



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

**DENEYSEL STRANGÜLE MEKANİK BAĞIRSAK OBSTRUKSİYON MODELİNDE
SİGNAL PEPTİDE-CUB-EGF DOMAIN-CONTAINİNG PROTEİN-1(SCUBE-1) VE
İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN(İMA)'NIN TANISAL DEĞERİ**

Proje No: THD-2018-7239
Hızlı Destek Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Arif Burak ÇEKİÇ
Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Araştırmacılar
Prof. Dr. Esin YULUĞ Histoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Süleyman Caner KARAHAN Biyokimya Anabilim Dalı
Doç. Dr. Özgür TATLI Acil Tıp Anabilim Dalı

Temmuz 2021
TRABZON

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

**DENEYSEL STRANGÜLE MEKANİK BAĞIRSAK OBSTRUKSİYON
MODELİNDE SİGNAL PEPTİDE-CUB-EGF DOMAIN-CONTAINING PROTEİN-
1(SCUBE-1) VE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN(İMA)'NIN TANISAL DEĞERİ**

Proje No: THD-2018-7239

Hızlı Destek Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Arif Burak ÇEKİÇ

Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Araştırmacılar

Prof. Dr. Esin YULUĞ Histoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Süleyman Caner KARAHAN Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özgür TATLI Acil Tıp Anabilim Dalı

Temmuz 2021

TRABZON

ÖNSÖZ

Acil cerrahi gerektiren strangüle barsak obstrüksiyonu hastalarında klinikte erken dönemde tanı konularak hastaların tedavilerini doğru şekilde yönlendirebilecek bir belirteç tanımlamak amacıyla yapılmış bir deneysel çalışma olan “Deneysel strangüle mekanik barsak obstrüksiyon modelinde signal peptide-CUB-EGF domain containing protein 1(SCUBE-1) ve iskemi modifiye albüminin(İMA) tanısal değeri” isimli çalışmamız **Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi** tarafından desteklenmiştir. **Proje Numarası:** THD-2018-7239

Çalışmada emeği geçen herkese teşekkürü borç biliyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	
3. BULGULAR	
4. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	
5. KAYNAKLAR.....	
6. EKLER.....	

ÖZET

Giriş

Mekanik barsak obstrüksiyonu(MBO) tüm dünyada acil cerrahi müdahale gerektiren ve bariz morbidite nedeni olan patolojilerin başında gelmektedir. Hastaların gereksiz cerrahi girişimlerden ve gelecekteki olası yapışıklıklardan korunması için hangi MBO hastalarının kendiliğinden iyileşebileceğinin bilinmesi önemlidir.

Materyal ve Metod

Otuzaltı dişi Sprague-Dawley cinsi rat randomize olarak 6 gruba bölündü. Grup 1,3 ve 5'deki ratlara laparotomi uygulandı ve sırasıyla 1., 2. ve 6. saatlerde kan ve doku örnekleri alındı. Grup 2,4 ve 6'daki ratlara laparotomi yapıldıktan sonra ileum segmenti bağlandı ve ardından sırasıyla 1., 2. ve 6. saatlerde kan ve doku örnekleri alındı. Her grup için SCUBE ve İMA değerleri ile ileum dokularından makroskopik ve mikroskopik doku incelemeleri yapılarak sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular

Bir saat beklenen gruplar(grup 1 ve 2), 2 saat beklenen gruplar(grup 3 ve 4) ve 6 saat beklenen gruplardaki(grup 5 ve 6) ortalama İMA ve SCUBE değerleri ligasyon uygulanan gruplarda(grup 2,4 ve 6) sadece laparotomi uygulanan gruplara(grup 1,3 ve5) göre daha yüksek bulundu. Korelasyon analizi, histopatolojik skorlar ile İMA($r=0.643$, $p=0.000$) ve SCUBE-1($r=0.509$, $p=0.002$) arasında güçlü, belirgin ve pozitif korelasyon olduğunu gösterdi.

Bu çalışmanın bulguları ratlarda strangüle MBO modelinde hem İMA hem de SCUBE-1 değerlerinde artış olduğunu göstermiştir. Biz strangüle MBO'nun erken dönemindeki hasarı gösterebilen bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Mekanik barsak obstrüksiyonu, İMA, SCUBE-1, Abdominal cerrahi, Acil cerrahi, Barsak

ABSTRACT

Introduction

Mechanical bowel obstruction(MBO) is one of the principal pathologies requiring emergency surgery and a significant worldwide cause of morbidity. The identification of patients in whom bowel obstruction resolves spontaneously is important in terms of preventing unnecessary surgical interventions and future potential adhesions.

Material and Method

36 female Sprague-Dawley rats randomly divided into six experimental groups. In Group 1, 3 and 5, laparotomy was performed, with blood and tissue specimens being collected after 1, 2 and 6 h, respectively. In Group 2, 4 and 6 the ileum segment was ligated following laparotomy, and blood and tissue specimens were collected after 1, 2 and 6 h, respectively. SCUBE-1 and IMA levels were determined for each group, and macro- and microscopic tissue examination findings were compared between the groups.

Results

Comparison within the groups exposed to waiting times of 1 h (groups 1 and 2), 2 h (groups 3 and 4) and 6 h (groups 5 and 6) revealed higher mean IMA and SCUBE-1 levels in rats undergoing ligation together with incision (groups 2, 4, and 6) compared to those undergoing laparotomy only (groups 1, 3, and 5). Correlation analysis revealed strong, significant and positive correlation between histopathological examination scores and IMA ($r=0.643$, $p=0.000$) and SCUBE-1 ($r=0.509$, $p=0.002$) values.

Conclusion

The study findings showed that both IMA and SCUBE-1 values increased in a strangulated MBO model in rats. We think that SCUBE-1 and IMA values can be used as a markers of damage in the early period in strangulated MBO.

Keywords: Mechanical bowel obstruction, IMA, SCUBE-1, Abdominal Surgery, Emergency Surgery, Intestine

ŞEKİLLER DİZİNİ

		<u>Sayfa No</u>
ŞEKİL 1	Gruplara göre ortalama IMA değerlerinin kronolojik seyri	15
ŞEKİL 2	Gruplara göre ortalama SCUBE-1 değerlerinin kronolojik seyri	15

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
TABLO 1 Bekleme sürelerine göre sadece laparotomi uygulanan gruplarda IMA ve SCUBE-1 değerlerinin karşılaştırılması	16
TABLO 2 Bekleme sürelerine göre ligasyon uygulanan gruplarda IMA ve SCUBE -1 değerlerinin karşılaştırılması	16
TABLO 3 Kapama tekniğine(insizyon/ligasyon) göre IMA ve SCUBE-1 değerlerinin karşılaştırılması	17
TABLO 4 Bekleme sürelerine göre sadece laparotomi uygulanan gruplarda histopatolojik skorların karşılaştırılması	17
TABLO 5 Bekleme sürelerine göre ligasyon uygulanan gruplarda histopatolojik skorların karşılaştırılması	18
TABLO 6 Kapama tekniğine göre histopatolojik inceleme skorlarının karşılaştırılması	18

1. GİRİŞ

Mekanik bağırsak obstruksiyonu (MBO) acil cerrahi gerektiren patolojilerin başında gelmektedir ve tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir. MBO'nun en sık nedenleri peritoneal adezyonlar ve fitiklar olup diğer nedenleri ise konjenital adhezyonlar, invajinasyon, çekal ve sigmoid volvuluslar, kolorektal kanserler, bezoar, endometriozistir (1).

Adezyon ilişkili ince bağırsak obstruksiyonlarının 80%'i konservatif yaklaşım ile giderilmekte olup hastaların %20'si cerrahiye ihtiyaç duymaktadır (2). Altta yatan nedenden bağımsız olarak MBO olan hastalarda obstruksiyon giderilmezse bağırsak duvarında meydana gelen ödem ilerleyerek strangülasyona yol açmakta ve sonuç olarak intestinal iskemi ile bağırsak nekrozu gelişmektedir. Ayrıca bağırsak dolaşımının bozulması ile mukozal hücreler bariyer fonksiyonunu kaybederek bakteriyel translokasyona yol açmakta ve bu tablo çoklu organ yetmezliği ile ölüme ilerleyebilmektedir (3). Bu nedenle cerrahi kararının zamanlaması mortalite ve morbiditeyi arttıran strangülasyon oluşmadan önce verilmelidir (4). Cerrahi zamanlaması geciken hastalarda ise nekroz nedeniyle bağırsak rezeksiyonu yaklaşık iki kat fazla uygulanmaktadır (5). Bunun yanında bağırsak tıkanıklığı kendiliğinden düzelen hastaların belirlenmesi de gereksiz cerrahi müdahalelerin ve gelecekte oluşabilecek adezyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Strangüle MBO'nun klasik bulguları karın ağrısı, ateş, lökositoz, taşikardi, bulantı-kusma, ele gelen ağrılı kitle, karında distansiyon, bağırsak seslerin yokluğu, periton irritasyon bulguları ve asidozdur (6). Strangüle MBO semptomları ile başvuran ve peritonit bulguları bulunan hastalara tanı daha erken konularak acil cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Ancak klasik muayene bulguları bulunmayan hastalarda karar verme süreci çok daha zor olmaktadır. Bu nedenle bağırsak iskemisini gösteren çeşitli biyokimyasal parametreler ile görüntüleme yöntemlerine başvurulmasına rağmen erken ve doğru tanı için önerilen kesin bir yöntem bulunmamaktadır (7, 8).

Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1(SCUBE-1) embriyonik dokulardan salınan bir hücre yüzey proteinidir. Bu protein inaktive plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanıp trombin tarafından aktive edildikten sonra platelet yüzeyine transloke olur ve küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanarak trombüs içine katılır (9). Literatürdeki çalışmalarda SCUBE-1 proteinin akut koroner sendrom ve iskemik inme hadiselerinde ortalama olarak semptomlarının başlangıcından 6 saat sonra tespit edildiği ve 84 saate kadar tespit edilebilir düzeylerde olduğu, bu nedenle akut trombotik hastalıklarda inme tanısında kullanılabilecek iyi bir biyokimyasal belirteç olacağı belirtilmiştir (10). İskemi modifiye albümin (IMA) ise iskemik durumlarda artışı gösterilmiş ve miyokardiyal iskemik, iskemik stroke gibi hastalıkların erken tanısında değerli olduğu ileri sürülen bir belirteçtir (11). Kan IMA düzeylerinin akut iskemik durumlarında birkaç dakika içerisinde yükselmeye başladığı ve reperfüzyondan 6 saat sonrasında normal değerlerine döndüğünü saptanmıştır (12).

Günümüzde adezyon nedenli mekanik bağırsak obstrüksiyonu ile başvuran hastalarda uygulanacak tedaviye karar verme sürecine yardımcı olacak hızlı ve kolay ölçülebilen, stabil, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip, maliyeti düşük bir biyomarker ihtiyacı mevcuttur. Bu çalışma ile deneysel olarak mekanik bağırsak obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda IMA ve SCUBE- 1 düzeylerinin belirlenmesi ve bu biyokimyasal belirteçlerin mekanik bağırsak obstrüksiyonu olan hastalara yaklaşımda oluşturulacak tanı protokollerinde kullanılabilirliğini belirlemeyi hedefledik.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kontrollü deneysel çalışmada etik kurul onayı alındıktan sonra (protokol numarası: 2017/15) Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde üretilen, randomize olarak seçilmiş, 250-300 gr ağırlığında, her bir deney grubunda 6 adet olmak üzere toplam 36 adet dişi Spraque- Dawley rat kullanıldı. Ratlar ayrı kafeslerde, 22±1 °C derecede, 12 saat aydınlık ve karanlık döngüsü sağlanan, nem kontrollü ortamda barındırıldı. Prosedür öncesi 12 saat açlık süresi sağlandı ancak suya erişim serbest bırakıldı. Randomize olarak birden otuz altıya kadar numaralandırılıp gruplandırılan ratlara intraperitoneal olarak 50 mg/kg ketamin (Ketalar 500 mg/10 ml, Pfizer, ABD) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun %2, Bayer, Almanya) ile anestezi uygulandı. Ratların karın cildi traş edilip antiseptik solüsyonla temizlendikten sonra 4 cm'lik orta hat insizyonu uygulandı.

Grup 1'deki ratlarda sadece laparotomi yapıp batın içine 5 ml salin uygulanarak karın duvarı 3/0 ipek sütür (Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile kapatıldı ve 1 saat sonra kan ve doku örnekleri alındı. Grup 2 ratlarda laparotomi yapıldıktan sonra 5 cm'lik ileum segmenti 2/0 ipek sütür (Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile ligate edildi. Batın içine serum fizyolojik uygulandıktan sonra batın Grup 1'deki teknikle kapatılarak 1 saat sonra kan ve doku örnekleri alındı. Grup 3'deki ratlarda sadece laparotomi yapıp 2 saat sonra, Grup 5'teki ratlarda ise laparotomi sonrası 6.saatte kan ve doku örnekleri alındı. Grup 4 ratlarda laparotomi yapıldıktan sonra ileum segmenti bağlanarak 2 saat sonra, Grup 6 ratlarda ise aynı teknik uygulandıktan 6 saat sonra kan ve doku örnekleri alındı.

Her grup için belirlenen süre içerisinde ratların pulse oksimetri ile kan oksijen saturasyon takipleri yapıldı. Kan örnekleri re-laparotomi sonrası abdominal aortadan 5 ml olacak şekilde alındı ve seperatörlü tüplere yerleştirildi. Tüpler 3000 rpm 10 dakika boyunca santrifüj edildi ve ayrılmış serum örnekleri Eppendorf tüplere alınıp -80 °C’de saklandı. Ayrılmış serumlardaki SCUBE-1 seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (YL Biont, Cat No: YLA0291RA, Lot: 20181128862, Shanghai, China) kullanılarak belirlendi (12). Serumlar oda sıcaklığına getirildikten sonra örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. IMA ölçümü için serumlar oda sıcaklığına getirildikten sonra kit prosedürlerine uygun olarak absorbansları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü ve sonuçlar U/mL cinsinden verildi (13).

Prosedürler sonrasında tüm ratlara abdominal aortadan kansızlaştırılarak ötenazi uygulandı ve ratların ileumları rezeke edildi. Histopatolojik incelemede ileum örnekleri makroskopik olarak incelendi ve sonrasında 1 cm kesilerek histopatolojik değişiklikler açısından değerlendirildi. Her grup için SCUBE-1 ve IMA düzeyleri belirlenerek gruplar arası makroskopik ve mikroskopik doku incelemesiyle karşılaştırıldı. Mikroskopik incelemede ışık mikroskopu kullanıldı. Dokular ışık mikroskopik inceleme için %10’ luk formaldehit solüsyonu içerisine konuldu. Rutin olarak ksilol ve alkol uygulandıktan sonra parafin bloklara yerleştirildi. Mikrotomla (Leica RM2255, Japan) ile 5 mikrometre (µm) kalınlığında kesilerek hematoksilin-eozin ve krezil viyole ile boyanan preparatlarda ileum preparatları çalışma gruplarından habersiz bu konuda deneyimli bir histolog tarafından değerlendirildi.

Gruplara ait ileum dokularının değerlendirilmesinde yarı kantitatif ileum hasar skorlaması kullanıldı. Bu skorlamada gruplara ait ileum örneklerinde villus apikal yüzey epitelyum dejenerasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, villus birleşmesi ve hemoraji incelenerek 0-3 arasında puan verildi. Buna göre 0: Hiç yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli olarak değerlendirildi ve her gruba ait ortalama hasar skorlaması hesaplandı (13).

İstatistiksel incelemede kontrol grupları olan grup 1,3 ve 5 ile strangüstasyon gruplarını oluşturan grup 2,4 ve 6 ayrı olacak şekilde analiz edildi ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılıma uygunluğu incelendi. IMA ve SCUBE-1 değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arası karşılaştırmada Student t testi, üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise ANOVA testi kullanıldı. Gruplar arası histopatolojik skorların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. IMA ve SCUBE-1 arasındaki korelasyon Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Spearman korelasyon analizi kullanılarak histopatolojik skorlar ile IMA ve SCUBE-1 değerleri arasındaki korelasyonlar incelendi. $p < 0.005$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Ortalama SCUBE-1 ve IMA değerlerindeki kronolojik değişiklikler Şekil 1 ve 2’de gösterildi (Şekil 1,2). Sadece laparotomi uygulanan grupların (Grup 1,3,5) kan IMA değerleri karşılaştırıldığında Grup 5’tekilerin ortalama IMA değerlerinin (28.8 ± 1.069) diğer gruplara göre daha fazla olduğu saptandı. Ancak gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.155$). Aynı grupların SCUBE-1 değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p=0.040$). Yapılan post hoc karşılaştırmada Grup 5’i oluşturan deneklerin ortalama SCUBE-1 değerlerinin (7.85 ± 0.260) Grup 1’e göre (7.15 ± 0.514) anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlendi ($p=0.036$) (Tablo 1).

İnsizyon ile birlikte ligasyon işlemi uygulanan deneklerden oluşan gruplar (Grup 2,4,6) arasında yapılan karşılaştırmada 6 saat bekletilen deneklerden oluşan Grup 6’da ortalama IMA (32.8 ± 1.584) ($p=0.024$) ve SCUBE-1 (8.08 ± 0.173) ($p=0.112$) değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bulundu. Yapılan ikili karşılaştırmada IMA değeri açısından grup 4 ve grup 6 arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0.042$). SCUBE-1 değerleri açısından ise gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlılık taşımadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Bir saat (Grup 1 ve 2), iki saat (Grup 3 ve 4) ve altı saat bekletilen (Grup 5 ve 6) gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında insizyon ile birlikte bağlama tekniği uygulanan ratların (Grup 2, 4, 6) ortalama IMA ve SCUBE-1 değerlerinin sadece laparotomi uygulananlara göre (Grup 1, 3, 5) daha fazla olduğu saptandı. Ortalama IMA değerleri açısından Grup 5 ve 6 arasındaki farklılığın anlamlı olduğu ($p<0.001$), yapılan diğer karşılaştırmalar içinse gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 3).

IMA ve SCUBE-1 değerleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda IMA ve SCUBE-1 değerleri açısından gruplar arasında pozitif yönde zayıf ancak anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ($r=0.367$, $p=0.028$).

Gruplar histopatolojik incelemelerden elde edilen puanların toplamı (villus apikal yüz epitel dejenerasyonu, villus birleşmesi, hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu puanlarının toplamı) açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Histopatolojik incelemelerden alınan puanların toplamı normal dağılıma uygunluk göstermediği için ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, l grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi testi kullanıldı.

Sadece laparotomi uygulanan deneklerin (Grup 1,3 ve 5) histopatolojik inceleme sonrasında aldığı toplam puanlar karşılaştırıldığında Grup 5'teki deneklerin ortanca değerinin diğer deneklere göre daha fazla olduğu belirlendi ($p=0.032$). Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.016$) (Tablo 4).

Ligasyon işlemi uygulanan deneklerin (Grup 2,4,6) toplam histopatolojik inceleme puanları arasında yapılan karşılaştırmada Grup 6'daki deneklerin ortanca değeri diğer deneklere göre daha fazla olduğu belirlendi ($p=0.013$). Yapılan post hoc karşılaştırmada Grup 6 ile Grup 2 arasındaki farklılığın anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.008$) (Tablo 5).

Bir saat (Grup 1 ve 2) ($p=0.004$), iki saat (Grup 3 ve 4) ($p=0.003$) ve altı saat bekletilen (Grup 5 ve 6) ($p=0.002$) gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında insizyon ile birlikte bağlama tekniği uygulanan ratların (Grup 2,4,6) ortanca değerlerinin sadece laparotomi uygulananlara göre (Grup 1,3,5) daha fazla olduğu saptandı. Saptanan farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6).

Deneklerin histopatolojik inceleme sonucunda aldığı toplam puan ile IMA ve SCUBE-1 değerleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda histopatolojik değerlendirmeden alınan toplam puan ile IMA ($r=0.643$, $p=0.000$) ve SCUBE-1 ($r=0.509$, $p=0.002$) değerleri arasında pozitif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğu bulundu.

4.TARTIşMA VE SONUÇ

MBO'nun oluşum mekanizması açısından altta yatan birçok patoloji olmasına rağmen intestinal obstrüksiyonun devam etmesi intestinal iskemi ile sonuçlanmaktadır. Klinisyenler açısından strangüle MBO'nu olan hastalarda erken ve doğru tanı koyma, uygulanacak tedaviye karar verme önemli bir sorun oluşturmaktadır. Strangüle MBO'lu hastalarda gözlenen artmış morbidite ve mortalite riski yüzünden stranglasyonun erken tanınması gerekmektedir (14). Klinik pratikte adezyon ilişkili olduğu düşünülen intestinal obstrüksiyonlarda izlenen yöntem eğer periton irritasyon bulguları yoksa konservatif yöntemlerle izlem olmaktadır. Ancak bu hastalarda periton irritasyon bulguları gelişir ya da izlem ile birlikte obstrüksiyon ortadan kalkmaz ise cerrahi yöntemlere başvurulmaktadır. Ancak cerrahi uygulanmak zorunda kalınan hastaların büyük bir kısmında karşılaşılan tablo intestinal dokunun nekrozu olmakta dolayısıyla nekrotik dokunun rezeksiyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu da beraberinde bir çok komplikasyonu beraberinde getirmektedir. Bu nedenle adezyon ilişkili intestinal obstrüksiyonu olan hastaların hangisinin izlenmesi hangisinin erken dönemde cerrahi ile düzeltilmesi gerektiği kararı verilirken iskemi markerlarının faydalı olabileceği dşnsiyle bu çalışma planlanmıştır.

Bağırsak dolaşımının bozulması sonucu intestinal iskemi oluşmaktadır ve literatürde bu iskeminin varlığının gösterilmesi yapılan biyomarker çalışmaları mevcuttur. Bizim alışmamızda da deneysel olarak mekanik bağırsak obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda intestinal iskeminin bir belirteci olarak IMA ve SCUBE-1 biyomarkerlarını kullandık.

SCUBE gen ailesinin bir üyesi olan SCUBE-1 izoformu, platelet ve endotelial hücrelerde bulunan bir hücre yüzey glikoproteinidir (15). Bu protein inaktif plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanıp trombin tarafından aktive edildikten sonra platelet yüzeyine transloke olur ve küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanarak trombüs içine katılır. SCUBE-1, akut koroner sendrom ve iskemik inme gibi akut trombotik hastalıklarda araştırılmıştır (10,16). Ayrıca Türkmen ve ark. yaptığı deneysel bir çalışmada akut mezenter iskemik tablosunda SCUBE-1 seviyesinin iskemik hasarın oluşumundan iki saat sonra belirgin olarak arttığı ve erken dönemde tanısal amaçlı kullanılabilme potansiyeli olduğu gösterilmiştir (17). Yine, Aköz ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise SCUBE-1'in endocan ile birlikte geri dönüşümsüz bağırsak hasarını erken dönemde gösterdiği vurgulanmıştır (18). Her iki çalışmada da SCUBE-1 seviyeleri iskemik sonrası 30 dakika sonrasında artış göstermiştir. Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak SCUBE-1 değerlerinin strangülasyon gelişiminden bir saat sonra artmaya başladığı ve bu artışın iskemik sonrası 6. saate kadar devam ettiğini bulduk. Ayrıca histopatolojik skorlar ile karşılaştırıldığında SCUBE-1'in strangüle MBO erken tanısında kullanılabilme potansiyeli olduğu sonucuna ulaştık.

Serum albüminin N-terminalinde kobalt, bakır gibi geçiş metal iyonları için bir bağlanma noktası bulunmaktadır. Hipoksi durumunda albüminin metal bağlama kapasitesinin düşmesiyle albüminin metabolik varyantı olarak oluşan IMA; klinik olarak hipoksi ve oksidatif stres ile ilişkili bir biyomarker olarak ilgi çekmiştir (19). Bu amaçla IMA daha önce serebrovasküler olay, akut koroner sendrom, pulmoner emboli gibi iskemik durumlarda erken bir tanı belirteci olarak incelenmiştir (11,20,21). Özellikle mezenterik iskemide hipoksinin başlaması ile paralel olarak IMA seviyesinde erken bir artış olduğu ve bu artışın iskemik sonrası 2. saatte anlamlı olarak artıp 6 saat sonrasında da yüksek kaldığı gösterilmiştir (13). Çalışmamızda IMA değerlerinin kontrol grupları ile karşılaştırıldığında iskemiden sonraki birinci saatte artmaya başladığı ve özellikle 6 saat sonra anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Histopatolojik skorlar ile karşılaştırıldığında da IMA değerlerinin anlamlı derecede artış göstermiş olup bu durum daha önceki çalışmalar ile uyumlu bulundu. Literatürde herni oluşturulan ratlarda IMA kullanılarak 6 saat sonrasında nekrozu tahmin

eden bir yayın mevcut olmakla birlikte bu çalışmada IMA'nın erken dönem etkileri ve histopatolojik konfirmasyon bulunmamaktadır (22).

Klinikte strangüle MBO tanısında en sık kullanılan ve infeksiyon, inflamasyon ile doku hasarı gibi durumlarda kanda seviyelerinde artış gösteren bir plazma proteini olan C- reaktif protein (CRP) ve kan lökosit sayımının strangülasyon ile iskemiyi belirlemede yararı gösterilememiştir (23, 24). Yine bazı çalışmalarda prokalsitonin, intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) ve cell-free deoksiribonükleik asitin (cfDNA) strangüle bağırsak tıkanıklığını ön görmede kullanışlı olabileceğini belirtilmektedir. Bunlar arasında bulunan prokalsitonin, intestinal iske mi sonrası bağırsak duvar bütünlüğünün bozulması sonucu bakteri ve/veya bakteri toksik ürünlerine bir cevap olarak salgılanmaktadır ve intestinal iskemiyi belirlemek için kullanılabileceği tespit edilmiştir (25,26). Ancak bağırsak obstrüksiyonlarında strangülasyon gelişmeden bakteriyel translokasyonun mevcut olabileceği ve prokalsitonin seviyelerinin yükselebileceği akılda tutulmalıdır (27). Bir başka belirteç olan ve matur enterositlerden iske mi sonrasında salınan I-FABP'ın, mukozal hasarı yüksek doku spesifitesi ile erken dönemde saptaması sayesinde strangülasyon gelişimini ayırt edebildiği rapor edilmiştir (28-30). Ayrıca hücre nekrozu, apoptotik hücre ölümü ve inflamatuvar reaksiyonlardan sonra dolaşıma salınan cfDNA'nın bağırsak nekrozunu göstermekte potansiyel bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (31). Yine immatur granülositlerden salınan ve sepsis tanısında kullanılan delta nötrofil indeksinin bağırsak obstrüksiyonlu hastalarda cerrahi ihtiyacını erken dönemde saptamaya yardımcı olduğu belirtilmiş olmakla birlikte bu çalışmaların retrospektif olduğu dikkate alınmalıdır (6,32).

Görüntüleme yöntemleri arasında bulunan suda çözülebilir kontrast madde ile çekilen batin grafileri ve bilgisayarlı tomografi gibi yöntemler ise acil cerrahi gereken hastaların erken belirlenme olasılığını artırmakla birlikte strangülasyon varlığını erken dönemde ve doğru bir şekilde saptamakta yetersiz kalmaktadır (33,34).

Çalışmamızın kısıtlılıklarından öncelikle SCUBE-1 ve IMA egzersiz ve hidrasyon gibi fizyolojik değişikliklerden etkilenebilen belirteçler olduğu için seviyelerini etkileyebilecek bütün değişkenleri kontrol etme olanağımız olmamıştır. Ayrıca SCUBE-1 ve IMA düzeylerini strangülasyonu göstermede kullanılan diğer belirteçler ile karşılaştıramadık. Çalışmamızın sonucunda ratlarda strangüle MBO modelinde hem IMA hem de SCUBE-1 değerlerinin arttığını gösterdik. SCUBE-1 ve IMA değerlerinin strangüle mekanik bağırsak obstruksiyonunda erken dönemde hasarı gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini, böylece cerrahi ihtiyacı olan hastanın erken dönemde belirlenebileceğini düşünüyoruz.

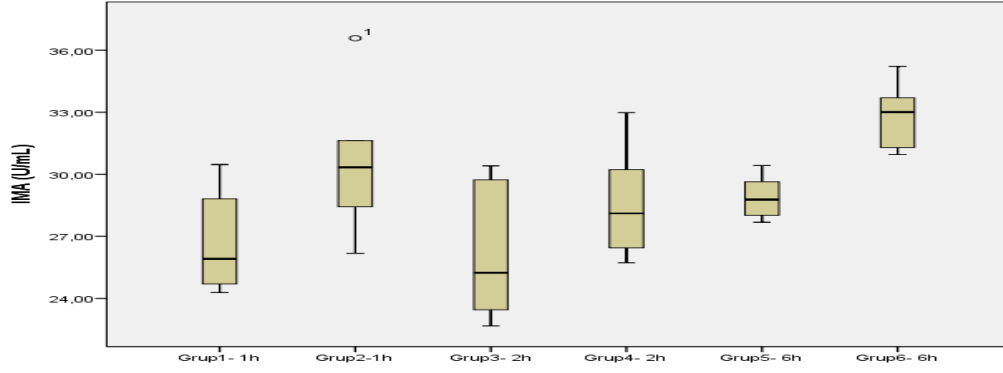
6. KAYNAKLAR

1. Lo OS, Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW, Seto CL. Early outcomes of surgery for small bowel obstruction: analysis of risk factors. *Langenbecks Arch Surg.* 2007;392(2):173-8.
2. van Oudheusden TR, Aerts BA, de Hingh IH, Luyer MD. Challenges in diagnosing adhesive small bowel obstruction. *World J Gastroenterol.* 2013;19(43):7489-93.
3. Overhaus M, Togel S, Pezzone MA, Bauer AJ. Mechanisms of polymicrobial sepsis-induced ileus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287(3):G685-94.
4. Pujahari AK. Decision Making in Bowel Obstruction: A Review. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(11):PE07-PE12.
5. Leung AM, Vu H. Factors predicting need for and delay in surgery in small bowel obstruction. *Am Surg.* 2012;78(4):403-7.
6. Cha YS, Lee KH, Lee JW, Choi EH, Kim HI, Kim OH, et al. The use of delta neutrophil index and myeloperoxidase index as diagnostic predictors of strangulated mechanical bowel obstruction in the emergency department. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(48):e5481.
7. Maung AA, Johnson DC, Piper GL, Barbosa RR, Rowell SE, Bokhari F, et al. Evaluation and management of small-bowel obstruction: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(5 Suppl 4):S362-9.
8. Schuster KM, Holena DN, Salim A, Savage S, Crandall M. American Association for the Surgery of Trauma emergency general surgery guideline summaries 2018: acute appendicitis, acute cholecystitis, acute diverticulitis, acute pancreatitis, and small bowel obstruction. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2019;4(1):e000281.
9. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Li LT, Chen YL, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res.* 2006;71(3):486-95.
10. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(22):2173-80.
11. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med.* 2008;26(8):874-8.
12. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J.* 2001;141(6):985-91.
13. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H, et al. Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med.* 2009;16(6):539-43.

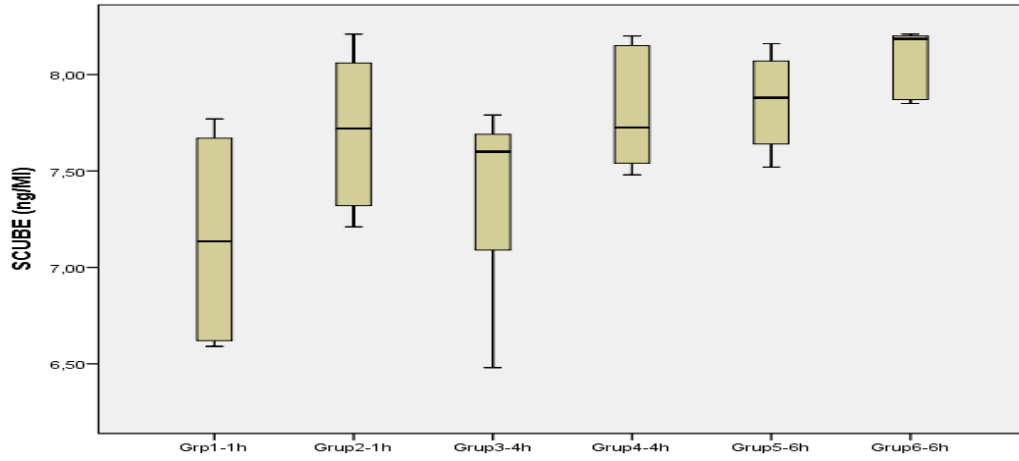
14. Long B, Robertson J, Koyfman A. Emergency Medicine Evaluation and Management of Small Bowel Obstruction: Evidence-Based Recommendations. *J Emerg Med.* 2019;56(2):166-76
15. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *J Biol Chem.* 2008;283(18):12478-88.
16. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, Mentese A, Sumer UA, Yulug E, et al. Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE-1) in an experimental model of acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med.* 2015;33(2):262-5.
17. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med.* 2013;20(3):257-64.
18. Akoz A, Turkdogan KA, Kahraman Cetin N, Kum S, Duman A, Ture M, et al. Predicting critical duration and reversibility of damage in acute mesenteric ischemia: An experimental study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24(6):507-13.
19. Montagnana M, Danese E, Lippi G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. *Ann Transl Med.* 2018;6(17):341.
20. Memet O, Zhang L, Shen J. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia. *Ann Transl Med.* 2019;7(16):394.
21. Turedi S, Patan T, Gunduz A, Mentese A, Tekinbas C, Topbas M, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. *Am J Emerg Med.* 2009;27(6):635-40.
22. Kadioglu H, Omur D, Bozkurt S, Ferlengez E, Memmi N, Ersoy YE, et al. Ischemia modified albumin can predict necrosis at incarcerated hernias. *Dis Markers.* 2013;35(6):807-10.
23. Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Windsor JA. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg.* 2009;33(7):1374-83.
24. Block T, Nilsson TK, Bjorck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(3):242-8.
25. Cosse C, Sabbagh C, Kamel S, Galmiche A, Regimbeau JM. Procalcitonin and intestinal ischemia: a review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):17773-8.
26. Markogiannakis H, Memos N, Messaris E, Dardamanis D, Larentzakis A, Papanikolaou D, et al. Predictive value of procalcitonin for bowel ischemia and necrosis in bowel obstruction. *Surgery.* 2011;149(3):394-403.
27. Sagar PM, MacFie J, Sedman P, May J, Mancey-Jones B, Johnstone D. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. *Dis Colon Rectum.* 1995;38(6):640-4.
28. Cronk DR, Houseworth TP, Cuadrado DG, Herbert GS, McNutt PM, Azarow KS. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction. *Curr Surg.* 2006;63(5):322-5.
29. Kittaka H, Akimoto H, Takeshita H, Funaoka H, Hazui H, Okamoto M, et al. Usefulness of intestinal fatty acid-binding protein in predicting strangulated small bowel obstruction. *PLoS One.* 2014;9(6):e99915.

30. Ho SSC, Keenan JI, Day AS. The Role of Gastrointestinal-Related Fatty Acid-Binding Proteins as Biomarkers in Gastrointestinal Diseases. *Dig Dis Sci*. 2019.
31. Netz U, Perry Z, Mizrahi S, Kirshtein B, Czeiger D, Sebbag G, et al. Cell-free deoxyribonucleic acid as a prognostic marker of bowel ischemia in patients with small bowel obstruction. *Surgery*. 2017;162(5):1063-70.
32. Lee H, Kim IK, Ju MK. Which patients with intestinal obstruction need surgery? The delta neutrophil index as an early predictive marker. *Ann Surg Treat Res*. 2017;93(5):272-6.
33. Balthazar EJ, Liebeskind ME, Macari M. Intestinal ischemia in patients in whom small bowel obstruction is suspected: evaluation of accuracy, limitations, and clinical implications of CT in diagnosis. *Radiology*. 1997;205(2):519-22.
34. Kuehn F, Weinrich M, Ehmann S, Kloker K, Pergolini I, Klar E. Defining the Need for Surgery in Small-Bowel Obstruction. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(7):1136-41.

7. EKLER



Şekil 1. Gruplara göre ortalama IMA değerlerinin kronolojik seyri



Şekil 2. Gruplara göre ortalama SCUBE-1 değerlerinin kronolojik seyri

Tablo 1. Bekleme sürelerine göre sadece laparotomi uygulanan gruplarda IMA ve SCUBE-1 değerlerinin karşılaştırılması

Grup	<u>Ortalama±SD</u> IMA (U/mL)	<u>Ortalama±SD</u> SCUBE (ng/Ml)
Grup 1	26.6±2.455	7.15±0.514
Grup 3	26.1±3.307	7.37±0.501
Grup 5	28.8±1.069	7.85±0.260 ^a

^a p < 0.05 grup 1 ile karşılaştırıldığında, SD: Standart Deviasyon

Tablo 2. Bekleme sürelerine göre ligasyon uygulanan gruplarda IMA ve SCUBE-1 değerlerinin karşılaştırılması

Grup	<u>Ortalama±SD</u> IMA (U/mL)	<u>Ortalama±SD</u> SCUBE-1 (ng/Ml)
Grup 2	30.5±3.534	7.70±0.393
Grup 4	28.5±2.751 ^a	7.80±0.304
Grup 6	32.8±1.584	8.08±0.173

^a p < 0.05 grup 6 ile karşılaştırıldığında, SD: Standart Deviasyon

Tablo 3. Kapama tekniğine(insizyon/ligasyon) göre IMA ve SCUBE-1 değerlerinin karşılaştırılması

Grup	Mean±SD IMA (U/mL)	Mean±SD SCUBE (ng/Ml)
Grup 1	26.8±2.455	7.15±0.514
Grup 2	30.5±3.534	7.70±0.393
Grup 3	26.1±3.307	7.37±0.501
Grup 4	28.5±2.751	7.80±0.304
Grup 5	28.8±1.069	7.85±0.260
Grup 6	32.8±1.584 ^b	8.08±0.173

^b p < 0.05 Grup 5 ile karşılaştırıldığında, SD: Standart deviasyon

Tablo 4. Bekleme sürelerine göre sadece laparotomi uygulanan gruplarda histopatolojik skorların karşılaştırılması

Grup	Grup 1	Grup 3	Grup 5
Medyan	5.0	5.0	6.0
Ortalama	7.42	7.25	13.83 ^a
Persentil 25-75	4.75-6.0	4.0-6.0	6.0-7.0

(İki yönlü karşılaştırmalarda Mann-Whitney U-testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır)

^a p < 0.05 Grup 1 ile karşılaştırıldığında

Tablo 5. Bekleme sürelerine göre ligasyon uygulanan gruplarda histopatolojik skorların karşılaştırılması

Grup	Grup 2	Grup 4	Grup 6
Median	8.0	10.0	11.0
Ortalama	5.75	8.50	14.25 ^b
Persentil 25-75	7.0-10.2	8.5-11.0	11.0-11.2

İki yönlü karşılaştırmalarda Mann-Whitney U-testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır

^b p < 0.05 Grup 2 ile karşılaştırıldığında

Tablo 6. Kapama tekniğine göre histopatolojik inceleme skorlarının karşılaştırılması

Toplam skor	Zaman					
	1 s		2 s		6 s	
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Medyan	5.0	8.0 ^a	5.0	10.0 ^b	6.0	11.0 ^c
Ortalama	3.50	9.50	3.50	9.50	3.50	9.50
Persentil 25-75	4.75-6.0	7.0-10.2	4.0-6.0	8.5-11.0	6.0-7.0	11.0-11.2

İki yönlü karşılaştırmalarda Mann-Whitney U-testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır

^ap < 0.05 Grup 1 ile karşılaştırıldığında, ^bp < 0.05 Grup 3 ile karşılaştırıldığında, ^cp < 0.05 Grup 5 ile karşılaştırıldığında