



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL AKUT MEZENTERİK İSKEMİ MODELİNDE
GELİŞEN İNTESTİNAL İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARI
VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANITIN
ENGELLENMESİNDE MAST HÜCRESİ MEMBRAN
STABİLİZATÖRLERİNİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Burçe GÖKTAŞ**

**Tez Danışmanı
Prof.Dr. Emin TİRELİ**

**İSTANBUL
Haziran-2011**

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL AKUT MEZENTERİK İSKEMİ MODELİNDE
GELİŞEN İNTESTİNAL İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARI
VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANITIN
ENGELLENMESİNDE MAST HÜCRESİ MEMBRAN
STABİLİZATÖRLERİNİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Burçe GÖKTAŞ**

**Tez Danışmanı
Prof.Dr. Emin TİRELİ**

**İSTANBUL
Haziran-2011**

*Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından desteklenmiştir.*

(BAP No: 4429)

ÖNSÖZ

Bana cerrahi sevgisini aşıl原因; cerrahinin önce insan olmakla başladığını, fedakârlık, sorumluluk, sabır ve sevgi demek olduğunu öğreten saygıdeğer hocalarım; Prof.Dr. Feza Akgür, Prof.Dr. Mustafa Olguner, Doç.Dr. Gülce Hakgüder, Doç.Dr. Oğuz Ateş ve tüm Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı çalışanlarına,

İstanbul Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 6 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren değerli hocalarım; Prof.Dr. Enver Dayıoğlu, Prof.Dr. Emin Tireli, Prof.Dr. Ufuk Alpagut, Prof.Dr. Semih Barlas, Doç.Dr. Türkan Tansel ve Doç.Dr. Onur Göksel'e,

'Benim bir fikrim var' diye odasının kapısını çaldığım andan başlayıp, tezimin elle tutulur hale gelmesine kadar geçen sürede yardımını esirgemeyen ve özgüvenimi hep yüksek tutan tez danışmanım Prof.Dr. Emin Tireli'ye,

Tez projesi aklımda henüz bir soru işaretiyken; ortaya gurur duyduğum bir çalışma çıkarmamı sağlayan, katkılarını asla unutamayacağım Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerinden şu anda emekli olan Prof.Dr. Turgay İŞBİR, Doç.Dr. Ümit ZEYBEK ve Doç.Dr. Arzu ERGEN'e,

Bitmek bilmeyen sorularıma sabırla cevap veren Deney Hayvanları Biyolojisi ve B.U.T. Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç.Dr. Mutlu KÜÇÜK, Yard.Doç.Dr. Aydın ÇEVİK, Dr. Rivaze Kalaycı, Uzm. Vet. Hekim Fatma Tekeli'ye,

Histopatolojik değerlendirmelerdeki yardımları ve yaratmış olduğum iş yükü karşısındaki fedakârlıklarından dolayı Prof.Dr. Dilek YILMAZBAYHAN ve Uzm.Dr. Yasemin ÖZLÜK'e,

Tez çalışmamın iş yükünü ve stresini benimle paylaşan meslektaşım Dr. Zuhal Torlak'a, Deney aşamasında desteklerini esirgemeyen DETAM çalışanlarına,

Asistanlığın yorucu ve sıkıntılı ama bir o kadar da keyifli anlarını paylaştığım değerli meslektaşlarıma, eğitimim süresince gece-gündüz birlikte emek verdiğimiz hemşire arkadaşlarım ve yardımcı sağlık personeline, bir hastanın yatışından başlayıp taburcu olana kadar özveriyle çalışan perde arkasındaki tüm Kalp Damar Cerrahisi Kliniği çalışanlarına,

Çalışmamın başından itibaren umutsuzluğa düştüğüm, pes ettiğim anlarda ışıyla yolumu aydınlatanlara,

Hayatımın her anında sevgileriyle beni dimdik ayakta tutan anneme, babama ve kız kardeşime sevgilerimi, saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bulgu ve sonuçlarımın geleceğe ışık tutması dileğiyle...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	8
2.1.İskemi	8
2.2.Reperfüzyon	8
2.3.Serbest Radikaller	9
2.4.Kompleman Sistemi	10
2.5.Endotel	10
2.6.Polimorf Nüveli Lökositler	11
2.7.Sitokinler	12
2.7.1.Tümör Nekrozis Faktör	12
2.7.2.İnterlökinler	13
2.8.Mast Hücreleri	13
2.8.1.Tarihçe	13
2.8.2.Histolojik Özellikler	13
2.8.3.Mast Hücre Biyokimyası	14
2.8.4.Mast Hücrelerinin Fizyolojik Roller	15
2.8.1.4.Yara İyileşmesi, Doku Remodeling ve Homeostazis	15
2.8.4.2.Mast Hücreleri ve Sinir Sistemi	15
2.8.4.3.İmmünite ve Konak Savunması	17
2.8.4.4.Kazanılmış İmmün Yanıtın Düzenlenmesi	17
2.8.4.5.Alerjik Yanıt	17
2.8.4.6.Kronik İnflamasyon ve Otoimmün Hastalıklar	17
2.8.4.7.Kalp Hastalıkları	18
2.8.4.8.Mast Hücreleri ve Kanser	18
2.9.İntestinal İskemi ve Reperfüzyon Hasarı	19
2.9.1.Tarihçe	19
2.9.2.Mezenterik Arteriyel Dolaşım	20
2.9.2.1.Anatomi	20

2.9.2.2.Fizyoloji	23
2.9.2.3.Fizyopatoloji	24
2.10.Mezenterik İskemi Sendromları	25
2.10.1.Arteryel Embolizm	25
2.10.2.Arteryel Tromboz	26
2.10.3.Non Okluziv Mezenterik İskemi	26
2.10.4.Mezenterik Venöz Tromboz	27
2.10.5.Kronik Mezenterik İskemi	27
2.10.6.Kardiovasküler Cerrahide Gastrointestinal Komplikasyonlar	27
2.10.6.1.Kardiyopulmoner Baypassa Bağlı	28
2.10.6.2.Aort Cerrahisi Sonrası	30
2.10.6.3.Nadir Görülen Mezenterik İskemi Sebepleri	34
2.10.6.4.Risk Faktörleri	35
2.11.Mezenter İskemide Klinik Bulgular	35
2.12.Mezenter İskemide Tanı	37
2.12.1.Laboratuvar Tetkikleri	37
2.12.1.1.Transaminazlar	37
2.12.1.2.Kreatin Fosfokinaz	38
2.12.1.3.Laktat Dehidrogenaz	38
2.12.1.4.Glutatyon S-transferaz	39
2.12.1.5.Yağ Asidi Bağlayıcı Protein	39
2.12.1.6.Sitokinler	40
2.12.1.7.Kan Üre Azotu	40
2.12.1.8.Kreatinin	41
2.12.2.Görüntüleme Yöntemleri	41
2.12.2.1.Direkt Radyografi	41
2.12.2.2.Ultrasonografi ve Doppler Ultrasonografi	41
2.12.2.3.Bilgisayarlı Tomografi	41
2.12.2.4.Manyetik Rezonans Görüntüleme	42
2.12.2.5.Arteriografi	42
2.13.Akut Mezenter İskemide Tedavi	42
2.13.1.Medikal Tedavi	42
2.13.2.Girişimsel Radyoloji	43
2.13.3.Cerrahi Tedavi	44
2.14.Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu	45
2.15.Çoklu Organ Yetersizliği Sendromu	46
2.16.İskemi ve Reperfüzyon Hasarından Korunma Stratejileri	46

2.16.1.İskemik Ön Koşullandırma	46
2.16.2.Antioksidanlar	47
2.16.3.Nitrik Oksit Takviyesi	47
2.16.4.Antikompleman Terapi	47
2.16.5.Antilökosit Terapi	47
2.16.6.Perflorokarbonlar	48
2.16.7.Enteral Beslenme	48
2.16.8.Glutamin Takviyesi	48
2.16.9.Glisin Takviyesi	49
2.16.10.KPB Nedeniyle Gelişen İnflamatuvar Yanıttan Korunma Stratejileri	49
2.16.11.Mast Hücreleri Membran Stabilizatörleri	50
2.16.11.1.Farmakodinami	52
2.16.11.2.Farmakokinetik	52
3.GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1.Deney Hayvanları	53
3.2.Anestezi	53
3.3.Cerrahi Prosedür	54
3.3.1.Femoral Ven Kateterizasyonu	54
3.3.2.Operasyon	54
3.4.Deney Grupları	57
3.5.Kan ve Doku Örneklerinin Alınması	57
3.6.Değerlendirilecek Parametreler	58
3.6.1.Biyokimyasal Parametreler	58
3.6.2.ELİSA Ölçümleri	58
3.6.2.1.Plazma IL-1 β Düzeyi Tayini	58
3.6.2.2.Plazma TNF- α Düzeyi Tayini	58
3.6.2.3.Plazma α -GST Düzeyi Tayini	59
3.6.2.4.Plazma H-FABP Düzeyi Tayini	59
3.6.3.Histopatolojik değerlendirme	59
3.6.3.1.İntestinal Dokudan Alınan Örneklerin İncelenmesi	59
3.6.3.2.Akciğer Dokusundan Alınan Örneklerin İncelenmesi	60
3.6.3.3.Kardiyak Dokudan Alınan Örneklerin İncelenmesi	61
3.6.3.4.Mast Hücrelerinin Değerlendirilmesi	61
3.6.4.İstatistiksel Analiz	61
4.BULGULAR	62
4.1.Biyokimyasal Bulgular	62
4.2.ELİSA Yöntemiyle Elde Edilen Bulgular	66

4.2.1. Tümör Nekroz Faktör- α	67
4.2.2. Interlökin-1 β	68
4.2.3. α -Glutasyon S-transferaz	69
4.2.4.Kardiyak Tıp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein	69
4.3.Histopatolojik Bulgular	70
4.3.1.İntestinal Doku rnekleri	70
4.3.2.Akciğer Doku rnekleri	72
4.3.3.Kardiyak Doku rnekleri	74
4.3.4.Mast Hücreleri	75
5.TARTIşMA	78
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	93
KAYNAKLAR	95
ETİK KURUL KARARI	107

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1.	Mezenterik kan akımını düzenleyen faktörler	24
Tablo 3-1.	Chiu hasar skorlaması	60
Tablo 3-2.	Akciğer hasar skorlaması	60
Tablo 4-1.	Kontrol grubunun biyokimyasal değerlendirme sonuçları	62
Tablo 4-2.	İR grubunun biyokimyasal değerlendirme sonuçları	62
Tablo 4-3.	İR+KS grubunun biyokimyasal değerlendirme sonuçları	62
Tablo 4-4.	Gruplara göre biyokimyasal değerler	63
Tablo 4-5.	Kontrol grubunun TNF- α , IL-1 β , α -GST ve FABP değerleri	66
Tablo 4-6.	İR grubunun TNF- α , IL-1 β , α -GST ve FABP değerleri	66
Tablo 4-7.	İR+KS grubunun TNF- α , IL-1 β , α -GST ve FABP değerleri	67
Tablo 4-8.	ELİSA tetkiklerinin ortalama ve standart sapmaları	67
Tablo 4-9.	Chiu skorlarının gruplara göre dağılımı	72
Tablo 4-10.	Gruplara göre Chiu skorlarının ortalama ve standart sapmaları	72
Tablo 4-11.	Akciğer hasarı evrelerinin gruplara göre dağılımı	74
Tablo 4-12.	Akciğer hasarı evrelerinin ortalama ve standart sapmaları	74
Tablo 4-13.	İntestinal dokuda saptanan mast hücre sayıları	75
Tablo 4-14.	Akciğer dokusunda saptanan mast hücre sayıları	75
Tablo 4-15.	Kardiyak dokuda saptanan mast hücre sayıları	75
Tablo 4-16.	Mast hücre sayılarının ortalama ve standart sapmaları	76

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1.	Mast hücresi mediatörleri ve etkileri	16
Şekil 2-2.	Mast hücrelerinin fizyopatolojik rolleri	19
Şekil 2-3.	Mezenterik arteriyel dolaşım ve kollateraller	22
Şekil 2-4.	Kardiyopulmoner baypasa bağlı gelişen inflamatuvar yanıt	30
Şekil 2-5.	Aort cerrahisine bağlı gelişen sitokin yanıtı	33
Şekil 2-6.	Kardiyovasküler cerrahide gastrointestinal komplikasyon gelişiminde risk faktörleri	36
Şekil 2-7.	Mast hücrelerini hedefleyen tedavi yöntemleri	51
Şekil 2-8.	Kromolin sodyumun kimyasal yapısı	51
Şekil 4-1.	Gruplar arası AST değerlerinin grafiksel analizi	63
Şekil 4-2.	Gruplar arası ALT değerlerinin grafiksel analizi	64
Şekil 4-3.	Gruplar arası BUN değerlerinin grafiksel analizi	64
Şekil 4-4.	Gruplar arası Kreatinin değerlerinin grafiksel analizi	65
Şekil 4-5.	Gruplar arası LDH değerlerinin grafiksel analizi	65
Şekil 4-6.	Gruplar arası CK değerlerinin grafiksel analizi	66
Şekil 4-7.	Gruplar arası TNF- α değerlerinin grafiksel analizi	68
Şekil 4-8.	Gruplar arası IL-1 β değerlerinin grafiksel analizi	68
Şekil 4-9.	Gruplar arası α -GST değerlerinin grafiksel analizi	69
Şekil 4-10.	Gruplar arası H-FABP değerlerinin grafiksel analizi	69

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3-1.	İntraperitoneal anestezi uygulaması	55
Resim 3-2.	Femoral ven kateterizasyonu	55
Resim 3-3.	Orta hat kesisi	55
Resim 3-4.	Abdominal aort ve SMA preparasyonu	55
Resim 3-5.	SMA klempajı	56
Resim 3-6.	Barsak renginde soluklaşma	56
Resim 3-7.	İnsizyonun kapatılması	56
Resim 3-8.	Barsak renginin normale dönmesi	56
Resim 4-1.	Normal görünümlü barsak mukozası	70
Resim 4-2.	Chiu-Evre 1	70
Resim 4-3.	Chiu-Evre 2...	71
Resim 4-4.	Chiu-Evre 3	71
Resim 4-5.	Chiu-Evre 4	71
Resim 4-6.	Akciğer skoru-Evre 1	73
Resim 4-7.	Akciğer skoru-Evre 2	73
Resim 4-8.	Akciğer skoru-Evre 3	73
Resim 4-9.	İntestinal dokuda mast hücreleri	76
Resim 4-10.	Akciğer dokusunda mast hücreleri	77
Resim 4-11.	Kardiyak dokuda mast hücreler	77

KISALTMALAR LİSTESİ

ALT	: Alanin aminotransferaz
AMİ	: Akut mezenterik iskemi
AND	: Anaflaktik degranülasyon
AST	: Aspartat aminotransferaz
BBA	: Büyük büyütme alanı
BUN	: Kan üre azotu
Ca⁺²	: Kalsiyum iyonu
CK	: Kreatin fosfokinaz
Cl⁻	: Klor iyonu
ÇT	: Çölyak trunkus
ELİSA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EVAR	: Endovasküler anevrizma onarımı
GST	: Glutasyon S-transferaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HE	: Hematoksilen Eozin
H-FABP	: Kardiyak tip yağ asidi bağlayıcı protein
HOCl	: Hipoklorik asit
I-FABP	: İntestinal tip yağ asidi bağlayıcı protein
Ig	: İmmün globulin
İL	: İnterlökin
İMA	: İnferior mezenterik arter
İMV	: İnferior mezenterik ven
İR	: İskemi ve reperfüzyon
KPB	: Kardiyopulmoner baypas
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MOF	: Çoklu organ yetersizliği
MVT	: Mezenterik venöz tromboz
NaCl	: Sodyum klorür
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NOMİ	: Nonokluzin mezenterik iskemi
O₂	: Oksijen molekülü
O₂⁻	: Süperoksit radikali
OH⁻	: Hidroksil radikali
PEEP	: Ekspiryum sonu pozitif basınç basınç
PFC	: Perflorokarbon
PG	: Prostoglandin
PMD	: Pire yeniği degranülasyon
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PV	: Portal ven
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SMA	: Süperior mezenterik arter
SMV	: Süperior mezenterik ven
SOR	: Serbest oksijen radikali
SV	: Splenik ven
TMB	: Tetrametil benzidin
TNF	: Tümör nekrozis faktör

ÖZET

DENEYSEL AKUT MEZENTERİK İSKEMİ MODELİNDE GELİŞEN İNTESTİNAL İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARI VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANITIN ENGELLENMESİNDE MAST HÜCRESİ MEMBRAN STABİLİZATÖRLERİNİN ETKİSİ

Amaç

Çalışmanın amacı; deneysel olarak süperior mezenterik arter (SMA) oklüzyonu ile intestinal iskemi oluşturulan ratlarda, intestinal iskemi-reperfüzyon hasarının lokal ve sistemik etkileri üzerine bir mast hücresi membran stabilizatörü olan kromolin sodyumun etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 24 adet, ortalama ağırlığı 200-250 gram olan, dişi cinsten Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Denekler, rastgele ve eşit sayıda (n:8) olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunda, deneklere laparotomi ve SMA preparasyonu yapıldı; ancak SMA'ya oklüzyon uygulanmadı. İskemi-reperfüzyon (İR) ve tedavi (İR+KS) gruplarında, SMA'ya kros klemp konarak 45 dakika süreyle iskemi ve klempin kaldırılması sonrasında 90 dakika süreyle reperfüzyon uygulandı. Tedavi grubunda, SMA'daki klemp kaldırılmadan 5 dakika önce intravenöz yoldan kromolin sodyum uygulandı. Reperfüzyon döneminin sonunda denekler sakrifiye edildi; biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler için örnekler alındı. İntestinal hasarın erken tanısında kullanılabilecek uygun bir tanı belirteci saptamak amacıyla kreatin fosfokinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH) ve α -Glutasyon S-transferaz (α -GST) düzeylerine bakıldı. İntestinal iskemi ve reperfüzyon hasarı nedeniyle gelişebilecek olan sistemik inflammatuar yanıt tablosunu değerlendirmek amacıyla TNF- α ve IL-1 β ; uzak organ hasarını değerlendirmek için alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kan üre azotu (BUN), kreatinin ve kardiyak tip yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) düzeylerine bakıldı. Histopatolojik olarak; intestinal ve akciğer hasarının değerlendirilmesi için sırasıyla Chiu skorlaması ve akciğer hasarı skorlaması kullanıldı. Ayrıca intestinal, akciğer ve kardiyak doku örneklerinde, mast hücre sayımı yapıldı. Gruplar arasındaki anlamlı farkların belirlenmesinde Kruskal-Wallis testi, iki grup arasındaki farkın belirlenmesinde de Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

İR+KS grubunda histopatolojik olarak intestinal ve akciğer hasarının daha az olduğu görüldü ($p<0,05$). İR ve İR+KS gruplarından elde edilen α -GST değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). İR+KS grubundan elde edilen α -GST değerleri, sayısal olarak İR grubundan düşük olmakla birlikte; bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0,05$). İR+KS grubundan elde edilen TNF- α ve IL-1 β değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek; İR grubuna göre ise düşük bulundu ($p<0,05$). LDH, CK ve H-FABP değerleri açısından, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuçlar

İntestinal iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı gelişen lokal doku hasarı ve sistemik inflamatuvar yanıt tablosunda mast hücreleri baş roldedir. Kromolin sodyum gibi bir mast hücresi membran stabilizatörü ile mast hücre fonksiyonlarının inhibe edilmesi, hem lokal doku hasarını azaltacak hem de sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve çoklu organ yetersizliği tablosuna giden süreci engellemektedir. Ancak, mast hücresi membran stabilizatörlerinin bu amaçla klinik uygulamalarda rutin olarak yer bulabilmesi için; fazla sayıda hasta grubu ile planlanacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler

İntestinal iskemi-reperfüzyon hasarı, mast hücreleri, sitokinler, kromolin sodyum, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

ABSTRACT

EFFECTS OF MAST CELL MEMBRANE STABILIZING AGENTS IN PREVENTING SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AND INTESTINAL ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY IN EXPERIMENTAL ACUTE MESENTERIC ISCHEMIA MODEL

Objective

The aim of this study was to examine the effect of cromolyn sodium which stabilize the mast cell membrane on local and systemic effects of intestinal ischemia-reperfusion injury in rats with in experimental intestinal ischemia induced by the superior mesenteric artery (SMA) occlusion.

Material-Method

24 healthy female Sprague-Dawley rats with an average weight of 200 to 250 g were used in this study. The rats were randomized in equal numbers (eight per group) into three groups. Intestinal damage was induced by clamping the SMA for 45 min followed by reperfusion for 90 min. IR+KS group was treated with intravenous cromolyn sodium 50 mg/kg at 5 min before reperfusion. At the end of the reperfusion period, all rats were sacrificed, blood and tissue samples were taken for biochemical and histopathological examinations. Creatine phosphokinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and α -glutathione S-transferase (α -GST) levels were measured in order to determine which are appropriate early diagnostic markers for intestinal damage. TNF- α ve IL-1 β levels were measured to assess the development of systemic inflammatory response syndrome caused by intestinal ischemia-reperfusion injury. The serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), creatinin and heart type fatty acid binding protein (H-FABP) levels were measured to evaluate the effects of ischemia-reperfusion injury on remote organs. Histopathologically; the degree of intestinal injury was graded using Chiu's score, lung injury was evaluated with Lung Injury score's, mast cells were counted in the samples from intestinal, lung and cardiac tissue. The Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used to determine the differences.

Results

The histopathology results also indicated less intestinal and lung damage in IR+CS group ($p<0,05$). The levels of α -GST were significantly higher in IR and IR+CS compared with the control group ($p<0,05$). α -GST levels were lower in the IR+CS groups than in IR group; but this decrease was not considered statistically significant ($p>0,05$). TNF- α ve IL-1 β values in IR+CS group were significantly higher than control groups values; but these values were lower as compared to IR group ($p<0,05$). There was no statistically significant difference in LDH, CK, H-FABP levels between the three groups ($p>0,05$).

Conclusion

Mast cells play important role in local tissue damage and SIRS induced by intestinal ischemia–reperfusion injury. Mast cell inhibition after ischemia prior to reperfusion and following reperfusion may decrease the both local tissue damage and development of systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure. Further experimental and clinical studies related to the topic are needed.

Key words

Intestinal ischemia-reperfusion injury, mast cells, cytokines, cromolyn sodium, systemic inflammatory response syndrome

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi, dokuya giden kan akımının azalması veya kesilmesi; reperfüzyon ise azalmış veya kesilmiş kan akımının, dolayısıyla oksijenin, iskemik dokuya tekrar sağlanması durumudur (1). Bu tanımdan yola çıkarak, reperfüzyon hasarı; iskemi dönemini izleyen, kan akımının yeniden başlaması sırasında meydana gelen hasar olarak tanımlanabilir. Yapılan pek çok çalışmada iskemi sonucu oluşan hasarın, reperfüzyonun sağlanmasıyla daha da şiddetlendiği gösterilmiştir (2).

İntestinal sistem, tüm organ sistemleri içinde, iskekiye en duyarlı sistemdir. İntestinal iskekiye; *‘intestinal dolaşıma giden kan akımında metabolik gereksinimleri tehlikeye sokacak ve etkilenen organların canlılığını tehdit edebilecek derecede bir azalma olması’* şeklinde tanımlanabilir. İntestinal iskekiye, arteryel veya venöz dolaşımın oklüzyonu nedeniyle gelişebilir. Ayrıca; düşük perfüzyonla seyreden veya mezenterik arterlerde vazospazma neden olan klinik durumlarda, damarlarda oklüzyon olmamasına rağmen intestinal iskekiye görülebilir. İntestinal sistemin iskekiye ve reperfüzyon hasarı, büyük cerrahi girişim veya travma geçiren hastalarda artmış mortalite ve morbidite oranlarına neden olmaktadır (3).

Kardiyovasküler cerrahi sonrası gastrointestinal komplikasyon gelişmesi nadirdir (% 0,3–3). Gastrointestinal komplikasyonlar, beraberinde artmış mortalite ve morbidite oranlarını da getirdiğinden, kardiyovasküler cerrahide ilgi çeken konulardan biri olmuştur (4). Kardiyovasküler cerrahi sonrası en sık görülen gastrointestinal komplikasyon, antikoagülan kullanımına bağlı olarak gelişen, gastrointestinal kanamalardır (5). Açık kalp cerrahisi sonrası akut mezenterik iskekiye gelişmesi ise oldukça nadirdir. Birçok retrospektif çalışmada bu oran % 0,6–2 olarak bildirilmiştir. Abdominal aort cerrahisi sonrası intestinal iskekiye gelişme riski, elektif şartlarda ve açık cerrahi yöntem uygulanan vakalarda % 1–2 (6); rüptüre anevrizmalarda ise % 27–60’tır (7). Son yıllarda aortoiliak anevrizmaların tedavisinde gittikçe artan sıklıkta kullanılmaya başlayan endovasküler yöntemler sonrasında akut mezenterik iskekiye gelişme riski, açık cerrahideki gibi % 1–2’dir (8). Düşük insidansına rağmen; akut mezenterik iskekiye geliştikten sonra mortalite % 70–100’dür (9). Mortalitenin en önemli sebebi, intestinal iskekiye ve reperfüzyon hasarının yol açtığı inflamatuvar yanıtın lokal olarak kalmayıp, uzak organ sistemlerini de etkilemesidir. Mortalite oranı, tek organda disfonksiyon geliştiğinde, % 30–40’tır. Tabloya her eklenen organ disfonksiyonu mortaliteyi % 30 arttırır (10).

İskemi ve reperfüzyon hasarı, birden fazla etkenin katılımıyla gelişen karmaşık bir süreçtir. Bu sürecin fizyopatolojisini anlamak için birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmış; her birinde bu süreçte rol oynayan farklı bir mekanizmayı ortaya koymak hedeflenmiştir. Bu çalışmalarda, İR hasarından korunma ve oluşan hasarı giderme amacıyla birçok farmakolojik ajan ve yöntem denenmiştir. Tez projesinin planlama aşamasında; literatürde mast hücrelerinin, iskemi dönemini izleyen reperfüzyon sürecinde barsakta aktive olarak pek çok kimyasal mediatör salgıladığı ve bu mediatörler aracılığıyla lokal ve sistemik hasarı daha da arttırdığına yönelik birçok deneysel çalışma olduğu görüldü. Çalışmamızda, daha önce yapılan çalışmaların sonuçları kaynak alınarak; bir mast hücresi membran stabilizatörü olan kromolin sodyumun, intestinal hasar ve buna bağlı gelişen sistemik inflamatuvar yanıtı engellemek amacıyla kullanılabilirliğini araştırmak amaçlandı.

Kardiyovasküler cerrahi girişimler sonrasında akut mezenterik iskemi gelişen durumlarda, hem ameliyat sonrası dönemde uygulanan sedasyon ve mekanik ventilatör desteğinin muayene bulgularını maskeleymesi hem de intestinal iskeminin özel bir tanı belirtecinin olmaması tanının gecikmesine dolayısıyla da morbidite ve mortalite oranlarının yükselmesine neden olmaktadır. İntestinal iskemi-reperfüzyon hasarı ve buna bağlı gelişen sistemik etkiler; sadece kardiyovasküler cerrahide değil, diğer pek çok branşta da mortalite ve morbidite oranlarını artırması nedeniyle, önemli bir sorundur. Bu nedenle intestinal iskeminin erken tanısı, pek çok araştırmacının gözdesi olmuştur. Tanının daha erken konmasını sağlamak amacıyla bir '*İntestinal iskemi paneli*' geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle birçok serum belirteci deneysel ve klinik çalışmalarda incelenmiştir. Az sayıda denek üzerine olumlu sonuç alınan birçok belirteç, daha fazla sayıda denek ile yapılan çalışmalarda aynı sonucu vermemiştir. Dolayısıyla bu belirteçler, intestinal iskeminin erken tanısı için nonspesifik ve güvenilirmez bulunmuşlardır (11). Etkin bir biyokimyasal belirtecin klinik kullanıma girmesiyle mortalitede sağlanacak azalmanın yanı sıra; daha pahalı, daha zahmetli ve hastalara daha fazla zaman kaybettirecek tetkiklerin kullanımına gerek kalmayacaktır. Bu çalışmanın bir diğer amacı ise; daha önce yapılan çalışmalarda, sırasıyla intestinal ve myokard hücrelerine spesifik olduğu kanıtlanan *α -Glutasyon S-transferaz* ve *kardiyak tip yağ asidi bağlayıcı protein*'in, intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarının lokal ve uzak organ etkilerinin erken tanısında kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Tez projesinin planlama aşamasında, çalışmamızın sonuçlarının; kardiyovasküler cerrahi girişim planlanan ancak; akut mezenterik iskemi gelişimi açısından risk faktörleri taşıyan hasta grubunda, mast hücresi membran stabilizatörlerinin, profilaksi ve/veya tedavi

amacıyla kullanılabileceğini kanıtlamayı amaçlayan klinik çalışmaların öncüsü olacağı düşünüldü. Bu amaçla planlanacak klinik çalışmanın bir diğer sonucu olarak; α -Glutasyon S-transferaz ve kardiyak tip yağ asidi bağlayıcı protein gibi dokuya özgül serum belirteçlerinin, kardiyovasküler cerrahi girişim geçiren hastalarda, ameliyat sonrası dönemde gelişebilecek intestinal hasar ve/veya uzak organ etkilerinin erken saptanması amacıyla; rutin olarak kullanılabileceği görüşündeyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İskemi

Normal hücre, hem kendi ihtiyacına yönelik olarak hem de dış uyarılar sonucunda yapısal moleküllerini ve fonksiyonlarını değiştirebilen dinamik bir yapıdır. Hücre, dış uyarılar çok ciddi oluncaya kadar, normal yapı ve işlevini bir takım değişiklikler yaparak korumaya eğilimlidir. Bu sayede hücre, uyarının etkisi devam etmesine rağmen uyum sağlayarak devamlılığını korur. Hücrenin savunma mekanizmaları, hem hücre içinde çeşitli metabolik olaylar sonucu açığa çıkan atık maddeleri hem de hücre dışından gelen zararlı maddeleri zararsız hale getirir. Hücre, eğer bu süreçte başarılı olamazsa önce geri dönebilir hücre hasarı, daha sonra ise hücre ölümü gerçekleşir.

Hücre zedelenmesine neden olan etkenler; hipoksi, kimyasal ve fiziksel ajanlar, immünolojik reaksiyonlar, infeksiyöz ajanlar, beslenme bozuklukları ve genetik bozukluklardır (12).

İskemi, '*dokuya giden kan akımının azalması veya kesilmesi*' olarak tanımlanır. Buna bağlı olarak etkilenen doku, hem fonksiyonlarını sürdürebilmek için gerekli olan oksijen ve besin maddelerinden yoksun kalır; hem de dokuda oluşan atık maddeler uzaklaştırılmaz. Sonuç olarak hücresel düzeyde birbirini izleyen birçok moleküler ve yapısal olay gerçekleşir. İskeminin süresine ve şiddetine bağlı olarak hücresel zedelenme geri dönüşlü ve geri dönüşsüz olmak üzere iki şekilde ortaya çıkar (1).

İskemik hasarın fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte klinik patolojilere benzeyen hayvan modelleri geliştirilmeye başlanmıştır. İskeminin hangi aşamasının daha çok hasar oluşturduğu üzerine yapılan çalışmalarda; venöz drenajdaki azalmanın, diğer etkenlere göre, daha kısa sürede daha büyük hasar yaptığı bulunmuştur (13). İskemi modelleri; total arteriyel, total venöz, total global (hem arteriyel hem venöz), kısmi arteriyel ve kısmi venöz iskemi olarak sınıflandırılabilir (14).

2.2.Reperfüzyon

Reperfüzyon; azalmış veya kesilmiş kan akımının, dolayısıyla oksijenin, hipoksik dokuya tekrar sağlanmasıdır. Eğer hücre geri dönüşsüz olarak hasara uğramadıysa, hücresel fonksiyonlar geri kazanılır. Ancak; oksijenin iskemik ortama girmesi, bir dizi metabolik süreç sonucunda toksik oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu nedenle reperfüzyon için '*iki ucu keskin bir bıçak*' deyiimi kullanılabilir. Dolayısıyla reperfüzyon hasarı; '*iskemi*

dönemini izleyen, kan akımının yeniden başlaması sırasında meydana gelen hasar' olarak tanımlanabilir. Yapılan pek çok çalışmada iskemi sonucu oluşan hasarın, reperfüzyonun sağlanmasıyla daha da şiddetlendiği gösterilmiştir (2).

2.3.Serbest Radikaller

Serbest radikal; dış yörüngesinde tek sayıda, eş olmayan elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküldür. Bu maddelerin yaşam süresi kısadır. Elektron ve proton sayıları arasındaki eşitsizliği dengelemek için tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilirler. Sonuçta kendi yapılarını dengeli hale getirirken diğer moleküllü kararsız hale getiriler (15).

Serbest radikaller, organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında veya çeşitli dış uyaranların etkisiyle oluşmaktadırlar. Bu nedenle serbest radikallerin kaynakları endojen ve eksojen olarak iki gruba ayrılır. Organizmanın normal metabolik fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli birçok biyokimyasal reaksiyon endojen serbest radikal kaynağı olabilir. Örneğin; mitokondriyal elektron taşıma sistemi, endoplazmik retikulumdaki detoksifikasyondan sorumlu sitokrom P-450 sistemi, araşidonik asit metabolizması, fagositoz ile hücre öldürülmesi ve yaşlanma süreci gibi. Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler ise eksojen serbest radikal üretim kaynaklarıdır (16).

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Doğal oksijen molekülü (O_2), dış yörüngesinde iki tane eş olmayan elektron taşır. Bu nedenle elektron alıcısı olarak davranır ve oksidasyon yapar (17). Ancak organizmada oksijen türevi serbest radikaller dışında karbon, nitrojen, fosfor ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır (18). Serbest oksijen radikali (SOR) oluşumunda rol oynayan maddeler; O_2 'nin kendisi, süperoksit (O_2^-) radikali, hidrojen peroksit (H_2O_2), geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil ($OH^\cdot$) radikalidir (17).

Normal fizyolojik şartlarda, biyokimyasal reaksiyonlarda kullanılan O_2 'nin sadece % 5-10'u toksik ürünlere dönüşür. Bu toksik ürünler; kısa süre içinde detoksifiye edilmezlerse lipidler, proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar ile reaksiyona girerler. Serbest radikallerin hücredeki başlıca zararlı etkileri; yapısal proteinlerin zarar görmesi, enzimlerin inaktivasyonu, membran lipidlerinin peroksidasyonu, hücre zarında aktif iyon transportu yapan proteinlerin hasarı, DNA'da baz değişiklikleri ve kırılmalar olarak sayılabilir. Sonuç olarak serbest radikaller; yaşlanma, kanser gelişimi, kronik inflamatuvar hastalıklar, nörodejeneratif

hastalıklar, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok patolojik süreçten sorumlu tutulmaktadır (19).

2.4.Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi, doğuştan gelen immünitinin önemli bir parçasıdır. Kompleman sistemi; opsonizasyon, kemotaksis, lökosit aktivasyonu ve hücre ölümü aracılığıyla konak savunmasını sağlar. Bu sistem 30'dan fazla plazma proteini ve bunların hücre yüzeylerinde bulunan reseptörlerini içerir. Kompleman komponentleri; hepatositler, monositler, makrofajlar ile böbreğin glomerüler ve tübüler hücrelerinde sentezlenirler (20). C harfiyle sembolize edilen kompleman komponentleri, plazmada inaktif halde bulunurlar. Reperfüzyon döneminde açığa çıkan SOR, kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon klasik yol, alternatif yol veya lektin yolu üzerinden olabilir (21). Örneğin; kardiyopulmoner baypas (KPB) sırasında kan ve yabancı yüzey teması kompleman sisteminin alternatif yolunu; heparin etkisinin protamin ile nötralizasyonu ise klasik yolu aktive eder (22). Kompleman komponentleri içinde özellikle anaflatoksinler (C3a ve C5a) ve membran atak kompleksi (C5b-9) reperfüzyon hasarında önemli rol oynar. Anaflatoksinler, sitokin sentezini uyarak inflamatuvar yanıtı daha da artırırlar. Ayrıca mast hücrelerinin aktive olmalarını da sağlarlar (23). Bu nedenle kompleman sistemi mast hücre aracılı konak savunma mekanizmasında anahtar role sahiptir. C5b-9 ve C3bi vasküler tonusu düzenleyerek iskemik dokuya kan akımını ve bu sayede lökosit-endotel adezyonunu artırır (21).

2.5.Endotel

Endotel; kan ile dokuları birbirinden ayıran, tek sıra dizilmiş hücrelerden oluşan fonksiyonel bir bariyerdir. Endotel hücreleri, damar duvarının en iç tabakası olan intimada bulunurlar. Endotel hücreleri; geçirgenlik, koagülasyon ile fibrinolizis arasında denge sağlanması ve immünitinin düzenlenmesinde önemli rollere sahiptir. Bu endotelial fonksiyonlar eksojen ve endojen çeşitli faktörler tarafından düzenlenir.

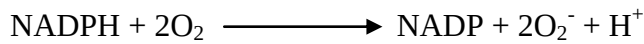
Endotelial hücrelerin immün yanıtındaki rolü sitokinler aracılığı ile oluşur. Endotel hücreleri, inflamatuvar olsun veya olmasın, çeşitli uyarılara yanıt olarak sitokin salgılar. Örneğin; bakteriyel lipopolisakkaritler, endotel hücrelerinden Interlökin-1 (IL-1) ve Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) salınımını uyarır. Ayrıca diğer dokulardan salınan ve dolaşıma geçen sitokinler de endotel hücrelerini uyarır. Sonuç olarak endotel hücrelerinin yüzeyinde inflamatuvar hücreler için adezyon molekülleri açığa çıkar (24).

Endotelial yüzey, normal kan akımının sağlanması için pürüzsüz ve bu sayede nonkoagülandır. Pıhtılaşmanın ekstrinsik yolunun aktivasyonu için dolaşımdaki faktör VII'nin doku faktörü ile birleşmesi gereklidir. Sağlam bir endotelial bariyer bu birleşmeyi önler ve antikoagülan özellik gösterir. Koagülasyon ve inflamasyon süreçleri, birbirleriyle yakın ilişki içindedir. İnflamatuar uyarılar; endotel hücrelerinin yüzeyinde, inflammatuar hücrelerin yanı sıra, trombositler için de adezyon moleküllerinin açığa çıkmasına neden olur. Böylece endotel prokoagülan hale gelir. Bu durum, birçok inflammatuar süreçte eşlik eden yaygın damar içi pıhtılaşmasının nedenidir (25).

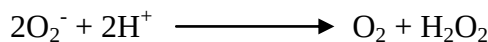
2.6. Polimorf Nüveli Lökositler

Polimorf nüveli lökositler (PMNL), mikroorganizmalara karşı konak savunmasında oldukça önemli role sahiptirler. Kemik iliğinde farklılaştıktan sonra dolaşıma geçerler. Dolaşımdaki ortalama yaşam süreleri 7–10 gündür. Bakteriyel lipopolisakkaritler, kompleman aktivasyonu, faktör XII yoluyla pıhtılaşma ve kinin-kallikrein sistemlerinin aktivasyonu sonucu açığa çıkan ürünler nötrofiller için kemotaktiktir. Aktive olan nötrofiller, hasarlı dokuya ulaştıklarında çeşitli adezyon molekülleriyle (selektinler, integrinler ve immünglobulin (Ig) süpergen ailesi) damar endoteline tutunurlar. Granüllerinde bulunan proteolitik enzimler yardımıyla damar dışına çıkarlar. Ardından çeşitli oksidan ve toksik maddenin üretildiği süreç başlar (26).

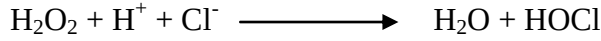
Polimorf nüveli lökositler, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz sistemi ve myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla SOR üretebilirler. Normal şartlarda NADPH oksidaz enzimi inaktif haldedir. PMNL uyarıldığında enzim hızla aktifleşir. Elektron vericisi olarak NADPH kullanır ve ortama bol miktarda O_2^- radikali salınır. Artmış O_2 tüketiminin olduğu bu duruma *respiratuar patlama* adı verilir. Bu durum, organizma tarafından istemli olarak SOR oluşturulan tek durumdur. Sonuçta açığa çıkan O_2^- radikali, antimikrobiyal ajanların öldürülme sürecinin bir parçasıdır (18).



O_2^- radikali spontan dismutasyonla H_2O_2 ye dönüşür (16).



Degranülasyonla birlikte granüllerinde bulunan myeloperoksidaz enzimi, ortamda klor iyonu (Cl^-) varlığında, H_2O_2 yi hipoklorik asite ($HOCl$) dönüştürür. $HOCl$, oldukça kuvvetli bir oksidandır (16).



Sonuç olarak PMNL, SOR üretimi ve granüllerindeki proteolitik enzimler (serin proteaz, kollajenaz, elastaz ve jelatinaz gibi) ile damar geçirgenliğinde artışa ve yapısal proteinlerde lizise neden olurlar (10).

2.7.Sitokinler

Sitokinler; doğal ve kazanılmış bağışıklıkta rol oynayan hücrelerin büyüme, farklılaşma ve immün yanıtta fonksiyonlarını düzenleyen protein ailesidir. Kökenlerine göre mononükleer fagositlerden salgılananlara '*monokin*', lenfositlerden salgılananlara '*lenfokin*' ve lökositlerden salgılananlara '*interlökin*' adı verilir. Lökositlerin kemotaksisine neden olan sitokinler ise '*kemokin*' olarak adlandırılır (27). Sitokinlerin etkileri hedef hücrelerdeki kendilerine özgül membran reseptörlerine bağlanmaları ile başlar. Bu etki lokal ve sistemik olabilir. Sitokinler etkilerine göre; pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Pro-inflamatuar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α), diğer sitokinlerin salınımını artırır ve akut faz yanıtını uyarırlar. Anti-inflamatuar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) ise, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe ederler (28).

2.7.1.Tümör Nekrozis Faktör

Tümör nekrozis faktör; doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücrelerin olgunlaşma, farklılaşma ve apoptozis süreçlerinde önemli rollere sahip polipeptid yapıda bir sitokindir. Başlıca, mononükleer fagositler tarafından sentezlenir. Ayrıca T lenfositler, doğal öldürücü hücreler ve mast hücreleri tarafından da sentezlenir. TNF'nin α ve β olmak üzere iki formu vardır. TNF- α , başlıca makrofajlar ve mast hücrelerinden salınan klasik formdur. TNF- β ise lenfosit kaynaklıdır (29).

Sentezlenmesindeki en kuvvetli uyaran lipopolisakkaritlerdir. Ayrıca gram pozitif bakteriler, mantarlar, parazitler, virüsler, kompleman aktivasyon ürünleri, sitokinler ve TNF'nin kendisi tarafından da salınımı uyarılır (30).

Düşük plazma düzeyinde ($<10^{-9}$ M), lökosit ve endotelde lokal inflamasyondan sorumludur. Plazma düzeyinde orta dereceli artış; ateş, karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezi ve kemik iliğinde lökosit yapımı gibi sistemik etkileri başlatır. Yüksek plazma düzeylerinde ise ($>10^{-7}$ M); düşük kardiyak debi ve vasküler rezistansta azalma, yaygın damar içi pıhtılaşma, karaciğer disfonksiyonu gibi septik şokun patolojik anormalliklerine sebep olur (29).

2.7.2.İnterlökinler

İnterlökin ailesi lökositlerden salgılanan bir grup sitokindir. Salgılandıkları hücreler, hedef reseptörleri ve fonksiyonlarına göre 1'den 35'e kadar numaralandırılarak tanımlanmışlardır. IL-1'in ana kaynağı TNF gibi aktive olmuş mononükleer fagositlerdir. Ayrıca nötrofiller, epitelyal ve endotel hücreler tarafından da sentezlenir. α ve β olmak üzere iki formu vardır. Dolaşımda en fazla IL-1 β bulunur. TNF'de olduğu gibi, etkileri konsantrasyona bağlıdır. Düşük konsantrasyonda lokal, daha yüksek konsantrasyonda sistemik etkilerden sorumludur. TNF'den farkı ise; reseptörlerinin farklı olması, apoptozisi uyaramaması ve tek başına septik şoktaki patolojik değişikliklere neden olamamasıdır (31).

2.8.Mast Hücreleri

2.8.1.Tarihçe

Mast hücreleri ilk kez 1878 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanmıştır (32). Ehrlich, bu hücrelerin sahip olduğu büyük granüller yüzünden yakınında bulundukları doku hücrelerini besleyip desteklediği fikrine varmış ve bu fikirden yola çıkarak bu hücrelere '*mastzellen*' yani '*besleyen hücreler*' ismini vermiştir. Ehrlich, bu keşfinden 30 yıl sonra Nobel ödülünü kazanmıştır. Ne yazık ki; Ehrlich'in bu buluşundan sonra, mast hücreleri gereken ilgiyi görmemiş ve bu konudaki çalışmalar, mast hücrelerinin doğasına benzer şekilde oldukça yavaş bir hızda ilerlemiştir (33). Hem dokularda lokalize olmaları hem de sayılarının kanda dolaşan diğer lökositlere göre az olması, izole edilmelerini güçleştirmektedir. İn vitro olarak fare kemik iliği ve insan kord kanından; ex vivo olarak ise peritoneal kaviteden elde edilen hücreler sayesinde mast hücrelerinin biyolojisini anlamak mümkün olmuştur. Mast hücrelerinin in vivo fonksiyonlarını ortaya koymak için ilk model 1978 yılında farede geliştirilmiştir (34).

2.8.2.Histolojik Özellikler

Mast hücreleri, kemik iliğindeki CD34 (+) kök hücrelerden köken alırlar. Bu kök hücrelerin, kemik iliğinden çıkarak dokulara göç ettiği ve farklılaşmalarını bu dokularda tamamladıkları kabul edilir. Diğer kan hücreleri ise farklılaşmalarını kemik iliğinde tamamlarlar ve kanda olgun hücre halinde dolaşırlar. Bu nedenle kanda olgun mast hücresine rastlanmaz (35).

Mast hücreleri ovoid yapıdadır. Sitoplazmalarında bulunan granüller, hücreye tipik olan görünümünü verir. Bu granüller kafes şeklinde yapılar içerirler, metakromazi gösterirler ve

giemsa veya toluidin mavisi ile kırmızımsı mavi renkte görünürler. Çekirdekleri plazma hücrelerinininkine benzer şekilde hücrenin bir kenarına itilmiştir (32).

Mast hücreleri, dokulardaki farklılaşmaları tamamlandıktan sonra birbirlerinden farklı özellikler gösterirler. Bu özellikler nedeniyle farklı vücut bölgelerinde farklı karakteristikler gösterirler. Bu farklılıklar; granüllerindeki proteaz, proteoglikan ve sitokin içerikleri, lipid yapısında mediatör yapımı, degranülasyon için uyarıcı faktörler ve farklılaşma için ihtiyaç duydukları büyüme faktörleri nedeniyle. İnsanlarda mast hücreleri, granüllerinde proteaz yapıdaki enzimlerden olan triptaz ve kimaz bulundurmalarına göre iki gruba ayrılır. Granüllerinde sadece triptaz içerenlere MC^T, hem triptaz hem de kimaz içerenlere MC^{TC} adı verilir (36).

Mast hücreleri, yüzeylerinde taşıdıkları reseptörler açısından oldukça geniş bir repertuara sahiptirler. Büyüme ve farklılaşma faktörleri için reseptörler, Ig reseptörleri, kompleman reseptörleri, sitokin reseptörleri ve kemokin reseptörleri bunlardan bazılarıdır. Aktive olduklarında, hem daha önceden sentezlenmiş hem de yeni sentezlenen mediatörlerle, ya immün sistemi alarma geçirirler veya mevcut yanıtı daha da arttırırlar (33).

2.8.3.Mast Hücre Biyokimyası

Mast hücreleri; allerjenler, adenozin, antikor hafif zinciri, bakteriyel ve viral antijenler, sitokinler, endotelin, nöropeptitler ve özellikle de kompleman ürünlerinden C3a ve C5a ile aktive olurlar (37). Kompleman kaynaklı anaflatoksinlerden özellikle C5a mast hücreleri için güçlü bir uyarandır (38). Bu nedenle kompleman sistemi, mast hücre aracılı konak savunma mekanizmasında anahtar role sahiptir (39). Erken reperfüzyon fazında SOR, kompleman sisteminin aktive olmasına neden olur. Ayrıca bozulan mukozal bariyerin neden olduğu bakteriyel translokasyon ve intestinal lümende artan endotoksinler de mast hücreleri için uyarandır. Aktive olmuş mast hücreleri birçok kimyasal mediatör salgılar. Bu mediatörler; lokal doku hasarına, nötrofil kemotaksisine ve daha fazla kompleman aktivasyonuna yol açar (40).

Mast hücreleri aktive olduktan sonra granüllerinde mevcut bulunan mediatörleri salgılamak veya yeni mediatör sentezlemek şeklinde iki yol izlerler. Bu iki yolun birbirine bir üstünlüğü yoktur. Degranülasyon adı verilen bu süreç mast hücre yanıtının anahtarıdır. Degranülasyon iki formda olur: *Anafilaktik degranülasyon (AND)* ve *piecemeal; pırcık yığı degranülasyon (PMD)*. AND klasik olan tiptir; aktivasyonun ardından hızlıca her granül içeriği ekzositoz yoluyla hücre dışına atılır. Alternatif olan PMD tipinde; parsiyel

degranülasyon olur ve her granül, içeriğini yavaş ve ilerleyici bir şekilde salgılar. AND, tip I hipersensitivitede; PMD ise kronik inflamatuvar hastalıklar ve kanserde rol oynar (41). Her mast hücresi çok sayıda degranülasyon ve regranülasyon turu geçirir. Bu turlar, mast hücresi aracılı yanıtın idamesini sağlar. Degranülasyon için ekstrasellüler sıvıda kalsiyum iyonu (Ca^{+2}) bulunmasına ihtiyaç vardır. Her ne kadar granüllerin hücre yüzeyine taşınması spesifik bir mediatör veya Ca^{+2} gerektirmese de ekzositoz süreci için yüzey proteinlerinin fosforilasyonu ve Ca^{+2} gereklidir (42).

Granüllerde bulunan mediatörler, daha önceden sentezlenmiş olanlar ve yeni sentezlenenler olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu sınıflama çok da keskin sınırlara sahip değildir. Örneğin TNF- α , hem daha önceden sentezlenip granüllerde depo halinde bulunur hem de uyarıyla yeni sentezlenebilir. Depo haldeki mediatörler aktivasyonun ardından hızla salgılandıklarından, mast hücresi aracılı immün yanıtta önemli rol oynarlar. Depo haldeki mediatörler; proteolitik enzimler, biyojenik aminler, polipeptit yapıdaki mediatörler ve proteoglikanlardır. Uyarı sonucu sentezlenen mediatörler ise lipid yapıdaki mediatörler, sitokinler ve kemokinlerdir (37). Ek olarak; mast hücreleri katekolaminlerin adı verilen antimikrobiyal peptidler de üretir ve bu özelliklerini kaybettiklerinde bakteri öldürmedeki etkilerini kaybederler (43). Mast hücrelerinin hem granüllerinde depolanmış halde bulunan hem de aktivasyon ile sentezlenen mediatörleri ve fizyopatolojik etkileri Şekil 2.1’de özetlenmiştir.

2.8.4.Mast Hücrelerinin Fizyolojik Roller

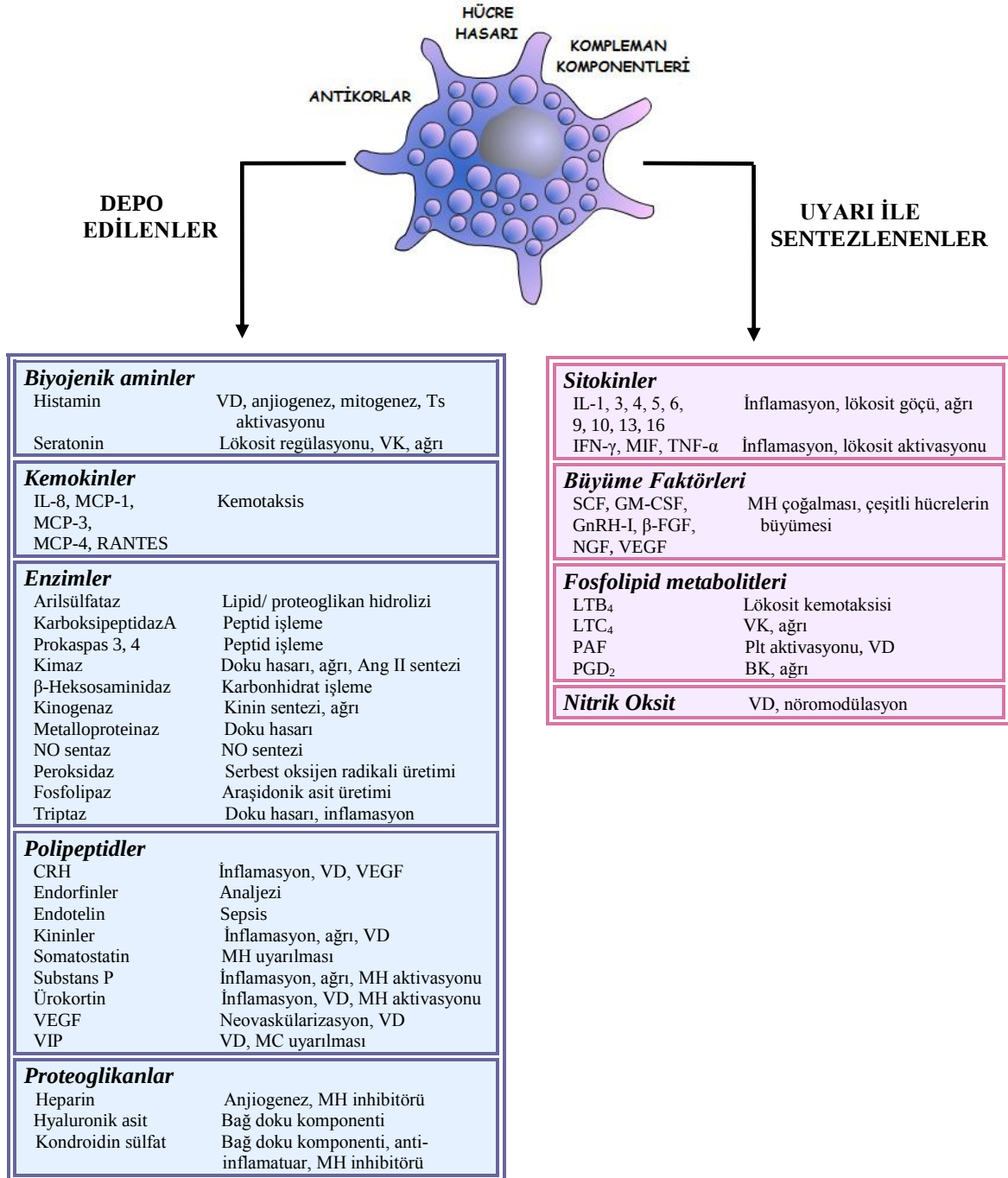
2.8.4.1.Yara iyileşmesi, doku remodelingi ve homeostazis

Mast hücreleri, salgıladıkları çeşitli büyüme faktörleri ve proteolitik enzimlerle epitelyal hücrelerin ve fibroblastların proliferasyonunu uyarırlar (44). Mast hücreleri; inflamatuvar yanıtı takip eden hasarlı dokunun reepitelizasyon ve revaskülarizasyonu, kollajen depolanması ve matriksin yeniden düzenlenmesi gibi yara iyileşmesinin her adımında rol oynarlar (45). Ayrıca saç follikülleri ve kemik gibi sürekli büyüyen dokuların homeostazisinde de önemlidirler (46).

2.8.4.2.Mast hücreleri ve sinir sistemi

Mast hücreleri; deri, akciğerler, intestinal mukoza ve santral sinir sistemi gibi pekçok anatomik bölgede sinir sonlanmalarına oldukça yakın lokalizasyonda bulunurlar (47). Mast hücreleri ve nöronlar; yara iyileşmesi, saç follikülü döngüsü ve stres yanıtı gibi pekçok fizyolojik durumda karşılıklı etkileşim halindedir. Gastrointestinal sistemde bu karşılıklı

etkileşim ile iyon transportu, mukozal epitelyal hücrelerin sekretuar aktivitesi, vasküler permeabilite ve motilite gibi çeşitli fonksiyonlar düzenlenir (48).



Şekil 2-1: Mast hücresi mediatörleri ve bu mediatörlerin fizyopatolojik etkileri (37 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

(BK; bronkokonstrüksiyon, MH; Mast hücresi, NO; Nitrik oksit, Plt; trombosit, VD; vazodilatasyon, VEGF; Vasküler endotelial büyüme faktörü, VK; vazokonstrüksiyon)

2.8.4.3.İmmünite ve konak savunması

Mast hücreleri; cilt, akciğerler ve gastrointestinal kanal gibi antijen giriş bölgelerinde lokalize olurlar ve bekçi köpekleri gibi savunma hattı oluştururlar. Mast hücreleri, hem immün hücreleri inflamasyon bölgesine çağırır hem de bu hücrelerin fonksiyonlarını arttırmırlar. Bakteriyel enfeksiyonlarda mast hücrelerinden salgılanan TNF- α ve lökotrienler nötrofilleri enfeksiyon bölgesine toplarlar (49). Bunların dışında mast hücrelerinin kendisi de fagositoz yaparak; SOR ve katherisidin gibi antimikrobiyal peptidler üreterek direkt bakterisidal etki gösterirler (50).

Mast hücreleri, IgE için yüksek affiniteli reseptörler taşırlar ve hem intrasellüler hem de intestinal parazitlere karşı savunma gösterirler (51). Ancak bakteriyel ve parazitik enfeksiyonların aksine, mast hücrelerinin antiviral immünitedeki rolü açıkça bilinmemektedir. Virüsler için rezervuar olabilecekleri gibi; salgıladıkları interferonlarla, T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerin olay yerine çağırılmasını sağlarlar (52).

2.8.4.4.Kazanılmış immün yanıtın düzenlenmesi

Mast hücreleri hem MHC sınıf I hem de sınıf II antijenlerini taşırlar ve T hücrelerine antijen işleyip sunarlar. Aynı zamanda diğer antijen sunucu hücrelerin migrasyon, matürasyon ve fonksiyonlarını da düzenlerler. Mast hücreleri kazanılmış immün yanıtı sadece başlatıp ilerletmekle kalmaz, salgıladıkları IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerle yanıtın sınırlandırılmasına da yardımcı olurlar (53).

2.8.4.5.Alerjik yanıt

Mast hücrelerinin en iyi bilinen fonksiyonu IgE aracılı alerjik reaksiyondur (Tip I hipersensitivite) ve bu durum tüm dünyada alerji denildiğinde akla mast hücrelerinin gelmesini sağlamaktadır. Alerjik reaksiyonun erken fazında hızlı bir mast hücresi degranülasyonu olur. Bu erken mediatörler, alerjinin patogeneziindeki vasküler geçirgenlik artışı, düz kas kasılması ve mukus üretiminin artışına neden olurlar (54). Ayrıca; kronik fazda görülen persistan inflamasyon, dokunun yeniden düzenlenmesi ve fibrozisinde de rol oynarlar (55).

2.8.4.6.Kronik inflamasyon ve otoimmün hastalıklar

Mast hücreleri, IgE dışında IgG veya IgM otoantikörleri ve immün komplekslerle de aktive olurlar. Bu aktivasyon çeşitli otoimmün hastalıkların patogeneziinde rol oynar. Ancak mast hücrelerinin hangi mekanizma ile bu hastalıkların patogeneziinde rol oynadığı

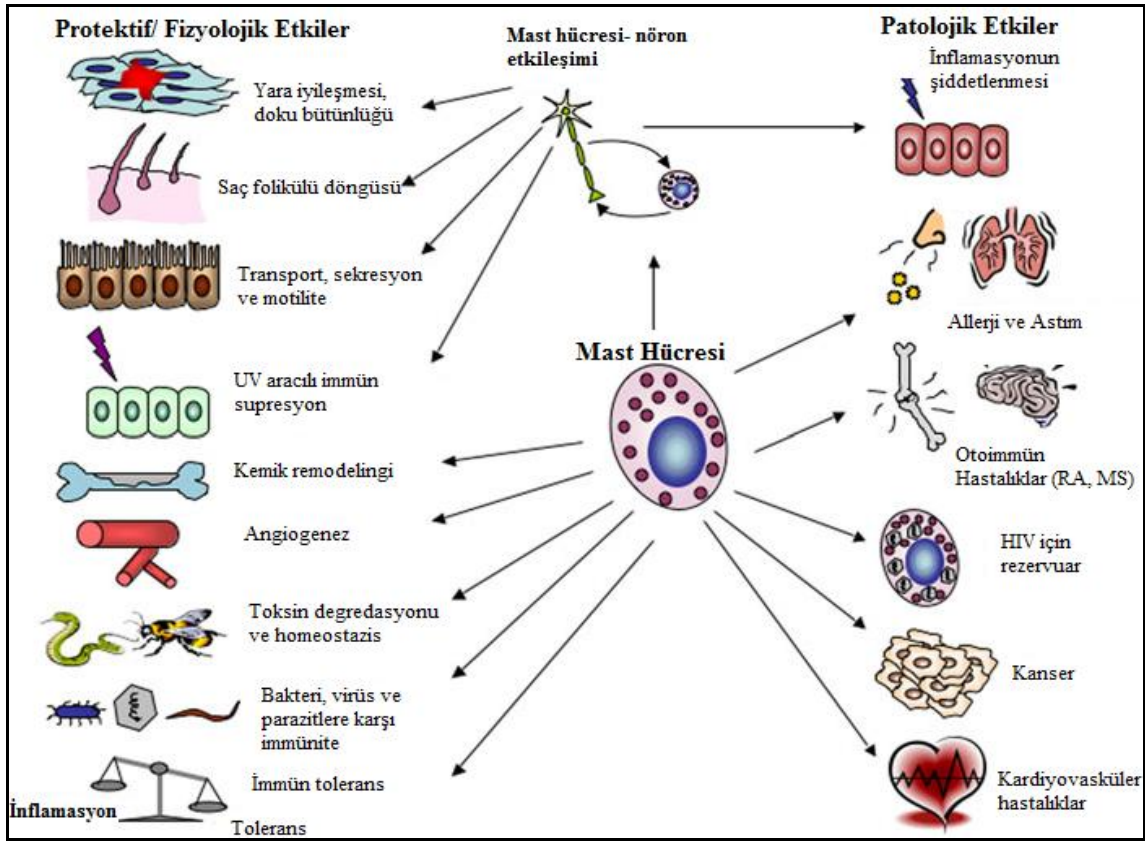
bilinmemektedir. Antikor-immün kompleks aracılı otoimmün hastalılardan büllöz pemfigoid, romatoid artrit ve glomerülonefritlerin mast hücreleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (33).

2.8.4.7.Kalp hastalıkları

Mast hücreleri, kardiyak dokuda miyositler arasındaki interstisyel alanda bulunurlar. Bulundukları lokalizasyonlarda koroner arterlerle yakın ilişki içerisindedirler. Bu stratejik lokalizasyon, mast hücrelerinin kardiyak fonksiyonlar üzerinde etkili olabileceği düşüncesine neden olmuştur. Bu teoriyi destekleyecek şekilde aterosklerotik plaklar ile iskemik ve idiopatik kardiyomyopatiye bağlı gelişen kalp yetmezliğinde mast hücre sayısının arttığı bulunmuştur. Ek olarak myokardiyal infarktüs bölgesindeki kan damarlarında, plak rüptürüne çok yakın lokalizasyonlarda, artmış sayıda degranüle mast hücresi saptanmıştır. Ancak mast hücrelerinin direkt olarak kardiyak disfonksiyona yol açtığını gösteren çok az sayıda çalışma vardır (56).

2.8.4.8.Mast hücreleri ve kanser

Tümöral doku kaynaklı peptidler ve kemotaktik faktörler mast hücrelerinin bu dokuya toplanmasına ve aktivasyonuna neden olur (57). Mast hücreleri tipik olarak tümörlerin periferine lokalize olur. Salgıladıkları fibroblast ve endotelial büyüme faktörleriyle angiogenezi uyarak tümörün büyümesini sağlar. Öte yandan triptaz ve kimaz gibi proteazlarla tümörün etrafındaki matriksin yapısını bozarak tümör invazyonunu kolaylaştırır (58). Bununla birlikte bazı çalışmalar, mast hücrelerinin kanserde koruyucu rol oynadığını ve bazı insan tümörlerinde artmış mast hücre sayısının iyi prognoz işareti olduğunu göstermiştir (59). Şekil 2.2’de mast hücrelerinin normal fizyolojik koşullar ve hastalık durumlarındaki rolleri şematize edilmiştir.



Şekil 2-2: Mast hücrelerinin normal fizyolojik koşullar ve hastalık durumlarındaki rolleri (33 numaralı kaynaktan alınmıştır).

(HIV; Human Immunodeficiency virus, insan immün yetersizlik virüsü, RA; Romatoid artrit, MS; Multipl skleroz, UV; Ultraviyole)

2.9.İntestinal İskemi ve Reperfüzyon Hasarı

2.9.1.Tarihçe

Chiene; 1869 yılında üç ana visseral arterin tıkalı olmasına rağmen hiçbir abdominal semptomun görülemeyebileceğini, yeterli intestinal kan akımını sağlamak için bol miktarda kollateral yol olduğunu bildirdi. 1894'te Counsilman, visseral arterlerdeki oklüzyonların karın ağrısına yol açabileceği tezini yayınlarken; Bacelli 1918'de abdominal angina terimini literatüre kazandırdı. 1921'de Davis, mezenterik iskeminin intermittant klodikasyona benzediğini öne sürerken; 1957'de Mikkelsen '*intestinal angina*' adını verdiği intestinal iskemili hasta grubunda cerrahi revaskülarizasyon uyguladı. Aynı yıl içinde, barsak nekrozuyla sonuçlanan, mezenterik iskemisi olan iki hasta; Shaw ve Maynard tarafından tromboendarrektomi ve barsak rezeksiyonu uygulanarak başarıyla tedavi edildi (60). 1958'de Ende, '*nonoklüziv mezenterik iskemisi*'yi (NOMİ) tanımlamış ve kardiyak yetersizliğe eşlik eden, mezenterik vasküler oklüzyon olmaksızın barsak nekrozunun görüldüğü tablonun vasküler spazm ile ilişkili olabileceğini söylemiştir. Bu hastalarda tanısal anjiyografik

çalışmalar ilk kez 1967’de Aakhus ve Brabrand tarafından yapılırken; mezenterik vazokonstrüksiyonda intraarteryel papaverin uygulaması 1973’te Boley tarafından yapıldı (61).

1965’te Fine; refraktör travmatik şokta barsaktan bakteri ve endotoksin absorpsiyonu olduğunu, şok nedeniyle hepatik retiküloendotelial sistemin detoksifikasyon görevinin bozulduğunu, bakteri ve endotoksinlerin sistemik yayılım tehlikesinin bulunduğunu bildirmiştir. 1973 yılında Tilney; rüptüre abdominal aort anevrizması nedeniyle cerrahi uyguladığı 18 hastada, ameliyat sonrası dönemde ortaya çıkan hemodiyaliz ihtiyacının ardından birçok organı etkileyen; ilerleyici yetersizlik tablosu saptadı. 1975 yılında Baue, yoğun bakım hastalarının izole organ yetmezliğinden değil; ilerleyici ve pekçok sistemi ilgilendiren organ yetersizliğinden kaybedildiği yeni bir sendrom gözlemledi. İki yıl sonra Eiseman bu tabloya ‘*multiple organ failure; çoklu organ yetersizliği*’ (MOF) adını verdi. Bu fenomenle ilgili deneysel çalışmalar 1980’lerin ortalarında başladı. Deitch ve Berg ‘*bakteriyel translokasyon*’ terimini meşhur ettiler. 1980’lerin geç dönemlerinde Border ve Marshal tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmalar MOF’ta barsakların patojenler için rezervuar olduğunu ortaya koydu. Çeşitli araştırmacılar (Kudsk, Machiedo, Pape ve Rouman gibi), hayvan modellerinde, artmış intestinal geçirgenliğin enfeksiyon gelişimi ve MOF ile ilişkili olduğunu gösterdiler (28).

2.9.2. Mezenterik Arteriyel Dolaşım

2.9.2.1. Anatomi

İntestinal kan desteği esas olarak, abdominal aortun 3 majör dalı ile gerçekleşmektedir: *Çölyak trunkus* (ÇT), *süperior mezenterik arter* (SMA) ve *inferior mezenterik arter* (İMA). Bu üç damarın hepsi aortanın ön yüzünden çıkmaktadır. Şekil 2.3’te mezenterik arteriyel anatomi şematize edilmiştir.

Çölyak trunkus, bu arterlerin en büyüğüdür. Çıkış noktasının 1–2 cm ötesinde splenik, sol gastrik ve ana hepatik arter dallarına ayrılır. ÇT, gastrointestinal sistemin distal özofagustan desendan duodenuma kadar olan kısmının arteriyel dolaşımını sağlar.

Süperior mezenterik arter, genellikle çölyak arterin çıkış noktasının 1–3 cm distalinde bulunur ve aortadan dar bir açıyla çıkar. SMA; transvers ve assendan duodenumu, jejunum ve ileum ile kalın barsağın splenik fleksurasına kadar olan kısmını beslemektedir. Ana dalları; inferior pankreatikoduodenal arter, orta kolik arter, sağ kolik arter, jejunal arterler, ileum arterleri ve ileokolik arterdir.

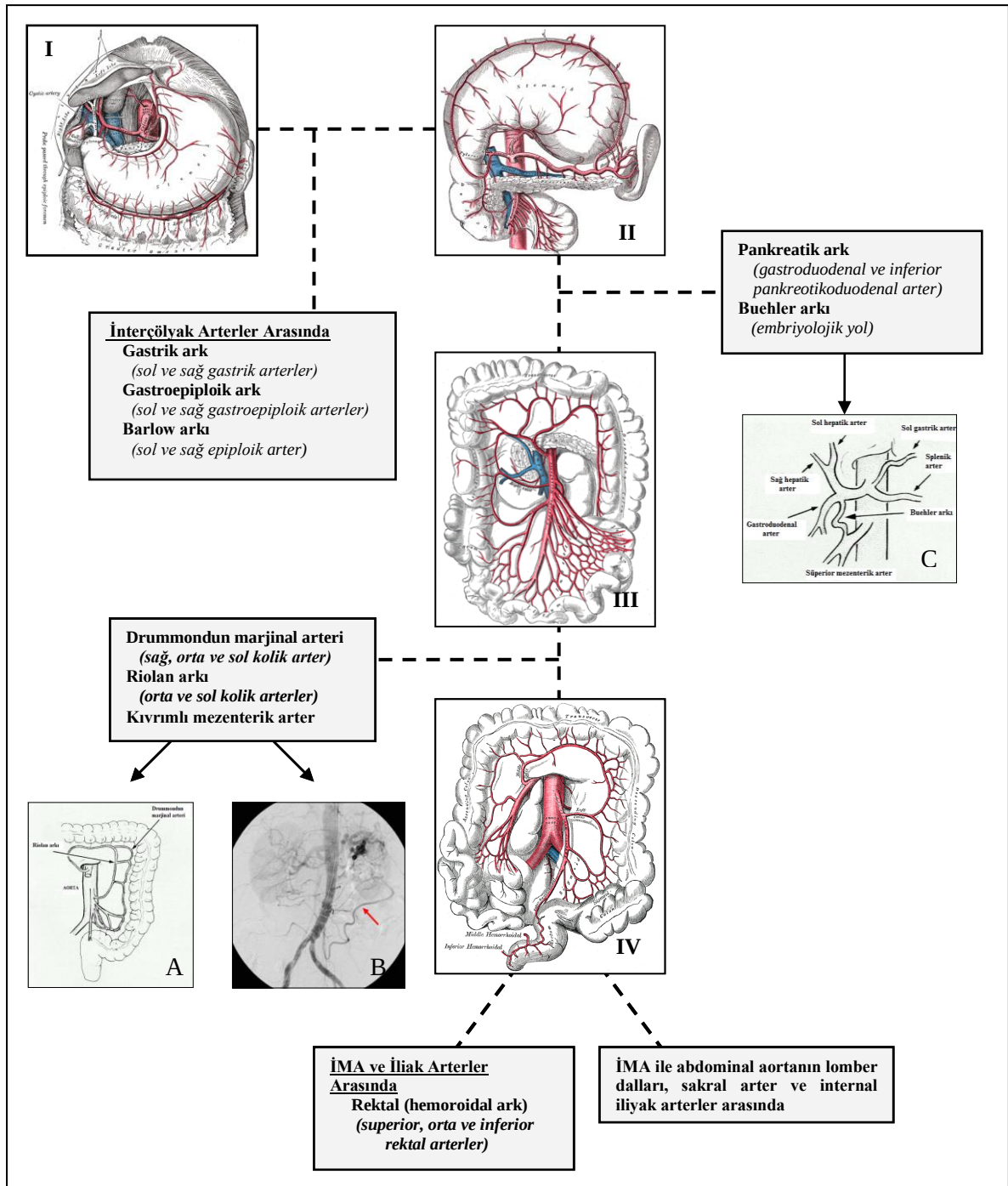
Inferior mezenterik arter, mezenterik damarların en küçük olanıdır. İMA, SMA'nın 6-7 cm kadar distalinden çıkar. Bu arter, splenik fleksuradan rektuma kadar olan kalın barsağın arteriyel dolaşımını sağlar. Başlıca dalları; Sol kolik arter, kolosigmoid arter, sigmoid arterler, son sigmoid arter, rektosigmoid arter, süperiyor rektal arterdir (62).

Mezenterik arterler ile nonmezenterik sistemik arterler arasında ve mezenterik arterlerin kendi aralarında oldukça fazla miktarda kollateral akım vardır. Bu sayede iki veya üç ana arterde tıkanıklık olsa bile, yeterli visseral perfüzyon sağlanır (63). Tıkanıklığın distalinde oluşan arteriyel hipotansiyona yanıt olarak mevcut kollateral damarlar açılır. Distaldeki basınç sistemik basınçtan düşük olduğu sürece bu kollaterallerdeki akım artarak devam eder (64).

Mezenterik kollateraller; ÇT'nin kendi dalları arasında, ÇT ile SMA arasında, SMA ile İMA arasında ve İMA ile aortanın terminal dalları arasındaki kollateraller olarak gruplandırılabilir (63). Şekil 2.3'te mezenterik arterlerin kendi aralarındaki ve diğer sistemik arterlerle oluşturdukları kollateral dolaşım şematize edilmiştir. SMA'dan ve orta kolik arterden çıkan küçük arter dalları, kolonun splenik fleksurasının yakınında İMA'dan çıkan dallarla birleşerek anastomotik bir ağ oluştururlar. Bu kollateral yollar, '*Drummond'un marjinal arteri*' ve '*Riolan arkı*' olarak adlandırılır (Şekil 2.3-A). SMA ve İMA arasındaki bir diğer kollateral ise '*kıvrımlı mezenterik arter*'dir (Şekil 2.3-B). Bu arter ya Riolan arkının genişlemiş halidir veya ayrıca ortaya çıkan anastomotik bir bağlantıdır (65).

Çölyak trunkus ile SMA arasındaki temel kollateral dolaşım, ana hepatik arterin ilk dalı olan gastroduodenal arter ve pankreatikoduodenal arterler yoluyla. Bu kollateral, toplumun % 75'inde görülür. Bir diğer kollateral yol olan *Barlow arkı*, SMA'nın omental dalları ile ÇT dalları arasındadır (Şekil 2.4-C). *Bühler arkı* ise ÇT ile SMA arasında direkt bağlantı sağlar. Bu kollateral, embriyonik ventral segmental arterlerin bir kalıntısı şeklinde ortaya çıkar ve nadiren görülür.

Rektum embriyolojik olarak ektoderm ve endodermin birleştiği yerdedir. Bu durum, rektal arterlerin farklı yerlerden köken almasına neden olur. Rektal arterler, İMA ile hipogastrik arterler arasında çok önemli bir kollateral dolaşım sağlarlar. Bu anastomozlar özellikle aortoiliyak tıkalıcı hastalık gelişen hastalarda önem kazanırlar. Arterya rektalis süperiyor, mezokolon sigmoideum içinde ilerleyerek rektumun arka yüzüne gelir. Bu arada verdiği dallar ile ani internus kası yakınında rektum çevresinde bir arter ağı yapar. Bu ağdan çıkan ince dalcıklar, daha aşağıda bulunan hipogastrik arterin dalları olan arterya rektalis media ve arterya pudentalis interna ile anastomozlar yapar (63).



Şekil 2-3: Mezenterik arteriyel dolaşım ve mezenterik-nonmezenterik arterler arasındaki kollaterallerin şematik görünümü (Resim A, B ve C; 63 numaralı kaynaktan, Resim I, II, III ve IV; 66 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Mezenterik arterlerin hepsi aortanın ön yüzünden çıkmaktadır. **Resim I**'de ÇT; **Resim II**'de mide yukarı kaldırıldıktan sonra ÇT ve SMA; **Resim III**'te SMA; **Resim IV**'te İMA görülmektedir.

Mezenterik kollateral dolaşım; ÇT'nin kendi dalları arasında, ÇT ve SMA arasında, SMA ve İMA arasında, İMA ile aortanın terminal dalları arasında olmaktadır. **A:** Riolan arkı ve Drummond'un marjinal arterinin şematik görünümü; **B:** Kıvrımlı mezenterik arterin anjiyografik görünümü; **C:** Buehler arkının şematik görünümü (ÇT; Çölyak trunkus, SMA; Superior mezenterik arter, İMA; İnferior mezenterik arter)

Mezenterik venöz dolaşımında ise; süperior ve inferior mezenterik venler, kendi isimlerini taşıyan arterlere paralel bir şekilde seyrederek ve barsağın ilgili kısımlarını drene ederler. Inferior mezenterik ven (İMV), splenik vene (SV) açılır ve süperior mezenterik venle (SMV) birleşerek portal veni (PV) oluşturur (62).

2.9.2.2.Fizyoloji

Splanknik dolaşım; kardiyak outputun istirahatte % 25'ini, postprandial dönemde % 35'ini alır. Mezenterik kan akımının % 70'i barsağın mukozal ve submukozal tabakaları arasında dağılırken; kalan kan akımı muskularis ve serozal tabakalar arasında paylaşılır (67). Yapılan invaziv çalışmalarda ÇT ve SMA akımlarının dakikada 300 ile 1200 ml arasında olduğunu göstermektedir (68). İntestinal kan akımı; yemek sonrası dönemde, düzenleyici mekanizmalar sayesinde, kardiyak outputun % 35'ini alabilecek kadar arttırabilir. Bu yanıt alınan gıdaların türüne bağlıdır. İntestinal kan akımı, karbonhidrat alımından sonra hızla artar. Protein ve yağ alımından sonra ise daha yavaş ancak; daha büyük bir artış görülmektedir (69).

Barsak kan akımının otoregülasyonu, hipoperfüzyon esnasında gerekli oksijen ihtiyacının karşılanması ve mukozal devamlılığın korunması için gereklidir. Kontrol mekanizmaları *ekstresek* ve *intrensek* olarak iki gruba ayrılır. İntrensek regülasyon mekanizmaları ise, *metabolik* ve *myojenik* yollar olmak üzere ikiye ayrılır. Ekstresek kontrol mekanizmaları içinde ise; *nöral* ve *humoral* faktörler yer alır.

Metabolik teori; intestinal oksijen ihtiyacının kan akımından daha fazla olduğu hallerde, mezenterik dolaşımdaki adaptif değişiklikleri içerir. Dokunun oksijen ihtiyacı ve dokuya oksijen sunumu arasında dengesizlik oluştuğunda lokal metabolitlerin (örneğin; hidrojen, potasyum, karbondioksit ve adenosin) konsantrasyonunun artışı; arteriyollerin düz kaslarının gevşemesine ve mukozal kan akımının arttırılmasına yol açar (63).

Arteriol duvarındaki basınç reseptörleri, perfüzyon basıncındaki düşüşleri algılar ve yanıt olarak duvar gerilimi azaltılır. Perfüzyon basıncının azaldığı durumlarda vasküler düz kas hücreleri periodik olarak kasılır ve gevşer. Bu durum damar çapında dakikada yaklaşık 1-3 kez görülen ritmik bir osilasyona neden olur. Bu fenomene yavaş dalga akım hareketi adı verilir. Bu akım hareketi doku perfüzyonunu düzeltir ve myojenik teorisinin temelini oluşturur (70, 71).

İntestinal kan akımı, ekstresek olarak nöral ve hormonal akslar tarafından kontrol edilir. İntestinal kan akımı, esas olarak otonom sinir sisteminin adrenerjik liflerinin kontrolü altındadır. Çölyak gangliondaki postganglionik adrenerjik lifler uyarıldığında mezenterik

arter ve arteriyollerde vazokonstriksiyon oluşur. Nervus vagusa bağlı parasempatik dalların splanknik dolaşım üzerindeki etkisi çok azdır (61).

İntestinal kan akımının düzenlenmesinde iki hormon sistemi önemlidir. Ekstrasellüler volümün azalması, renin-anjiotensin mekanizmasını uyarır. Bunun sonucu açığa çıkan anjiotensin II, direkt olarak mezenterik vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca; azalan kan volümü ve hiperozmolarite, nörohipofizi uyarak antidiüretik hormon salgılamasına neden olur. Antidiüretik hormon, mezenterik arterlerde vazokonstriksiyon; mezenterik venlerde ise dilatasyona yol açar. Bu nedenle vazopressin tedavisi uygulananlarda barsak iskemisi açısından dikkatli olmak gerekir (63). Tablo 2.1’de intestinal kan akımını düzenleyen fizyolojik ve farmakolojik faktörler özetlenmiştir.

Tablo 2-1. Mezenterik kan akımını düzenleyen fizyolojik ve farmakolojik faktörler (Ekstrinsik düzenleyici sistem) (3 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

	Kan Akımını Azaltanlar	Kan Akımını Arttıranlar
HÜMORAL	Epinefrin (yüksek doz) Norepinefrin (orta- yüksek doz) Dopamin (yüksek doz) Fenilefrin Vazopressin Angiotensin II Digoxin	Epinefrin (düşük doz) Norepinefrin (düşük doz) Dopamin (düşük doz) Dobutamin Sodyum nitroprusid Papaverin Nitrik oksit
NÖRAL	α -adrenerjik reseptörler Dopaminerjik reseptörler	β -adrenerjik reseptörler

2.9.2.3.Fizyopatoloji

İntestinal perfüzyonu düzenleyen mekanizmalar sayesinde, 70 mmHg’nın altındaki sistemik kan basınçlarında bile intestinal doku canlılığını sürdürebilmektedir. Ancak sistemik kan basıncının 40 mmHg’nın altına indiği durumlarda; sistemik koruyucu mekanizmalar, lokal koruyucu mekanizmalara baskın çıkmaktadır. İntestinal kan akımındaki ani azalmayla birlikte mukozanın bariyer fonksiyonu bozulmaya başlar. Barsak duvarında oluşan bu hasar, mukozaya sınırlı hafif ve yüzeysel bir nekrozdan; barsak duvarının tüm tabakalarını tutan nekroza kadar değişik şekillerde olabilir (72). Başlangıçta iskekiye bağlı gelişen bu

lezyonları, çeşitli mediatörlerin salınımıyla gelişen inflamatuvar bir yanıt takip eder. Bu mediatörlerin tümü splanknik dolaşımda bulunan aktive olmuş nötrofillerden, trombositlerden, mast hücrelerinden ve endotel hücrelerinden salgılanmaktadır (73). İnflamatuvar yanıtın da duvar nekrozuna katkıda bulunması sonucunda, mukoza bariyeri yıkılır. Böylece barsak, bakteri invazyonuna karşı direncini kaybeder. Bu durum, bakteriyemi ve sepsise yol açar (74). Barsak lümeninde bulunan bakteriler ve toksinler, fagositik hücrelerin proteolitik enzimleri ve tüm bu süreçte açığa çıkan SOR intestinal nekrozu daha da arttırmalar (31).

Parsiyel barsak iskemisi, kendi kendini sınırlandırabilir ya da progresyon gösterebilir. Bu yüzden akut barsak iskemisinin klinik sonuçları değişkendir. Akut barsak iskemisi; kanama, intestinal perforasyon, abse formasyonu ve peritonit gibi lokal komplikasyonların yanı sıra; kemik iliği supresyonu, myokardial ve renal yetmezlik, hemokonsantrasyon, asidoz, yaygın damar içi pıhtılaşma, systemic inflammatory response syndrome; sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve MOF gibi ciddi sistemik etkilere de yol açabilir (75).

2.10.Mezeneterik İskemi Sendromları

Mezeneterik iskemisi; *'intestinal dolaşıma giden kan akımında metabolik gereksinimleri tehlikeye sokacak ve etkilenen organların canlılığını tehdit edebilecek derecede bir azalma olması'* şeklinde tanımlanabilir. Mezeneterik iskemisi sendromları, akut ve kronik olarak iki gruba ayrılır. Akut mezeneterik iskemisi (AMİ) ise altta yatan nedene göre; arteriyel embolizm, arteriyel tromboz, nonoklüziv iskemisi ve venöz tromboz olmak üzere dört başlıkta incelenir (3).

2.10.1.Arteriyel Embolizm

Akut mezeneterik iskemisi olgularının en sık nedeni arteriyel embolidir. Arteriyel embolizm, tüm AMİ olgularının yaklaşık % 40–50'sini oluşturur (76). Embolilerin çoğu kardiyak kökenlidir. Myokard iskemisi veya enfarktı, atriyal taşiaritmiler, endokarditler, kardiyomyopatiler, ventrikül anevrizmaları ve kapak hastalıkları mural trombüs gelişimi için risk faktörüdür. Çünkü trombüsten kopan parçalar mezeneterik arterlere embolize olabilir. Hastaların 1/3'ünün öyküsünde geçirilmiş embolik olay öyküsü vardır. SMA'nın aortadan oblik açıyla çıkışından dolayı mezeneterik embolilerin çoğu bu lokalizasyonda olur. Arteriyel embolilerin % 15'i SMA başına yerleşirken % 50'si daha distale, SMA'nın ilk büyük dalı olan orta kolik arter başına, yerleşir (77). Başlangıç semptomu zayıf kollateral gelişimi nedeniyle oldukça dramatiktir. Şiddetli karın ağrısına genellikle kanlı ishal eşlik eder (78).

2.10.2. Arteriyel Tromboz

Süperior mezenterik arter trombozu, AMİ olgularının % 25'idir. Bu hastalarda mezenterik arterlerde ateroskleroz vardır. Mezenterik kan akımında azalmaya neden olan durumlarda, lümenin açık olan bölümlerinde tromboz gelişir. Yaşlılarda en önemli etyolojik faktör dehidratasyondur. Aterosklerotik plak içinde kanama olması durumunda da lümen tama yakın tıkanabilir. SMA ve ÇT trombozları genellikle proksimal yani ostial oklüzyonlardır. Bu nedenle daha yaygın barsak segmentlerinin iskemisi söz konusudur. Kronik oklüzyon olması nedeniyle genellikle kollateral gelişimi yeterlidir (79). Hastaların öyküsünde karın ağrısı, kilo kaybı ve diyare vardır. Ayrıca koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalığı gibi yaygın ateroskleroz bulguları eşlik edebilir (61).

2.10.3. Nonoklüziv Mezenterik İskemi

Nonoklüziv mezenterik iskemisi tablosunun en önemli sebebi reaktif arteriyel vazokonstriksiyondur. Bu durum genellikle santral patolojiler sonucu gelişen hipoperfüzyonun sonucudur. NOMİ tüm AMİ olgularının % 20'sidir (80).

Nonoklüziv mezenterik iskemisi için risk faktörleri; 50 ve üzeri yaş, ateroskleroz, geçirilmiş miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetersizliği, kapak hastalıkları, aritmi, böbrek veya karaciğer hastalıkları, abdominal ve kardiyak cerrahi girişimlerdir (81). Ayrıca; sepsis, hemoraji, şok, dehidratasyon, şiddetli diyare ile pankreatit ve yanık gibi üçüncü boşluğa sıvı kaybına neden olan durumlarda da hipoperfüzyona bağlı olarak NOMİ görülebilir (80).

Pek çok farmakolojik ajan NOMİ ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında; α -adrenerjik agonistler (fenilefrin, epinefrin ve norepinefrin), ergot alkaloidleri, digital preparatları, diüretikler, oral kontraseptifler, dekonjestanlar, kokain, somatostatin, β -blokerler ve yüksek dozlarda uygulanan dopamin bulunmaktadır (82).

Nonoklüziv mezenterik iskemisinin diğer bir formu da cerrahi girişim veya travmaya bağlı stres gelişen ve yoğun bakım ünitesinde enteral beslenme uygulanan hastalarda görülen formdur (83). Bu hastalarda AMİ insidansı % 0,3-8,5 olarak bildirilmiştir. Öne sürülen mekanizma arz ve talep arasındaki dengesizliktir. Hastaların çoğunda septik bulgular ve batın distansiyonu görülür. Beklenen yaşam süresi kötüdür (% 56) (84).

Nonoklüziv mezenterik iskemisi; ince barsağı, kolonu veya her ikisini kombine bir şekilde etkileyebilir. Sol kolona, özellikle de splenik fleksuraya, giden kan akımının tipik olarak bozulduğu iskemik kolite benzer bir tablo görülür. Deneysel çalışmalar; NOMİ'de

tekrarlayan hemodinamik değişikliklerin, tıkalı mezenterik hastalıkta görülen tek bir hasardan, daha şiddetli hasara neden olabildiğini göstermiştir. Bu gözlemler, % 90'ı geçen mortalite oranıyla uyumludur (85).

2.10.4.Mezenterik Venöz Tromboz

Mezenterik venöz tromboz (MVT), AMİ'nin en seyrek saptanan sebebidir. PV ve SMV'de trombüs gelişimi, intestinal iskemiye yol açabilir. Venöz kollateraller İMV'de daha yaygın olduğundan, trombüs gelişse bile klinik olarak önemli bir bulgu vermez.

Mezenterik venöz tromboz, semptomların ortaya çıkış süresine göre akut ve kronik; etiyolojisine göre de primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer MVT'de altta yatan etyolojik bir faktör yoktur. MVT tablosuna; hiperkoagülasyonla seyreden hastalıklar, travmatik yaralanmalar, venöz akımda obstrüksiyon oluşturan patolojiler ve karın içi enfeksiyon eşlik ediyorsa sekonder MVT olarak adlandırılır. Bu hastalar, diğer AMİ etyolojilerinden yaş ve cinsiyet olarak farklılık gösterir. MVT daha genç yaşlarda ve kadınlarda daha sık görülür.

MVT genellikle segmentaldir. Trombüs sıklıkla SMV'de palpe edilebilir. İMV ve kalın barsak lokalizasyonu nadirdir.

Mortalite klinik bulguların ortaya çıkış süresine ve venöz tutulumun yaygınlığına bağlıdır. Akut hastalığı olan ve SMV ile PV'nin etkilendiği hastalarda 30 günlük mortalite yaklaşık % 30'dur. Uzun dönem survi akut formda % 30–40, kronik formda % 80'dir (86).

2.10.5.Kronik Mezenterik İskemi

Kronik mezenterik iskemi, *intestinal angina* olarak da tanımlanabilir. Genellikle altta yatan mezenterik aterosklerotik hastalık vardır. Hastalar ileri yaştadır. Hastaların öykülerinde yoğun sigara içiciliği ve yaygın aterosklerotik hastalık mevcuttur. 65 yaş üzerindeki kişilerin % 18'inden daha fazlasında hiçbir semptom vermeksizin çölyak arter veya SMA'da belirgin stenozlar mevcuttur. Yaygın kollateral akım nedeniyle semptomların ortaya çıkması için en az iki veya üç splanknik arterin de tıkalı olması gerekmektedir. Hastalar tipik olarak yemek sonrası başlayan kramp şeklinde karın ağrısı, kilo kaybı ve ishal yakınmasıyla başvururlar (61).

2.10.6.Kardiyovasküler Cerrahi Sonrası Görülen Gastrointestinal Komplikasyonlar

Kardiyovasküler cerrahi sonrası gastrointestinal komplikasyon gelişmesi nadirdir (% 0,3–3). Gastrointestinal komplikasyonlar, beraberinde artmış mortalite ve morbidite oranlarını

da getirdiğinden, kardiyovasküler cerrahide üzerinde en çok çalışılan konu olmuştur (4). Kardiyovasküler cerrahi sonrası en sık görülen gastrointestinal komplikasyon; paralitik ileus, gastrointestinal kanama ve akut kolesistittir (5). Kardiyovasküler cerrahi sonrası AMİ gelişmesi, oldukça nadirdir. Birçok retrospektif çalışmada bu oran % 0,6–2 olarak bildirilmiştir. Düşük insidansına rağmen; AMİ geliştikten sonra mortalite % 70–100'dür (9).

Kardiyovasküler cerrahi sonrası görülen gastrointestinal komplikasyonlar iki gruba ayrılır: 1. Mezenterik iskemiye ikincil gelişenler, 2. İskemi dışındaki nedenlere bağlı gelişenler. KPB'nin kendisi ve kardiyak cerrahi sonrası gelişen kalp yetersizliği gibi durumlar mezenterik kan akımında azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca aort kanülasyonu veya aort cerrahisinde yapılan çeşitli müdahaleler mezenterik arterlere emboliye neden olabilir. Dolayısıyla; kardiyovasküler cerrahi sonrası gelişen mezenterik iskemi, altta yatan etyolojik nedene göre iki gruba ayrılır: 1. Düşük perfüzyon (NOMİ), 2. Emboli (87). Olguların çoğunda görülen tablo NOMİ'dir. SMA embolisi veya trombozu daha nadir sebeplerdir (88).

Kardiyopulmoner baypas sırasında, intestinal kan akımının yönü, mukozadan serozaya doğru değişmektedir. Bu duruma ek olarak, ısınma döneminde oksijen tüketimi hızla artarken, intestinal dokuya oksijen sunumu yarı yarıya azalır (87). KPB'nin neden olduğu bu akım değişiklikleri, intestinal mukozanın perfüzyonunda ve bariyer fonksiyonlarında bozulmayla sonuçlanır. Bu durum, SIRS ve MOF tablolarının gelişmesinde tetik noktadır (88). Kardiyak cerrahi sonrası embolik nedenlerle gelişen AMİ, makrovasküler emboli veya mikrovasküler hastalığa ikincildir. Aortik kanülasyon veya aorta yapılan manipülasyonlara bağlı ateroemboliler görülebilir. Bu hastalarda; geçirilmiş serebrovasküler olay veya periferik arter hastalığı öyküsü bulunması, yaygın aterosklerotik hastalık açısından şüphe uyandırmalıdır. Atrial fibrilasyon ve geçirilmiş embolik olay öyküsü varlığında, hasta intrakardiyak trombus açısından araştırılmalıdır. Ayrıca yoğun sigara kullanımı öyküsü veya kronik akciğer hastalığı varlığında, artmış kan vizkozitesi tromboza zemin hazırlamaktadır (87).

2.10.6.1.Kardiyopulmoner baypas sonrası gelişen akut mezenterik iskemi

Kardiyopulmoner baypas sırasında kan ve yabancı yüzey teması inflamatuvar yanıtı başlatan ilk olaydır. Kan ve KPB devrelerinin teması kompleman sistemini alternatif yoldan aktive eder. KPB'yi sonlandırmak için heparin etkisinin protamin ile nötralizasyonu ise kompleman sistemini klasik yoldan aktive etmektedir. Pek çok çalışmada KPB sırasında dolaşımda C3a düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. C3a düzeyi, KPB süresiyle doğru orantılı olarak ameliyat sonrası dönemde bir süre daha yüksek kalmaktadır. C5a, hızla nötrofillere

bağlandığından dolayı dolaşımda düzeyini saptamak zordur. Off-pump cerrahi girişimlerde ise kompleman komponentlerinin kan düzeylerinde artış olmamaktadır.

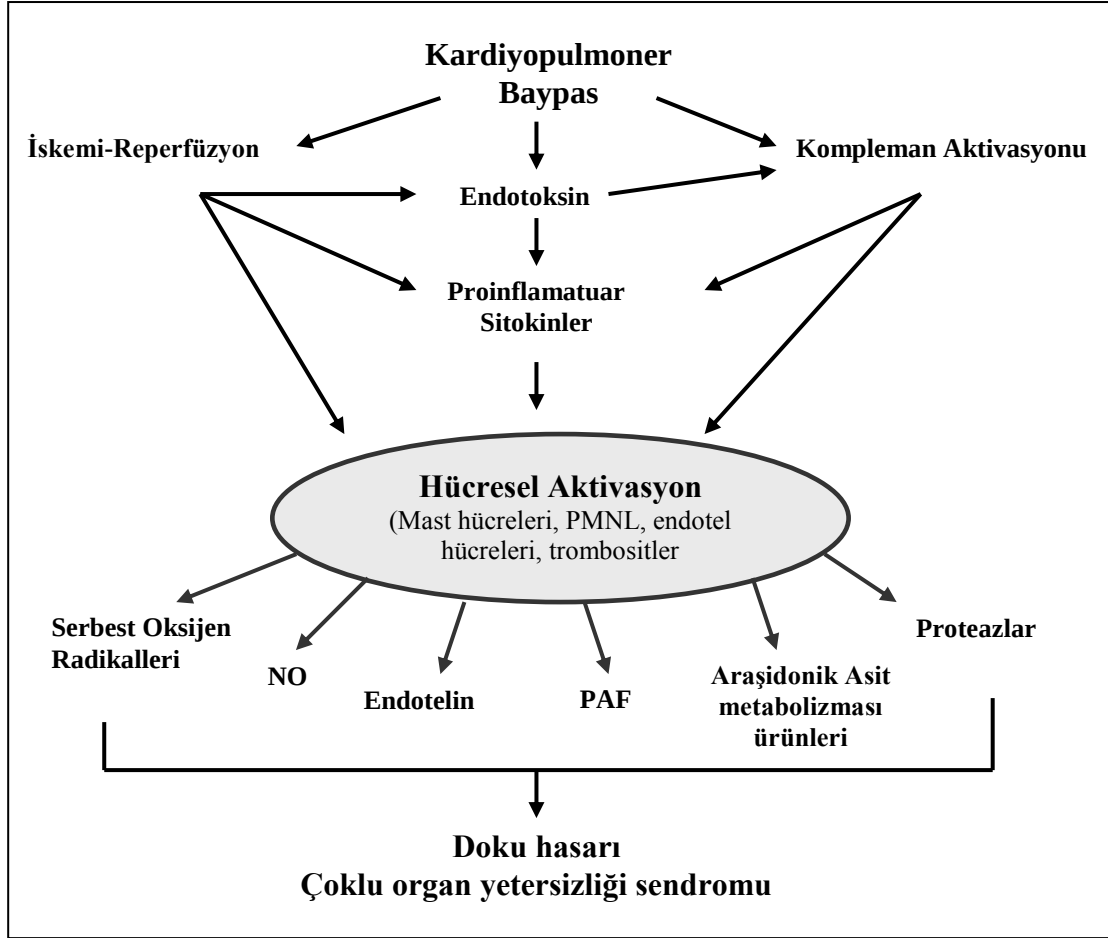
Dolaşımda artan C3a ve C5a, mast hücreleri için uyarıcıdır. Bu uyarı; proinflamatuvar mediatörlerin salınımı, nötrofil kemotaksisi, nötrofil-endotel adezyonu, SOR üretimi ve proteolitik enzimlerin hücre dışına salınması ile sonuçlanır. SOR, hücre zarında lipid peroksidasyonuna; dolayısıyla hücre zarının geçirgenliğinde artışa neden olur (22).

Kardiyopulmoner baypas sırasında hem düşük kan akımının kendisi hem de bu akımın pulsatil olmaması, renin-anjiotensin-aldosteron sistemini uyararak anjiotensin II üretimini artırır. Anjiotensin II, oldukça güçlü bir splanknik vazokonstriktördür. Splanik vazokonstriksiyon, mukozal iskemiye; mukozal iskemi ise mukozal geçirgenlikte değişikliklere neden olur (89).

İntestinal mukozal bariyer, mukoid sekresyonlar ve birbirlerine sıkı hücreler arası bağlarla bağlı epitel hücrelerinden oluşur. Bu bariyer, bakteriler ve endotoksinlerin portal ve sistemik dolaşıma geçmesini engellemektedir. Normal fizyolojik koşullarda, gastrointestinal kanal 10^{12} bakteri içerir. Bu bakterilerin 10^9 u gram negatif boyanma özelliğindedir (90). Gram negatif bakterilerin dış membranlarında bulunan lipopolisakkarit yapıdaki endotoksinler, normal şartlarda, büyük molekül ağırlıkları nedeniyle mukozal bariyeri geçemezler. Küçük miktarlarda geçiş olduğu durumlardaysa retiküloendotelial sistem tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılırlar. KPB nedeniyle gelişen mukozal geçirgenlikteki artış, hepatik retiküloendotelial sistem disfonksiyonu ve immün supresyon nedeniyle bakteriler ve düşük molekül ağırlıklı endotoksinler portal ve sistemik dolaşıma geçebilir (91). Dolaşıma geçen endotoksinler, kompleman sistemini hem klasik hem de alternatif yoldan aktive ederler (22).

Kompleman aktivasyonu ve endotoksinler, sitokin salınımına neden olurlar. Yapılan pek çok çalışmada KPB sırasında dolaşımda TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu proinflamatuvar sitokinler, sepsis ve MOF tablosunun gelişmesinden sorumludurlar (92). Cerrahi sahada bulunan inflamatuvar mediatörlerden zengin kanın aspirasyon sistemi ile KPB dolaşımına dahil edilmesi, inflamatuvar yanıtı daha da artırır (26). Diğer taraftan, KPB sırasında IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler de salınmaktadır. IL-10, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını baskılayarak koruyucu bir rol oynar. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması inflamatuvar yanıtın ilerlemesine

ve klinik gidişin kötüleşmesine neden olur (22). KPB nedeniyle gelişen inflamatuvar yanıtın fizyopatolojisi Şekil 2.4'te şematize edilmiştir.



Şekil 2-4: Kardiyopulmoner baypas nedeniyle gelişen inflamatuvar yanıtın şematik sunumu (22 numaralı kaynaktan alınmıştır).

(PMNL; Polimorf nüveli lökositler, NO; Nitrik oksit, PAF; Platelet aktive edici faktör)

2.10.6.2. Aort cerrahisi sonrası görülen akut mezenter iskemi

Abdominal aort cerrahisi sonrası intestinal iskemi gelişme riski, elektif şartlarda ve açık cerrahi yöntem uygulanan vakalarda % 1-2'dir. İntestinal iskemi gelişme riski; abdominal aort anevrizması, özellikle rüptüre anevrizmalar, nedeniyle yapılan cerrahi girişimlerde; aortoiliak tıkalıcı hastalık nedeniyle yapılan cerrahi girişimlere oranla daha yüksektir (6). Abdominal aort anevrizmasına yönelik açık cerrahi girişimlerde, sıklıkla patent İMA'nın bağlanması veya İMA ağzının kapatılması gerekmektedir. Bu durum ameliyat sonrası iskemik kolit gelişimi için başlıca nedendir. Açık aort cerrahisi sonrası kolon iskemisi gelişimine neden olan diğer

faktörler; hipotansiyona bağlı yetersiz doku perfüzyonu, aritmi, uzamış kros klemp zamanı, konjenital olarak yetersiz kollateral gelişimi, barsak distansiyonu ve iyatrojenik kolon travmasıdır (93). İskemik kolit açısından uygulanacak cerrahi tekniğin detayları büyük önem taşır. Abdominal aortaya retroperitoneal yaklaşım, ameliyat sonrası dönemde ileus riskini azaltmakla birlikte; mortalite ve morbidite oranları transperitoneal yaklaşımdakine benzerdir (94). Abdominal aorta yönelik cerrahi girişimlerde; barsaklara mekanik hasar verilmemesi, aortik disseksiyonun çok dikkatli yapılarak mezenterik kollateral dolaşımın korunması, aort içerisinde kollateral dolaşıma embolizasyonun önlenmesi ve gerekli durumlarda revaskülarizasyon yapılması önemlidir (95).

Normal şartlarda İMA ligasyonu, çok sayıda kollateral varlığı nedeniyle, iyi tolere edilir. Ancak SMA, ÇT veya internal iliak arterde ileri derecede stenoz varlığında İMA akımı önem kazanır (6). Birçok cerrah ameliyat sırasında rutin olarak İMA'nın yeniden anastomoz edilmesini savunmaktadır (96). Bu görüşün tersine, etyolojik faktörlerin farklılığı nedeniyle İMA'nın yeniden anastomoz edilmesinin tek başına kolon iskemisi gelişiminden korumayacağını savunan görüşler de vardır (97). İMA için kapama basıncının sınırı 40 mmHg'dır (98). 40 mmHg ve üzerindeki basınçlarda, kollateral dolaşımın yeterli olduğu düşünülür. 40 mmHg'nın altındaki basınçlarda ve İMA ağzından geri akımın zayıf olduğu durumlarda İMA'nın yeniden anastomoz edilmesi önerilmektedir (6).

Rüptüre abdominal aort anevrizmasına yönelik cerrahi girişimler sonrası kolon iskemisi gelişme riski çeşitli serilerde % 27-60 olarak bildirilmiştir. Patogeneizde en önemli faktörler; ameliyat öncesi dönemde hastanın şok tablosunda olması ve ameliyat sırasında gelişen kan kaybının miktarıdır. Ameliyat öncesi dönemde başlayan ve ameliyat boyunca devam eden hipotansiyon, kan akımının splanknik dolaşımdan diğer hayati organlara yönlendirilmesine neden olur. Birçok çalışmada, bu akım değişikliğinin kolon hipoperfüzyonunda başlatıcı olay olduğu gösterilmiştir. Eşlik eden hipotermi, asidoz ve masif transfüzyona bağlı sorunlar da tabloya katkıda bulunur (7). Ayrıca batın içi hematoma varlığında, bu hemanomun basısına bağlı olarak geçici iskemik kolit görülebilir (99).

Aort disseksiyonunda, distal organ malperfüzyonu intestinal iskeminin en önemli sebebidir. Bu durumdan kan akımının aniden kesilmesi sorumludur. Bununla birlikte; hastada altta yatan kronik mezenter iskemisi varsa bu durum, yeterli kollateral gelişimi nedeniyle, iyi tolere edilir. Ancak uzamış hipotansiyon, düşük kalp debisi veya inotropik destek kullanımı halinde tablo NOMİ şeklinde ilerler (100).

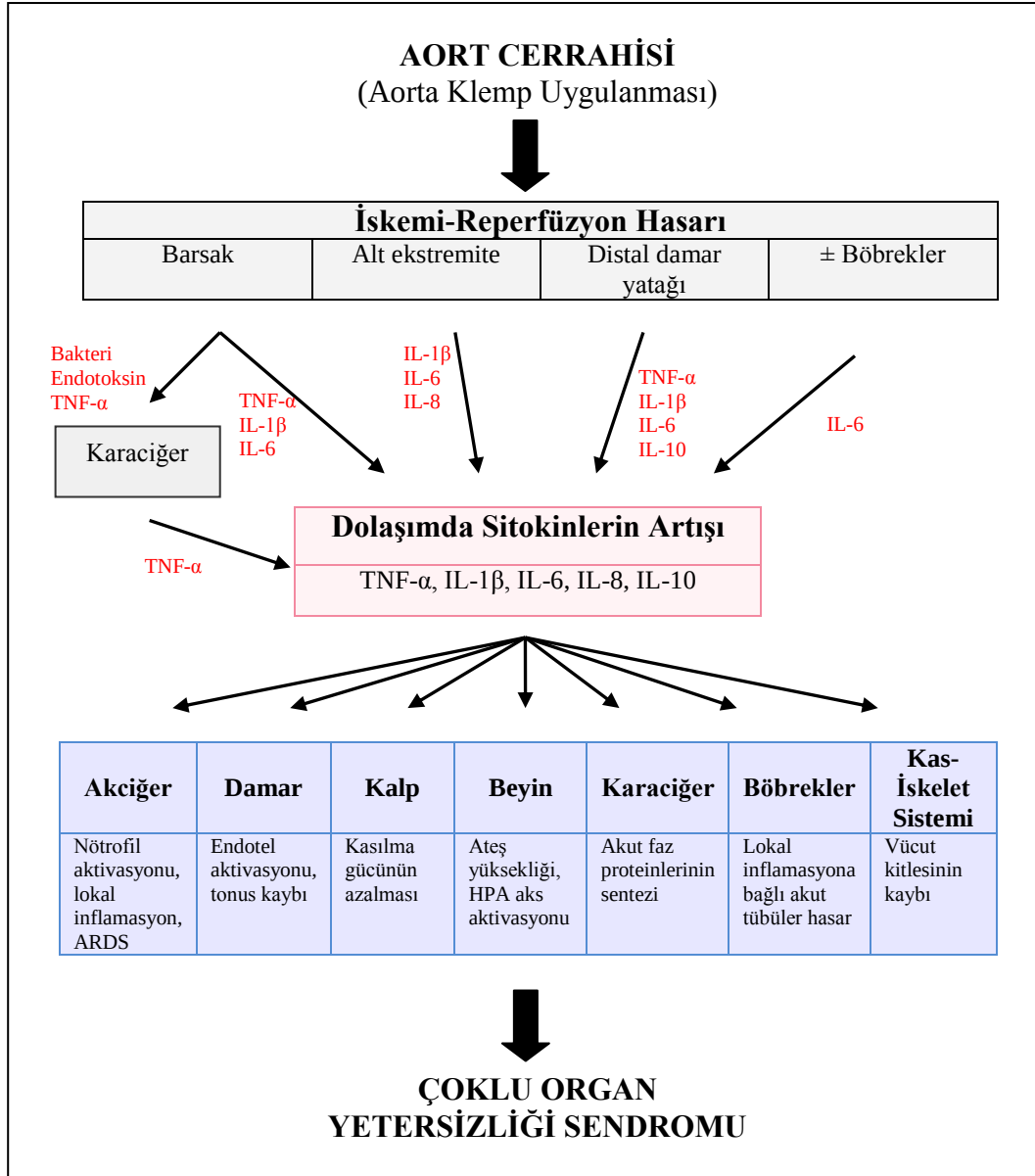
Aortoiliak anevrizmaların endovasküler onarımı (EVAR) sonrası iskemik kolit gelişme oranı, açık cerrahidekine benzerdir. Patogenezdeki en önemli sebep anevrizma kesesi veya iliofemoral giriş yolundan kaynaklanan ateroembolilerdir (8). Açık cerrahi ve EVAR sonrası kolon iskemisi gelişme oranları benzer olmakla birlikte, patogenezde aralarında bazı farklılıklar vardır. EVAR sırasında İMA ağzının kapanması kaçınılmazdır. Ancak açık cerrahinin aksine, endoluminal girişimlerde, İMA güdük basıncı ölçümü ve İMA'nın reimplantasyonu mümkün olmamaktadır. Aortik oklüzyon süresi, EVAR'da birkaç dakikalık kısa aralar şeklindedir. Açık cerrahide ekartasyon veya cerrahi manipulasyonlara bağlı kolon yaralanmaları, EVAR sırasında görülmemektedir. Ayrıca EVAR sırasında, mezenterik kollateraller korunmaktadır (101).

Endovasküler anevrizma onarımında, emboliler sadece distal damar yatağına değil; anevrizma kesesi içindeki turbülans nedeniyle retrograd olarak mezenter ve renal arterlere de ilerleyebilir. Bu durum akut böbrek yetersizliği ve ince barsak iskemisiyle sonuçlanır. EVAR sonrası ince barsak iskemisi gelişme oranı % 0,8'dir. EVAR sonrası kolon iskemisi gelişen hastaların % 60'ında ince barsak tutulumu da eşlik etmektedir. Sonuç olarak, EVAR sonrası ince ve kalın barsak iskemisi gelişiminde en önemli etyolojik faktör mikroembolizasyondur. Bu nedenle anevrizma boynunda veya kese içinde trombus varlığı açısından görüntüleme yapılmalıdır. Ayrıca girişim sırasında kılavuz tel ve endovasküler stent greft manipulasyonları minimum olmalıdır (102).

Altta yatan etyolojik faktör ne olursa olsun; aortaya klemp uygulanması, klempin distalindeki organlarda iskemi ve reperfüzyon (İR) hasarına neden olan olaylar zincirini başlatır. Hipovolemi ve düşük kalp debisine bağlı gelişen splanknik vazokonstriksiyon, barsak mukozasında iskemi ve mukozanın bariyer fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Portal dolaşıma geçen bakteri ve endotoksinler, hepatik makrofajlardan TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 salınımına yol açar. Bu sitokinler, uzak organ hasarı ve MOF tablosuna neden olurlar (94). Şekil 2.5'te aort cerrahisi sonrası gelişen sitokin yanıtı ve MOF tablosuna ilerleyişin fizyopatolojisi şematize edilmiştir. Ayrıca torakoabdominal ve supraçölyak anevrizmalarda renal arterlerin üzerinden klemp uygulanması, anjiotensin II salınımına neden olur. Anjiotensin II ise oldukça güçlü bir splanknik vazokonstriktördür (103). KPB ile yapılan aortik cerrahide tabloya KPB ile ilişkili fizyopatolojik mekanizmalar da eklenir (104).

Kolon tutulumu genellikle segmentaldir. İskemik kolit kolonun herhangi bir bölgesinde görülebilir. Ancak; kolonun en çok etkilenen bölgeleri; splenik fleksura (% 25) ve sigmoid kolondur (% 75) (61). İskeminin şiddeti ve etkilenen duvar kalınlığına göre üç tip kolon

iskemisi tanımlanmıştır. Tip I’de, mukoza ve submukozada hasar vardır. Bu lezyonlar tamamen iyileşir. Tip II’de, muskularis tabakası da tutulmuştur. İyileşme striktür gelişimi ile olur. Tip III hasarda, transmural nekroz ve metabolik değişiklikler vardır. Bu evrede mortalite oranı % 50-70’tir ve etkilenen barsak segmentlerinin çıkarılması gerekmektedir (93).



Şekil 2-5: Aort cerrahisi sonrası gelişen sitokin yanıtı ve tablonun MOF sendromuna ilerleyişinin patogenezi (94 numaralı kaynaktan alınmıştır).

(TNF; Tümör nekrozis faktör, IL; İnterlökin, ARDS; Adult Respiratory Distress Syndrome; erişkin tip solunum sıkıntısı sendromu, HPA; Hipotalamopitiüter aks)

2.10.6.3.Kardiyovasküler cerrahide nadir görülen mezenter iskemisi sebepleri

Aort koarktasyonu nedeniyle cerrahi onarım uygulanan hastaların yaklaşık % 4'ünde NOMİ gelişmektedir. Altta yatan neden, ameliyat sonrası dönemde görülen paradoksal hipertansiyondur. Basıncıdaki bu ani artış mezenterik arterlerde nekrotizan vaskülit nedeniyle olur. Bu durum genellikle genç hastalarda görülür. Bu nedenle cerrahi girişimin çocuk 3-5 yaşlar arasındayken yapılması önerilir (84).

Aortik tutulum olmaksızın izole ve spontan *SMA diseksiyonu*, oldukça nadir görülür. SMA anevrizmaları, tüm visseral arter anevrizmalarının % 8'ini oluşturur. SMA anevrizmalarının rüptür riski, boyutlarından beklenmeyecek şekilde, diseksiyon riskinden yüksektir. Bununla birlikte SMA anevrizmalarının erken tanısı genellikle zordur. Etyolojide ateroskleroz, fibromusküler displazi, kistik medial nekroz, bağ doku hastalıkları, enfeksiyon ve travma yer alır (105). Diseksiyon genellikle SMA orifisinin 1,5-3 cm distalinden başlar. SMA'nın spontan diseksiyonu karın içi kanama ve barsak iskemisi olmak üzere iki farklı klinik tabloya neden olur. Diseksiyonun ardından SMA'nın basıya uğramasına bağlı olarak kusma ve aralıklı karın ağrısı görülür. Rüptür sonrası ise hastalar genellikle şok tablosundadır. Spontan karın içi kanama, terminolojide '*abdominal apopleksi*' olarak adlandırılır ve tanı genellikle acil ameliyat veya postmortem inceleme sırasında konur (106). İzole SMA diseksiyonunun tedavisi cerrahidir. Seçilecek cerrahi yöntemler; SMA'nın aortaya direkt anostomozu, safen ven grefti veya dacron greft ile aorto-mezenterik baypas, endoanevrizmorafi ve patchplastidir (105).

Buerger hastalığı, sigara içen genç erkeklerde görülen tıkalı bir vaskülopatidir. Genellikle üst ve alt ekstremitelerdeki, küçük ve orta çaplı arter ile venleri etkiler. Visseral arter tutulumu oldukça nadirdir. Mezenterik Buerger hastalığında histopatolojik bulgular, tipik Buerger hastalığındakilerle benzerdir. Genellikle etkilenen arterler SMA'nın küçük dallarıdır ve SMA orifisi korunmuştur. İnce barsaklar, kalın barsaklardan daha fazla etkilenir. Hastaların neredeyse tamamında, mezenterik tutulum olmadan çok önce periferik tutulumla ait klinik bulgular vardır. Anjiyografide SMA'nın küçük dallarında tıkanıklık ve tıkanıklığın distalinde kıvrımlı kollateraller görülür (106). Kanama ve perforasyon nedeniyle acil cerrahi gereken olgularda peroperatif mortalite % 30'dur. Tedavide etkilenen barsak segmentlerinin rezeksiyonu ve uç uca anostomozuyla birlikte aorto-mezenterik baypas yapılır (107).

Poliarteritis nodoza, küçük ve orta çaplı muskuler arterlerin nekrotizan vaskülitidir. Görülme sıklığı, 6/100.000'dir. En sık beşinci dekada bulgu vermeye başlar. Erkeklerde iki kat fazla görülmektedir. Pulmoner, renal ve visseral arterlerin tutulumuna göre değişik klinik

bulgularla ortaya çıkar. Gastrointestinal tutulum % 50'den fazladır. Hastalarda kusma ve nonspesifik karın ağrısı şikâyeti vardır. Gastrointestinal kanama, infarkt ve perforasyon görülebilir. Arterin media tabakasındaki inflamatuvar hasara bağlı olarak, mezenterik arterlerde anevrizma gelişimi görülebilir. Tedavide nazogastrik dekompresyon ve total parenteral nutrisyon ile barsak istirahati önerilir. İmmünsupresifler ve yüksek doz steroidler klinik seyri yavaşlatmaya yöneliktir. Kanama ve rüptür gibi komplikasyonlar geliştiğinde cerrahi yapılabilir. Ancak mortalite % 75-100'dür (106).

Takayasu arteriti, aortik ark ve dalları, pulmoner arterler ve mid-abdominal aortada stenoz ve anevrizma gelişimiyle seyreden bir vaskülopatidir. Genellikle genç kadınlarda görülür. Takayashu arteriti 4 gruba ayrılır: Tip I'de aortik ark ve ana dalları, tip II'de torakal ve abdominal aortanın dalları tutulmuştur. Tip III, tip I ve II'nin kombinasyonudur. Tip IV'te ise, pulmoner arter tutulumu olsun veya olmasın, etkilenen damarlarda dilatasyon ve anevrizma gelişimi söz konusudur. Mezenterik arterlerdeki trombüsler intestinal iskemi gelişimine neden olur. Takayashu arteriti yavaş seyirli bir hastalıktır. Bu nedenle, kollateral gelişimi yeterli olduğundan dolayı mezenterik Takayashu hastaları asemptomatiktir. Aktif dönemde seçilecek tedavi kortikosteroidlerdir. Cerrahi endikasyon, mezenterik arterlerin akut trombozu ve anevrizma gelişimi durumlarında konur (106).

2.10.6.4.Kardiyovasküler cerrahide akut mezenterik iskemi gelişmesini arttıran risk faktörleri

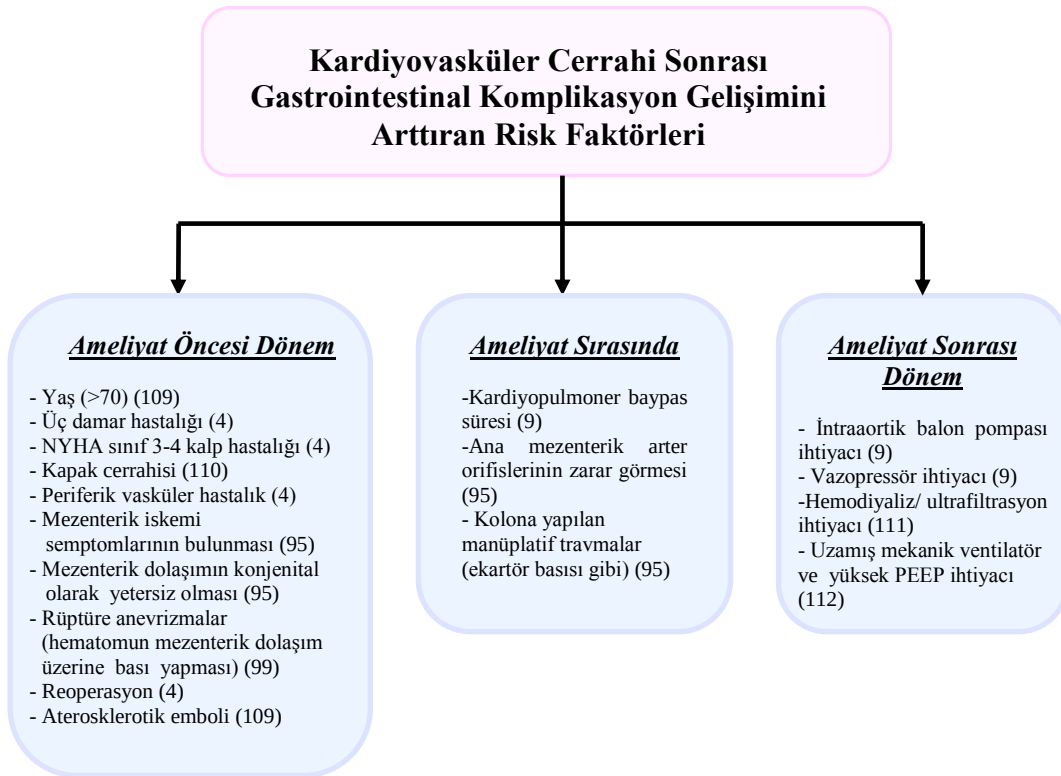
Yüksek risk taşıyan hasta profilinin belirlenmesi, hem hastanın tüm klinik seyri boyunca uyanık olmak hem de hasta ve yakınlarını geliştirebilecek komplikasyonlar, morbidite ve mortalite oranları hakkında bilgilendirmek açısından önemlidir.

Kardiyovasküler cerrahiye bağlı gastrointestinal komplikasyon gelişimini arttıran risk faktörleri ameliyat öncesi, ameliyat esnası ve ameliyat sonrası olmak üzere üç gruba ayrılabilir (108). Her üç döneme ait risk faktörleri Şekil 2.6'da özetlenmiştir.

2.11.Mezenter İskemide Klinik Bulgular

Klinik bulgular, iskeminin derecesine göre subklinik formdan; barsak gangreni, perforasyon, peritonit ve ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde değişir. En sık rastlanan semptomlar; diyare, kanama ve karın ağrısıdır. Diyare olguların % 75'inde operasyondan sonraki ilk 24-48 saat içinde görülür. Kanama, dışkıda gizli kan veya kanlı diyare şeklinde olabilir. Karın ağrısı başlangıçta kolik tarzındadır. Barsak canlılığı bozuldukça sürekli hale gelir. Ağrı, batında herhangi bir kadrana lokalize veya tüm batına yayılmış olabilir. Karın

ağrısına kusma eşlik edebilir. Fekaloid nefes, intestinal nekrozun habercisi olabilir. Açıklanamayan lökositoz, tedaviye dirençli şiddetli asidoz, ilerleyen oligüri ve ateş gibi sepsis bulguları varlığında kolon iskemisi düşünülmelidir. Aşırı kolloid ve kristalloid sıvı ihtiyacı, sepsis veya hipovolemi olmaksızın gelişen ilerleyici hipotansiyon varlığı, spesifik olmamakla birlikte, barsak infarktüsünün göstergeleri olabilir. Şiddetli trombositopeni de ($<90.000/\text{mm}^3$) iskemik kolitten şüphelenilen semptomatik hastalarda barsak nekrozunu yansıtan bir bulgu olarak değerlendirilmelidir (113).



Şekil 2-6: Kardiyovasküler cerrahi sonrası gastrointestinal komplikasyon gelişimini arttıran risk faktörleri.

Klinik tablo, cerrahi girişimden günler sonra ortaya çıkma eğilimindedir. Çeşitli yayınlarda bildirilen, kalp cerrahisinden sonra abdominal eksplorasyona kadar geçen ortalama süre 4-9 gündür. Bu gecikme, yoğun bakımda sedasyon uygulanması nedeniyle fizik muayene bulgularının maskelenmesine bağlıdır (112).

Fizik muayene yanıltıcıdır. Erken dönemde abdomen yumuşak ve barsak sesleri normal olabilir. İskemik olay ilerledikçe muskuler defans gelişir; barsaklardaki distansiyon nedeniyle hipoaktif veya tamamen kaybolmuş barsak sesleri bulunabilir. İskemi daha da ilerlerse tahta karın gelişir. Deri turgorunda bozulma, boyun venlerinin dolgunluğunun

azalması kuru membranlar dehidratasyonu gösterebilir. Ayrıca; ekstremitelerin soğuk olması, nabızların zayıf alınması veya hiç alınamaması hipoperfüzyonun göstergesidir. Bu durum özellikle NOMİ’de sık görülür (113)

2.12.Mezenter İskemide Tanı

2.12.1.Laboratuvar Tetkikleri

Abdominal patoloji varlığından şüphe edilen bütün hastalarda; tam kan sayımı, elektrolit değerleri, koagülasyon çalışmaları, karaciğer fonksiyon testleri ve amilaz düzeyi incelenmelidir. Ancak; lökositoz, asidoz ve yükselmiş amilaz düzeyi ilerlemiş iske mi tablosuyla uyumludur. Diğer taraftan, bu testlerde bozulma saptanmaması mezenterik iskemiden şüphelenilmesini engellememelidir. Laboratuvar testleri; NOMİ, arteriyel emboli veya tromboz ayırıcı tanısını sağlamaz. Ayrıca MVT tanısı için özel bir test yoktur.

Yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olması nedeniyle, intestinal iske minin erken tanısı; pek çok araştırmacının gözdesi olmuştur. Tanının daha erken konmasını sağlamak amacıyla bir ‘*İntestinal iske mi paneli*’ geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle kreatin fosfokinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), D- dimer, D-laktat, alkale n fosfataz, beyaz küre sayımı, baz açığı gibi birçok serum belirteci insan ve hayvan çalışmalarında incelenmiştir. Az sayıda denek üzerine olumlu sonuç alınan birçok belirteç, daha fazla sayıda denek ile yapılan çalışmalarda aynı sonucu vermemiştir. Dolayısıyla bu belirteçler intestinal iske minin erken tanısı için nonspesifik ve güvenilirmez bulunmuştur (11).

Barsak duvarı; mukoza, submukoza ve düz kas tabakasından oluşmaktadır. Barsak canlılığının korunması için iske minin henüz mukoza tabakasındayken saptanması gereklidir. Bu nedenle ideal belirteç mukozal yerleşimli olmalıdır. Barsak lümeninden emilen tüm maddeler öncelikle portal ven yoluyla karaciğere gitmekte ve burada metabolize olmaktadır. İdeal belirtecin sahip olması gereken bir diğer özellik de karaciğerden metabolize olmadan geçebilmesidir. Ayrıca; belirteç periferik kandan çalışılabilmeli, kısa sürede sonuç alınabilmeli, ucuz ve kolay temin edilebilir olmalıdır (114).

2.12.1.1.Transaminazlar

Transaminazlar, karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan enzimlerdir. Bu enzimler hücre içinde yer alırlar. ALT, sitoplazmada; AST ise mitokondride sentezlenir. Kas, karaciğer, barsak ve beyinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Normal serum düzeyleri AST için; 8-40 IU/L ve ALT için; 5-60 IU/L’dir (115). İntestinal iske mi sonrası reperfüzyonun

başlamasıyla AST'nin serum düzeyi yükselmeye başlar. Bu yükselme reperfüzyon döneminin sonuna kadar devam eder. Özellikle; iki saatlik intestinal iskemi sonrası gelişen karaciğer hasarında, serum düzeyi normalin dört katına yükselir. Serum ALT düzeyi iskemi sırasında değişmez; reperfüzyonun başlamasıyla yavaş ve hafif bir artış görülür (116). Artmış S/L oranı ise, karaciğer hücre hasarının şiddeti hakkında bilgi verir (117).

2.12.1.2.Kreatin fosfokinaz

Kreatin fosfokinaz, adenzin difosfat (ADP) varlığında kreatin fosfatı parçalayarak kreatin ve adenzin trifosfatın (ATP) açığa çıkışını sağlar. İskelet, kalp kası ve beyin bu enzimden zengindir. Elektroforez ile ayrılan üç izoenzimden ibarettir. MM izoenzimi iskelet kasında, MB izoenzimi miyokarda ve BB izoenzimi beyinde bulunur.

Kreatin fosfokinaz, barsak duvarında seromuskuler tabakada yer alır. Bu nedenle serumda artmış CK düzeyi, ilerlemiş iskemik hasarı gösterir. Hem SMA hem de İMA sahasında gelişen barsak nekrozu sonrası ilk saatte periton sıvısında CK düzeyi yüksek saptanır (118). Serumda ise, 2 saat içinde yükselmeye başlar, 8-9 saatte tepe düzeyine ulaşır ve 24 saat süreyle yüksek kalır (11). En erken yükselen izoenzim CK-BB izoenzimi olmasına rağmen bu yüksekliğin % 90'ından CK-MM izoenzimi sorumludur (119).

Akut miyokard infarktüsünde CK-MB düzeyindeki artış, ilk 4-6 saat içinde başlar. En yüksek değere yaklaşık 24 saatte ulaşır; 36-72 saatte normal değerlerine döner. Tanısal güvenilirlik miyokard hasarı sonrası 8-12. saatlerde yapılan seri ölçümlerde en yüksektir. Bu nedenle miyokardiyal hasarın erken saptanmasında güvenilir bir belirteç değildir (120).

2.12.1.3.Laktat dehidrogenaz

Laktat dehidrogenaz; ortamda nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) varlığında, laktat ve piruvatın birbirlerine dönüşümlerini katalize eder. Beş izoenzimi vardır. Her izoenzim, H ve M olmak üzere iki alt üniteye sahiptir. Normal serum düzeyi 60-400 IU/L'dir. LDH₁ ve LDH₂ izoenzimleri kalpte; LDH₃ ve LDH₄ trombositler ve lenfositlerde daha yüksek konsantrasyondadır. Barsaklarda beş izoenzim de bulunur. Ancak içlerinde en yüksek konsantrasyonda bulunan LDH₃ izoenzimidir (119). LDH da CK gibi barsakta seromuskuler seviyede yerleşmiş olduğundan; iskemi sonrası yükselme ve tepe değerine ulaşma süreleri benzerdir. Bu nedenle intestinal iskemide LDH yüksekliği, CK yüksekliği gibi, iskemi değil nekroz belirteçidir (121).

Miyokard infarktüsünde LDH seviyesi, iskemik hasardan 24-48 saat sonra yükselmeye başlar; 3-6. günlerde tepe seviyesine ulaşır ve yaklaşık 10 gün sonra normale döner. Bu

yüzden LDH, geç miyokard enfarktüsü teşhisinde önemlidir (120). LDH₁in LDH₂ye oranı serumda 0,76'dan küçük olmalıdır. Myokard enfarktüsünde bu oran 1'in üzerine çıkar (122).

2.12.1.4.Glutatyon S-transferaz

Glutatyon S-transferaz (GST); hücre korunması, detoksifikasyon ve antioksidasyon gibi pek çok görevi olan sitozolik yerleşimli bir protein ailesidir. Karaciğer, böbrek, intestinal hücreler ve lökositleri içeren oldukça geniş bir doku dağılımı gösterir. α , μ , θ ve π -GST olmak üzere 4 tipi vardır. α -GST karaciğer ve intestinal hücrelerde; π -GST safra kanalı epiteli, proksimal ve distal böbrek tübül epitelinde bulunur. α -GST; villuslardaki enterositlerde, μ -GST ise; kriptlerdeki enterositlerde bulunur. 30 dakikalık iskeminin ardından α -GST dolaşıma salınır. Bu noktada iskemi geri dönüşlü olabilir. Ancak iskeminin 60 dakika veya daha uzun sürmesi halinde geri dönüşsüz enterosit hasarı başlar. α -GST salınımı ilerleyici halde devam ederken; μ -GST salınımı da başlar. Özet olarak, α -GST iskeminin erken dönemini; μ -GST ise geç, şiddetli ve irreversibl mural hasarı gösterir. Plazma düzeyleri, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ölçülür. Birimi ng/ml'dir (123).

Hayvan modellerinde SMA ligasyonu sonrası yüksek α -GST seviyelerinin iskeminin histolojik evrelemesiyle korele olduğu gösterilmiştir (124). İnsan çalışmalarında da mezenterik iskemi ve α -GST seviyeleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş; hatta bazı çalışmalarda kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ameliyat sonrası klinik seyrin gösterilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (125).

2.12.1.5.Yağ asidi bağlayıcı protein

Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (FABP); 126-137 aminoasitten oluşan, küçük molekül ağırlığına sahip (15 kDa) intrasellüler bir proteinlerdir. Fizyolojik koşullarda plazma veya interstisyel sıvıda bulunmazlar. Hücre içi konsantrasyonları, dolaşımdakından 2×10^5 kat fazladır. Özellikle yağ asidi metabolizmasının aktif olduğu myokard, karaciğer ve barsakta bulunmakla birlikte; dokuya spesifik dokuz farklı tipi tanımlanmıştır. Birincil biyolojik etkileri, hücre içinde uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri membranına taşınmasıdır. Yarı ömürleri 2-3 gündür ve eliminasyonları böbrek yoluyla olmaktadır. Normal değerleri yaş, cins ve sirkadien ritme göre değişiklik göstermektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek seviyelerde olması kas kitlesinin farklılığına bağlıdır. Plazma seviyelerinin yaşa bağlı farklılık göstermesi; renal fonksiyonların yaşla azalmasıyla açıklanmaktadır. Plazma düzeyleri, ELISA yöntemiyle ölçülür. Birimi pg/ml'dir (126).

İntestinal tip FABP (I-FABP), villusların en üst kısmındaki enterositlerde bulunur. İntestinal hastalıkların çoğu hasar yapmaya bu lokalizasyondan başladığı için; I-FABP erken tanıda oldukça yararlı bir belirteç haline gelmiştir. Akut intestinal İR tablosunun ardından plazma düzeyi hızla yükselir. İlk geçişte, böbreklerden yaklaşık % 30'u atılır. Plazmadaki yarılanma ömrü, ortalama 11 dakikadır. Enterosit hasarını erken saptamasının yanı sıra; hem kanda hem de idrarda ölçülebilmesi nedeniyle oldukça kullanışlıdır. Pek çok deneysel çalışmada, intestinal İR hasarı sonrası intestinal histoloji ile plazma I-FABP düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (127).

Plazma *heart type; kardiyak tip FABP (H-FABP)* artışı, miyokard hasarının birinci saatinde ölçülebilir düzeye gelir ve 6 saatte tepe düzeyine ulaşır; 24 saatte de normal seviyeye iner. Salınım kinetiği miyoglobine benzer. Myokard hücrelerinde H-FABP, miyoglobine göre 2 kat daha fazla bulunur. Bu nedenle miyokard hasarının erken belirteci olarak miyoglobinden daha güvenilirdir (128). Ancak; plazma düzeyinin 24 saat içinde normale dönmesi, kullanımını kısıtlamaktadır. Plazmada daha geç ortaya çıkan kardiyak troponin T ve I ile kombinasyonları, tanı aralığını uzatması nedeniyle, ideal kombinasyon olarak tanımlanmaktadır. Koroner arter hastalığı dışındaki nedenlerle gelişen kalp yetersizliğinin tanısında ve koroner revaskülarizasyon girişimleri sonrası infarkt sahasının boyutunun takibinde kullanılabileceğini gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (129).

2.12.1.6.Sitokinler

Pek çok deneysel çalışmada, intestinal iskemi-reperfüzyon hasarını başlatan etyolojik nedenden bağımsız olarak, plazma sitokin düzeyi ve iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası MOF gelişimi arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu yakın ilişki, sitokinlerin erken tanı belirteci olarak kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. Çalışmaların çoğu TNF- α , IL-1 β ve IL-6 üzerine yoğunlaşmış; diğer sitokinler aynı ilgiyi görmemiştir. Tüm bu çalışmaların ışığında, akut intestinal iskemi sonrası SIRS ve MOF tablolarının gelişmesinde; TNF- α ve IL-1 β 'nin başrolleri oynadığı gösterilmiştir. İntestinal İR hasarı; tek başına hipoksik hasara göre, plazma sitokin düzeyinde 4 kat artışa neden olur. Reperfüzyonun 15. dakikasında plazma TNF- α ve IL-1 β düzeyleri yükselmeye başlar ve 4 saatte tepe düzeyine ulaşır. Plazma düzeyleri, ELİSA yöntemiyle ölçülür. Birimi pg/ml'dir (130).

2.12.1.7.Kan üre azotu

Karaciğerde protein metabolizmasının son ürünü olarak açığa çıkan üre, böbreklerden atılıma uğrar. Kan üre azotu (BUN), kanda üre kaynaklı azotun ölçülmesi sağlayan ve bu

sayede böbrek fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. BUN protein alımı ile direkt; üre atılım hızı ile ters ilişki gösterir. Böbrek yetersizliği (akut ve kronik), azalmış renal kan akımı ve buna eşlik eden artmış azot metabolizması varlığında (dehidratasyon, şok, kalp yetersizliği, gastrointestinal kanama gibi) plazma düzeyi yükselir. Birimi mg/dl'dir. Erişkin insandaki normal değeri 7-21 mg/dl'dir (115).

2.12.1.8.Kreatinin

Kreatinin, kaslarda kreatin fosfatın enzimatik olmayan dehidratasyonu ile oluşur. Kreatinin, böbreklerde glomerüler filtrasyona ve proksimal tübüler sekresyona uğrar. İdrarda 24 saat içinde atılan kreatinin miktarı kas kütlesi ile orantılıdır (131). Serum kreatinin düzeyi, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla oldukça yaygın kullanılan basit bir testtir. Ancak erken evre böbrek hasarı hakkında yeterli bilgi vermediğinden, klinikte kreatinin klirensi kullanılmaktadır. Klinikte kreatinin klirensi, glomerüler filtrasyon hızının kabul edilir bir ölçümüdür. Birimi mg/dl'dir. Serum veya plazmadaki normal değeri 0,7-1,5 mg/dl' dir. Akut ve kronik böbrek yetersizliği, üriner traktüs tıkanmalarında ve ilaçlara bağlı gelişen renal hasar durumlarında kan düzeyi yükselir (115).

2.12.2.Görüntüleme Yöntemleri

2.12.2.1.Direkt radyografi

AMİ de düz karın grafileri; ülser perforasyonu, intestinal obstrüksiyon veya safra taşları gibi diğer sebepleri dışlamak amacıyla çekilir. Çünkü hastaların yaklaşık olarak dörtte birinde hiçbir anormallik tespit edilemez. Grafide; sabit bir ince barsak ansı, parmak basısı bulgusu ya da barsak duvarı kalınlaşması görülmesi tanıya uyumlu ancak nonspesifiktir. Pnömatosis intestinalis nadiren görülmektedir (% 5). MVT'de düz grafilerde, barsak gazının azlığı veya yokluğu ile dinamik ileus görülebilir (132).

2.12.2.2.Ultrasonografi ve doppler ultrasonografi

Doppler ultrasonografi ile, özellikle, mezenterik arterlerin orifislerinde ve proksimal segmentlerindeki stenozların tanısı konabilir. Ayrıca anjioplasti ve endovasküler stent yerleştirilmesi gibi tedaviye yönelik işlemlerden sonraki izlemin noninvaziv olarak yapılmasına yardımcıdır (133).

2.12.2.3.Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi ile akut barsak iskemisini değerlendirebilmek için; kontrast maddenin oral, rektal ve intravenöz yoldan verilmesi gereklidir. Akut barsak iskemisinde

bilgisayarlı tomografi bulguları; barsak duvarında kalınlaşma, barsak dilatasyonu, barsak duvarında anormal kontrast tutulumu ya da kontrast tutulumunun olmaması, mezenterik çizgilenme, vasküler dolgunluk, asit, pnömatozis intestinalis ve portal venöz gazdır (134). Bunların içinde en sık rastlanan bulgu, barsak duvarı kalınlaşmasıdır (% 26-96) (135). Sadece intravenöz kontrast madde verilerek çekilen görüntülerinin üç boyutlu yeniden düzenlenmesi, yani bilgisayarlı tomografi-anjiyografi, iskemik barsak hastalığının tanısında giderek daha fazla ilgi duyulan bir teknolojidir (136).

2.12.2.4.Manyetik rezonans görüntüleme

Akut barsak iskemisinde manyetik rezonans görüntüleme ile saptanan bulgular, BT’de görülenlerle benzerdir. İntravenöz kontrast madde verilerek çekilen görüntüler ve bu görüntülerin üç boyutlu yeniden düzenlenmesi hem arteriyel hem de venöz yapının değerlendirilmesini sağlar. Oldukça yeni bir yöntem olan manyetik rezonans oksimetri ile SMV akım oranı ve oksijen saturasyonu saptanabilmektedir. Manyetik rezonans oksimetri, özellikle NOMİ tanısında gelecek vaat etmektedir (82).

2.12.2.5.Arteriyografi

Arteriyografi, AMİ tanısında altın standarttır. Anjiyografi tanıya ek olarak; tıkanıklığın lokalizasyonuna göre etyolojinin belirlenmesine, uygun vakalarda tedavi edici girişimlerin uygulanmasına ve cerrahi gereken olgularda uygun yaklaşımın seçilmesine yardımcı olur. Anjiyografinin AMİ’de en önemli yararı, tedavileri birbirinden tamamen farklı olan tıkaçıcı hastalık ve NOMİ’nin ayırıcı tanısının yapılabilmesidir. NOMİ’de tipik olarak; SMA dallarının çıkış noktalarında daralma veya aralıklı daralma ve dilatasyon alanları görülür. Damarlar tüm uzunlukları boyunca giderek inceliyor gibi veya olması gerekenden daha küçük çaplı olarak görülebilirler. Bu bulgu diffüz arteriyel spazm ile uyumludur (3).

2.13.Akut Mezenter İskemide Tedavi

2.13.1.Medikal Tedavi

Mezenterik iskemi tedavisine, iskemiden şüphelenildiği anda başlanmalıdır. AMİ geçiren hastalarda barsak içine ciddi miktarda proteinden zengin sıvı kayıpları gerçekleşir. Dolayısıyla sıvı replasman tedavisi bu hastalarda hayatidir. Kan basıncı, idrar çıkışı ve santral venöz basınç izlemi yol göstericidir.

İnotropik ajanlar mezenterik iskemiyi arttırdığından mümkünse bu ilaçlar kesilmeli veya dozları azaltılmalıdır. Hastaya inotrop başlanması gerekiyorsa dobutamin, gastrointestinal kan akımını arttırdığından dolayı ilk tercih olmalıdır (137). Nazogastrik tüp

takılarak distansiyon azaltılmalıdır. Böylece hem intestinal perforasyon hem de intestinal içeriğin aspirasyon riski azaltılır. Mukozal bariyerin devamlılığını sağlamak için erken dönemde glutaminli enteral diet başlanmalıdır (138). Ek olarak; enteral ve sistemik antioksidanların kullanılması enterosit hasarını azaltıp, artmış mukozal geçirgenliği sınırlandırabilir. Mukozal bariyerin bozulmasına bağlı olarak bakteriyel translokasyon riski bulunduğundan, geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır (82).

Uzamış mekanik ventilasyon ortalama arteriyel basınçta düşüşe ve intestinal vasküler rezistansta artışa neden olur. Yüksek ekspirum sonu pozitif basınç (PEEP), uygulaması kardiyak outputu düşürerek hipotansiyona, dolayısıyla; splanknik kan akımında azalmaya yol açar. Ayrıca yüksek PEEP, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesini ve katekolamin seviyelerini artırır. Bu durum oksijen ihtiyacı ve sunumu arasında dengesizlik, mukozal hasar ve bozulmuş intestinal motilite ile sonuçlanır. Bu nedenle ameliyat sonrası erken ekstübasyon ve/veya minimal sedasyon uygulanması klinik ve fizik muayene bulgularının erken fark edilmesine olanak verir. Böylece tanısal yöntemler ve gerekli durumlarda cerrahi girişimler daha erken yapılabilir (112). Eğer hızlı ekstübasyon mümkün değilse gastrik duvar pH monitörizasyonu gibi invaziv monitörizasyon yöntemleri kullanılabilir. Ancak bu metodların etkinliği ve rutin kullanımdaki rolü tartışmalıdır (87).

AMI tedavisinde antikoagülasyonun rolü etiyolojiye bağlıdır. MVT’de trombüsün ilerlememesi için sistemik antikoagülasyon gereklidir. Akut arteriyel emboli veya trombüs varlığında sistemik antikoagülan kullanılması tartışmalıdır. Bu hastalarda sistemik antikoagülasyon trombüs yayılımını azaltmakla birlikte, hem gastrointestinal hem de olası bir cerrahi girişim sırasında kanama gibi riskleri vardır. Ameliyat sonrası dönemde tekrarlayan embolizasyon riskini azaltmak için antikoagülan tedavi başlanmalıdır (3).

2.13.2.Girişimsel Radyoloji

Tıkaçıcı bir lezyon bulunmadığı ve başlatıcı faktör yaygın arteriyel spazm olduğu için, NOMİ’de tedavi farmakolojiktir (139). Çeşitli çalışmalarda papaverin, tolazolin, glukagon, nitrogliserin, nitroprussid, prostaglandin E (PGE), fenoksibenzamin ve isoproterenol gibi çok sayıda vazodilatör ajan; kateter yardımıyla intra-arteriyel olarak uygulanmıştır. Papaverin ve PGE₁ uygulanan başarılı intra-arteriyel infüzyon tedavileri bildirilmiştir. Eğer iskemi süresi altı saatten azsa, anjiyografi eşliğinde vazodilatör infüzyonu uygulanabilir. Eğer iskemi süresi 12 saati geçmişse yine vazodilatör tedavi başlanır; ancak bu hastalara vazodilatör tedavinin yanı sıra cerrahi girişim de gerekmektedir. Klinik durumda düzelme olmaması veya kliniğin giderek kötüleşmesi halinde cerrahi girişim endikasyonu vardır (140).

AMİ tedavisinde son yıllarda uygulanan diğer girişimsel radyoloji teknikleri arasında kateter aracılığıyla yapılan tromboliz, perkütan transluminal anjiyoplasti ve aort diseksiyonu fenestrasyonu yer almaktadır (84).

2.13.3.Cerrahi Tedavi

Cerrahi girişimde öncelik; mezenterik kan akımının yeniden sağlanmasıdır. Böylece daha kısa bir barsak segmenti rezeke edilebilir. Ancak; perfore olmuş ve çok ciddi doku ölümünün izlendiği segmentler, süratla rezeke edilerek toksik bir kaynağın daha fazla kalmasına izin verilmemelidir.

Akut mezenterik embolide standart yaklaşım; SMA proksimaline yapılacak transvers arteriotomi ile embolektomidir. Embolektominin ardından arteriotomi primer olarak kapatılır (76).

Akut SMA trombozuna yaklaşım emboliye göre daha karmaşıktır. Altta yatan aterosklerotik lezyonlar nedeniyle trombektomi yeterli olmamaktadır. SMA ile supraçölyak aort arasında antegrad veya infrarenal aorta ile retrograd baypas gerekmektedir. Genellikle peritoneal kirlenme olduğundan, vena safena manga gibi otojen bir baypass materyeli tercih edilmelidir (3).

Ameliyatta belki de en önemli aşama; yeniden damarlanma sonrası barsak canlılığının saptanmasıdır. Yeniden damarlanma sonrası serozada renk değişikliği ve barsak peristaltizminin varlığı önemlidir. Ancak bunlar kesin olmayan parametrelerdir. Mezenterik arkusta elle nabız alınması ve doppler ile nabız sinyali alınması, önemli bulgulardır. İntravenöz fluoresein infüzyonu sonrası Wood lambası altında yapılan inceleme ameliyat sırasında canlılık saptanması açısından belkide en iyi yöntemdir. Ancak pek çok ameliyathanede bu olanağı elde etmek güçtür. Eğer bir şüphe varsa en az 20 dakika beklendikten sonra yeniden değerlendirme yapılmalıdır (141).

İyi bir yeniden damarlanmaya rağmen canlı olmayan segmentlerin genişçe rezeksiyonu genellikle gerekli olmaktadır. Primer anastomoz çok ender olgularda ve sınırlı rezeksiyon yapılanlar dışında uygulanmamalıdır. Stoma en emniyetli yöntemdir. Barsakların canlılığı ile ilgili bir şüphe varsa ve bırakılan dokunun yaşamasından endişe ediliyorsa genellikle 24-48 saat sonra second look denilen girişim yapılır. Bu süre hastanın durumuna göre erkene alınabilir, gerekirse yapılmayabilir (142).

MVT'nin tedavisi tartışmalıdır ve intestinal iskeminin yaygınlığına bağlıdır. Barsak infarktı bulgusu olmayan hastalar sıklıkla cerrahi değerlendirmeye gerek olmaksızın spontan

olarak iyileşirler ve bu hastalar tek başına antikoagülan uygulamasına yanıt verirler. Peritoneal irritasyon bulgularının varlığı acil laparotomi endikasyonudur. İnfarkte barsak segmenti geniş olarak rezeke edilmelidir. Ameliyat sonrası dönemde rekürrens ve trombüsün büyümesi sıktır. Akut dönemdeki SMV ve PV trombozlarında trombektomi yararlı olabilir. Hastada altta yatan trombotik bir durum varsa uzun süreli warfarin tedavisi gereklidir (3).

2.14.Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu; çeşitli uyarılar sonucunda inflamatuvar yanıtta rol oynayan pek çok sürecin, vücut genelinde aktivasyonu ile seyreden klinik bir durumdur. Başlatıcı uyarı, enfeksiyona bağlı veya travma, yanık, şok, büyük cerrahi girişimler gibi enfeksiyon dışı nedenler olabilir. Tanı için, başlatıcı nedene bakılmaksızın; takip eden bulgulardan 2 veya daha fazlasının olması gereklidir: 1. Vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması; 2. Kalp hızı $>90/\text{dakika}$; 3. Solunum sayısı $>20/\text{dakika}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$; 4. Lökosit sayısı $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4000 \text{ mm}^3$ veya $>\% 10$ immatur (bant) formlar görülmesi (143).

Büyük cerrahi girişimler, başlı başına, sistemik inflamatuvar yanıtı başlatan uyaranlardır. Kardiyovasküler cerrahide, diğer major cerrahi girişimlere ek olarak, aortik klempaj uygulaması ve kardiyopulmoner baypas kullanımı nedeniyle ameliyat sonrası dönemde SIRS ve MOF gelişmektedir. Bu inflamatuvar yanıtın sebebi, kan ve yabancı yüzey temasına bağlı kompleman aktivasyonu; splanknik hipoperfüzyon; intestinal mukozal bariyerin bozulması sonucunda endotoksemi; mast hücreleri, polimorfonükleer lökositler, monosit ve makrofajların aktivasyonu; SOR oluşması ve sitokin salınımıdır (144).

Altta yatan başlatıcı nedene bakılmaksızın; SIRS ve MOF'a gidişte tetik noktası intestinal sistemdir. İntestinal sistem hasarı nedeniyle bozulan mukozal bariyer, bakteriyel translokasyon ve endotoksemiye neden olur. Endotoksemi, kompleman sisteminin aktivasyonuna; aktive olmuş kompleman sistemi de mast hücrelerinin aktive olmasına yol açar. Aktive olan mast hücreleri birçok kimyasal mediatör salgılar. Bu mediatörler, nötrofiller için kemotaktiktir (40). SIRS ve MOF'a ilerleyen süreçte nötrofiller başrolde. Aktive olmuş nötrofiller; salgıladıkları proinflamatuvar sitokinler ve proteolitik enzimler sayesinde bir yandan inflamatuvar yanıtı daha da arttırırken; diğer yandan başlangıçta olaydan etkilenmemiş olan uzak organlarda sekonder hasara neden olurlar. Uzak organ hasarından sorumlu asıl mediatörler, $\text{TNF-}\alpha$ başta olmak üzere, proinflamatuvar sitokinlerdir (145). Sonuç olarak SIRS, lokalize kalıp organ hasarı oluşturmeyen hafif bir formdan; çoklu organ yetersizliği ve ölüme neden olan şiddetli formlara kadar uzanabilen bir durumdur (146).

2.15.Çoklu Organ Yetersizliği Sendromu

Çoklu organ yetersizliği sendromu, başlatan olayın ne olduğu farketmeksizin, genellikle benzer seyirde izler. Tipik olarak, öncelikle erişkin solunum yetersizliği sendromu gelişir; bunu renal ve hepatik disfonksiyon takip eder. Myokardiyal yetersizlik geç ve genellikle preterminal bulgudur. Pulmoner yetersizliğin neden ilk olarak ortaya çıktığı açık değildir. Ancak bu durum; akciğerlerin fonksiyonel rezervinin, karaciğer ve böbreklere göre daha az olması veya pulmoner disfonksiyonun daha kolay ve erken tespit edilebiliyor olması ile açıklanabilir. Başlatıcı uyarıdan sonraki ilk 72 saatte gelişen MOF; '*erken MOF*' olarak adlandırılır. Erken MOF'ta, kardiyak disfonksiyon ön plandadır. İlk uyarının ardından 72 saatten daha fazla süre geçtikten sonra gelişen MOF ise, '*geç MOF*' adını alır. Geç MOF'ta altta yatan neden genellikle enfeksiyondur ve tabloya hepatik disfonksiyon hakimdir (146). Mortalite oranı, tek organda disfonksiyon geliştiğinde, % 30-40'tır. Tabloya her eklenen organ disfonksiyonu mortaliteyi % 30 arttırır (11).

2.16.İskemi ve Reperfüzyon Hasarından Korunma Stratejileri

İskemi-reperfüzyon hasarı, kardiyovasküler cerrahi dışındaki pek çok branş için de, mortalite ve morbidite oranlarını arttırması nedeniyle, önemli bir sorundur. Bu nedenle İR hasarının gelişmesini önleyecek veya ilerleyişini sınırlayacak tedavi yaklaşımlarını bulmak pek çok araştırmacının hedefi olmuştur. Bu amaçla, birçok farmakolojik ajan veya yöntem deneysel modellerde denenmiştir. Sonuçlar başarılı gibi görünse de, bu çalışmaların pek azı klinik olarak uygulanabilirlik şansı bulmuştur. Bunda İR hasarının, tek bir basamak veya mediatörün bloke edilmesiyle önlenemeyecek kadar kompleks ve multifaktöryel oluşu rol oynamaktadır. Bu bölümde, öncelikle genel olarak İR hasarından korunma amacıyla uygulanabilecek yöntemler; ardından kardiyovasküler cerrahi nedeniyle gelişebilecek İR hasarını önlemeye yönelik uygulamalardan bahsedilecektir.

2.16.1.İskemik Ön Koşullandırma

İskemik ön koşullandırma, dokuları uzamış iskeminin zararlı etkilerinden korumak için, '*kısa süreli periodlarla iskekiye maruz bırakmak*' olarak tanımlanabilir. İskemik ön koşullandırma ikiye ayrılır: Erken veya klasik iskemik ön koşullandırma, geçici iskemiden hemen sonra başlayıp sonraki 2-3 saat devam eder. Geç iskemik ön koşullandırma, geçici iskemiden 12-24 saat sonra başlar ve yaklaşık 3-4 gün sürer. Erken faz birkaç dakika içinde olur ve hücre fonksiyonlarını düzenleyici etki gösterir. Geç faz için pekçok stres yanıt proteininin aktivasyonu ve çeşitli proteinlerin de novo sentezi gerekir (147).

2.16.2.Antioksidanlar

Serbest oksijen radikallerinin hasar yapıcı özelliklerine karşın hücreler, doğal olarak oksidatif hasarı azaltmaya veya sınırlamaya yeteneklidirler. Bu hücre koruyucu mekanizmalar, oksijen radikallerini gidermek ve detoksifiye etmek üzere düzenlenmiş birkaç enzim sistemini içerirler. Bu antioksidan savunma sistemleri, görevlerine göre dört gruba ayrılır: 1. Koruyucu antioksidanlar; 2. Serbest radikal tutucu antioksidanlar; 3. Onarıcı antioksidanlar ve 4. Uyum sağlayıcı antioksidanlar (148). Klinik ve deneysel çalışmalar İR hasarında oksidatif stresin destekleyici rolünü ortaya koydukça doku korunmasında antioksidan mekanizmaların önemi ortaya çıkmıştır. İR hasarı önleme veya hafifletmede antioksidanların rolü pekçok deneysel hayvan modelinde ortaya koyulmaya çalışılmıştır. Bu amaçla; allopurinol, süperoksit dismutaz, katalaz, mannitol, E vitamini, N-asetil sistein, demir bağlayıcılar (örneğin; desferroksamin), askorbik asit, pentoksifilin, Ca^{+2} kanal antagonistleri (örneğin; verapamil), anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (örneğin; kaptopril) gibi pek çok ajan kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (10).

2.16.3.Nitrik Oksit Takviyesi

Deneysel intestinal İR modellerinde NO takviyesinin, lökosit adezyonu ile birlikte intestinal İR nedeniyle gelişen barsak ve akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir. Nitrogliserinin intraluminal yoldan NO kaynağı olarak uygulandığı deneysel intestinal İR modellerinde, intestinal permeabilite artışını önlediği gösterilmiştir (149).

2.16.4.Antikompleman Terapi

Kompleman eksikliği olan hayvanlarda yapılan çalışmalarda İR sonrası doku hasarının daha az olduğu görülmüştür. Deneysel myokardiyal İR modellerinde C3 dönüştürücü enzim inhibitörleri, C5a reseptör antagonistleri, C5 monoklonal antikorları, çözünebilir C1 reseptör antagonistleri ve C1 esteraz inhibitörleri kullanılmış; kompleman inhibisyonunun infarkt boyutunu azalttığı gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda, C5 antikorlarının, KPB ile yapılan koroner arter baypas cerrahisi sonrası myokard hasarı, kan kaybı ve kognitif bozuklukları azalttığı saptanmıştır (10).

2.16.5.Antilökosit Terapi

Lökosit aracılı İR hasarını azaltmaya yönelik deneysel modeller üç gruba ayrılır: 1. Lökosit aktivasyonunun inhibisyonu; 2. Adezyon moleküllerinin salınımının inhibisyonu; 3. Lökosit-endotel adezyonunun inhibisyonu. İlk grup deneysel modellerde lökosit aktivasyonuna neden olan mediatörlerin (ör: histamin, TNF- α) inhibisyonu hedeflenmiştir.

İkinci grupta adezyon moleküllerinin salınımını engellemek amacıyla antiinflamatuvar ilaçlar, glukokortikoidler, altın tuzu ve D-penisilamin denenmiştir. Üçüncü grupta ise adezyon molekülleri ve reseptörlerine karşı monoklonal antikorlar kullanılmıştır. Özellikle son gruptaki ajanlar, deneysel modellerdeki başarılı sonuçlara rağmen; klinikte, olası immünolojik reaksiyonlar nedeniyle, kısıtlı kullanım alanı bulmuşlardır (149).

2.16.6.Perflorokarbonlar

Perflorokarbonlar (PFC), yapılarında hidrojen atomu yerine florin taşıyan hidrokarbon molekülleridir. Düşük yüzey gerilimi, diğer moleküllerle zayıf bağlar oluşturmaları, yüksek molekül ağırlıkları ve sıvı haldeyken bünyelerinde yüksek oranda çözünebilir gaz taşıyabilme özellikleri; PFC moleküllerini ideal oksijen taşıyıcısı haline getirmektedir. Oda ısısında sıvı haldeki PFC, % 40-45 oranında O₂ çözünürlüğüne sahiptir. Bu oran, aynı şartlardaki plazmadan 20-25 kat daha fazladır (150). Deneysel intestinal İR modellerinde, intraluminal oksijenlendirilmiş PFC uygulamasının, İR hasarı sonrası barsakta mukozal devamlılığı koruduğu ve fonksiyonların devamlılığını sağladığı gösterilmiştir (151). Abdominal aort anevrizması nedeniyle cerrahi girişim yapılan, özellikle SMA klempajı gerektiren, olgularda intraluminal PFC uygulamasının ameliyat sonrası intestinal hasarı azalttığını bildiren klinik çalışmalar vardır. Ayrıca; intestinal iskemiye bağlı akciğer hasarı gelişen hastalarda; trakea içine PFC uygulamasının, mekanik ventilatör ve PEEP ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (152).

2.16.7.Enteral Beslenme

Fare modellerinde enteral beslenmenin mukozal immünitinin devamlılığını sağladığı, enfeksiyonlara direnç oluşturduğu, uzak organ hasarını ve ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Sadece parenteral beslenen farelerde adezyon moleküllerinin sunumunun arttığı; bunun da intestinal nötrofil aktivitesini arttırdığı görülmüştür. Ayrıca enteral beslenmeyen farelerde antiinflamatuvar sitokinlerin aktivitesinin de azaldığı saptanmıştır (149).

2.16.8.Glutamin Takviyesi

Glutamin nonesansiyel bir amino asittir. Glutamin, vücutta büyük oranda kas dokuda üretilir ve birçok biyolojik süreçte rol oynar. Enterositler hücre bölünmesi ve farklılaşması için glutamine ihtiyaç duyarlar. Deneysel intestinal iskemi ve reperfüzyon modellerinde oral yoldan uygulanan glutaminin, hem iskemik hasara karşı koruyucu olduğu hem de oluşmuş mukozal hasarın iyileşme sürecini hızlandırdığı görülmüştür (153). Klinik ve deneysel çalışmalarda, enteral beslemenin mümkün olmadığı olgularda, parenteral tedaviye eklenen

glutaminin barsak mukozasının bariyer fonksiyonunun devamlılığını sağladığı ve bakteriyel translokasyonu önlediği gösterilmiştir (154).

2.16.9.Glisin Takviyesi

L-glisin nonesansiyel bir amino asittir. Antiinflamatuvar, immünmodülatör ve hücre koruyucu etkileri vardır. Deneysel intestinal iskemi modellerinde, enteral yoldan glisin verilmesinin; mukozal hasarı önlediği, bakteriyel translokasyonu azalttığı, intestinal protein içeriğini koruduğu, nötrofillerden inflamatuvar sitokin salınımı ve serbest oksijen radikallerinin yapılmasını önlediği gösterilmiştir (149).

2.16.10.Kardiyopulmoner Baypas Nedeniyle Gelişen İnflamatuvar Yanıttan Korunma Stratejileri

Kortikosteroidler, açık kalp cerrahisinde otuz yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. KPB öncesi uygulanan kortikosteroidler; KPB sırasında kompleman aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin salınımı, dolayısıyla da KPB sonrası gelişebilecek myokardial ve uzak organ hasarını azaltmaktadırlar (22).

Hipotermi hücrelerin oksijen, dolayısıyla, ATP tüketimini azaltır (155). Hipotermik KPB (28-30 °C) kullanılan hastalarda, normotermik KPB kullanılan hastalarla kıyaslandığında, proinflamatuvar sitokin yapımının ve nötrofillerden proteolitik enzim salınımının daha az olduğu gösterilmiştir (156).

Heparinle kaplanmış baypas devrelerinin kullanılması; sistemik heparinizasyonun düşük dozda tutulmasını, ameliyat sonrası kanama ve transfüzyon ihtiyacının azalmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda heparinle kaplı devreler; kompleman ve nötrofil aktivasyonunu, trombositlerin adezyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltmaktadır (22).

Bubble oksijenatör kullanılması, membran oksijenatörlere göre, daha fazla inflamatura yanıt gelişmesine neden olur. Birçok çalışmada, bubble oksijenatör kullanıldığında kompleman aktivasyonunun ve akciğerlerde lökosit birikiminin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sentrifugal akımlı pompa sisteminin, standart roller pompa sistemiyle kıyaslandığında; hem kompleman ve nötrofil aktivasyonu azalttığı hem de daha az hemolize neden olduğu gözlemlenmiştir (144).

Preoperatif oral yoldan E vitamini, C vitamini ve ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol gibi *serbest radikal tutucular* kullanıldığında, ameliyat sonrası dönemde myokard ve uzak organ hasarının azaldığı bildirilmiştir. Kan kardiyoplejisi kullanılması, içerdiği endojen serbest radikal tutucular nedeniyle, İR hasarını azaltmaktadır (22).

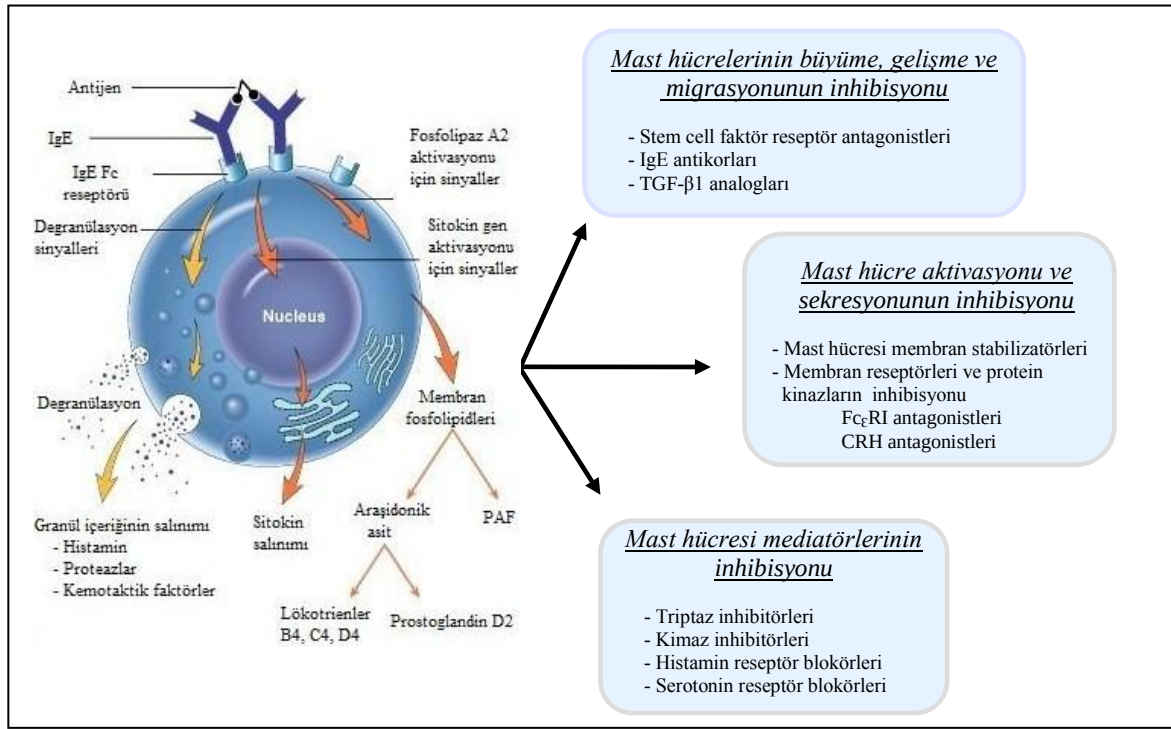
Hücre filtreleri kullanılarak lökosit ve trombositlerin tutulması, özellikle KPB sonrası gelişebilecek akciğer hasarını azaltmaktadır. Ayrıca lökosit filtrelerinin kullanılması sonucu, proteolitik enzimlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı da azalmaktadır. Bu hastalarda ameliyat sonrası dönemde entübasyon süresinin kısaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (156).

KPB sırasında *ultrafiltrasyon* yapılması; total vücut sıvısında azalma yoluyla hemokonsantrasyona neden olmakta, bu sayede ameliyat sonrası kan kayıplarını azaltmaktadır. Ayrıca ultrafiltrasyon ile proinflamatuvar sitokinler ve diğer bazı inflamatuvar mediatörlerin de vücuttan uzaklaştırılması sağlanmaktadır. Son yayınlar ultrafiltrasyonun sadece KPB nedeniyle gelişen inflamatuvar yanıtı azaltmakla kalmadığını; aynı zamanda bu amaçla seçilebilecek son derece etkili ve güvenli bir seçenek olduğunu göstermektedir. Kullanılacak olan filtre materyali ve por boyutunun seçimi, filtrasyon hızı ve işlemin doğru zamanlaması; bu etkinlik ve güvenilirliği daha da arttırmaktadır (22).

2.16.11.Mast Hücresi Membran Stabilizatörleri

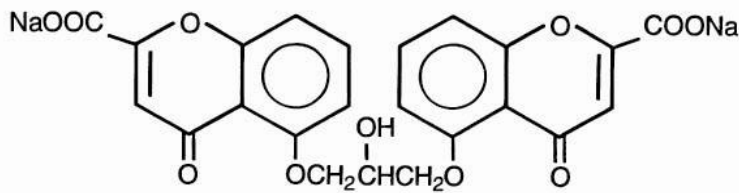
Mast hücrelerinin homeostazisin sürdürülmesi, konak savunması ve patolojik durumlardaki anahtar rolleri anlaşıldıkça mast hücrelerini hedef alan yeni tedavi stratejileri geliştirilmeye başlanmıştır. Ancak mast hücrelerinin aktivasyonu ve degranülasyonu çok aşamalı ve oldukça kompleks bir süreçtir. Bu nedenle her aşamaya yönelik farklı farmakolojik tedaviler denenmektedir. Bu tedavi stratejileri, Şekil 2.7’de şematize edildiği gibi, üç grup altında toplanabilir: 1. Mast hücrelerinin büyüme, gelişme ve migrasyonunun inhibisyonu; 2. Mast hücrelerinin aktivasyonu ve sekresyonunun inhibisyonu; 3. Mast hücrelerinden salınan mediatörlerin inhibisyonu (157).

Mast hücresi membran stabilizatörleri veya kimyasal terminolojideki isimleriyle kromonlar ilk kez doğu Akdeniz’de yetişen Amni visnaga bitkisinin meyvesinden elde edilmişlerdir. Kromonlar diüretik ve kas gevşetici etkileri nedeniyle geçmişte üreter koliği; koroner vazodilatör etkisi nedeniyle de angina pectoris tedavisinde kullanılmışlardır. Kromolin sodyum; 1965 yılında kendisi de kronik astım hastası olan, antihistaminik ve kortikosteroidlerden fayda görmeyen Dr. Roger Altounyan’ın kendi üzerinde denediği ilaç kombinasyonları sonucunda geliştirilmiştir. Uzun klinik çalışmalar sonucunda bu grup içinde özellikle sodyum kromoglikat ön plana çıkmıştır (158).



Şekil 2-7: Mast hücrelerini hedefleyen tedavi yöntemleri (157 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).
Tedavi yöntemleri, mast hücre biyokimyasında etkili oldukları süreçlere göre sınıflandırılmıştır.

Mast hücre membranlarında stabilizasyon yapan ajanlar; kromolin sodyum, nedokromil sodyum, lodoxamide tromethamin, pemirolast potasyum ve quercetindir. Kromolin sodyum ve nedokromil sodyum, bu etkilerine ek olarak, B lenfositlerden IgE sentezlenmesini de inhibe etmektedirler. Antihistaminik ilaçlar grubunda olan ketotifen, olopatadin, desloratadin ve pirilamin maleat; hem histamin H₁ reseptör blokajı hem de mast hücre membran stabilizasyonu yapmaktadır. Bu ilaçlar içinde günümüzde en yaygın kullanım alanı bulanlar; kromolin sodyum ve antihistaminiklerdir (157). Şekil 2.8’de kromolin sodyumun kimyasal formülü (C₂₃H₁₄Na₂₂O₁₁) görülmektedir.



Şekil 2-8: Kromolin sodyumun kimyasal yapısı (158 numaralı kaynaktan alınmıştır).

2.16.11.1.Farmakodinami

Kromonlar, mast hücre membranlarını stabilize ederek inflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe ederler. Kromonların membran stabilizasyonu yapması için, mast hücre aktivasyonunun immünolojik veya nonimmünolojik uyaranlarla olması fark etmemektedir. Bu etkinin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Greaves ve arkadaşları, kromonların Ca^{+2} iyonlarına karşı membran geçirgenliğini değiştirdiklerini ve hücre içi cAMP bağımlı fosfodiesterazları inhibe ettiklerini bildirmişlerdir. Foreman ve arkadaşları sıçan peritoneal mast hücrelerinde yaptıkları çalışmalarda, kromonların antijenik uyarı sonrasında hücre içine Ca^{+2} akışını inhibe ettiklerini ve bunu da muhtemelen hücre içi cAMP düzeyini arttırarak yaptıklarını göstermişlerdir (159).

2.16.11.2.Farmakokinetik

Kromonlar, lipofilik membranlarda çözünmezler; bu nedenle kan-beyin bariyeri gibi biyolojik membranlardan geçemezler. Kromonların oral uygulama sonrası gastrointestinal kanaldan oldukça zayıf olan emiliminin sebebi de budur. Oral uygulanan dozun sadece % 1'i dolaşımda saptanırken, 24 saat sonra % 0,4'ü idrarda ve % 83'ü dışkıda görülmüştür.

İntravenöz uygulama sonrası, dolaşımda % 63-76 oranında plazma proteinlerine bağlı halde bulunur. İntravenöz uygulama sonrası yarılanma ömrü 13,5 dakikadır; 1 saat sonra dolaşımdan tamamen temizlenir.

İnhalasyonla uygulamada, inhale edilen dozun sadece % 10'u akciğerlere ulaşır. Geriye kalan % 90'lık kısım, ağızda ve orofarinkste kalır; daha sonra yutulur. Akciğerlere ulaşan ilaç dozunun % 97'si hızla temizlenir. İlacın maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 0,6 saattir. Diğer % 3'lük kısmın daha yavaş temizlenmesiyle birlikte plazma yarılanma ömrü 1,5 saate ulaşır. Uygulama yolu fark etmeksizin (inhalasyon, subkutan veya intravenöz) safra ve idrar yoluyla atılır (160).

Kromolin sodyuma bağlı yan etki gelişimi nadirdir. Yan etkiler hafif ve tolere edilebilirdir. En sık görülen yan etki; inhaler formda bulunan pudranın neden olduğu lokal irritasyondur. Hastalar inhalasyon sonrası ağızda kuruluk, hırıltı, gıcık tarzında öksürük ve kısa süreli bronspazm tarif etmektedirler (159). Birkaç haftalık kullanımdan sonra nazal konjesyon geliştiği bildirilmiştir. Daha nadir görülen yan etkiler; bulantı, kusma, yüzde kızarıklık, ürtiker, miyozit ve gastroenterittir (160). Kromolin sodyumun uzun süreli klinik çalışmaları sonucunda; akciğerlerde radyografik değişiklikler, renal, hepatik veya hematolojik anomali saptanmamıştır (159).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi, Moleküler Tıp, Patoloji ve Biyokimya Anabilim Dalları tarafından Aralık 2009-Mart 2011 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Uygulama Enstitüsünde yapıldı. Çalışma öncesinde, İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (İ.Ü. HADYEK), 23 Temmuz 2009 tarihli oturumunda onay alındı (Ek-1). Çalışma için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi kapsamında destek sağlanmıştır (BAP No: 4429).

3.1.Deney Hayvanları

Çalışmada Deneysel Tıp Araştırma Uygulama Enstitüsü laboratuvarlarında üretilen, ortalama ağırlıkları 200-250 gram olan, 24 adet dişi Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele ve eşit sayıda (n:8) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Sıçanlar, intestinal floralarının stabilizasyonu için, deneyden önceki 7 gün tel kafeslerde, 12 saat gece 12 saat gündüz sirkadiyan ritimde, ortam sıcaklığı 24-26 °C ve nem oranı % 50-60 olacak şekilde tutuldu. Sıçanların beslenmesinde, standart ticari pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Tüm sıçanların bakımları, Tıbbi Araştırmalar Ulusal Derneği tarafından biçimlendirilen '*Deney Hayvanlarının Bakım Prensipleri*' ne ve Laboratuvar Hayvanı Kaynakları Enstitüsü tarafından yeniden düzenlenen '*Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı için Kılavuz*' una uygun olarak yapılmıştır.

3.2.Anestezi

Çalışma öncesinde sıçanlar 12 saat süreyle aç bırakıldı. Bu süre içinde su içmelerine izin verildi. Anestezi amacıyla intraperitoneal yoldan 50 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar®, Parke-Dawis, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine hydrochloride (Rompun®, Bayer AG, Leverkusen, Almanya) uygulandı (Resim 3.1). Bu dozun 1/3'ü gerektiğinde intramuskuler olarak tekrarlandı. Cerrahi girişim, enjeksiyonlar ve kan alınması anestezi altında yapıldı. Anestezi süresince denekler, solunum desteğine ihtiyaç duymadan, oda havasında izlendiler. Deney sırasında gelişebilecek hipotermiyi önlemek amacıyla, cerrahi girişim ısıtıcı lamba altında yapıldı.

3.3.Cerrahi Prosedür

3.3.1.Femoral Ven Kateterizasyonu

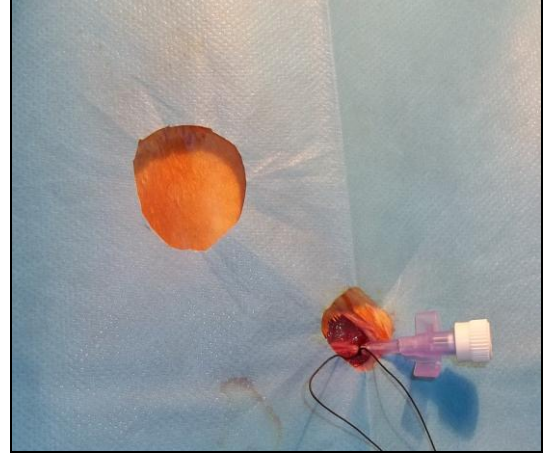
Tüm gruplara, operasyona başlanmadan önce sol femoral ven kateterizasyonu yapıldı. Femoral bölge traş edildikten sonra povidon iyot ile boyandı. Kateterizasyon için 26 gauge (0,5x19 mm) intravenöz kanül (Neoflon, Helsinborg, Sweeden) kullanıldı (Resim 3.2). Operasyon boyunca buradan % 0,9'luk izotonik sodyum klorür (NaCl) solüsyonu ile sıvı replasmanına devam edildi. Tedavi grubunda kromolin sodyum (Allergocrom® flakon, Ursapharm, Biem, Ankara, Türkiye) uygulaması da femoral kateter yoluyla intravenöz olarak gerçekleştirildi.

3.3.2.Operasyon

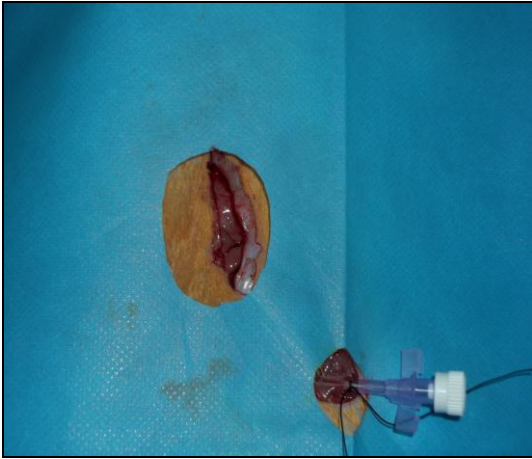
Tüm sıçanlara bakteriyel translokasyonu önlemek amacıyla laparotomi öncesi femoral kateterden 25 mg/kg sefazolin (İespor® flakon, İ.E. Ulagay, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Karın cildi traş edildikten sonra povidon iyot ile temizlendi ve örtüldü. Orta hat kesisi ile batına girildi (Resim 3.3). Barsaklar, ıslak steril gazlı bez yardımıyla batın dışına alınarak sola yatırıldı ve abdominal aortaya ulaşıldı (Resim 3.4). Kontrol grubu dışındaki deneklerde, SMA bulunarak aortadan çıktığı yerden atravmatik mikrovasküler klemp yardımıyla klempe edildi (Resim 3.5). Klempaj öncesi 200 Ü/kg dozunda heparin (Nevparin® flakon, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş. İstanbul, Türkiye), femoral kateterden intravenöz olarak verildi. İntestinal iskemi, arter pulsasyonunun kaybolması ve barsak renginde soluklaşma gözlenmesiyle doğrulandı (Resim 3.6). Isı ve sıvı kaybını en aza indirmek için barsaklar batın içine yerleştirilerek laparotomi kesisi 4/0 atravmatik ipek sütürle kapatıldı (Resim 3.7). 45 dk. süren iskemi döneminin sonunda sütürler alınarak batına girildi ve SMA'daki klemp kaldırılarak reperfüzyon süreci başlatıldı. Reperfüzyonun gerçekleştiği, solukluğun kaybolarak barsakların daha pembe bir renk alması ve arter pulsasyonunun tekrar görülmesi ile doğrulandı (Resim 3.8). Barsaklar tekrar batın içine yerleştirildi ve insizyon tekrar kapatıldı. Reperfüzyon dönemi için 90 dk. süreyle beklendi. Reperfüzyon süresi tamamlandığında batın tekrar açılarak biyokimyasal analizler için vena kava inferiordan kan alındı. Ardından median sternotomi yapılarak sıçanların göğüs boşluğu açıldı. Tüm sıçanlar doku ve kan örnekleme sonrası asendan aorta yapılan kesi nedeniyle oluşan hemoraji ile kurban edildi. Çalışma sırasında mortalite saptanmadı.



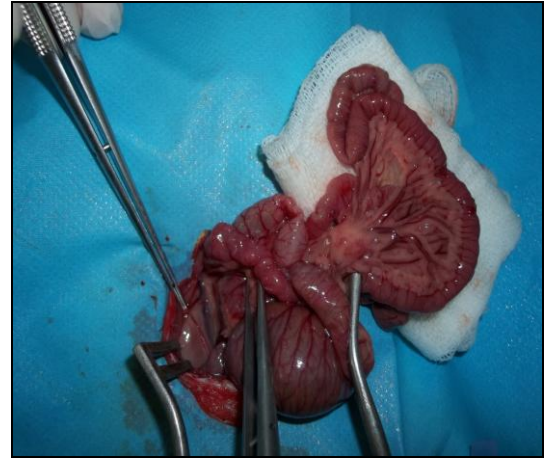
Resim 3-1: İntraperitoneal anestezi uygulaması.



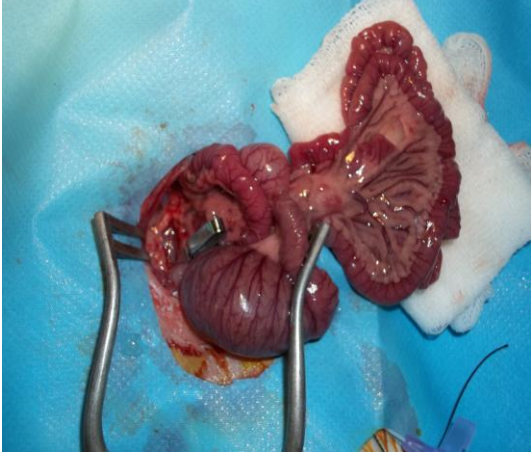
Resim 3-2: Femoral ven kateterizasyonu.



Resim 3-3: Orta hat laparotomi insizyonu.



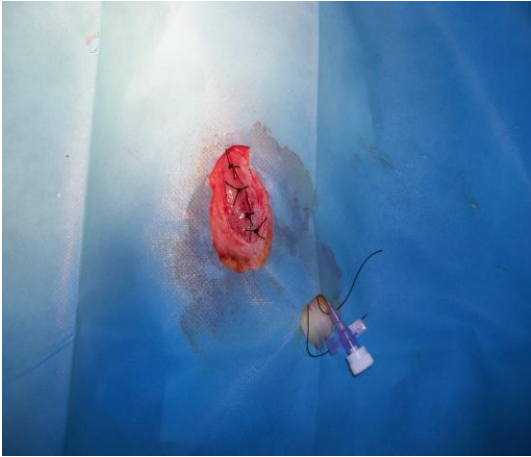
Resim 3-4: Abdominal aort ve SMA preparasyonu.



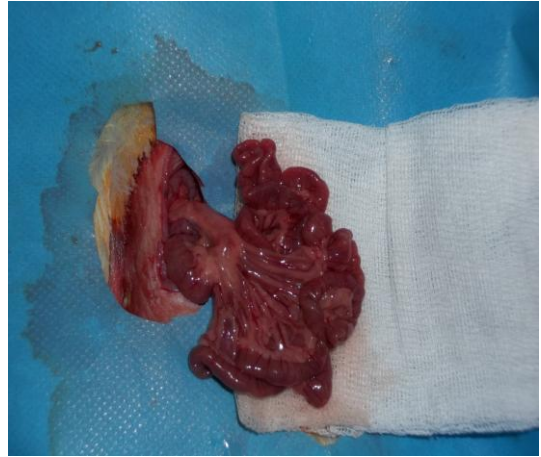
Resim 3-5: SMA klempajı.



Resim 3-6: Barsak renginde soluklaşma.



Resim 3-7: Batın insizyonunun kapatılması.



Resim 3-8: Barsakların normal rengine dönmesi.

3.4.Deney Grupları

Denekler rastgele seçilerek ve her grupta eşit sayıda (n:8) denek olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Birinci grup '*Kontrol grubu*' olarak belirlendi. Bu gruptaki deneklere laparotomi yapıldı. SMA bulunup prepare edildi. İskemi ve reperfüzyon girişimleri yapılmadan sadece cerrahi stres uygulanarak batın kapatıldı. Sakrifikasyon öncesi, diğer tüm deneklerle eşit olarak, iskemi ve reperfüzyon süreçlerinin toplamı olan 135 dk. süreyle beklendi.

İkinci grup '*İR grubu*' olarak belirlendi. Bu gruptaki deneklere laparotomi ve SMA klempajı yapıldı. Batın kapatılarak 45 dk. iskemi süreci için beklendi. Ardından batın açılıp SMA'daki klemp kaldırıldı ve batın tekrar kapatılarak 90 dk. reperfüzyon süreci için beklendi. İskemi döneminin sonuna doğru, klemp kaldırılmadan 5 dakika önce, femoral kateterden hesaplanan kromolin sodyum dozu ile eşit hacimde olacak şekilde % 0,9'luk NaCl solüsyonu verildi.

Üçüncü grup '*İR ve Tedavi (İR+KS) grubu*' olarak belirlendi. Bu gruptaki deneklere laparotomi ve SMA klempajı yapıldı. Batın kapatılarak 45 dk. iskemi süreci için beklendi. Ardından batın açılıp SMA'daki klemp kaldırıldı ve batın tekrar kapatılarak 90 dk. reperfüzyon için beklendi. Kromolin sodyum, SMA'daki klemp kaldırılmadan 5 dakika önce femoral vendeki kateter yoluyla intravenöz olarak verildi. Kromolin sodyum 50 mg/kg dozunda uygulandı ve bu doz için uygulanacak hacim yaklaşık 0,6 ml olarak hesaplandı.

3.5.Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

Kontrol grubunda, diğer gruplarla eşit süreyi sağlayacak şekilde yapılan izlem; diğer iki grupta ise reperfüzyon süresi sona erdikten sonra, vena kava inferiordan 5 ml kan alındı. Biyokimyasal değerlendirmeler için 4000 devirde 5 dk. süreyle santrifüj edilerek plazma ayrıldı. Otoanalizörde (COBAS INTEGRA 800®, Roche Diagnostics GmbH, Germany) çalışılacak olan parametreler için plazma ayrıldıktan sonra geri kalan örnekler ependorf tüplerine konularak ELİSA çalışmalarının yapılacağı güne kadar -80 °C de saklandı.

İntestinal doku örnekleme için; terminal ileumun yaklaşık 5 cm proksimalinden, 2 cm uzunluğunda intestinal segment çıkarıldı. Çıkarılan materyaldeki fekal içerik % 0,9'luk NaCl solüsyonu ile temizlendi. Akciğer doku örnekleme için median sternotomi sonrası sağ akciğer orta lobu çıkarıldı. Kardiyak doku örnekleme için kalp bütün olarak çıkarıldı. Histopatolojik inceleme için alınan tüm örnekler % 10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde tespit edilerek İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

3.6.Değerlendirilecek Parametreler

3.6.1.Biyokimyasal Parametreler

Sıçanlardan alınan kanlar, 4000 devirde 5 dk. süre ile santrifüj edildikten sonra ayrılan plazma kuru tüplere alındı. İntestinal hasar belirteci olarak CK ve LDH; İR hasarının uzak organ etkilerini değerlendirmek amacıyla karaciğer hasarına yönelik olarak ALT ve AST; böbrek hasarına yönelik olarak BUN ve kreatinin düzeyleri, İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi Acil Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan otoanalizörde (COBAS INTEGRA 800®, Roche Diagnostics GmbH, Germany) ölçüldü. AST, ALT, CPK ve LDH değerleri İU/L; BUN ve kreatinin değerleri mg/dl olarak birimlendirildi.

3.6.2.ELİSA Ölçümleri

3.6.2.1.Plazma IL- 1 β düzeyi tayini

Plazma IL-1 β düzeyleri '*İnvitrogen Rat IL-1 β kit; lot no: 624778E*' ile solid faz sandviç ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Tabak içindeki kuyucuklar IL-1 β için spesifik antikorlar ile kaplandı. Standardlar, kontroller ve örnekler kuyucuklara eklendikten sonra üzerlerine biotinlenmiş ikinci bir antikor eklendi. Birinci inkübasyon sırasında IL-1 β antijenleri, immobilize antikorlara ve biotinlenmiş antikorlara bağlandı. Ortamdaki fazla antikorların yıkama ile uzaklaştırılmalarından sonra streptavidin-peroksidaz enzimi eklendi. İkinci inkübasyon ve yıkama sonrasında bağlanmayan enzimler ortamdan uzaklaştırıldı. Üzerlerine enzime bağlanarak renk oluşturan substrat solüsyonu eklendi. Sonuçlar standartlardan oluşturulan konsantrasyon-absorbans eğrisinden bulundu ve pg/ml olarak birimlendirildi.

3.6.2.2.Plazma TNF- α düzeyi tayini

Plazma TNF- α düzeyleri '*İnvitrogen Rat TNF- α kit; lot no: 652337A*' ile solid faz sandviç ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Tabak içindeki kuyucuklar TNF- α için özgül antikorlar ile kaplandı. Standardlar, kontroller ve örnekler kuyucuklara eklendikten sonra üzerlerine biotinlenmiş ikinci bir antikor eklendi. Birinci inkübasyon sırasında TNF- α antijenleri, immobilize antikorlara ve biyotinlenmiş antikorlara bağlandı. Fazla antikorların yıkama ile uzaklaştırılmalarından sonra streptavidin-peroksidaz enzimi eklendi. İkinci inkübasyon ve yıkama sonrasında bağlanmayan enzimler ortamdan uzaklaştırıldı. Üzerlerine enzime bağlanarak renk oluşturan substrat solüsyonu eklendi. Sonuçlar standartlardan oluşturulan konsantrasyon-absorbans eğrisinden bulundu ve pg/ml olarak birimlendirildi.

3.6.2.3. Plazma α -GST düzeyi tayini

Plazma α -GST düzeyleri '*USCN Life Science Inc. Rat α -GST 1 kit; lot no: E0609RA*' ile solid faz sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. Tabak içindeki kuyucuklar α -GST için özgül antikorlar ile kaplandı. Standardlar, kontroller ve örnekler kuyucuklara eklendikten sonra üzerlerine biotinlenmiş ikinci bir antikor eklendi. Birinci inkübasyon sırasında α -GST antijenleri, immobilize antikorlara ve biyotinlenmiş antikorlara bağlandı. Fazla antikorların yıkama ile uzaklaştırılmalarından sonra tetrametilbenzidin (TMB) enzimi eklendi. İkinci inkübasyon ve yıkama sonrasında bağlanmayan enzimler ortamdan uzaklaştırıldı. Üzerlerine enzime bağlanarak renk oluşturan sülfirik asit solüsyonu eklendi. Sonuçlar standartlardan oluşturulan konsantrasyon-absorbans eğrisinden bulundu ve ng/ml olarak birimlendirildi.

3.6.2.4. Plazma H-FABP düzeyi tayini

Plazma H-FABP düzeyleri '*Hycult Biotechnology b.v. Rat/Mouse H-FABP kit; lot no: HK403*' ile solid faz sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. Tabak içindeki kuyucuklar H-FABP için özgül antikorlar ile kaplandı. Standardlar, kontroller ve örnekler kuyucuklara eklendikten sonra üzerlerine peroksidaz ile bağlanmış halde bulunan ikinci bir antikor eklendi. Birinci inkübasyon sırasında H-FABP antijenleri, immobilize antikorlara ve peroksidaz ile birleşmiş haldeki antikorlara bağlandı. Fazla antikorların yıkama ile uzaklaştırılmalarından sonra TMB enzimi eklendi. İkinci inkübasyon ve yıkama sonrasında bağlanmayan enzimler ortamdan uzaklaştırıldı. Üzerlerine enzime bağlanarak renk oluşturan sitrik asit solüsyonu eklendi. Sonuçlar standartlardan oluşturulan konsantrasyon-absorbans eğrisinden bulundu ve pg/ml olarak birimlendirildi.

3.6.3. Histopatolojik Değerlendirme

Tüm preparatlar aynı patoloji uzmanı tarafından incelendi. Histopatolojik değerlendirme esnasında bakılan preparatın hangi gruba ait olduğu patolog tarafından bilinmemekteydi. Her doku için en az iki kesit incelendi.

3.6.3.1. İntestinal dokudan alınan örneklerin değerlendirilmesi

İleumdan alınan doku örnekleri ayrı ayrı formalin solüsyonunda tespit edildi. Doku örnekleri, 0,5 cm boyutlarında parçalara bölünerek parafine gömüldü ve 3-4 μ m kalınlığında kesitler hazırlandı. Doku örnekleri Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Çalışmamızda intestinal hasarın değerlendirilmesi için Chui ve arkadaşları tarafından tanımlanan histopatolojik sınıflama basit, sade ve kolay kullanılabilir olması nedeniyle tercih edildi (117) (Tablo 3.1).

Tablo 3-1: Chiu hasar skorlaması (117 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Evre 0	Normal mukoza
Evre 1	Genellikle kapiller konjesyonla birlikte ve vilusların apeksinde subepitelyal Guenhagen bosluklarının olusturulması
Evre 2	Subepitelyal alanın genisleme ve epitelin Lamina Propria'dan hafif derece ayrılması
Evre 3	Villusların üst kısımlarında yaygın epitelyal ayrılma
Evre 4	Lamina Propria ve villuslarda dökülme, kapiller dilatasyon, Lamina Propria'da artmış selülarite
Evre 5	Lamina Propria'da sindirilme ve bütünlüğünde bozulma, kanama ve Ülserasyon

3.6.3.2. Akciğer dokusundan alınan örneklerin değerlendirilmesi

Akciğerlerden alınan doku örnekleri ayrı ayrı formalin solüsyonunda tespit edilip parafine gömüldü. 3-4 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler HE ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Akciğer hasarı; kesitlerde saptanan alveoler konjesyon, intraalveolar hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna göre öncelikle normal ve hasarlı olarak ayrıldı; ardından Tablo 3.2'de görülen çizelgeye uygun şekilde semikantitatif olarak skorlandı (161).

Tablo 3-2: Akciğer hasar skorlaması (161 numaralı kaynaktan alınmıştır).

0	Normal akciğer histolojisi
1	Fokal, hafif inflamasyon ve ödem
2	Multifokal, orta dereceli inflamasyon ve ödem
3	Multifokal, ağır inflamasyon ve ödem

3.6.3.3.Kalp dokusundan alınan örneklerin değerlendirilmesi

Çalışma sonunda kalp total olarak eksize edildi. Kalp odacıkları içinde kalan kan Ringer laktat solüsyonu ile temizlendi. Kalbin apeksinden tabanına doğru, atriyum boyunca uzanan bir kesi yapılarak kalp açıldı ve formalin solüsyonunda tespit edildi. Dokular 0,5 cm boyutlarında parçalara bölünerek parafine gömüldü. 3-4 µm kalınlığında, atriyovenriküler oluğa paralel olacak şekilde seri kesitler alındı. Kesitler HE ile boyandı. Kesitler ışık mikroskobunda myokardiyal nötrofil infiltrasyonu ve yaygınlığı, interstisyel ödem, nekroz ve vakuoler dejenerasyon varlığına göre değerlendirildi.

3.6.3.4.Mast hücrelerinin değerlendirilmesi

Her bir denekten alınan ileum, akciğer ve kalp doku örnekleri standart işlemlerden geçirilerek 3-4 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler mast hücrelerine özgü boyalar olan giemsa ve mast hücrelerinin degranülasyonunu gösteren toluidin blue ile boyandı. Kesitler ışık mikroskobunda değerlendirildi. Değerlendirme sırasında öncelikle küçük büyütmede yoğun olarak boyanan alanlar belirlendi. Mast hücreleri açısından yoğun olarak boyanan bu alanlar genel olarak ileum kesitlerinde villuslarda mukozal ve submukozal alanlar; akciğer kesitlerinde perivasküler alanlar ve plevra komşuluğu; kalp kesitlerinde perivasküler alanlardı. Ardından bu alanlarda (x400 büyütme), on adet büyük büyütme alanı (10x400) sayılarak örnekteki toplam mast hücre sayısı kaydedildi.

3.6.4.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizin yapılmasında bilgisayar programı olarak SPSS (SPSS Inc.; Chicago, IL; USA) kullanıldı. Veriler '*ortalama ± standart sapma*' ve/veya *median (min-max)* olarak sunuldu. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine, Shapiro-Wilk Normallik testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren degiskenler için gruplar arası farkın olup olmadığına Tek Yönlü Varyans Analizi ile bakıldı. Fark çıkan gruplarda çoklu karşılaştırmalar, homojen varyans gösteren gruplar için Tukey testi ile; homojen varyans göstermeyen gruplar için Tamhane testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen degiskenler için gruplar arasındaki anlamlı farkların belirlenmesinde Kruskal-Wallis testi, iki grup arasındaki farkın belirlenmesinde de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri için $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Biyokimyasal Bulgular

Deney gruplarının AST, ALT, LDH, CPK, BUN ve kreatinin değerleri sırasıyla Tablo 4.1, 4.2 ve 4.3'te; bu değerlerin gruplara göre ortalama ve standart sapmaları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Kontrol grubunun biyokimyasal değerlendirme sonuçları.

	AST (İU/ L)	ALT (İU/ L)	LDH (İU/ L)	CPK (İU/ L)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
1	258	77	1540	1450	19	0,4
2	155	37	1711	1107	13	0,3
3	304	59	5298	2661	11	0,3
4	141	52	1538	967	14	0,3
5	157	47	1987	1128	12	0,4
6	127	45	1637	965	13	0,3
7	209	92	2263	1090	14	0,2
8	152	39	1824	1229	17	0,3

Tablo 4-2: İR grubunun biyokimyasal değerlendirme sonuçları.

	AST (İU/ L)	ALT (İU/ L)	LDH (İU/ L)	CPK (İU/ L)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
1	579	249	6281	1815	22	0,4
2	313	458	5181	1388	21	0,7
3	297	122	3177	1727	22	0,4
4	457	191	6007	2400	21	0,7
5	652	405	5174	1735	23	0,6
6	342	227	3325	1126	21	0,5
7	330	232	3328	1043	25	0,5
8	491	140	5447	2666	22	0,4

Tablo 4-3: İR+KS grubunun biyokimyasal değerlendirme sonuçları.

	AST (İU/ L)	ALT (İU/ L)	LDH (İU/ L)	CPK (İU/ L)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
1	441	93	4888	1332	21	0,5
2	223	72	3849	1426	21	0,5
3	231	69	4597	2025	19	0,5
4	378	162	4336	1896	23	0,6
5	299	105	2055	1718	19	0,5
6	237	111	1703	1360	23	0,7
7	429	146	3451	1546	18	0,7
8	460	238	4984	2002	22	0,4

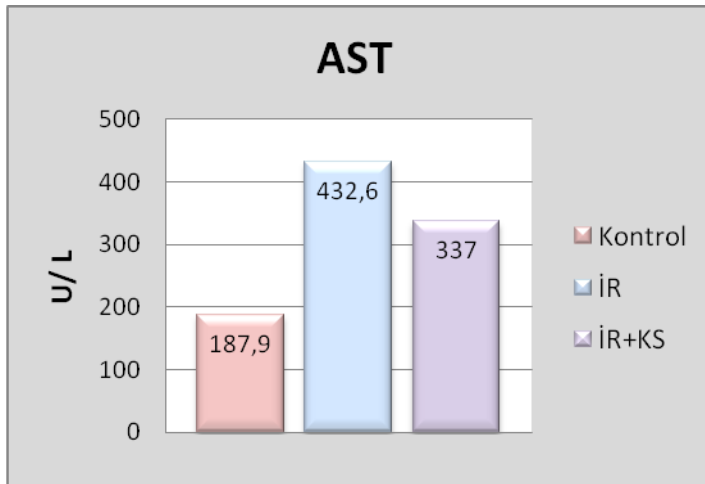
Tablo 4-4: Gruplara göre biyokimyasal değerlerin ortalama ve standart sapmaları.

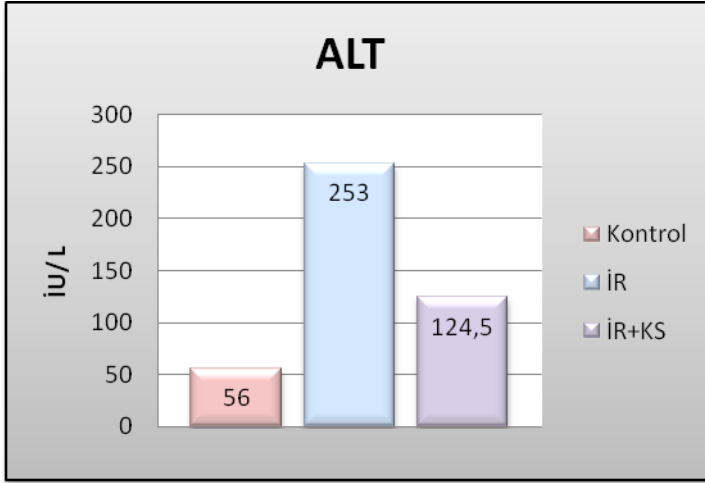
	AST (İU/ L)	ALT (İU/ L)	LDH (İU/ L)	CPK (İU/ L)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
Kontrol grubu	187,9 ± 63,3	56 ± 19,3	2224,7 ± 1,3	1324,6 ± 561,7	14 ± 2,64	0,3 ± 0,06
İR grubu	432,6± 133,6 ^a	253 ± 119,5 ^a	4740 ± 1,27	1737 ± 571	22 ± 1,35 ^a	0,5 ± 0,12 ^a
İR+KS grubu	337 ± 101	124,5 ± 56 ^b	3732 ± 1,26	1663 ± 286,4	20 ± 1,9 ^b	0,5 ± 0,1 ^b

^a p<0,05 İR grubunun kontrol grubundan farkını gösterir.

^b p<0,05 İR+KS grubunun kontrol grubundan farkını gösterir.

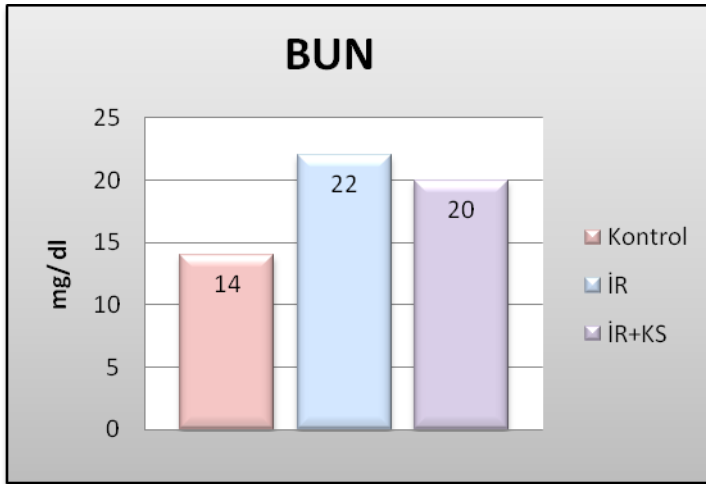
İR grubundan elde edilen AST ve ALT değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). İR+KS grubunda ALT değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,05$); her iki grup arasında AST değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). İR+KS grubunun AST ve ALT değerleri, sayısal olarak İR grubundan düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.4, Şekil 4.1, Şekil 4.2).

**Şekil 4-1:** Gruplar arası AST değerlerinin grafiksel analizi.

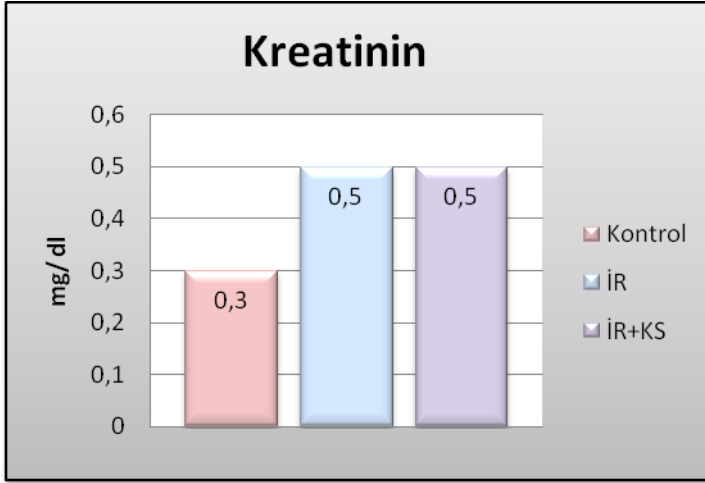


Şekil 4-2: Gruplar arası ALT değerlerinin grafiksel analizi.

İR ve İR+KS gruplarından elde edilen BUN ve kreatinin değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p < 0,05$); İR ve İR+KS grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.4, Şekil 4.3, Şekil 4.4).

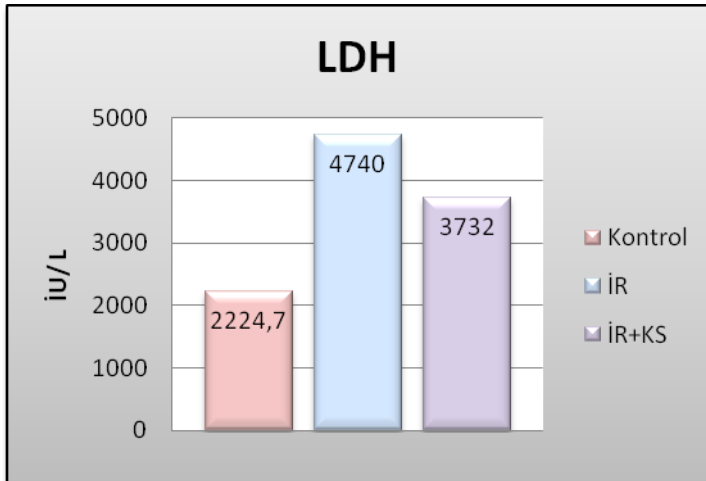


Şekil 4-3: Gruplar arası BUN değerlerinin grafiksel analizi.

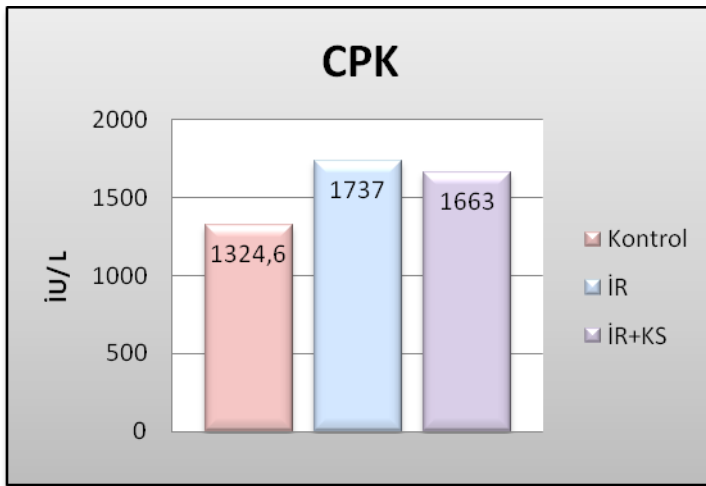


Şekil 4-4: Gruplar arası Kreatinin değerlerinin grafiksel analizi.

LDH ve CPK değerleri karşılaştırıldığında, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6).



Şekil 4-5: Gruplar arası LDH değerlerinin grafiksel analizi.



Şekil 4-6: Gruplar arası CK değerlerinin grafiksel analizi.

4.2.ELİSA Yöntemiyle Elde Edilen Bulgular

ELİSA yöntemiyle elde edilen TNF- α , IL-1 β , α -GST ve FABP değerlerinin gruplara göre dağılımı sırasıyla Tablo 4.5, Tablo 4.6 ve Tablo 4.7’de; bu değerlerin ortalama ve standart sapmaları Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4-5: Kontrol grubunun TNF- α , IL-1 β , α -GST ve FABP değerleri.

	TNF- α (pg/ml)	IL- 1 β (pg/ml)	α - GST (ng/ml)	FABP (pg/ml)
1	5,6	114,8	2,2	12500
2	2,6	113	2,1	12500
3	4,7	73,1	3,2	12879
4	2,1	67,8	2,7	13067
5	4,6	81,1	3,1	12752
6	3,2	118,3	2,9	12853
7	3,3	66,6	3,0	12940
8	3,9	55,7	3,5	12791

Tablo 4-6: İR grubunun TNF- α , IL-1 β , α -GST ve FABP değerleri.

	TNF- α (pg/ml)	IL- 1 β (pg/ml)	α - GST (ng/ml)	FABP (pg/ml)
1	8,5	334,7	5,4	12603
2	7,6	729	7,9	12635
3	9,6	515,2	8,5	12500
4	15	474,5	6,2	12032
5	8,5	576,3	6,8	12415
6	7,0	360,1	9,9	12361
7	9,1	568,7	5,2	13012
8	7,2	622,1	5,5	12500

Tablo 4-7: İR+KS grubunun TNF- α , IL-1 β , α -GST ve FABP değerleri.

	TNF- α (pg/ml)	IL- 1β (pg/ml)	α- GST (ng/ml)	FABP (pg/ml)
1	6,9	194,9	6,6	12435
2	5,4	194,9	4,5	12435
3	6,3	245,7	8,2	11469
4	6,1	233	4,5	12435
5	6,9	271,1	7,8	12428
6	7,0	220,3	5,0	11148
7	6,4	245,7	6,6	12435
8	5,5	194,9	5,4	12442

Tablo 4-8: TNF- α , IL-1 β , α -GST ve FABP değerlerinin ortalama ve standart sapmalarının gruplara göre dağılımı.

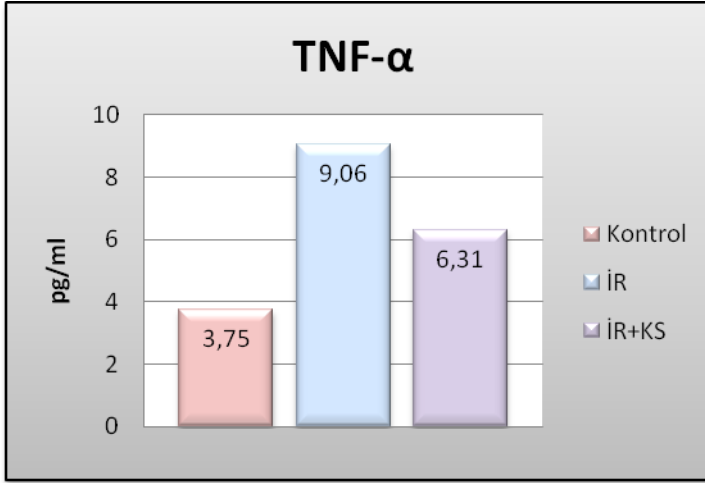
	Kontrol grubu	İR grubu	İR+KS
TNF- α (pg/ml)	3,75 $\pm$ 1,17	9,06 $\pm$ 2,56 ^a	6,31 $\pm$ 0,62 ^b
IL- 1β (pg/ml)	86,3 $\pm$ 25,1	522,5 $\pm$ 1,31 ^a	225 $\pm$ 28,7 ^b
α- GST (ng/ml)	2,37 $\pm$ 1,2	6,92 $\pm$ 1,69 ^c	6,07 $\pm$ 1,44 ^c
FABP (pg/ml)	12785 $\pm$ 200	12507 $\pm$ 276,7	12153 $\pm$ 528

^a p<0,05 İR grubunun diğer gruplardan farkını gösterir.^b p<0,05 İR+KS grubunun diğer gruplardan farkını gösterir.^c p<0,05 İR+KS grubunun kontrol grubundan farkını gösterir.

4.2.1. Tümör Nekroz Faktör- α

İR grubundan elde edilen TNF- α değerleri hem kontrol hem de İR+KS gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05).

İR+KS grubundan elde edilen TNF- α değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). İR+KS grubundan elde edilen TNF- α değerleri, İR grubuna göre düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p<0,05) (Tablo 4.8, Şekil 4.7).

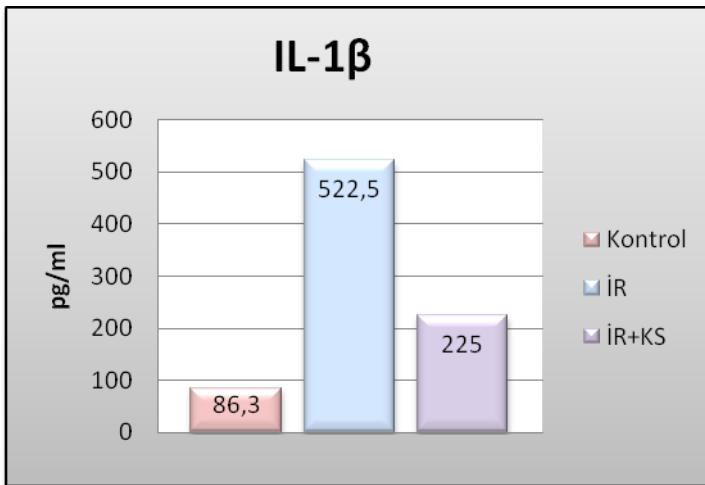


Şekil 4-7: Gruplar arası TNF- α değerlerinin grafiksel analizi.

4.2.2. Interlökin-1 β

İR grubundan elde edilen IL-1 β değerleri, hem kontrol hem de İR+KS gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).

İR+KS grubundan elde edilen IL-1 β değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). İR+KS grubundan elde edilen IL-1 β değerleri, İR grubuna göre düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,05$) (Tablo 4.8, Şekil 4.8).

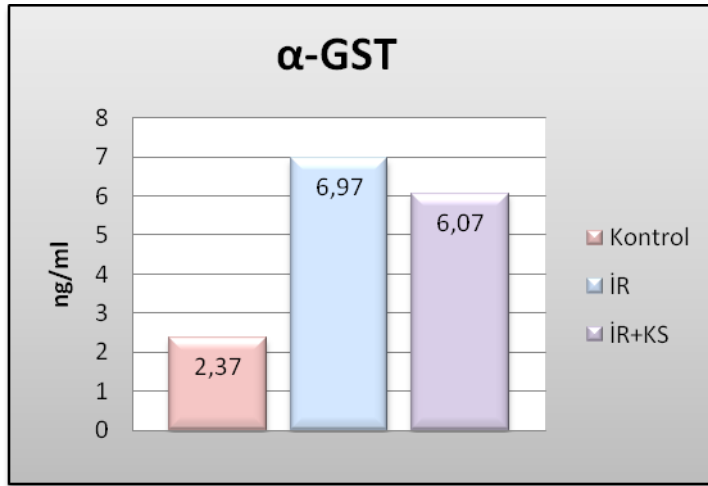


Şekil 4-8: Gruplar arası IL-1 β değerlerinin grafiksel analizi.

4.2.3. α -Glutasyon S-transferaz

İR grubundan elde edilen α -GST değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

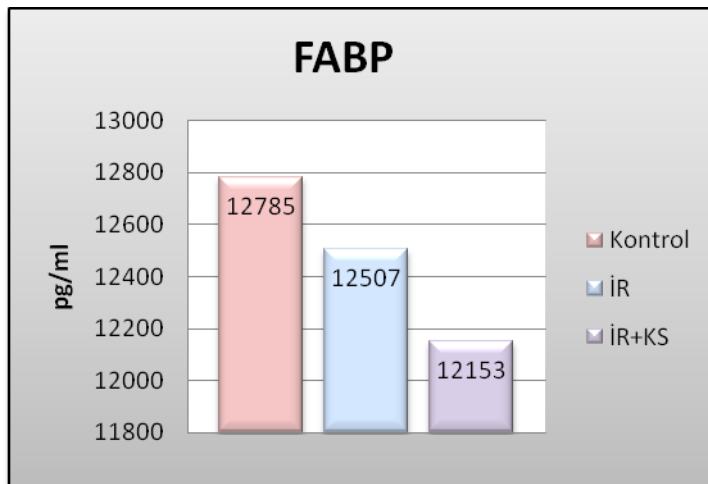
İR+KS grubundan elde edilen α -GST değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). İR+KS grubundan elde edilen α -GST değerleri, İR grubuna göre düşük bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.8, Şekil 4.9)



Şekil 4-9: Gruplar arası α -GST değerlerinin grafiksel analizi.

4.2.4. Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

Her üç gruptan elde edilen FABP değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.8, Şekil 4.10).

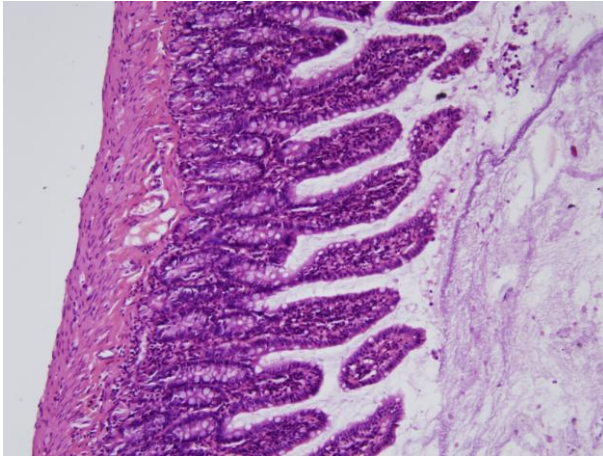


Şekil 4-10: Gruplar arası FABP değerlerinin grafiksel analizi.

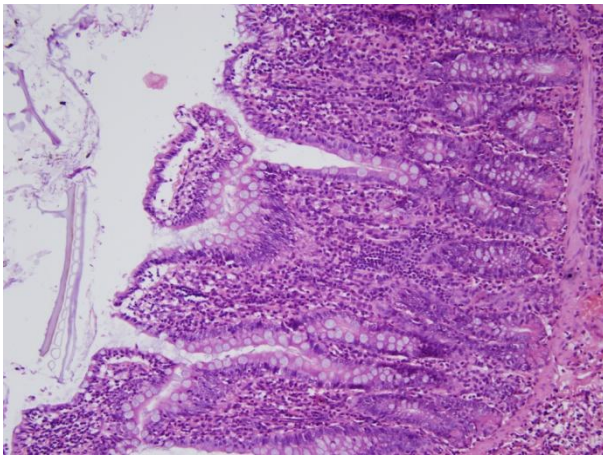
4.3.Histopatolojik Bulgular

4.3.1.İntestinal Doku Örneklerinin Değerlendirilmesi

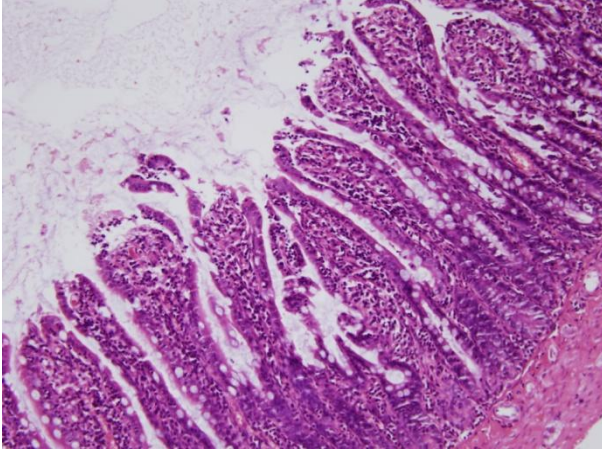
Histopatolojik incelemede, Chiu evreleme sistemine göre kontrol grubundaki deneklerin hiçbirinde iskemi bulguları görülmedi (Resim 4.1). Sadece bir denekte villuslarda kapiller konjesyon mevcuttu. İR+KS grubunda; dört denekte evre 1 (Resim 4.2), iki denekte evre 2 (Resim 4.3) ve iki denekte evre 3 (Resim 4.4) histopatolojik değişiklikler izlendi. İR grubundaki deneklerden üçünde evre 3 ve beşinde evre 4 (Resim 4.5) histopatolojik değişiklikler görüldü.



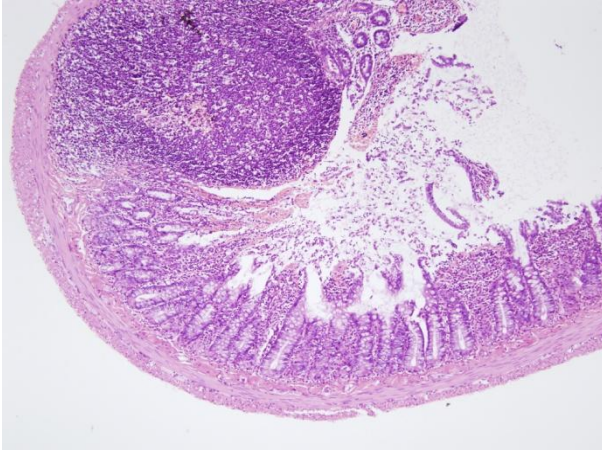
Resim 4-1: Normal görünümlü ince barsak mukozası. Villuslar normal görünümde olup lamina propria'da nonspesifik iltihabi infiltrasyon izlenmektedir (HE x200).



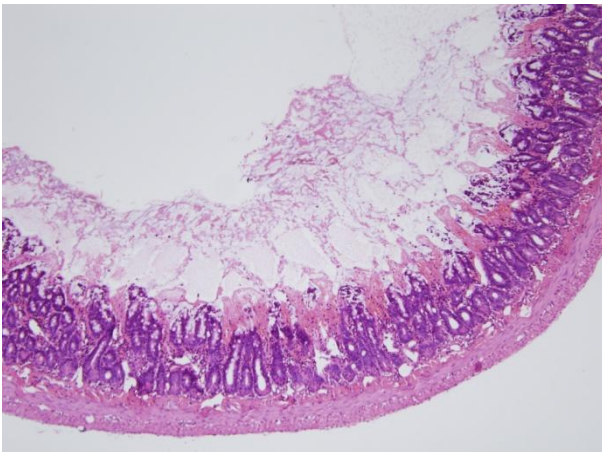
Resim 4-2: İnce barsak villusu ucunda yüzey epitelinin bazal membrandan ayrılarak oluşturduğu genişlemiş Gruenhagen boşluğu (Chiu-Evre 1) (HE x200).



Resim 4-3: İnce barsak villuslarında yüzeyde subepitelyal boşluklar ve bazı alanlarda epitelde kalkma (Chiu-Evre 2) (HE x200).



Resim 4-4: İnce barsak villuslarında belirgin epitelyal ayrışma ve seyrek çıplak villus (Chiu-Evre 3) (HE x100).



Resim 4-5: İnce barsak villus epitellerinde massif dökülme, yaygın çıplak villuslar ve açıkta kalan kapillerler (Chiu-Evre 4) (HE x100).

Histopatolojik evreleme sonuçlarının gruplara göre dağılımı Tablo 4.9’da; her grubun median (minimum-maksimum) değerleri Tablo 4.10’da görülmektedir.

Tablo 4-9: Chiu evreleme sistemine göre histopatolojik değişikliklerin gruplara göre dağılımı.

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Kontrol grubu	7	1	-	-	-	-
İR grubu	-	-	-	3	5	-
İR+KS grubu	-	4	2	2	-	-

Tablo 4-10: Gruplara göre Chiu skorlarının ortalama ve standart sapmaları.

	Kontrol grubu	İR grubu	İR+KS
Chiu Skoru	0 (0 – 1)	4 (3 – 4) ^a	1,5 (1 – 3) ^b

Değerler median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

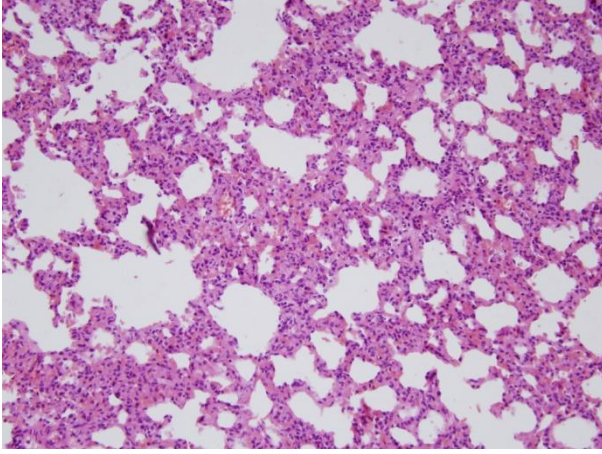
^a p<0,05 İR grubunun diğer gruplardan farkını gösterir.

^b p<0,05 İR+KS grubunun diğer gruplardan farkını gösterir.

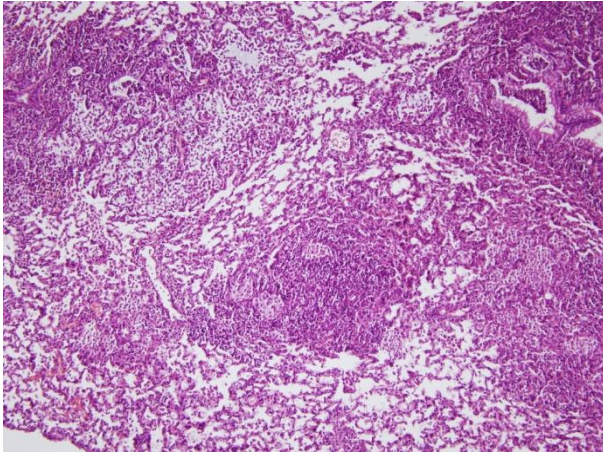
İR grubundaki deneklerin Chiu skorları diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). İR+KS grubundaki deneklerin Chiu skorları, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek (p<0,05); İR grubundan ise anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05) (Tablo 4.10).

4.3.2. Akciğer Doku Örneklerinin Değerlendirilmesi

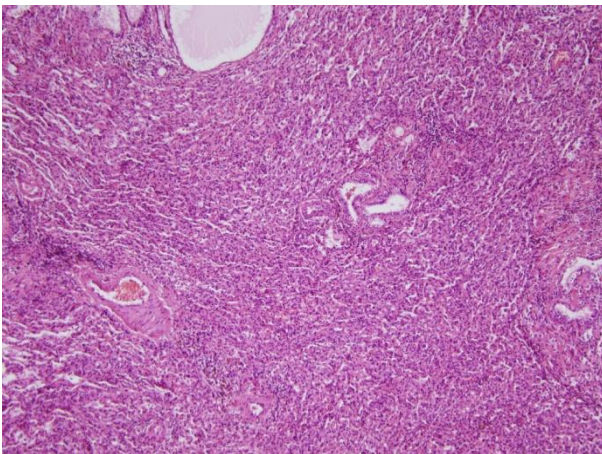
Histopatolojik incelemede alveoler konjesyon, intraalveoler hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna göre yapılan skora sonucunda, Kontrol grubundaki deneklerden altısında evre 0 ve ikisinde evre 1 (Resim 4.6) değişiklikler görüldü. İR grubunda, iki denek evre 2 (Resim 4.7) ve altı denek evre 3 (Resim 4.8) olarak değerlendirildi. İR+KS grubunda ise iki denekte evre 1 ve 6 denekte evre 2 değişiklikler görüldü.



Resim 4-6: Akciğer dokusunda hafif interstisyel inflamasyon ve ödem (Evre 1) (HE x200).



Resim 4-7: Akciğer dokusunda peribronşiyal, interlobular septumda perivasküler ve interalveoler septumlarda orta derecede inflamasyon (Evre 2) (HE x100).



Resim 4-8: Akciğerde tüm kompartmanlarda yoğun inflamasyon (Evre 3) (HE x100).

Akciğerlerden alınan doku örneklerinin histopatolojik evreleme sonuçlarının gruplara göre dağılımı Tablo 4.11’de; her grubun median (minimum-maksimum) değerleri Tablo 4.12’de izlenmektedir.

Tablo 4-11: Akciğer hasarı evrelerinin gruplara göre dağılımı.

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Kontrol grubu	6	2	-	-
İR grubu	-	-	2	6
İR+KS grubu	-	4	4	-

Tablo 4-12: Gruplara göre akciğer hasarı evrelerinin ortalama ve standart sapmaları.

	Kontrol grubu	İR grubu	İR+KS
Akciğer Skoru	0 (0 – 1)	3 (2 – 3) ^a	1,50 (1 – 2) ^b

Değerler median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

^a p<0,05 İR grubunun diğer gruplardan farkını gösterir.

^b p<0,05 İR+KS grubunun diğer gruplardan farkını gösterir.

İR grubundaki deneklerin Akciğer skorları diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). İR+KS grubundaki deneklerin Akciğer skorları, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek (p<0,05); İR grubundan ise anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05) (Tablo 4.12).

4.3.3.Kardiyak Doku Örneklerinin Değerlendirilmesi

Myokardiyal nötrofil infiltrasyonu ve yaygınlığı, interstisyel ödem, nekroz ve vakuoler dejenerasyon varlığına göre yapılan değerlendirme sonucunda; Kontrol grubunda normal kardiyak histoloji saptandı. İR grubunda; beş denekte inflamasyon (% 62), üç denekte ödem (% 37), beş denekte fokal nekroz (% 62) ve dört denekte vakuoler dejenerasyon (% 50) saptandı. İR+KS grubunda hiçbir denekte inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmazken, üç denekte ödem (% 37) görüldü. Kardiyak dokunun histopatolojik inceleme sonuçları karşılaştırıldığında, kromolin sodyum uygulanan grupta histopatolojik hasarın daha az olduğu görüldü.

4.3.4.Mast Hücrelerinin Değerlendirilmesi

İnce barsak, akciğer ve kardiyak doku örneklerinden alınan kesitler öncelikle ışık mikroskopunda değerlendirildi ve mast hücrelerine özgül boyalarla yoğun olarak boyanan alanlar belirlendi. Bu alanlar genel olarak ileum kesitlerinde villuslarda mukozal ve submukozal alanlar (Resim 4.9); akciğer kesitlerinde perivasküler alanlar ve plevra komşuluğu (Resim 4.10); kalp kesitlerinde perivasküler alanlardı (Resim 4.11). Ardından bu alanlarda 10xBBA sayılarak örnekteki toplam mast hücre sayısı kaydedildi. 10xBBA’da saptanan mast hücre sayılarının gruplara göre dağılımı sırasıyla Tablo 4.13, Tablo 4.14 ve Tablo 4.15’te; mast hücre sayılarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.16’da gösterilmiştir.

Tablo 4-13: İnce barsak mukozasında 10xBBA’da saptanan mast hücre sayılarının gruplara göre dağılımı.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Kontrol grubu	7	11	13	14	16	16	8	15
İR grubu	53	105	120	98	145	141	76	77
İR+KS grubu	34	32	21	44	12	16	39	37

Tablo 4-14: Akciğer doku kesitlerinde 10xBBA’da saptanan mast hücre sayılarının gruplara göre dağılımı.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Kontrol grubu	12	23	42	17	48	43	28	16
İR grubu	86	53	52	52	52	142	48	82
İR+KS grubu	26	46	28	26	46	48	52	46

Tablo 4-15: Kardiyak doku kesitlerinde 10xBBA’da saptanan mast hücre sayılarının gruplara göre dağılımı.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Kontrol grubu	5	11	13	14	5	9	8	11
İR grubu	12	15	39	29	39	16	22	22
İR+KS grubu	16	14	18	16	13	16	14	15

Tablo 4-16: İnce barsak, akciğer ve kardiyak doku kesitlerinde 10xBBA’da saptanan mast hücre sayılarının gruplara göre ortalama ve standart sapmaları.

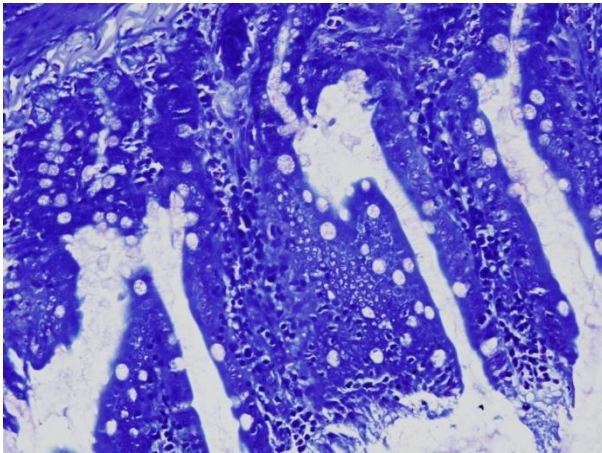
	Kontrol grubu	İR grubu	İR+KS grubu
İnce Barsak	13,5 (7 – 16)	101,5 (53 – 145) ^a	33 (12 – 82)
Akciğer	25,5 (12 – 48)	52,5 (48 – 142) ^a	46 (26 – 52)
Kalp	10 (5 – 14)	22 (12 – 39) ^b	15,5 (13 – 18)

Değerler median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

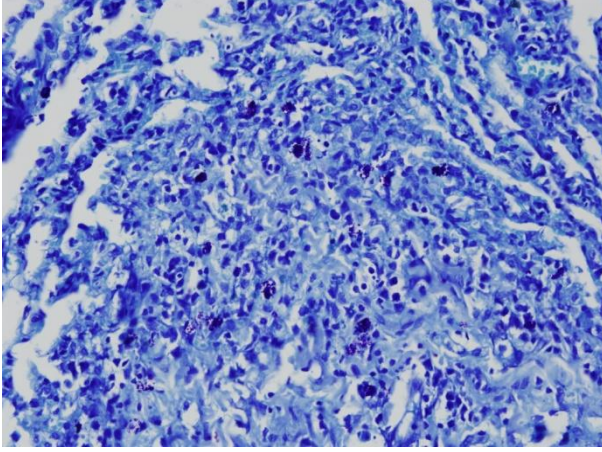
^a $p<0,05$ İR grubunun diğer gruplardan farkını gösterir.

^b $p<0,05$ İR grubunun kontrol grubundan farkını gösterir.

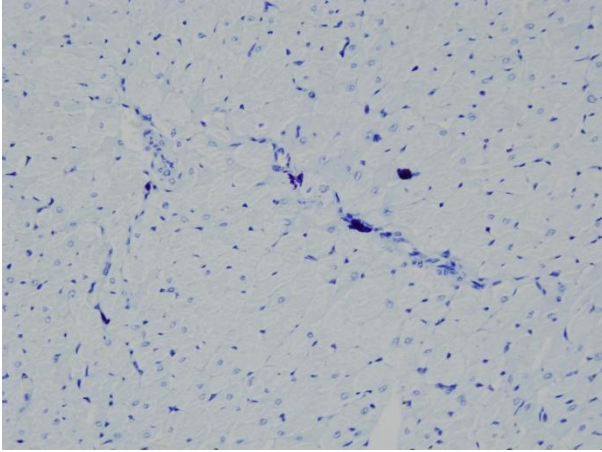
İR grubunda; ince barsak ve akciğer kesitlerinde 10xBBA’da saptanan mast hücre sayısı, diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). İR grubunda; kalp kesitlerinde saptanan mast hücre sayısı, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,05$); İR+KS grubuyla karşılaştırıldığında mast hücre sayısı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0,05$). Kontrol ve İR+KS grupları karşılaştırıldığında, her üç dokudan alınan kesitlerde saptanan mast hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.16).



Resim 4-9: İnce barsakta lamina propriada granüler sitoplazmaları seçilebilen mast hücreleri (142/10xBBA) (Giemsa x400).



Resim 4-10: Akciğerde özellikle perivasküler alanlarda yoğunlaşan granüler stoplazmaları seçilebilen mast hücreleri (171/10xBBA) (Giemsa x400).



Resim 4-11: Kalp dokusunda perivasküler mast hücreleri (39/10xBBA) (Toluidin mavisi x400).

5.TARTIŞMA

İskemi, *‘dokuya giden kan akımının azalması veya kesilmesi’* durumudur. Reperfüzyon ise; azalmış veya kesilmiş kan akımının, dolayısıyla oksijenin, hipoksik dokuya tekrar sağlanmasıdır. Eğer hücre geri dönüşsüz olarak hasara uğramadıysa, hücresel fonksiyonlar geri kazanılır. Ancak; oksijenin iskemik ortama girmesi, bir dizi metabolik süreç sonucunda toksik oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (1). Bu nedenle reperfüzyon için *‘iki ucu keskin bir bıçak’* deyiimi kullanılabilir. Dolayısıyla reperfüzyon hasarı; *‘iskemi dönemini izleyen, kan akımının yeniden başlaması sırasında meydana gelen hasar’* olarak tanımlanabilir. Birçok çalışmada iskemi sonrası gelişen doku hasarının, reperfüzyonun sağlanmasıyla daha da şiddetlendiği gösterilmiştir (2). Granger ve ark. bir saat iskemi ve ardından bir saat reperfüzyon uyguladıkları deneysel çalışmalarında saptadıkları hasarın, tek başına iki saat iskemi uygulanan grupta saptanan hasardan daha şiddetli olduğunu saptamışlardır. Parks ve ark. deneysel çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşmışlar ve üç saat iskemi, ardından bir saat reperfüzyon uyguladıkları grupta oluşan doku hasarının; tek başına dört saat iskemi uygulanan grupta oluşan hasardan daha şiddetli olduğunu yayınlamışlardır (67).

İskemi ve reperfüzyon hasarı pek çok klinik süreçte karşımıza çıkabilir. Şok, yanık, sepsis ve pankreatit gibi durumlar; hipovolemi ve hipovolemiye bağlı olarak da etkilenen dokularda iskemi ile seyretmektedir. Hipovolemi tablosunun düzeltilmesi ile reperfüzyon hasarı ortaya çıkmaktadır. Serebrovasküler olay ve miyokard infarktüsü sonrası uygulanan trombolitik veya cerrahi tedaviler ile revaskülarizasyonun sağlanması da reperfüzyon hasarına neden olabilmektedir (162). Travma cerrahilerinde kanama kontrolü nedeniyle klemp veya tampon uygulamaları iskemiye neden olurken; hemorajinin, dolayısıyla da hipovoleminin giderilmesiyle yine İR hasarı gündeme gelmektedir. Kardiovasküler cerrahide aort veya periferik arterlere klemp uygulaması sonrası ortaya çıkan tablo İR hasarı ile karakterizedir. Transplantasyon cerrahisinde transplante edilecek organın iskemisi ve reperfüzyonu söz konusu olduğundan, oluşan İR hasarı greft fonksiyonlarını etkilemektedir (149).

İntestinal sistem, tüm organ sistemleri içinde, iskemiye en duyarlı sistemdir. İntestinal iskemi; *‘intestinal dolaşıma giden kan akımında metabolik gereksinimleri tehlikeye sokacak ve etkilenen organların canlılığını tehdit edebilecek derecede bir azalma olması’* şeklinde tanımlanabilir. İntestinal iskemi, arteryel veya venöz dolaşımın oklüzyonu nedeniyle gelişebilir. Ayrıca; düşük perfüzyonla seyreden veya mezenterik arterlerde vazospazma neden

olan klinik durumlarda, damarlarda oklüzyon olmamasına rağmen intestinal iskemi görülebilir (3).

Mezenterik iskemi sendromları, akut ve kronik olarak iki gruba ayrılır. Akut iskemi ise altta yatan nedene göre; arteryel embolizm, arteryel tromboz, nonoklüziv iskemi ve venöz tromboz olmak üzere dört başlıkta incelenir (3). Arteryel embolizm, tüm AMİ olgularının yaklaşık % 40-50'sinin sebebidir (76).

Kardiyovasküler cerrahi sonrası gastrointestinal sisteme ait komplikasyonların gelişmesi nadirdir. Kardiyovasküler cerrahi sonrası en sık görülen gastrointestinal komplikasyonlar; paralitik ileus, gastrointestinal kanama ve akut kolesistittir (5). Kardiyovasküler cerrahi sonrası AMİ gelişmesi ise oldukça nadirdir. Gastrointestinal komplikasyonlar; düşük görülme insidansları ile birlikte cerrahi teknikler, anestezi uygulamaları ve tanı yöntemlerindeki gelişmelere rağmen artmış mortalite ve morbidite oranları ile birlikte dirler. Bu nedenle kardiyovasküler cerrahide; risk faktörleri, erken tanı ve tedavi yöntemleri açısından gastrointestinal komplikasyonlar, üzerinde en çok çalışılan konulardan biri olmuştur (4).

Kardiyovasküler cerrahi sonrası görülen gastrointestinal komplikasyonlar altta yatan etyolojik nedene göre iki gruba ayrılabilir: 1. Mezenterik iskemiye ikincil gelişenler, 2. İskemi dışındaki nedenlere bağlı gelişenler. KPB'nin kendisi ve kardiyak cerrahi sonrası gelişen kalp yetersizliği gibi durumlar mezenterik kan akımında azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca aort kanülasyonu veya aort cerrahisinde yapılan çeşitli müdahaleler mezenterik arterlere emboliye neden olabilir. Dolayısıyla; kardiyovasküler cerrahi sonrası gelişen mezenterik iskemi, altta yatan etyolojik nedene göre 2 gruba ayrılmaktadır: 1. Düşük perfüzyon (NOMİ), 2. Emboli (87). Olguların çoğunda görülen tablo NOMİ'dir. SMA embolisi veya trombozu daha nadir sebeplerdir (88).

D'ancona ve ark. kardiyak cerrahi uyguladıkları 11.058 hastalık serilerinde 129 hastada (% 1,2) gastrointestinal komplikasyon geliştiğini bildirmişlerdir. En sık komplikasyon, 42 hastada (% 28,6) görülen gastrointestinal kanamadır. Akut mezenterik iskemi 17 hastada (% 11,5) görülmüş ve bu grupta mortalite % 64,7 olarak bildirilmiştir (112). Mangi ve ark, kardiyak cerrahi uygulanan 8709 hastalık serilerinde, 46 (% 0,53) gastrointestinal komplikasyon saptamış; bunların 31 (% 67) tanesinin AMİ olduğunu ve bu hastalarda % 68 mortalite oranı saptadıklarını bildirmişlerdir (87).

Ohri ve ark. KPB ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalarında, laser Doppler flowmetry ile yapılan ölçümler sonucunda KPB sırasında gastrointestinal sistemde mukozal perfüzyonun

azaldığını göstermişlerdir (139). Fiddian-Nakatsuka ve ark. kardiyak ve aorta yönelik cerrahi girişim uygulanan hastalarda gastrik tonometri kullanarak gastrik pH'nın azaldığını; bunun da mukozal hipoperfüzyonun göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (103). Andersen ve ark. gastrik mukozal pH'nın KPB'nin birinci saatinde düşmeye başladığını; Ninikoski ve Kuttilla, gastrik mukozal pH'nın KPB süresince düşmeye devam ettiğini ve ameliyat sonrasında bir süre daha normalden daha düşük değerlerde kaldığını göstermişlerdir (91).

Hasan ve ark. kardiyak cerrahi geçiren 4464 hastanın 16'sında barsak iskemisi saptamışlardır. Bu retrospektif çalışmada, barsak iskemisi gelişmesindeki en önemli neden; bozulmuş ventrikül fonksiyonuna bağlı gelişen düşük kardiyak debi olarak yayınlanmıştır. Sonuç olarak; barsak mukozasının bütünlüğünün korunmasının, ameliyat sonrası dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktör olduğunu bildirmişlerdir (88).

Vekatesvaran ve ark. KPB eşliğinde kardiyak cerrahi geçiren ve postmortem incelemelerde barsak iskemisi saptanan olguların demografik özelliklerini, uygulanan cerrahi teknik ile ameliyat öncesi ve sonrası döneme ait bilgileri retrospektif olarak incelemişlerdir. Kardiyak cerrahi sonrası mezenterik iskemi gelişimi ile uzamış KPB ve kros klemp zamanı, intraaortik balon pompası ihtiyacı ve ameliyat sonrası gelişen böbrek yetmezliği arasında pozitif ilişki saptamışlardır (9).

Zacharias ve ark. 4463 kardiyak cerrahi girişim uygulanan hasta grubunda, ameliyat sonrası dönemde 86 hastada gastrointestinal komplikasyon geliştiğini, bunların 22 tanesinin AMİ olduğunu saptamışlardır. Bütün hastaların demografik verilerini retrospektif olarak incelemelerinin ardından, kardiyak cerrahi sonrası gastrointestinal komplikasyon gelişimi açısından yüksek risk taşıyan sekiz adet risk faktörü yayınlamışlardır. Bunlar: 1. 70 ve üzeri yaş, 2. KPB süresi, 3. Ameliyat sonrası dönemde artmış transfüzyon ihtiyacı, 4. Kanama nedeniyle reoperasyon, 5. Üç damar hastalığı, 6. New York Kalp Cemiyeti'nin sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitenin sınıf IV olması, 7) Eşlik eden periferik arter hastalığı, 8) Konjestif kalp yetersizliğidir (4).

Blauth ve ark. ileri yaş ile asendan aortta ateroskleroz varlığı arasından direkt ilişki olduğunu; bu ileri yaş grubundaki hastalarda aortik kanülasyon sırasında oluşabilecek ateroembolilerin % 75'inin mezenterik dolaşımı etkileyebileceğini bildirmişlerdir (109).

Johnston ve ark. uzamış KPB zamanı, kapak cerrahisi, İABP ve vazopressör kullanımının ameliyat sonrası dönemde gastrointestinal komplikasyon gelişimine yol açtığını (163); Omoto ve ark. ise ameliyat sonrası dönemde, böbrek disfonksiyonu nedeniyle

hemodiyaliz veya ultrafiltrasyon uygulanan hastalarda NOMİ gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (111). Tüm bu deneysel ve klinik çalışmaların sonucunda, kardiyak cerrahi sonrası gelişebilecek gastrointestinal komplikasyonların neredeyse tamamından ‘*splanknik hipoperfüzyon*’ sorumlu gibi görünmektedir.

Abdominal aort cerrahisi sonrası kolonda iskemi gelişme riski, elektif şartlarda ve açık cerrahi yöntem uygulanan vakalarda % 1-2’dir. Kolonik iskemi gelişme riski; abdominal aort anevrizması, özellikle rüptüre anevrizmalar, nedeniyle yapılan cerrahi girişimlerde; aortoiliak tıkalıcı hastalık nedeniyle yapılan cerrahi girişimlere oranla daha yüksektir (6). Abdominal aort anevrizmasına yönelik açık cerrahi girişimlerde, sıklıkla patent İMA’nın bağlanması veya İMA ağzının kapatılması gerekmektedir. Bu durum ameliyat sonrası iskemik kolit gelişimi için başlıca nedendir. Geraghty ve ark. açık aort cerrahisi sonrası kolon iskemisi gelişimine neden olan diğer faktörleri; hipotansiyona bağlı yetersiz doku perfüzyonu, aritmi, uzamış kros klemp zamanı, konjenital olarak yetersiz kollateral gelişimi, barsak distansiyonu ve iyatrojenik kolon travması olarak sıralamışlardır (93).

İskemik kolit açısından uygulanacak cerrahi tekniğin detayları büyük önem taşır. Abdominal aortaya retroperitoneal yaklaşım ameliyat sonrası dönemde ileus riskini azaltmakla birlikte; mortalite ve morbidite oranları transperitoneal yaklaşımdakine benzerdir (95). Abdominal aorta yönelik cerrahi girişimlerde; barsaklara mekanik hasar verilmemesi, aortik diseksiyonun çok dikkatli yapılarak mezenterik kollateral dolaşımın korunması, aort içerisinden kollateral dolaşıma embolizasyonun önlenmesi ve gerekli durumlarda revaskülarizasyon yapılması önemlidir (95). Normal şartlarda İMA ligasyonu, çok sayıda kollateral varlığı nedeniyle, iyi tolere edilir. Ancak SMA, ÇT veya internal iliak arterde ileri derecede stenoz varlığında İMA akımı önem kazanır (6). Senekowitsch ve ark. ameliyat sırasında rutin olarak İMA’nın yeniden anastomoz edilmesini savunmaktadır (96). Mitchell ve ark. ise, etyolojik faktörlerdeki farklılıklar nedeniyle İMA’nın yeniden anastomoz edilmesinin, tek başına kolon iskemisi gelişiminden korumayacağını savunmaktadırlar (97).

Rüptüre abdominal aort anevrizmasına yönelik cerrahi girişimler sonrası kolon iskemisi gelişme riski çeşitli serilerde % 27-60 olarak bildirilmiştir. Patogeneizde en önemli faktörler; ameliyat öncesi dönemde hastanın şok tablosunda olması ve ameliyat sırasında kan kaybının miktarıdır. Ameliyat öncesi dönemde başlayan ve ameliyatta da devam eden hipotansiyon, kan akımının splanknik dolaşımdan diğer hayati organlara yönlendirilmesine neden olur. Levison ve ark. bu akım değişikliğinin intestinal hipoperfüzyonunda başlatıcı olay olduğu gösterilmiştir. Eşlik eden hipotermi, asidoz ve masif transfüzyona bağlı sorunlar da tabloya

katkıda bulunur (7). Alpagut ve ark. rüptüre anevrizmalarda batin içindeki hematomun basısına bağlı olarak geçici iskemik kolit görülebileceğini bildirmişlerdir (99). Aort diseksiyonunda ise, distal organ malperfüzyonu intestinal iskeminin en önemli sebebidir. Bu durumdan kan akımının aniden kesilmesi sorumludur (100).

Son yıllarda aortoiliak anevrizmaların tedavisinde gittikçe artan sıklıkta kullanılmaya başlayan endovasküler yöntemler sonrasında AMİ gelişme riski, açık cerrahideki gibi % 1-2' dir. Aortoiliak EVAR sonrası gelişen AMİ patogenezindeki en önemli sebep anevrizma kesesi veya iliofemoral giriş yolundan kaynaklanan ateroembolilerdir (8). Bu nedenle Zhang ve ark. işlem öncesi anevrizma boynunda veya kese içinde trombüs varlığı açısından görüntüleme yapılmasını; girişim sırasında kılavuz tel ve stent greft manipülasyonlarının minimumda tutulmasını önermektedirler (102).

Akut mezenterik iskemide; klinik belirtiler ve fizik muayene bulguları, değişken ve nonspesifiktir. Ayrıca; kardiyovasküler cerrahi geçiren hastaların yoğun bakımda ve sedasyon altında olmaları da tanıyı geciktirmektedir. Cerrahiden sonra abdominal eksplorasyona kadar geçen süre ortalama 4-9 gündür (112). Bu durumun yol açtığı yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle, intestinal iskeminin erken tanısı; pek çok araştırmacının gözdesi olmuştur. Tanının daha erken konmasını sağlamak amacıyla bir '*İntestinal iske mi paneli*' geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle birçok serum belirteci, deneysel ve klinik çalışmalarda incelenmiştir. Az sayıda denek üzerine olumlu sonuç alınan birçok belirteç, daha fazla sayıda denek ile yapılan çalışmalarda aynı sonucu vermemiştir. Dolayısıyla bu belirteçler intestinal iskeminin erken tanısı için nonspesifik ve güvenilirmez bulunmuştur (11).

Barsak duvarı; mukoza, submukoza ve düz kas tabakasından oluşmaktadır. Barsak canlılığının korunması için iskeminin henüz mukoza tabakasındaiken saptanması gereklidir. Bu nedenle ideal belirteç mukozal yerleşimli olmalıdır. Barsak lümeninden emilen tüm maddeler öncelikle portal ven yoluyla karaciğere gitmekte ve burada metabolize olmaktadır. İdeal belirtecin sahip olması gereken bir diğer özellik ise karaciğerden metabolize olmadan geçebilmesidir. Ayrıca; belirteç periferik kandan çalışılabilmesi, kısa sürede sonuç alınabilmesi, ucuz ve kolay temin edilebilir olmalıdır (114).

Kreatin fosfokinaz ve LDH, barsaklarda seromuskuler tabakada bulunur. Bu nedenle, iske mi sonrası serumda yükselme ve tepe değerlerine ulaşma süreleri daha geçtir. Her iki enzim de, intestinal iskemiden 2 saat sonra yükselmeye başlar, 8-9 saatte tepe düzeyine ulaşır ve 24 saat süreyle yüksek kalırlar. Dolayısıyla serum CK ve LDH düzeyleri intestinal

iskeminin değil; intestinal nekrozun göstergesidirler (121). Thomson ve ark. deneysel intestinal iske mi çalışmalarında, CK seviyelerinin iskeminin dördüncü saatinde; LDH seviyelerinin ise 24 saat sonra yükseldiğini saptamışlardır (11). Liao ve ark. deneysel intestinal iske mi çalışmalarında, deneklerin hiçbirinde CK düzeylerinde artış saptamamışlardır (118). Danse ve ark. klinik çalışmalarında yüksek CK ve LDH seviyelerinin, komplikasyon gelişimi ve cerrahi gereksinimini gösterdiğini; bu hastalarda tam kat barsak nekrozu geliştiğini saptamışlardır (164). Morini ve ark. nekrotizan enterokolitli infantlarda yaptıkları araştırmalarında, LDH seviyelerinde artış saptamadıklarını; yüksek CK seviyelerinin ise barsak nekrozunun göstergesi olduğunu yayınlamışlardır (165). Çalışmamızda LDH ve CK değerleri açısından, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun sebebi; çalışmamızın, henüz CK ve LDH seviyeleri serumda yükselmeye başlamadan sonlandırılmış olması gibi görünmektedir.

Glutasyon S-transferaz; hücre korunması, detoksifikasyon ve antioksidasyon gibi pek çok görevi olan sitozolik yerleşimli bir protein ailesidir. α -GST; villuslardaki enterositlerde, μ -GST ise; kriptlerdeki enterositlerde bulunur. 30 dk. iskeminin ardından α -GST dolaşıma salınır. Bu noktada iske mi geri dönüşlü olabilir. Ancak iskeminin 60 dk. veya daha uzun sürmesi halinde geri dönüşsüz enterosit hasarı başlar. α -GST salınımı ilerleyici halde devam ederken; μ -GST salınımı da başlar. Özetle α -GST iskeminin erken dönemini; μ -GST ise geç, şiddetli ve geri dönüşsüz mural hasarı gösterir. Serumda α -GST düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçülür. Testin bekleme süresi iki saattir ve sonuçlar ng/ml olarak birimlendirilir (123).

Khurana ve ark. deneysel olarak SMA ligasyonu ile intestinal İR hasarı oluşturdukları çalışmalarında, α -GST düzeyleri ile histopatolojik hasarın derecesi arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır (123). Delaney ve ark. acil servise akut abdominal patoloji nedeniyle başvuran 26 hastanın 12'sinde AMİ saptadıkları çalışmalarında, α -GST, AST, ALT, pH, amilaz, beyaz küre sayımı, baz açığı düzeylerine bakmışlardır. Görüntüleme yöntemleri ve tanısal laparotomi ile desteklenen çalışma sonucunda, AMİ'den şüphelenmek için sınır α -GST düzeyi 4 ng/ml olarak belirlenmiştir. Çalışmada AMİ'nin erken tanısında α -GST düzeyi tayininin negatif prediktivitesi % 100; pozitif prediktivitesi % 92 olarak yayınlanmıştır (124).

McMonagle ve ark. kardiyak cerrahi uygulanan hasta grubunda yaptıkları prospektif çalışmalarında, α -GST'nin sadece AMİ'nin erken tanısında kullanılabilecek bir belirteç olmadığını; aynı zamanda enteral beslenme tolerasyonunda gecikme ve uzamış yoğun bakım süreci gibi morbiditenin de göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (125). Çalışmamızda;

intestinal İR uyguladığımız İR ve İR+KS gruplarından elde edilen α -GST değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İR+KS grubundan elde edilen α -GST değerleri, sayısal olarak İR grubundan düşük olmakla birlikte; bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

Tüm dünyada mast hücresi denildiğinde akla ilk gelen allerjik hastalıklardır. Ancak mast hücreleri alerji dışında yara iyileşmesi, sinir sistemi, kanser biyokimyası, otoimmün hastalıklar, kazanılmış bağışıklık, kalp hastalıkları gibi birçok fizyopatolojik süreçte aktif rol oynamaktadırlar (33). Mast hücrelerinin İR hasarında da rolü olduğunu ispatlamaya çalışan araştırmalar, daha çok myokardiyal İR hasarı üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu alandaki birçok çalışmada ateroskleroz, myokardiyal iskemi ve infarktüs ile kronik volüm yüklenmesinde mast hücrelerinin rolü kanıtlanmıştır (166). Son yıllarda literatürde; mast hücrelerinin, intestinal İR hasarı ile buna bağlı gelişen SIRS ve MOF süreçlerinde rolü olduğunu gösteren çalışmalar yer almaya başlamıştır.

Mast hücreleri; cilt, akciğerler ve gastrointestinal kanal gibi antijen giriş bölgelerinde lokalize olurlar ve bekçi köpekleri gibi savunma hattı oluştururlar. Mast hücreleri, hem immün hücreleri inflamasyon bölgesine çağırır hem de bu hücrelerin fonksiyonlarını arttıırırlar. İntestinal sistemdeki mast hücreleri, villusların uç kısmındaki mikrovasküler alanda özellikle de submukozal toplayıcı venlere komşu olarak bulunurlar. Bu bölgeler, lökositler ve endotel arası etkileşimlerin ilk olarak başladığı yerlerdir. Kanwar ve ark. iskemik ince barsakta, lökosit sayısında artış ile mast hücre aktivasyonu arasında yakın ilişki olduğunu; mast hücre membranlarının stabilizasyonu ile iskemik dokuya lökosit göçünün azaldığını göstermişlerdir (167). Lindestrom ve ark. intestinal 60 dk. iskemi ve 60 dk. reperfüzyon uyguladıkları ratlarda, ileumdaki eozinofil ve mast hücrelerinin sayısı ile epitelyal geçirgenliğin arttığını göstermişlerdir (168). Schramm, mast hücrelerinin aktivasyonu ile nötrofil kemotaksisi ve intestinal mukozal hasar gelişimi üzerine yoğunlaşmıştır (169). Boros ve ark. mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olan 48/80 bileşiği kullandıkları deneysel çalışmalarında, mast hücre degranülasyonunun intestinal geçirgenlik artışına neden olduğunu ve proinflamatuvar mediatörlerin plazma düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada; kısa süreli arteriyel oklüzyonlarda bile degranülasyonun gerçekleştiğini saptamaları sonucunda, mast hücre degranülasyonunu sağlayan ajanların iskemik ön koşullandırma amacıyla kullanılabilirliğini araştırmaya başlamışlardır (170).

Erken reperfüzyon fazında reaktif oksijen radikalleri, kompleman sisteminin aktive olmasına yol açar. Kompleman kaynaklı anafatoksinler ile bozulan mukozal bariyerin neden

olduğu bakteriyel translokasyon ve intestinal lümende artan endotoksinler de mast hücreleri için uyarandır. Aktive olmuş mast hücreleri; histamin, TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar mediatörler, proteolitik enzimler, büyüme faktörleri gibi birçok kimyasal mediatör salgılar. Bu mediatörler; lokal doku hasarına, nötrofil kemotaksisine ve daha fazla kompleman aktivasyonuna yol açar (40).

Cordeiro ve ark. reperfüzyon öncesi histamin reseptör antagonisti olan difenhidramin uyguladıkları ratlarda, flep nekrozu ile nötrofil ve mast hücre sayılarının belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir (171). Kalia, çalışma öncesi üç gün süreyle, histamin reseptör antagonisti olan ketotifen uyguladıkları ratları İR sonrası 12 saat yaşayabildiklerini; tedavi uygulanmayanların ise reperfüzyon döneminin sonuna kadar bile hayatta kalamadıklarını bulmuştur (172). Vural ve ark. safen ven greftlerinde, endotel reaktivitesini azaltmak amacıyla ketotifen kullanmış; sonuç olarak mast hücre fonksiyonlarının bloke edilmesinin greft patensisini arttırdığını yayınlamışlardır (173). Bu çalışmaların tamamı, mast hücreleri degranüle olduktan sonra açığa çıkan mediatörlerin etkilerinin bloke edilmesi teorisi üzerine kurulmuştur.

Kromolin sodyum, mast hücresi membran stabilizatörüdür. Etkilerini, aktive olmuş mast hücrelerinden inflamatuvar mediatörlerin salınımını önleyerek gösterirler. Tüm dünyada en çok kullanıldığı hastalıklar, alerjik astım ve egzersize bağlı gelişen bronkokonstrüksiyondur. Son yıllarda mast hücrelerinin İR hasarı patogeneziindeki anahtar rolünün ortaya çıkmasıyla; mast hücresi membran stabilizatörleri, farklı kullanım alanları açısından birçok çalışmada denenmiştir. Wals ve ark. iskemik myokardda mast hücrelerinin degranüle olduğunu; açığa çıkan mediatörlerin aritmojenik ve negatif inotropik etkileri bulunduğunu; bu nedenle kardiyoplejik solüsyonlara rutin olarak mast hücresi membran stabilizatörlerinin eklenmesi gerektiğini yayınlamışlardır (174). Szabo ve ark. 30 dk. iskemi ve 120 dk. reperfüzyon uyguladıkları ratlarda; iskemi öncesi verilen kromolin sodyumun intestinal geçirgenliği ve plazma histamin seviyelerini azalttığını göstermişlerdir (175). Zi-qing ve ark. deneysel intestinal İR modellerinde, çalışma öncesi üç gün süreyle kromolin sodyum uygulanan ratlarda immünohistokimyasal olarak mast hücre degranülasyonunun olmadığını; buna bağlı olarak da histamin, TNF- α , süperoksit dismutaz ve malonildialdehit düzeylerinin düşük kaldığını bildirmişlerdir (176).

İskemik hasarın fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte; klinik patolojilere benzeyen hayvan modelleri geliştirilmeye başlamıştır. İskeminin hangi aşamasının daha çok hasar oluşturduğu üzerine yapılan çalışmalarda; Garza ve ark. venöz drenajdaki azalmanın,

diğer etkenlere göre, daha kısa sürede daha büyük hasar yaptığını bildirmişlerdir (13). Vollmar ve ark. iskeminin süresi ve şiddetinin barsak hasarının yaygınlığında anahtar role sahip olduğunu; ratlara 45-60 dk. sıcak iskemi uygulamasının % 90-100 mortalite ile sonuçlandığını; total oklüzyon ile kıyaslandığında parsiyel klempaj uygulamalarının daha iyi tolere edildiğini yayınlamışlardır (67). Kimura ve ark. deneysel çalışmalarında, venöz oklüzyon sonrası gelişen doku hasarının geri dönüşsüz olduğunu; arteriyel oklüzyon uygulanan grubun aksine reperfüzyon sağlandıktan sonra bile hasarın gerilemediğini saptamışlardır (177).

Ratlarda deneysel intestinal İR modelinde SMA'nın oklüzyonu ile iskemi; oklüzyonun giderilmesi ile sağlanan reperfüzyon dönemleri için bekleme süreleri literatürde tartışmalı bir konudur. Çalışmamızda intestinal İR modeli için daha önce Zi-qing ve arkadaşlarının kullandığı, iskemi ve reperfüzyon hasarının tüm aşamalarının histopatolojik olarak gösterildiği 45 dk. iskemi, 90 dk. reperfüzyon protokolü kullanıldı (117).

Serbest oksijen radikali temizleyicilerinin deneysel ve klinik kullanımının etkinliğini gösteren pek çok çalışmanın ortak sonucu; antioksidanların, reperfüzyon başlamadan önce uygulanması gerektiğidir. Kromolin sodyumun etki mekanizmasının doğal bir sonucu olarak serbest radikal üretimini önlemesi nedeniyle, Sadeghi-Hashjin ve ark. mast hücresi membran stabilizatörlerini '*serbest radikal tutucu*' olarak adlandırmışlardır (178). Çalışmamızda bu görüşten hareketle, deney protokolü için örnek aldığımız Zi-qing ve arkadaşlarının çalışmasında uygulandığı şekilde; kromolin sodyum, klempi açmadan 5 dk. önce uygulandı (118). Kromolin sodyum, daha önce Vural ve ark. tarafından deneysel akciğer iskemi ve reperfüzyon modelinde kullandıkları doz olan 25 mg/dl dozunda kullanıldı (179).

İntestinal İR hasarının histopatolojik değerlendirilmesinde birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Chiu ve ark, Yoshida ve ark, Hierhollzer ve ark. ile Park ve ark. farklı sınıflamalar yapmışlardır. İntestinal İR hasarının değerlendirilmesinde, Chiu ve arkadaşları tarafından tanımlanan histopatolojik sınıflama basit, sade ve kolay kullanılabilir bir sınıflamadır (117). Çalışmamızda intestinal doku örneklerinin değerlendirilmesinde Chiu ve ark tarafından tanımlanan skorlama sistemi kullanıldı. İR grubundaki deneklerin Chiu skorları diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu. İR+KS grubundaki deneklerin Chiu skorları, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek; İR grubundan ise anlamlı olarak düşük bulundu.

Her bir denekten alınan ileum doku örnekleri, mast hücre sayımı için giemsa ve toluidin mavisi ile boyandı. Ardından bu alanlarda, 10xBBA sayılarak örnekteki toplam mast hücre

sayısı kaydedildi. Kesitlerde mast hücreleri açısından yoğun olarak boyanan alanlar; villusların mukozal ve submukozal bölgeleriydi. İleum doku örneklerinde, 10x BBA'da saptanan mast hücre sayısı, İR grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu. İR grubundaki mast hücre sayısı, İR+KS grubundan sayısal olarak fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İR+KS grubu ile kontrol grubu arasında mast hücre sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Kardiyopulmoner baypas sırasında, kan ve yabancı yüzey teması inflamatuvar yanıtı başlatan ilk olaydır. Ayrıca; KPB sırasında hem düşük kan akımı hem de bu akımın pulsatil özellikte olmaması, çeşitli mekanizmalar sonucunda splanknik vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. Splanik vazokonstriksiyon, mukozal iskekiye; mukozal iskekiye ise mukozal geçirgenlikte değişikliklere neden olur (89). Sistemik endotoksin seviyesi KPB başladıktan hemen sonra % 100 oranında artar. Diğer bir belirgin artış da aorta klempten sonra olur. Sistemik inflamatuvar yanıtın başlamasından lipopolisakkaritlerin sorumlu olduğu daha önce yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Dolaşımdaki lipopolisakkaritlerin kaynağı ise iskemik barsaktır. Andersen ve ark. sistemik lipopolisakkarit düzeylerine dayanarak (bazal değer; 17 pg/ml, KPB başladıktan 15 dk. sonra 102 pg/ml) barsak iskemisinin, mukozal geçirgenlik artışının ve bakteriyel translokasyonun; KPB başladıktan kısa bir süre sonra geliştiğini yayınlamışlardır (180). Martinez-Pellus ve ark. ameliyat öncesi üç gün süreyle amfoterisin, polimiksin ve tobramisin ile barsak sterilizasyonu uyguladıkları hastalarda endotoksemi ve sitokin yapımının daha az olduğunu göstermişlerdir (181).

Altta yatan etyolojik faktör ne olursa olsun aortaya klempten uygulanması, klemptin distalindeki organlarda iskekiye ve reperfüzyon hasarına neden olan olaylar zincirini başlatır. Bu durumda gelişen hipovolemi ve düşük kalp debisi; torakoabdominal ve supraçölyak anevrizmalarda suprarenal klempt uygulamasına bağlı salınımı artan anjiyotensin II, splanknik vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. Bundan sonraki süreç; mukozal iskekiye ve buna bağlı gelişen mukozal geçirgenlik ve sistemik endotoksin seviyelerinin artışıdır (103). Roumen ve ark. abdominal aort anevrizma cerrahisi sonrası, TNF- α ve IL-1 β 'nin hemen erken dönemde yükselmeye başladığını; IL-1 β yüksekliğinin 24 saat daha devam ettiğini göstermişlerdir (94). Simpson ve ark. TNF- α ve IL-1 β 'nin, SIRS ve MOF tablolarında rol oynayan asıl mediatörler olduklarını; TNF- α 'nın reperfüzyonun 15. dakikasında kan düzeyinin yükselmeye başladığını; IL-1 β 'nin etkilerinin, TNF- α tarafından arttırıldığını yayınlamışlardır (182).

Grewal ve ark. anti-TNF antikoru kullandıkları çalışmalarında; reperfüzyon döneminde mast hücrelerinin TNF- α 'nın asıl kaynağı olduğunu; TNF- α 'nın etkilerinin bloke

edilmesiyle lokal doku ve uzak organ hasarının önlenebileceğini göstermişlerdir (183). Maass ve ark. TNF- α ve IL-1 β 'nin birbirlerinden bağımsız olarak kardiyak disfonksiyona yol açtığını; ikisinin birbirlerinin etkilerini arttırarak, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını daha da bozduklarını göstermişlerdir (184).

Welborn ve ark. torakoabdominal aort anevrizması nedeniyle cerrahi uyguladıkları 16 hastalık çalışmalarında, ameliyat sonrası dönemde TNF- α düzeylerinin hastanın klinik seyri ile korele olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada TNF- α için sınır değeri 150 pg/ml olarak belirlemişler; bu sınır değerın üzerindeki TNF- α değerlerinin, SIRS ve MOF'a gidişin göstergesi olduğunu yayınlamışlardır (185).

Çalışmamızda, İR grubundan elde edilen TNF- α ve IL-1 β değerleri hem kontrol hem de İR+KS gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İR+KS grubundan elde edilen TNF- α ve IL-1 β değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte; İR grubuna göre düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Altta yatan başlatıcı nedene bakılmaksızın; SIRS ve MOF'a gidişte tetik noktası intestinal sistemdir. İntestinal sistem hasarı nedeniyle bozulan mukozal bariyer, bakteriyel translokasyon ve endotoksemiye; endotoksemi, kompleman sisteminin aktivasyonuna; aktive olmuş kompleman sistemi de mast hücrelerinin aktive olmasına yol açar. Aktive olan mast hücrelerinden salgılanan mediatörler, nötrofiller için kemotaktiktir (40). SIRS ve MOF'a giden süreçte uzak organ hasarından asıl sorumlu olan hücreler nötrofillerdir. Aktive olmuş nötrofiller; salgıladıkları proinflamatuvar sitokinler ve proteolitik enzimler sayesinde bir yandan inflamatuvar yanıtı daha da arttırırken; diğer yandan başlangıçta olaydan etkilenmemiş olan uzak organlarda sekonder hasara neden olurlar (186).

MOF sendromu, başlatan olayın ne olduğu farketmeksizin, genellikle benzer seyrirde izler. Tipik olarak, ARDS gelişimi ilktir; bunu renal ve hepatik disfonksiyon takip eder. Myokardiyal yetersizlik geç ve genellikle preterminal bulgudur. Mortalite oranı, tek organda disfonksiyon geliştiğinde, % 30-40'tır. Tabloya her eklenen organ disfonksiyonu mortaliteyi % 30 arttırır (10).

İntestinal iskemi sonrası gelişen solunum yetmezliği, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir (187). Akut solunum yetmezliği iskemik olayın başlangıcından yaklaşık 24-72 saat sonra görülür. Pulmoner hasar, hızla solunum yetmezliği ve ARDS'ye ilerler. Solunum yetmezliğinin sebebi SIRS'e ikincil gelişen mikrovasküler geçirgenlik artışıdır (188). Köksoy ve ark. deneysel intestinal İR modellerinde, akciğerlerde parankime sıvı

kaçışının 2-4 kat arttığını saptamışlardır (189). Iglesias ve ark. intestinal reperfüzyonun 15. dakikasında pulmoner vasküler fonksiyonların bozulmaya başladığını; bu bozulmanın ilerleyerek reperfüzyonun 1. saatinde interstisyel ödem ile sonuçlandığını göstermişlerdir (188). Paterson ve ark. elektif abdominal aort cerrahisi uyguladıkları 20 hastanın 16'sında, ameliyattan ortalama 4-8 saat sonra akciğer ödemi tablosu saptamışlar; akciğer ödeminin, tüm hastalarda ameliyattan 24 saat sonra gerilediğini bildirmişlerdir (190).

Çalışmamızda akciğer hasarını değerlendirmek için Özdülger ve ark. tarafından batin içi sepsis sonrası gelişen akciğer hasarında N-asetil sisteinin etkilerini araştırdıkları deneysel çalışmalarında tanımladıkları akciğer hasarı skoru kullanıldı (161). Akciğer dokusundan alınan kesitler; alveoler konjesyon, intraalvaoler hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu varlığına göre öncelikle normal ve hasarlı olarak ayrıldı. Ardından bu üç parametrenin varlığına göre puan verilerek '*akciğer hasarı skoru*' oluşturuldu. İR grubundaki deneklerin akciğer skorları diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu. İR+KS grubundaki deneklerin akciğer skorları, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek; İR grubundan ise anlamlı olarak düşük bulundu.

Her bir denekten alınan akciğer doku örnekleri, standart işlemlerden geçirilerek mast hücrelerine özgü boyalar olan giemsa ve degranülasyonu gösteren toluidin blue ile boyandı. Işık mikroskopunda, öncelikle küçük büyütmede yoğun olarak boyanan alanlar belirlendi. Ardından bu alanlarda, 10xBBA sayılarak örnekteki toplam mast hücre sayısı kaydedildi. Kesitlerde mast hücreleri açısından yoğun olarak boyanan alanlar; perivasküler alanlar ve plevra komşuluğundaki bölgelerdi. İR grubunda akciğer doku kesitlerinde, 10xBBA'da saptanan mast hücre sayısı, diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu. İR grubundaki mast hücre sayısı, İR+KS grubundan sayısal olarak fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İR+KS grubu ile kontrol grubu arasında mast hücre sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

İntestinal İR hasarının neden olduğu renal hasarın şiddeti, iskeminin süresine bağlıdır. 30 dakikadan kısa süren intestinal iskemi, hafif renal hasara yol açar. 40-60 dak. süren intestinal iskemi, şiddetli ancak geri dönebilir; 1 saatten uzun süren intestinal iskemi ise geri dönüşsüz renal hasara neden olur (191). La Naoe ve ark. intestinal İR hasarı nedeniyle azalan böbrek kan akımının akut tübüler disfonksiyonla sonuçlandığını (192); Rothenbach ve ark. intestinal İR hasarı sonrası dolaşımda artan serbest oksijen radikalleri ve vazokonstrüktör etkili mediatörlerin böbrek fonksiyonlarını baskıladığını bildirmişlerdir (193). Çalışmamızda, İR ve İR+KS gruplarından elde edilen BUN ve kreatinin değerleri, kontrol grubuna göre

anlamli olarak yu'kse'k bulunurken; İR ve İR+KS grupları arasında BUN ve kreatinin değerleri a'ısından anlamli bir fark bulunmadı.

İntestinal iskemi süresince, kan akımını yeniden düzenlemeye 'alışan mekanizmalar nedeniyle, karaciğer kan akımı % 40-50 oranında azalır. Karaciğer enerji metabolizmasının devamlılığı, hem kendisinin hem de diğer organ sistemlerinin fonksiyonlarının sürdürölmesi için gereklidir. Bu nedenle karaciğer enerji metabolizması, intestinal İR hasarı sonrası MOF'a gidişte anahtar role sahiptir (194). Transaminazlar hücre içi enzimlerdir. ALT, sitoplazmada; AST, mitokondride sentezlenir. Reperfüzyonun başlanmasıyla AST'de hızlı; ALT'de ise yavaş ve hafif bir artış görölür. Zi-ying ve ark. deneysel intestinal İR 'alışmalarında, artmış AST/ALT oranının karaciğer hücre hasarının şiddeti ile korele olduğunu bulmuşlardır (117). Turnage ve ark. deneysel intestinal İR 'alışmalarında, intestinal hasara bağlı hepatik hasar geliştiğini; intestinal hasarın ikinci saatinde ALT seviyelerinin 4 kat arttığını göstermişlerdir (195). Yamamoto ve ark. artmış AST seviyelerinin, karaciğer hasarının göstergeci olduğunu; portal sistemde düzeyi artan endotoksinler ve proinflatuar sitokinlerin karaciğer hasarına yol a'ıttığını saptamışlardır (30). 'ağlayan ve ark. bir saat iskemi ve bir saat reperfüzyon uyguladıkları deneysel 'alışmalarında, intestinal iskemik hasar ile AST ve ALT düzeyleri arasında anlamli bir ilişki saptamadıklarını yayınlamışlardır (196). 'alışmamızda; İR grubundan elde edilen AST ve ALT değerleri, kontrol grubuna göre anlamli olarak yu'kse'k bulundu. İR+KS grubunda ALT değerleri, kontrol grubuna göre anlamli olarak yu'kse'k bulunurken; her iki grup arasında AST değerleri a'ısından anlamli bir fark saptanmadı. İR+KS grubunun AST ve ALT değerleri, sayısal olarak İR grubundan düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamli kabul edilmedi.

'oklu organ yetersizliği tablosunda, myokard yetersizliği ge' ve genellikle de preterminal bulgudur. 1966'da Baxter ve ark. deneysel yanık modellerinin serumlarında myokardı deprese eden bir toksin olduğu tezini yayınlamışlardır. 1978'de Lefer ve ark. hemorajik, kardiojenik, splanknik, iskemik ve travmatik şokta myokardı deprese eden faktörlerin a'ığa 'ıktığını; bu faktörlerin kaynağının iskemik barsak ve pankreas olduğunu bildirmişlerdir. Günümüzde reperfüzyon hasarı sırasında a'ığa 'ıkan proinflatuar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın kardiyak fonksiyonlar üzerine depresan etkisi iyi bilinmektedir (197).

Myokard hasarından sonra, kanda en erken yükselmeye başlayan enzim myoglobindir. CK'nın MB izoenzimindeki artış iskemik uyarandan 4-6 saat sonra başlar; en yu'kse'k değere yaklaşık 24 saatte ulaşır; 36-72 saatte normal değerlerine döner. Tanısal güvenilirlik miyokard

hasarı sonrası 8-12. saatlerde yapılan seri ölçümlerde en yüksektir. LDH ise, myokard hasarından 24-48 saat sonra yükselmeye başlar; 3-6. günlerde tepe seviyesine ulaşır ve yaklaşık 10 gün sonra normale döner. Bu yüzden CK ve LDH, myokardiyal hasarın erken saptanmasında güvenilir belirteçler değildirler (120). Çalışmamızda, reperfüzyonun 90. dakikasında alınan kan örneklerinden elde edilen CK ve LDH değerleri açısından, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler, yağ asidi metabolizmasının aktif olduğu dokularda bulunan, hücre içi yerleşimli proteinlerdir. Birincil biyolojik etkileri, hücre içinde uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri membranına taşınmasıdır (126). Plazma H-FABP artışı, miyokard hasarının birinci saatinde ölçülebilir düzeye gelir ve 6 saatte tepe düzeyine ulaşır; 24 saatte de normal seviyeye iner. Salınım kinetiği miyoglobine benzer. Myokard hücrelerinde H-FABP, miyoglobine göre 2 kat daha fazla bulunur. Bu nedenle myokard hasarının erken belirteci olarak miyoglobinden daha güvenilirdir (128). Ancak plazma düzeyinin 24 saat içinde normale dönmesi kullanımını kısıtlamaktadır. Pelsers ve ark. H-FABP ile plazmada daha geç ortaya çıkan kardiyak troponin T ve I'nın kombine edilerek tanı aralığının uzatılabileceğini; bu şekilde kardiyak hasarın hem erken tanısı hem de takibini sağlayacak '*ideal bir kombinasyon*' geliştirilebileceğini yayınlamışlardır (129). Çalışmamızda, reperfüzyonun 90. dakikasında alınan kan örneklerinden elde edilen H-FABP değerleri açısından, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun sebebi H-FABP metabolizması, yarılanma ömrü ve kritik değerlerinin ratlarda farklılık göstermesi olabilir.

Santone ve ark. deneysel hemorajik şok modelinde kromolin sodyum uyguladıkları deneklerde, mast hücre stabilizasyonunun kardiyak sistolik disfonksiyonda düzelmeye neden olduğunu, histopatolojik incelemelerde kromolin sodyum uygulanan grupta toplam ve degranüle olan mast hücre sayısının daha az olduğunu göstermişlerdir (166). Çalışmamızda, kardiyak dokudan alınan kesitler HE ile boyanarak myokardiyal nötrofil infiltrasyonu ve yaygınlığı, interstisyel ödem, nekroz ve vakuoler dejenerasyon varlığı açısından değerlendirildi. Kontrol grubunda normal kardiyak histoloji saptandı. İR+KS grubunda, İR grubuyla karşılaştırıldığında histopatolojik hasarın daha az olduğu görüldü.

Kardiyak kesitlerde mast hücre sayımı yapmak için giemsa ve toluidin mavisi boyaları kullanıldı. Işık mikroskobunda, öncelikle küçük büyütmede yoğun olarak boyanan alanlar belirlendi. Ardından bu alanlarda, 10x BBA sayılarak örnekteki toplam mast hücre sayısı kaydedildi. Kardiyak kesitlerde, mast hücrelerinin yoğun olarak perivasküler alanlarda

bulunduğu görüldü. İR grubunda kalp kesitlerinde saptanan mast hücre sayısı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. İR+KS grubunda mast hücre sayısı, İR grubundan düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. İR+KS ve kontrol grupları arasında mast hücre sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kardiyovasküler cerrahi sonrası gastrointestinal komplikasyon gelişimi nadirdir. Bu komplikasyon grubu içinde en yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla seyreden komplikasyon, akut mezenterik iskemidir. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen AMİ mortalitesi aynı kalmaktadır.

Kardiyovasküler cerrahi geçirecek hasta grubunda bir diğer sorun; AMİ gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hasta profilinin belirlenmesidir. Hasta, cerrahi yöntem ve teknik ekipmana ait risk faktörlerinin belirlenmesi; hem ameliyat öncesinden sonrasına kadar tüm klinik seyir boyunca uyanık olmak hem de hasta ve yakınlarını gelişebilecek komplikasyonlar ve mortalite oranları hakkında bilgilendirmek açısından önemlidir.

Akut mezenterik iskeminin klinik belirtileri ve fizik muayene bulguları nonspesifiktir. Üstelik kardiyovasküler cerrahi geçiren hastaların yoğun bakım şartlarında sedasyon altında takip ediliyor olması da tanıyı zorlaştırmaktadır. AMİ’de erken tanıda kullanılmak üzere, bu güne kadar birçok serum belirteci insan ve hayvan çalışmalarında incelenmiştir. Az sayıda denek üzerinde olumlu sonuç alınan birçok belirteç, daha fazla sayıda denek ile yapılan çalışmalarda aynı sonucu vermemiştir. Dolayısıyla bu belirteçler intestinal iskeminin erken tanısı için nonspesifik ve güvenilir bulunmuştur. AMİ tanısı, zamana karşı yarışılan bir süreçtir. Bu nedenle, kan gibi kolay temin edilebilir bir örnekten çalışılabilecek, hızlı ve kolay sonuç verebilecek bir belirtece ihtiyaç vardır.

Glutasyon S-Transferaz; sitozolik yerleşimli, geniş bir doku dağılımı gösteren, antioksidan ve detoksifikasyon görevleri olan bir enzim ailesidir. α -GST, ince barsak villuslarındaki enterositlerin stoplazmalarında bulunur. 30 dk. iskeminin ardından kan düzeyi yükselmeye başlar. ELİSA yöntemiyle düzey ölçümü yapılabilir ve testin bekleme süresi 2 saattir. Çalışmamızda intestinal İR uyguladığımız İR ve İR+KS gruplarından elde edilen α -GST değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İR+KS grubundan elde edilen α -GST değerleri, sayısal olarak İR grubundan düşük olmakla birlikte; bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. α -GST’nin, AMİ’nin erken tanısında kullanılabileceği yönündeki çalışmalar son yıllarda literatürde yer almaya başlamıştır. Bu çalışmanın sonucunda, α -GST’nin kardiyovasküler cerrahide, özellikle AMİ gelişimi açısından risk faktörü taşıyan hastalarda, erken tanı için kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

İskemi ve reperfüzyon süreçleri, kompleks ve çok sayıda etkenin katılımıyla gerçekleşen süreçlerdir. Çalışma planlanırken, intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarının

oluşumunda mast hücrelerinin aktif rol oynadığı; mast hücre membran stabilizasyonu yapılarak, intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarı ile bu hasarın ilerleyerek SIRS ve MOF tablolarının gelişmesinin önlenebileceği görüşü üzerinde duruldu. Çalışmanın sonucunda; mast hücresi membran stabilizasyonu yapılan grupta, intestinal hasarın hem histopatolojik hem de laboratuvar tetkikleri ile kanıtlanan şekilde daha az olduğu görüldü. Bu sonuçlara dayanarak, kardiyovasküler cerrahide, KPB'nin sistemik inflamatuvar yanıt üzerindeki uyarıcı etkilerini azaltmak amacıyla, mast hücresi membran stabilizatörlerinin kullanılabileceği düşüncesindeyiz. Bu düşünceden hareketle KPB ile yapılacak kardiyovasküler girişimlerde, prime solüsyonlarına mast hücresi membran stabilizatörlerinin ilave edildiği klinik çalışmalar planlanabilir.

Literatürde SIRS ve MOF'a gidişten sorumlu mediatörler olarak TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın gösterildiği deneysel ve klinik birçok çalışma vardır. Bu çalışmalar genellikle fizyopatolojik süreci ortaya koymaya yönelik çalışmalardır. Bu proinflamatuvar mediatörlerin; SIRS ve MOF'a giden süreçte erken tanı amacıyla kullanılabilişliğini gösteren klinik çalışmalar, hem çok az sayıdadırlar hem de bu çalışmalar az sayıda hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda, İR grubundan elde edilen TNF- α ve IL-1 β değerleri hem kontrol hem de İR+KS gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İR+KS grubundan elde edilen TNF- α ve IL-1 β değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte; İR grubuna göre düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuç olarak; kardiyovasküler cerrahi sonrası AMİ tanısı konan hastalarda, TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin seri ölçümlerinin klinik seyrin takibi açısından kullanılabileceği görüşündeyiz. Bu amaçla, her iki sitokin düzeyi ölçümünün sensitivite ve spesifite oranlarının belirlenmesi; bunun için de geniş sayıda hasta grupları üzerinde uygulanacak klinik araştırmaların planlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cobb JB, Hotchkiss RS, Karl IE, Buchman TG. Mechanism of cell injury and death. *Br J Anesth* 1996; 77: 3-10.
2. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: 227-41.
3. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute Mesenteric İschemia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1054-1062.
4. Zacharias A, Schwann TA, Parenteau GL, Riordan CJ, Durham SJ, Engoren M, Fenn-Buderer N, Habib RH. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2000; 27: 93-9.
5. Valentin RJ, Hagina RT, Jackson MR, Kakish HB, Bengtson TD, Clagett GP. Gastrointestinal complications after aortic surgery. *J Vasc Surg* 1998; 28: 404-11.
6. Jarvinen O, Laurikka J, Salenius JP, Lepantalo M. Mesenteric infarction after aortoiliac surgery on the basis of 1752 operations from the national vascular registry. *Word J Surg* 1999; 23: 243-7.
7. Levison JA, Halpern VJ, Kline RG, Faust GR, Cohen JR. Perioperative predictors of colonic ischemia after ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1999; 29: 40-7.
8. Perry RJT, Martin MJ, Eckert MJ, Sohn VY, Steele SR. Colonic ischemia complicating open vs endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2008; 48: 272-7.
9. Venkateswaran RV, Charman SC, Goddard M, Large SR. Lethal mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass: a common complication? *Eur J Cardio Thorac Surg* 2002; 22: 534-8.
10. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anest* 2001; 94: 1133-8.
11. Thompson JS, Bragg LE and West WW. Serum enzyme levels during intestinal ischemia. *Ann Surg* 1990; 211: 369-73.
12. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Hücre zedelenmesi ve adaptasyon: Temel Patoloji (Çeviri editörü: U Çevikbaş). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri&Yüce Yayınları AŞ; 1995: 3-24.
13. Guzman-de la Garza FJ, Camara-Lemarrov CR, Alarcon-Galvan G, Cordero-Perez P, Munoz-Espinoza LE, Fernandez-Garza NE. Different patterns of intestinal response to injury after arterial, venous or arteriovenous occlusion in rats. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3901-7.
14. Urbaniak JR, Seaber AV, Chen LE. Assessment of ischemia and reperfusion injury. *Clin Ortho Relat Res* 1997; 334: 30-6.
15. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidants intake in humans. *Free Rad Res* 1996; 25: 57-74.
16. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Japan J Physiol* 1996; 46: 15-32.

17. Cuzzucrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation and ischemia/ reperfusion injury. *Pharmacol Rew* 2001; 53: 135-9.
18. Kehrer JP: Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23: 21-48.
19. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
20. Dunkelberg J, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res* 2010; 20: 34-50
21. Gwendolyn M, Diepenhorst P, van Gulik T, Hack E. Complement Mediated Ischemia Reperfusion Injury. *Ann Surg* 2009; 249: 889-99.
22. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory Response to cardiopulmonary bypass: Mechanism involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-92.
23. Hartmann K, Henz BM, Krüger-Karasagas S, Köhl J, Burger R, Guhl S, Haase I, Lippert U, Zuberbier T. C3a and C5a stimulate chemotaxis of human mast cells. *Blood* 1997; 89: 2863-70.
24. Surmi BK, Hasty AH. The role of chemokines in recruitment of immune cells to the artery wall and adipose tissue. *Vascul Pharmacol* 2010; 52: 27-36.
25. Mackman N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. *Anesth Analg* 2009; 108: 1447-52.
26. Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion* 2001; 16: 353-60.
27. Santen S, Wang Y, Menger MD, Jeppsson B, Thorlacius H. Mast cell dependent secretion of CXC chemokines regulates ischemia-reperfusion induced leukocyte recruitment in the colon. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 527-34.
28. Giannoudis PV. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury* 2003; 34: 397-404.
29. Hill G, Whitten CW, Landers DF. Influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell- cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 367-75.
30. Yamamoto S, Tanabe M, Wakabayashi G, Shimazu M. The role of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β in ischemia- reperfusion injury of the rat small intestine. *J Surg Res* 2001; 99: 134-41.
31. Simpson R, Alon R, Kobzik L, Valeri R, Shepro D, Hechtman HB. Neutrophil and nonneutrophil-mediated injur in intestinal ischemia-reperfusion. *Ann Surg* 1993; 218: 444-54.
32. Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 486-94.
33. Rao K, Brown M. Mast cells: Multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann N.Y. Acad Sci* 2008; 1143: 83-104
34. Kitamura Y, Go S, Hatanaka K. Decrease of mast cells in w/W^v mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood* 1978; 52: 447-52.

35. Austen F, Boyce J. Mast cell lineage development and phenotypic regulation. *Leukemia Res* 2001; 25: 511-8.
36. He S, Gac M, Mceuen A, Walls A. Inhibitors of chymase as mast cell-stabilizing agents: contribution of chymase in the activation of human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 517-23.
37. Theoharides TC, Kempuraj D, Tagen M, Conti P, Kalogeramitros D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev* 2007; 217: 65-78.
38. Andoh A, Fujiyama Y, Araki Y, Kimura T, Tsujikawa T, Bamba T. Role of complement activation and mast cell degranulation in the pathogenesis of rapid intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Digestion* 2001; 63: 103-7.
39. Dawicki W, Marshall S. New and emerging roles for mast cells in host defence. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 31-8.
40. Kimura T, Andoh A, Fujiyama Y, Saotome T, Bamba T. A blockade of complement activation prevents rapid intestinal ischemia-reperfusion injury by modulating mucosal mast cell degranulation in rats. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 484-90.
41. Crivellato E, Nico B, Mallardi F, Beltrami CA, Ribatti D. Piecemeal degranulation as a general secretory mechanism? *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 274:778-84.
42. Xiang Z, Block M, Löfman C, Nilsson G. IgE-mediated mast cell degranulation and recovery monitored by time-lapse photography. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 116-21.
43. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. Cutting edge: Mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J Immunol* 2003; 170: 2274-78.
44. Abe M, Kurosawa M, Ishikawa O, Miyachi Y. Effect of mast cell-derived mediators and mast cell-related neutral proteases on human dermal fibroblast proliferation and type I collagen production. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 78-84.
45. Noli C, Miolo A. The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol* 2001; 12: 303-13.
46. Parus R, Christoph T, Muller-Rover S. Immunology of the hair follicle: a short journey into terra incognita. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 226-34.
47. Furuno T, Ito A, Koma Y, Watabe K, Yokozaki H, Bienenstock J, Nakanashi M, Kitamura Y. The spermatogenic Ig superfamily/synaptic cell adhesion molecule mastcell adhesion molecule promotes interaction with nerves. *J Immunol* 2005; 174: 6934-42.
48. Suzuki A, Suzuki R, Furuno T, Teshima R, Nakanishi M. N-cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 1891-94.
49. Gommerman JL, Oh DY, Zhou X, Tedder TF, Maurer M, Gali SJ, Carroll MC. A role for CD21/CD35 and CD19 in responses to acute septic peritonitis: a potential mechanism for mast cell activation. *J Immunol* 2000; 165: 6915-21.
50. Malaviya R, Ross EA, MacGregor JJ, Ikeda T, Little R, Jakschik BA, Abraham SN. Mast cell phagocytosis of FimH-expressing enterobacteria. *J Immunol* 1994; 152: 1907-14.

51. Faulkner H, Renauld JC, Van Snick J, Grecis RK. Interleukin-9 enhances resistance to the intestinal nematode *Trichuris muris*. *Infect Immun* 1998; 66: 3832-40.
52. Burke SM, Issekutz TB, Mohan K, Lee PW, Shmulevitz M, Marshall JS. Human mast cell activation with virus associated stimuli leads to the selective chemotaxis of natural killer cells by a CXCL8 dependent mechanism. *Blood* 2008; 111: 5467-76.
53. Fox CC, Jewell SD, Whitacre CC. Rat peritoneal mast cells present antigen to a PPDspecific T cell line. *Cell Immunol* 1994; 158: 253-64.
54. Guo Y, Li Z, Lin H, Samee H, Khalid J. Studies on the spesific degranulation of mast cell sensitized by several allergens in vitro. *Cell Moll Immun* 2009; 6: 149-53.
55. Maurer M, Theoharides T, Granstein RD, Bischoff SC, Bienenstock J, Henz B et al. What is the physiological function of mast cells? *Exp Dermatol* 2003; 12: 886-910.
56. Chester AH. Mast cells feel the strain. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 13-5.
57. Conti P, Castellani ML, Kempuraj D, Salini V, Vecchiet J, Tete S et al. Role of mast cells in tumor growth. *Ann Clin Lab Sci* 2007; 37: 315-22.
58. Ribatti D, Vacca A, Nico B, Crivellato E, Roncali L, Dammacco F. The role of mast cells in tumour angiogenesis. *Br J Haematol* 2001; 115: 514-21.
59. Sinnamon MJ, Carter KJ, Sims LP, Lafleur B, Fingleton B, Matrisian LM. A protective role of mast cells in intestinal tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2008; 29: 880-6.
60. Taylor LM, Moneta GL, Porter JM. Treatment of chronic visceral ischemia. In: Cronenwett JL, Gloviczki P, Johnston KW, Kempczinski RF, Krupski WC (eds). *Rutherford Vascular Surgery*, 5th ed. Philedelphia, USA: WB Saunders Company, 2000: 1532-41.
61. Paterno F, Longo WE. The Etiology and Pathogenesis of Vascular Disorders of the Intestine. *Radiol Clin N Am* 2008; 46: 877-85.
62. Geboes K, Geboes KP, Maleux G. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 1-14.
63. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation, anatomy and physiology. *Surg Clin N Am* 1997; 77: 289-306.
64. Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar: Sayek İ (Ed). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 1499-1502.
65. Sakamoto S, Yamauchi S, Yamashita H, Imura H, Maruyama Y, Ochi M, Shimizu K. Repair of an abdominal aortic aneurysm with a remarkably dilated meandering artery: Report of a case. *Surg Today* 2007; 37: 133-6.
66. The arteries of the trunk. In: Lewis WH (ed). *Gray's Anatomy of the Human Body*, 30th ed. Philedelphia, USA: Lea and Febiger, 1984: 827-30.
67. Vollmar B, Menger MD. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbeck Arch Surg* 2011; 396: 13-29.
68. Mc Millan WD, Mc Carthy WJ, Bresticher MR, Pearce WH, Schneider JR, Golan JF, Yao JS. Mesenteric artery bypass: Objective patency determination. *J Vasc Surg* 1995; 21: 729-40.

69. Reilly PM, Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med* 1993; 21: 55-68.
70. Marik PE. Total splanchnic resuscitation, SIRS and MODS. *Crit Care Med* 1999; 27: 257-8.
71. Nygren A, Thore'n A, Houltz E, Ricksten SE. Autoregulation of human jejunal mucosal perfusion during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006; 102: 1617-22.
72. Haglund U, Bergqvist D. Intestinal ischemia: The basics. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384:233-88.
73. Bradbury AW, Murie JA, Ruckley CV. Role of the leucocyte in the pathogenesis of vascular disease. *Br J Surg* 1993; 80: 1503-12.
74. Bibbo C, Petschenik AJ, Reddell MT, Donnelly RJ, Sutyak JP, Semmlow JL, Brolin RE. Bacterial translocation after mesenteric ligation in dogs. *J Invest Surg* 1996; 9: 293-303.
75. Stallion A, Kou TD, Latifi SQ, Miller KA, Dahms BB, Dudgeon DL, Levine AD. Ischemia/reperfusion: a clinically relevant model of intestinal injury yielding systemic inflammation. *J Ped Surg* 2005; 40: 470-7.
76. Bradbury AW, Brittenden J, McBride K, Ruckley CV. Mesenteric ischaemia: a multidisciplinary approach. *Br J Surg* 1995; 82: 1446-59.
77. Stoney RJ, Cunningham CG. Acute mesenteric ischemia. *Surgery* 1993; 114: 489-90.
78. Lock G. Acute intestinal ischaemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 83-98.
79. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Acute mesenteric ischemia after cardio-pulmonary bypass surgery. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5361-70.
80. Howard TJ, Plaskon LA, Wiebke EA, Wilcox MG, Madura JA. Nonocclusive mesenteric ischemia remains a diagnostic dilemma. *Am J Surg* 1996; 171: 405-8.
81. Kozuch PL, Brandt LJ. Diagnosis and management of mesenteric ischemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 201-35.
82. Martinez JP, Hogan GJ. Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin N Am* 2004; 22: 909-28.
83. Bergan JJ, Yao JST. Chronic intestinal ischemia. In: Cronenwett JL, Gloviczki P, Johnston KW, Kempczinski RF, Krupski WC (eds). *Rutherford Vascular Surgery*, 5th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Co; 1989:825- 842.
84. Rivers SP, Veith FJ. Nonocclusive mesenteric ischemia. In: Cronenwett JL, Gloviczki P, Johnston KW, Kempczinski RF, Krupski WC (eds). *Rutherford Vascular Surgery*, 5th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Co; 1519-1523.
85. Clark ET, Gewertz BL. Intermittent ischemia potentiates intestinal reperfusion injury. *J Vasc Surg* 1991; 13: 606-61.
86. Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, Petterson TM, Serry MG, Sarr MG et al. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg* 1994; 20: 688-97.

87. Mangi AA, Christison-Lagay ER, Torchiana DF, Warshaw AL, Berger DL. Gastrointestinal complications in patients undergoing heart operation. An analysis of 8709 consecutive cardiac surgical patients. *Ann Surg* 2005; 241: 895–904.
88. Hasan S, Ratnatunga C, Lewis CT, Pillai R. Gut ischemia following cardiac surgery. *Int Cardiovasc Thorac Surg* 2004; 3: 475-78.
89. Hamulu A, Atay Y, Yagdi T, Discigil B, Bakalim T, Buket S, Bilkay O. Effects of flow types in cardiopulmonary bpass on gastric intramucosal pH. *Perfusion* 1998; 13: 129-35.
90. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: Bacterial Translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996; 20: 411-17.
91. Tao W, Zwischenberger JB, Nguyen TT, Vertrees RA, McDaniel LB, Nutt LK, Herndon DN, Kramer GC. Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from flow redistribution and increased oxygen demand. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 819-28.
92. Wan S, Yim AP. Multi-organ protection during open heart surgery. *Chinese Med J* 2001; 114: 3-8.
93. Geraghty PJ, Sanchez LA, Rubin BG, Choi ET, Flye MW, Curci JA, Thompson RW, Sicard GA. Overt ischemic colitis after endovascular repair of aortoiliac aneurysms. *J Vasc Surg* 2004; 40: 13-8.
94. Bown MJ, Nicholson ML, Bell PRF, Sayers RD. Cytokines and inflammatory pathways in the pathogenesis of multipl organ failure following abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 485-95.
95. Ernst CB. Colon ischemia following aortic reconstruction. In: Cronenwett JL, Gloviczki P, Johnston KW, Kempczinski RF, Krupski WC (eds). *Rutherford Vascular Surgery*, 5th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Co; 1542-49.
96. Senekowitsch C, Assadian A, Assadian O, Hartleb H, Ptakovsky H, Hagmüller GW. Replanting the inferior mesentery artery during infrarenal aortic aneurysm repair: Influence on postoperative colon ischemia. *J Vasc Surg* 2006; 43: 689-94.
97. Mitchell KM, Valentine RJ. Inferior mesenteric artery reimplantation does not guarantee colon viability in aortic surgery. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 151-5.
98. Ernst CB, Hagihara PF, Daugherty ME, Griffen WO. Inferior mesenteric artery stump pressure: a reliable index for safe IMA ligation during abdominal aortic aneurysmectomy. *Ann Surg* 1978; 187: 641-5.
99. Alpagut U, Kalko Y, Dayioğlu E. Gastrointestinal complications after transperitoneal abdominal aortic surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2003; 11: 3-6.
100. Neri E, sassi C, Massetti M, Roviello F, Giomarelli P, Bizzarri F, Scolletta S, Setacci C. Nonocclusive intestinal ischemia in patients with acute aortic dissection. *J Vasc Surg* 2002; 36: 738-45.
101. Dadian N, Ohki T, Veith FJ, Edelman M, Mehta M, Lipsitz EC, Suggs WD, Wain RA. Overt colon ischemia after endovascular aneurysm repair: The importance of microembolization as an etiology. *J Vasc Surg* 2001; 34: 986-96.
102. Zhang WW, Kulaylat MN, Anain PM, Dosluoglu HH, Haris LM, Cherr GS, Dayton MT, Dryjki ML. Embolization as cause of bowel ischemia after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2004; 40: 867-72.

103. Nakatsuka M. Assesment of gut mucosal perfusion and colonic tissue blood flow during abdominal aortic surgery with gastric tonometry and laser doppler flowmetry. *Vasc Endovasc Surg* 2002; 36: 193-8.
104. Totsugawa T, Ozawa M, Kuinose M, Ishii S, Yoshitaka H, Tamaki T. Intraoperative endotoxin adsorption for visceral malperfusion complicating acute type A aortic dissection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58: 134-7.
105. Murashita T, Yasuda K, Sakuma M, Matsui Y, Ohba J, Miyama M, Shiiya N. Isolated dissection of the main trunk of the superior mesenteric artery. *Int J Angiol* 1997; 6: 184-6.
106. Krupski WC, Selzman CH, Whitehill TA. Unusual causes of mesenteric ischemia. *Surg Clin N Am* 1997; 77: 471-502.
107. Kobayashi M, Kurose K, Kobata T, Hida K, Sakamoto S, Matsubara J. Ischemic intestinal involvement in a patient with Buerger disease: Case report and literature review. *J Vasc Surg* 2003; 38: 170-4.
108. Chaudhuri N, James J, Sheikh A, Grayson AD, Fabri BM. Intestinal ischemia following cardiac surgery: a multivariate risk models. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 971-7.
109. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, Radiff NB, Boylan M, Piedmonte MR, et al. Atheroembolism from the ascending aorta. An emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1104-12.
110. Simic O, Strathausen S, Hess W, Ostermeyer J. Incidence and prognosis of abdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 419-24.
111. Omoyo T, Kamiya K, Akita S, Sugiyama K, Kume M, Kashima T, Hosaka S, Kimura S. Nonocclusive mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Artif Organs* 2004; 7: 161-3.
112. D'Ancona G, Bailot R, Poirier B, et al. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2003; 30: 280-5.
113. McKinsey JF, Gewertz BL. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin N Am* 1997; 77: 307-18.
114. Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Windsor JA. Systematic review and pooled estimates fort he diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg* 2009; 33: 1374-83.
115. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Kan ve Vücut Sıvılarının Kimyasal Bileşenleri: Harper'ın Biyokimyası (Çeviri: Menteş G, Ersöz B) İstanbul, Barış Kitabevi/ Appleton & Lange,1993, 859-73.
116. Caglayan F, Caglayan O, Gunel E, Elcumen Y, Cakmak M. Intestinal ischemia-reperfusion and plasma enzyme levels. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 255-7.
117. Zi-qing H, Xiao-liang G, Pin-jie H, Jing W, Ning S, Wan-ling G. İnfluence of Ketotifen, Cromolyn Sodium, and Compound 48/80 on the survival rates after intestinal ischemia reperfusion injury in rats. *BMC Gastroenterology* 2008; 22: 8-42.
118. Liao X, She Y, Shi C, Li M. Changes in body fluid markers in intestinal ischemia. *J Ped Surg* 1995; 30: 1412-15.

119. Graeber GM, Wukich DK, Cafferty PJ et al: Changes in peripheral serum creatine phosphokinase (CPK) and lactic dehydrogenase (LDH) in acute experimental colonic infarction. *Ann Surg* 1981; 194: 708-15.
120. Christenson RH, Azzazy HME. Biomarkers of myokardial necrosis: Past, present, and future: In Morrow DA (ed). *Cardiovascular Biomarkers*, New Jersey, USA: Humana Pres Inc, 2006: 3-25.
121. Akutsu K, Matsuda H, sasaki H, Minatoya K, Ogino H, Kasai S et al. A case of acute type B aortic dissection: Limited role of laboratory testing for the diagnosis of mesenteric ischemia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 360-4.
122. Graeber GM, Glagett GP, Wolf RE, Gafferty PJ, Harmon JW, Rich N. Alterations in serum creatine kinase and lactate dehydrogenase. Association with abdominal aortic surgery, myocardial infarction and bowel necrosis. *Chest* 1990; 97: 521-7.
123. Khurana S, Corbally MT, Manning F, Armenise T, Kierce B, Kilty C. Glutathione S-transferase: A potential new marker of intestinal ischemia. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1543-48.
124. Delaney CP, O' Neill S, Manning F, Fitzpatrick JM, Gorey TF. Plasma concentrations of glutathione S- transferase isoenzyme are raised in patients with intestinal ischemia. *Br J Surg* 1999; 86: 1349-53.
125. McMonagle MP et al. α Glutathion S- transferase: a potential marker of ischemia-reperfusion injury of the intestine after cardiac surgery? *J Ped Surg* 2006; 41: 1526-31.
126. Azzazy H, Pelsers M, Christenson R. Unbound free fatty acids and heart- type fatty acid- binding protein: diagnostic assays and clnical applications. *Clin Chem* 2006; 52: 19-29.
127. Derikx JPM, Luyer MDP, Heineman E, Burman WA. Non-invasive markers of gut wall integrity in health and disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5272-9.
128. Ruzgar O, Bilge AK, Bugra Z, Umman S, Yilmaz E, Ozben B, Umman B, Meric M. The use of human heart-type fatty acid-binding protein an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase-myocardial band. *Heart Vessels* 2006; 21: 309-14.
129. Pelsers M, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid- binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim* 2005; 352: 15-35.
130. Karaagac H, Zeybek N, Peker Y, Yagcı G, Sengul A, Gunhan O, Tufan T. Diagnostic value of plasma cytokine levels in acute mesenteric ischemia: an experimental study *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49: 216-21.
131. Rodvel VW. Amino Asidlerin Özel Ürünlerle Çevrilişi: Harper'ın Biyokimyası (Çeviri: Menteş G) İstanbul, Barış Kitabevi, 1993: 382-94.
132. Gennaro M, Ascer E, Matano R: Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass. *Am J Surg* 1993; 166: 231-6.
133. Lefkovitz Z, Cappell MS, Lookstein R, Mitty HA, Gerard PS. Radiologic diagnosis and treatment of gastrointestinal hemorrhage and ischemia. *Med Clin North Am* 2002; 86: 1357-99.
134. Ha HK, Rha SE, Kim AY, Auh YH. CT and MR diagnosis of intestinal ischemia. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21: 40-55.

135. Bartnicke BJ, Balfe DM. CT appearance of intestinal ischemia and intramural hemorrhage. *Radiol Clin N Am* 1994; 32: 845-60.
136. Horton KM, Fishman EK. Computed tomography evaluation of intestinal ischemia. *Semin Roentgenol* 2001; 36: 118-25.
137. Wyers MC. Acute mesenteric ischemia: diagnostic approach and surgical treatment. *Semin Vasc Surg* 2010; 23: 9-20.
138. Buchman AL. Glutamine: Is it a conditionally required nutrient for the human gastrointestinal system? *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 199-205.
139. Ohri SK, Desai JB, Gaer JAR, Roussak JB, Hashemi M, Smith PLC, Taylor KM. Intraabdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 826-31.
140. Bassiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin N Am* 1997; 77: 319-26.
141. Taylor LM, Moneta GL, Porter JM. Treatment of acute intestinal ischemia caused by arterial occlusions. In: Cronenwett JL, Gloviczki P, Johnston KW, Kempczinski RF, Krupski WC (eds). *Rutherford Vascular Surgery*, 5th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Co; 1513-19.
142. Kaleya RN, Sammartano RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 157-82.
143. Norwood MGA, Bown MJ, Sayers RD. Ischemia-reperfusion injury and regional inflammatory responses in abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 234-45.
144. Çelebioğlu B, Özer E: Kardiyopulmoner baypas ve sistemik inflamatuvar yanıt. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 18-26.
145. Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Ann Vasc Surg* 2005; 19: 572-84.
146. Biffl WL, Moore EE. Splanchnic ischemia/reperfusion and multiple organ failure. *Br J Anaesth* 1996; 77: 59-70.
147. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004; 70: 71-86.
148. Cizova H, Lojek A, Kubala L, Ciz M. The effect of intestinal ischemia duration on changes in plasma antioxidants defense status in rats. *Physiol Res* 2004; 53: 523-31.
149. Mallick İH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1359-77.
150. Ntinis A, İliadis S, Arcparakis AA, Vrochides D, Pitoulis G, Papageorgiou G, Spyridis C, Papadimitriou D, Karamanos D, Grasimidis T. The protective effect of oxygenated perfluorocarbons (PFCs) on intestinal ischemia reperfusion injury (I/R) in rabbits. *Vasc Endovasc Surg* 2010; 44: 81-8.
151. O'donnell KA, Caty MG, Zheng S, Rossman JE, Azizkhan RG: Oxygenated intraluminal perfluorocarbon protects intestinal mucosa from ischemia/reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 361-5.
152. Fujino Y, Suzuki Y, Kakinoki K, Tanioka Y, Ku Y, Kuroda Y. Protection against experimental small intestinal ischemia-reperfusion injury with oxygenated perfluorochemical. *Br J Surg* 2003; 90: 1015-20.

153. Sukhotnik I, Khateeb K, Mogilner JG, Helou H, Lurie M, Coran AG, Eitan Shiloni E. Dietary glutamine supplementation prevents mucosal injury and modulates intestinal epithelial restitution following ischemia-reperfusion injury in the rat. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1497-1504.
154. Wu GH, Wang H, Zhang YW, Wu ZH, Wu ZG. Glutamine supplemented parenteral nutrition prevents intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *World J Gastroenterol* 2004; 17: 2592-94.
155. Cerqueira NF, Hussni CA, Yoshida WB. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. *Acta Cirurg Bra* 2005; 20: 336-43.
156. Hill GE, Whitten CW, Landers DF. The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anest* 1997; 11: 367-75.
157. Santos J, Alonso C, Guilarte M, Vicario M, Malagelada JR. Targeting mast cells in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Curr Op Pharmacol* 2006; 6: 541-6.
158. Edwards AM, Howell JBL. The chromones: history, chemistry and clinical development. A tribute to the work of Dr R. E. C. Altounyan. *Clin Exper Aller* 2000; 30: 756-74.
159. Bernstein IL. Cromolyne sodium. *Chest* 1985; 87: 68-73.
160. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Sodium cromoglycate (cromolyn sodium): a review of its mode of action, pharmacology, therapeutic efficacy and use. *Drugs* 1974; 7: 164-82.
161. Ozdulger A, Cinel İ, koksel O, Cinel I, Avlan D, unlu A, Okcu H, Dikmengil M, Oral U. The protective effect of on N-acetylcysteine on apoptotic lung injury in cecal ligation and puncture induced sepsis model. *Shock* 2003; 19: 366-72.
162. Sayek İ, Cantürk NZ. Cerrahi Araştırma. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2005.
163. Johnston G, Vitikainen K, Knight R, Annest L, Garcia C. Changing perspective on gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Surg* 1992; 163: 525-9.
164. Danse EM, Van Beers BE, Jamart J, Hoang P, Laterre PF, Thys FC, Kartheuser A, Pringot J. Prognosis of ischemic colitis: comparison of color doppler sonography with early clinical and laboratory findings. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1151-4.
165. Morini F, Crosta I, Ronchetti MP, Dituri F, Nahom A, Corchia C, Bagolan P. Lactate dehydrogenase activity is increased in plasma of infants with advanced necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 705-9.
166. Santone DJ, Shahani R, Rubin BB, Romaschin AD, Lindsay TF. Mast cell stabilization improves cardiac contractile function following hemorrhagic shock and resuscitation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: 2456-64.
167. Kanwar S, Kubes P. Mast cells contribute to ischemia-reperfusion infuced granulocyte infiltration and intestinal dysfunction. *Am J Physiol* 1994; 251: 316-21.
168. Lindstrom LM, Ekblad E. Structural and neuronal changes in rat ileum after ischemia with reperfusion. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1212-22.
169. Schramm R, Thorlacius H. Neutrophil recruitment in mast cell-dependent in flammation: inhibitory mechanisms of glucocorticoids. *Inflamm Res* 2004; 53: 644-52.

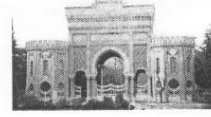
170. Boros M, Kaszaki J, Ordogh B, Nagy S. Mast cell degranulation prior to ischemia decreases ischemia-reperfusion injury in the canine small intestine. *Inflamm Res* 1999; 48: 193-8.
171. Cordeiro PG, Lee JJ, Mastorakos D, Hu QY, Pinto JT, Santamaria E: Prevention of ischemia-reperfusion injury in a rat skin flap model: the role of mast cells, cromolyn sodium, and histamine receptor blockade. *Plastic and reconstructive surgery* 2000; 105: 654-9.
172. Kalia N, Brown NJ, Wood RF, Pockley AG: Ketotifen abrogates local and systemic consequences of rat intestinal ischemia reperfusion injury. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2005; 20: 1032-8.
173. Vural KM, Oz MC, Liao H, Batirel HF, Pinsky DJ. Membrane stabilization in harvested vein graft storage: effects on adhesion molecule expression and nitric oxide synthesis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 150-5.
174. Wals SK, Kane KA, Wainwright CL. Mast cells, peptides and cardioprotection, an unlikely marriage? *Auton Autocoid Pharmacol* 2009; 29: 73-84.
175. Szabo A, Boros M, Kaszaki J, Nagy S. The role of mast cells in mucosal permeability changes during ischemia-reperfusion injury of the small intestine. *Shock* 1997; 8: 284-91.
176. Hei ZQ, Gan XL, Luo GJ, Li SR, Cai J. Pretreatment of cromolyn sodium prior to reperfusion attenuates early reperfusion injury after the small intestine ischemia in rats. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5139-46.
177. Kimura M, Kataoka M, Kuwabara Y, Sato A, Sugiura m, Fujii Y. Real-time energy metabolism of intestine during arterial versus venous occlusion in the rat. *J Gastroenterol* 2003; 38: 849-53.
178. Sadeghi-Hashjin G, Nijkamp FP, Henricks PAJ, Folkerts HG. Sodium cromoglycate and doxantrazole are oxygen radical scavengers. *Eur Respir J* 2002; 20: 867-72.
179. Vural KM, Liao H, Oz MC, Pinsky DJ. Effects of mast cell membrane stabilizing agents in a rat lung ischemia-reperfusion model. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 228-32.
180. Andersen LW, Landow L, Baek L, et al: Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor- α concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1993; 21: 210-7.
181. Martinez-Pellus AE, Merino R Bru M, et al: Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass? *Crit Care Med* 1993; 21: 1684-91.
182. Simpson R, Alon R, Kobzik L, valeri R, Shepro D, Hechtman HB. Neutrophil and Nonneutrophil-Mediated Injury in Intestinal Ischemia-Reperfusion. *Ann Surg* 1993; 218: 444-54.
183. Grewal HP, Mohey el Din A, Gaber L, Kotb M, Gaber AO. Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF- α polyclonal antibody. *Am J Surg* 1994; 167: 214-8.
184. Maass DL, white J, Horton JW. IL-1 and IL-6 act synergistically with TNF- α to alter cardiac contractile function after burn trauma. *Shock* 2002; 18: 360-6.

185. Welborn MB, Oldenburg HSA, Hess PJ, Huber TS, Martin TD, Rauwerda JA, Wesdorp RIC, Espat J, Copeland EM, Moldawer LL, Seeger JM. The relationship between visceral ischemia, proinflammatory cytokines, and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair *Crit Care Med* 2000; 28: 3191-7.
186. Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Ann Vasc Surg* 2005; 19: 572-84.
187. Harward TR, Brooks DL, Flynn TC, et al: Multiple organ dysfunction after mesenteric artery revascularization. *J Vasc Surg* 1993; 18: 459-67.
188. Iglesias JL, Lanoue JL, Rogers TE, et al: Physiologic basis of pulmonary edema during intestinal reperfusion. *J Surg Res* 1998; 80: 156-63.
189. Koksoy C, Kuzu a, Ergun H, Demirpençe E, Zulfikaroglu B. İntestinal ischemia and reperfusion impairs vasomotor functions of pulmonary vascular bed. *Ann Surg* 2000; 231: 105-11.
190. Paterson IS, Klausner JM, Pugatch R, Allen P, Mannick JA, Shepro D, Hechtman HB. Noncardiogenic Pulmonary Edema After Abdominal Aortic Aneurysm Surgery. *Ann Surg* 1989; 209: 231-6.
191. Song T, Peng YF, Guo SY, Liu YH, Liu LY. Brief small intestinal ischemia lessens renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Comparative Medicine* 2007; 57: 200-5.
192. LaNoue JL, Turnage RH, Kadesky KM, Guice KS, Oldham KT, Myers SI. The effect of intestinal reperfusion on renal function and perfusion. *J Surg Res* 1996; 64: 19-25.
193. Rothenbach P, Turnage RH, Iglesias J, Riva A, Bartula L, Myers SI. Downstream effects of splanchnic ischemia-reperfusion injury on renal function and eicosanoid release. *J Appl Physiol* 1997; 82: 530-6.
194. Williams SB, Williams SR, Pierro A: Hepatic hypoperfusion after intestinal ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 2001; 88: 20-20.
195. Turnage RH, Kadesky KM, Myers SI. Hepatic hypoperfusion after intestinal reperfusion. *Surgery* 1996; 119: 151-60.
196. Caglayan F, Caglayan O, Gunel E, Elcuman Y, Cakmak M. Intestinal ischemia-reperfusion and plasma enzyme levels. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 255-7.
197. Sambol JT, White J, Horton JW, Deitch EA. Burn-induced impairment of cardiac contractile function is due to gut-derived factors transported in mesenteric lymph. *Shock* 2002; 18: 272-6.

EK-1



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 94

23/ 07/2009

Sn. Prof. Dr. Emin TİRELİ
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Karar No: 84
Başvuru Tarihi: 17/07/2009

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Dr. Burce GÖKTAŞ'a ait "İntestinal İskemi- Reperfüzyon Hasarı Nedeniyle Gelişen Çoklu Organ Yetmezliği Sendromunda Mast Hücrelerinin Rolü. Mast Hücresi Membran Stabilizatörlerinin Tedavide Yeri Var mıdır? " isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Alev A. KAYMAZ
İ. Ü. HADYЕК Başkanı

Prof. Dr. Mijdat UYSAL
Üye

Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN
Üye

Prof. Dr. Nuriye AKEV
Üye

Doç. Dr. Alper YILMAZ
Üye

Doç. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Avukat Safiye ALTUN
Üye

Mak. Müh. Seyfettin AVCI
Üye

İstanbul Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı
İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü 34119 Beyazıt-İSTANBUL
TEL : (0 212) 440 00 00/ 10013
E mail : hadyek@istanbul.edu.tr