

## DENEYSEL ÇALIŞMALAR

# DENEYSEL İNTESTİNAL İSKEMİDE SERUM FOSFOR DÜZEYLERİ

### BLOOD PHOSPHOR LEVELS IN INTESTINAL ISCHEMIA

Dr. Mahmut KOÇ, Dr. Erhan HAMALOĞLU, Dr. İsmail DİNÇ  
Dr. Cemal ÇELİK, Dr. Yılmaz KADIOĞLU

Ankara Numune Hastanesi 1, 7 Cerrahi Klinikleri, Biokimya Laboratuvarı / ANKARA

**ÖZET:** Bu deneysel çalışmada intestinal iskemide serum fosfor değerlerinin diagnostik değeri araştırıldı. Deney ve kontrol grubunu 10'ar tavşan oluşturdu. Deney grubunda arteria mezenterica superior bağlanırken kontrol grubunda arter bağlanmadı. Her iki grupta deneyin başlangıcında ve 3., 6., 9. saatlerde kan örnekleri alınarak serum fosfor değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği saptandı ( $t=9.678$ ,  $p<0.05$ ).

**Anahtar kelimeler:** İntestinal iske mi, serum fosfor düzeyi.

**SUMMARY:** In this experimental study, the diagnostic value of serum phosphorus in intestinal ischemia has been investigated. The experimental and control groups both were formed of 10 rabbits. Arteria mesenterica superior has been ligated in the experimental group whereas it has not been ligated in the control group. In both of the groups, the values of serum phosphorus have been evaluated after taking blood samples at the beginning of the experiment and at the 3rd, 6th, 9th hours. It has been determined that the levels of serum phosphorus in the experimental group have increased significantly compared to the levels in the control group.

**Key words:** Intestinal Ischemia, blood phosphorus level.

### GİRİŞ

Akut Mezenterik İskemi 50 yıl öncesinde olduğu gibi günümüzde de oldukça fatal seyreden bir hastalıktır. Tanısal radyoloji ve vasküler cerrahi teknikteki ilerlemelere, barsak rezeksiyonunu takiben uygulanan hiperalimentasyon yöntemlerine karşın akut intestinal iske mi mortalitesi hala yüksektir (1, 2, 3, 4, 5). Semptom ve bulguların hastalığa özgü olmayışı, laboratuvar bulgularının nekroz geliştikten sonra geç dönemde ortaya çıkışı ve nonspesifik karakterde oluşu hastalığın kötü prognozuna katkıda bulunmaktadır. Prognozun iyileştirilebilmesi ve mortalitenin azaltılabilmesi hastalığın, nekroz gelişmeden erken dönemde teşhis edilip erkenden cerrahi olarak tedavi edilmesine bağlıdır. Bu nedenle hastalıkta erken dönemde ortaya çıkabilecek ve tanı konulmasında rol oynayabilecek laboratuvar değişikliklerini saptayabilmek amacı ile pek çok araştırma yapılmıştır. Akut mezenter iskemisinde serum inorganik fosforunda artış olduğu bildirilmektedir (7, 8, 9). Bu amaca yönelik olarak tavşanlarda deneysel intestinal iske mi oluşturarak serum fosfor değerlerini saptadık ve tanıdaki yerini literatür bulguları ışığında tartıştık.

### MATERYAL VE METOD

Bu çalışma S.B. Hıfzıssıhha Enstitüsü Farmakoloji laboratuvarlarında ortalama ağırlıkları 2100 gram olan 20 Yeni Zelanda tipi beyaz erkek tavşanda yapılmıştır. Denekler randomize 10'arlı 2 gruba ayrılmıştır. Bütün hayvanlar sağ kulak veninden 30 mg/kg. Nembutal verilerek uyutulmuştur. Karın traş yapıldıktan sonra Betadinle cilt dezenfekte edilerek orta hün insizyonu ile laparotomi yapılmıştır. Deney grubunda arteria mezenterica superior bulunup bağlanmıştır. Kontrol grubunda ise aynı arter diseke edilmiş, ancak bağlanmamıştır. İnsizyon tek kat olarak 2:0 ipek ile kapatıldıktan sonra inguinal bir kesi ile femoral vene bir kateter yerleştirerek çalışmanın başlangıcında ve 3., 6., 9. saatlerde serum fosfor düzeylerini saptamak için kan örnekleri alınmıştır. İstatistik değerlendirmeler tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile yapılmıştır.

### BULGULAR

Kontrol grubuna ait serum inorganik fosfor değerleri tablo I'de verilmiştir. Kontrol grubunda se-

rum fosfor değerleri çalışmanın başlangıcında  $3.950 \pm 0.184$  mg/dl, 3. saatte  $4.110 \pm 0.285$  mg/dl, 6. saatte  $4.550 \pm 0.280$  mg/dl ve 9. saatte  $5.020 \pm 0.204$  mg/dl olarak saptanmıştır (Tablo II). Tablo III'de deney grubuna ait serum inorganik fosfor değerleri verilmiştir. Deney grubunda başlangıçta  $4.01 \pm 0.228$  mg/dl, 3. saatte  $4.37 \pm 0.365$  mg/dl, 6. saatte  $5.090 \pm 0.513$  mg/dl. ve 9. saatte  $5.69 \pm 0.357$  mg/dl olarak saptanan serum fosfor değerleri tablo IV'de gösterilmiştir.

Denek No	Başlangıç	3. Saat	6. Saat	9. Saat
1	3.9	4.2	4.5	4.9
2	4.3	4.3	4.8	5.0
3	4.1	4.3	4.6	4.8
4	4.0	4.4	4.8	5.1
5	3.8	3.6	4.0	4.9
6	3.9	3.8	4.2	5.0
7	4.0	3.9	4.5	5.2
8	4.0	4.4	4.9	5.5
9	3.6	4.3	4.7	4.9
10	3.9	3.9	4.5	4.9

TABLO I: Kontrol grubunun deneklerine ait serum fosfor düzeyleri (mg/dl).

Grup	X Ortalama	SS S. Sapma	SX S Hata
Başlangıç	3.950	0.184	0.058
3. Saat	4.110	0.285	0.090
6. Saat	4.550	0.280	0.089
9. Saat	5.020	0.204	0.065

TABLO II: Kontrol grubuna ait, grup ortalamaları serum fosfor değerleri (mg/dl)

Denek No	Başlangıç	3. Saat	6. Saat	9. Saat
1	3.7	4.0	4.4	5.2
2	3.8	4.0	4.3	5.6
3	4.0	4.1	4.8	5.4
4	3.8	4.1	4.9	5.3
5	4.0	4.3	5.0	5.5
6	3.9	4.1	5.3	5.6
7	4.4	4.6	5.2	6.0
8	4.3	4.8	5.5	6.1
9	4.0	4.8	5.6	6.0
10	4.2	4.9	5.9	6.2

TABLO III: Deney grubunun deneklerine ait serum fosfor düzeyleri (mg/dl).

Grup	X Ortalama	SS S. Sapma	SX S Hata
Başlangıç	4.01	0.228	0.072
3. Saat	4.37	0.365	0.116
6. Saat	5.090	0.513	0.162
9. Saat	5.69	0.357	0.113

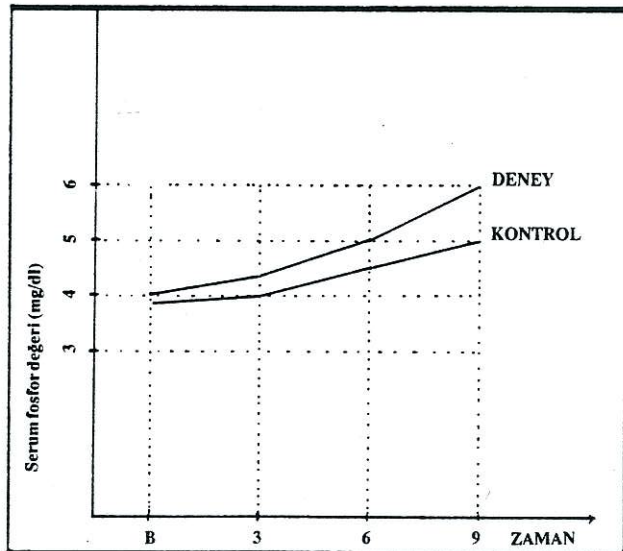
TABLO IV: Deney grubuna ait, grup ortalamaları serum fosfor değerleri (mg/dl).

Kontrol grubunda başlangıç ile 3. saat arasında serum fosfor düzeyleri arasındaki fark istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). Ancak süre artıkça başlangıç ile 6 ve 9. saatlerdeki fosfor düzeyleri arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Deney grubunda ise başlangıç ile 3., 6. ve 9. saatlerdeki serum inorganik fosfor düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Deney ve kontrol gruplarında başlangıça göre 3., 6. ve 9. saatlerdeki farkların karşılaştırılmasında başlangıç ve 3. saatler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). Başlangıç ile 6. saat için ve başlangıç ile 9. saat için ise farkın istatistiki olarak önemli olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).

Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile yapılan istatistiki değerlendirmede deney ve kontrol grupları arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur ( $t = 9.678, p < 0.05$ ). Ayrıca zamana göre değişimde farklı bulunmuştur. şyleki başlangıça göre 3., 6. ve 9. saat ölçümleri, fosfor düzeylerindeki değişimde farklılık göstermiştir ( $t = 212,082, p < 0.05$ ). şekil 1)



şekil 1 Deney ve Kontrol grubunun serum fosfor değerlerinin grafiksel gösterilmesi

## TARTIŞMA

Akut Mezenterik İskemi tanımlandığından beri oldukça ciddi ve hemen hemen daima öldürücü abdominal bir felakettir. Teşhis ve tedavideki her türlü cerrahi ve radyolojik gelişmeye rağmen intestinal gangren gelişmeden önce hastalığa özgü abdominal belirtilerin olmayışı mortalitenin hala %70'lerin üzerinde olmasının başlıca sebebidir. Literatürde arteria mezenterica superior oklüzyonlarında %47-100 arasında mortalite değerleri bildirilmektedir (1, 2, 3, 4, 5).

Oldukça mortal seyreden iskemik barsak hastalıklarında erken teşhis ve tedavi gerekliliği kaçınılmazdır. Ancak intestinal iskeminin derecesini erken tayin edecek etkili bir metod henüz bulunamamıştır. Her ne kadar lökositoz, hemokonsantrasyon, metabolik asidoz bütün mezenterik iskemilerde görülürse de spesifik değildir.

Deneyel çalışma sonuçlarımız interstinal iskemide serum fosfor seviyelerinin deney grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir ( $t=9.678$ ,  $p<0.05$ ). Bizim bulgularımız literatür bulgularıyla uyum içindedir. İlginç ve dikkate değer bir bulgu serum fosfor seviyesinin kontrol grubunda da deney zamanı içinde anlamlı olarak yükselmesidir. Her ne kadar bu beklenmeyen bulguya kesin bir açıklama getiremedikse de serum fosfor seviyesinin bu nonspesifik yükselişi anestezi intestinal travma ve hasara cevap olarak ya da daha başka faktörlerin etkisiyle olabilir.

Brooks ve Carey hayvanlarda superior mezenterik arter bağlanmasıyla baz defisitinin ve buna bağlı olarakta metabolik asidozun ortaya çıktığını gösterdiler (10). Bu çalışma bizim deneyel çalışmamızda oldukça anlam kazanmaktadır. Asidoz muhtemelen fosforun dolaşıma çok fazla salınmasıyla ilgili olabilir. Jamieson şimik kompleks olarak tanımladığı serum fosfor seviyesinde yükselme, baz defisiti ile birlikte belirgin metabolik asidoz, lökositoz ve hemokonsantrasyonun klinik septom ve bulgularla desteklendiği zaman laparotomi endikasyonu olduğunu savunmaktadır (7).

Sawer ve arkadaşları yaptıkları deneyel çalışmada serum fosforundaki artış yanı sıra peritoneal sıvıda da fosforun yükseldiğini gözlemişlerdir (8). Bu araştırmacıların klinik incelemelerine göre, barsaklarının 60 cm'sinde ya da daha fazlasında nekroz

olan hastaların %70'inde henüz nekroz tanısı konulmadan birkaç gün önce serum fosforunun yükseldiği görülmüştür. Loes ve arkadaşları yaptıkları deneyel çalışma sonuçlarına göre serum fosforundaki yükselme barsakta nekroz geliştikten sonra ortaya çıkan biyosimik değişikliktir (9). Bu çalışma grubuna göre yükselmiş fosfor kötü prognozun bir habercisidir ve barsakta gangren geliştiğinin bir göstergesidir. May ve arkadaşları 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada aynı görüşü desteklemektedirler (14).

Hoşoşkun ve arkadaşları yaptıkları klinik bir çalışmada mezenter vasküler oklüzyonlu hastalarda serum fosfor düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yükseldiğini gözlemişlerdir.

Çalışmacılar serum fosfor yükselmesinin barsak mukozasındaki hasar sonucu ortaya çıktığını savunmaktadırlar (3).

Mezenterik iskemi serum fosfor seviyesinin yükselmesinin nedenleri arasında barsak dokusundaki iskemik hasar, barsak hasarı sonucu oluşan hemodinamik değişikliklerle fosforun renal atılımının azalması ve karaciğerdeki efektif perfüzyon azalmasının sonucu olarak fosfor klerensi azalması sayılabilir.

Yapılan bioassay çalışmalarında karaciğer, akciğer, böbrek, kalp kası, iskelet kası ve ince barsak dokularından en fazla fosfor içeren organın ince barsak olduğunu bulunmuştur (7). Barsakta bulunan fosfor barsak villuslarındaki serbest kenar hücrelerinde en yüksek orandadır (11). Mezenterik iskemi sonucu oluşan iskemiden ilk zarar gören de bu hücrelerdir (11). Hücre hasarı sonucu intrasellüler mesafeden ekstrasellüler aralığa geçen fosfor serumda kendini artmış olarak göstermektedir. Gerçektende de portal vende saptanan fosfor yüksekliği periferik vendekine göre 2 kat daha fazladır. Keza venöz oklüzyonda serum fosforunda yükselme daha geç ortaya çıkmaktadır (7). Çünkü fosforun hücre içinde hücre dışına çıkışı sonucu ortaya çıkan yükselme venöz tıkanıklık nedeniyle sistemik dolaşıma çok geç ulaşmaktadır.

Yapılan bir retrospektif çalışmada renal yetmezlik ve kemik hastalıkları hariç fosfor seviyesinin yükselmesiyle diğer teşhisler arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığı görülmüştür (8). Normal fonksiyon gören bir böbreğin tubuler fosfor rezorpsiyonunu regüle ederek serum fosforunu normal sı-

nurlar içinde tuttuğu bilinmektedir. Keza kemikten fosfor mobilizasyonunun serum fosfor dengesinin sağlanmasındaki rolünün böbreğinki kadar önemli olmadığı da bilinmektedir (12). Hoşoşkun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kreatinin klerensi ve tubüler fosfor reabsorbsiyonunun kontrol grubuna göre değişmemiş olduğunu vurgulamaktadırlar (3). Bu durumda mezenterik iskemide artan serum inorganik fosforun endojen kaynaklı olması ve barsaktaki iskemik hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkması kuvvetle muhtemeldir.

Lores ve arkadaşları anlamlı serum fosfor seviyesinin 4. saatte olduğunu belirtmektedirler (9). Bu durum bizim deneysel çalışma sonuçlarımızla uyumludur. Aynı araştırmacılar patolojik verilere ve yaptıkları IV flouroscein testi sonuçlarına göre serum fosfor yükselmesinin iskemik sürecin irreversibl olduğunu savunmaktadırlar (9). Ancak Katz ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarla 4 saatlik iske mi periyodundan sonra revaskülarizasyon yapıldığında barsakta aktivitenin geri döndüğünü ve barsağın canlılığını koruduğunu göstermişlerdir (13).

May ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada serum fosfor konsantrasyonu arasında bir ilişki olmadığını savunmaktadırlar Buna karşılık iskemik barsak kısmının uzunluğu ile yükselmiş serum fosfor konsantrasyonu arasında kesin bir korelasyon bulunduğunu belirtmektedirler (14). Gerçektende eğer barsakta çok küçük bir alanda nekroz varsa periferik ven serum fosfor seviyesi yükselmemektedir. Bu durum sistemik dolaşıma geçecek kadar fazla fosfor salınımının olmamasına bağlı olabilir (7).

Sonuç olarak serum fosfor düzeylerinin akut mezenterik iskemide diagnostik ve prognostik bir test olarak kullanılması, deneysel çalışma sonuçlarının klinik çalışmalarla desteklenmesine bağlıdır. Bu nedenle konu ile ilgili klinik çalışmaların artırılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Ertekin C, Günay K, Belgerdan L, Kurdoğlu M: Akut Mezenter İskemileri, Ulusal Cerrahi Dergisi 6(2): 63-6, 1990.
2. Finucane PM, et all: Acute Mezenteric Infarction in elderly patients. JACS 37(4):355-8, 1989.
3. Hoşoşkun Z, Menteş A, Topuzlu C: Mezenter vasküler oklüzyonda serum inorganik fosfor değişimleri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi 2(4):327-31, 1984.
4. Shackelford, TR, Zuidema, GD: Acute mesenteric ischemia. In: Surgery of the Alimentary Tract 2 nd ed., pp.20-39 Edited by Shackelford and Zuidema, WD. Saunders Company, 1986.
5. Adams JT: Acute Occlusion of superior mesenteric artery. In: Principles of surgery. 4 th edition. pp. 1504-10. Edited by Schwartz, MC Graw-Hill book company, 1989.
6. Boley, SS, Sprayregan, S, Siegelman, SS, Veith, FJ: Initial results from an aggressive roentgenological and surgical approach to acute mesenteric ischemia. Surgery 82: 848, 1977.
7. Jamieson WG, Lozon A, Durand D, Waal W: Changes in serum phosphate levels associated with intestinal infarction and necrosis, Surg. Gynecol obs, 140(1):19-23, 1875.
8. Sewer BA, Jamieson WG, Durand D: The significance of elevated peritoneal fluid phosphate level in intestinal Infarction. Surg. Gynecol. obs. 146 (1): 43-6, 1978.
9. Lores, ME, Rosello PS: The signifi nce of elevation of serum phosphate levels in experimental intestinal ischemia. Surg. Gynecol. obs. 152: 593-6, 1981.
10. Brooks DFI, et all: Base deficit in superior mesenteric artery occlusion. Ann. Surg. 177:352, 1973.
11. Bonakdappour A, et all: Serum Alkaline phosphates and glutamic oxalacetic transaminase in experimental intestinal ischemia. J.Surg. Res. 21(6): 409-12, 1976.
12. Stoof SS: Phosphate homiostazis and hypophosphatemia. Am. S. Med. 72: 489-98, 1982.
13. Katz, S, et all: New parameter of viability in ischemic bowel disease. Am. J. Surg. 127: 136-41, 1974.
14. May LD, et all: Value of serum inorganic phosphate in the diagnosis of ischemic lowel disease. Am. J. Surg. 146: 266-8, 1983.