

T. C.  
Anadolu Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
Prof. Dr. HALUK KİPER

Akut Segmenter İntestinal İskemide  
Postiskemik Sistemik  $P_g E_1$ ' in Etkileri  
( Deneysel Çalışma )

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cengiz Çetin

ESKİŞEHİR - 1990

Anadolu Üniversitesi  
Merkez Kütüphane

## İÇİNDEKİLER

Giriş ve amaç.....	3
Genel Bilgiler.....	24
Gereç ve Yöntem.....	28
Bulgular.....	46
Tartışma.....	58
Sonuçlar.....	60
Özet.....	62
Kaynaklar.....	73

## GİRİŞ VE AMAÇ

İntestinal iskemi, klinikte abdominal anginadan, total barsak enfarktüsüne kadar değişen klinik ve patolojik bulgularla ortaya çıkar.

Dunply'nin 1936 yılında Vasküler nedene bağlı akut intestinal enfarktüsü açıkladığından beri cerrahlar intestinal enfarktüs ile ilgilenmişlerdir <sup>1</sup> .

Mezenterik enfarktüste mortalite oranı değişik kaynaklarda % 82-92 arasındadır <sup>2, 3, 4</sup>. Masif barsak nekrozundaki yüksek ölüm oranı hastalığın tanısındaki gecikme nedeniyledir. A. Mezenterika superior (AMS) tıkanıklığının erken devresindeki belirtiler iskemik barsak hastalığını düşündürebilir, ancak çoğu kez spesfik değildir. Ortaya çıkan tablo ileusla, Akut pankreatitisle ya da içi boş bir organın perforasyonu ile karşılaşılabilir. Ancak bu tabloyla hekimin karşısına gelen hastanın önceki hikayesinde kardiyopati, yaygın ateroskleroz, venöz trombozlara yol açabilecek intraabdominal septik durum ya da portal hipertansiyon mevcutsa Akut intestinal iskemi mutlaka hatırlanmalıdır <sup>2, 3, 5</sup>.

İntestinal enfarktüsün tedavisinde 1950 yılından önce sadece cerrahi rezeksiyon uygulanırken, 1951 yılında Klass ve 1957 yılında Shaw ve arkadaşları akut mezenterik oklüzyonda A. mezenterika superior emboloktomisi fikrini ortaya attılar. Bu durum hastalığın tedavisinde cerrahi rezeksiyon dışında olasılıkları gündeme getirdi <sup>6, 7</sup>.

İlerleyen çalışmalar ve yeni görüşlerin ışığında çeşitli farmakolojik ajanların intestinal iskemi üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır <sup>8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17</sup>.

Çalışmamızın amacı daha önce nonokliziv tip intestinal iskemide kullanılmış olan Pg E<sub>1</sub>'i akut oklüziv segmenter mezenter iskemisinde kullanarak etkilerini araştırmaktır.

Bu grup postoglandlerin vazodilatatör ve sitoprotektif etkileri gösterilmiştir<sup>18, 19</sup>. Akut segmenter oklüziv iskemide meydana gelen değişikliklerin şiddetini azaltabilmek için bu özelliklerden faydalanmayı amaçladık.

Genel Bilgiler :

Mide, duodenum ve distal rektum hariç bütün barsak kanalının kanlanmasını A. Mezentrika Superior (AMS) ve Inferior (AMİ) sağlar. AMS barsak kanalında Papilla Vateriden transvers kolon ortasına kadar olan kısmını kanlandırır. AMİ ise kanalın geri kalan kısmını kanlandırır.<sup>20</sup> AMS aşağı doğru ilerledikçe bir kavis oluşturur. Konveks olan bu kavsin sol yanından 12 ya da daha fazla olmak üzere ileum ve jejunumu besleyen arterler çıkarlar. Bu dallar büyük arkuslar yaparak daha küçük

dallara ayrılırlar. Terminal arkuslardan barsak duvarına vasa rectalar girerler. Barsak duvarındaki arterler sirküler kas tabakasına paralel olarak ilerlerler. Terminal arterler, submüköz tabakaya ulaşınca kadar anastomoz yapmazlar. Submüköz tabakada dallara ayrılarak serbestçe anastomoz yaparlar ve villusların uçlarına kadar uzanırlar.

Günümüzde barsakların primer vasküler hastalıkları tüm akut karın olgularının 0.004'ünden azdır <sup>1</sup>. Literatürde değişik rakamlar verilmekle beraber Andersson ve arkadaşları 14 yıllık retrospektif çalışmalarında intestinal iskeminin olguların % 88'inde AMS trombozu ya da embolisinden, % 12'sinde ise VMS trombozundan kaynaklandığını saptamışlardır <sup>3</sup>.

AMS oklüzyonu nadir olmakla birlikte mortalitesi yüksektir. Arteryel oklüzyon ve vaskülit nedeniyle mezenterik iskemi ortaya çıksa da pek çok etyolojik faktör rol oynayabilir. Olguların % 90-95'inden emboli ya da aterosklerotik trombüsler sorumludur. Tablo 1'de bu etyolojik faktörler gösterilmiştir <sup>1</sup>.

AMS Embolisine bağlı akut barsak iskemisi, akut mezenterik enfarktüslü olguların % 7-45'ini oluşturur <sup>21</sup>. Embolilerin çoğunun kaynağı kalp hastalığı olup, akut myokard enfarktüsünde mural trombüs ve romatizma veya aterosklerotik kalp hastalığı sonucunda gelişen fibrilasyon sıklıkla emboliye yol açar <sup>2,3,5,21</sup>. Trombüse bağlı akut iskemi sıklığı % 19-66 oranında değişmektedir. Lezyon daima ateroskleroz nedeniyle daralan arterde ortaya çıkar <sup>1, 21</sup>.

---

Emboli  
Aterosklerotik trombus  
Ligasyon  
Anevrizma  
Travma  
Dissekan aort anevrizması  
Tromboanjitis obliterans  
Poliarthritis Nodosa  
Sistemik Lupus Eritromatosus  
Romatoid artritis  
Polisitemia vera  
Ergot alkaloidleri  
Dermatomyositis  
Diabetes Mellitus  
Enfektif anjiitis  
Ehlers Danlos sendromu  
Fabry hastalığı  
Kohlmeier-Degos send.  
Grobland Stronberg sendromu

---

TABLO 1 : AMS oklüzyonuna yol açan etyolojik faktörler.

VMS oklüzyonu tüm mezenter iskemisi olgularının % 20'sinden azını oluşturur 22, 23, 24. Bu tür bir oklüzyon karsinoma veya hematolojik anomaliler gibi diğer hastalıklara bağlı olduğu zaman



altta yatan hastalık sıklıkla gözden kaçır<sup>24</sup>. Bazı yazarlar venöz oklüzyonun diğer iskemik hastalıklardan farklı bir özellik gösterdiğini düşünürler. Bu olay yaygın kanamalarla, ödeme ve hipovolemi ile hızlı bir seyir gösterir. Ancak bazen arteryel oklüzyonlarda olduğu gibi sinsi hatta asemptomatik bile olabilir<sup>22, 24</sup>. Tablo 2'de venöz oklüzyona bağlı mezenter iskemisine yol açan etyolojik faktörler özetlenmiştir<sup>1</sup>.

---

Primer oklüzyon = Spontan

Bir başka nedene bağlı olarak ortaya çıkan oklüzyon

Hiperkoagülasyon

Karsinomalar (sıklıkla pankreas, mide, kolon)

Pankreatitis, splenektomi

Estrogen tedavisi, oral kontraseptiv

Endoskopik skleroterapi

İmmünoterapi

Hereditör protein S yetersizliği

Polisitemia Vera

Portal Hipertansiyon, diğer periferik venöz trombozis  
olguları

İnflamatuvar barsak hastalıkları

---

TABLO 2: Venöz oklüzyona bağlı mezenter iskemisine yol açan etyolojik faktörler.

Tıkayıcı olmayan (nonoklüziv tip) akut mezenterik vasküler yetmezlik son 10-15 yıldan beri iyi bilinmektedir. Renton, 1972'de intestinal enfarktüs olgularının % 30-50'sinin tıkayıcı olmayan tipte akut mezenterik vasküler yetmezlik olduğunu bildirmiştir<sup>21</sup>. Hemodinamik yetmezlik, sepsis gibi durumlarda düşük akım fenomeni kolayca ortaya çıkabilir<sup>1, 21</sup>. Ottinger, Nonoklüziv intestinal iskemi için iki ayrı grubun varlığını ileri sürmüştür<sup>1</sup>. Bunlardan ilkinde olay splenik vazokonstriksiyona bağlı olarak gelişir ve burada splenik vazokonstriksiyonun alışılacağı sebepleri vardır. İkinci grupta ise mezenterik kan akımı atheroskleroza bağlı kronik bir azalma gösterir. Ancak akımın daha da azalması için belirgin bir neden yoktur. Bu gruptaki hastalarda yapılan mezenter anjiografide oklüzyon bulunmasa bile akut arteriyel trombüs gelişebilir.

Tablo 3'de splenik vazokonstriksiyon ve nonoklüziv tipte mezenterik iskemiye yol açan etyolojik faktörler verilmiştir.

---

Kardiak output'un azalması

Hipovolemi

İlaçlar (Katekolaminler, Digital, Histamin, 5 HT, Somatostatin, Diüretikler, Beta blokörler, Vazopressin)

Jejunal feeding

Hemodializ

Kritik hastalıklar, sepsis

Kardiak cerrahi

---

TABLO 3 : Splenik vazokonstriksiyon ve nonoklüziv tip mezenterik iskemiye yol açan etyolojik faktörler

Mezenter iskemisi masif olabildiği gibi barsakların sadece sınırlı bir sahasına da tutabilir. Fokal intestinal iskemiye yol açan nedenler, vasküler ve bir başka hastalığa bağlı olmak üzere ikiye ayrılır<sup>1</sup>. En sık nedenler arasında arteryel emboli, venöz oklüzyon, arteryel trombus ve nonoklüziv tip iskemi sayılabilir. Bazen vaskülit, hiperkoagulasyon, multiple ufak emboli ya da striktür gibi spesifik hastalıklar da fokal intestinal iskemiye yol açabilir.

Tablo 4'te fokal intestinal iskemi yapan etyolojik nedenler verilmiştir.

<u>Vasküler</u>	<u>Bir başka nedene bağlı</u>
Arteryel emboli	Mekanik obstrüksiyon ve strangülasyon
Arteryel trombus	Barsak mezosunun travmatize olması
Venöz oklüzyon	Damarların inflamatuvar haller
Nonoklüziv vaskülit	Radyasyon Enteriti
Travma	İlaçların luminal uygulanımı
İlaçlar	Tümörler

Tablo 4 : Fokal iskemiye yol açan etyolojik faktörler.

Sınırlı mezenterik iskeminin en sık görülen formu iskemik kolitistir<sup>1</sup>. Bu etyolojik faktörler dışında çeşitli sporadik olgularda yayınlanmıştır. Bunlar schistosoma mansoni parazininin yol açtığı mezenter iskemisi ya da çoliak hastalığının provoke ettiği mezenterik iskemi olgularıdır<sup>25,26</sup>.

İntestinal iskemisinin başlangıç döneminde anormal fizik bulgular hemen hiç yoktur. Hasta tarafından üzerinde durulmayan basit bir mide-barsak rahatsızlığı şeklinde başlayabilir. Geçen süre içerisinde hastalık sinsice ilerler.

Fizik bulgular genellikle semptomlarla orantılı değildir. Şiddetli karın ağrısı, kusma, şok, hipotermi, kanlı dışkı olan hastada herhangi bir kardiak hastalık ya da diffüz ateroskleroz gibi dejeneratif bir hastalık varsa akut mezenterik iskemi öncelikle düşünülmelidir <sup>1, 24</sup>.

Mezenter arter tıkanması ile en çok karışan hastalık akut hemorajik pankreatittir. Diğer olası tanılar arkaya penetre olmuş peptik ulkus, koroner trombozu, akut appendisit, barsak obstrüksiyonu, peptik ülser kanaması, özefagus varisi ve dissekan anevrizmadır. A.Mezenterika Superior tıkanıklığının Pankreas gövde ve kuyruk kanserleri, Regional Enterit, non-tropikal spru ve Whipple hastalığından ayırıcı tanısı yapılmalıdır <sup>27, 28, 29</sup>.

Deneysel olarak barsakta geliştirilen akut iskemisinin etkileri ilk 30 dakika içinde ortaya çıkmaktadır. Daha ileri değişiklikler 180 dakika içerisinde meydana gelir. Bir süre sonra klasik hemorajik nekroz tablosu oluşur ve barsağın bütünlüğü bozulur. Lümen içerisindeki bakteriler çoğalarak barsak duvarını işgal ederler. Damar içi sıvısı interstisyel aralığa ve barsak lümenine sızar. Bu da fazla miktarda sıvı kaybına ve şoka

neden olabilir. Submukozal kanamalar ve büller meydana gelir. Önceleri peristaltik hareketler artar, daha sonra belirgin bir distansiyon ve barsak motilitesinde azalma meydana gelir. Mukoza ülserasyonları sıktır. Perforasyonlar görülebilir <sup>30,31</sup>.

Barsakların kan akımındaki kronik bir azalma enfarktüs oluşturana kadar yapı ve fonksiyon üzerine fazla etki oluşturmazken, akut değişiklikler sebep ne olursa olsun tutulan barsak segmentlerine göre aynı fizyopatolojik cevabı oluştururlar.

Sindirim ve absorpsiyon için adeta biyokimyasal esaslara göre çalışan bir makina olarak nitelendirebileceğimiz barsakların iç yüzlerini döşeyen mukozada vücudun en aktif hücreleri bulunur. Bu hücreler kan akımı ve metabolizma değişikliklerine son derece duyarlıdırlar. Hayvan çalışmalarında barsaklarda mezenterik akım ve oksijen tüketiminin akım azalmadığı sürece birbirinden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır <sup>32</sup>. Oksijen uptake'i % 50 oranında azalmadıkça vazokonstrüksiyonun bütün çeşitlerinde intestinal ve mukozal fonksiyonlarda belirgin bir farklılık meydana gelmez <sup>32</sup>.

Fakat iskemi hücre düzeyinde bir takım değişikliklere yol açar. İskemi sonucunda meydana gelecek olan enterosit membran hasarı nedeniyle pankreas elastazi intestinal villusların koruyucu glikogroteinlerini bozar. Bunun neticesinde alttaki intrasellüler yapılar tripsin etkisine maruz kalırlar. Bu andan başlayarak bir feed-back mekanizması harekete geçer.

Ortama hipoksinin olması ile tripsinin proteolitik etkisi villuslarda bol miktarda bulunan ksantin oksidazın,ksantin dehidrogenaza çevrilmesine neden olur. Bu da hipoksentini ksantine dönüştürerek reperfüzyon esnasında oksijen radikallerinin daha çok hasar oluşturmalarına yol açar <sup>32, 33, 34</sup>.

Oluşan bu serbest oksijen radikalleri,oksijen toksisitesi ve fagositozunun oluşturduğu inflamasyon ile birlikte ortaya çıkan sellüler hasardan sorumlu tutulmaktadırlar <sup>34, 35</sup>.

Şekil 1'de iskemi nedeniyle hücre düzeyinde ortaya çıkan değişiklikler özetlenmiştir.

Akut intestinal iskemide hastalarda ortaya çıkabilecek olan biyokimyasal değişiklikler Tablo 5'te özetlenmiştir <sup>1</sup>.

---

Lökositozis

Gastrointestinal sistemden kan kaybı

Hemokonsantrasyon

Artmış serum amilazı

Artmış serum fosfor değeri

Artmış serum LDH, SGOT, CPK, Alkalen fosfataz düzeyleri

Laktik asidoziz ve baz defisiti

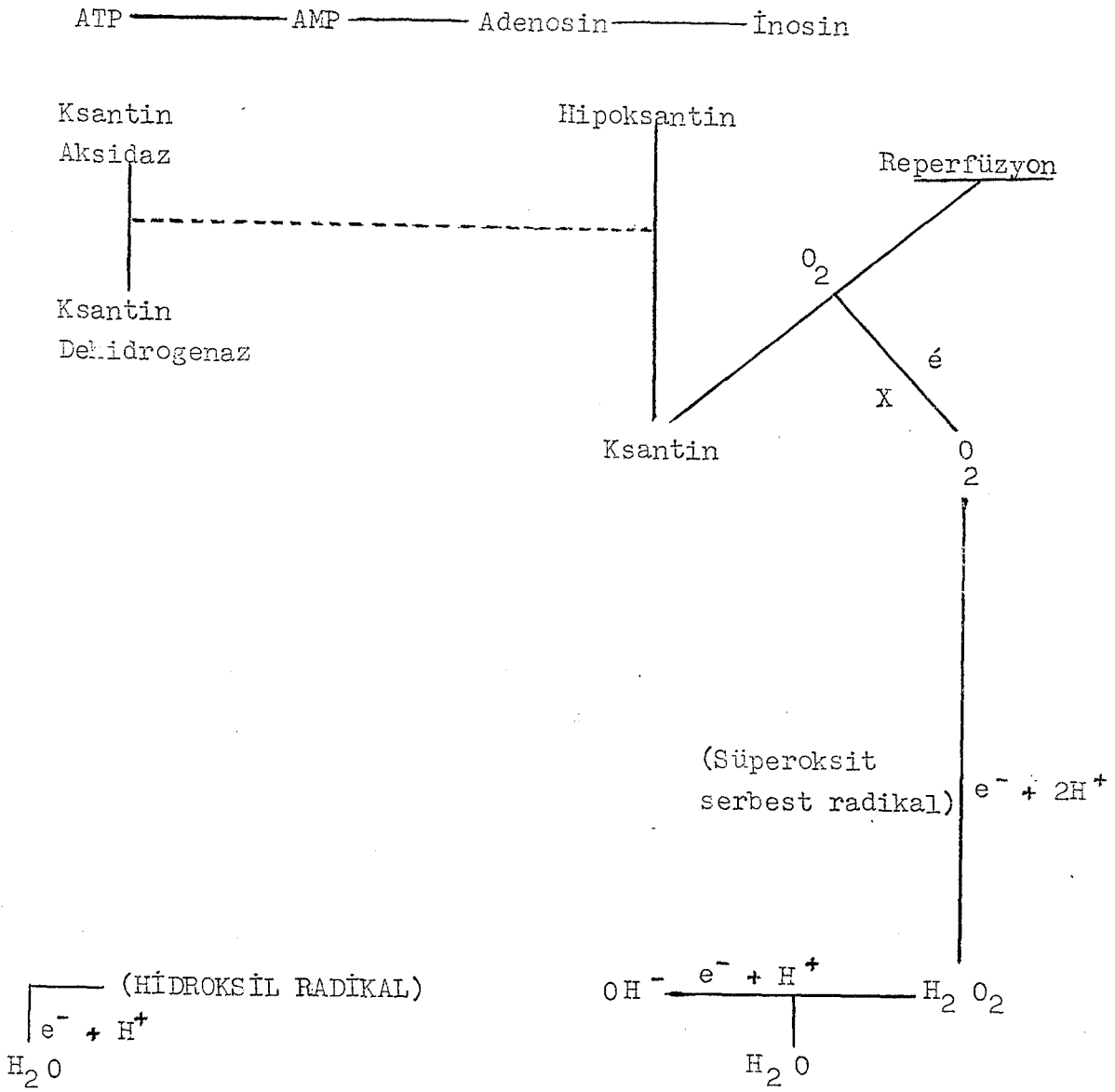
Artmış serum amonyak değerleri

Hipoglisemi

Şok düzeldikten sonra persistant metabolik asidoz

---

TABLO 5 : Akut İntestinal iskemide ortaya çıkabilecek biyokimyasal bulgular.

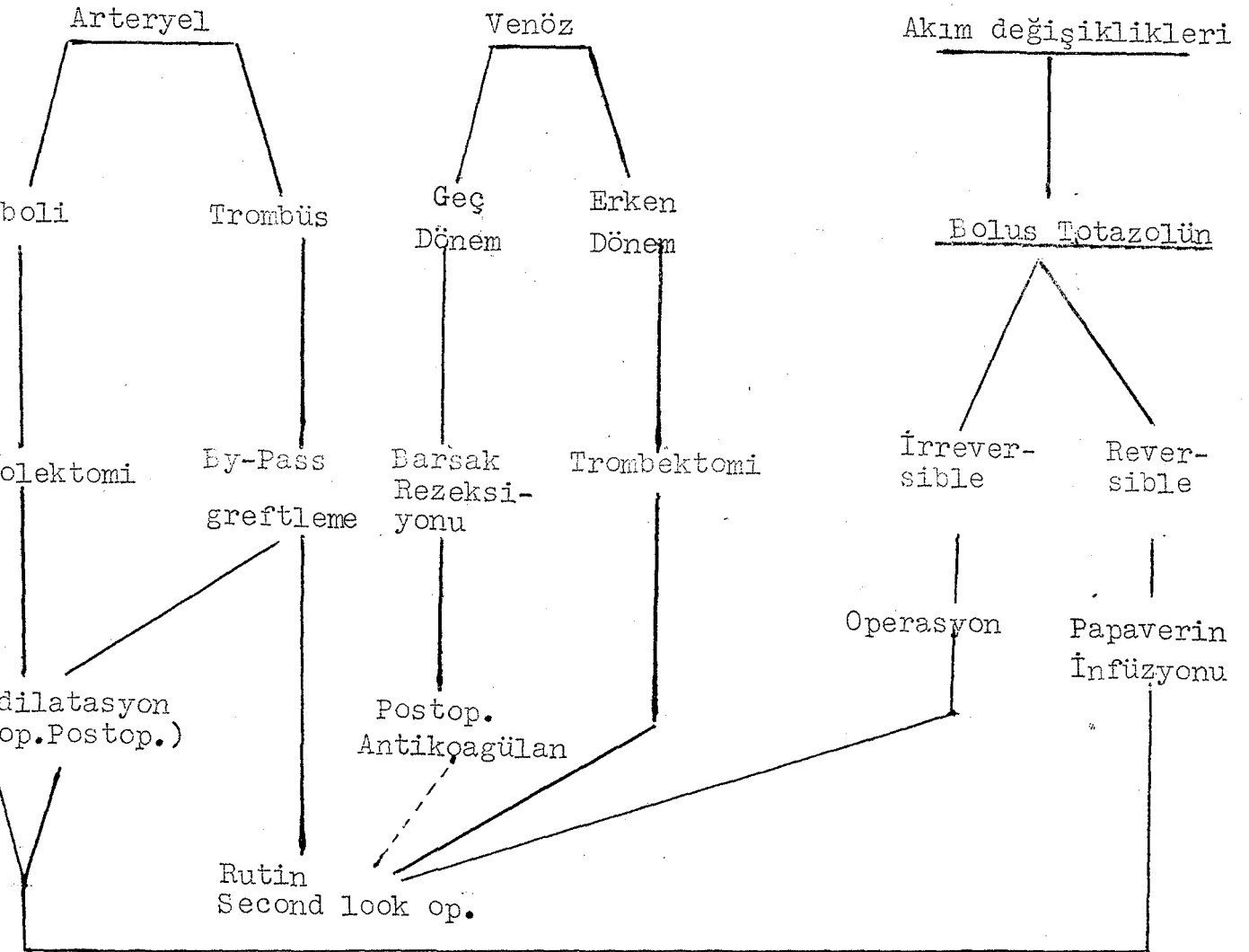
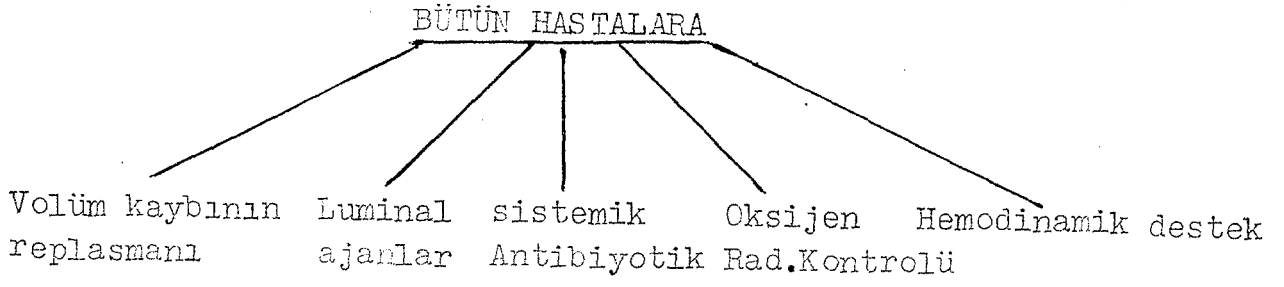


Şekil 1: Reperfüzyon esnasında oksijen radikallerinin meydana gelmeleri.

Bu bilgilerin ışığında artık akut intestinal iskemide tedavi protokolü de kısmen değişmiştir <sup>1, 2, 8</sup>.

Günümüzde klasik kitaplarda verilen tedavi şemalarında vazodilatatör ajanlar operasyon öncesi ve sonrasında önerilmektedir <sup>1</sup>. Ayrıca bütün hastalara luminal ajanların uygulanması ve oksijen radikallerinin kontrolünde önerilen tedavi protokolünün içerisinde <sup>1</sup>. Masif iskemi için tedavi prensipleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Tablo 6'da görülen luminal ve oksijen radikalleri konusunda çeşitli çalışmalar halen yapılmaktadır <sup>10, 36, 37, 38, 39</sup>.





TABLO 6 : İntestinal iskemide yeni görüşlerin ışığında temel tedavi prensipleri.

## PROSTOGLANDİNLER :

Prostoglandinler vücutta yaygın olarak bulunan, bir çok uyararla sentezi artan, depolanmayıp sentez edildiği anda salınan, çok geniş etkilere sahip 20 Karbon atomlu doymamış yağ asidi yapısındaki endojen maddelerdir <sup>19</sup>.

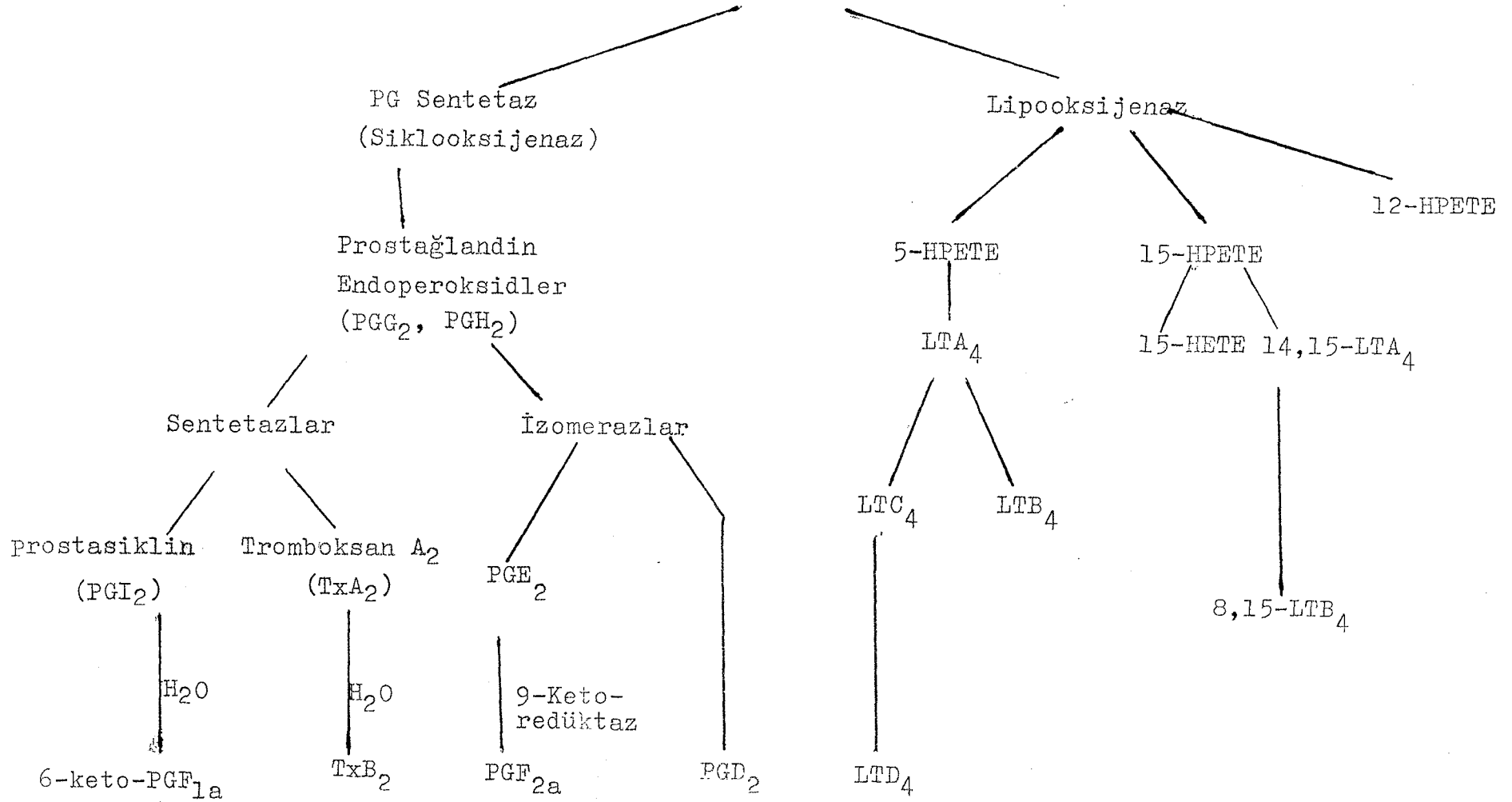
Organize dokularda prostoglandinler yüksek kontantrasyonlarda bulunmazlar. Çünkü, prostoglandinler doğrudan hücre membranı ile ilişkilidirler. Bir başka deyişle dokular sinir terminallerinin transmitter depolayabildiği gibi prostoglandin depolamazlar. Hücreden prostoglandin açığa çıkaran uyarı aynı zamanda prostoglandinlerin sentezini de stimüle eder <sup>19</sup>.

İnsanlarda en önemli prostoglandin prekürsörü arakidonik asittir. Arakidonik asit, diyetle etli gıdalardan alındığı gibi, organizmada yine diyetle alınan lineleik asitten de oluşur. Bu madde esterleşerek hücre membranı fosfolipidlerinin yapısına girer. Fosfolipazlarla fosfolipidlerden salınır. Çeşitli fiziksel kimyasal, hormonal ve nörohumoral etkenler fosfolipazları aktive eder <sup>40,41</sup>.

Serbestleşen arakidonik asit iki farklı yol ile oksijenlenir <sup>40,41</sup>. Tablo 7'de arakidonik asitten prostoglandinlerin sentezlenmeleri gösterilmiştir.

Bu yollardan ilki, siklooksijenaz yoludur. Siklooksijenaz oksijene bağlı bir enzimdir. Bu enzim ile arakidonik asitten endoperoksitler (Pg H<sub>2</sub> ve Pg G<sub>2</sub>) oluşur. Bu dönüşüm sırasında bir serbest oksijen radikali açığa çıkar. Bu endoperoksitler sentetaz ve izomeraz enzimleri ile çeşitli prostoglandinlere dönüştürülürler. Damar düz kası ve endotel hücreleri prostasiklin-sentetaz enzimi içerdiklerinden damar duvarında yapılan prostoglandin, prostasiklin(Pg I<sub>2</sub>)dir. Trombositler tromboksan

ARAKİDONİK ASİT



HETE :Hidroeykosatetraenoik asid  
 HPETE :Hidroperokseykosatetraenoik asid  
 LT :Lökotrien

Tablo 7: Arakidonik asit metabolikleri

sentetaz enzimi içerdikleri için trombositlerdeki arakidonik asit metaboliti Tromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) dir. Seminal veziküller ve diğer bazı dokular, endoperoksitleri Pg E<sub>2</sub>'ye dönüştüren izomeraz enzimi taşırlar. Beyin ve Akciğerler ise endoperoksitleri Pg D<sub>2</sub>'ye dönüştüren izomeraz enzimi taşırlar 40, 41.

İkinci yol lipooksijenaz yolu olup arakidonik asit trombositler ve lökositler gibi bazı dokularda lipooksijenaz enziminin etkisiyle leukotrenin'lere dönüşürler 40, 41. Lipooksijenaz enziminin katalizörlüğünde arakidonik asit HPETE üzerinden HETE'ye dönüşür 19.

Herhangi bir dokuda uyarın geldiği anda, bu iki yoldan hangisinin izleneceği net olarak belli olmayıp enzimlerin, kofaktörlerin yapısı ve lokal durumlar belirleyici rol oynar 19.

Prostoglandinlerin fizyolojik rolünü araştırmak için prostoglandin sentezini inhibe eden maddeleri araştırma yoluna gidilmiştir. 1971 yılında Vane uzun zamandır bilinen ve kullanılan bir ilaç grubunun terapötik ve çoğu toksik olan etkilerini prostoglandin sentezini inhibe ederek gösterdiğini ortaya koyunca bu tür çalışmalarda dramatik bir değişiklik oldu. Bu ilaç grubu nonsteroidal antiinflamatuar ilaç grubu olup (NSAE) en iyi bilineni de aspirindi 19.

Ortaya konan bu inhibitör ajanların etkisine en açık olan kısım prostoglandin sentetaz kompleksinin siklooksijenaz parçası idi. Böylece prostoglandin endoperoksitlerinin ve bunlardan oluşan bileşiklerin sentezi inhibe olmaktadır 19.

Başta E serisi olmak üzere, prostoglandinlerin trombosit fonksiyonları üzerine önemli etkileri bulunduğu bilinmektedir. Agregasyon, trombositlerin hasarlı dokuya kollegen ile temasları sonucu başlar ve spesifik pıhtılaşma faktörlerine ek olarak diğer bazı maddeler açığa çıkar. Bunlar 5-hidroksitriptamin (serotonin), noradrenalin, ADP, prostoglandin endoperoksitleri, Pg E<sub>2</sub> ve F<sub>2</sub> ve Tromboksan A<sub>2</sub>'dir. İlk agregasyon dalgasını ADP nin başlattığı, ikinci dalga izler ortamdaki serotonin, noradrenalin ve trombin devamlılığı ve güçlenmeyi sağlar, Invivo ortamda ADP, serotonin, noradrenalin ve trombin prostoglandin sentezini başlatırlar. Siklooksijenaz eksikliğinde trombositler arakidonik asitle karşılaşınca agregasyon olmamakta ancak prostoglandin endoperoksitleri ile agregasyon sağlanabilmektedir <sup>43</sup>.

Prekürsörleri olan fosfolipaz A<sub>2</sub> ve arakidonik asit gibi, Pg E<sub>2</sub>'de invitro ortamda trombosit agregasyonunu temin eder. Pg E<sub>1</sub> tam tersi bir etki gösterir. ADP'ye maruz bırakılan trombosit süspansiyonlarında 10 ng/ml kadar ufak dozu bile agregasyonu önlemede yeterli olur. Ancak agregasyonunun en kuvvetli inhibitörü arteryel duvarda yapılan prostasiklidir. Trombositlerin doku hasarına karşı pro-agregasyon faktörlerini sentez etmeleri ve damarların prostasiklin yapması sayesinde kanın akıcılığı sağlanır. Ateroskleroz ve diğer trombotik damar hastalıklarında bu denge bozulur <sup>43</sup>.

Aterosklerotik insan ve tavşanlarda, arter dokusunda Pg I<sub>2</sub> düzeyinin azaldığı, buna karşın trombositlerde TxA<sub>2</sub> düzeyinin yükseldiği saptanmıştır <sup>43</sup>.

Prostoglandinlerin kardiyovasküler sistem üzerinde geniş etkileri vardır <sup>19, 43</sup>. Pg E<sub>1</sub> insanda ve laboratuvar hayvanlarında depresör etki yapar. Vasküler yatakta özellikle periferik rezistansın oluşumunda önemli rolü olan arteriollerini dilate eder. Bazı

hallerde portal vende konstrüsiyon yaparak kalbe dönen kanı azaltır. Sonuçta kalp debisinde düşme ile hipotansif etki görülür <sup>19</sup>.

Stoff 1986 da hipertansiyon ve prostoglandinler konusunu ayrıntılı olarak incelemiş ve endojen prostoglandin metabolizmasını düzenleyerek esansiyel hipertansiyonda yeni tedavi stratejileri bulunabileceğini ileri sürmüştür. <sup>45</sup>.

E serisi prostoglandinler damar yatağında kuvvetli vazodilatasyon yapar, kan akımını artırır ve kan basıncını düşürürler. Bu etkileri hipotansif kişilerde daha belirgindir. <sup>19</sup>.

Pg E<sub>1</sub> insanda ve laboratuvar hayvanlarında depresör etki gösterir. Vasküler yatakta arteriollerini dilate eder. 0.1 mgr/kg dozunda dahi etki gösterir. Bazı hallerde portal ven konstrüksiyonu ile venöz dönüşü azaltır. Sonuçta kalp debisinde düşme ve hipotansif etki görülür <sup>19</sup>.

E serisi prostoglandinlerin yol açtıkları vazodilatasyon kan damarlarına direkt etki ile ortaya çıkar. Otonomik ganglion blokörleri, asetilkolin, noradrenalin, histamin ve serotoninin etkilerini modifiye eden ajanlar bu etki üzerine rol oynamazlar <sup>19</sup>.

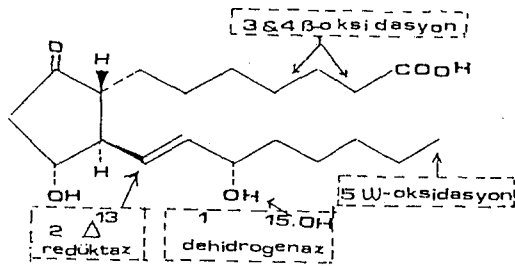
Pg E ve Pg F akciğer, karaciğer ve diğer dokularda hızla metabolize olur. Düşük dozlarda infüze edildiği zaman Pg E<sub>1</sub> kan basıncında düşme, taşikardi ve baş ağrısı yapar. Infüzyonun kesilmesinden onbeş dakika sonra dahi bu etki devam eder. Bu etkiyi, infüzyon sırasında stabil vazodilatatör maddelerin açığa çıkışının yaratması olasıdır <sup>19</sup>.

Prostoglandinler, gastrointestinal sistemde yaygındırlar ve çeşitli GIS fonksiyonlarını etkilerler. Pg E ve Pg A serileri gastrik asit sekresyonunu inhibe ederler <sup>18, 19</sup>.

Bazı farmakolojik maddeler de antagonist etki ile prostoglandinlerin etkilerini tersine çevirirler. Bunlar kompetitif ya da nonkompetitif yol ile etkili olurlar veya basitçe prostoglandin etkilerinin tam tersi etki oluşturarak fizyolojik antagonizma yaparlar <sup>19</sup>.

Prostoglandinlerin yıkımında pek çok enzim rol oynar. Prostoglandin E serisinin katabolizmasında ilk basamak, C 15'teki hidroksil grubunun oksidasyonudur. Bu basamağı katalize eden enzim, özellikle akciğerlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan 15-OH dehidrojenazdır. <sup>19, 42</sup>. Sonuçta 15-keto-prostoglandin oluşur. İkinci basamak C 13'teki çift bazın saturasyonudur. Bunu 13 redüktaz enzimi kataliz eder ve 15. keto - 13.14 dihidro prostoglandin oluşur. <sup>19, 42</sup>. Bu reaksiyon özellikle akciğerlerde meydana gelir. Daha sonra karbon zincirinin iki ucu attake olur. Oksidasyon iki kez oluşur. (B oksidasyonda karboksil grubunun 2.karbon atomu okside olur.) Son katabolik değişim olan oksidasyon primer olarak karaciğerde meydana gelir. <sup>19</sup>. Bu olaylar neticesi gerek Pg E<sub>2</sub>'in gerekse Pg E<sub>2</sub>'nin idrardaki majör metaboliti olan polar dikarboksilik asit açığa çıkar.

Şekil 3'te Pg E<sub>1</sub>'in katabolizması şematik gösterilmiştir.



PGE<sub>1</sub>





Prostoglandinler, deney modellerinde çeşitli nedenlerle oluşan ülserasyonları engellemektedirler. Prostoglandinlerin bu etkilerine sitoproteksiyon denir ve tüm prostoglandinlerde bu özellik vardır. Antisekretuar sitoprotektif etki için gerekli prostoglandin dozu, antisekretuar etkiyi yaratan dozdan çok daha azdır<sup>18</sup>.

Robert ve arkadaşları 1968 de sıçanlarda pylor ligasyonu yapmışlar ve bu hayvanlara Pg E<sub>1</sub> enjeksiyonu ile gastrik ülser insidansını azaltmışlardır<sup>46</sup>.

Son yıllarda baş ağrısından, ciddi artrite kadar uzanan geniş bir endikasyon yelpazesinde kullanılan NSAİ ilaçlar bulantı, künt abdominal rahatsızlık, gastrit, duodenit ülserasyon veya kanama gibi GIS komplikasyonlara neden olurlar. Vane bu tür ilaçları alan hastalarda ortaya çıkan GIS intoleransının endojen prostoglandin eksikliğine bağlı olabileceğini ileri sürmüştür<sup>18</sup>.

Robert 1969 da NSAİ ilaçların en sık kullanılanı olan indometacin'in, alımından 30 dakika önce ve 60 dakika sonra ya da indometacin ile birlikte oral yolla tek doz 16.16 dimetil Pg E<sub>2</sub> uygulamıştır. Çalışmanın sonucunda Pg E<sub>2</sub> verilen grupta indometacine bağlı meydana gelen ülserlere karşı sitoproteksiyon olduğu kanıtlanmıştır<sup>47</sup>. Prostoglandinin 4 saat sonra kullanımı halinde ise koruyucu etkisi görülmemiştir. Araştırmacı bu durumun Prostoglandin eksikliğinin erken dönemde düzeltilmediği sürece NSAİ ile gelişen lezyonlarda irreversible değişiklikler olduğunu ileri sürerek açıklamıştır<sup>47</sup>.

Robert prostoglandinlerin GIS mukazası üzerinde gastrine benzer trofik bir etki oluşturabileceğini öne sürmüştür<sup>18</sup>. Prostoglandinler hem mide hem de barsaklardan salınabilirler. NSAİ ilaçların prostoglandin sentezini inhibe etmeleri fikrinden

hareketle NSAЕ'lara bağlı gelişen GIS ülserasyonlarının prostoglandin yetmezliğine bağlı olabileceğini ve intrasellüler prostoglandinlerin GIS epitel bütünlüğünü sağladığını düşündürür <sup>18</sup>.

Pg E<sub>2</sub> analoglarının, insanlarda gastrik ya da duodenal ülserde iyileştirici etkileri bulunduğu gösterilmiştir. Altta yatan mekanizmalar bugün için tam olarak aydınlatılmamıştır <sup>18</sup>. Ancak mide ülserlerinde asit normal ya da düşük olduğu için prostoglandinlerin bu etkilerini asit düzeyinden bağımsız gerçekleştirmeleri mümkündür <sup>18</sup>.

Çeşitli inflamatuvar barsak hastalıkların etyolojileri karanlıktır. Ancak bu bozukluklarda görülen mukozal bütünlüğün kaybı NSAЕ ilaçların ratlarda oluşturduğu multiple ince barsak ülserasyonlarını andırmaktadır. Bu gözlemler mukozal metabolizmanın değiştiğini düşündürmektedir. Bu prostoglandin metabolizmasına da içine alabilir, ancak bu hipotez doğrulanmış değildir <sup>18</sup>.

Duodenal ülser üzerindeki etki antisekretuar fonksiyonla açıklansa da mide ülserlerinde asitin normal ya da düşük olduğu düşünülürse, prostoglandinlerin bu iyileştirici etkiyi antisekretuar etkilerinden bağımsız olarak gerçekleştirmeleri mümkündür <sup>18</sup>.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Deneysel Cerrahi Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmamızda, Ankara Hıfsızahha Aşı ve Serum Çiftliğinden temin edilen, ağırlıkları 250 - 750 gr. arasında değişen, cinsiyet ayrımı gözetilmeyen, 19 adet guinea - pig kullanıldı.

Denekler, standart diyetle beslendi ve deneye başlanılmadan 12 saat öncesinden aç bırakıldı.

Denekler iki gruba ayrıldılar :

Grup I : (Kontrol grubu) 10 hayvandan oluşturuldu. Bu gruptaki deneklere segmental intestinal iskemi oluşturulduktan sonra İV yolla % 0,9'luk NaCl solusyonu verildi.

Grup II : 9 hayvandan oluşturuldu. Bu gruptaki deneklere segmental intestinal iskemi sonrası İV yolla Pg E<sub>1</sub> (% 0,9 NaCl solusyonunda çözülmüş) uygulandı.

Deneklerin hazırlanması :

12 saatlik açlık periyodunu takiben denekler tartılıp ağırlıkları kaydedildi. Daha sonra 65 mg/kg dozunda Ketamin-HCL (Ketalar, Parke - Davis) IM uygulandı.

Supin pozisyonunda yatırılan hayvanlardan intrakardiyak enjeksiyonla 0. saat kan örnekleri alındı. Bölge temizliği yapıldıktan sonra operasyon sahası % 10'luk povidone - iodine ile sterilize edildi. Median insizyon yapılarak, karına girildi. İntestin mezosu ile karın dışına çekilerek 10 cm.lik bir segmentte iskemi meydana getirecek şekilde mezenterik arteriyel end arkad bulunup buldog vasküler klemp konuldu. Barsaklar tekrar karın içerisine itilerek 180 dakikalık iskemi süresi başlatıldı.

Bu süre içerisinde deneklere juguler katater konuldu.

Grup I'de : İskemi süresinin bitimine 15 dakika kala juguler kataterden 25 cc/kg/saat dozunda % 0,9'luk serum fizyolojik infüzyonuna başlandı. İnfüzyona iskemi süresinin bitiminden 45 dakika sonrasına kadar devam edildi. (Toplam 60 dakika)

3 saatlik iskemi süresinin bitiminde buldog klemp açıldı. İskemik segment ödem, konjesyon, barsak hareketleri yönünden değerlendirilip karın kapatıldı. İnfüzyon bitiminde juguler katater çekilip, (iskemi periyodunun bitiminden 45 dakika sonra) denekler tek tek temiz kafeslere alındı. 24 saatlik gözlem periyoduna başlandı.

Grup II'de : İskemi süresinin bitimine 15 dakika kala mililitresinde 2 ngr Pg E<sub>1</sub> (Sigma, P 5515) içeren % 0,9 serum fizyolojik solusyonundan 25 ml/kg/saat dozunda infüzyona başlandı. (50 ng/kg/saat Pg E<sub>1</sub>) infüzyon buldog vasküler klempin açılmasından 45 dakika sonrasına kadar sürdürüldü. (İnfüzyon süresi 60 dakika) İnfüzyon bitiminde juguler katater çekilip denekler tek tek temiz kafeslere alınıp 24 saatlik gözlem periyoduna başlandı.

24 saatlik gözlem süresinin sonunda intrakardiak ponksiyonla 24 saat kan örneği alındı. Relaparatomî yapılarak segmenter iskemi yapılan barsak kısmı ile birlikte sağında ve solundaki sağlam barsakların bir kısmı ve mezosu rezekle edildi. Lümen her iki tarafından ligatüre edilip lümen içersine % 10'luk formaldehit solusyonundan enjekte edildi. Alınan örnekler % 10'luk formaldehit solusyonuna konuldu.

Daha sonra hayvanlar sodyum thiopenthol'un intrakardiak enjeksiyonuyla öldürüldü.

Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı serum kreatinin fosfokinaz, serum laktik dehidrogenaz, serum

asit fosfataz ve serum inorganik fosfor düzeylerinin saptanacağı güne kadar deep-freezeede saklandı.

Alınan barsak örneklerinden parafin bloklar hazırlandı. 6 mikron kalınlığında kesitler yapıp, Hematoksilen - Eosinle boyandı. GATA Patoloji Anabilim dalında tek bir patolog tarafından kör olarak değerlendirilip fotoğraflandı.

Elde edilen biyokimyasal değerler, patolojik karşılaştırmalar Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi İstatistik Anabilim Dalında İstatistiksel olarak değerlendirildi. Değerlendirmede student t testi, Paired Comparison t testi, G testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

### 1. HİSTOPATOLOJİK ANALİZ :

#### A. MAKROSKOPİK BULGULAR :

GRUP I : (Kontrol grubu) 24.saat sonunda iskemiye uğramış olan segment diğer barsak kısımlarına göre makroskopik olarak önemli oranda farklılık içermekteydi. (Fotoğraf No.1)

Bu segmentte seroza normal parlaklığını yitirmiş olup, segment, diğer barsak kısımlarına göre daha koyu renkli idi.

Bu segmenttin mezosunda ve segmenttin kendisinde ödem mevcut olup, barsak duvarının kalınlığının sağlam barsak kısımlarına göre artmış olduğu gözlemlendi.



Fotoğraf No I : Kontrol grubunda iskemi uygulanmış segmentin 24. saatte yapılan relaparatomisi esnasında görünüşü,

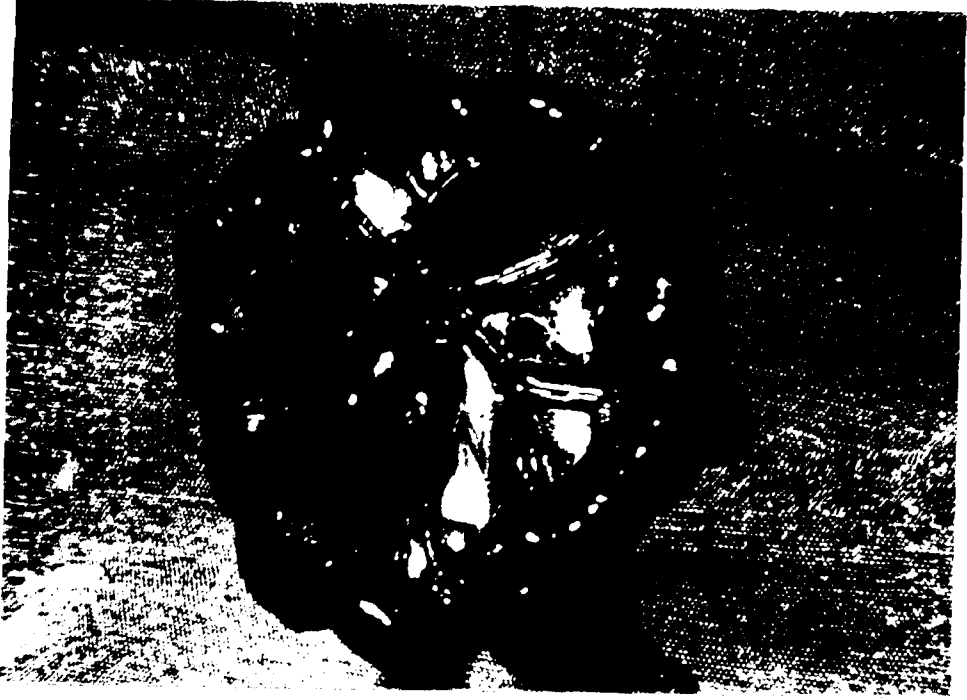
İ : İskemi uygulanmış segment

İskemik segmentte konjesyonun yer yer daha yoğun olduğu sahalar mevcuttu.

İskemiye uğramış segmentte, barsak hareketleri mevcut olmakla birlikte gerek sayıca, gerekse derinlik yönünden sağlam kısımlara göre bir azalma dikkati çekti.



GRUP 2 : (Pg E<sub>1</sub> grubu) 24.saatte yapılan eksplorasyonda genellikle barsakların dilate oldukları görüldü. İskemiye uğramış segmentte ve bu segmentin mezosunda ödem var idi  
(Fotoğraf No. 2)



Fotoğraf No. 2 : Pg E<sub>1</sub> verilen grupta

İskemi uygulanmış segmentin 24.saatte yapılan relaparatomisi esnasında görünüşü,

İ : İskemi uygulanmış segment.

Bu segmenttin serozasında minimal renk değişikliği olmakla birlikte, bu durum 1.grup kadar belirgin değildi. Bu grupta tüm barsak boyunca barsak hareketlerinin sayısı ve şiddeti genelde azalmış olmakla beraber, iskemiye uğramış segmentte bu durum daha belirgindi .

Her iki grupta da karın içerisinde az miktarda serohemorajik vasıflı mayinin bulunduğu gözlemlendi.

#### B. MİKROSKOPİK BULGULAR :

GRUP I: (Kontrol) deneklerden alınan örneklerde ince barsak mukozasını örten tek sıralı kollumnar epitelin döküldüğü gözlemlendi. Barsak mukozasındaki bu dökülme, bazı örneklerde sadece villusların uç kısımlarındaki mukoza örtücü epitelinin dökülmesi şeklinde izlenirken, bazı örneklerde ise dökülmenin villusların değişik derecelerde hatta tümüyle kaybıyla karakterize olduğu gözlemlendi. Ayrıca aynı alanların inflamatuvar eksuda ile kaplanmış olduğu saptandı. Villusların lamina propriasıyla birlikte tamamen dökülmüş olduğu ve hadisenin sadece kollumnar epitelde olmadığı gözlemlendi.

Lamina propriada ödem ve konjesyon mevcut olup yer yer içleri eritrositlerle dolu dilate vasküler yapılarla karakterize konjesyonun varlığı izlenmekteydi. Tüm barsak katlarında değişik derecelerde konjesyon ve kanama odakları mevcuttu.

Bu gruptaki deneklerin iskemiye uğramış mezolarından alınan örneklerin histopatolojik analizinde: Ödemın yanı sıra yer

yer eritrosit ekstravazasyonundan başlayıp, yer yer de geniş kanama odaklarıyla karakterize kanama sahaları gözlemlendi.

Elde edilen bulgular :

0	Normal
1	Hafif
2	Orta
3	Şiddetli

şeklinde derecelendirilerek grup I'de görülen histopatolojik bulgular tablo haline getirildi. (TABLO - 8)

G R U P I

	ÖDEM	KONJESYON	KANAMA	DÖKÜLME
0	-	-	-	1
1	3	2	2	4
2	4	4	4	3
3	3	4	4	2

Tablo - 8: Grup I'de görülen histopatolojik bulgular.

GRUP 2 :

Ödem, konjesyon, kanama, dökülme gibi bulgular daha az şiddette olmak kaydıyla (1.gruba göre) bu grupta da hemen hemen diğer grup kadar şiddetli olduğu izlendi. Villusların kolumnar epitelinde dökülme yüzeysel olup 1.gruba göre şiddeti daha azdı.

Mukoza 1.gruba göre daha az miktarda kanama odakları içermekteydi. Kanama şiddeti eritrositlerin ekstrasvazasyonu şeklinde olup, sınırlı sahalarda idi. İskemiye yapılmış segmentin mezosunda ödem ve konjesyonun olduğu izlendi.

Elde edilen bulgular :

0	Normal
1	Hafif
2	Orta
3	Şiddetli

şeklinde değerlendirilip Grup II'deki histopatolojik bulgular tablo haline getirildi. (Tablo 9)

G R U P II

	ÖDEM	KONJESYON	KANAMA	DÖKÜLME
0	-	-	1	6
1	3	5	6	2
2	4	4	2	1
3	2	-	-	-
	9	9	9	9

Tablo 9 : Grup 2'deki histopatolojik bulgular.

Her iki gruptaki bulgular kendi içlerinde istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

A. KANAMA :

	0	1	2	3	n
Grup 1	-	2	4	4	n = 10
Grup 2	1	6	2	-	n = 9

Khi - kare değeri = 9.651

Serbestlik derecesi = 1

Tablo 10 : Grup 1 ve Grup 2'deki kanama halinin irdelenmesi

İstatistiksel analiz sonucunda kanama durumunun gruptan bağımsız olmadığı saptandı. Grup 1 ve Grup 2 arasında kanama yönünden istatistiksel olarak çok önemli farklılık vardı. (P<0.01).

B. DÖKÜLME :

	0	1	2	3	n
Grup I	1	4	3	2	n= 10
Grup II	1	6	2	-	n= 9

Khi - kare değeri = 8.408

Serbestlik derecesi = 2

Tablo 11 : Grup 1 ve Grup II'deki dökülme halinin irdelenmesi

İstatistiksel analiz neticesinde dökülme durumu gruptan bağımsız değildir. Grup 1 ve Grup 2 arasında mukozadaki dökülme yönünden istatistiksel olarak önemli farklılık vardır (P<0.05).

C. ÖDEM :

	0	1	2	3	n
Grup I	-	3	4	3	n = 10
Grup II	-	3	4	2	n = 9

Khi-kare değeri = 0.149

Serbestlik derecesi = 2

Tablo 12 : Grup I ve Grup II'deki ödem durumunun irdelemesi

İstatistiksel analiz sonucunda ödem hali gruptan bağımsızdır.

Grup 1 ve Grup 2 de ödem yönünden istatistiksel olarak fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

D. KONJESYON :

	0	1	2	3	n
Grup I	-	2	4	4	n = 10
Grup II	-	5	4	-	n = 9

Khi-kare değeri = 6.821

Serbestlik derecesi = 1

Tablo 13 : Grup I ve Grup II'deki konjesyon halinin irdelemesi

İstatistiksel analiz sonucunda konjesyon halinin gruptan

bağımsız olmadığı saptanmıştır. Grup I ve Grup 2 arasında konjesyon yönünden istatistiksel olarak önemli fark vardır ( $p < 0.05$ ).

2. BİYOKİMYASAL ANALİZ :

A. SERUM KREATİNİN FOSFOKİNAZ

Grup I ve Grup II'deki deneklerden elde edilen 0 ve

24. saat serum kreatinin fosfokinaz (CPK) değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 14-15 de verilmiştir.

Gruplar	n	Ortalama	St.Sapma	St.Hata
Grup I (kontrol)	10	1600.9	294.1	93.0
Grup II (Pg E <sub>1</sub> )	9	1878	559	186

Tablo 14: 0.saat serum CPK düzeylerinin istatistiksel analizi

Gruplar	n	Ortalama	St.Sapma	St.Hata
Grup 1 (kontrol)	10	2292	556	176
Grup 2 (Pg E <sub>1</sub> )	9	2390	629	210

Tablo 15 : 24. saat serum CPK değerleri istatistiksel analizi

Bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda her iki grupta 0 ve 24. saat serum CPK değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

1. Grupta 0 ve 24. saat serum CPK değerleri arasında fark istatistiksel açıdan çok önemli bulunmuştur ( $p < 0.01$ )

2. Grupta 0 ve 24. saat serum CPK değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan çok önemli olarak değerlendirilmiştir ( $p < 0.01$ ).

#### B. SERUM LAKTİK DEHİDROGENAZ DEğERLERİ :

Grup I ve II'deki deneklerden elde edilen 0 ve 24. saat serum laktik dehidrogenaz (LDH) değerlerinin istatistiksel analizi Tablo 16-17'de verilmiştir.

Gruplar	n	Ortalama	St.Sapma	St.Hata
Grup I	10	377.9	168.8	53.4
Grup II	9	358.9	145.1	48.4

Tablo 16: 0 saat serum LDH değerlerinin istatistiksel analizi

Gruplar	n	Ortalama	St.Sapma	St.Hata
Grup I	10	403.1	245.8	77.7
Grup II	9	364.8	186.6	62.2

Tablo 17: 24. saat serum LDH değerlerinin istatistiksel analizi

Bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda her iki grupta 0 ve 24. saat serum LDH değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

1. Grupta 0 ve 24. saat serum LDH değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ( $p > 0.05$ ).

2. Grupta 0 ve 24. saat serum LDH değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ( $p > 0.05$ ).

C. SERUM ASİT FOSFATAZ DEğERLERİ :

Grup I ve II'deki deneklerden elde edilen 0 ve 24. saat serum Asit Fosfataz değerlerinin istatistiksel analizi Tablo 18-19 da verilmiştir.

Gruplar	n	Ortalama	St.Sapma	St.Hata
Grup I	10	4.147	0.826	0.261
Grup II	9	4.296	0.649	0.216

Tablo 18: 0. saat serum Asit fosfataz değerlerinin istatistiksel analizi

Gruplar	n	Ortalama	St.Sapma	St.Hata
Grup I	10	4.614	1.154	0.365
Grup II	9	4.593	0.996	0.332

Tablo 19: 24. saat serum Asit fosfataz değerlerinin istatistiksel analizi

Grup I ve II'de 0. saat serum asit fosfataz değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli olarak bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Birinci grupta 0 ve 24. saat serum asit fosfataz değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.01$ )

ikinci grupta 0 ve 24. saat serum asit fosfataz değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. ( $p < 0.01$ ).



D. SERUM İNORGANİK FOSFOR DÜZEYLERİ :

Grup 1 ve 2'deki deneklerden elde edilen 0 ve 24. saat serum inorganik fosfor değerlerinin istatistiksel analizi Tablo 20-21 de verilmiştir.

Gruplar	n	Ortalama	St.Sapma	St.Hata
Grup 1	10	0.7890	0.1284	0.0406
Grup 2	9	0.6200	0.1472	0.0491

Tablo 20: 0.saat serum inorganik fosfor seviyelerinin istatistiksel analizi

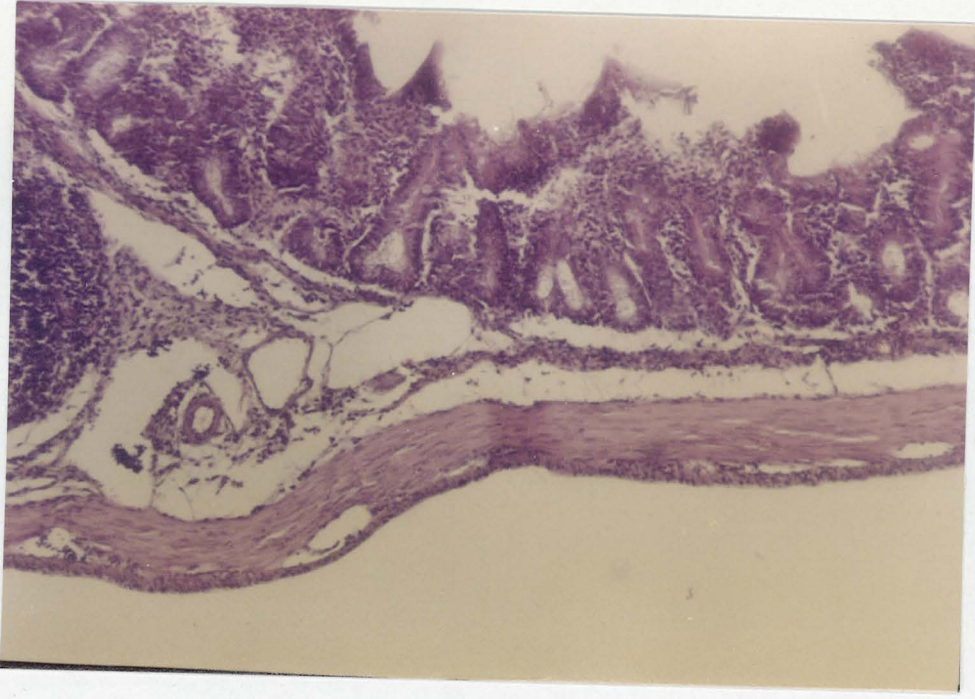
Gruplar	n	Ortalama	St.Sapma	St.Hata
Grup I	10	0.3990	0.3129	0.0989
Grup II	9	0.3422	0.2849	0.0950

Tablo 21: 24. saat serum inorganik fosfor seviyelerinin istatistiksel analizi

Grup I ve II'de 0 ve 24. saat serum inorganik fosfor seviyeleri arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

Birinci grupta 0 ve 24. saat serum inorganik fosfor değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ( $p > 0.05$ ).

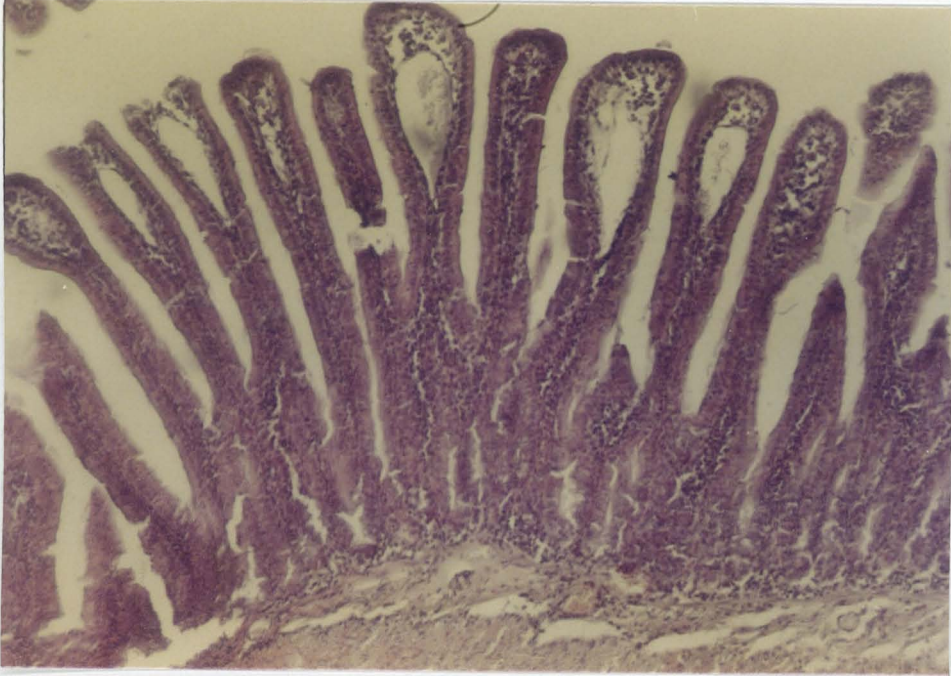
İkinci grupta 0 ve 24. saat serum inorganik fosfor değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ( $p > 0.05$ ).



RESİM III: Kontrol grubundan alınan örnekte mukozada adeta villus boyunun tamamını kapsayan dökülmenin yanı sıra konjesyon ve ödem izlenmekte. (H.E. x70)

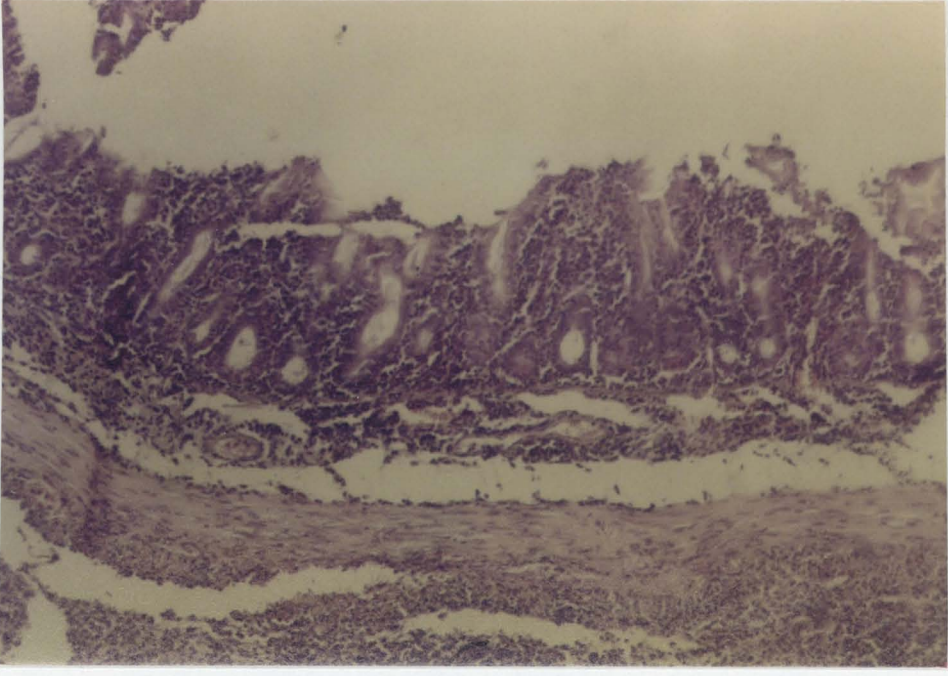
Ö: Ödem

D: Mukozal Dökülme



RESİM IV: Pg E<sub>1</sub> grubunda mukozada ödem ve konjesyonun yanı sıra sadece birkaç villusta kollumnar epitelde yüzeyel dökülme.

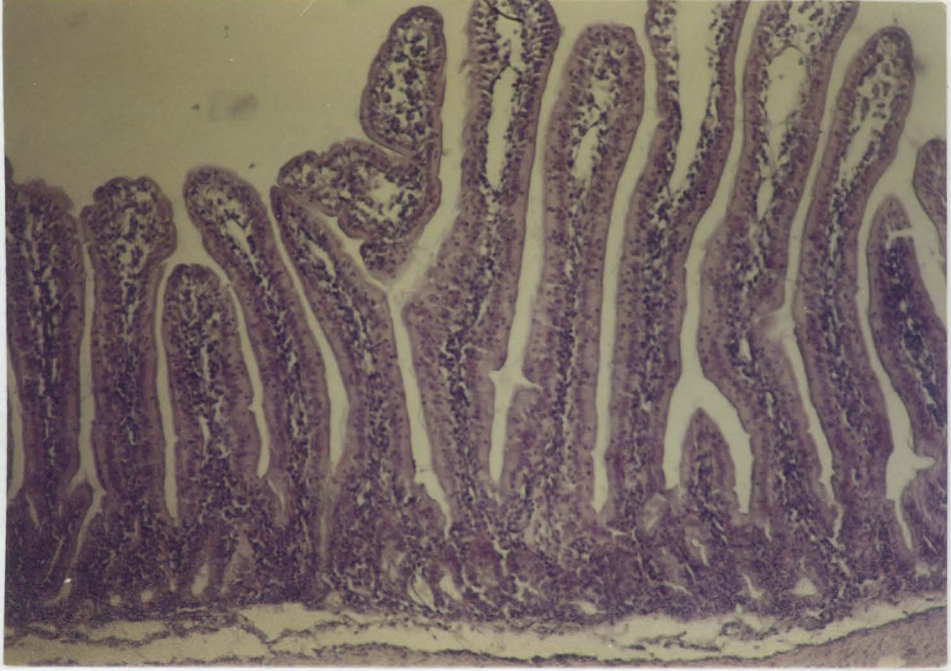
(H.E. x70) (D: Dökülme)



RESİM V: Kontrol grubunda mukozada ödem ve kanama odaklarının ve dökülmenin yanısıra lamina propriada ki ödem izlenmekte.

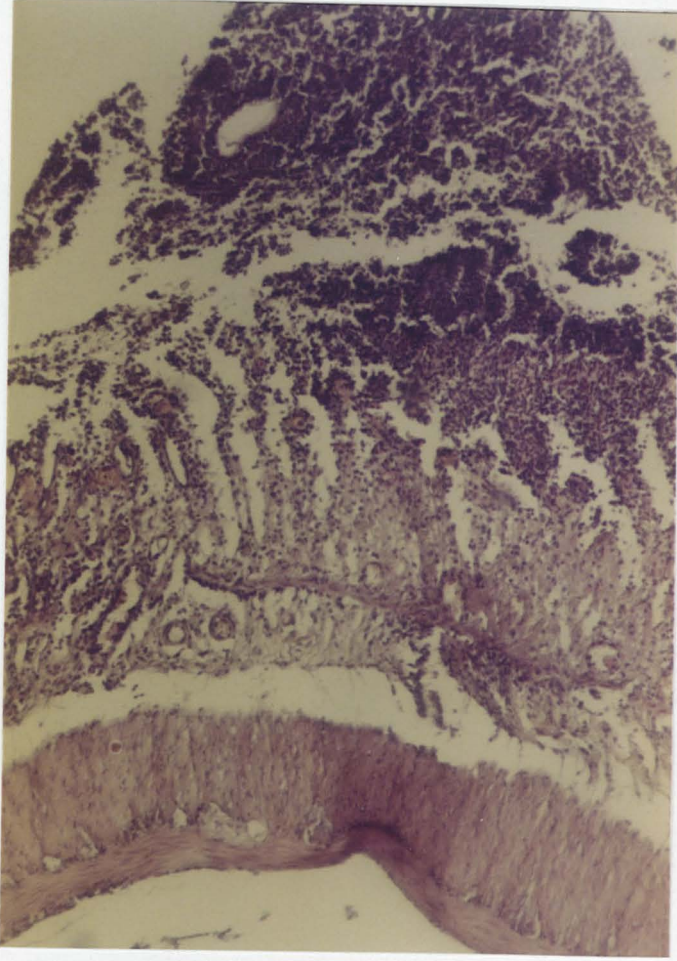
(H.E. x70)

(Ö: Ödem)



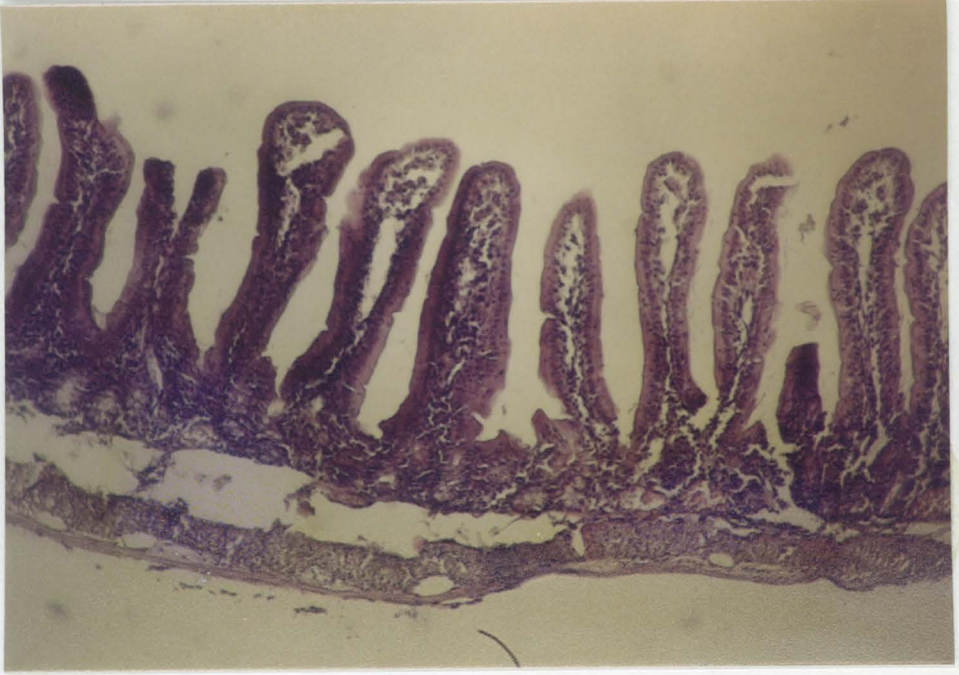
RESİM VI: Pg E<sub>1</sub> verilen grupta villuslarda ve lamina propriadaki ödem hali: (Villuslarda dökülme yoktur) (H.E. x70)

(Ö: Ödem)

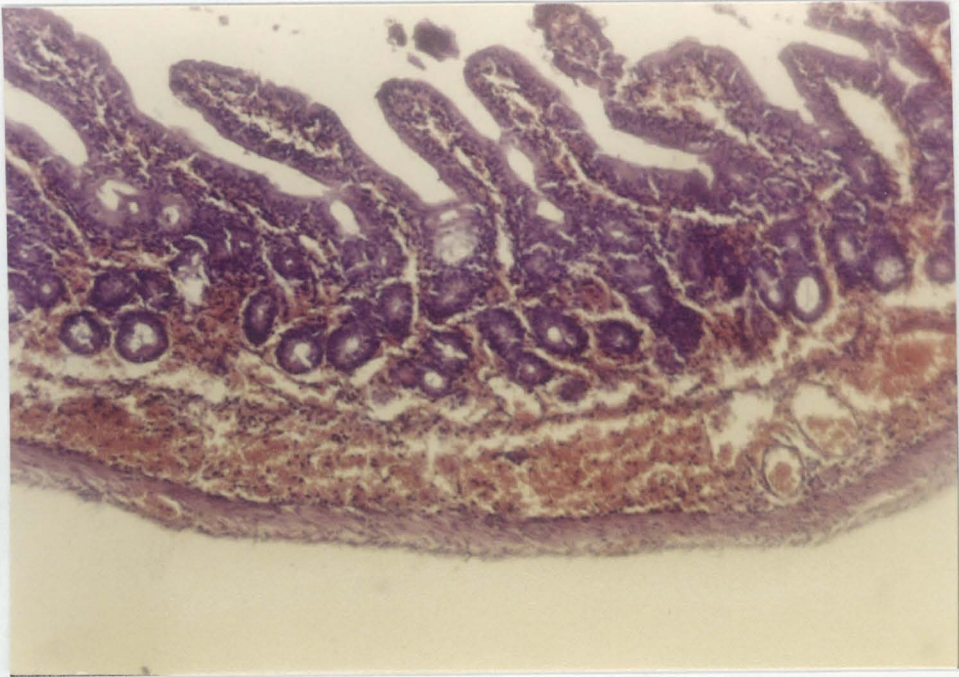


RESİM VII: Kontrol grubunda lamina propriada ödem villuslarda dökülme ve kanama odaklarının yanısıra mukozada ki dökülmenin olduğu sahada ( Bu sahayı kaplamış) inflamatuvar eksudanın izlendiği görüldü. (H.E. x 70)

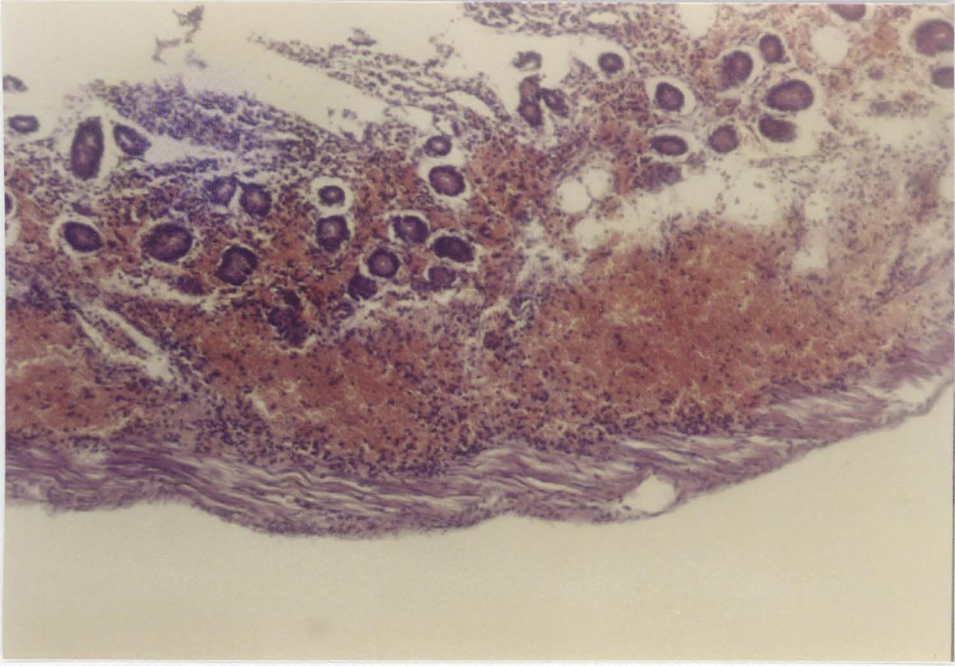
(E: Eksuda)



RESİM VIII: Pg E<sub>1</sub> verilen grupta villuslardaki kanama odakları izlenmekte olup, villuslarda ve lamina propriada ödem vardır. Ancak Bu kesitte kollumnar epitelde dökülme izlenmemektedir. (H.E. x70) (K: Kanama, Ö: Ödem, D: Dökülme)



RESİM IX: Kontrol grubunda villuslarda ve lamina propriada yaygın kanama odakları ve eritrosit ekstravazasyonu. (H.E. x70) (K: Kanama)

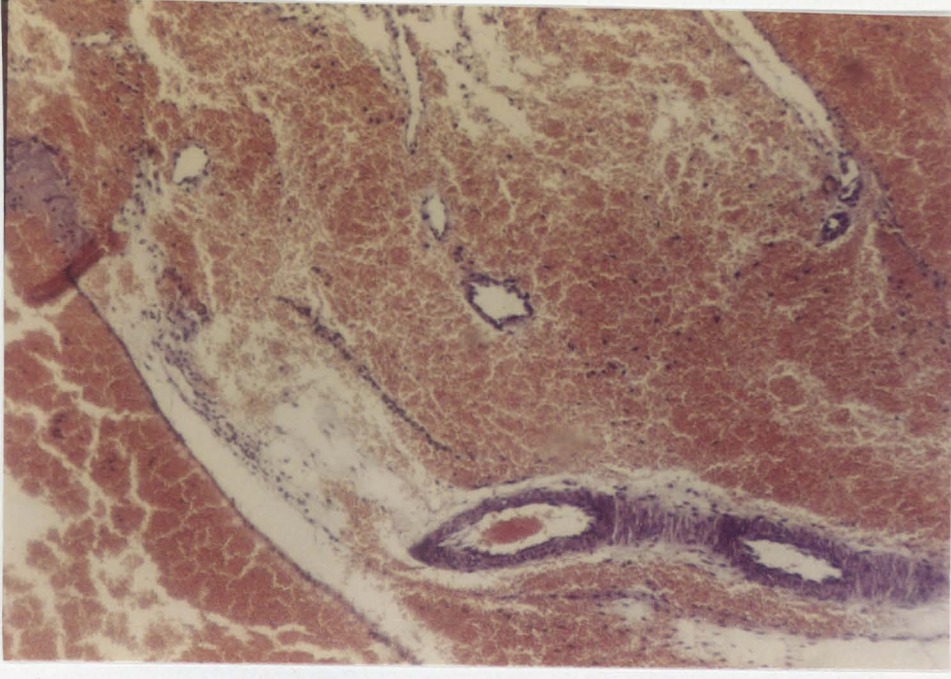


- RESİM X : Kontrol grubundan alınan spesmende villuslarda tam olarak dökülme olduğu izlenirken lamina propriadaki kanama ve konjesyonun varlığı görülmekte. Ayrıca barsağın tüm katlarında ödemin mevcut olduğu izlenmektedir. (H.E. x70)

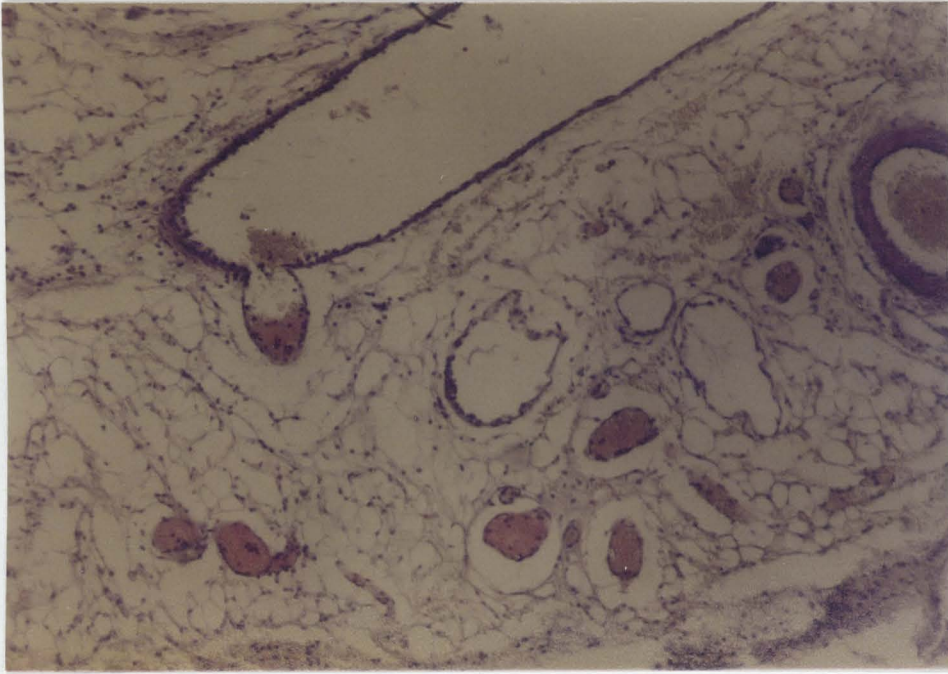
Ö: Ödem

K: Kanama

D: Mukozal Dökülme



RESİM XI: Kontrol grubunda iskemiye uğramış barsak seğmentinin mezosunda yaygın kanama ve konjesyonun yanısıra inflamasyon ve ödem izlenmektedir. (H.E. x70)



RESİM XII: Pg E<sub>1</sub> grubunda iskemiye uğramış barsak segmentinin mezosundan yapılan kesitlerde mezoda minimal kanama ve konjesyonun yanısıra ödem ve inflamasyon izlenmektedir. (H.E. x70)

- TARTIŞMA :

Akut mezenter iskemisi, ölüm oranının yüksek olması sebebi ile günümüzde araştırmacıların ilgisini çeken bir konudur. Yapılan son çalışmalar hastalığın tedavisine yeni boyutlar kazandırmıştır.<sup>8</sup>

Yakın zamanlara kadar hastalığın tedavisine en popüler yaklaşım cerrahi rezeksiyon yöntemleri olmuştur. Ancak özellikle farmakolojik ajanların bu alandaki başarılı uygulamalarının yayınlanmasıyla, tedavide bu ajanların cerrahiye desteklemek amacıyla kullanılabileceği fikri doğmuştur<sup>1, 9, 12, 36, 38</sup>. Bu yeni görüşlerin ışığı altında hastalığın tedavi protokolü kısmen değişmiştir<sup>1</sup>.



Özellikle başlangıçtan nonoklüziv tip mezenter iskemisinde kullanılmış olan vazodilatatör ilaçlar, artak oklüziv tipteki mezenter iskemilerinde'de cerrahi girişimi desteklemek amacıyla tedavi protokolüne alınmıştır 49'50.

Çalışmamızda, kobaylara uyguladığımız segmenter mezenter iskemi süresini 180 dakika olarak seçtik. Amacımız, iskemi süresi içerisinde dokuda meydana gelebilecek hasarın reversible kalmasını sağlamaktı.

Cohen ve arkadaşları, köpeklerde AMS'da balonla Oklüzyon meydana getirerek iskemi yaratmışlar ve barsaklarda çeşitli zaman dilimlerinde meydana gelen değişiklikleri incelemişlerdir 51. Bu çalışmada 3 saatte deneklerin hepsinde mukoza ve submukozada konjesyon, submukozal hemoraji ve mukozal dökülme görülmüş, ancak irreversible doku hasarına rastlanılmamıştır 51. Oysa 7. saatte deneklerin bir kısmında hemorajik nekroz görülmüş ve bu nekroz barsağın tüm katlarında izlenmiştir. Aynı araştırmacılar 18. saatte barsaklarda perforasyonlar olduğunu bildirmişlerdir.

180 dakikalık segmenter mezenter iskemisi uyguladığımız deneklerden alınan barsak örneklerinde, biz nekroza ilişkin herhangi bir bulguyla karşılaşmadık. Dolayısıyla bizde Cohen ve arkadaşlarının 180. dakika bulguları doğrultusunda aldığımız örnekleri: ödem, konjesyon, kanama, mukozal dökülme gibi kriterler yönünden değerlendirdik.

Kontrol ve Pg E<sub>1</sub> verilen grupta, iskemik segmentten 24. saatte alınan örneklerin patolojik analizlerinde her iki grupta da ödem şiddeti yönünden yapılan skorlama sonucu ödem halinde istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilemedi ( $p > 0,05$ ). Oysa her iki grubun konjesyon, kanama ve mukozal dökülme yönünden profilleri çıkarılarak skorlama yapıldığı zaman, kontrol ve Pg E<sub>1</sub> grubunda bu üç kriter için gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark olduğu ortaya konuldu ( $p < 0,01$ ).

Özellikle bu fark mukozal dökülme ve kanama yönünden çok belirgindi. Birinci grupta (kontrol) mukozal dökülme villusların lamina propriasını'da içine almakta, hatta villusun tamamıyla kaybı ile karakterize iken, Pg E<sub>1</sub> verilen grupta mukozal dökülmenin yüzeysel olduğu izlendi. Aynı şekilde kanama yönünden'de kontrol grubunda daha geniş ve daha şiddetli odaklar izlenirken Pg E<sub>1</sub> verilen grupta, olayın daha sınırlı kaldığı gözlemlendi.

Histopatolojik olarak elde edilen bu sonuç, Segmenter mezenter iskemisinde eksojen olarak verilmiş olan Pg E<sub>1</sub> in, iskemi sonucunda meydana gelen patolojik değişikliklerin şiddetini önemli oranda azalttığını göstermektedir.

Bu konuda yapılmış olan birbaşka çalışmada, segmenter mezenter iskemisi uygulandıktan iki saat sonra mukozal dökülme olduğu saptanmış, dört saat sonra ise bu dökülmenin yer yer villus boyunun 1/2 sine kadar ilerlediği gösterilmiştir <sup>52</sup>.

Bu durum bizim kontrol grubumuzla kendi içerisinde karşılaştırılırsa bulguların birbirleriyle uyumlu olduğu ortaya çıkmaktadır. Oysa deneysel segmenter iskemi'nin yanısıra deneklere Pg I<sub>2</sub> ile ekipotent etkinlik gösteren, Ciloprost verildiği zaman ikinci saatte barsağın tüm tabakaları ve lamina propria'da hafif ödem ortaya çıkmış, dördüncü saatte'de lamina propria'da hafif ödemin yanısıra bazı venlerde dolgunluk saptanmıştır <sup>52</sup>.

Burada da bir başka prostoglandin türü olan Pg I<sub>2</sub>'ninde barsağın segmenter iskemisinde koruyucu etkisi olduğu ve prostoglandin verilen gruptaki patolojik değişikliklerin şiddetinin, verilmeyenlere göre daha az olduğu saptanmıştır. Bu durum bizim bulgularımızla da uyum göstermektedir.

İnce barsaklara mezenterik arteriyel oklüzyon yapılarak meydana gelen değişiklikler, elektron mikroskopik olarak da incelenmiştir <sup>52, 53</sup>.

Akut iskeminin 2. saatinde, granüler endoplazmik retikulumda yer yer kopmalar, çekirdek membranı bütünlüğünde kısmen bozulmalar görülmüş, bir kısım mitekondrilerde septal dejenerasyon izlenmiştir. Dördüncü saatte ise mikrovilluslardaki kopmalar belirgin bir şekil almış, yüzeye yakın mitekondrilerde yuvarlaklaşma, kristalarında kırılma ve stoplazmalarında vakuolleşmenin olduğu gözlenmiştir. Sekizinci saatte ise mitekondriler adeta boş bir kese halini almıştı <sup>52, 53</sup>.

Çalışmamızda biyokimyasal parametrelerden biri olarak kullandığımız serum kreatinin fosfokinaz (CPK) değerlerinde,

her iki grupta da 0 ve 24. saat değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir ( $p > 0.05$ ). Bu, grupların serum CPK değerleri yönünden homojen olduğunu belirler. Ancak her iki grupta da 0 ve 24. saatler arasında istatistiksel olarak önemli fark olduğu bulunmuştur ( $p < 0,01$ ).

Vucutta beyin, kalp, iskelet kası ve barsaklarda CPK bulunduğu bilinmektedir<sup>54</sup>. Deneysel arteriyel ince barsak enfarktüslerinin serum CPK düzeylerinde yükselmeler neden olabileceği daha önceden gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar periferik serumdaki CPK değişikliklerinin ince barsak enfarktüslerinde, barsak canlılığının kriterlerinden biri olabileceğini ileri sürmüşler, çok yükselmiş serum CPK değerlerinin barsak nekrozunun bir belirtisi olduğunu kabul etmişlerdir<sup>55, 56, 57</sup>.

Graeber ve arkadaşları, akut mezenter arter tıkanmalarında serum CPK düzeylerinde anlamlı artış olduğu vurgulamışlardır<sup>56, 58</sup>.

Çalışmamızda, deneysel segmenter mezenter iskemisi uyguladığımız her iki grupta da serum CPK düzeyinde istatistiksel olarak önemli artışların olması literatürle uyumludur. Burada dikkati çeken bir başka nokta Pg E<sub>1</sub> verilen grupta da serum CPK değerinde ki değişikliğin istatistiksel olarak önemli olmasıdır. Bu bize ekzojen olarak verilen Pg E<sub>1</sub>'in serum CPK düzeyleri üzerinde etkili olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda serum laktik dehidrogenaz (LDH) seviyeleri yönünden her iki grupta 0 ve 24. saatlerde istatistiksel olarak fark olmadığı gibi grupların kendi içlerinde de 0. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak önemli farklılık gösterilememiştir ( $P > 0.05$ ).

Bu durum bize uyguladığımız segmenter barsak iskemisinin (180. dakikada) LDH seviyelerinde belirgin değişiklik yapmadığı fikrini vermiştir.

Litaratürde de serum LDH düzeyinin analizinin ince barsak enfarktüslerinde CPK kadar değerli bir bulgu olmadığını ileri süren çalışmalar vardır. Gerek insanlarda gerekse köpeklerde yapılan deneysel çalışmalar barsak duvarında LDH ve izoenzimleri analizinin, mezenterik enfarktüsün tanısında serum CPK düzeyi ile aynı değere sahip olmadığını ortaya koymuştur<sup>56</sup>.

Braun ve arkadaşları, yaptıkları klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda barsak dolaşımı bozulmadan serum LDH seviyesinin artmadığını ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar serum LDH'nin ekseriya akut AMS iskemisinde arttığını, kapalı loop tipi intestinal obstrüksiyonlarda normal sınırlar içerisinde kaldığını belirlemişlerdir. Bu durum iskemik barsaktan toksik maddelerin taşınmasını sağlayan kan akımında rolü olan kan damarlarının açıklığının serum LDH düzeyinin yükselmesinde önemli olabileceğini göstermektedir. Ancak barsak iskemisinde oluşabilen iskemiye bağlı myokardial ve renal hasarın bu enzimdeki artışa katkıda bulunabileceğini gözden uzak tutmamak gerekir<sup>59</sup>.

Çalışmamızda ortaya koyduğumuz gibi serum LDH seviyelerindeki farklılıkların istatistiksel olarak önemli olmaması literatüre uygunluk göstermektedir.

Ancak burada serum CPK ve serum LDH seviyeleri arasındaki bir bağıntıdan söz etmek doğru olur. Belirgin şekilde yükselmiş olan serum CPK değerlerinin varlığı insanlarda görülürse, nekrotik barsak ya da myokard enfarktüsü arasındaki ayırımı karışmaya yol açar. Oysa serum LDH düzeyinin incelenmesi klinisyene ayırıcı tanıda büyük kolaylık sağlar. Myokard enfarktüslerinde sadece total serum CPK değerleri değil, serum LDH ve özellikle serum LDH<sub>1</sub> izoenziminde yükselme görülür. Dolayısıyla myokard enfarktüsü ya da barsak iskemisi düşünülen hallerde serum CPK ve serum LDH düzeylerinin beraberce değerlendirilmesi ayırıcı tanıya ışık tutacaktır <sup>52</sup>.

Tufan, segmenter mezenterik iskemi yaptığı köpeklerde serum CPK değerinin 2.saatte arttığını ve bu artışın 8.saatte istatistiksel olarak önemli olduğunu ortaya koymuştur. Oysa Pg I<sub>2</sub> verilmesi halinde ligasyondan 6 saat sonra serum CPK düzeylerinde istatistiksel olarak önemli farklılık belirlenmiştir <sup>52</sup>.

Bu durum bizim bulgularımızla da uyum göstermektedir.

Aynı araştırmacı serum LDH seviyelerinde prostoglandin verilmeyen ve verilen grupların karşılaştırmasında her iki grupta 8.saatte istatistiksel olarak farklılık olmadığını belirtmiştir <sup>52</sup>.

Çalışmamızda serum asit fosfataz (AF) değerlerinde ise kontrol ve Pg E<sub>1</sub> verilen gruplarda 0. saatte istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Bu durum 0. saatte grupların AF değerleri yönünden homojen olmadığını gösterir.

Buna rağmen 24. saatin sonunda gruplar arasında AF değerleri yönünden istatistiksel olarak fark yoktur ( $p > 0,01$ ).

Grupların kendi içlerinde 0 ve 24. saat değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p < 0,01$ ).

Ancak grup ortalamaları dikkate alınırsa 0. saatte birinci grupta 4,147 U/lt. olan ortalama değer 24. saatte 4,614 U/lt. yükselmiş, buna karşılık Pg E<sub>1</sub> verilen grupta 0. saatte 4,296 U/lt olan ortalama değer 4,593 U/lt yükselmiştir. Ortalamalar dikkate alındığında ikinci gruptaki yükselmenin daha az olduğu görülür.

İntestinal iskemi, intestinal hücrelerden hidrolitik enzimlerin salınmasında en önemli faktördür. İskemi ve şok halinde barsak epitelinde lizozomal enzimlerin salındığı ve intestinal hücrelerde bol miktarda bulunan AF ve ribonükleazda belirgin yükselme görüldüğü saptanmıştır<sup>60, 61,</sup>.

Değişik doku zedelenmeleri, düşük kan akımı ve özellikle şok hallerinde lizozomal enzimlerin dolaşıma salınımı ve lizozomal enzimlerin yıkılımı konusuna giderek artan bir ilgi mevcuttur. Lizozomlar, içerisinde nispeten geçirgen olmayan

lipoprotein membran içeren çok sayıda asit hidrolitik enzimlerden oluşmaktadır. Normal olarak bu membran enzimatik aktivite için yapı taşlarını oluşturan maddelerle enzimler arasındaki interaksyonu kontrol eder. Sonuçta konsantre edilmiş lizozomal preparatlar, hücre otolizi ve oksitatif fosforilizasyona neden olarak mitekondrial membran elemanlarında olduğu gibi fosfat esterleri, nükleik asitler ve mikrozoamları hidrolize edebilirler. Bu nedenle lizozomların doku yıkımında önemli rol oynayabileceği ve şoktaki ireversibilitenin nedeni olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak lizozomal enzimler ve hücre yıkımı arasındaki ilişki tam olarak doğrulanmamıştır <sup>51</sup>.

İntestinal kanalda ortaya çıkan lizozomal enzimlerin şokun terminal evresinde oluşan sirkülatuar bozukluklara katkıda bulunduğunu savunan kaynaklarda mevcuttur <sup>61, 62</sup>.

Katz ve arkadaşları mezenter iskemisinde, tedavi öncesi ve sonrası yüksek mortalite ve morbitite oranlarının dolaşımdaki yüksek lizozomal yıkım ürünlerine bağlı olarak ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir <sup>17</sup>. Bu görüşten hareketle lizozomal stabilizasyon etkileri olan steroidlerin iskemik barsak hastalığındaki koruyucu etkilerini incelemişler ve steroidlerin serum AF seviyelerinin artışı üzerine olumlu yönde etkili olduğunu ortaya koymuşlardır <sup>17</sup>.

Gassaniga ve arkadaşları, ekzojen lizozomal enzimlerin infüze edildiği deneklerde bu infüzyon sonrası organ hasarı meydana geldiğini göstermişlerdir <sup>63</sup>.



Çalışmamızda segmenter ince barsak iskemisi uyguladığımız deneklerde her iki grupta serum İF seviyelerinde istatistiksel olarak önemli bir değişikliğin olmamasını literatürde belirtildiği gibi küçük bir sahada iskemi yapılmasına bağladık. Bu açıdan sonuçlarımız literatürle uyum göstermektedir.

Aslında organizma herhangi bir iskemik atak karşısında kendini doğal yollardan savunabilmektedir. Bu savunma yollarından birisinin prostoglandin sentezinin artırılması olduğu literatürde belirtilmiştir<sup>66</sup>.

0 halde iskemi uygulanan organizmada prostoglandin seviyelerinin artması gerekir. Gerçekten de yapılan çalışmalarda deneklere akut segmenter mezenter iskemisi uygulanmış ve değişik zaman dilimlerinde Pg E<sub>2</sub> benzeri aktivite ölçülmüştür<sup>52</sup>. Pg E<sub>2</sub> benzeri aktivite 2.saatte istatistiksel olarak önemli artış göstermiştir. 4.saatte ise istatistiksel olarak çok önemli farklılık ortaya koymuştur. Oysa total mezenter iskemisinde Pg E<sub>2</sub> benzeri aktivite iskeminin 6.saatine kadar artış göstermiş, 8 saatte ise 0. saat düzeyinin altına düşmüştür. Bu durum şöyle açıklanmıştır: segmenter ligasyon yapılması halinde segmentin hipoksiye maruz kalması organizmada Pg E<sub>2</sub> sentezinin devamlı artmasına yol açacaktır. Oysa total iskemi uygulanması halinde ileri saatlerde PO<sub>2</sub> seviyesinin düşmesi ve siklooksijenaz etkinliğinin yitirilmesi sonucunda prostoglandin sentezi azalıp adeta duracaktır<sup>51</sup>.

Çalışmamızda her iki grupta da serum AF değerlerinin artışı lizozomların olaydan etkilendiğini ortaya koymaktadır. Ancak ortalamalar gözönüne alınırsa Pg E<sub>1</sub> verilen grupta artışın daha az olması Pg E<sub>1</sub> in lizozomların yıkılımı üzerine kısmen etkili olduğu fikrini vermiştir.

Çalışmamızda, serum inorganik fosfor (İF) seviyelerinde her iki grupta 0 ve 24. saattlerde istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir. Ayrıca her iki grupta 0 ve 24. saatlerde ki serum İF seviyeleri arasında da istatistiksel olarak önemli farklılık ortaya konulamamıştır (p>0.05).

Yapılan biyoassay analizlerde barsak duvarının yüksek oranda fosfat içermekte olduğu gösterilmiştir<sup>21, 64</sup>. Jamieson ve arkadaşları, akut intestinal iskemi sırasında organik fosfatın inorganik fosfat haline döndüğünü ve vücut sıvıları içerisine geçerek ölçülebilir hale geldiğini bildirmişlerdir. V. portadan karaciğer ve V. Hepatikalar aracılığıyla sistemik dolaşıma geçen fosfatlar, periferik dolaşımda fosfor seviyelerinin yükselmesine yol açar<sup>64</sup>.

Sawer ve arkadaşları, ameliyet ve otopsi sırasında 90 cm. ve daha fazla nekrotik barsak içeren olguların % 70'inde serum İF seviyelerinin artmış olduğunu göstermişlerdir<sup>65</sup>.

Jamieson, ince barsakların küçük bir sahasında nekroz mevcut olsa dahi periferik kan serum inorganik fosfor seviyesinin yükselmeyeceğini belirtmiştir<sup>64</sup>.

Literatürde mezenter iskemisinde etkili olduğu gösterilmiş olan glikokortikoidlerin, bu etkilerini aslında prostoglandinleri aktive ederek gösterdiklerini ifade eden kaynaklar vardır <sup>12, 15, 67,</sup>.

Yalçınar, akut intestinal iskemide deksametazonun prostoglandin E ile ilişkisini incelemiştir. Araştırmacı iki gruba ayırdığı deneklere akut intestinal iske mi uygulamış, gruplardan birine deksametazon, diğerine deksametazon + aspirin vermiştir. Aspirin vermiş olduğu grupta endojen prostoglandin sentezini inhibe ettiğini belirten araştırmacı, prostoglandin sentezinin ihhibe olmadığı grupta koruyucu etkinin gözlemlendiğini saptamıştır <sup>67</sup>. Sonuçta araştırmacı (akut intestinal iskemide) deksametazonunun koruyucu etkisinin aslında endojen prostoglandin sentezine bağlı olduğunu belirtmiştir.

Bu bulguların ışığında ekzojen yolla verilen E serisi prostoglandinlerden Pg E<sub>1</sub>'in akut segmenter intestinal iskemide sitoprotektif etkisiyle, meydana gelen değişikliklerin şiddetini azalttığı ortaya konmuştur.

Özellikle histopatolojik analizlerde mukozada dökülme, kanama ve konjesyonda önemli düzeydeki istatistiksel farklılık dikkat çekicidir. Pg E<sub>1</sub> 'in bu etkisi şöyle olabilir.

Pg E<sub>1</sub> 'in aralarında değişik organ fonksiyonlarının ve hemodinamiklerinin indüksiyonunda bulunduğu değişik fizyolojik etkileri ortaya konmuştur <sup>68</sup>. İntravenöz ya da intraarteryel Pg E<sub>1</sub> uygulaması sistolik arter basıncını düşürür, ama hem

kap hızını hem de kardiyak outputu arttırır <sup>67</sup>. Köpek deneylerinde Pg E<sub>1</sub>'in koroner, brakial, femoral, karotid, mezenterik ve renal arterlerde önemli akım artışlarına yol açtığı Nakano ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir <sup>68, 70</sup>.

Egzojen olarak Pg E<sub>1</sub> intravenöz yoldan infüze edilirse organlarda eşit olmayan bir kan akımına (dağılımına) yol açar. Ancak incelenebilen tüm organlarda kan akımında artış olduğu tespit edilmiştir <sup>68</sup>.

Ayrıca Pg E<sub>1</sub>'in invitro olarak lökosit, pankreas, dalak ve böbrekten lizozomal enzimlerin salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir <sup>71, 72</sup>.

Sonuç olarak ekzojen yolla verilen Pg E<sub>1</sub>'in iskemi periyodu içinde ve sonrasında mezenterik yatakta yaptığı vazodilatasyon, reperfüzyon döneminde trombosit agregasyonunu düzenleyerek mikrotrombüslerin oluşumuna mani olması, ayrıca lizozomal enzimlerin salgılanmasını azaltmak suretiyle, iskemi sonrasındaki reperfüzyon döneminde iskemik organı koruduğunu söyleyebiliriz.

### SONUÇLAR

Yapılan çalışmada, deneysel segmenter mezenter iskemisi yapılan kobaylarda 3 saatlik iskemi periyodunda ince barsaklarda ödem, konjesyon, kanama ve mukozada dökülme gibi bir takım histopatolojik değişikliklerin meydana geldiği gözlemlendi. 3 saatlik iskemi süresinin sonucunda iskemik dokuda irreversible değişiklikler meydana gelmedi.

3 saatlik segmenter iskemi periyodunda serum CPK ve serum AF değerlerinde kontrol ve Pg E<sub>1</sub> verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlendi. Serum LDH ve serum İF seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilemedi.

Pg E<sub>1</sub>'in verildiği grubun, konjesyon, kanama ve mukozada dökülme gibi histopatolojik kriterlerin şiddetinin daha az olduğu saptandı. Pg E<sub>1</sub> grubu ve kontrol grubu arasında bu kriterler yönünden önemli oranda farklılık olduğu saptandı.

Bu bulgularla Pg E<sub>1</sub> 'in segmenter istestinal iskemide ekzojen yolla verilmesinin, özellikle dokudaki histopatolojik sonuçların şiddetini önemli oranda azalttığı sonucuna varılmıştır.

Biyokimyasal olarak Pg E<sub>1</sub>'in verildiği grupta, AF seviyelerinde kontrol grubuna göre daha az oranda bir yükselme olduğu kaydedilmiş ve bu etki E serisi prostoglandinlerin lizozomal membranları stabilize edici etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Bu sonuçların ışığında klasik tedavide cerrahi öncesi ve sonrası kullanılması önerilen vazodilatatör ilaçlar arasında Pg E<sub>1</sub>'in yan etkilerinin olmaması (ya da çok az olması), iskemik peryotta dokuda meydana gelen değişikliklerin şiddetinin azaltılması ve çok çabuk elimine edilmesi bakımından tercih edilebilecek bir ajan olduğu kanısına varılmıştır.

### Ö Z E T

AMS akut tıkanmalarında erken dönemde tanı konulamaması nedeniyle mortalite oranı yüksektir. Eskiden beri cerrahi olarak iskemik bölgenin rezeksiyonu önerilen cerrahi müdahaledir. Ancak yeni bilgilerin ışığında AMS yi tıkayan embolilerde embolektomi yapılması ve hastanın preoperatif, postoperatif dönemde vazodilatatör ilaçlarla desteklenmesi fikri taraftar toplamıştır.

E serisi prostoglandinlerin vazodilatatör etkileri, trombosit agregasyonu üzerine olan etkileri ve lizozomal membranları stabilize etmeleri fikrinden hareketle Pg E<sub>1</sub>'i akut segmenter mezenter iskemisinde uyguladık.

Çalışmada iki grup guine-pig kullanarak 180 dakika süreyle

gruplara segmenter mezenter iskemisi uygulanmış ve gruplardan birine (kontrol) serum fizyolojik verilirken, diğer gruba Pg E<sub>1</sub> verilmiştir. 24. saat sonunda relapatomi yapıp barsaklardaki iskemik segment rezeke edilmiş, alınan kan ve barsak örnekleri analiz edilmiştir.

Çalışma sonuçlarında histopatolojik olarak Pg E<sub>1</sub> verilen grupta kanama, konjesyon ve mukozal dökülmenin şiddetinin önemli ölçüde azalmış olduğu ödem yönünden herhangi bir fark olmadığı görülmüştür. Biyokimyasal analizde serum AF ve serum CPK düzeyleri her iki grupta artış göstermiş serum LDH ve serum İF değerleri değişmemiştir.

Sonuçta Pg E<sub>1</sub> in özellikle histopatolojik bulguların şiddetini önemli ölçüde azaltması gözlenerek Pg E<sub>1</sub> in akut segmenter mezenter iskemisinde kullanılabilecek vazodilatator ilaçlar içerisinde yer alabileceği kanısına varılmıştır.



KAYNAKLAR

1. LESTER F.Williams :  
Mesenteric ischemia. Surg. Clin. N.Am. Vol.68 No.2  
P:331-353 - 1988
2. BERGAN J.J., DRY J.C., TRIPPEL O.H. :  
Intestinal ischemic syndromes. Annals of surgery. Vol: 169,  
N:1, 120-126, 1969
3. ANDERSSON R., PARSSON H., ISAKSSON B. :  
Acute intestinal ischemia. Acta Chir Scand 150 : 217-221,  
1984
4. WILSON C., GUPTA R., GILMOUR D.G., et.al:  
Acute superior mesenteric ischemia. Br.J.Surg. Vol.74,  
April, 279-281, 1987

5. JAMIESON W.G. :  
Acute intestinal ischemia. The canadian journal of surgery  
Vol:31, No:3 157-158, May 1988
6. KLASS A.A. :  
Annals o surg. Vol.134, No:5, 913-917, 1951
7. SHAW S.R., RUTLEDGE R.H. :  
Superior mesenteric Artery embolectomy in the treatment  
massive mesenteric infarction.  
The New England journal of Medicine. Vol:257, No:13  
595-598, 1957
8. OTTINGER L.W. :  
Current Concepts mesenteric ischemia.  
The New England journal of medicine. Vol:307, No:19  
535-537, 1982
9. NORLEN K., RENTZHOG L., WIKSTRÖM S. :  
The effect of Dopamine in segmental ischemia of small  
intestine in the rat.  
Acta Chir Scand. 144: 313-320, 1978
10. RAVID M., VAN-DYK D., BERNHEIM J. et.al:  
The protective effect of Dimethyl Sulfoxide in experimental  
Ischemia of the intestine.  
Annals New York Academy of Sciences. 0077/-8923 P.100-104,  
1983
11. GARCIA J.G., ROLLAN M.C., ENRINQUEZ R.A. et.al:  
Improved survival in Intestinal Ischemia by Allopurinol  
not related to Xanthine-Oxidase inhibition Journal of  
Surgical Research 48, 144-146, 1990

12. NORLEN K., RENTZHOG L., WIKSTRÖM S. :  
Hemodynamic effects of methylpredni solone in rats  
subjected to segmental intestinal ischemia  
Acta Chir Scand. 144: 307-312, 1978
13. DAVIS J., ANDERSON J., WALLACE S., et.al:  
Experimental use of prostoglandin E<sub>1</sub>'in nonocclusire  
mesenteric ischemia  
  
Vol: 125 No:1 99-110, 1975  
Am.J.Roentgenol Radium Ther Nucl.Med.
14. NORLEN K., RENTZHOG L., WIKSTRÖM S. :  
Hemodynamic effects of phenOxybenzamine and volume replacement  
in segmental ischemia of the rat small intestine.  
Acta Chir Scand 144: 299-305, 1978
15. GAFFIN S., GATHIRAM P., WELLS T.M., et.al:  
Effect of corticosteroid prophylaxis on lipopolysaccharide  
levels associated with intestinal ischemia in cats.  
Critical Care Medicine Vol: 14, No:10, 889-891, 1986
16. MACCANNELL K.L., NEWTON C.A., LEDERIS K., et.al:  
Use of Selective Mesenteric vasodilator peptides in  
Experimental nonocclusive meseteric ischemia in the dog.  
Gastroenterology. 90: 669-76, 1986
17. KATZ S., WILLIAMS L.F. :  
A New Treatement for ischemic Bowel Disease.  
Steroid Delivery Via Retrograde Venous route.  
The American Journal of Surgery Vol:135, 791-794, 1978
18. Progress report:  
Gastrointestinal Cytoprotection by prostoglandins.  
Gut, 20, 75-87, 1979

19. CROSSLAND J. :  
The prostoglandins. Lewis's pharmacology fifth Edition  
Churchill Livingstone. 361-391, London, 1980
20. FISHER D.F., FRY W.J. :  
Collateral Mesenteric Circulation.  
Surgery, Gynecology, Obstetrics Vol. 164, 487-492, 1987
21. GUL H., KİPER, H, YAŞAR B, ve ark.  
İntestinal iskeminin erken tanısında serum ve peritoneal  
mayi inorganik fosfor düzeylerinin önemi.  
Anadolu Tıp Dergisi Vol 4, 239-245, 1982
22. ABDU R.A., ZAKHOUR B.J., DALLIS D.J. :  
Mesenteric Venous thrombosis.  
Surgery, 101, 383-389, 1987
23. ANDERSSON R., PARSSON H., ISAKSSON B., et.al. :  
Acute Intestinal Ischemia  
Acta Chir Scand 150, 217-229, 1984
24. WITTE C.L., BREWER M.L., WITTE M.H., et.al. :  
Protean Manifestations of Pylethrombosis  
Ann.Surg. Vol. 202, No.2, 191-202, 1985
25. ANAYI S., AL-NASIRI N. :  
Acute mesenteric ischemia caused by schistosoma  
mansoni infection.  
Br.Med.Jour. Vol. 294, 1197, 9 May.1987
26. UPADHYAY R., HRPARK R., RUSSEL R.L., et.al. :  
Acute mesenteric ischemia a presenting feature of  
coeliac disease?  
Br.Med.Jour. Vol. 295, 958-959, 17 Oct.1987

27. BUCHARDT H., CHRISTOFFERSEN K. :  
Occlusive mesenteric infarction.  
Acta Chir Scand 472 : 103, 1976
28. ESPIRITU C.R., ROMINSON M.J. :  
The clinical presentation of mesenteric vaskuler disease.  
S.Med.Journal. 68, 153-157, 1975
29. SKINNER D.B., ZARKINS C.K., MOOSA A.R. :  
Mesenteric vaskuler disease.  
Am.Journal Surg. 128, 835-844, 1974
30. MANOHAR M., TYAGI P.S. :  
Experimental intestinal ischemia shack in dogs.  
Am.J.Physiol 225, 887, 1973
31. ROSAI J. :  
Ackerman's Surgical Pathology.  
The C.V.Mosby Company, St.Louis, Toronto, London, 1981, 1529
32. BULKLEY G.B., KVIETVS P.R., PARKS D.A., et.al. :  
Relationship of Blood flow and Oxygen Cosumption to  
ischemic injury in the canine small intestine.  
Gastroenterology 89, 852-857, 1985
33. YÜCE K. :  
Deneysel böbrek Transplantasyonunda E vitaminin reperfüzyon  
hasarı ve doku lipid peroksid düzeyleri üzerine etkileri.  
Uzmanlık tezi, Eskişehir 1989
34. FRIDOVICH I., :  
The Biology of Oxygen radicals.  
Science. 201, 875-879, 1979

35. BULKLEY G.B. :  
Free radicals mediated reperfusion injury a selective  
review.  
Br.J.Cancer, 55 (Suppl. VIII) 66-73, 1987
36. OLDHAM K.T., GUICE K.S., GORE D., et.al. :  
Treatment of Intestinal Ischemia With Oxygenated intraluminal  
perfluorocarbons.  
The American Journal of Surgery Vol. 153, 291-294,  
March, 1987
37. RICCI J.L., SLOVITER H.A., ZIEGLER M.M. :  
Intestinal ischemia. Reduction of mortality utilizing  
intraluminal perfluorochemical.  
The American Journal of Surgery Vol. 149, 85-89, Jan. 1985
38. DEMETRIOU A.A., KAGOMA P.K., KAISER S., et.al. :  
Effect of Dimethyl Sulfoxide and Glycerol on Acute Bowel  
Ischemia in the rat.  
The American Journal of Surgery Vol. 149, 91-94, Jan. 1985
39. GRANGER N., MCCORD J.M., PARKS D.A., et.al. :  
Xantine Oxidase Inhibitors attenuate Ischemia-Induced  
Vascular Permability Changes in the cat intestine  
Gastroenterology, 90, 80-84, 1986
40. MONCADA S., VANE J.R. :  
Arachidonic Acid Metabolites and the interactions  
Between Platelets and Blood Vessels Walls.  
N.England Journal of Medicine, 300, 1142, 1979
41. WOLFE L.S., :  
Prostoglandins, Thromba xanes, Leukotriens and other  
Derivatives of Carbo-20 Unsaturated Fatty Acid  
Journal Neurochem. 38, 1-7, 1982

42. MONCADA S., FLOWER R.J., VANE J.R. :  
Prostoglandins, Prostacyclin, Thromboxane A<sub>2</sub> and  
Leukotrienes.  
Goodmans and Gilman's The Pharmacological Basis of  
Therapeutics Seventh Edition Mac-Millon Publishing Company  
New York Chp. -28, 660-673, 1985
43. BATUM S., KİPER H., KARAHÜSEYİNOĞLU F., ark:  
Akut tubuler nekroz profilaksisinde Postiskemik sistemik Pg  
E<sub>1</sub>'in etkisi Ulusal Cerrahi Dergisi 5 (4) 27-36, 1989
44. SHIMAMOTO T., KOBAYASHI M., TAKAHASHI Y. :  
An Observation of Thromboxane A<sub>2</sub> in Arterial Blood After  
Cholesterol Feeding in Robbits<sup>2</sup> Jap. riart J. 19: 748-752, 1980
45. STOFF J.S. :  
Prostoglandins and Hypertension.  
The American Journal of Medicine Vol. 80 (Suppl 1A)  
56-61, Jan. 1986
46. ROBERT A., NEZAMIS J.E., PHILLIPS J.P. :  
Effect of Prostoglandin E<sub>1</sub> on gastric secretion and ulcer  
formation in the rat.  
Gastroenterology 55, 481-487, 1968
47. ROBERT A. :  
An Intestinal disease produced experimentally by. a  
prostoglandin deficiency.  
Gastroenterology, 69, 1045-1047, 1975
48. SOKAL R.R., ROHLF F.J. : Biometry (Second Edition)  
Ed.: WH Fresman Company, San Francisko, 1981
49. LANCIAULT G., JACOBSON E.D. :  
The Gastrointestinal Circulation. Gastroenterology.  
71, 851-873, 1976

50. BOORSTEIN J.M., LAWRENCE J.D., CRONENWETT J.L. :  
Pharmacologic Treatment of occlusive mesenteric ischemia  
in rats.
51. COHEM J.R., LEAL J., PILLARI G., et.al. :  
Superior mesenteric artery ballon occlusion dogs.  
Investigative Radiology Vol.22, No:11, 871-874, 1987
52. TUFAN T. :  
A. mezenterika superiorun akut tikanmalarının deneysel  
olarak incelenmesi  
Doçentlik tezi. ANKARA-1984 GATA
53. Brown R.A., Chu-Jeng C., Scott H.J., et.al.:  
Ultrastructural Chngges in the Canine lleal mucozal  
Cell after mesenteric arteryel Okluzyon.  
Arc.Surg. Vol. 101, 290-297 Aug 1970
54. TSUNG, S.H. : Creatine Kinase Isoenzyme Patterns in Human Tissue  
Obtained at Surgery. Clin. Chem. 22: 173, 1976
55. GRAEBER, G.M., CAFFERTY, P.J., REARDON, M.J.: Changes in Serum  
Total Creatine Phosphokinase (CPK) and its Isoenzymes Caused by  
Experimental Ligation of the Superior Mesenteric Artery.  
Ann. Surg. 193: 499, 1981.
56. GRAEBER, G.M., CAFFERTY, P.J., REARDON, M.J.: Elevations Of Serum  
Creatine Phosphokinase in Experimental Mesenteric Infarction.  
Surg. Forum. 31: 148, 1980,
57. GRLEBER, G.M., DANE, M.M., WUKICH, B.A., CAFFERTY, P.J. :  
Changes in  
Peripheral Serum Creatine Phosphokinase (CPK) and Lactic  
Dehydrogenase (LDH) in Acute Experimental Colonic Infarction.  
Ann. Surg. 194: 708, 1981,



58. GRAEBER, G.M., O'NEILL, J.I., WOLF, R.E.: Elevated Levels of Peripheral Serum Creatine Phosphokinase With Strangulated Small Bowel Obstruction. Arch. Surg. 118: 837, 1983,
59. SMITH, S.J., PATTERSON, L.T.: Acute Mesenteric Infarction. Am. Surg. 42: 562, 1976.
60. ABE H., CARBALLO J., APPERT H.E. et.al.:  
The Release and fate of the intestinal lysosomal enzymes after acute ischemic injury of the intestine  
Surg. Gyn. Obstet. 135, 581, 1972.
61. BOUNOUS G., Mc.ARDLE H. :  
Release of Intestinal Enzymes in Acute Mesenteric Ischemia.  
J.Surg. Res. 9, 339, 1969
62. CIMO P.L., MOAKE J.L., WEINGER R.S. :  
Heparin-Induced Thrombocytopenia, Association with a platelet Aggregating Factor and Arterial Thrombosis.  
Am. J. Hematol. 6, 125, 1979,
63. GASSANIGA A.B., O'CONNOR :  
Effects of intravenous infusion of autologous kidney lysosomal enzymes in the dog.  
Ann.Surg. 172, 804-809, 1970
64. JAMIESON W.G., LOZON A., DURAND D. et.al. :  
Changes serum phosphate levels Associated with Intestinal Infarction and Necrosis  
Surg. Gyn.Obstet. 140. 19-24, 1975,

65. SAWER B.A., JAMIESON W.G., LOZON A., DURAND D. et.al. :  
The significance of elevated peritoneal fluid phosphate  
level in intestinal infarction  
Surgery Gynecol Obstet. 146, 43, 1978,
66. DUSTING G.J., MONCADA S., VANE J.R. :  
Prostaglandins, Their intermediates and precursors, Their  
Cardiovascular Actions and Regulatory Roles in Normal and  
Abnormal Circulatory Systems.  
Prog. Cardiovasc. Dis. 21, 405, 1979,
67. YALÇINER K. :  
Akut intestinal iskemide Deksametazon'un Prostaglandin E  
ile ilişkisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Uzmanlık tezi ANKARA 1982
68. ADACHI H., SUGIHARA H., NAKAGAWA H. :  
Effect of Prostaglandin E<sub>1</sub> on fractional distribution of  
cardiac output and organ blood flow in man; a simultaneous  
and non-invasive determination using double dose thallium-  
201 scintigraphy  
Cardiovas Res. 18, 657-662, 1984,
69. NAKANO J. :  
Effects of prostoglandins E<sub>1</sub> and F. on the coronary and  
peripheral circulations.  
Proc.Soc.Exp.Biol med. 127, 1160-1163, 1968,
70. NAKANO J., Mc.CURDY J.R. :  
Hemodynamic effects of prostoglandins E, A and F in dogs.  
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 128, 39-42, 1968

71. IGNARRO J.L., ORONSKY L.A., et.al. :  
Effects of prostoglandins on release of enzymes from  
lysosomes of poncreas, spleen and kidney cortex.  
Life Sciences 12, 193-195, 1973
72. WEISMAN G., DUKOR P. :  
Effects of Clic AMP on release of lysosomal enzymes  
from phogocytes.  
Nature New Bio. 231, 131-137, 1971

