

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA OLUŞTURULAN AKUT MEZENTERİK
İSKEMİ MODELİNDE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİNİN
TANISAL DEĞERİ**

Dr. Mecit UYGUN

Acil Tıp Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

2010

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA OLUŞTURULAN AKUT MEZENTERİK
İSKEMİ MODELİNDE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİNİN
TANISAL DEĞERİ**

Dr. Mecit UYGUN

ACİL TIP ANABİLİMDALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Serkan YILMAZ
Anabilim Dalı Başkanı: Doç.Dr. Murat PEKDEMİR

Etik Kurul Onayı: HAEK PN: 8 3/1 19.02.2009

2010

İÇİNDEKİLER	Sayfa
ÖNSÖZ	III
KISALTMALAR	IV
TABLolar ve RESİMLER	V
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER	VI
GİRİŞ	1
AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ ve YÖNTEM	23
BULGULAR	26
TARTIŞMA	32
ÖZET	36
KAYNAKLAR	38

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasındaki destekleri ve eğitimim süresince katkılarından dolayı başta Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Murat Pekdemir olmak üzere, anabilim dalımızın diğer öğretim üyesi ve tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Serkan Yılmaz 'a, Patoloji anabilim dalından Doç.Dr. Yeşim Gürbüz 'e Biyokimya anabilim dalından Doç.Dr. Can Duman 'a Birlikte severek çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Acil servis hemşirelerine ve diğer personeline ve özellikle tezimin hazırlanması aşamasında yanımda olan eşim Asiye Uygun'a, kızım Işık Uygun 'a ve tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mecit Uygun

KISALTMALAR

İMA	İskemi modifiye albumin
AMİ	Akut mezenter iskemi
SMA	Süperior mezenter arter
SMV	Süperior mezenter ven
SiYS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
DiK	Dissemine intravasküler koagülasyon
PTT	Parsiyel tromboplastin zamanı
NOMİ	Nonoklüziv mezenter iskemi
AMVT	Akut mezenterik venöz tromboz
İB	İnce bağırsak

TABLolar **Sayfa**

Tablo 1.	İntestinal hasarın değerlendirilmesi	25
Tablo 2.	Grupların patolojik değerlendirme skorları	30

RESİMLER **Sayfa**

Resim 1.	Kontrol grubunda laparotomi sonrası ince barsakların makroskopik görünümü	26
Resim 2.	2 saatlik iskemi grubunda laparotomi sonrası İ.B'ların makroskopik görünümü	27
Resim 3.	6 saatlik iskemi grubunda laparotomi sonrası İ.B'ların makroskopik görünümü	27
Resim 4.	Patolojik Piyeslerin Mikroskopik Değerlendirilmesi	29

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1.	Akut mezenterik iskemide lokal ve sistemik yanıtlar	8
Şekil 2.	Mezenterik iskeminin patofizyolojisi	11

GRAFİKLER

Grafik1.	İskemi süresi ve patolojik hasar arasındaki ilişki	30
Grafik2.	Grupların serum İMA Değerleri	31

GİRİŞ

Akut mezenterik iskemi (AMİ) akut karına yol açan, prognozu oldukça kötü bir patolojidir. 1980'lerin başına kadar AMİ'nin mortalite oranı %70-90 idi (1,2). Erken teşhis ve agresif tedavi sağkalımı az da olsa artırdı. Son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen akut mezenterik iskemide mortalite oranları hala %50-70 oranlarında devam etmektedir (3,4). Prognozun düşük olması sadece tanının geç konmasına bağlı olmayıp, hastaların birçoğunun sistemik ek hastalıklarının bulunması ve barsak iskemisinin lokal ve sistemik etkilerinin mortalite oranlarını artırmasından kaynaklanmaktadır. İskeminin başlangıcından itibaren ilk altı saatte bağırsak kan akımının yeniden sağlanması özellikle emboliye bağlı iskemilerde prognozu düzeltebilmektedir. Erken teşhisi sağlamak ve mortaliteyi azaltmak için özellikle radyoloji alanındaki çalışmalar yoğun bir şekilde sürmektedir.

Son yıllarda diğer iskemik olaylarda olduğu gibi AMİ'de de serum belirteçlerinin erken tanı koymada etkin olabileceği üzerinde durulmakta ve bu konu ile ilgili olarak serum laktatı, D-Dimer gibi belirteçlerin tanısal değeri araştırılmaktadır. İskemi modifiye Albumin'de (İMA) bu belirteçlerden birisidir. İMA farklı orjinli iskemilerin erken dönemde saptanması amacıyla önerilen, albumine kobalt bağlanmasını ölçen görece yeni bulunmuş bir belirteçtir. İMA; akut myokard iskemisi, pulmoner emboli ve periferik arter hastalıklarının tanısında da faydalı bulunmuştur.

AMAC

Mezenter iskemi tanısında genellikle doppler ultrasonografi, spiral BT ve mezenterik anjiografiden yararlanılmaktadır. Bu tetkikler invaziv, pahalı, kişi bağımlı ve zaman alıcı uygulamalardır. Lökositoz, asidoz, laktat artışı, hiperfosfatemi, amilaz artışı non-spesifik laboratuvar belirteçleridir. Bu nedenle akut mezenterik iskemi tanısında daha uygun belirteçlere ihtiyaç vardır. Aynı zamanda bu durum kullanılan görüntüleme yöntem sayısını da azaltacaktır.

Bu çalışmanın amacı; deneysel akut mezenterik iskemi modelinde serum iskemi modifiye albuminin erken tanıdaki değerinin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

ETYOLOJİ

AMİ, bağırsaklara gelen oksijen miktarının ani azalması veya kesilmesi sonucunda meydana gelir. Bu, mezenterik arteriyel akımın oklüzyonu, venöz drenajın oklüzyonu veya şok durumunda gelişebilir. Nadir görülen inferior mezenterik arterin akut tıkanması, diğer yönlerden sağlıklı bir insanda genellikle asemptomatiktir. İnférieur mezenter arterin tam tıkanması, ancak SMA veya internal iliak (hipogastrik) arterlerden gelen kollaterallerde tıkanıklık varsa semptom yaratabilir.

Bağırsak iskemisinin predispozan faktörleri

Emboli (%50)

Kardiak aritmi (atrial fibrilasyon)

Prostetik kapak

Kardioversiyon

Miyokardiyal diskinezi

Kardiak kateterizasyon

Geçirilmiş miyokard infarktüsü

Önceki veya stimulan emboli

Trombus (%20)

Daha önce arteriyel yetersizlik

Koroner

Serebrovasküler

Periferal

İleri yaş

Düşük akım durumu

Diabet

Hiperkolesterolemi

Hipertansiyon

Konjestif kalp yetmezliği

Hiperkoagölasyon

Vaskülitler

Aortik veya mezenterik arter anevrizması

Travma

Nonoklüziv mezenterik iskemi (%30)

Kardiojenik şok

Hipovolemik şok

Konjestif kalp yetmezliği

Pulmoner ödem

Aort yetmezliği

Major kardiak veya abdominal cerrahi

Dializ

Vazokonstrüktif ilaçlar (Digital, ergotamin, vazopressin..vs)

ARTERYEL EMBOLİ

SMA embolisi, periferik embolilerin yaklaşık %5'ini oluşturur ve AMİ olgularının yaklaşık %50'sinden sorumludur. SMA, anatomik olarak emboliye yatkındır çünkü geniş bir çapı vardır ve aortadan dar bir açıyla çıkar (5). Aksine inferior mezenterik arter küçük çaplı olduğu için nadiren emboliye uğrar. Çölyak aksisinde aortadan dik açıyla çıktığı için embolik oklüzyonu nadirdir. Çoğu mezenterik arteryel emboli kalbin sol kısmından, çoğunlukla sol atrium veya sol ventriküldeki bir trombüsten ya da mitral veya aortik kapaklardaki bir lezyondan kaynaklanır (6).

Emboli, mezenterik akımı akut ve komplet tıkaama eğilimi gösterir. Bu nedenle koruyucu mezenterik kollateral gelişimi için yeterli süre kalmaz. Embolik arteryel oklüzyon kaynaklı bağırsak iskemisinin reaktif mezenterik vazokonstrüksiyon ile birlikte olduğu durumlarda kollateral akım daha fazla azalır ve iskemik hasar daha şiddetli olur (7).

ARTERYEL TROMBOZ

AMİ olgularının yaklaşık %20'si arteryel tromboz kaynaklıdır. SMA veya çölyak arter trombozu genellikle daha önceden varolan bir stenozla birlikte ve arterlerin orjininde olur. Tipik olarak SMA'deki plak yavaşça gelişerek yıllar içinde kritik darlık oluşturur ve bir düşük akım periyodu sırasında, rezidüel lümen aniden tromboze olur. Hastalarda genellikle daha önceden var olan koroner, serebrovasküler veya periferik arteryel yetersizlikle birlikte olan diffüz aterosklerotik hastalık mevcuttur. Hastaların yaklaşık %30'unda, akut epizoddan önce var olan postprandial ağrı, malabsorbsiyon ve kilo kaybını içeren kronik mezenter iskemi öyküsü vardır (5).

NONOKLÜSİV İSKEMİ

Nonoklüsiv mezenterik iskemi (NOMİ), AMİ epizodlarının yaklaşık %20-30'undan sorumludur. Özellikle altta yatan aterosklerotik hastalık varlığında, anatomik arteryel veya venöz obstrüksiyon olmaksızın, nispeten düşük mezenter akım periyodları sırasında, mezenterik vazospazma bağlı olarak mezenterik iskemi ortaya çıkabilir (8). Böyle düşük kan akım durumları kardiojenik veya hipovolemik şoka bağlı olarak ortaya çıkabilir. Vazokonstrüksiyon muhtemelen vazopressin ve anjiotensin aracılığı ile artan sempatik aktivite kaynaklıdır (9). Ayrıca mezenterik vazospazm, kolaylaştırıcı olayın düzeltilmesinden sonra bile devam edebilir ve

iskemik hasarı sürdürebilir. Vazokonstrüktif ilaçlar özellikle alfa adrenerjik ajanlar, vazopressin, ergotamin, diüretikler ve digital glikozidler, NOMİ' ye katkıda bulunabilir

VENÖZ TROMBOZ

AMI'nin %5-10 nedeni süperior mezenterik ven (SMV) trombozudur (10,11). SMV'in çap ve akımının daha fazla olması nedeniyle, semptomatik SMV trombozu, semptomatik inferior mezenterik ven (İMV) trombozundan yirmi kat daha fazladır.

Mezenterik venöz tromboz nedenleri (12)

*** Hiperkoagülopati durumları**

- Faktör 5 Leiden mutasyonu
- Antitrombin 3 yetmezliği
- Hiperfibrinojenemi
- Antifosfolipid sendromu
- Protein S yetmezliği
- Protein C yetmezliği
- Hormonlar veya hamilelik
- Neoplasmlar

*** Hiperviskosite sendromları**

- Myeloproliferatif bozukluklar
- Sickle cell hastalık

*** İnfeksiyon veya inflamasyon**

- Pankreatit
- Apandisit
- Divertikülit

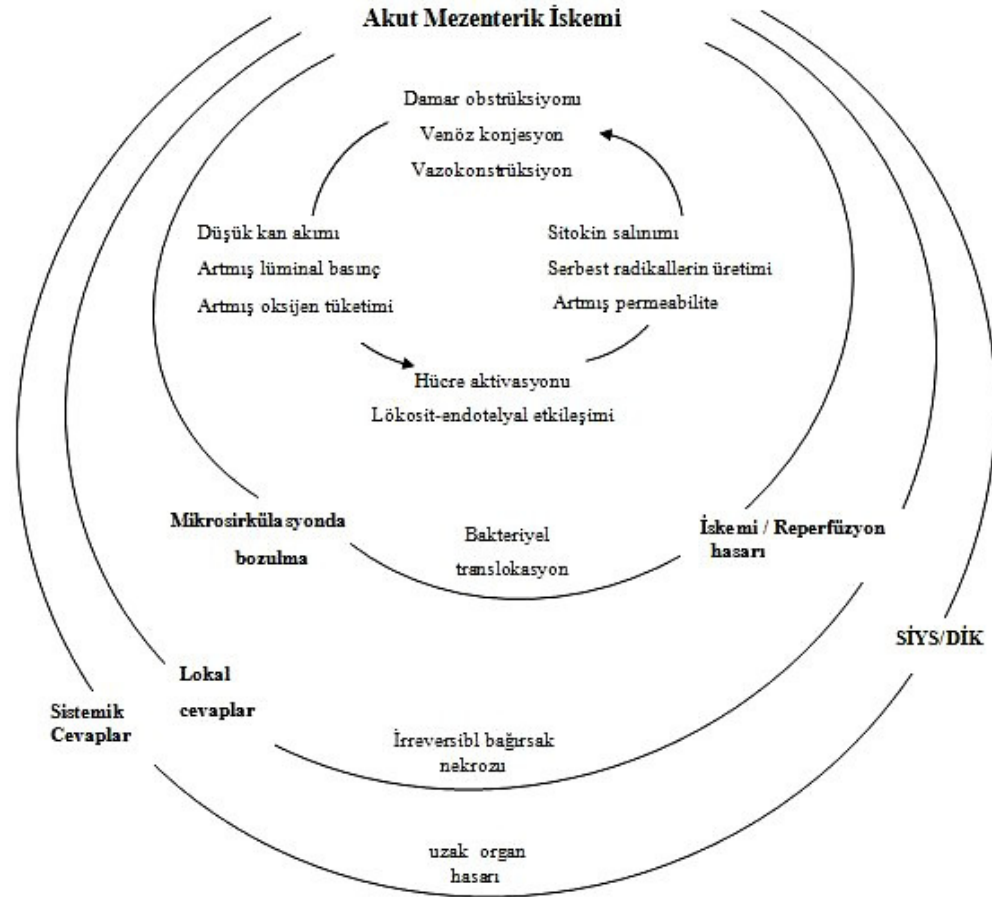
- İntraabdominal abseler

* Portal hipertansiyon

* Travma

PATOFİZYOLOJİ

İskeminin süresi, mezenter arter tıkanmasının seviyesi ve kollateral akımın oranı akut arteriyel tıkanma sonrası barsak hasarını belirleyen etkenlerdir. İntestinal dolaşım, otonom sinir sistemi mekanizmaları kadar sistemik kan basıncı ile de kontrol edilir. Dolaşımdaki endojen ve eksojen katekolaminler öncelikle mezenterik postkapiller venüllerin vazokonstrüksiyonunu indükler ve splanknik vasküler volümü düzenler. Renin, anjiotensin, vazopressin, tromboksanlar veya lökotrienlerin indüklediği vazokonstrüksiyonun, nonoklüsiv mezenterik iskemide olduğu gibi intestinal nekroza neden olduğu kabul edilmektedir.



Şekil 1. Akut mezenterik iskemide lokal ve sistemik yanıtlar

Normal intestinal dolaşım, birkaç saat süren ciddi hasar olmadıysa, düşük kan akımı ve perfüzyon basıncıyla tekrar sağlanabilir. Çünkü açlık durumunda bile oksijenasyon için mezenterik kapillerin sadece %20-25'i açıktır. İntestinal iskemi başlar başlamaz diğer geri kalan kapillerler fonksiyonel hale gelir. Orta derecede iskemide, iskemik dokunun oksijen alım kapasitesi artar ve böylece bozulmuş oksijen sağlanımını kompanse eder. İskemi sonrası hücre düzeyinde mitokondri fonksiyonları bozulur, adenozin trifosfat destrüksiyonu oluşur ve hücre içi asidoz artar. Transkapiller filtrasyon artar, intestinal ödem ve barsak lümeninde sıvı birikimi oluşur.

AMİ' nin klinik özellikleri, Şekil 1'te görüldüğü gibi endotel, monosit, lökosit ve trombosit gibi çeşitli hücrelerin aktivasyonu yoluyla bozulmuş mikrosirkülasyondan kaynaklanan lokal ve sistemik cevaplardan orijinini alır. Mikrosirkülasyon hasarı lokal olarak irreversibl intestinal nekroz ve uzak organlarda dissemine intravasküler koagülasyon veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna yol açar. Aktive nötrofiller, endotelium, monositler ve trombositler iskemik bağırsakta lökosit – endotelial etkileşimi yoluyla tümör nekrozitan faktör, interlökin, trombosit aktive eden faktör ve lökotrienler gibi inflamatuvar sitokinler üretir. Eşlik eden DİK, intestinal mikrosirkülasyonu bozar. Endotel hücrelerinin hasarı nedeniyle bozulmuş nitrik oksid üretiminden kaynaklanan mezenterik damarlardaki vazokonstrüksiyon ile organ hasarı artar.

Reperfüzyon hasarı AMİ'nin bir özelliğidir. İskemi sırasında, noniskemik dokuda predominant olarak bulunan ksantin dehidrogenaz, irreversibl olarak ksantin oksidaza dönüşür. Bu enzim aracılığıyla reperfüze bağırsakta aktive nötrofiller moleküler oksijenden süperoksid (O_2^-), peroksid (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH^-) gibi toksik oksijen serbest radikalleri ortaya çıkarır. İskemik dokularda serbest

oksijen radikallerinin üretimi için intraselüler mekanizmalar tümüyle aktive olur. Ancak oksijen olmadığından nonfonksiyoneldirler. Kan akımının düzelmesi ve oksijen sağlanması ile birlikte, büyük miktarda serbest oksijen radikali oluşur. Bu radikaller hücre membranında bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu yoluyla hücre hasarına neden olurlar. Bu oksijen metabolitleri ve nötrofil enzimleri aynı zamanda vasküler endotelde, çevre dokularda ve uzak organlarda ciddi hasara yol açar. Mezenterik endoteliumda bulunan yüksek konsantrasyondaki ksantin dehidrojenazın bağırsağın reperfüzyon hasarına uğrama eğiliminde olmasının nedenlerinden biri olduğu ileri sürülmüştür (13).

Reperfüzyon, artmış kapiller permeabilite yolu ile interstisyel ödem ve lüminal sıvı birikimine yol açar. Normalde barsak mukozası bakteri, endotoksin ve sitokinlere karşı bariyer oluşturur. Hasara uğramış intestinal mikrosirkülasyon, bakterilere karşı direncini kaybeder ve böylece bakteriyel translokasyon, endotoksemi veya bakteriyemi meydana gelir. Bu sitokin ve endotoksinler sistemik dolaşıma geçerek SİYS, ARDS ve kardiak disfonksiyon gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Akut intestinal iskeminin kötü prognozu bu sepsis benzeri sistemik cevapların sebep olduğu multipl organ yetmezliği ile yakından ilişkilidir (Şekil 2).



Şekil 2. Mezenterik iskeminin patofizyolojisi

KLİNİK TABLO

AMİ'li hastalarda fizik muayene ile uyumsuz şiddetli bir karın ağrısı ana bulgudur ve SMA'in embolik veya trombotik oklüzyonundan sonra sıklıkla ortaya çıkar (14). Ağrı başlangıçta kolik tarzdadır ama iskemi ilerledikçe sürekli hale gelir. Ağrı lokalize veya diffüz olabilir. Ağrının süresi tipik olarak kısadır. Kronik mezenter iskemi zemininde akut arteryel tromboz geliştirse kronik bir postprandial karın ağrısı öyküsü vardır (15). Konfüze veya kritik hastalarda ağrı farkedilmeyebilir ve nonoklüsif mezenter iskemili hastaların yaklaşık %20'sinde ağrı yoktur (12). Akut mezenterik ven trombozu semptomları genellikle akut arteryel iskemiden daha az ciddidir. Tipik olarak bu hastaların birkaç gün hatta hafta süren intermittan ve diffüz karın ağrıları vardır. İskemik ağrı karındaki en şiddetli ağrıdır. Visseral bir ağrı olmasına rağmen geniş bir alanda tüm sinir uçları uyarıldığı için şiddetli hissedilir. Karında ani ve şiddetli başlayan, sürekli ağrı varlığında ilk düşünülmesi gereken patoloji mezenter iskemisi olmalıdır. Ağrı, ancak organda nekroz gelişmesi ile birlikte sinir uçları yıkıma uğrayınca kaybolur. Tüm cerrahi akut karın hastalarında erken tanı önemlidir. Ancak mezenter iskemilerde ayrı bir öneme sahiptir. Arteryel tıkanıklığın olduğu, yani ağrının başladığı andan itibaren 6-8 saat gibi altın bir süre mevcuttur. Bu süre içinde tanı konur ve gerekli girişim yapılırsa, bağırsakların nekrozu önlenir. Unutulmaması gereken, girişime kadar geçen süre ne kadar kısa olursa vücutta oluşabilecek reperfüzyon hasarının da o denli az olacağıdır. Karında ani başlayan keskin bir ağrı ile birlikte hastada şu iki bulgunun bulunup bulunmadığı araştırılmalı ve eğer tespit edilirse tanı %90-95 mezenter iskemi lehine yorumlanmalıdır. Birincisi hastada kardiyak bir patoloji anamnezi ya da bulgusunun olup olmadığıdır. İkincisi ise böyle şiddetli bir karın ağrısı olmasına rağmen karının fizik muayenesinin normale yakın olması, başka deyişle patolojik bir bulgu tespit edilmemesidir. Bağırsakta

nekrozun gelişmesi ile beraber ortadan kalkan iskemik ağrının yerini nekroza bağlı olarak gelişen peritonit nedeni ile inflamatuvar ağrı modeli alır ki bu dönemde fizik bulgular da netleşir. Bu nedenle akut karın tanısı bu dönemde daha kolaydır ancak geç kalınmıştır. Ağrı yokluğunda açıklanamayan abdominal distansiyon ve gastrointestinal kanama, iskeminin erken bulgusu olabilir ve bağırsak infarktının habercisidir. Ateş, kanlı diyare, bulantı, kusma ve azalmış barsak sesleri AMİ'nin diğer sık ve nonspesifik bulgularıdır. Diffüz veya lokalize abdominal hassasiyet, rebound ve rijidite geç dönem bulguları olup, genellikle transmural bağırsak infarktının habercisidir (16). İnfarkt, genellikle hipotansiyon, azalmış idrar çıkışı ve hiperventilasyona yol açar (12).

TANISAL ÇALIŞMALAR

LABORATUAR TESTLERİ

AMİ tanısında serum laboratuvar testleri pek yardımcı değildir; günümüzde hala tanıyı koymada ya da ekarte etmede yeterince sensitif veya spesifik serum belirteci yoktur. Üstelik bağırsak iskemisini düşündürecek serum belirteci seviyelerindeki artışlar ancak transmural bağırsak infarktı geliştiğinde ortaya çıkar. Bu nedenle sağkalım artışının mümkün olabileceği erken evrelerde tanıda kullanılamaz.

AMI erken tanısında son yıllarda D-dimerle ilgili birçok çalışma yapılmıştır ancak sonuçlar pek yüzdürücü olmamıştır (17,18,19,20,21). Lökositoz, nötrofili, immatür lökositlere kayma sıktır (14,15). Hastaların yarısında lökosit değeri $20000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde görülür. Yine hastaların yaklaşık %50'sinde bağırsak infarktını gösteren ve geç bir bulgu olan metabolik asidoz ve yaklaşık %25'inde hiperamilazemi vardır (22). Hemokonsantrasyon; interstisyel ödem şeklinde intramural, asid şeklinde intraperitoneal ve sıvı transüstasyonuna bağlı intraluminal

sıvı kaybına bağlı olarak meydana gelir (15). İntestinal nekroza prerrenal azotemi, hipoksemi ve bakteriyemi yanında serum laktat, kreatinin kinaz, laktat dehidrogenaz ve alkalin fosfataz seviyelerinde artış da eşlik edebilir (5,15). İnorganik fosfat mezenter infarktüsli hastaların %80-95'inde yüksek bulunur, ancak geç dönemde yükselmesi nedeniyle faydası kısıtlıdır. Serum fosfat düzeyinde yükselme hastaların yaklaşık %80'inde görülmüştür ancak geç dönemde yükselmesi nedeniyle faydası sınırlıdır (23,24,25,26).

RADYOGRAFİ

Direkt karın radyografisi, AMİ tanısını desteklemekten ziyade diğer potansiyel karın ağrısı nedenlerini ekarte etmede faydalıdır. AMİ hastalarının %25'inden fazlasında tamamen normal direkt grafi rapor edilmiştir (27). Direkt karın radyografisinde AMİ şüphesi uyandıran bulgular dinamik ileus, distandı ve hava dolu bağırsak lüpları içerir. Ancak bu anomaliler pankreatit, bağırsak obstrüksiyonu veya kolonik psödoobstrüksiyon gibi diğer anomalilerde de çok sık görülürler. Daha spesifik radyografik bulgular genellikle olguların %25'inde ve hastalığın ileri döneminde bulunur. Ödem ve hemorajiden kaynaklanan "parmak izi" belirtisi ve haustra kaybı görülebilir. İskeminin ileri evrelerinde bağırsak duvarında hava tespit edilebilir. Spesifik olarak karın radyografilerinde portal vena gaz imajı çok kötü prognoz işaretidir (28,29). İntroluminal baryum kontrastlı değerlendirmeler kontrendikedir, çünkü perforasyon kuşku hastalarda baryum peritoniti tehlikesi mevcuttur.

DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Doppler ultrasonografi, SMA ve çölyak trunkustaki akımı göstermede yararlı olabilir. Deneyimli personelle bu testler, SMA veya çölyak aksis proksimal stenozlarını veya komplet oklüzyonunu yüksek özgüllük (%92-100) ancak rölatif

olarak düşük duyarlılık (%70-89) ile gösterir (30). Ancak Doppler ultrasonografi anadamarların distalindeki emboliyi göstermede ve nonoklüsiv mezenter iskemi tanısında başarılı değildir. Üstelik ciddi arteriyel stenoz görülmesi bağırsak iskemisi tanısı koymada yeterli değildir (28,31).

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Karın bilgisayarlı tomografisi, arteriyel oklüzyon veya nonoklüsiv mezenter iskemi nedenli bağırsak iskemisi tanısında bazen faydalıdır (28). Karın BT incelemesi karın ağrısının diğer nedenlerini ayırt etmede faydalı olabilir. AMİ tanısında direkt karın radyografisinde olduğu gibi, çoğu bilgisayarlı tomografi bulguları nonspesifiktir ve hastalığın ileri evrelerinde görülür. AMİ için ciddi şüpheli bulgular olan portal venöz gaz imajı, dilate barsak ansları, mezenterik ödem ve pnömatozis intestinalis sadece infarkt gelişikten sonra görülür. İntestinal infarktı kanıtlanmış hastalarda direkt karın radyografileri ve karın bilgisayarlı tomografisi karşılaştırıldığında spesifik bulgular sırasıyla %30 ve %39 olarak gösterilmiştir (27). Direkt karın radyografileri ve karın bilgisayarlı tomografisinin her ikisi infarktlı bağırsağı olan hastaların %35' inde nonspesifik anomalileri göstermiştir. Bu nedenle bu metodlar infarkt olduktan sonra bile AMİ tanısını ekarte etmede kullanılamazlar (27).

SMA oklüzyonu veya NOMİ nedenli AMİ tanısında bilgisayarlı tomografinin sınırlı rolü olmasına rağmen mezenterik ven trombozu tanısında bilgisayarlı tomografinin daha değerli olduğu ispat edilmiştir. Bu konudaki tüm çalışmaların duyarlılık aralığını %90 ile %100 olarak rapor etmişlerdir (7,11,32,33,34).

Hastaların stabil olduğu ve peritonitin gelişmediği 20 vakalık bir tanısal çalışma grubunda, en yaygın pozitif bulgu olarak SMV'de trombüs gösterilmiştir (35). Bilgisayarlı tomografi portal veya splenik vendeki trombüsü de gösterebilir. Bilgisayarlı tomografide anormal bağırsak karakteristikleri (bağırsak duvar

kalınlaşması, pnömatozis) akut mezenterik ven trombozu tanısını güçlü bir şekilde işaret eder. Mezenterik ven trombozu kaynaklı AMİ şüpheli hastalarda bilgisayarlı tomografi primer tanısal araç olarak kabul edilmesine rağmen literatürde AMİ' nin herhangi bir formunun şüphesinde bilgisayarlı tomografinin genel kullanımı desteklenmez. Örneğin, derin ven trombozu, tromboflebit öyküsü olan veya bir hiperkoagülopati sendromu ailesel öyküsü gibi mezenterik ven trombozu risk faktörleri olan AMİ şüpheli hastalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi ilk görüntüleme yöntemi olarak önerilir (7).

Son yıllarda spiral bilgisayarlı tomografi ve bilgisayarlı tomografi-anjiyografi, bu tekniklerle deneyimin sınırlı olmasına rağmen, splanknik damarların değerlendirilmesinde daha faydalı olabilir (36,37).

MANYETİK REZONANS ANJİOGRAFİ

Manyetik rezonans anjiyografi klinik olarak intestinal iskemi tanısında kullanılır. Çölyak trunkus ve SMA orjinlerinde ciddi stenoz veya oklüzyonun gösterilmesinde manyetik rezonans anjiyografi için duyarlık ve özgüllük yüksek bulunmuştur (38). Portal veya mezenterik ven trombozu olan hastalarda manyetik rezonans anjiyografi ile trombozun gösterilmesinde duyarlık, özgüllük sırasıyla %100, %98 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar kontrastlı manyetik rezonans anjiyografinin, tüm intestinal venöz sistemi değerlendirmede standart bir metod olarak daha invaziv olan intraarteryel dijital subtraction anjiyografinin yerini alma potansiyeli olduğunu göstermektedir (39).

ANJİOGRAFİ

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

yöntemidir. Anjiyografi ile tıkanmanın lokalizasyonu, tromboz, emboli, NOMİ ayrımı da yapılabilir. Çoğu çalışmada yüksek duyarlık (%64-100) ve özgüllük (%100) anjiyografiye duyulan güveni doğrular (40,41). Bununla birlikte acil anjiyografinin uygun olmadığı, şüpheli AMİ hastalarında acil laparotomi uygulanmalıdır. SMA embolizasyon olgularında, emboli en sık SMA orjinininden 3-10 cm mesafeye, orta kolik arter orjininin distaline impakte olur. Genelde proksimal jejunal dallar dolarken, distal dallar görüntülenemez. Çünkü embolik oklüzyonun hızı kollateral akım gelişimine yeterli zaman bırakmaz. Oklüzyon distalinde kontrast içinde keskin sınırlı, yuvarlak doluş defekti klasik "menisküs işareti" sıklıkla görülebilir (42). Trombüs yerine emboli düşündüren diğer anjiyografi bulguları mezenter damarlarda minimal ateroskleroz, mezenterik arter dallarında multipl lezyonlar ve eşzamanlı ekstramezenterik embolidir (42).

SMA trombozuna bağlı darlık genellikle SMA trunkusunun başlangıcında ya da ilk 1-2 cm'lik bölümünde gözlenir. SMA trombozu, genellikle yavaş ilerler ve kollateral gelişimi ile vasküler akımın yeniden oluşumuna imkan verir. SMA trombotik oklüzyonunun distali geniş kollaterallerle dolduğundan, SMA trombozu muhtemelen kroniktir ve akut semptomların sebebi olamaz. Nonoklüsiv mezenterik iskemili hastalarda anjiyografide SMA ve dallarında diffüz daralma ve değişik alanlarda daralmış ve genişlemiş SMA dalları "sosis zinciri görünümü", periferik damar arkuatında spazm, intramural damarlanmada azalmış dolumu kapsar (41).

Mezenterik venöz trombozda selektif anjiyogramlar, yüksek venöz akım direnci ve oldukça yavaş akıma bağlı olarak aortaya kontrast madde geri kaçışını gösterir. Kontrast birikimi ile uzamış arteryel faz ve kalınlaşmış bağırsak duvarı karakteristiktir. Ekstrem vakalarda bağırsak lümenine kontrast kaçışı görülebilir. Bu da aktif kanamanın göstergesidir. Mezenterik ven trombozunun kesin tanısı venöz faz

boyunca yapılır: Ya portal vende dolum defekti vardır ya da yoğun trombozda tüm venöz faz yoktur.

TANISAL PERİTON LAVAJI VE TANISAL LAPAROSKOPİ

Bilgisayarlı tomografi ve Doppler ultrasonografi gibi tanı yöntemlerinin yeterli olmadığı merkezlerde tanısal periton lavajı ile hızlı bir şekilde bağırsak canlılığı değerlendirilebilir. Yani geç dönemde bilgi verebilecek bir yöntemdir. Son yıllarda giderek sık kullanılan yöntemlerden tanısal laparoskopi ile karın içi diğer patolojilerin ayırt edilmesi mümkünken, ilk ameliyat sonrası karın duvarına bırakılan port yardımı ile ameliyathane ya da hasta yatağında laparoskopi ile ikinci bakı uygulanarak anastomoz ve rezeke edilmeyen bağırsak anslarının canlılığı değerlendirilebilir. Tanısal laparoskopide serozal yüzeylerin normal olmasında bile mukozada nekroz bulunabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

TEDAVİ

GENEL BİLGİLER

AMİ şüpheli hastalarda başlangıç tedavisinde resüsitasyon amaçlanır. Sıvı ve elektrolit kaybı ile asit baz dengesizliğinin düzeltilmesi başlangıç tedavisini oluşturur. Gereğinde inotrop ajanlar ve antiaritmikler kullanılır. NOMI' de yeterli hidrasyon ve kardiyak fonksiyonun en uygun hale getirilmesi oldukça önemlidir. Çünkü hipovolemi ve hipotansiyon mezenterik vazokonstrüksiyonu artırır. Vazopressin ve digital gibi vazokonstrüksiyon yapan ilaçlar kesilmelidir. Bağırsak iskemisi, bakteriyel translokasyon ve sepsise yol açtığı için geniş spektrumlu intravenöz antibiotikler verilmelidir. Artmış intralüminal basınç mukozal perfüzyonu azaltacağı için nazogastrik tüp ile gastrointestinal dekompresyon yapılmalıdır. Mesane katateri ile idrar hacmi monitörize edilmelidir. Kritik hastalarda uygun sıvı ve ilaç tedavisi için Swan-Ganz katateri ile pulmoner basınç ve kardiyak output monitörize edilmelidir.

Arteriyel oksijen konsantrasyonu oksijen desteği veya mekanik ventilasyon ihtiyacını tespit eder.

EMBOLİ

SMA embolisi için cerrahi revaskülarizasyon, trombolitik ajanların veya vazodilatörlerin intraarteriyel perfüzyonu ve sistemik antikoagülasyon gibi çeşitli terapötik yaklaşımlar önerilmiştir. Tedavi seçenekleri peritoneal bulguların varlığına veya yokluğuna, arteriyel oklüzyonun kısmi veya tam olmasına ve emboli lokalizasyonuna dikkat edilerek seçilmelidir. Peritonit bulgularının varlığında eksploriyatif laparotomi zorunluluğu mutlakdır; embolektomi ve infarkte bağırsak rezeksiyonu yapılmalıdır. Abdominal kontaminasyon yoksa primer anastomoz genellikle yapılır. Geniş bağırsak segmentlerinin canlılığı şüpheliyse, sadece aşikar nekrotik bağırsak rezeke edilir ve canlı-cansız bağırsak arasındaki demarkasyonu belirlemek için yaklaşık 24 saat sonra ikinci bakı ameliyatı uygulanır. Böylece bağırsak rezeksiyon genişliği azaltılmış olur (43). Rekürren embolizasyonu önlemek için postoperatif heparin antikoagülasyonu uygulanır (7).

Çeşitli olgu sunumu ve küçük serilerde akut mezenterik iskemilerde nonoperatif başarılı tedavileri rapor edilmiştir. Bunlarda ürokinaz, streptokinaz ve rekombinan doku plazminojen aktivatörü gibi trombolitik ajanlar kullanılmıştır. Bu deneyimlerden elde edilen bilgilere göre trombolitik tedavi özellikle emboli parsiyel oklüzyon yapıyorsa, SMA dallarından birinde ise, ana SMA'de ileokolik arter orijinin distalinde ise ve tedavi semptomların başlangıcından itibaren on iki saat içinde uygulanabiliyorsa başarılı olmaktadır (44,45,46,47). Önemli bir sorun bu tedaviden sonra uzun süreli reoklüzyon hızıdır. Medikal olarak tedavi edilen hastalar tedavinin yetersizliğini farkedebilmek ve enfarkta hızlı gidişi görmek için yakın gözleme ihtiyaç duyar. Eğer intestinal infarkt bulguları gelişirse acil cerrahi girişim gereklidir.

ARTERYEL TROMBOZ

SMA' nın akut trombozunda, acil cerrahi revaskülarizasyon önerilir. Basit cerrahi trombektomi uzun dönemde başarısız olduğu için mutlaka bypass ile revaskülarizasyon eklenmelidir. Ameliyat sahası kontamine ise otojen aortoviseral greft kullanılmalıdır. Ancak kontaminasyon yoksa sentetik protez kullanılabilir. Emboli tedavisinde olduğu gibi revaskülarizasyondan sonra, bağırsak canlılığı değerlendirilerek rezeksiyon minimize edilir.

NONOKLÜZİV İSKEMİ

Nonoklüsiv mezenterik iskemi tedavisi esas olarak farmakolojiktir ve SMA içine selektif vazodilatör infüzyonu ile gerçekleştirilir. Splanknik vazodilatörler papaverin, tolazolin, nitrogliserin, glukagon, prostoglandin E, fenoksibenzamin ve isoproterenolü içerir. En geniş klinik deneyim papaverin ile yapılmıştır. SMA içine 30-60 mg sürekli infüzyon uygulanmıştır. Bu yaklaşım 1980'ler boyunca %70-90 olan mortalite oranlarını, 1990'lar boyunca %50-55'lere düşürmüştür (41,43). Tedavinin devamı vazodilatörlere hastaların klinik cevabı ile belirlenir. Eğer peritoneal bulgular gerilerse, arteriografi tekrarlanır. Bundan sonra papaverin infüzyonu en azından 24 saat devam etmelidir. İntraarteryel papaverin kullanımına spesifik mutlak önlemler oldukça önemlidir. Hastanın hemodinamik durumu dikkatli bir şekilde monitörize edilmelidir. Çünkü eğer yerleştirilen kateter, aortaya doğru yer değiştirirse ve papaverin periferik dolaşıma infüze edilirse, ciddi hipotansiyon gelişir. Bu durumda papaverin infüzyonu, izotonik tuz çözeltisi ile yer değiştirmeli ve direkt grafi ile kateterin pozisyonu kontrol edilmelidir.

VENÖZ TROMBOZ

Karın ağrısından farklı nedenlerle çekilmiş bilgisayarlı tomografi ile tanısı konmuş bireylerde, tedavi uygulanmaz veya 3-6 aylık antikoagülasyon tedavi

yapılabilir. Tanısı bilgisayarlı tomografi ile veya anjiografi ile konmuş semptomatik hastalarda tedaviye peritoneal bulguların varlığı ve yokluğuna göre karar verilir (7). AMİ' li tüm hastalarda peritonit bulguları laparotomiye ve infarkte bağırsağın rezeksiyonunu zorunlu kılar. SMV trombozlu hastalarda heparin ile intravenöz antikoagölasyonun, trombozun yayılımını ve rekürrensini engellediği ve sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (11,48,49). Peritoneal bulguların yokluğunda, heparine 5000 ünite bolus başlangıç dozu ile hemen başlanmalı ve 1000 ünite/saat sürekli infüzyonla devam edilmelidir. Sonra heparin dozu PTT uzamasına göre ayarlanmalıdır. Mezenterik iskemi nedeniyle akut gastrointestinal kanama varlığında heparin kontrendikedir. Heparin 7-10 gün verilir, sonra 3-6 ay warfarin ile antikoagölasyonun devamı önerilir (7). Trombolitik tedavi, SMV trombozunda nadiren kullanılır. (50,51,52).

PROGNOZ

1980'lerin başına kadar AMİ'nin mortalite oranı %70-90 idi (1,2). Erken teşhis ve agresif tedavi sağkalımı azda olsa artırdı. Son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen akut mezenterik iskemide mortalite oranları hala % 50-70 oranlarında devam etmektedir (3,4). Prognozun düşük olması sadece tanının geç konmasına bağlı olmayıp, yandas hastalıklar ve barsak iskemisinin lokal ve sistemik etkilerinin mortalite oranlarını artırmasından kaynaklanmaktadır. Akut mezenter arteriopati peritoneal bulgular gelişmeden önce, anjiografi ile erken tanınırsa sağkalım %90'ların üzerine çıkar (15). Ölüm nedenleri geniş bağırsak nekrozu, rekürren SMA tromboz veya embolisi, diğer alanlara emboli, kardiopulmoner yetmezlik veya intestinal hemorajidir.

Akut SMV trombozu mortalite oranı (%25-30) akut mezenter arteriyel iskemiden düşüktür (48). Mortalite venöz oklüzyonun derecesi, kollaterallerin varlığı,

tanıda gecikme ve komorbidite ile koreledir (2,3,4). SMV trombozu tanılı 53 hastalık bir rapora göre major postoperatif komplikasyon %55 olarak bildirilmiş (11). Bu komplikasyonlar kısa bağırsak sendromu, yara enfeksiyonu, sepsis ve rekürren SMV trombozudur. Nüksler genellikle önceden rezeke edilen bağırsakların yakınındaki bağırsak anslarının infarktlarıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi (DETAB) laboratuvarında yapıldı. Etik kurul onayı alındı (HAEK PN:8 3/1 19.02.2009). Ağırlıkları 200 - 250 gram arasında olan 32 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deney öncesinde tüm sıçanlar, iki hafta boyunca aynı laboratuvar ortamında standart sıçan yemi ve su ile beslendi. Çalışmadan önceki 12 saatte sıçanlara sadece su verildi. Her grupta 8 adet sıçan olacak şekilde hayvanlar 4 gruba rastgele ayrıldı; grup 1: kontrol, grup 2: sham, grup 3: 120 dk iskemi, grup 4: 360 dk iskemi grupları olarak belirlendi.

Prosedür: Çalışma için izofluran indüksiyonu ile kontrollü anestezi ve intramüsküler olarak 10 mg/kg ketamin ile analjezi sağlandı. Tüm sıçanların işlem öncesi karın derisi tıraş edilip, povidon iyot ile silinerek aseptik şartlar oluşturuldu. Cerrahi işlemler için standart cerrahi aletler kullanıldı. Kontrol grubunda anestezi sonrası 3 cm'lik orta hat insizyonunu takiben herhangi bir girişim yapılmadan bağırsak rezeksiyonu ve kan alımı yapıldı. Sham grubunda anestezi sonrası 3 cm'lik orta hat insizyonunu takiben 1 dk boyunca parmakla ince bağırsaklara palpasyon yapıldı ve mezenter arter diseksiyonu yapıp kapatıldı. Diğer iskemi gruplarında ise anestezi sonrası 3 cm'lik orta hat insizyonunu takiben ince bağırsaklar dışarı alındı, treitz ligamanı kesildi, süperior mezenter arter (SMA) aortadan çıkış yerinden diseke edilerek, kendisi ve kollateralleri 3/0 ipek ile bağlandı ve literatürde sıçanlarda mezenter iskemi modeli için en güvenli yöntem olarak belirtilen Megison yöntemi ile iskemi sağlandı. (54). İşlem sonrası tüm gruplarda karın çift kat olarak 3/0 ipek ile kapatıldı. Tüm gruplarda relaparatomiden önce tekrar 2 mg/kg ketamin (i.m) yapıldı. Sham grubunda 180 dk, iskemi gruplarında ise belirtilen zaman dilimlerinden sonra karın açılarak vena kava inferior ve sağ ventrikülden 2 cc kan alınmaya çalışıldı. Daha

sonra tüm gruplarda ince bağırsaklar batın dışına alınıp, ileoçekal valfin 2 cm proksimalinden 5 cm'lik bağırsak segmenti çıkarılarak % 10'luk formaldehit içine koyularak saklandı. Tüm denekler, Helsinki sözleşmesine uygun şekilde yüksek doz izofluran inhalasyonu ile sakrifiye edildiler

İMA Ölçümü: Kan numuneleri temin edildikten sonra koruyucu içermeyen tüplere alındı. Numuneler 30-90 dakika kadar pıhtı oluşumuna izin verildikten sonra serumların ayrılması için kan örnekleri 5000 rpm 'de 15 dakika santrifüj edildi. Örnekler -20 C de saklanarak 3 hafta içinde işleme tabi tutuldu. İskemi modifiye albumin (İMA) tespiti amacıyla Bar-or ve arkadaşlarının (55) tarif ettiği; kan örneklerinde albumine, azalmış kobalt bağlanmasını tespit eden hızlı kalorimetrik bir test kullanıldı. Albumin Kobalt Bağlama Testi; albuminin kurşun, nikel, kobalt gibi metallerin taşınmasında görevli NH₂ terminalinde, iskeminin indüklediği extrasellüler hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve Na-K pompası disfonksiyonu sonucu meydana gelen endotelial hasarın, albumin kobalt bağlanmasını azaltması esasına dayanır. Düz bir cam tüpe alınan 200 µL sıçan serumuna 50 µL % 0.1 'lik kobalt klorid (CoCl₂.6 H₂O, sigma) eklendi. Yeterli kobalt albumin bağlanmasına amacıyla hafif bir çalkalama sonrası solüsyon 10 dakika bekletildi. 50 µL dithiothreitol (DDT) (Sigma, 1.5 mg/ml H₂O) boyayıcı ajan olarak eklendi ve 2 dakika sonra 1 ml % 0.9 ' luk NaCl eklenmesiyle reaksiyon bastırıldı. Ölçülen her numune için kalorimetrik kontrol numunesi hazırlandı. Kalorimetrik kontrol numuneleri için 50 µL distile su ve 1.5 mg/mL DTT ile işlem gördü. 470 nm spektrofotometre kullanılarak (Shimadzu, model UV160U) DTT ile renk değişimi meydana gelen ve DTT 'siz serum-kobalt boşlukları karşılaştırıldı. Sonuçlar "Absorbans Ünitesi" (ABSU) olarak rapor edildi. Kobalt albumin bağlanması gerçekleştiikten sonra kalan bağlanmamış kobaltın kantitatif olarak ölçülmesi;

kalorimetrik değerlendirmenin formatıdır. Bu nedenle azalmış albumin kobalt bağlanması ile birlikte olan serbest bağlanmayan kobalt tespit edilmesi, yüksek ölüm seviyeleri ile sonuçlanır. Bu metod Bar-or ve arkadaşları tarafından radyoaktif kobalt 57 kullanarak da doğrulamıştır. Bu metoda 0.400 ABSU zerindeki sonuçlar iskemi açısından pozitif (düşük albumin kobalt bağlanması) altındaki sonuçlar ise iskemi açısından negatif (yüksek albumin kobalt bağlanması) olarak kabul edilmiştir.

Histopatolojik Değerlendirme: Tüm piyesler tamponlu formalinle fikse edilerek rutin doku takibine alındı. Parafine gömülerek hazırlanan doku bloklarından 4 mikronluk kesitler hazırlandı. Alınan patoloji materyalleri, piyeslerin hangi gruptan alındığını bilmeyen aynı patolog tarafından hematoksil-eozin boyaması sonrası ışık mikroskobu ile incelendi. İskemiye bağlı olarak mukozada oluşan morfolojik değişiklikler Chiu ve ark. (56) tarafından tarif edilen aşağıdaki skorum sistemine göre değerlendirildi (Tablo1).

Tablo 1:İntestinal hasarın değerlendirilmesi

Grade 0 : Normal

Grade 1 : Mukozada hafif iskemi (fokal deskuamasyon ve konjesyon)

Grade 2 : Mukozada yaygın deskuamasyon ve konjesyon

Grade 3 : Muskularis mukozayı geçen iskemi, submukozada konjesyon

Grade 4 : Submukozada ağır iskemi, konjesyon ve belirgin nekroz

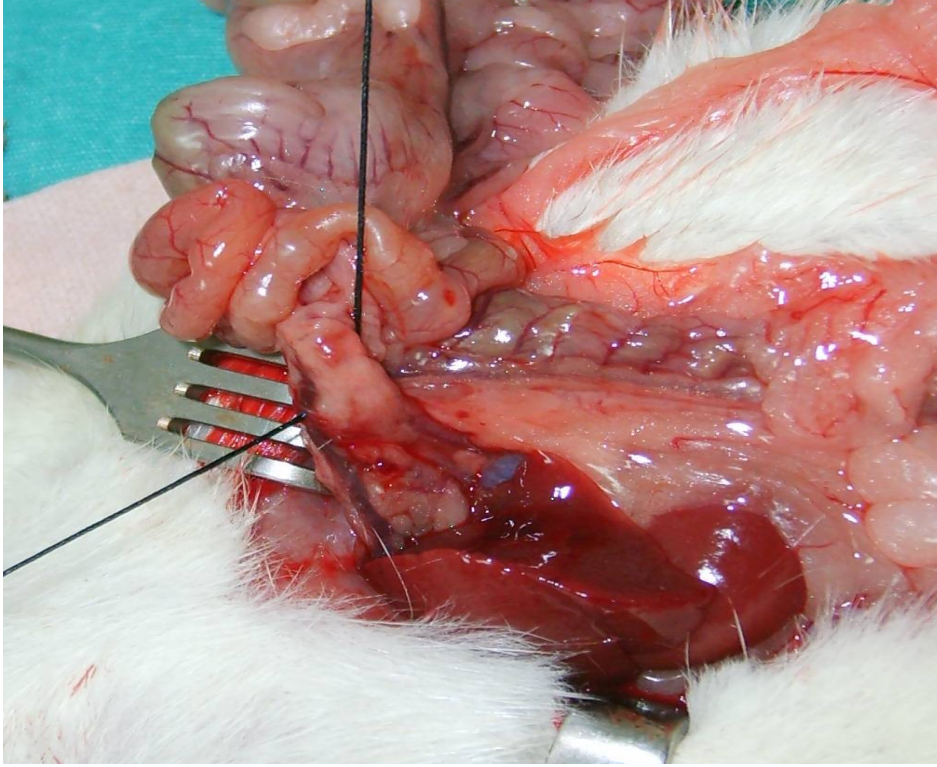
Verilerin Analizi: Verilerin istatistiksel analizi, MedCalc® v11.1.0 istatistik programı (MedCalcTurkey) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma, ortanca, IQR ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunduğunda, ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

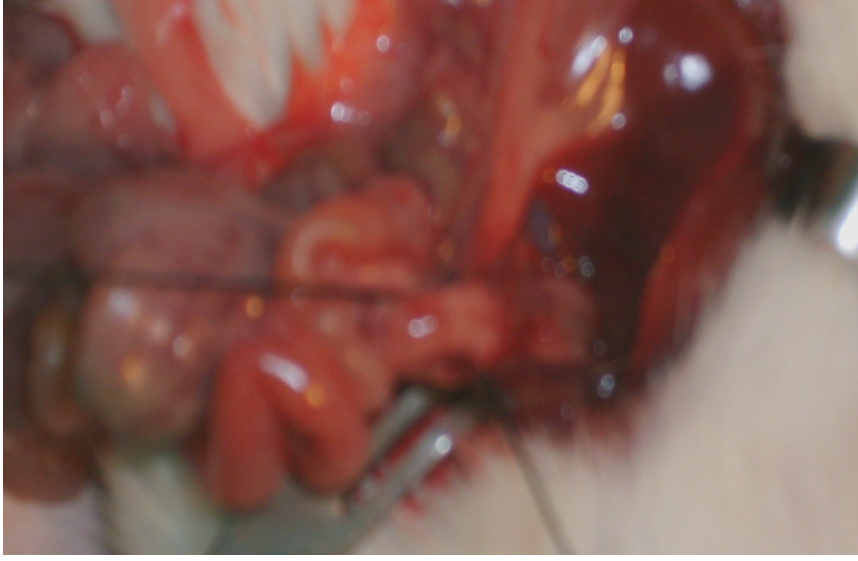
Tüm gruplardaki ratların tamamı deney süresince yaşadılar. Çalışmaya alınan ratların ortalama ağırlıkları 240 gram \pm 10 gramdı.

Histopatolojik Değerlendirme

Laparotomi sonrası kontrol grubunda ve relaparotomi sonrası sham grubunda ince barsaklarda herhangi bir renk değişikliği izlenmedi (Resim 1). 2 saatlik iskemi grubunda ince barsaklarda pembe mavimtrak renk değişikliği (Resim 2), 6 saatlik iskemi grubunda ise koyu mavi, mor renk meydana geldiği gözlemlendi (Resim 3).



Resim 1. Kontrol grubunda laparotomi sonrası ince barsakların makroskobik görünümü



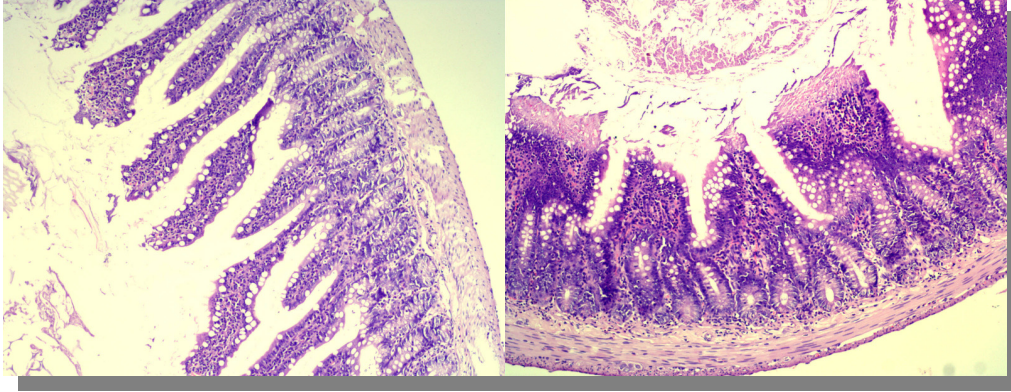
Resim 2. 2 saatlik iskemi grubunda laparotomi sonrası ince barsakların makroskobik görünümü



Resim 3. 6 saatlik iskemi grubunda laparotomi sonrası ince barsakların makroskobik görünümü

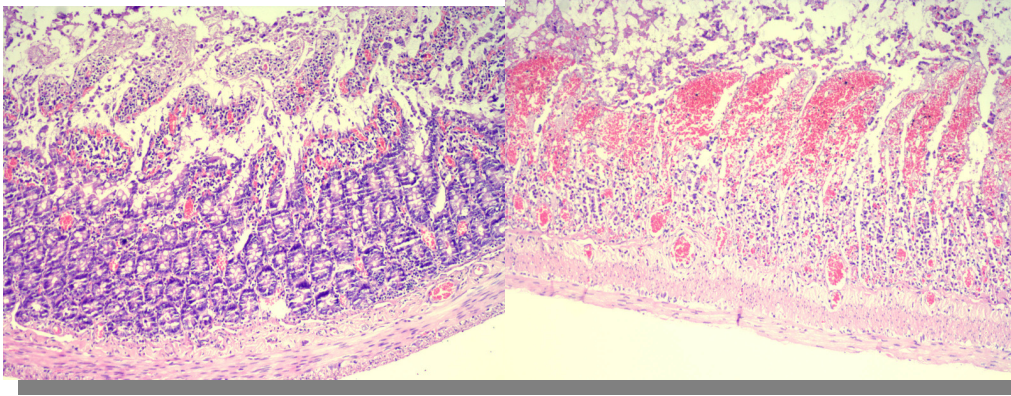
Patoloji piyes örneklerinin incelenmesinde, kontrol grubunda hiç iskemi bulguları saptanmaz iken, sham grubunda ortanca patolojik değerlendirme skoru

(PDS) 0.000 IQR (0,000-0,000), 2 saatlik iskemi grubunda ortanca PDS 2 IQR (1,500-2,500) ve 6 saatlik iskemi grubunda ise ortanca PDS 3,5 IQR (3,000-4,000) düzeylerinde hasarlı iskemi bulguları saptanmıştır (Tablo2). İskemi süresinin artışıyla paralel olarak, oluşan patolojik hasarın anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (Grafik 1). (Kruskal-Wallis $H_t=26,53$, $df:4$, $P < 0,0001$). Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde kontrol ve sham grubu dışında ($P=0,442$), diğer grupların patolojik değerlendirme skoru ortalamaları birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Kontrol - 2 saat iskemi: $p=0,0002$, Kontrol - 6 saat iskemi: $p=0,0002$, Sham - 2 saat iskemi: $p=0,0006$, Sham - 6 saat iskemi: $p=0,0002$, 2 saat iskemi - 6 saat iskemi: $p=0,0019$).



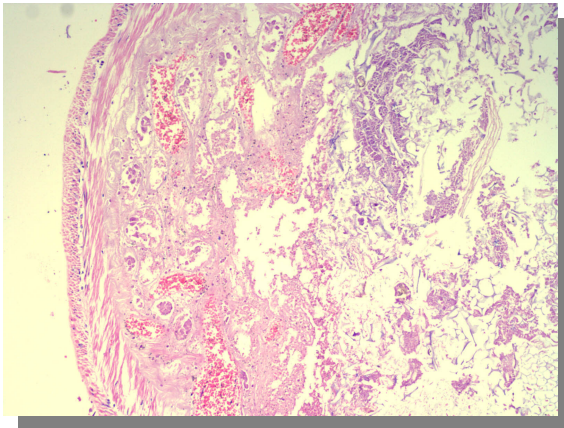
Grade 0

Grade 1



Grade 2

Grade 3

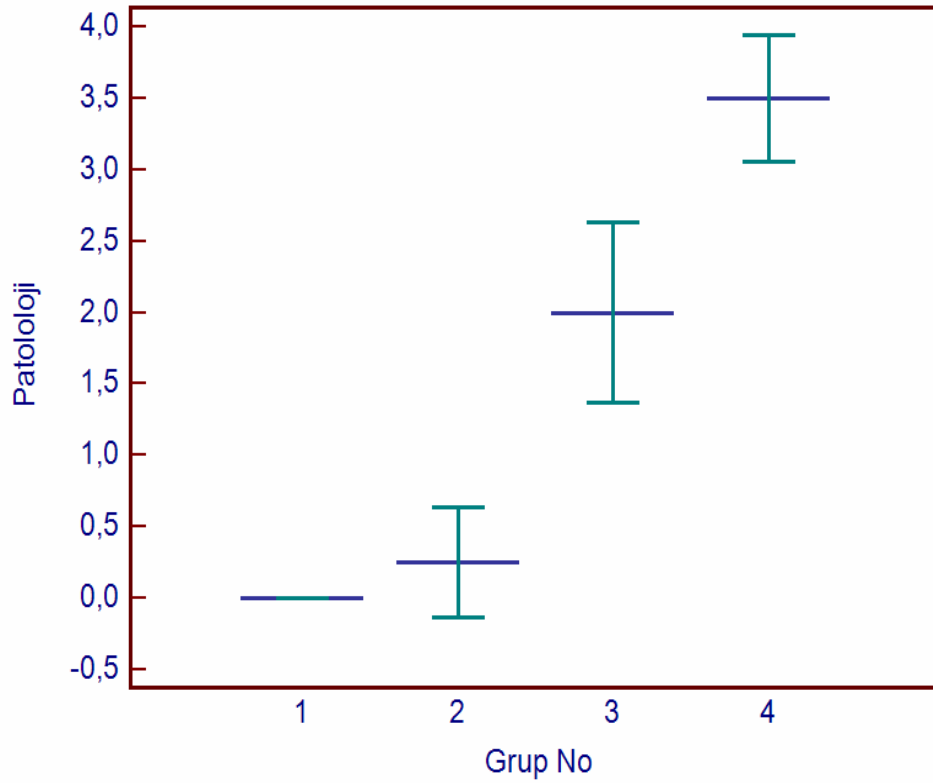


Grade 4

Resim 4. Patolojik Piyeslerin Mikroskopik Değerlendirilmesi

Tablo2: Grupların Patolojik Değerlendirme Skorları

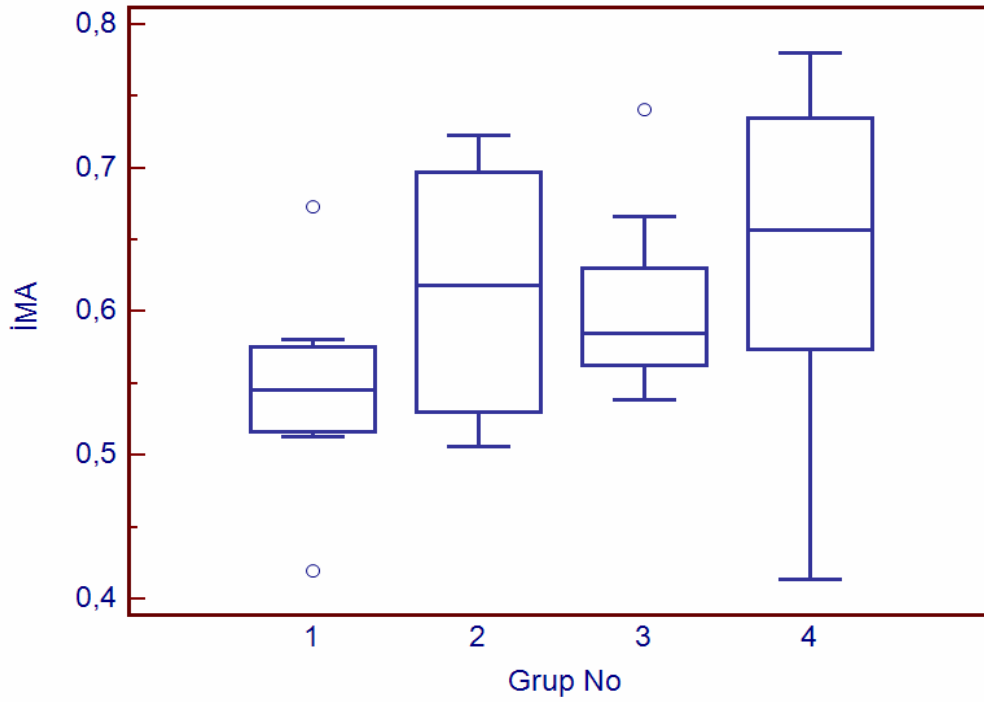
	Kontrol	Sham	2 Saat	6 Saat
1	0	0	2	4
2	0	0	2	4
3	0	0	2	3
4	0	0	1	3
5	0	1	1	4
6	0	1	3	3
7	0	0	2	3
8	0	0	3	4



Grafik1. İskemi süresi ve patolojik hasar arasındaki ilişki (1.Kontrol, 2.Sham, 3.2 Saatlik iskemi, 4.6 Saatlik iskemi).

Biyokimyasal Değerlendirme

Serum İMA değerleri incelendiğinde ortalama İMA \pm SS; kontrol grubunda: $0,546 \pm 0,07133$ ABSU, Sham grubunda: $0,615 \pm 0,08690$ ABSU, 2 saatlik iskemi grubunda: $0,604 \pm 0,06676$ ABSU, 6 saatlik iskemi grubunda: $0,641 \pm 0,1193$ ABSU bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Kruskal-Wallis Ht=5,26, df=3, p=0,153), (Grafik 2).



Grafik 2. Grupların serum İMA Değerleri (1.Kontrol , 2.Şam, 3.2 Saatlik iskemi,, 4.6 Saatlik iskemi).

TARTIŞMA

Bu deneysel çalışmada ratlarda oluşturulan mezenter iskemi modelinde kontrol ve deney grupları arasında serum İMA seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir.

Akut mezenterik iskemi, ölümcül bir hastalık olmaya devam etmektedir. Bugün elde edilen mortalite oranları 1933 yılında Hibbert ve arkadaşlarının yayınladığı oranlarla hemen hemen aynıdır (57). Mortalite oranının hala bu denli yüksek olmasının nedenlerinin başında bağırsaklarda doku ölümü oluşmadan önce tanının konulmasındaki güçlük ve gecikme gelir. Genellikle bu hastalar kesin tanıya götürmeyecek şüpheli karın ağrısından hemen sonra aniden taşikardi, hipotansiyon, asidoz ve ciddi akut karın gibi ölümcül bir tabloya girebilirler. Yaşam oranını belirleyen en önemli faktör, bağırsaklarda nekroz ve peritonit gelişmeden önce tanının konmasıdır.

Bir deneysel çalışmada mezenterik oklüzyon başladıktan sonra 10 dakika içerisinde bağırsak duvarında yapısal değişikliklerin başladığı gösterilmiştir (19). Bu periyotta barsak duvarında mukoza hücreleri en çok etkilenen yapılardır. Ardından iskemiye en dirençli yapılar olan muskularis mukoza ve seroza hücreleri etkilenir ve olay striktür gelişimi ve perforasyona ilerler. Peritonit tablosu perforasyondan sonraki dönemde serbest radikaller vasıtasıyla gelişir ve bu nedenle erken tanı konulması güçleşir.

Erken periyotta tanının önemi nedeniyle araştırmacılar erken tanı koymaya yardımcı olacak duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek laboratuvar ve radyolojik görüntüleme metodları üzerine yoğunlaşmışlardır. Lökositozis, metabolik asidoz, yüksek laktat düzeyleri, yüksek serum kreatin kinaz ve amilaz hasta başvurduğu sırada var olabilecek laboratuvar anormallikleri olsa da tanı için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe

sahip değillerdir. Bu amaçla kullanılan biyokimyasal belirteçlerden biri olan D-Dimer ile ilgili çalışmalarda test duyarlı ancak özgüllüğü düşük olarak bulunmuştur (17,18,19). İlerleyen çalışmalarda ise mezenterik iskeminin tanısında kan D-dimer düzeyinin önemli bir bağımsız parametre olamayacağı belirtilmiştir (20,21).

İskemi Modifiye Albumin (İMA), myokard nekrozunu tanımlamak için sensitif ve spesifik biyokimyasal bir belirteç olarak önerilmektedir. Albuminin metal bağlamadaki geçici yetenek kaybını temel alan albumin kobalt bağlama testi ile ölçülen serum İMA bu amaçla kullanılan yeni bir serum belirteçidir. Özellikle kardiyak nekroz gelişiminden önce iskeminin varlığını tespit etmede başarılı bulunmuştur (55,58). Daha sonra birçok iskemik süreçte üzerinde çalışılmış, pulmoner emboli ve periferik arter hastalıklarının tanısında faydalı bulunmuştur (59, 60, 61, 62, 63, 64, 65).

Barsak iskemisinin erken tanısında İMA'nın kullanılabilirliği ile ilgili olarak yakın dönemde iki araştırma makalesi yayımlanmıştır. Gündüz ve arkadaşları tarafından yayımlanan bu iki makalede de İMA'nın mesenterik iskemi teşhisinde faydalı olduğu bulunmuştur. Vaka kontrol çalışması olan ilk yayında araştırmacılar mesenterik oklüzyon tanısı konmuş hastalar ile kontrol grubunu karşılaştırmışlardır (66). Bu çalışmada kontrol mesenterik oklüzyonu olan hastaların İMA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (Mesenterik oklüzyon grubunda ortalama İMA 0.264 ± 0.057 ABSU ve kontrol grubunda ortalama İMA değeri 0.163 ± 0.025 ABSU). Gündüz ve arkadaşları, bu çalışmada da kullanılan ve Bar-or tarafından geliştirilen "hızlı, kalorimetrik, albumin kobalt bağlama" testini kullanmışlardır. Bar-or ve arkadaşları bu test için referans değer olarak 0,400 ABSU ve üzerini tarif etmişlerdir ve bu değer üzerindeki sonuçları (düşük kobalt bağlama) pozitif olarak kabul etmişlerdir. Gündüz ve arkadaşları İMA'yı mesenterik iskemi

tanısında anlamlı rapor etmişlerdir ancak buldukları değerler Bar-ol ve arkadaşlarının önerdikleri referans değerlerin altındadır. Ayrıca tanı konmuş hasta grubunda çalışıldığı için erken yükselen bir serum belirteci olma iddiasından da uzaktır.

Olası bu gerekçeyle yine Gündüz ve arkadaşları ratlarda deneysel olarak oluşturulan mezenterik iskemi modelinde İMA'nın değişik periyotlardaki serum seviyelerini ölçen randomize kontrollü bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada 30 dk, 2 saat ve 6 saatlik iskemi gruplarının her biri için ayrı bir kontrol grubu kullanılmış ve gruplar birbirleriyle değil sadece kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Çoklu grup analizi kullanmak yerine yapılan bu ikili grup analizlerinde deney gruplarında kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı yüksek İMA değerleri rapor edilmiştir (67).

Bu çalışmada çoklu grup karşılaştırmaları kullanılarak yapılan analizler gruplar arasında istatistik anlamlı bir fark ortaya koymamıştır. Her ne kadar ratlarda serum İMA düzeyi için bir referans değer rapor edilmemişse de bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, Gündüz ve arkadaşlarının çalışmasında da 6 saatlik iskemi grubunda Bar-ol tarafından önerilen referans değerlerin üzerinde ($0,400 >$ ABSU) İMA değerleri ölçülmüştür ki bu grupta meydana gelen patolojik değişimler, muskularis mukozayı geçen iskemi (grade 3) ve nekrozdur (grade 4). Bu veriler yine mezenterik iskemi tanısında İMA'nın erken bir serum belirteci olarak kullanılamayacağını desteklemektedir.

Bu bilgiyi destekler şekilde sağlıklı gönüllülerde egzersiz sırasında oluşturulan iskemiye değerlendiren bir çalışmada İMA'nın uzamış ve kronik oklüzyonda faydalı olabileceği rapor edilmiştir (68). Serum İMA düzeyleri pek çok oksidatif strese yol açan gebelik gibi fizyolojik değişimlerden de etkilenmektedir (69).

Eşlik eden malignite, kronik karaciğer yetmezliği, son dönem böbrek yetmezliği, serebral iskemi ve akut enfeksiyonlar gibi birçok hastalıkta da yanlış pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Mesenter iskemisi olan hastaların sıklıkla ileri yaşta ve komorbid hastalıklara sahip olması da testin güvenilirliğini azaltmaktadır (70).

Sonuç olarak; mezenterik iskemi prognozu kötü ve halen mortalitesi yüksek bir tıbbi acil durumdur. Bu hastalıkta mortaliteyi azaltmada en önemli faktör bağırsak nekrozu ve peritonit gelişmeden önce tanının konmasıdır. Bu amaçla farklı orjinli iskemilerin erken dönemde saptanması amacıyla önerilen, albumine kobalt bağlanmasını ölçen görece yeni bulunmuş bir belirteç olan IMA ile ilgili yapılan bu çalışmada, erken dönemde IMA'nın kullanımının yararlı olmadığı bulunmuştur. Bu sonuç daha önce yapılmış ve benzer birkaç çalışmanın sonuçlarını desteklememektedir. IMA'yı etkileyen iskemik ve non iskemik durumları araştıran, IMA'nın akut mezenterik iskeminin erken tanısında yararlı olup olmadığını anlamamızı sağlayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

GİRİŞ

Akut mezenterik iskemi (AMİ) akut karına yol açan, prognozu oldukça kötü bir patolojidir. Prognozun düşük olması sadece tanının geç konmasına bağlı olmayıp, hastaların bir çoğunun sistemik ek hastalıklarının bulunması ve barsak iskemisinin lokal ve sistemik etkilerinin mortalite oranlarını artırmasından kaynaklanmaktadır. Erken teşhisi sağlamak ve mortaliteyi azaltmak için özellikle laboratuvar ve radyolojik çalışmalar yoğun bir şekilde sürmektedir.

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı; deneysel akut mezenterik iskemi modelinde plazma iskemi modifiye albuminin erken tanıdaki değerinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kontrol, Sham, 2 saat ve 6 saat iskemi grupları olmak üzere 4 grup 8'er Wistar albino cinsi sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada, arteriyel oklüzyon ile mezenter iskemi gerçekleştirildi. Gruplardan 2 cc kan alındı ve santrifüj edilerek serum elde edildi. İMA'nın serum değerini ölçmek için Bar-ol ve arkadaşlarının tarif ettiği; kan örneklerinde albumine, azalmış kobalt bağlanmasını tespit eden hızlı kalorimetrik bir test kullanıldı. Histopatolojik değerlendirme için ratların ince barsak numuneleri alındı ve ardından rat sakriye edilerek deney sonlandırıldı.

BULGULAR

Patolojik değerlendirmede, iskemi süresi ile bağırsak duvar hasarının paralel seyrettiği ortaya kondu. Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde kontrol ve sham grubu dışında, diğer grupların patolojik değerlendirme skoru ortalamaları birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kontrol, Sham, 2 saatlik iskemi ve 6 saatlik iskemi grupları arasında İMA değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Serum İMA

değerleri incelendiğinde ortalama IMA \pm SS; kontrol grubunda: $0,546 \pm 0,07133$ ABSU, Sham grubunda: $0,615 \pm 0,08690$ ABSU, 2 saatlik iskemi grubunda: $0,604 \pm 0,06676$ ABSU, 6 saatlik iskemi grubunda: $0,641 \pm 0,1193$ ABSU bulundu ($p=0,153$).

SONUÇ

AMI 'nin erken tanısında serum IMA değerinin ölçümü yararlı bulunmamıştır. IMA'yı etkileyen iskemik ve non iskemik durumları araştıran, IMA'nın akut mesenterik iskeminin erken tanısında yararlı olup olmadığını anlamamızı sağlayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1-** Hildebrand HD, Zierler RE. Mesenteric vascular disease. *Am J Surg* 1980;139:188.36.
- 2-** Wilson C, Gupta R, Gilmour DG, Imrie CW. Acute superior mesenteric ischemia. *Br J.Surg* 1987;74:279.
- 3-** Lobo-Martinez E, Merono CE, Sacco O, Martinez ME. Embolectomy in mesenteric ischemia. *Rev Esp Enferm Dig* 1993;83:351.
- 4-** Schnitzler J. Zur symptomatologie des darmarterienverschlesses. *Wien Med Wochensch* 1901;51:505. Inderbitzi R, Wagner HE, Seiler C, et al. Acute mesenteric ischemia. *Eur J Surg* 1992;158:123.
- 5-** McKinsey JF, Gewertz BL. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:307.
- 6-** Batellier J, Kieny R. Superior mesenteric artery embolism: eighty two cases. *Ann Vasc Surg* 1990;4:112.
- 7-** Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia . *Gastroenterology* 2000;118:954.
- 8-** Bassiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997;77:319
- 9-** Reilly PM , Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit CareMed* 1993;21:S55.
- 10-** Moriau M, Azerad MA. Importance of a medical treatment in mesenteric vein thrombosis (MVT) . *Acta Gastroenterol Belg* 1996;59:146.
- 11-** Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, et al. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990's. *J Vasc Surg* 1994;20:688.
- 12-** Cappel MS. Intestinal (mesenteric) vasculopathy. I . Acute superior mesenteric

- arteriopathy and venopathy . *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:783.
- 13-** Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surgery Today* 2005; 35:185
- 14-** Eldrup-Jorgensen J, Hawkins RE, Bredenberg CE. Abdominal vascular catastrophes. *Surg Clin North Am* 1997;77:1305.
- 15-** Kaleya RN, Boley SJ. Acute mesenteric ischemia. *Crit Care Clin* 1995;11:479.
- 16-** Kaleya RN, Sammartano RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1992;72:157.
- 17-** Acosta S, Nilsson TK and Björck M. Preliminary study of D-dimer as a possible marker of acute bowel ischaemia. *Br J Surg* 2001;88:385
- 18-** Kurt Y, Akin ML, Demirbas S, et al. D-dimer in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia secondary to arterial occlusion in rats. *Eur Surg Res* 2005;37:216.
- 19-** Altinyollar H, Boyabatli M, Berberoglu U. D-dimer as a marker for early diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Thromb Res.* 2006;117:463–7
- 20-** Kulacoglu H, Kocaerkek Z, Moran M, et al. Diagnostic value of blood D-dimer level in acute mesenteric ischemia in the rat: an experimental study. *Asian J Surg* 2005;28:131.
- 21-** Hot S. Akut Mezenterik İskeminin Tanısında D-Dimerin Önemi. Uzmanlık Tezi. 2006
- 22-** Tsai CJ, Kuo YC, Chen PC, Wu CS. The spectrum of acute intestinal vascular failure: a collective review of 43 cases in Taiwan. *Br J Clin Pract* 1990;44:603.
- 23-** Moneta GL. Diagnosis of intestinal ischemia remains a diagnostic dilemma. *Am J Surg. In Vascular Surgery*. Vol 2. In: Rutherford RB, ed. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000.p.1501-11.

- 24-** Tamieson W, Marchuk S, et al. The early diagnosis of massive acute intestinal ischemia. *Br J Surg* 1982;69:552-3.
- 25-** Guloglu R, Ertekin C, Necefli A, Yol S, Kurtoğlu M, GürlerN, Çevik A. Mezenter iskemide serum fosfor seviye değişikliklerive bakteriyel traslokasyon. *Ulus Travma Derg* 1995;2:175-80.
- 26-** May L, Berenson M. Value of serum inorganic phosphate in the diagnosis of ischemic bowel disease. *Am J Surg* 1983;146:266-8.
- 27-** Smerud MJ, Johnson CD, Stephens DH. Diagnosis of bowel infarction: a comparison of plain films and CT scans in 23 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:99.
- 28-** Klein HM , Lensing R, Klosterhalfen B, et al. Diagnostic imaging of mesenteric infarction. *Radiology* 1995;197:79.
- 29-** Wittenberg S, Athanasonlis CA, Williams LF, et al. Ischemic colitis: Radiology and pathophysiology. *Am J Roentgenol Rad Ther* 1975;123:287.
- 30-** Bowersox JC, Zwolak RM, Walsh DB, et al. Duplex ultrasonographyin the diagnosis of celiac and mesenteric artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1991;14:780.
- 31-** Danse EM, van Beers BR, Gaoffetta P, et al. Acute intestinal ischemia due to occlusion of the superior mesenteric artery: Detectionwith Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1996;15:323-6.
- 32-** Taourel PG, Deneuille M, Pradel JA, Regent D, Bruel Jm. Acute mesenteric ischemia: Diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology* 1996;199:632-6.
- 33-** Rahmouni A, Mathieu D, Golli M, et al. Value of CT and sonographyin the conservative management of acute splenorenal and superior mesenteric venous thrombosis. *Gastrointest Radiol* 1992;17:135-40.

- 34-** Harward TR, Gren D, Bergan JJ et al. Mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1989;9:328-33.
- 35-** Panes J, Pique JM. Intestinal ischemia. *Textbook of Gastroenterology* 2003;131:2741.
- 36-** Cikrit DF, Harris VJ, Hemmer CG, et al. Comparison of spiral CT scan and arteriography for evaluation of renal and visceral arteries. *Ann Vasc Surg* 1996;10:109.
- 37-** Zeman RK , Silverman PM, Vieco PT, Costello P. CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1079.
- 38-** Meaney JF, Prince MR, Nostrant TT, Stanley JC. Gadolinium-enhanced MR angiography of visceral arteries in patients with suspected chronic mesenteric ischemia. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:171.
- 39-** Kreft B, Strunk H, Flacke S, et al. Detection of thrombosis in the portal venous system: comparison of contrast-enhanced MR angiography with intraarterial digital subtraction angiography. *Radiology* 2000;216:86
- 40-** Kaufman SL, Harrington DP, Siegelman SS. Superior mesenteric artery embolization:an angiographic emergency. *Radiology* 1977;124:625.
- 41-** Clark RA, Gallant TE. Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:555
- 42-** Bakal CW, Sprayregen S, Wolf EL. Radiology in intestinal ischemia: angiographic diagnosis and management. *Surg Clin North Am* 1992;72:125.
- 43-** Ward D, Vernava AM, Kaminski DL, et al. Improved outcome by identification of high risk nonocclusive mesenteric ischemia, aggressive reexploration, and delayed anastomosis. *Am J Surg* 1995;170:577.

- 44-** Rivitz SM, Geller SC, Hahn C, Waltman AC. Treatment of acute mesenteric venous thrombosis with transjugular intramesenteric urokinase infusion. *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:219-23.
- 45-** Gallego AM, Ramirez P, Rodriguez JM, et al. Role of urokinase in the superior mesenteric artery embolism. *Surgery* 1996;120:111.
- 46-** Simo G, Echenagusia AJ, Camunez F, et al. Superior mesenteric arterial embolism: local fibrinolytic treatment with urokinase. *Radiology* 1997;204:775.
- 47-** Yerli H, Akpek S, Ilgıt E, Demirtaş S. Subakut superior mezenterik arter tromboembolisinde selektif intraarteriyel trombolitik tedavi. *Tanusal ve Girişimsel Radyoloji* 2003;9:87-90.
- 48-** Rhee RY, Gloviczki P. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 1997;77:327.
- 49-** Grieshop RJ, Dalsing MC, Cikrit DF, et al. Acute mesenteric venous thrombosis: revisited in a time of diagnostic clarity. *Am Surg* 1991;57:573.
- 50-** Rundback JH. Mesenteric venous thrombosis: successful treatment by intraarterial lytic therapy. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:98.
- 51-** Sze DY, O'Sullivan GJ, Johnson DL, Dake MD. Mesenteric and portal venous thrombosis treated by transjugular mechanical thrombolysis. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:732.
- 52-** Bilbao JI, Rodriguez-Cabello J, Longo J, et al. Portal thrombosis: Percutaneous transhepatic treatment with urokinase – a case report. *Gastrointest Radiol* 1989;14:326.
- 53-** Inderbitzi R, Wagner HE, Seiler C, et al. Acute mesenteric ischemia. *Eur J Surg* 1992;158:123.

- 54-** Megison SM, Horton JW, Chao H, Walker PB. Prolonged survival and decreased mucosal injury after low-dose enteral allopurinol prophylaxis in mesenteric ischemia. *J Pediatr Surg* 1990;25:917-21.
- 55-** Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia- a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-315.
- 56-** Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970;101:478-83.
- 57-** Dilege Ş. Mezenter damar hastalıkları. Genel Cerrahi, Kalaycı G, 1.baskı, İstanbul; *Nobel Tıp Kitapevleri*; 2002, cilt 2, s.883
- 58-** Cho DK, Choi JO, Kim SH, Choi J, Rhee I, Ki CS, Lee SC, Gwon HC: Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis* 2007, 18:83-7.
- 59-** Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta* 2006; 366:264-8.
- 60-** Turedi S, Gunduz A, Menteşe A, Karahan SC, Yılmaz SE, Eroğlu O, Nuhuğlu I, Turan I, Topbaş M. The value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2007;25:770-3.
- 61-** Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol* 2006;108:410-1.
- 62-** Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:216-20.

- 63-** Zapico-Muniz E, Santalo-Bel M, Merce-Muntanola L, Montiel JA, Martinez-Rubio A, Ordonez-Lianos J. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004;50:1063-5.
- 64-** Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004;50:1656-60.
- 65-** Troxler M, Thompson D, Homor-Vanniasinkam S. Ischemic skeletal muscle increases serum ischemia modified albumin. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:164-9.
- 66-** Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, Turan I, Ucar U, Russell RM, Topbas M: Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008, 26(2):202-5
- 67-** Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H, Karahan SC, Topbas M. Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med*. 2009 Jun;16(6):539-43. Epub 2009 Apr 21
- 68-** Falkensammer J, Stojakovic T, Huber K, Hammerer-Lercher A, Gruber I, Scharnagl H, Fraedrich G, Santner W, Schocke M, Greiner A. Serum levels of ischemia-modified albumin in healthy volunteers after exercise-induced calf-muscle ischemia. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(4):535-40
- 69-** Guven S, Alver A, Mentese A, Ilhan FC, Calapoglu M, Unsal MA. The novel ischemia marker 'ischemia-modified albumin' is increased in normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(4):479-82.
- 70-** Schreiber D, Miller SM. Use of Cardiac Markers in the Emergency Department [Emedicine Web site]. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/811905-overview> Updated: Jul 8, 2009