- 3) İnferior mezenterik arter (IMA); 1/3 distal transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumun proksimal kısmını besler (Şekil 1).

Bu dallar zengin şekilde kollateraller içerir. Bu nedenle genellikle semptomatik hastalık oluşması için en az iki ana vasküler yapıda akımın bozulması gerekir(2,5,6,9,12).

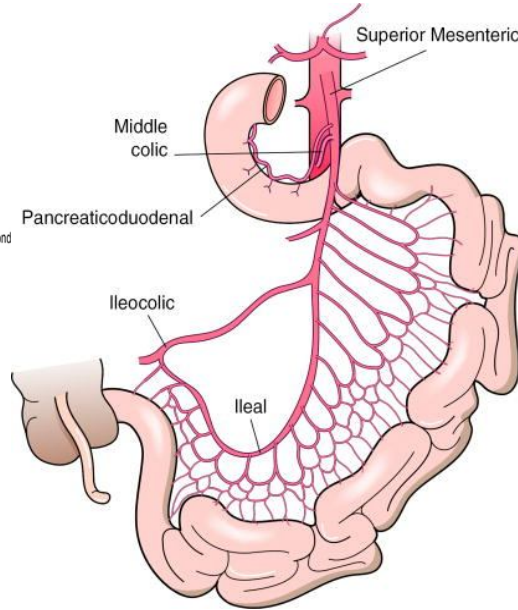
2.1.1.1. İnce Bağırsağın Arterleri

Superior mezenterik arter, çölyak arterin yaklaşık 1cm altından, L1 vertebra düzeyinde abdominal aortadan çıkar. SMA'nın en önemli dalları, inferior pankreatikoduodenal arter, 4-6 jejunal ve 9-13 ileal dal, ileokolik, sağ kolik ve orta kolik arterdir.

Jejunal ve ileal dalların hepsi SMA'dan çıktıktan sonra mezenter içindeki uç dala ayrılır. Bu uç dallar kendilerine komşu olan diğer uç dallarla kavis biçiminde anastomozlar yaparlar. Bu kavislerin konveks taraflarından tekrar dallar çıkar. Bunlar da uç dallara ayrılarak kendi aralarında anastomozlar yaparak ikinci bir kavis meydana getirirler. Böylece iki ila beş sıra halinde anastomozlardan oluşan arter kavisleri meydana gelir. İleumda arter kavisleri daha fazla sayıda olup daha kompleks bir yapıya sahiptirler. Bağırsak mukozasında son arter kavislerinden çıkan dallar arasında kollateral dolaşım yoktur. Düz ve dik bir şekilde ilerleyerek mezenterde, jejunumda ve ileumda dağılırlar. Bu vasküler yapı bağırsağın mezenterik kenarında antimezenterik kenara göre daha iyi beslenme sağlar(Şekil 2).



Şekil 1. Mezenterik arteriyel dolaşım[12]



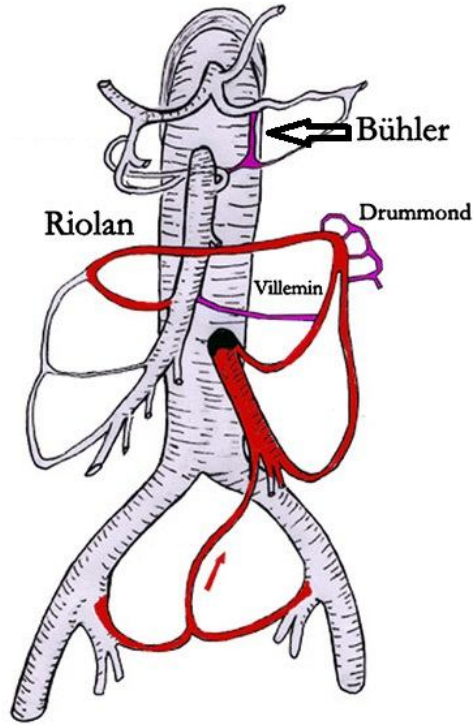
Şekil 2. SMA dalları(22)

2.1.1.2. İnce Bağırsağın Venleri

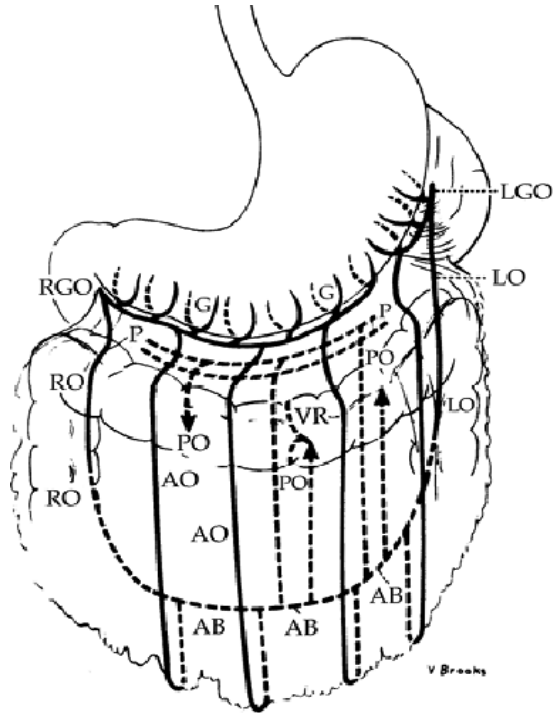
İnce bağırsaktan dönen venöz kan, arterler boyunca devam ederek v. mezenterika superior yolu ile vena portaya dökülür.

2.1.1.3. Süperior Mezenterik Arter-Çölyak Trunkus Arasındaki Anatomik Bağlantılar:

Süperior mezenterik arter, ilk dalı olan inferior pankreatikoduodenal arterle, çölyak trunkusun dalı olan süperior pankreatikoduodenal arter aracılığı ile ilişkilidir. Bu seviyede iki önemli yan dal vardır. Birincisi SMA ve çölyak trunkus arasında embriyonik bir kalıntı olan ve sık gözükmeyen Bühler arkı (Şekil 3), diğeri ise SMA'nın omental dalları ile çölyak trunkus dalları arasında gelişen Barkowarkıdır(Şekil 4).



Şekil 3. SMA ile IMA ilişkisi (23).



RGO: sağ gastroduodenal arter, **LGO:** sol gastroduodenal arter, **RO:** sağ omental arter, **LO:** sol omental arter, **PO:** posterior omental arter, **AO:**anterior omental arter, **AB:** Barkow arkı

Şekil 4. Barkow arkı (24).

2.1.1.4. Superior Mezenterik Arter-İnferior Mezenterik Arter Arasındaki Anatomik Bağlantılar:

Süperior mezenterik arter ile IMA arasında 3 önemli bağlantı vardır. En önemlisi Drummond'un marjinal arteridir (Şekil 3). Normalde kolonun mezenterik yüzeyine yakın ve küçük olan bu arter SMA ve IMA tıkanığında genişlemektedir. İkinci önemli ilişki orta kolik arter ile sol kolik arteri birleştiren, "meandering mezenterik arter" de denilen Riolan arkıdır (Şekil 3). Normalde görüntülenmeyen bu vasküler yapı çoğunlukla visseral akımda bir tıkanmayı gösterir. Diğer bir bağlantı ise SMA ile IMA arasında embriyolojik bağlantı olan Villemijn arteridir (Şekil 3).

2.2. AKUT MEZENTERİK İSKEMİ

Akut mezenterik iskemi hastaneye başvuruların % 1'inden daha azdır(6,25). Akut karın tablosundaki hastalarda ise insidansı %1 civarındadır ancak bu oran 70 yaş üstü hastalarda %10'a kadar çıkabilir (25,26). Mortalitesi tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen %30 ila %100 olarak bildirilmiştir(2,6,12,14,27-29). AMI tanısı spesifik bulguların olmaması nedeni ile zordur. Bu nedenle hastaların ancak üçte biri cerrahi eksplorasyondan ya da ölümden önce tanı alabilmektedir(6,27,30). Tanı süresimortalite üzerine birincil etkili parametredir. İnce bağırsaklar kan akımında %75'e kadar olan azalmayı 6-12 saat boyunca tolere edebilir(5,8,31). Literatür erken tanının mortaliteyi azalttığını göstermektedir(3-8,12,16,31,32). Erken tanıda, özellikle radyolojik incelemelerdeki gelişmelere rağmen, sensitif ve spesifik bir biyomarker arayışı halen devam etmektedir(4,7,16,27,33).

2.2.1. Tarihçe

Mezenterik vasküler hastalık ilk olarak 1895 yılında nekroz nedeni ile ince bağırsak rezeksiyonu yapılan iki vakada arteriyel akımın bozulmuş olması üzerine tanımlanmıştır(12). 1951 yılında akut mezenterik iskemide ilk cerrahi SMA embolektomisi Klass tarafından gerçekleştirilmiştir(34). Bundan sonraki dekatlarda akut SMA tromboembolisi tedavisinde tromboembolektomi ve tromboendarterektomi ile ilgili başarılı çalışmalar yayınlanmıştır(35).

Anjiografik girişimlerin erken ve geniş şekilde uygulanması ise 1970’lerin başından itibaren (31,32,36,37). Bu tarihsel süreç içerisinde akut mezenterik iskemi ile ilgili klasik bazı tanımlamalar gelişmiştir. Cokinis, 1921 yılında mezenterik iskemi için “tanısı imkansız, prognozu umutsuz, tedavisi yararsız” derken; bilinen en yaygın tanımlama ise “fizik muayene ile uyumsuz karın ağrısı” olmuştur (6, 8,29).

2.2.2. Sınıflandırma

Akut mezenterik iskemi patofizyolojik sınıflandırmada 4 ana grupta incelenir (9, 12).

1. Arteriyel emboli (%50)
2. Arteriyel trombus (%20)
3. Non-oklüziv patolojiler (%20)
4. Mezenterik venöz trombus (%10).

2.2.2.1. Arteriyel Emboli

Bütün AMI olguların yarısını oluşturur. Genellikle kardiyak bir kaynaktan, visseral dallara embolizasyon olur. Atrial fibrilasyonda atriyal trombus, sol ventrikülde hipokinetik alanlara bağlı mural trombuslar, kapak deformitelerine bağlı trombuslar ana kaynakları oluşturur (28,38).

Mezenterik emboli, çıkış akımının yüksek olması ve çıkış açısı nedeni ile genellikle SMA’ya olur. SMA genelde orta kolik arter dalını verdikten sonra tıkanır. Tıkanıklığın distalinde reaktif vazokonstriksiyon olur ve bu hasarı daha da arttırabilir (10,12,33).

2.2.2.2. Arteriyel Trombus

Arteriyel alandaki ateroskleroza bağlı yavaş gelişen daralma kritik seviyeye ulaştığında akım yavaşlar ve trombus oluşumuna neden olur. Tromboembolik tıkanıklıktan farklı olarak genellikle damar kökünde obstrüksiyon oluşur. Bu tablo myokardiyal enfarktüs, akut viral enfeksiyon ve bazen kardiyak cerrahi sonrası gelişebilir. Kronik iskemili hastalarda hipotansiyona ya da akım yavaşlamasına neden olan her klinik durum bu

tabloya neden olabilir. Hasta öyküsü derinleştirildiğinde kronik mezenterik iskemi semptomları ortaya çıkabilir(5,12,39).

2.2.2.3. Non-okluziv Patolojiler

Non-okluziv patolojiler pek çok nedeni olmakla beraber, ortak bir sonuç nedeni ile iskemiye neden olurlar. İntestinal vazokonstriksiyon uzaması ve intestinal kan akımının azalması ile sonuçlanırlar. Bu hastalar şok, multiple organ yetmezliği veya farmakolojik toksemi tablosundaki hastalardır(6,12,32). Bu hasta grubu, genellikle sedasyon altında olduğundan semptom verememeleri, mezenterik iskeminin esas hastalık olmayıp daha kritik bir hastalığın sonucu olması gibi nedenlerle, akut mezenterik iskemide prognozu en kötü olan hasta grubudur. Tanıda gecikme en sık bu grupta olur (8,12,14,25).

2.2.2.4. Mezenterik Venöz Trombüs

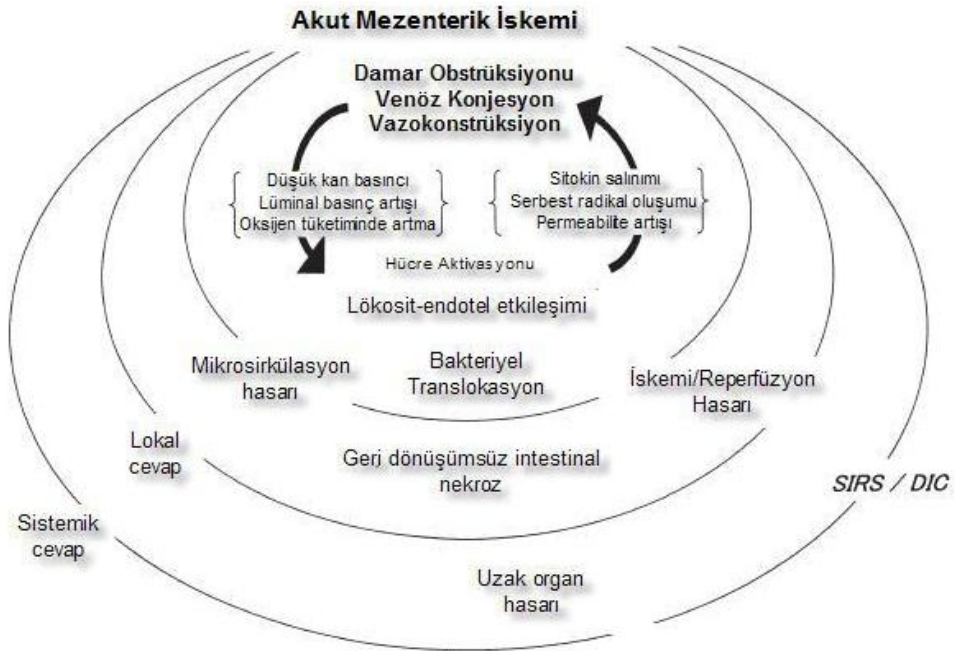
Genellikle daha yaygın bir hastalığın sonucudur. Mezenterik venöz iskemi, venöz dönüşün azalması, bağırsak duvarı ödemi, mikrovasküler perfüzyonun bozulması, bağırsak distansiyonu gibi basamakları takiben intestinal nekroza neden olur. Akut mezenterik iskeminin en az görülen alt grubudur. Günümüzde en sık nedeni paraneoplastik sendromlar ve hiperkoagulabilite sendromlarıdır. En sık superior mezenterik veni (%65-70), sonra sırasıyla portal ven ve inferior mezenterik veni tutar. Bu hasta grubunda özellikle herediter hiperkoagulabilite sendromlarının araştırılması gerekir(10,12,40).

2.2.3. Patofizyoloji

Akut mezenterik iskemi hastalarının %85'inde SMA etkilenmiştir. İnce bağırsaklara giden kan akımın kesilmesi ya da kritik seviyede azalmasından 6 saat sonra, selüler enerji kaybı ile başlayan irreversible mukozal hasar başlar(3,5,9). Hücrelerin temel yakıtı olan oksijenin yeterli oranda sağlanamaması durumunda anaerobik metabolizma devreye girer ve hücrede laktik asit ve toksik metabolitler birikir. Ayrıca oksidatif stres nedeniyle serbest oksijen radikalleri oluşur. Hücre içi asidoz gelişir ve buna bağlı olarak hücre içi enzimlerin kinetiği değişir ve yüksek enerjili fosfat bağı yapımı azalır(5,12,41,42).

Kendisi için yeterli enerjiyi üretememesi nedeniyle hücre homeostazisi sağlayamaz. Hücre zarı geçirgenliği ve sonrasında bütünlüğü bozularak hücre ölümü gerçekleşir. Bu aşamada dokuya lökosit infiltrasyonu olur, bazı mediatörler aracılığı ile inflamasyon hızla yaygınlaşır. Bu şekilde tahrip olan intestinal mukozal bariyer nedeni ile bakteriyel translokasyon gelişir. Lokal inflamatuvar cevabın sonrasında sistemik tablo ortaya çıkar. Sistemik tablo asidoz, şok, sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) veya çoklu organ disfonksiyonu sendromu (MODS) olabilir (16,17,28,31,42) (Şekil 5).

Hastalar oklüzyon oluştuktan sonra intramural ağrı reseptörlerinin etkilenmesi ile iskemik ağrı hisseder. Karın muayene bulguları bu aşamada ağrı ile uyumsuzdur. Ancak ilerleyen iskemik süre ya da reperfüzyona sekonder hasar sonrası oluşabilecek nekrozun sonucu olarak, peritonit(perforasyon ile beraber ya da değil) veya ileus geliştiğinde muayene bulgusu netleşir(5,29,40).



Şekil 5. Akut mezenterik iskemi kliniğinde lokal ve sistemik cevaplar[43]

2.2.4. Risk Faktörleri

Arteriyel mezenterik iskemide risk faktörleri içerisinde en belirgin olanı aritmilerdir. Bunların içerisinde de atriyal fibrilasyon (AF) ilk sıradadır. Koroner arter hastalığı,

periferik arteriyel hastalıklar diğer risk faktörleridir. Non-oklüziv mezenterik iskemide risk faktörleri içerisinde ekstrakorporeal dolaşım ile yapılan kardiyak cerrahiler ve uzun süreli hemodiyaliz ön sıralardadır. Venöz mezenterik iskemide pankreas maligniteleri ve vasküler invazyon yapmış hepatoselüler karsinomlar önemli risk faktörleridir. Ayrıca konjenital trombofilik durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır(4,5,9,12,18,31,35,38-40].

2.2.5. Tanı

Akut mezenterik iskemi tanısında seçiciliği yüksek bir biyomarker arayışı devam etmektedir. Tanıda fizik muayene diğer cerrahi akut karın durumlarının aksine çoğu zaman yardımcı değildir(2,4,5,10,12).

Radyolojik değerlendirme en önemli yol göstericidir. Selektif mezenterik anjiyografi tanı doğruluğu ve oklüzyon çeşidinin belirlenmesi açısından çok anlamlı olsa da girişimsel bir yöntem olması, uzman ekip ve ekipman gerektirmesi ve ulaşılabilirliğinin az olması nedeni ile dezavantajlıdır. Doppler ultrasonografi özellikle mezenterik vasküler yapıların proksimal kesimlerini gösterebilirse de çok subjektiftir ve yeterli değerlendirme yapılamayabilir(14,15). Günümüzde en yaygın kullanılan ve sensitivitesi yüksek olan görüntüleme yöntemi ince kesitli bilgisayarlı tomografi (BT) ve BT anjiyografidir. Hem vasküler yapılardaki oklüzyonu göstermede hem de intestinal iskemi bulgularını göstermede etkilidir. Ancak vasküler yapıların görüntülenebilmesi için verilecek yüksek doz kontrast madde, sıklıkla beraberinde bulunan akut böbrek yetmezliğini arttırabilir veya kontrasta sekonder böbrek yetmezliğine neden olabilir. Hastalarda kontrast alerjisi gelişme riski de mevcuttur. Kullanılan cihaza ve tetkiki gerçekleştiren ekibe bağlı olarak teknik olarak yetersiz BT görüntüleri elde edilebilir. Özellikle bu hasta grubunda akut böbrek yetmezliği sık görüldüğü için manyetik rezonans (MR) anjiyografi de kullanılabilir ancak yaygın değildir (4,5,7,8,10, 14,15,31,32,37).

Akut mezenterik iskemide intestinal hipoksi ve nekroz nedeni ile serum laktat seviyelerinin ve beyaz küre sayısının yükseldiği, oklüzyon nedeniyle de D-dimer seviyelerinin yükseldiği raporlanmıştır. Ancak laktatın normal olması da D-dimerin düşük olması da AMI tanısını ekarte ettirmez. Lökositoz ise nonspesifik bir bulgudur.

Tanıyı desteklemekle beraber akut karın patolojilerinin pek çoğunda yüksek değerlerle karşılaşılabılır. İskemi modifiye albumin (IMA), intestinal yağ asit bağlayıcı protein (I-FABP) gibi proteinler de biyomarker olarak çalışılmıştır. Destekleyici veriler elde edilmekle beraber tek başına tanı parametresi olamamışlardır(1,4,8,16,17,27,28).

2.2.6. Tedavi

Akut mezenterik iskemide tedavi etyolojiye ve hastada peritonit bulguları olup olmamasına göre değişkendir. Hastada peritonit bulguları mevcutsa laparoskopi veya laparotomi ile yaklaşmak daha uygundur. Peritoniti olmayan erken evre hastalarda anjiyografik girişimler planlanabilir ancak başarılı olursa da reperfüzyon hasarı nedeniyle peritonit gelişebilme ihtimali unutulmamalıdır(3,5,9,12).

Mezenterik arteriyel trombüsü olan hastalarda peritonit yok ise endovasküler kateterizasyon ile embolektomi, trombolizis, vazodilatasyon ve hatta stent uygulaması yapılabilir. Non-oklüziv mezenterik iskemide girişimsel yöntemler önerilir. Mezenterik venöz trombüsü olan hastalarda peritonit yok ise anjiyografik trombektomi, trombolizis yapılabilir. Bunun için juguler venden girilerek transhepatik yolla portal vene ulaşılır. Mezenterik venöz trombüsü olan hatalarda yüksek doz heparinizasyon da bir seçenektir(5,14,15,25).

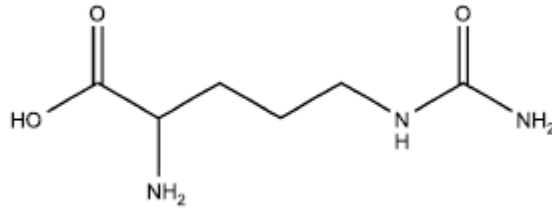
Akut mezenterik iskemide hastalarında eğer peritonit bulgusu varsa laparoskopi veya laparotomi gereklidir. Rezeksiyon sonrası veya sırasında, kateter embolektomi/trombektomi gibi anjiyografik yöntemlerle oklüzyona da müdahale edilebilir. Rezeksiyon sonrası rezidü ince bağırsak uzunluğu yeterli değilse hasta inoperable kabul edilmeli ve rezeksiyon yapılmamalıdır. Perfüzyon durumu netleşmemiş iskemik ince bağırsak ansları var ise second-look planlanabilir. Second-look, ilk cerrahiden sonraki 12 saat içinde yapılmalıdır. Ayrıca rezeksiyon yapılan hastada postoperatif erken dönemde tıbbi durumunda kötüye gidiş varsa da second-look yapılmalıdır(6,8,9,12,26,28).

Masif ince bağırsak rezeksiyonu gerekirse bazı uzunluk ölçülerine mümkün olduğunca uyulmalıdır. Terminal jejunostomi için (kolon çıkarılmış) 100 cm, jejunokolik anastomoz için 65 cm, jejunoileal anastomoz için ileoçekal bölge korunmuşsa 35 cm

ince bağırsak, kısa bağırsak sendromu gelişmemesi için bırakılması gereken minimum bağırsak uzunluğudur(5,43).

2.3. CITRULLINE

Citrulline (Cit, $C_6H_{13}N_3O_3$) (Şekil 6)adını bol miktarda bulunduğu karpuzun Latince karşılığı *Citrillus vulgaris*'ten alır. Normal ortam sıcaklığı ve basıncında renksiz solid bir maddedir. Erime sıcaklığı $222^{\circ}C$ olan citrulline, asimetrik karbonlu, 2 enantiyomerli bir α -aminoasittir. Molar kütlesi 175 g/mol'dür. Citrulline ölçümünde en sık kullanılan yöntem "otomatik ion-exchange chromatography" yöntemidir. Normal serum seviyesi 16-46 nmol/mL'dir. Plazma citrulline yarı ömrü 3-4 saattir(18-21,41).

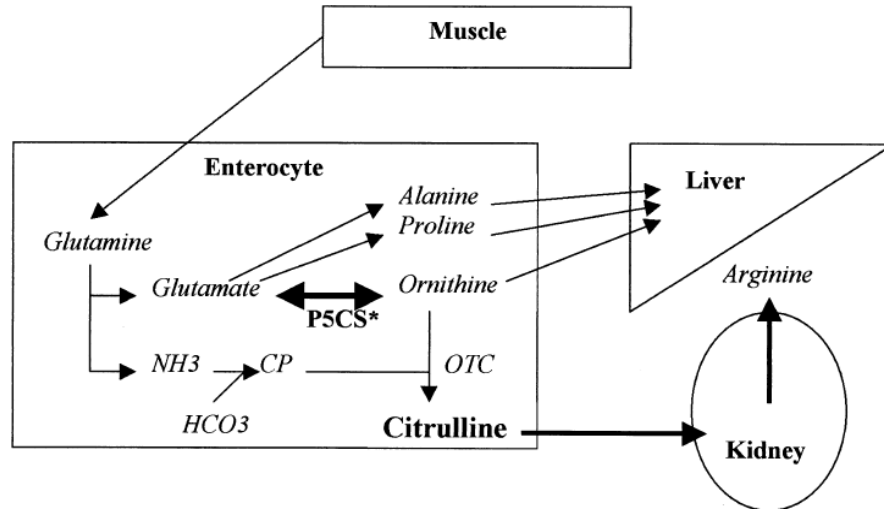


Şekil 6: Citrulline kimyasal formülü (19).

İnsan vücudunda ince bağırsak mukozal hücrelerinden ve karaciğerden sentezlenir. Karaciğerden sentezlenen miktar serum citrulline seviyesini etkilemez(18-20).

Citrulline temel olarak glutaminden enterosit içerisinde sentezlenir. Citrulline portal dolaşıma geçtiğinde karaciğer tarafından tutulmadan sistemik dolaşıma geçer. Citrulline, böbreklerden idrar yoluyla atılır veya arginine dönüştürülür (Şekil 7). Kronik bağırsak hastalıklarında ve kronik böbrek yetmezliği durumlarında serum seviyesi değişiklikler gösterir(19,20).

Üre siklusunda, regülatuar peptidlerden olan argininin döngüsünde önemli bir yer teşkil eden citrulline aynı zamanda keratinizasyon ilişkili proteinler ve myelin gibi proteinlere katılır (citrullinated proteins) ve bu proteinlerin metabolizmalarındaki bozukluklar romatoid artrit, multiple skleroz ve sedef gibi bazı hastalıklara neden olur(19,41).



***P5CS**:prolin-5-karboksilat sentetaz, **CP**: karbamil fosfat, **OTC**:ornitin transkarbamilaz.

Şekil 7: Citrulline metabolizması(21).

Serum citrulline seviyesi sadece ince bağırsaktan sentezlenen miktara bağlı olduğunda doğrudan enterosit kütesini gösterir. Radyoterapi ve kemoterapiye bağlı bağırsak toksisitesinde, ince bağırsak transplantasyonu sonrası akut rejeksiyonda ve yoğun bakım hastalarında intestinal yetmezlikte enterosit kaybına sekonder olarak serum citrulline seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Bu nedenle ince bağırsak nakillerinin akut rejeksiyonunun gösterilmesinde kullanılan önemli bir parametredir(18,20,21,41).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu klinik çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı bünyesinde, 05/02/2013 tarihli ve 2013/126 karar numaralı Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı ile yapıldı ve TTU-2013-4553 proje kodu ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi.

HASTALAR:

Çalışmaya Mart 2013-Ocak 2014 arasında acil servise akut karın tablosuyla başvuran ve akut mezenterik iskemi düşünülen 23 hasta ile aynı dönemde acil servise başvuran ve cerrahi akut karın olduğu ancak akut mezenterik iskemi olmadığı düşünülen 25 hasta alındı. Hastaların tamamından çalışmaya katılım ile ilgili etik kurul onaylı aydınlatılmış gönüllü olur formu alındı. Hastaların hematolojik tetkikleri ve radyolojik görüntülemeleri standart olarak acil servis rutinine uyularak yapıldı. Akut karın tablosundaki hastaların ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, geçirilmiş cerrahileri ve ailesel hastalık öyküleri alınarak arşivlendi.

ÖRNEKLERİN ALINMASI ve SAKLANMASI:

Hastalardan alınan bütün numunelere ait testler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Hastaların kan örnekleri rutin olarak periferik venöz yolla ve radial arter yoluyla alındı.

Venöz kandan; tam kan sayımı, rutin kan biyokimyası, D-dimer dahil kanama profili çalışıldı. Ayrıca hastalardan citrulline ölçümü için EDTA'lı kan tüpüne 4 ml kan örneği alındı. Hastalardan rutin olarak laktatlı arteriyel kan gazı çalışıldı.

EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri 5000/dk devirde, 4 dakika santrifüje edildi. Santrifüj sonrası serumdan 1 ml numune alınarak -20°C'de citrulline tayini yapılacağı güne kadar saklandı. Her numune üzerine hasta adı ve numarası yazıldı ve listelenerek arşivlendi.

ÇALIŞMA GRUPLARI:

Hastalar klinik bulguları, öyküleri, radyolojik bulgular ve operatif bulgularına göre iki gruba ayrıldı.

1. Akut Mezenterik İskemi Grubu (AMI grubu): Bu grup akut mezenterik vasküler oklüzyon nedeniyle ince bağırsak nekrozu ya da yaygın ince bağırsak iskemisi olan 14 erkek ve 9 kadın hastadan oluşmaktadır. Hastalardan 1 tanesi radyolojik ve klinik olarak kesin tanı konmasına rağmen ameliyatı reddetmiş ve kendi isteği ile hastaneden ayrılmıştır.

2. Kontrol Grubu: Bu grup akut karın tablosu ile acil servise başvuran ancak akut mezenterik vasküler oklüzyona bağlı iskemisi ya da nekrozu olmayan, altta yatan başka patolojileri olan, 13 kadın ve 12 erkek hastadan oluşmaktadır. Hastalardan 1 tanesi radyolojik ve klinik olarak kesin tanı konmasına rağmen ameliyatı reddetmiş ve kendi isteği ile hastaneden ayrılmıştır.

DEĞERLENDİRİLECEK PARAMETRELER:

1. Serum Citrulline Seviyesi: Hastalardan daha önce alınmış ve -20°C'de saklanmış olan serumlar çözdürüldükten sonra, Zivak Technologies firmasına ait amino asit LC-MS/MS analiz kiti (Amino Acids LC-MS/MS Analysis Kit in Biological, item no: ZV-3002-0200-10) kullanılarak serum citrulline seviyesi belirlendi ve sonuçlar nmol/mL olarak verildi. Referans aralığı 16-46 nmol/mL kabul edildi.

2. Lökosit Sayısı: Hastalardan alınan venöz kanda tam kan sayımı Siemens marka Advia 2120i model cihazda (item no: IR11401102) çalışıldı. Lökosit sayımı sonuçları $10^3/\mu\text{L}$ olarak verildi. Referans aralığı $4.8-10.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ kabul edildi.

3. D-dimer Seviyesi: Hastalardan alınan venöz kandan D-dimer ölçümü Sysmex marka CA-7000 model cihazda (item no:F2476) yapıldı. Sonuçlar $\mu\text{g/L}$ olarak verildi. Referans aralığı 0-500 $\mu\text{g/L}$ kabul edildi.

4. Serum Kreatinin Seviyesi:Hastalardan alınan venöz kandan kan biyokimyası analizi Abbott marka Architect Plus C1600 model cihazda (item no:C1600549) çalışıldı. Kreatinin değeri sonuçları mg/dL olarak verildi. Referans aralığı yaşa göre otomatik olarak hesaplanan aralık olarak kabul edildi.

5. Asidozvarlığı ve Laktat Seviyesi:Hastalardan alınan arteriyel kan gazı numuneleri Siemens Rapidlab 1265 marka cihazda(item no:016585) çalışıldı. Laktat değerleri mmol/L olarak verildi. Referans aralığı 0.2-2.2 mmol/L olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Risk faktörleri ile akut mezenterik iskemi ve mortalite arasındaki ilişki t-test ve χ^2 testleri ile ölçüldü. Sağkalım üzerine etkilerin belirlenmesinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Çalışmadan elde edilen veriler JMP (JMP 5.0, SAS Institute Inc., Cary-North Carolina, 2006) istatistik programında değerlendirildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 26 erkek (%54.1) ve 22 kadın (45.9) olmak üzere 48 hasta katılmıştır. 25 hastalık kontrol grubunda 13 kadın (%52) ve 12 erkek (%48) hasta bulunurken; 23 hastalık AMI grubunda 14 erkek (%60.8)ve 9 kadın (%39.2)hasta bulunmaktadır (Tablo1). Kontrol grubu ve AMI grubu arasında kadın-erkek dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.3$).

Kontrol grubunda ortalama hasta yaşı 49.6 ± 3.4 , AMI grubunda ortalama hasta yaşı 67.7 ± 3.6 olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır($p<0.001$).

Kontrol grubunda ortalama serum citrulline seviyesi $32,820.6\pm2,990.2$ olurken, AMI grubunda $21,714.7\pm3,117.5$ olarak ölçülmüştür. İki grup arasında serum citrulline seviyeleri açısından anlamlı fark mevcuttur ($p=0.01$).

Serum kreatinin değerleri ve lökosit değerleri değerlendirildiğinde her iki parametrede de iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Lökosit Sayısı ve Serum Kreatinin Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Parametre	Kontrol Grubu	AMI Grubu	p
Lökosit sayısı	$14,214.8\pm1,400.4$	$17,856.5\pm1,460.0$	0.08
Serum Kreatinin seviyesi	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.7

Her iki grup asidoz açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda 3 hastada (%12) asidoz tespit edilirken, AMI grubunda 7 hastada (%30.4) asidoz tespit edilmiştir. AMI grubunda asidozu olan hasta oranı daha fazla olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.1$).

Hastaların prognozları ile arteriyel kan gazlarındaki asidoz karşılaştırıldığında exitus olanlar ile taburcu olanlar arasında asidoz açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttur ($p<0.01$) (Tablo 3).

Tablo 2. Asidozun Çalışma Grupları ve Hasta Sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi

	Asidoz var(n)	Asidoz yok(n)	Toplam(n)	p
Kontrol Grubu	3	22	25	0.1
AMI grubu	7	16	23	
Exitus olanlar	8	12	20	<u><0.01</u>
Taburcu olanlar	2	24	26	

Kontrol grubu ile AMI grubunun D-dimer ve arteriyel kan gazı laktat değerleri karşılaştırıldığında, her iki parametre açısından da anlamlı farklar saptandı.(Tablo 3)

Tablo 3. D-dimer ve Laktat değerlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol grubu ortalama	AMI grubu ortalama	p
D-dimer	1,697.04±1,168.7	6,196.33±1,245.8	<u>0.01</u>
Laktat	1.69±0.23	2.52±0.24	<u>0.01</u>

Kontrol grubunda mortalite %16 (4 hasta) iken, AMI grubunda mortalite % 69.5 (16 hasta) olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0001$).

Tek değişkenli analizlerde hasta yaşı, laktat değeri, D-dimer değeri ve nekroz varlığının mortalite ile ilişkisi anlamlyken, cinsiyet, lökositoz, kreatinin ve citrulline değerlerinin mortalite ilişkisi anlamlı değildir. (Tablo 4)

Tablo 4. Tek değişkenli analiz sonuçları

Parametre	p	Parametre	p
Hasta yaşı	<u>0.005</u>	Citrulline değeri	0.2
D-dimer değeri	<u><0.001</u>	Lökositoz	0.5
Laktat değeri	<u><0.001</u>	Cinsiyet	0.6
		Kreatinin değeri	0.2

Çok değişkenli analizde, serum citrulline değerinin ve asidozun sağkalım üzerine etkisinin anlamlı olmadığı (p değeri sırası ile p=0.1 ve p=0.4) ancak D-dimer ve laktat değerinin sağkalımda anlamlı olduğu (p değerleri sırası ile p=0.04 ve p=0.01) sonucuna ulaşıldı (Tablo 4).

Tablo 5. Sağ kalım üzerine multivaryans analiz sonuçları

	p	Odds Ratio
D-dimer	<u>0.04</u>	4.3
Laktat	<u>0.01</u>	6.3

5. TARTIŞMA

Akut mezenterik iskemi, insidansı çok yüksek olmasa da, toplumların yaşlanmasına bağlı olarak giderek daha sık karşılaşılan bir tablodur. Normal popülasyonda hastaneye başvuruların %1'inden azını, akut karın tablolarının yaklaşık %1'ini oluşturur(6,25,40).Yetmiş yaş üstü hastalarda ise akut karın sebepleri arasında %10'luk bir orana sahip olması, potansiyel risk oluşturan yandaş hastalıkların bu yaş grubunda daha sık görülmesiyle ilişkilidir(5,26). Tüm akut mezenterik iskemi olgularının %67'si 80 yaş ve üzeri olgulardır(45,46).Akut mezenterik iskeminin mortalitesi %30 ila %100 olarak bildirilmiştir(12,14,27-29). İleri yaş hastalığı gibi gözükse de genç erişkinlerde de gözlenebilir. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülür. Epidemiyolojik çalışmalar, bu durumun kadınların yaşam sürelerinin erkeklere göre daha uzun olmasına bağlı olduğunu göstermiştir(10,30).

Çalışmada literatürün aksine AMI grubunda erkek hasta hakimiyeti mevcuttur. Akut mezenterik iskemi grubunda yaş ortalaması literatürle uyumlu şekilde yüksektir. Akut mezenterik iskemi grubunda mortalite %69,5 ile literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Akut mezenterik iskemide her ne kadar kabul görmüş bir kılavuz olmasa da; medikal, girişimsel ve cerrahi tedavi seçenekleri ortaya konmuştur. Ancak tanısı günümüzde hala geniş bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Mortalite ve morbiditeyi etkileyen pek çok faktör olsa da en önemli faktör erken tanıdır(4,5,10,12,26).

Spesifik fizik muayene ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle tanısı zordur ve spesifik bir tanı testi de henüz ortaya konulamamıştır(2,8,16,35). Hastalardan alınacak derinleşmiş bir anamnez ve tam fizik muayene tanıda yardımcı olabilir. Ancak AMI semptom ve bulguları, daha sık görülen pankreatit, kolesistit, apandisit, divertikülit ve intestinal obstrüksiyon gibi abdominal patolojilerle karışabilir ve AMI gözden kaçırılabilir(6). Bu nedenle tanıya ulaşmakta ilk basamak ise hekimin şüphesi yaklaşımıdır(6,12,28,40).

Hastaların ağrıları hafif karın ağrısından kıvrandırıcı derecede şiddetli karın ağrısına kadar değişebilir. Bunun yanında fizik muayenede hiç bulgu olmayabileceği gibi hafif hassasiyetten tahta karına kadar değişebilecek bulgular da ortaya çıkabilir(5,7,12,26,46). Günümüze kadar gelişen cerrahi pratikte “fizik muayene ile uyumsuz karın ağrısı” olarak tariflenen muayene ve anamneze dayanan antite, akut mezenterik iskemiye akla getirmelidir(6,12,26,40). Akut mezenterik iskeminin etyolojisine ve zamanlamaya bağlı olarak hastaların %20-25’inde klasikleşen bu prezentasyon olmayabilir. Özellikle arteriyel embolide ise klinik tablo ani gelişir ve prodromal dönemi yoktur(6,47).

Özellikle AF olmak üzere aritmileri olan, kalp yetmezliği ya da kapak yetmezliği olan, kalp kapak cerrahisi geçirmiş olan, antikoagülan veya antiagregan ilaç kullanan, ileri yaşta olan, periferik vasküler hastalığı olan, yakın zamanda myokard enfarktüsü geçirmiş ya da ekstrakorporeal dolaşım eşliğinde kardiyak cerrahigeçirmiş olan, bilinen pankreas veya karaciğer malignitesi olan hastalarda sıklığının arttığı akılda tutulmalıdır(5,12,25,26).

Radyoloji AMI tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Direkt karın grafisi yaklaşık %25 vakada normal bulunabilir. Bunun yanında mezenterik iskeminin erken dönemlerinde ileus görüntülenebilir(6,14,31). Geç dönemlerde ise pnömotozis intestinalis, intestinal ödem (parmak baskısı bulgusu) veya perforasyonu gösterebilir(6,14,15). Direkt grafinin en kullanışlı olduğu alan, AMI’nin diğer abdominal patolojilerle ayırıcı tanısıdır (6.14.15).

Duplex ultrasonografi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir; ancak uygulayıcıya bağımlı olması ve karındaki muhtemel distansiyon ve bağırsak gazından teknik olarak

etkilenmesi gibi dezavantajları mevcuttur. Özellikle SMA distalindeki obstrüksiyonları göstermede en uygunkoşullar altında bile teknik olarak yeterli değildir(6,14,15).

İnce kesitli kontrastlı BT ve BT anjiyografi, 3 boyutlu konfigürasyonla, vasküler oklüzyonu ve iskemik değişiklikleri göstermekte oldukça etkilidir. Sensitivitesi %96, spesifitesi %94'tür(7,14,48). Ancak akut böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğu arttırabilir(6). Akut böbrek yetmezliği olmayan hastalarda kontrast nefropatisine neden olabilir(49). Kontrast alerjisi olan hastalarda kullanılamaz(7,14). Ayrıca cihaz özellikleri ve çekim nedeniyle teknik olarak yetersiz BT görüntüleri oluşabilir ve bu da yalancı negatif sonuçlar verebilir (7,15,49).

Selektif kateter anjiyografi vasküler patolojileri göstermede üstün olsa da, BT'de olduğu gibi kontrast madde kullanılamayacak durumlar ve özellikle mesai dışı saatlerde acil olarak ulaşılmadaki güçlükler gibi dezavantajları vardır(2,6). Ayrıca hipotansif ve hipovolemik hastalarda kullanılmamalıdır(14). MR anjiyografi özellikle BT çekilemeyen hastalarda tercih edilebilir. Ancak çekim süresinin görece daha uzun olması, özellikle yaşlı hastalarının özellikleri bilinmeyen protezlerinin olması, kapalı alan nedeniyle ajitasyona neden olması gibi nedenler geri planda kalmasına neden olmaktadır ve yaygın kullanımda değildir (8,14,15).

Tıbbi teknolojilerdeki hızlı gelişmelere, özellikle de radyoloji alanındaki gelişmelere rağmen, en duyarlı yöntemlerle bile tanı konulamayabilmektedir. Anamnez ve fizik muayenenin nonspesifik ve değişken olması, radyolojik incelemelerin patolojiyi ortaya koymada yetersiz kalması, hastalığın mortalitesinin çok yüksek olması ve erken tanının mortalite üzerine primer etkili faktör olması spesifik bir biyomarker arayışını doğurmuştur(1,4,27).

Laboratuar testlerinde hemokonsantrasyon ve lökositoz çoğunlukla mevcuttur velökositoz genellikle sola kayma gösterir. Ancak lökositozun tanısallığı düşüktür(5,6,12). Artmış anyon açıklı baz defisiti, yüksek aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH) ve amilaz düzeyi, yüksek anyon açığı ve laktik asidoz hastalığın ilerlemiş dönemlerinde ortaya çıkan laboratuar bulgularıdır(5,9,28).

İntestinal mukoza hücrelerinin intraselüler bir proteini olan ve nekroz göstergesi kabul edilen I-FABP'nin de akut mezenterik iskeminin erken tanısındaki rolünü araştıran çalışmalar mevcutsa da, çalışmaların sonuçları arasında ciddi farklar mevcuttur ve sensitivitesi %62-100, spesifitesi %0-96 arasında değişmektedir(50-55). Bu çelişkili sonuçlar nedeni ile akut mezenterik iskemide tanısal değeri halen netleşmemiştir.

İskemik dokularda albuminin kobalt bağlayan terminalindeki değişikliklerle iskemi modifiye albumin formasyonu oluşur(1,56). Cobalt albumin bağlama testi ve iskemi modifiye albumin spektrofotometrisi iskeminin gösterilmesinde pek çok çalışmada kullanılmıştır(56-58). Ancak geniş gruplarla yapılmış çalışmaların azlığı nedeniyle AMI erken tanısındaki rolünün daha fazla araştırılması gereklidir(1,17).

Lökositoz, akut mezenterik iskemide sıklıkla görülen bir parametredir. Pek çok çalışmada spesifitesi neredeyse %100 olarak raporlanmakla beraber sensitivitesi %10-38 arasındadır(6,16,27). Mezenterik iskemi dışındaki pek çok akut karın tablosunda yüksek seyretmektedir. Akut mezenterik iskeminin erken dönemlerinde lökosit sayıları çok yükselmemiş olabilir(8,9).

Ünalp ve ark. yapmış olduğu 77 akut mezenterik iskemili hastayı kapsayan çalışmada lökosit değerlerinin hem tanı hem de mortalite üzerine etkili olmadığı ortaya konmuştur (13). Chiu ve ark. yapmış olduğu kontrollü klinik çalışmada da lökosit sayısı açısından, AMI hastaları ve diğer akut karın ağrılı hasta grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (62). Mevcut çalışmada da, literatürle uyumlu şekilde AMI grubunda ortalama lökosit sayısı kontrol grubuna göre yüksek olsa da aradaki fark anlamlı değildir.

Hastalığın erken dönemlerinde trombüs varlığını kanıtlayan fibrin yıkım ürünlerinden D-dimer'in ayırıcı tanıda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4,27). D-dimer, fibrin pıhtılarına özgü bir yıkım ürünüdür ve fibrin birikimi ve kararlılığının duyarlı ve güvenilir bir belirtecidir. D-dimerin plazma yarı ömrü 4-8 saattir(63,64). Akut karın nedeniyle laparotomi yapılan 93 hastanın incelendiği bir çalışmada, D-dimer değerlerinin mezenterik iskemi, apandisit, perforasyon ve intestinal nekrozdan oluşan grupta, ileri evre tümör, pankreatit, nekroz olmayan mezenterik oklüzyon ve negatif laparotomi yapılan hastalardan oluşan gruba göre kıyaslandığında anlamlı şekilde

yüksek olduğu, D-dimer değerinin nontravmatik akut karın olgularında laparotomiye karar vermede önemli bir parametre olduğu ortaya konmuştur. D-dimerin anlamlı yüksek bulunduğu grupta hastaların yarısından fazlasını AMI vakaları oluşturmuştur(24).

Acosta ve ark. AMI tanısı alan 101 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, D-dimerin AMI hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalığı ve intestinal obstrüksiyon hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. D-dimer değerinin sensitivitesi %100, spesifitesi %36 olarak bildirilmiştir(65).

Chiu ve ark. yaptığı prospektif çalışmada AMI grubu ile non-AMI grubu hastaların D-dimer değerleri arasında ve AMI grubunda rezeksiyon yapılabilen ve nonrezektable kabul edilen hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ve D-dimerin sensitivitesi %96, spesifitesi %18 olarak belirlenmiştir(62).

Mevcut çalışmada AMI grubunda, kontrol grubuna göre D-dimer değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde diğer çalışmalardan farklı olarak D-dimer değerleri mortalite üzerine de etkilidir. Literatür genelinde D-dimerin AMI hastalarında daha yüksek olduğu görülmekle beraber, tanıda tek başına yeterli olmadığı, başka parametrelerle beraber değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılabilir.

Laktat, doku hipoperfüzyonu durumunda, anaerobik solunumun son ürünüdür. Glikoliz reaksiyonlarının nonoksidatif basamaklarının sonunda oluşan piruvattan anaerobik ortamda sentezlenir(42).

L-laktat formu normal dokulardan nonoksidatif koşullarda sentezlenen formudur. D-laktat formu ise intestinal bakteriyel flora tarafından fermentasyonun son ürünü olarak ortaya çıkar. L-laktat özellikle ilerlemiş intestinal hasar sonrası metabolik olaylara sekonder artar. D-laktat ise mukozal hasar olduğu andan itibaren artabilir. Karaciğerde daha geç ve zor yıkılır, bakteriyel translokasyonun belirticidir (16,42).

Mevcut çalışmada AMI grubunda laktat değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çok değişkenli analizde de laktat değeri AMI'de sağkalım üzerine etkili bulunmuştur. Literatürde çalışmanın bulgularını destekleyen yayınlar olduğu gibi

karşı görüş belirten yayınlar da mevcuttur (62,66,67). Laktat değeri, özellikle L-laktat değeri akut mezenterik iskeminin geç dönemlerinde daha belirgin şekilde yükselmektedir. Erken tanıda tek başına kriter olarak kullanılmasa da tanıda yardımcı olabilecek bir parametredir.

Asidoz akut mezenterik iskemide özellikle erken dönemden sonra ortaya çıkar (12). Acil laparotomi gerektiren ve gerektirmeyen karın ağrılı hastaların kıyaslandığı bir çalışmada, yarısından fazlasını AMI hastalarının oluşturduğu acil laparotomi gerektiren grupta asidoz varlığının anlamlı şekilde fazla olduğu gösterilmiştir(27).Mevcut çalışmada asidoz varlığı açısından gruplar arasında fark olmadığı görülse de asidoz varlığının mortalite ile ilişkisinin anlamlı olduğu görülmüştür.

Literatürde çalışılan parametreler D-dimer dışında hastalığın geç evrelerinde daha belirgin şekilde yükselmektedir.D-dimer erken dönemde yükselebilirse de tek başına yeterli bir kanıt değildir. Bu nedenle AMI tanısında çok önemli olan erken tanıya katkıları oldukça sınırlıdır.

Çalışmada test edilen biyomarker olan citrulline, literatürde özellikle ince bağırsakları etkileyen bazı akut klinik durumlar üzerinde denenmiş ve bu klinik durumlarda erken dönemde sonuç vermede başarılı bulunmuştur. Fonksiyonel enterosit kütlelerinin direkt bir göstergesi olması ve literatürdeki çalışmaların sonuçları bu çalışmaya ilham vermiştir.

Citrulline, serum seviyesi ince bağırsaklardan sentezlenen miktar ve böbrekten atılan veya arginine dönüştürülen miktar ile dengede tutulan bir aminoasittir (19,59,60). Sadece ince bağırsaklardan sentezlenmesi nedeni ile enterosit kütlelerinin en önemli belirtecidir (18,61). Kronik bağırsak hastalıklarından ve kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmesine rağmen, akut böbrek yetmezliğinde serum seviyesinde anlamlı değişiklik olmamaktadır (20,60). Citrulline portal venöz drenajla dolaşıma katılır ancak karaciğer tarafından tutulmaz. Bu nedenle karaciğer fonksiyonunu bozan hastalıklardan etkilenmez (18-20). Serum yarılanma süresi 3-4 saattir ve laboratuarda kolaylıkla kısa sürede çalışılabilir. (18,21). Bu özellikleri nedeni ile çalışmada biyomarker olarak seçilmiştir.

Herbers ve ark. yüksek doz kemoterapi alan hastalarda kemoterapiye bağılı ince bağırsak toksisitesini göstermede serum citrulline seviyesinin anlamlı olduğunu ve erken dönemde sonuç verdiğini göstermiştir(68).Wedlake ve ark. aynı düşünceyle yaptıkları çalışmada radyoterapiye bağılı ince bağırsak toksisitesinin gösterilmesinde serum citrulline seviyesinin anlamlı olduğunu ortaya koymuştur (69). Her iki çalışmada da hastalardaki ortak mekanizma hızlı bölünen ve yenilenen ince bağırsak mukozasının kemoterapi ve radyoterapiden etkilenecek hasarlanması ve enterosit sayısının azalmasıdır. Enterosit sayısının göstergesi olan citrulline ise her iki çalışmada da anlamlı azalma göstermiştir.

Citruline, Gondolesi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ince bağırsak transplantasyonu sonrasında rejeksiyonun erken dönemde gösterilmesinde biyomarker olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmada klinik olarak rejeksiyon düşündüren hastalardan alınan biyopsilerle fonksiyonel ve non-fonksiyonel bağırsak allograftları belirlenmiş, eş zamanlı çalışılan serum citrulline seviyeleri ile kıyaslanmıştır. Citruline seviyesi fonksiyonel ince bağırsağı olan grupta diğer gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (21).

Crenn ve ark. yaptıkları çalışmada villöz atrofi ilişkili kısa bağırsak sendromlu hastalarda serum citrulline değerinin enterosit sayısındaki azalmaya sekonder düşük olduğunu göstermiştir (59).

Piton ve ark. yoğun bakımda yatan kritik durumdaki hastalarda yaptıkları çalışmada, özellikle yoğun bakıma yatıştan 24 saat sonraki testlerde düşük serum citrulline seviyesinin mortalite için bağımsız faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca serum citrulline seviyesinin akut intestinal yetmezlikte bir marker olabileceği raporlanmıştır (20). Piton ve ark.'nın yayınladıkları bir derlemedekritik hastalığı olan hastalarda, özellikle şok gibi durumlarda enterosit kütesinin azalması ya da enterosit fonksiyonlarının kaybı nedeni ile serum citrulline seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (41).

Mevcut çalışmada AMI grubunda kontrol grubuna göre serum citrulline seviyesi anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu durum AMI hastalarında intestinal hasar sonrası, fonksiyonel ince bağırsak miktarında ve dolayısı ile enterosit sayı ve

fonksiyonlarındaki azalmaya bağlıdır. Serum citrulline düzeyi akut mezenterik iskeminin, karın içi diğer patolojilerden ayrılmasında önemli bir parametre olabilir

. Özellikle serum yarı ömrünün kısa olması ve akut mezenterik iskemi ile sıklıkla birlikte olan ek hastalıklardan, özellikle de akut böbrek yetmezliğinden etkilenmemesi, akut mezenterik iskeminin erken tanısındaki değerini arttırmaktadır.

Ancak çalışmada, Piton ve ark. çalışmasından farklı olarak, citrulline seviyesinin mortalite ile ilişkili bir faktör olduğu gösterilememiştir(20). Piton ve ark. çalışmasında bir haftada 5 farklı zaman diliminde örneklerin çalışılıp yorumlanmasına rağmen mevcut çalışmada spot bir zaman değerinde örnek alınması bunda etkili olmuş olabilir. Ayrıca Piton ve ark. çalışmasında hastaların tamamı yoğun bakım hastası olup farklı etyolojilere sahipti ve gruplar plasma citrulline seviyesine göre dizayn edilmişti. Mevcut çalışmada ise gruplar etyolojilere göre belirlendi ve kontrol grubunda mortalite belirgin şekilde düşüktü. Çalışmanın oluşturulma şeklinin de bu farkın oluşmasında etkisi olmuş olabilir.

Bu çalışma akut AMI ve citrulline ilişkisi açısından ilktir. Citrulline seviyesinin AMI tanısında kullanılabilirliğinin daha doğru değerlendirilmesi için daha geniş hasta serilerini içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Akut mezenterik iskemi on yıllar içerisinde meydana gelen bütün tıbbi ve teknolojik gelişmelerle tedavisi şekillenen ancak halen tanısı zor olan bir hastalıktır. Bunun yanında çok yüksek mortaliteye sahip olması ayrıca önemlidir. Özellikle radyolojik değerlendirmedeki gelişmelerin istenilen başarıya ulaşmaması, bir biyomarker arayışını doğurmuştur. Bu çalışma AMI tanısında citrulline seviyesinin erken tanıdaki rolünü araştırmak amacıyla yapılmıştır. Çalışmadan çıkarılan sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

- Akut mezenterik iskemi hastalarının yaş ortalaması normal popülasyona oranla daha yüksektir.
- Akut mezenterik iskemi tanısında lökositoz, kreatinin yüksekliği ve asidoz anlamlı değildir. Ancak asidoz varlığı yüksek mortalite ile ilişkilidir. Laktat ve D-dimer sağ kalım üzerine etkili parametrelerdir.
- Akut mezenterik iskemi tanısında citrulline tek başına tanı koymada yetersiz olmakla beraber anlamlıdır. Daha geniş serilerde çalışmalar yapılması, akut mezenterik iskeminin erken tanısında yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Gündüz A, Türedi S, Menteşe A, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med.* 2008;26(2):202-5.
2. Yasuhara H. Acute Mesenteric Ischemia: The Challenge of Gastroenterology. *Surg Today.* 2005;35:185-195.
3. Acosta S, Bjorck M. Modern treatment of acute mesenteric ischaemia. *Br J Surg.* 2014;101(1):100-8.
4. Akyıldız H, Akcan A, Öztürk A, Sözüer E, Küçük C, Karahan İ. The correlation of the D-dimer test and biphasic computed tomography with mesenteric computed tomography angiography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Am J Surg.* 2009;197(4):429-33.
5. Klar E, Rahmanian PB, Bucker A, Hauenstein K, Jauch KW, Luther B. Acute mesenteric ischemia: a vascular emergency. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(14):249-56.
6. Wyers MC. Acute Mesenteric Ischemia: Diagnostic Approach and Surgical Treatment. *Semin Vasc Surg.* 2010;23:9-20.
7. Yıkılmaz A, Karahan OI, Şenol S, Tuna IS, Akyıldız HA. Value of multislice computed tomography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Eur J Radiol.* 2011;80(2):297-302.
8. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, et al. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2013;20:1087-100.
9. Sise MJ. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 2014;94:165-81.
10. Acosta S, Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg.* 2010;23(1):4-8.

11. Huang HH, Chang YC, Yen DH, et al. Clinical factors and outcomes in patients with acute mesenteric ischemia in the emergency department. *J Chin Med Assoc.* 2005;68(7):299-306.
12. Bobadilla JL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 2013;93(4):925-40.
13. Unalp HR, Atahan K, Kamer E, Yaşa H, Tarcan E, Önal MA. Prognostic factors for hospital mortality in patients with acute mesenteric ischemia who undergo intestinal resection due to necrosis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010;16(1):63-70.
14. Oliva IB, Davarpanah AH, Rybicki FJ, et al. ACR Appropriateness Criteria ® imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging.* 2013;38(4):714-9.
15. Upponi S, Harvey JJ, Uberoi R, Ganeshan A. The role of radiology in the diagnosis and treatment of mesenteric ischaemia. *Postgrad Med J.* 2013;89:165-72.
16. Acosta S, Nilsson T. Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33(4):355-61.
17. Demir IE, Ceyhan GO, Friess H. Beyond lactate: is there a role for serum lactate measurement in diagnosing acute mesenteric ischemia? *Dig Surg.* 2012;29(3):226-35.
18. Curis E, Crenn P, Cynober L. Citrulline and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(5):620-6.
19. Curis E, Nicolis I, Moinard C, et al. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids.* 2005;29(3):177-205.
20. Piton G, Manzon C, Monnet E, et al. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(4):702-6.
21. Gondolesi G, Fishbein T, Chehade M, et al. Serum citrulline is a potential marker for rejection of intestinal allografts. *Transplant Proc.* 2002;34(3):918-20.

22. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox K. Sabiston Textbook of Surgery (17th ed.) Saunders Company, New York, USA. 2004, p.24.
23. Douard R, Chevallier JM, Delmas V, Cugnenc PH. Clinical interest of digestive arterial trunk anastomoses. Surg Radiol Anat. 2006;28(3):219-27.
24. Fischer JE, Bland KI, Callery MP, Clagett GP, Jones DB. Mastery of Surgery (5th ed.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, USA. 2007, p.821.
25. Schoots IG, Levi MM, Reekers JA, Lameris JS, van Gulik TM. Thrombolytic therapy for acute superior mesenteric artery occlusion. J Vasc Interv Radio. 2005;16(3):317-29.
26. Dahlke MH, Asshoff L, Popp FC, et al. Mesenteric ischemia--outcome after surgical therapy in 83 patients. Dig Surg. 2008;25(3):213-9.
27. Akyıldız H, Akcan A, Öztürk A, Sözüer E, Küçük C, Yücel A. D-dimer as a predictor of the need for laparotomy in patients with unclear non-traumatic acute abdomen. A preliminary study. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68(7):612-7.
28. Vokurka J, Olejnik J, Jedlicka V, Vesely M, Ciernik J, Paseka T. Acute mesenteric ischemia. Hepatogastroenterology. 2008;55(85):1349-52.
29. Meng X, Liu L, Jiang H. Indications and procedures for second-look surgery in acute mesenteric ischemia. Surg Today. 2010;40(8):700-5.
30. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Björck M. Incidence of acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery--a population-based study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;27(2):145-50.
31. Boley, S.J., et al., An aggressive roentgenologic and surgical approach to acute mesenteric ischemia. Surg Annu, 1973. 5: p. 355-78.
32. Clark, R.A. and T.E. Gallant, Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum. AJR Am J Roentgenol, 1984. 142(3): p. 555-62.

33. McKinsey, J.F. and B.L. Gewertz, Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am*, 1997. 77(2): p. 307-18.
34. Klass, A.A., Embolectomy in acute mesenteric occlusion. *Ann Surg*, 1951. 134(5): p. 913-7.
35. Shaw, R.S. and E.P. Maynard, 3rd, Acute and chronic thrombosis of the mesenteric arteries associated with malabsorption; a report of two cases successfully treated by thromboendarterectomy. *N Engl J Med*, 1958. 258(18): p. 874-8.
36. Boley, S.J. and L.J. Brandt, Selective mesenteric vasodilators. A future role in acute mesenteric ischemia? *Gastroenterology*, 1986. 91(1): p. 247-9.
37. Clark, R.A., et al., Superior mesenteric angiography and blood flow measurement following intra-arterial injection of prostaglandin E1. *Radiology*, 1980. 134(2): p. 327-33.
38. Visser, C.A., et al., Embolic potential of left ventricular thrombus after myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study of 119 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1985. 5(6): p. 1276-80.
39. Schutz, A., et al., Acute mesenteric ischemia after open heart surgery. *Angiology*, 1998. 49(4): p. 267-73.
40. Harnik, I.G. and L.J. Brandt, Mesenteric venous thrombosis. *Vasc Med*, 2010. 15(5): p. 407-18.
41. Piton, G., et al., Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med*. 37(6): p. 911-7.
42. Kumar V., A.A., Fausto N., Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Sounders Company, New York, USA. 2005. 7th Edition: p. 11-26.
43. Osborne, D.L., et al., Development of ischemia/reperfusion tolerance in the rat small intestine. An epithelium-independent event. *J Clin Invest*, 1994. 94(5): p. 1910-8.

44. Messing, B., et al., Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1999. 117(5): p. 1043-50.
45. Vitin, A.A., Metzner, J.I., Anesthetic management of acute mesenteric ischemia in elderly patients. *Anesthesiol Clin*, 2009. 27(3): p. p. 551-67.
46. Oldenburg, W.A., et al., Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med*, 2004. 164(10): p. p. 1054-62.
47. Howard, T.J., et al., Nonocclusive mesenteric ischemia remains a diagnostic dilemma. *Am J Surg*, 1996. 171(4): p. p. 405-8.
48. Acosta, S., et al., Epidemiology and prognostic factors in acute mesenteric artery occlusion. *J Gastrointest Surg*, 2005. 14(4):628-635.49. Valentine, J.R., et al., Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenosis. *J Vasc Surg*, 1991. 14:195-9.
50. Crenn, P., et al., Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*, 2000. 119:1496-1505.
51. Tizianello, A., et al., Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Invest*, 1980. 65:1162-1173.
52. Crenn, P., et al., Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology*, 2003. 124:1210-1219.
53. Chiu, YH., et al., D-Dimer in patients with suspected acute mesenteric ischemia., *American Journal of Emergency Medicine*, 2009. 27: 975-979.
54. Rylatt, D.B., Blake, A.S., Cottis, L.E., Massingham, D.A., Fletcher, W.A., Masci, P.P., et al., An immunoassay for human D dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res*, 1983. 31(6): 767-78.

55. Gaffney, P.J., Distinction between fibrinogen and fibrin degradation products in plasma. *Clin Chim Acta*, 1975. 65(1): 109-15.
56. Acosta, S., Nilsson, T.K., Bjorck, M., Preliminary study of D-dimer as a possible marker of acute bowel ischaemia. *Br J Surg*, 2001. 88:385–388.
57. Murray, M.J., Gonze, M.D., Nowak, L.R., Cobb, C.F., Serum D-(-lactate) levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. *Am J Surg*, 1994. 167:575–578.
58. Gearhart, S.L., Delaney, C.P., Senagore, A.J., Banbury, M.K., Remzi, F.H., Kiran, R.P., Fazio, V.W., Prospective assessment of the predictive value of alpha-glutathione S-transferase for intestinal ischemia. *Am Surg*, 2003. 69:1324–1329.
59. Polk, J.D., Rael, L.T., Craun, M.L., Mains, C.W., Davis-Merritt, D., Bar-Or, D., Clinical utility of the cobalt-albumin binding assay in the diagnosis of intestinal ischemia. *J Trauma*, 2008. 64:42–45.
60. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*. 2003;49:581–585.
61. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, et al. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2003;107:2403–2405.
62. Guzel, M., Sozuer, E.M., Salt, Ö., et al., The value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia. *Surg Today*, 2013 Dec 17. [Epub ahead of print]
63. Niewold TA, Meinen M, Van der Meulen J. Plasma intestinal fatty acid binding protein concentrations increase following intestinal ischemia in pigs. *Res Vet Sci*. 2004;77:89–91.
64. Gollin G, Marks C, Marks WH. Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. *Surgery*. 1993;113:545–51.

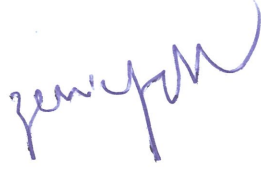
65. Kanda T, Fujii H, Tani T, et al. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology*. 1996;110:339–43.
66. Lieberman Jm, Sacchettin J, Marks C, Mark WH (1997) Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery* 121:335–342
67. Thuijls G, van Wijck K, Grootjans J, Derilix JP, van Bijnen AA, Heineman E, Dejong CH, Buurman WA, Poeze M (2011) Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. *Ann Surg* 253:303–308
68. Herbers AH, Feuth T, Donnelly JP, Blijlevens NM (2010) Citrulline-based assessment score: first choice for measuring and monitoring intestinal failure after high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 21:1706–1711.
69. Wedlake L, McGough C, Hackett C, et al. Can biological markers act as non-invasive, sensitive indicators of radiation-induced effects in the gastrointestinal mucosa? *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:980–987

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Abdül Rıdvan KULU'ya ait "Akut Mezenterik İskemide Citrulline'in Tanısal Değeri" adlı çalışma, jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih 10/04/2014

İmza:



Başkan

Prof. Dr. Ahmet Zeki YILMAZ

Üye

Prof. Dr. Erdem Muterelli GÖZÜB

Üye

Doç. Dr. Hızır Yolcu AKTILDIR

