

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI



SİSTEMİK KARNİTİN UYGULAMASININ DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE
KOLON ANASTOMOZU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Umut ERCAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZKAN

Çanakkale / 2014

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SİSTEMİK KARNİTİN UYGULAMASININ DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE
KOLON ANASTOMOZU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Umut ERCAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZKAN

Çanakkale / 2014

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı uzmanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Dr. Umut ERCAN'a Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:20/06./2014

TEZ KONU BAŞLIĞI

“SİSTEMİK KARNİTİN UYGULAMASININ DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE KOLON ANASTOMOZU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ”

Tez Danışmanı: Doç. Dr.Ömer Faruk ÖZKAN

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Prof. Dr. M. Yılmaz AKGÜN

Prof. Dr. Muammer KARAAYVAZ

Doç. Dr.Ömer Faruk ÖZKAN

İmzası

ONAY:

Bu tez Genel Cerrahi Anabilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun **25/06/2014** tarih ve **1.2014.18** sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, çok değerli bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, sabır ve hoşgörü ile cerrahi sanatını biz asistanlarına öğretmek için uğraşan, mesleki eğitimim yanında hayata dair değerli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Muammer Karaayvaz ve Prof. Dr. Mehmet Yılmaz Akgün'e,

Tezimin hazırlanmasındaki destek ve katkılarından, yetişmemdeki emeklerinden dolayı her zaman saygıyla anacağım değerli ağabeylerim, tez danışman hocam Doç. Dr. Ömer Faruk Özkan'a ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç Dr. Öztekin Çıkman'a,

Tezimin hazırlanmasında mikrobiyolojik incelemelerdeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Müşerref T. Otkun'a, patolojik incelemelerdeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Nihal Kılınç'a, biyokimyasal incelemelerdeki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Hakan Türkön'e,

Yetişmemde büyük emekleri olan, kendilerinden çok kıymetli bilgiler öğrendiğim ve her zaman saygıyla anacağım değerli ağabeylerim Yrd. Doç Dr. Şükrü Taş, Yrd. Doç Dr. Muhammed Kasım Arık, ve Yrd. Doç Dr. Faruk Özkul'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, kendilerini tanıdığım için mutluluk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Serkan Kaydan, Dr. Ahmet Çelik, Dr. Serkan Ademoğlu, Dr. Mehmet Ali Karacaer, Dr. Muazzez Ocaklı, Dr. Aydın Öztürk ve diğer tüm hastane çalışanlarına,

Ayrıca zorlu cerrahi asistanlığı süresince sabır ve fedakarlıkla her konuda her zaman en büyük desteğim olan, tüm tıp eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Umut Ercan

ÖZET

Kolorektal cerrahi sonrası gelişen anastomoz kaçakları günümüzde halen yüksek mortalite ve morbiditeyle seyretmekte, uzun hastanede yatış süresine ve tedavi maliyetinin artmasına neden olmaktadır. Gerek acil, gerekse elektif olarak yapılan operasyonlarda intraperitoneal enfeksiyon olması durumunda kaçak riski artmakta, buna bağlı olarak da primer anastomozdan kaçınılmakta ve çok basamaklı prosedürler tercih edilmektedir. Fakat bunun yerine rezeksiyon ve primer anastomoz ile koruyucu ostomi ya da rezeksiyon ve ostomi tercih edildiğinde de komplikasyonlar oluşabileceği ve benzer oranlarda mortalite riski olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple anastomoz komplikasyonlarının önlenmesinde kullanılabilecek farmakolojik ajanlarla ilgili araştırmalar günümüzde de devam etmektedir.

Amaç: Bu çalışmada antioksidan ve enerji oluşumunda görev alan, yapılan deneysel çalışmalarla yara iyileşmesi üzerine de olumlu etkileri gösterilmiş olan L-Karnitin'in, ratlarda çekal ligasyon ve delme ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde, kolon anastomozu iyileşmesi üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada 40 adet Spraque-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar rastgele onarlı gruplar halinde 4 gruba ayrıldı (n=10). Grup 1 ve Grup 2'ye Laparotomi ve kolon anastomozu yapıldı. Grup 3 ve 4 'te Çekal bağlama ve delme (ÇBD) ve kolon anastomozu yapıldı. Grup 1 ve 3'teki ratlara 15 mL/kg intraperitoneal 0,9 % izotonik NaCl, Grup 2 ve 4'teki ratlara 100 mg/kg intraperitoneal L-Karnitin uygulandı. Post-op 5. günde ratlar sakrifiye edilerek anastomoz yapılan kolon segmenti alındı. Anastomoz patlama basıncı ölçüldü. Hematoksilin+Eosin ile boyanıp histopatolojik olarak değerlendirildi. Doku hidroksprolin miktarına bakıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: L-karnitin uygulandığı grupta deneklerde anastomoz patlama basıncı ve histopatolojik sonuçları hem enfekte olmayan batında, hem de peritonit varlığında, kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, hidroskiprolin düzeyi de daha yüksek saptanmış olmakla

beraber bu parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Deneysel sepsis modelinde yapılan bu çalışmadan elde edilen bulgular, hem peritonit varlığında hem de enfekte olmayan karında gerçekleştirilen anastomozlarda; yapılan çalışmalarla antioksidan, antiinflamatuvar ve yara iyileşmesine olumlu katkıları olduğu gösterilmiş olan L-Karnitin'in intraperitoneal uygulanmasının iyileşmeyi olumlu yönde etkileyerek anastomoz güvenliğinin artmasına katkı sağlayacağı yönündedir.

Anahtar kelimeler: Kolon anastomozu, anastomoz iyileşmesi, çekal delme ve bağlama, L-karnitin.

ABSTRACT

Anastomotic leakage which developed after colorectal surgery still with high mortality and morbidity have been observed, therefore it increases the duration of hospitalization and the cost of the treatment. Urgent or elective surgery performed in case of intraperitoneal infection the risk of leakage increases, as a consequence of the primary anastomosis is avoided and a multi-step procedures are preferred. But instead of resection and primary anastomosis with protective ostomy or resection and ostomy complications can occur and it should be noted that there is the risk of mortality in similar proportions when these are preferred. Therefore, researches related to the pharmacological agents that can be used to prevent anastomotic complications continue today.

Background: This study aims to investigate the effects of L-karnitin, which serves in the development of antioxidant and energy and its positive effects on wound healing have been shown in the experimental studies, on colonic anastomosis healing in rats which have been exposed to cecal ligation and puncture for creating an experimental sepsis model.

Methods: In the study, 40 Sprague-Dawley rats were used. Rats were divided randomly into four groups of ten. (n=10). Group 1 and Group 2 underwent laparotomy and colonic anastomosis. Groups 3 and 4 'ta cecal ligation and puncture (CLP) and colonic anastomosis was performed. The rats in Groups 1 and 3, 15 ml/kg intraperitoneal 0.9% saline, the rats in Groups 2 and 4, 100 mg/kg was administered intraperitoneal L-Carnitine. In post-op. day 5, rats were sacrificed for colonic anastomosis segment to be taken. Bursting pressures were measured. The samples were coated with hematoxylin+eosin and evaluated histopathologically. The hydroxyproline content in tissues were examined. Results were statistically evaluated.

Results: In the group in which the subjects were administered L-carnitine, bursting pressure and histopathological results both in non-infected abdomen, and in the presence of peritonitis, were found that the increase in

level is statistically significant, in the control groups. Although the hidroksiprolin level was higher, in terms of these parameters there was no statistically significant difference found.

Conclusion: In an experimental model of sepsis, findings from this study show that intraperitoneal administration of L-Carnitine, which has been shown to have positive effects on antioxidant, antiinflammatory and wound healing by the earlier studies, has ameliorating effect on healing which contributes to improved safety in the anastomosis in abdominal anastomoses performed in the presence of peritonitis as well as non-infected.

Keywords: Colonic Anastomosis, Anastomosis Healing, caecal ligation and puncture, L- Carnitine

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolon	3
2.1.1. Kolon Anatomisi	3
2.1.2. Kolonun Histolojisi	7
2.1.3. Kolonun Fizyolojisi	9
2.2. Peritonit	13
2.3. Sepsis	15
2.4. Kolon Anastomozları	16
2.4.1. Anastomozun Tarihçesi	16
2.4.2. Anastomoz Teknikleri	17
2.4.3. Anastomoz İyileşmesi	19
2.4.4. Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler	21
2.4.5. Anastomoz İyileşmesinin Değerlendirilmesi	25
2.4.6. Anastomoz Kaçaklarının Etyolojisi	26
2.4.7. Anastomoz Kaçaklarına Yaklaşım	27
2.5. L-Karnitin	28
2.5.1. Karnitin Biyosentezi	29
2.5.2. L-Karnitin'in Biyokimyası ve Farmakokinetiği	30
2.5.3. L-Karnitin'in Fizyolojik Etkileri	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışma Yöntemi	35
3.2. Deney Protokolü	37
3.3. Mikrobiyoloji	40
3.4. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü	42

3.5. Histopatolojik İnceleme	42
3.6. Doku Hiroksiprolin Düzeyi Tayini	43
4. BULGULAR	45
4.1. Patlama Basıncı	45
4.2. Histopatolojik Değerlendirme	46
4.3. Hidroksiprolin Düzeyi	50
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
ÖZET	59
7. KAYNAKLAR	60
TABLolar	72

KISALTMALAR VE SİMGELER

A	: Arter
Ark	: Arkadaşları
a-LC	: Asetil-L-karnitin
BAR	: Biofragmentable Anastomotic Ring
B. fragilis	: Bacteroides fragilis
BHİB	: Beyin kalp İnfüzyon Buyyonu
≥	: Büyük eşit
ÇBD	: Çekal Bağlama ve Delme
cm	: Santimetre
cm ²	: Santimetrekare
DMAB	: Dimetilaminobenzaldehid
EGF	: Epidermal growth faktör
E. coli	: Escherichia coli
EMB	: Eosin Methylene-blue Lactose Sucrose
GH	: Growth hormon
gr	: Gram
HCl	: Hidroklorik asit
H&E	: Hematoksilen ve eozin
İMA	: İnférieur Mezenterik Arter
İMV	: İnférieur Mezenterik Ven
kg	: Kilogram
Ko-A	: Koenzim A
kcal	: Kilokalori
≤	: Küçük eşit
MDA	: Malondialdehit
mcg/gram	: Mikrogram / Gram
mEq	: Miliekivalan
mg	: Miligram
mg/ml	: Miligram / mililitre
mg/dl	: Miligram / desilitre
mg/kg	: Miligram / kilogram

μL	: Mikrolitre
ml	: Mililitre
ml/dk	: Mililitre / dakika
mmHg	: Milimetre civa
mmol	: Milimol
MDA	: Malondialdehit
NaCl	: Sodyum klorür
nm	: Nanometre
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
pH	: Hidrojenin Gücü
p-LC	: Propionil-L-karnitin
ROM	: Reaktif oksijen metabolitleri
S	: Sakral
$^{\circ}\text{C}$: Santigrad derece
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SMA	: Süperior Mezenterik Arter
SMV	: Süperior Mezenterik Ven
XO	: Ksantin oksidaz
V	: Ven
%	: Yüzde
\pm	: Standart sapma

ŞEKİLLER

Şekil Sıra No		Sayfa No
Şekil 1.	Kolon sisteminin arteriyel beslenmesi	5
Şekil 2 ve 3.	Kolonun histolojik yapısı	8
Şekil 4.	Karnitin molekülünün kimyasal yapısı	28
Şekil 5.	L-Karnitin'in Biyosentezi	30
Şekil 6.	Operasyon sahasının traş ve povidon iyotla dezenfeksiyonu sonrası doku makasıyla yapılan orta hat insizyonu	37
Şekil 7. ve 8.	Çekal Bağlama ve Delme	37
Şekil 9.	Proksimal kolonda tam kat kesi	39
Şekil 10.	Tamamlanmış kolon anastomozu	39
Şekil 11.	İntraperitoneal L-Karnitin uygulanması	40
Şekil 12.	Patlama basıncı ölçüm düzeneği	42
Şekil 13.	Grupların patlama basıncı değerlerinin ortalamasının dağılım grafiği	46
Şekil 14.	Grup 1'de fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (H&Ex40).	48
Şekil 15.	Grup 2'de fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (H&Ex40).	48
Şekil 16.	Grup 4'de fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (H&Ex40).	49
Şekil 17.	Grupların histopatolojik evrelendirme toplam değerlerinin ortalamasının dağılım grafiği	49
Şekil 18.	Grupların hidroksiprolin değerlerinin ortalamasının dağılım grafiği	51

TABLULAR

Tablo Sıra No		Sayfa No
Tablo 1.	Feçesteki mikrobiyal flora	12
Tablo 2.	Enfeksiyon ve Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu'nun (SIRS) Klinik Spektrumu	16
Tablo 3.	Kolon anastomozunun iyileşmesinde etkili olan faktörler	22
Tablo 4.	Çekal bağlama ve delme yapılan gruplarda kültürde üreyen mikroorganizmalar	41
Tablo 5.	Ehrlich Hunt Modeli	43
Tablo 6.	Patlama basıncı değerleri (mmHg)	72
Tablo 7.	Patlama basıncı değerlerinin istatistiksel analiz sonuçları (mmHg).	45
Tablo 8.	Patlama basıncı değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması ve p değerleri	45
Tablo 9.	Anastomozların Ehrlich-Hunt modeline göre skorlanması.	73
Tablo 10.	Histopatolojik değerlendirmenin istatistiksel analiz sonuçları.	47
Tablo 11.	Histopatolojik evrelendirme sonuçlarına göre grupların ikili karşılaştırılması ve p değerleri	47
Tablo 12.	Doku hidroksprolin düzeyleri (mcg/gram).	74
Tablo 13.	Hidroksprolin düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları (mcg/gram).	50
Tablo 14.	Hidroksprolin değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması ve p değerleri	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi pratikte, gastrointestinal sistemin devamlılığı için anastomozlar sıklıkla uygulanmaktadır. Kaçak, kanama, fistül ve darlık anastomoz sonrası tanımlanmış komplikasyonlardır (1). Bunlar içinde şüphesiz en sık görülen, morbidite ve mortalitesi en yüksek olanı, anastomoz kaçağı olup bununla ilgili yapılan çalışmalarda bu oranlar tüm gastrointestinal sistem için %1 ila 24 arasında değişmektedir (2). Kolorektal cerrahi olgularında ise bu oranın gastrointestinal sistemdeki diğer anastomozlara göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir (3). Yine kolorektal cerrahi sonrası gelişen anastomoz kaçakları günümüzde halen yüksek mortalite ve morbiditeyle seyretmekte, uzun hastanede yatış süresine ve tedavi maliyetinin artmasına neden olmaktadır (4).

İntraperitoneal enfeksiyon, anastomoz kaçağı için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. İntraperitoneal enfeksiyon doku kollojen miktarını ve dolayısıyla da anastomozun mekanik dayanıklılığını azaltarak yara iyileşmesine zarar verir (5). Bu nedenle gerek acil, gerekse elektif olarak yapılan operasyonlarda intraperitoneal enfeksiyon olması durumunda primer anastomozdan kaçınılmakta ve çok basamaklı prosedürler tercih edilmektedir (1,4).

Perforasyon ve mekanik bağırsak obstrüksiyonu gibi nedenlerle, acil cerrahi girişim yapılan kolorektal kanserli vakalarda izlenecek prosedür tartışmalıdır. Bu vakalarda rezeksiyon ve primer anastomoz tercih edildiğinde mortalite riski %10 olup, bunun da %4-6'sı anastomoz kaçağına bağlıdır (6). Fakat bunun yerine rezeksiyon ve primer anastomoz ile koruyucu ostomi ya da rezeksiyon ve ostomi tercih edildiğinde de komplikasyonlar oluşabileceği ve benzer oranlarda mortalite riski olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca yapılan ostomilerin daha sonra sadece %60 'ı kapatılarak anastomoz yapılabilmektedir (6,7).

Anastomoz kaçaklarını önlemek için antibiyotik profilaksisi, pre-operatif bağırsak temizliği, proksimal ostomilerle fekal diversiyon kullanılmakta olup (8) bunların dışında hiperbarik oksijen tedavisi (9), Ankaferd (10), Ghrelin (11), Metoclopramide (12,13), Caffeic acid phenethyl ester (14), Bromopride (15),

Ethyl pyruvate (16) gibi ajanlarla yapılan literatürdeki çalışmalarda da olumlu sonuçlar alınmıştır.

L-Karnitin; lizin ve metionin esansiyel aminoasitlerinden endojen olarak sentezlenen bir aminoasit derivativesidir (17). Esas görevi, uzun zincirli serbest yağ asitlerini açıl karnitine dönüştürerek, mitokondrial matrikse taşınmalarını sağlamaktır (18). Karnitin, ketonların ve dallı-zincirli amino asitlerin (valin, lösin ve izolösin) metabolizmasında görev alarak enerji oluşumunda rol oynar (19). L-karnitin ve türevlerinin ROM (Reaktif Oksijen Metabolitleri) oluşumunu önleme, serbest radikalleri süpürme ve hücreleri oksidatif stresten koruma etkileri olduğu da bilinmektedir (20,21). Birçok çalışmada sistemik ve lokal karnitin uygulamasının olumlu etkileri gösterilmiştir. Bunlara örnek olarak Arslan ve ark. yaptıkları çalışmada deneysel yanık modelinde yapılan dorsal cilt flebinin canlılığında (22), başka bir çalışmada ise Idrova ve ark. (23), iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası renal fonksiyonlar üzerine olan olumlu etkileri bildirilmiştir

Karnitin; toksik Açıl Koenzim A (Ko-A) bileşiklerinin birikimini ve sepsis esnasında meydana gelebilecek yetersiz enerji üretimini, mitokondride Açıl Ko-A'nın serbest Ko-A'ya dönüşümünü düzenleyerek önler (24). Yapılan çalışmalarda normal karnitin değerlerinin korunmasının, sepsiste görülen kas kaybını, hepatik lipogenezi, hipertrigliseridemi ve azalmış yağ asidi oksidasyonunu önleyebileceği belirtilmiştir (25).

Bu çalışmada antioksidan ve enerji oluşumunda görev alan, yapılan deneysel çalışmalarla yara iyileşmesi üzerine de olumlu etkileri gösterilmiş olan L-Karnitin'in, ratlarda çekal bağlama ve delme ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde, kolon anastomozu iyileşmesi üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLON

2.1.1. Kolon Anatomisi

Kalın barsak; ileoçekal valvden anüse kadar uzanır. Ortalama uzunluğu 120-200 cm'dir. Terminal ileum ileoçekal valvde posteromedial sınırdaki çekuma eklenir. Embriyolojik olarak çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun yarısı orta bağırsaktan (midgut), transvers kolonun sol yarısı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anüs ise alt bağırsaktan (hindgut) köken alır (26).

Kolonda en dışta longitudinal kas tabakası uzanır. Bu lifler birbirlerinden eşit uzaklıkta üç bölgede yoğunlaşarak tenyaları meydana getirirler. Tenyaların genişliği 5-6 mm olup, rektosigmoid köşede rektumun longitudinal kas liflerine karışırlar. Boyları kolona göre daha kısa olduğu için kolonda haustra denilen cepleşmelere sebep olurlar. Kolon üzerinde peritonla kaplı yağ dokulara apendiçes epiploika denir (26).

Terminal ileum ile kolon arasındaki geçiş yerinde olan kapağa kolon kapağı, Bouhin kapağı veya ileoçekal valv denir. Çift kat mukoza ve sirküler kaslardan meydana gelen kapak bir sfinkter görevi görerek ileal içeriğin çekuma hızla boşalmasına ve reflüye engel olur (27).

Çekum: Uzunluğu 4-8 cm, çapı 7,5-8,5 cm olup kolonun en geniş kısmıdır. Çekumun iç yan ve arka yüzüne ileoçekal valvin 2 cm altına apendiks açılır. Apendiksin yapıldığı yerden üç tenya başlar (27).

Çıkan Kolon: Uzunluğu 15-20 cm.'dir. Ön ve yan tarafları peritonla kaplı olup retroperitoneal yerleşimlidir (27, 28).

Transvers Kolon: 50 cm. uzunluğunda ve tüm yüzeylerde peritonla kaplıdır (26).

İnen Kolon: 25-30 cm. uzunluğundadır. İnen kolonun ön ve arka yüzü peritonla kaplı olup retroperitoneal yerleşimlidir (27).

Sigmoid Kolon: 40 cm. uzunluğundadır. Üst ve alt kenarları fikse, orta kısmı çok mobildir. Tamamen peritonla kaplı ve mezokolonu olup intraperitoneal yerleşimlidir (24). 2,5 cm. çapıyla kolonun en dar kısmıdır (26,27).

Rektum: 12-15 cm. uzunluğundadır. Rektumun üst 1/3 bölümü ön ve yan yüzlerinde peritonla örtülüdür. Orta 1/3 bölümünün yalnızca ön yüzü periton tarafından çevrilir ve alt 1/3 bölümü peritoneal izdüşümün altındadır. Rektum üç keskin kavis içerir. Proksimal ve distal kavisler sola doğru konveks, orta kavis ise sağa doğru konvekstir. Bu katlantılar lümen içinde sol üst (4-7 cm.), sağ orta (8-10 cm.) ve sol alt (10-12 cm.) da bulunan Houston valvlerine karşılık gelmektedir (27,29).

Anal Kanal: 4 cm. uzunluğundadır. Anatomik anal kanal, anal sınırdan dentat sınıra kadar uzanır. Bununla birlikte pratikte cerrahi anal kanal ise anal sınırdan puborektalisin rektal tuşe ile palpe edilebilen sirküler alt sınırını oluşturan anorektal halkaya dek uzanan bir yapı olarak tanımlanır. Anorektal halka dentat sınırın 1,5-2 cm. üzerindedir. Anal sınır, anodermal ve perianal deri arasındaki birleşme yeridir. Dentat sınır anal sınırın 1,5-2 cm. üzerinde yerleşmiş gerçek bir mukokutanöz bileşkedir (27,29).

Arteriyel Beslenme

Süperior Mezenterik Arter (SMA); Sağ kolon arteriyel sağlar. L1 seviyesinde aortun ön yüzünden çıkar. A. ileokolika, A.kolika dekstra ve A.kolika media, olmak üzere üç ana dalı mevcuttur (27,29).

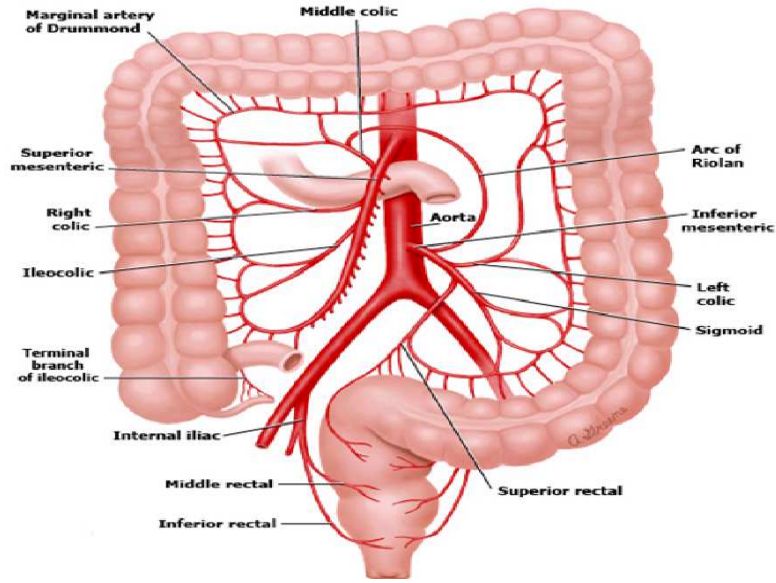
İnferior Mezenterik Arter (İMA); Sol kolonun arteriyel beslenmesini sağlar. L3 hizasında, aortun ön yüzünden çıkar. A. kolika sinistra, a. sigmoidea, a. rektalis süperior olmak üzere 3 adet ana dalı mevcuttur (27,29).

Drummond'un Marjinal Arteri; Kolonun mezenterik sınırını paralel olarak takip eden, barsak duvarından 1-8 cm mesafede kollaterallerden oluşur. İleokolik, sağ, orta ve sol kolik arterlerin yaptığı kemerler periferde birleşip, kolonun mezenterik sınırı boyunca uzanıp, kolona vasa rektalar verirler. Marjinal arter süperior rektal artere kadar uzanabilir (27,29).

Riolan Kavsi; Arteriyel kemerlerden oluşan, mezenterik köke yakın yerleşimli ve İMA sol kolik dalı ile SMA orta kolik dalı arasında bulunur (27,29).

Rektum ve Anal kanalın arterleri; Süperior rektal arter İMA'in terminal dalıdır. S3 seviyesinde ikiye ayrılarak üst ve orta rektumu besler. Orta rektal arter, a.iliaca internadan çıkar, erkekte rektumun kas yapısı ve prostat bezini besler. Kadınlarda bazen olmayabilir, yerini uterin arter alır. İnférieur rektal arter internal pudental arterden çıkar, anal kanalın pektinat çizgi distalinde kalan kısmı besler (27).

Median sakral arter aort bifurkasyonunun hemen altında çıkar ve periton arkasından alt lomber vertebraların, sakrumun ve koksiksin ön yüzünden aşağı doğru iner. Rektum arka duvarına birkaç küçük dal verir (29).



Şekil 1: Kolon sisteminin arteriyel beslenmesi

Venöz Drenaj:

Sağ kolonun venöz dönüşü süperior mezenterik ven (SMV) yoluyla portal vene ulaşır. Sol kolonun venöz dönüşü ise inferior mezenterik ven (İMV) yoluyla splenik vene, oradan da portal vene olmaktadır (27).

Rektumun üst kısmı süperior rektal ven aracılığıyla İMV'e drene olur. Orta ve alt bölge ise middle rektal ven ve inferior rektal ven aracılığıyla internal pudental vene oradan da internal iliak ven yoluyla sistemik dolaşıma drene olurlar. Süperior rektal ven (Portal) ile middle ve inferior rektal venler (sistemik) arasında anastomozlar bulunmaktadır ve bunlar bir porto- sistemik şant meydana getirirler. Dentat sınırın üzerinde üç submukozal hemoroidal yapı vardır. İnternal hemoroidal venler süperior rektal vene, eksternal hemoroid venler pudental venlere drene olur (29).

Lenfatik Drenaj:

Kolon, submukoza ve muskularis mukozada lokalize sirkuler dizilmiş lenfatik kanallarla çevrilidir. Lenfatiklerde arterleri takip eder.

Epikolik lenf bezleri: Kolon duvarında seröz membranın altında,

Parakolik lenf bezleri : Barsak duvarı ile marjinal arter arter arasında,

Mezokolik (İntermezenterik) lenf bezleri : SMA, İMA boyunca

Mezenter kökü(Principal) lenf bezleri : SMA ve İMA kökü etrafındaki ve aortik düğümler ile sol lomber düğümleri içerir.

Rektum ve anal kanal lenf yolları, pektinat çizginin üstünde ve altında olmak üzere iki duvar dışı pleksus oluşturur. Üst pleksus, arka rektum düğümlerinden süperior rektal arter boyunca bir düğüm zincirine ve İMA boyunca aortik ganglionlara drene olur. Orta ve inferior rektal arteri takip eden lenf ganglionları ise hipogastrik ganglionlara ve pelvis yan duvarlarında iliaka interna lenf ganglionlarına drene olur. Rektum alt, anal kanal ve perineal derinin

lenfatik drenajı her iki taraf inguinal lenf bezleri ve a. iliaca interna etrafındaki lenf bezlerine doğru olmaktadır (27,29).

Sinirleri:

Sempatik sinirler peristaltizmi inhibe ederken, parasempatikler ise stimüle eder. Sağ kolona giden sempatik lifler spinal kordun aşağı 6. torasik segmentinden kaynaklanır. Torasik splanik sinirlerle çölyak pleksusa sonrada süperior mezenterik pleksusa geçerler. Sağ kolonun parasempatikleri sağ vagustan gelir. Sol kolonun ve rektumun sempatik innervasyonu ilk üç lumbal segmentten kaynaklanır. Bu sinirler, preaortik pleksuslara katılır ve aorta bifurkasyonunun aşağısında inferior mezenterik pleksus adını alır (27,29).

Sol kolonun parasempatikleri rektumun her iki yanında 'nervi erigentesleri' oluşturmak üzere sakral sinirlerden (S2,S3,S4) gelir (27,29).

Rektum, hem erkek hem de kadında hipogastrik sinir yoluyla sempatik innervasyon alır. Nervi erigentes (S2,S3,S4)'den çıkan parasempatik lifler, hipogastrik sinirle birleşir. Buradan çıkan dallar, rektumu, internal anal sfinkteri innerve eder. İnternal anal sfinkterin motor innervasyonu kontraksiyona neden olan sempatik ve kontraksiyonu inhibe eden parasempatik liflerledir. Eksternal anal sfinkter ve levator ani kası internal pudental sinirle innerve olur. Rektumun distansiyonu internal sfinkterin relaksasyonu ile sonuçlanır. Eksternal sfinkter istemli olarak kasılır (27,29).

2.1.2. Kolonun Histolojisi

Sindirim kanalında görülen 4 tabaka kolonda da vardır.

1.Tunika mukoza: Mukoza yüzey epitelyumu, kripta, lamina propria ve lamina muskularis mukozadan oluşur. Villus yoktur. Yüzey epiteli basit kolumnar veya küboidal epitelten oluşur. İntestinal bezler uzundur, çok sayıda goblet ve emici (absorbatif) hücre, az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler mevcuttur (30,31).

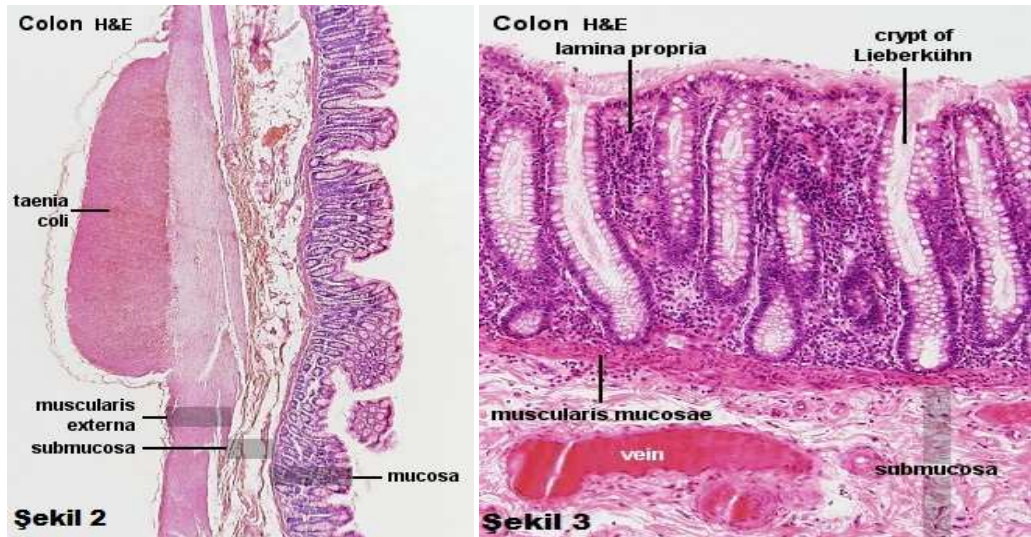
Lamina propria; fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücrelerin gevşek bir kolleksiyonunu içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3'lük bölümünde sınırlıdır. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler, lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiyositlerdir (30,31).

Muskularis mukoza ince bir kas tabakasıdır (30,31).

2.Tunika submukoza: İki nöral pleksus submukozal bölgede yer alır. Bunlar; Meissner submukozal pleksus ve derin submukozal pleksustur. Submukoza arteriolleri, venülleri ve lenfatikleri içerir (30,31).

3.Tunika muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu iki kas tabakası arasında yer alır (30,31).

4.Tunika seroza: Peritondur. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar (intraperitoneal). Asenden kolon, desenden kolon ve rektumun bir bölümü ile anal kanal peritonun arkasında kalır (retroperitoneal) (30,31). Kolonun histolojik yapısı şekil 2 ve 3' de gösterilmiştir.



Şekil 2 ve 3 : Kolonun histolojik yapısı

2.1.3. Kolonun Fizyolojisi

Kolon'un başlıca fonksiyonları; depo, absorpsiyon, ilerletme ve defekasyondur. Tüm bu fonksiyonlar nöral, hümodal ve muskuler yapıların lokal ve santral seviyelerdeki yakın koordinasyonu ile sağlanmaktadır (28).

İleoçekal Bileşkenin (Valf) Fonksiyonları:

İleoçekal bileşke (junction), terminal ileumun özellikli bir segmenti olup, kimusun ince barsaktan kolona geçişini regüle etmektedir. İnsanlarda loop jejunostomiler aracılıklı yapılan manometrik çalışmalar da ortalama 4.8 ± 1.2 cm boyunda ve 9.7 ± 3.2 mmHg basınca sahip bir segment saptanmıştır. İleoçekal bileşke, ileal kontraksiyonların süperpoze olduğu bazal tonusu ile gerçek bir sfinkter yapısına benzer. Kolon ve çekumda özellikle ani gelişen distansiyon ve yağ asidlerinin çekuma teması ile ileoçekal bileşke basıncı artmaktadır. Çekoileal uyarıcı refleks olarak da tanımlanan bu artmış tonus, ani kolon obstrüksiyonlarında "kompetan" olma tarzında bilinen fenomeni açıklamaktadır. İleal distansiyon ise, ileoçekal valvde inhibisyona yol açar ve kolona doğru ilerleme sağlanır (28).

Kolonun Motor Aktivitesi:

İnsan kolonik kontraktıl aktivitesi ile ilgili bilinenler, radyolojik gözlemler ve manometrik çalışmalardan elde edilmektedir. Manometrik olarak normal kolonik motor paternleri üç tiptir. Tip 1 kontraksiyonlar; basit monofazik dalgalardır. Düşük amplitüdü ve kısa sürelidirler, 5-10 cm su basınç yaratırlar, 5-10 saniye sürerler ve frekansları 8-12/dakika'dır. Tip II kontraksiyonlar; yüksek amplitüdü (15-30 cm su), uzun sürelidir (25-30 saniye) ve dakikada 1-2 defa oluşurlar. Bu iki tip kontraksiyonun görevi feçesi karıştırmak ve çalkalamaktır. Daha zor tanımlanan tip III kontraksiyonlar; bazal basınçta genelde 10 cm sudan daha az değişiklik yapan kontraksiyonlardır ve genellikle tip I ve tip II dalgalarla çıkarılır. Tip IV dalgaların frekansı ise 2-5/dakikadır. Bu dalga tipleri farklı sayı ve sıralarla biraraya gelerek itici olmayan (nonpropulsif) segmental kontraksiyonlar ve itici (propulsif) kontraksiyonlar oluştururlar. Nonpropulsif segmental kontraksiyonlar rastgele oluşan izole sirküler kas kontraksiyonları olup, kolonik

transiti yavaşlatırlar ve karıştırma işi ile kolonik içeriğin kolon mukozası ile iyi temasa geçmesini sağlarlar. Propulsif kontraksiyonlar ise, kısa mesafeli itici kontraksiyonlar ya da kütle hareketi (mass movement) olarak da tanımlanan uzun propulsif kontraksiyonların oluşmasını sağlarlar. Kısa mesafeli itici kontraksiyonlar, itici olmayan kontraksiyonlarla birlikte ağırlıklı olarak sağ kolonda görülürler. Sağ kolonda ileri ve geri hareketlerle lüminal içerikteki sıvının emilimi için daha çok zaman kazanılır, ayrıca içeriğin daha fazla mukozal yüzey ile teması sağlanır. Vagusun uyarılması kolonik kontraksiyonları arttırmaktadır. Kişinin emosyonel durumu da kolonik motiliteyi etkilemektedir. Saldırganlık ve heyecan artmış motilite ile ilişkili iken, endişe ve korku motiliteyi azaltır. Fizik aktivite segmental ve peristaltik aktiviteleri artırırken, uyku kolonik motiliteyi baskılar. Kolonun distansiyonu motiliteyi artırır (28).

Su ve Elektrolit Transportu Absorbsiyon:

Kolon, kendisine ulaşan enterik içeriğin volümünü içindeki su ve elektrolitlerin % 90'ını absorbe ederek azaltır. Bu, ortalama olarak 1-2 litre sıvı ve 200 mEq sodyum ve klorürün günlük olarak emilimi demektir. 24 saatlik bir sürede yaklaşık 8 litre sıvı jejunuma girer ve sağlıklı bireylerde ince barsak bunun 6.5 litresini absorbe eder. Kolona ulaşan 1.5 litre içeriğin 1.4 litresi ise kolondan emilir, kalan 0.1 litre ise feçesle dışarı atılır. Kolon maksimum şartlarda günlük olarak 5 ila 6 litre sıvı absorbe edebilir. Günlük olarak ince bağırsak sıvı emilimi 2 litrenin altına düşerse diyare ortaya çıkar. Yüksek konsantrasyon gradientine karşı kolonun sodyum absorpsiyon yeteneği vardır. Bu özellikle distal kolonda gerçekleşir (28).

Aldosteron uyarımına karşı kolonik yanıt, dehidratasyonda önemli bir kompensatuar mekanizma olarak çalışır. Kolon ayrıca kısa zincirli yağ asitlerinin pasif absorpsiyonunu da yapar. Kolonik bakteriler tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin pasif diffüzyonu ile günde 540 kcal enerji elde edilebilmekte ve elektrolit transportu için gerekli enerji sağlanmaktadır (28).

Sekresyon:

Sağlıklı bireylerde kolon; su, sodyum ve klor absorbe ederken bikarbonat ve potasyum sekrete eder. Potasyum transportu temel olarak sodyumun aktif transportu ile sağlanan elektrokimyasal gradyent boyunca pasif olarak gerçekleşir. Bikarbonat ise klor ile elektronöral bir mekanizma ile değiştirilir.

Bir çok faktör kolondaki sıvı ve elektrolit sekresyonunu etkiler. Bunlar; bakteriler, enterotoksinler, hormonlar, nörotransmitterler ve laksatiflerdir. Shigella ve Salmonella infeksiyonu ile ilişkili diarede, azalmış absorpsiyon ya da artmış su, sodyum ve klor sekresyonu söz konusudur. Vazoaktif intestinal peptid, kolonik absorpsiyon ve sekresyonda önemli etkilere sahiptir. Kimyasal irritasyon da kolonda sekresyonun artmasına yol açar. Terminal ileumun rezeksiyonu sonucu safra tuzlarının yol açtığı irritasyon veya uzun zincirli yağ asitlerinin malabsorpsiyonu diare ile sonuçlanır (28).

Flora:

Doğumda insan kolonu sterildir. Ancak saatler içinde oral bölgeden anal bölgeye doğru kolonizasyon başlar. Kolondaki dominant bakteri Bakteriodes'dir. İlk olarak doğumdan 10 gün sonra görülür. Doğumdan 3-4 hafta sonra karakteristik gayta florası yerleşmiştir. Kolondaki bakteriyel populasyon anaerobik ve aerobik bakterilerden oluşur. Yaklaşık olarak fekal içeriğin üçte biri canlı bakteriden oluşur. Feçesin 1 gramında yaklaşık olarak 10^{11} ile 10^{12} bakteri bulunur. Anaerobik organizmalar aerobiklere göre 10000:1 oranında dominanttır. Kolondaki bakteriyel floranın bilinmesinin cerrahi açısından önemi profilaksi ve tedavide kullanılacak antibiyotik açısından rehber olmasıdır. (Tablo 1) (28).

Tablo 1: Feçesteki mikrobiyal flora

<u>ORGANİZMA</u>	<u>Konsantrasyon (cfu/ml)</u>
Aerobik ve fakültatifler	
Mikroorganizmalar (total)	$10^7 - 10^{12}$
Enterobakteria	$10^4 - 10^{10}$
Streptokok	$10^5 - 10^{10}$
Stafilokok	$10^4 - 10^7$
Laktobasil	$10^6 - 10^{10}$
Fungus	$10^2 - 10^6$
Anaerobik bakteriler	
Bakteriodes	$10^{10} - 10^{12}$
Bifidobakterium	$10^8 - 10^{10}$
Streptokok*	$10^8 - 10^{11}$
Klostridium	$10^6 - 10^{11}$
Eubakterium	$10^9 - 10^{12}$

* Peptostreptokokları ve peptokok suşlarını içerir.

Gastrointestinal sistem lümeni içerisinde mikroorganizma sayısı farklı olup, bu sayıyı lümen içi pH , mukus miktarı, safranın varlığı ve barsak motilitesi etkiler (17). Kolonda pH yaklaşık 6,8-7,8 arasında değişim göstermektedir. Lümen içi mikroorganizma sayısını etkileyen diğer faktörler immün yetmezlik mukozal lizozomal aktivite, çevresel koşullar, beslenme, anatomik anomaliler ve antibiyotik kullanımıdır (32).

İntestinal Gaz:

Barsaktaki gazların % 99'u oksijen, karbondioksit, hidrojen, metan ve nitrojenden oluşur. Gastrointestinal sistemde günde 200-2000 ml gaz oluşur. Nitrojen ve oksijen atmosferde bulunur ve yutulan hava ile kolona geçer. Hidrojen, metan ve karbondioksit kolondaki karbonhidrat ve proteinlerin bakteriyel fermantasyonu sonucu oluşur. Cerrah için önemli bir diğer nokta, hidrojen ve metan gazının patlayıcı özelliğidir. Hazır1anmamış bir kolonun elektrokoter ile açılması veya polipektomi istenmeyen sonuçlara neden olabilir (28).

Defekasyon:

Defekasyonu başlatan stimulus rektumdaki distansiyondur. Sol kolonun distansiyonu peristaltik dalgaları başlatarak, fekal kitlenin rektuma ilerletilmesini sağlar. Normal olarak bu durum günde bir ya da çok kez gerçekleşebilir. Hareketin zamanlaması çevresel faktörler arasındaki dengeye bağlıdır çünkü acil defekasyon hissi anorektumun basit reflekslerinin korteksin kompleks inhibisyonu ile baskılanır. Anorektumdaki dinamik değişiklikler iki uyarana karşı gelişir.

1- İntraabdominal basınçtaki değişiklikler

2-Materyalin kolondan rektuma geçişi

Rektal distansiyon internal sfinkterin gevşemesini uyarır aynı zamanda da eksternal sfinkterin kasılmasını tetikler. Böylece sfinkter aracılıklı kontinens sağlanır (28).

2.2. PERİTONİT

Karın içi enfeksiyonlar şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Primer peritonitler

a. Spontan peritonitler : Primer peritonit genellikle karın dışı odaktan kaynaklanan bir enfeksiyonun hematojen yayılımı sonucu olur.

Çocuklarda üriner veya respiratuar sistemdeki pnömokok enfeksiyonları, nefrotik sendrom ve lupus eritematozus gibi başlıklar en sık sebep iken, erişkinde siroz ve bazı immün yetmezlik durumları en sık görülen sebeplerdir. Primer peritonit olduğu kesinleşmiş ise etken olan mikroorganizmaya yönelik antibiyoterapi başlanmalıdır (33,34).

b. Periton içi protezler bağlı peritonitler : Bu başlık altında peritoneal diyaliz, peritoneovenöz şant ve ventriküloperitoneal şant kaynaklı peritonitler kastedilmektedir. Tedavide amaç kaynağın ortadan kaldırılması ve uygun antibiyoterapidir (33).

c. Granülomatöz peritonitler: Tüberküloz peritonit, actinomyces peritoniti, candida peritoniti ve amip peritoniti bu başlık altında incelenir (33).

2. Sekonder peritonitler

a. Perforasyona bağlı peritonitler : Sekonder peritonitlerin % 80'ini oluşturur. Mide ve duodenum perforasyonlarında başlangıçta peritonit kimyasal özellikteyken, daha sonra translokasyon nedeniyle bakteriyel peritonite dönüşür. Tüm peritonitlerin % 22' si kolon perforasyonlarına bağlıdır. Solid organlardaki abselerin rüptürü de sekonder peritonit yapar. Nekrotizan pankreatitteki bakteriyel peritonitin sebebi gastrointestinal sistemden bakteri translokasyonudur (33).

b. Postoperatif sekonder peritonitler : Sekonder peritonitlerin % 10-20' sini oluşturur. Genellikle 4-7. gün arası anastomoz bölgesinden olan kaçağa bağlıdır. Dikiş hattındaki kaçak kolon veya ince barsakta, üst GİS kaçaklarına göre daha kolay onarılır.

c. Posttravmatik sekonder peritonitler : Künt veya penetran travma sonrası içi boş organ rüptürleri olabilir. Künt travmalarda perforasyon bazen geç dönemde oluşabilir, bu yüzden tanı yöntemlerinden gerektiğince faydalanılmalıdır. Penetran yaralanmalarda erken dönemde karın içi enfeksiyon olarak kabul edilmez. Amerika ve Avrupa cerrahi enfeksiyon dernekleri 24

saatten az zaman geçmiş gastrointestinal traktus perforasyonlarını karın içi enfeksiyon olarak kabul etmemektedir (33).

Karın içi enfeksiyonlar polimikrobiale olmasına rağmen belli organizmaların daha fazla ürediği gözlenmiştir. Gram negatif bakteriler özellikle E. coli en sık görülen aerob bakteridir. Anaerolardan ise en sık Gram negatif bakteroidler (özellikle B. fragilis) daha sonra da clostridia ve peptokoklar üremiştir.

Sekonder peritonitli hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası yeterli destek tedavisi verilmeli, uygun ve geniş spektrumlu antibiyoterapi sağlanmalıdır. Cerrahi tedavi ise asıl sebebi yoketmeye yönelik olmalıdır.

3. Tersiyer peritonitler : Karın içi enfeksiyonlarda konakçı defans yetersizliği sonucu oluşur. Akut süperatif peritonitlerin çoğu cerrahi ve antibiyoterapi ile tedavi edilirken bazen enfeksiyon sınırlı bir odakta (abse) devam edebilir. Daha nadir olarak da enfeksiyon bulguları olduğu halde belirli bir odak bulunamaz. Klinik olarak hiperdinamik kardiyovasküler bulgular, lökositoz ve hipermetabolik bir tablo vardır. Multisistem organ yetmezliği gelişebilir. Tedavide amaç multisistem organ yetmezliğini önlemektir. Destek tedavisi, antibiotik tedavisi ve gerekirse cerrahi ile kombine edilebilir (35).

4. Karın içi abseler : Çevre dokudan fibröz bir kapsül ile ayrılmış pürülan sıvı koleksiyonlarıdır. Genellikle nekrotik doku ve bakteri içerdikleri halde bazen steril olabilirler. Abselerin sekonder peritonitlerden sonra gelişmesi daha sıktır. Abse oluşumu başarılı bir peritoneal savunma mekanizmasının göstergesidir. Patojenler sınırlandırıldığından diffüz peritonitlere oranla prognoz daha iyidir (35).

2.3. SEPSİS

2.3.1. Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS); sistemik inflamasyona konağın kalp ve solunum hızı, kan basıncı, ısı regülasyonu ve immün hücre aktivasyonu değişikliklerini içeren fenotipik ve metabolik cevabıyla karakterizedir. Konsept olarak hasara sistemik yanıt iki fazda incelenebilir:

a) Akut proinflatuar faz,

b) Anti-inflatuar faz

Her ne kadar sistemik inflamasyonu tanımlayan zaman zaman birbiriyle karışan terminolojiler olsa da aslında her bir terim için farklı kriterler vardır.

Tablo 2: Enfeksiyon ve Sistemik İnflatuar Yanıt Sendromu'nun (SIRS) Klinik Spektrumu (36)

TERİM	TANIM
İnfeksiyon	Kaynağı tanımlanabilen mikrobiyal mevcudiyet
SIRS	Aşağıdak kriterlerden iki veya daha fazlası <ul style="list-style-type: none">• Ateş ≥ 38 °C veya ≤ 36 °C• Kalp Hızı ≥ 90/ dakika• Respiratuar Hız ≥ 20 nefes/dakika veya $\text{PaCO}_2 \leq 32$ mmHg veya Mekanik Ventilasyon• Beyaz küre sayımı $\geq 12000/\mu\text{L}$ veya $\leq 4000/\mu\text{L}$ veya $\geq \%10$ band form
Sepsis	Kaynağı tanımlanabilen mikrobiyal mevcudiyet + SIRS
Ağır Sepsis	Sepsis + Organ Disfonksiyonu
Septik Şok	Sepsis + Kardiyovasküler kollaps (Vazopressor destek gerektiren)

2.4. KOLON ANASTOMOZLARI

2.4.1. Anastomozun Tarihçesi

Bağırsak anastomozlarının başarılı bir şekilde yapılması 19. yüzyıl başlarına rastlar. Daha önceleri, anastomoz bildirilmekle birlikte başarı oranı

günümüzdekiyle karşılaştırıldığında oldukça düşüktü. Bağırsak dikiş teknikleri ve iyileşme prensipleri tam bilinmiyordu. Zamanla cerrahide büyük iğne ve kalın iplikle el anastomozlarının yanısıra mekanik dikiş teknikleri de kullanılmaya başlandı. Mekanik dikiş yöntemleri “Murphy’s Button” adı verilen teknik ile yüzyılın başlarında gözle görülür bir gelişme göstermişti (37). Ancak bu sıralarda el anastomozunun üstünlüğü kabul edildiğinden bu yöntemle ilgili çeşitli dikiş teknikleri geliştirilmeye çalışıldı: Travers 1812, Lembert 1826, Halsted 1887, Diffenbach 1926, Leonard 1943, Gambee 1951 (38). Travers, dışa dönük (everting), Lembert ise içe dönük (inverting) dikiş tekniklerini göstermiştir. Halsted, anastomozun güvenli olması için dikişin submukozadan geçmesi gerektiğini savunmuştur. Distal rektum anastomozlarını kolaylaştırmak için lastik veya metal tüpler kullanılmış ama kullanımı sınırlı kalmıştır. Günümüzde bunun için ilk kullanışlı staplerleri 1959’da, Rusya’da Ravitch yapmıştır (39).

2.4.2. Anastomoz Teknikleri

Enterokolik, kolokolik, kolorektal anastomozlar farklı sütün materyalleri kullanılarak birçok değişik şekilde (tek kat-çift kat, inverting-everting, devamlı-separe dikiş, uçuca - uçyan - yanyan, el veya stapler ile, biofragmentabl anastomotik halka ile anastomoz gibi) yapılabilir (40). Gastrointestinal sistem anastomozlarında kullanılan teknikler ve materyaller ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda klinik olarak kullanıma girmiş beş çeşit dikişsiz anastomoz tanımlanmaktadır:

1. BAR (Biofragmentable Anastomotic Ring)

Bioabsorbabl bir materyal olup uç uca anastomoz yapmak için kullanılır. Dikişsiz bir teknik olduğundan yapılan bir çalışmada dikişli ve staplerle yapılan anastomozlarla kıyaslama yapılmış ve sonuç olarak üç metotta da eşit iyileşme olmuştur. BAR tekniğinde patlama basınçlarında yüksek değerler görülmüş ve nekrozun en az düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bu teknikle ilgili olarak güvenilir sonuçlara ulaşmak için çalışmalar sürmektedir (41). Sonuç olarak, klinik ve

deneysel çalışmalar sonucunda BAR tekniği standart, kolay, hızlı, güvenli bir acil ve elektif cerrahi anastomoz tekniği olarak sunulmuştur.

2. AKA Gun

Transanal uygulanan bir sıkıştırma anastomoz tekniğidir. Absorbabl olmayıp doku nekrozu sonucu doku ile bağlantısı kopar ve uygulamadan birkaç gün sonra ansden çıkar. Bu teknikle ilgili 442 hastada yapılan bir çalışma sonucunda sadece 11 hastada anastomoz kaçağı görülmüş olup,  hasta anastomoz komplikasyonlarıyla ilgili nedenlerden ölmüşlerdir. Yapılan çalışmalarda bu teknik ile yapılan anastomozlarda komplikasyon insidansı düşük olup anterior ve low anterior rezeksiyonlarda önerilmektedir (42).

3. Sirküler Polipropilen Ring

Intralminal olarak kullanılan  adet polipropilen halka ile yapılan bir sıkıştırma anastomozu tekniğidir. Milan niversitesinde bu teknikle yapılan 33 tane kolon anastomozunun postop takiplerde sadece bir hastada subklinik kaçak gelişmiş ve spontan iyileşmiştir. Hiçbir hastada stenoz gelişmemiştir (43).

4. Magnetic Ring

Sıkıştırma iki mıknatısın karşılıklı çekim gücüyle sağlanır. Bununla ilgili olarak fazla literatür bilgisi olmamakla beraber, 21 hastalık bir klinik çalışmada sadece bir hastada bu teknikle yapılan anastomoz sonrası tekrar ameliyat gerekmiştir. Hastalar kolonoskopi ile takip edilmiş olup primer iyileşme olduğu gösterilmiştir (44).

5. Cerrahi Doku Yapıştırılar

Fibrin yapıştırıcı, siyanoakrilat, albumin ve gluteraldehit içeren (BioGlue) maddeler kullanılmaktadır. Bu yapıştırıcıları kullanarak yapılan anastomozların strasyonla yapılanlarla kıyaslandığı birçok çalışma mevcuttur (45,46,47). Fibrin yapıştırıcılarla dikişli tekniklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda anlamlı fark saptanmamıştır. (48). En önemli noktalar anastomoz hattında yeterli dolaşımın sağlanması ve iyi bir cerrahi tekniktir. Bunun sağlanabilmesi için rezeksiyon

sonrası anastomoz yapılacak bağırsak kısımlarının hazırlanması; gerginlik olmayan bir anastomozun sağlanması için kolonun iskemi oluşturmadan yeterince mobilize edilmesi; anastomoz yapılacak kısımlarda arteriyel dolaşımının yeterli olduğunun saptanması ve kanamaların dikkatlice kontrol edilmesi gerekmektedir (40). Dolaşımı bozabileceği için anastomozu yakın bir intramural hematoma oluşumundan kaçınılması; bağırsak klempini kullanılıyorsa bağırsak mezosunun klempin dışları arasına alınmaması ve aşırı sıkılmaması gibi noktalarda titiz davranılmalıdır (40).

2.4.3 Anastomoz İyileşmesi

Anastomoz iyileşmesi kompleks bir mekanizma olup; inflamasyon, reepitelizasyon ve kollajen metabolizmasıyla ilgilidir. Anastomoz iyileşmesinin ilk aşamasını içeren primer inflamatuvar cevapta sitokinlerin salınımı ve lökositlerin migrasyonu ile kollajen lizisi başlar. Anastomozdaki lokal bakteri kontaminasyonu yaralanan mukoza sınırlarında reepitelizasyona ve sekonder inflamatuvar cevaba neden olur. Sekonder inflamatuvar fazda da kollajen lizisi devam eder. Anastomozun gerilme kuvveti, kollajen lizisinin azalmasına yeni kollajen sentezine, kollajen lifleri arasındaki köprülerin miktarına bağlıdır. Primer inflamatuvar cevap, mukozal reepitelizasyon, sekonder inflamatuvar cevap ve kollajen maturasyon hızı anastomoz iyileşmesinde en önemli faktörlerdir. Submukozal tabakada yerleşen kollajen fibrilleri anastomozun gerilme kuvvetini sağlar. Dokuda yapılan hidroksi prolin tayinleri kollajen miktarını gösterir. Bu ölçüm uzun yıllardan beri bilinen anastomoz iyileşmesini ortaya koyan yöntemdir (49).

Ekstraselüler matriks komponenti olan kollajenin subgrupları; I, III, IV, V, VII immunohistokimyasal metodlarla ölçülerek yara iyileşmesinin evresi tayin edilebilmektedir. Ekstraselüler adheziv glikoprotein olan fibronektin, Ki-67, bromodeoksiüridin immunohistokimyasal tetkikleri benzer sonuçlar vermektedir (50).

Yara iyileşmesinde görülen morfolojik ve kimyasal reaksiyonların en önemli sonucu yara gerilim kuvvetinin normal değerler ulaşmasıdır. İyileşmenin

erken dönemlerinde epitel hücreleri, fibroblastlar ve fibrin-fibronektin kompleksi arasındaki adhezyon kuvveti en önemli faktörlerdir. Yaralanmadan 24 saat sonra fibroblastlardan kollajen sentezi başlar. Ancak 3. veya 4. günden önce belirgin kollajen birikimi olmaz. Bu da yaranın ilk gerçek kırılma kuvvetine tekabül eder (51). Yarada başlıca tip III ve daha az olmak üzere tip I kollajen üretilir. Kollajen fibrillerinin ortaya çıkmasıyla yaranın gerilim kuvveti artar. Gerilim kuvveti yara kenarlarında cm^2 'ye kg. olarak uygulanan kuvvetle ölçülür. Yaralanmanın 4-6 günlerinde gerilim kuvveti artarak 15. günde en yüksek değere ulaşır. Gerilim kuvvetinin artmasındaki en önemli faktör, kollajen miktarının yanısıra intra ve intermoleküler bağların sayısıdır (49). Yeni oluşan granülasyon dokusunun olgun nedbe dokusuna dönüşümünde aşağıdaki değişiklikler meydana gelir:

- 1) Devaskülerizasyon
- 2) Ödem sıvısının emilimi
- 3) Kollajenin yeniden yapılanması
- 4) Kollajen moleküllerinin kollajen fibrilleri şeklinde stabilizasyonu

Vasküler proliferasyon, cerrahiden 2-3 gün sonra başlar. Endotelial hücreler bir şerit halinde tomurcuklanır, bu olaya anjiogenez veya neovaskülerizasyon denir (51). Tam gelişmemiş yeni damarlar başlangıçta küçük bir bazal membrana sahip oldukları ve akut inflamasyon dönemindeki gibi geçişe izin verildiği için, ekstraselüler alana proteinden zengin sıvı ve eritrositlerin sızması nedeniyle yeni granülasyon dokusu ödemlidir (52).

Neovaskülerizasyona paralel olarak bağ dokusu yaralanmalarında yaraya fibroblast göçü de olur ve kısa, şiddetli mitotik aktivite görülür. Fibroblastların kökeni tamamen açık değildir. İstirahatteki fibroblastlardan kaynaklanabileceği gibi, mezenkimal kök hücrelerinin değişimi ve proliferasyonundan buraya gelmiş olabilir. Fibroblastların yara iyileşmesindeki asıl işlevleri sekresyondur ve yaralanmadan 4-5 gün sonra bu hücreler hipertrofiye uğrarlar. Kaba endoplazmik retikulum miktarı ve golgi kompleksi

artar. Bu fibroblastlar ekstraselüler matriks komponentlerinin sentezi ve sekresyonunda aktif hale gelirler (52).

Nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafında yapılan kollajenazlar iltihap ve yara iyileşmesinde kollajenin parçalanmasında rol oynarlar. Parçalanma zedelene alanda atıkların uzaklaştırılması ve defektin kapatılmasında gereken bağ dokusu onarımı için model oluşturmada yardımcıdır (52).

Gastrointestinal sistemdeki her yaralanmadan sonra kollejenaz yapımında artış gözlenmiştir. Bu artış yaralanma yerine lokalize kalmamakta tüm gastrointestinal traktusta izlenmektedir. Bu da iyileşme sürecinin lokal kontrol mekanizması ile değil genel bir reaksiyon olduğunu göstermektedir. Kollajenazın gastrointestinal sistemin diğer bölümlerine göre kolonda daha fazla yapıldığı ve bunun da kolon anastomozlarında kaçak olasılığını arttırabileceği öne sürülmüştür (53).

2.4.4 Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kolon anastomozunun iyileşmesinde etkili olan faktörler Tablo 3'de gösterilmiştir (54,55).

Kolonun anastomoz için hazırlanması esnasında kaba ve fazla immobilizasyonu, hemostaz için aşırı koter kullanımı, kontaminasyonun engellenmesi için konulan klemlerin uzun süreli ve fazla sıkı tutulması, sıkı dikiş ve staplerler kritik damarları hasarlayabilir ve dokuda iskemiye neden olabilir (56). Mobilizasyon yetersiz olduğunda ise anastomozdaki gerilim anastomoz perfüzyonunu bozabilir ve inflamatuvar hücre infiltratları artar. Lokal mikrosirkülasyondaki gerilim en az kolonda tolere edilir (57). Yeterli oksijen dağılımı kollajen sentezi sırasında lizin ve prolin hidrosilasyonu için gereklidir (58). İskemik dokular zayıf iyileşir ve kolaylıkla enfekte olur. Oksijen basıncı 55 mmHg altındaki dokularda kaçak oranı %10'dur, 25 mmHg ve altındaki değerlerde ise iyileşme mümkün değildir (59).

Gastrointestinal sistemde radyoterapinin uzun dönem etkileri arasında fibrozis, striktür formasyonu ve endarteritis obliteransa sekonder iskemi yer alır

(54). Preoperatif irradiasyon ile kombine lokal hipertermi, ekstraperitoneal kolonik anastomozlarda iyileşmeyi geciktirir (60). Kolon ameliyatlarından önce, ameliyat sırasında kirlenmenin ve kolon florasının azaltılması için yapılan mekanik bağırsak temizliğinin ve beraberinde antibiyotik kullanılmasının anastomoz kaçacağı sıklığını önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır (61). Dikişler kenardan uygun uzaklığa konulmalı ve düğümler dokuyu sıkıştırmadan veya büzmeden güvenli şekilde bağlanmalıdır (62).

Tablo 3: Kolon anastomozunun iyileşmesinde etkili olan faktörler (54,55).

LOKAL FAKTÖRLER	SİSTEMİK FAKTÖRLER
Yeterli kanlanma	Malnütrisyon
Anastomozda gerginlik olmaması	Sepsis
Sağlıklı doku uçları	Şok, hipovolemi, asidoz
Bakteriyel kontaminasyon	Operasyon süresi (>2 saat)
Distal tıkanıklık	Bazı ilaçlar (steroid, NSAİİ, KT)
Radyasyon hasarı	Kan transfüzyonu
Barsak hazırlığı ve antibiyotik kullanımı	İmmun yetmezlik
Hipertermi	Habis hastalıklar
Cerrahi teknik ve dikiş materyali	Karaciğer yetmezliği
Lokal enfeksiyon	Obezite
Hematom	Anemi
Yabancı cisimler	ASA skoru
Mekanik travmalar	Hipoksi
Aşırı mobilizasyon	Üremi, Diabet
	Sigara

Anastomoz tamamlandıktan sonra lümen açıklığı, doku kenarlarının canlılığı kontrol edilmeli, gerilim, torsiyon ve distal obstrüksiyon olmadığından emin olunmalıdır. Everting anastomozlarda kaçak riski yüksektir ve daha çok adezyon oluşumuna sebep olur, fakat stenoz insidansı daha azdır. İki kat dikiş iyileşmenin erken döneminde ekstra dikiş materyali ve invert dokuda iskemi nedeniyle inflamatuvar cevabı arttırırlar. İnflamatuvar fazda daha fazla kollajen

yıkıldığı için anastomozlar daha zayıf olur. Tek kat dikiş savunular da bu yöntemle doku kenarlarına daha az zarar verildiğini ve daha geniş lümen kaldığını öne sürerler (54).

Hawley'in tavşanlarda sol kolon anastomozu iyileşmesi üzerine yaptığı bir çalışmada, devamlı dikişlerin kullanıldığı deneklerde mortalite ve bağırsak obstrüksiyonunun yüksek sıklıkta olduğu görülmüştür (63). Jiborn ve ark. sıçanlarda yaptıkları deneysel çalışmada, kolon anastomozlarında devamlı dikiş tekniğinin kullanılmasının, tek tek dikiş tekniği kullanılmasına göre daha yüksek oranda anastomoz komplikasyonuna yol açtığını ve kollajen yıkımını arttırdığını bildirmişlerdir (64). Tüm bunlar göz önüne alındığında, kolonda seroza, kas ve submukoza tabakalarından geçerek mukozayı lümene doğru çeviren, ayrı ayrı dikişlerle, tek kat üzerinden yapılan anastomoz tekniğinin en güvenli teknik olduğu söylenebilir (62).

Stapler anastomozları daha geniş stoma oluşturur, daha az travma, adezyon ve inflamatuvar cevap meydana getirir. Ancak staplerde doku uçlarını çekerek gerilim oluşturma ve doku kenarlarına kan akışına izin veren "B" şekilli staplere bağlı olarak anastomoz hattından kanama riski vardır (54). İdeal dikiş materyali, anastomotik bütünlük sağlanıncaya kadar gücünü korumalı, minimal doku reaksiyonu oluşturmamalı ve enfeksiyonu önlemelidir. Ayrıca düşük güvenliği de iyi olmalıdır. Lokal enfeksiyonlar anastomoz kaçaklarının en önemli nedenlerinden biridir. Kolon florasının zengin oluşu ve operasyon sırasında çevresel bulaşmalar olması lokal enfeksiyonun nedeni olarak gösterilmektedir (65). İnfeksiyon yara dokusunda kollajenaz aktivitesini artırarak kollajen miktarında azalmaya neden olur (66). Karın travması ve geniş doku diseksiyonu ile yapılan anastomozlarda peritonun bakteriyel kirlenmeye karşı koruyucu özelliği bozulduğundan, enfeksiyon ve kaçak oranı artmaktadır (54).

Drenler, enfeksiyona neden olabilecek sıvıları boşaltırlar. Ancak organizmalar için peritoneal kaviteye dışarıdan retrograd bir yol oluşturdukları gibi, anastomozda mekanik travma yapabilir, adezyon oluşumunu uyarabilir ve hastaya ağrı verebilirler (54). İntestinal operasyonlar sırasında gerek bağırsak içeriğinin karına boşalmasını ve karın kontaminasyonunu engellemek, gerekse

kesilen bağırsak duvarından kanamayı önlemek için kullanılan klemler de hem mekanik travma oluşturarak, hem de lokal iskemi oluşturarak bağırsak beslenmesini bozabilir. Sadahiro ve ark. geleneksel klemlerin bağırsağın merkezine, kenarlara göre yaklaşık yedi kat daha fazla baskı yaparak dokularda hasar oluşturduğunu saptamış, bunun üzerine iç yüzeylerine silikon elastomer uyguladığı klemler geliştirerek, bağırsağın her bölümüne ve mezentere eşit ve yeterli basıncın uygulanmasını, böylece bağırsakta minimal hasar oluşmasını sağlamıştır (67).

Kan transfüzyonları immun cevabı baskılar ve enfeksiyona yatkınlığı artırır. İntraperitoneal sepsis insidansını artırarak kolon anastomozu iyileşmesini bozarlar. Abdominal sepsis varlığında primer anastomozdan kaçınmak gerekir (54). Anastomotik dokunun kollajen sentez kapasitesi sepsiste belirgin olarak azalır (68). Kemoterapötikler, fibroblast proliferasyon inhibisyonu ile veya doğrudan kollajen sentezini azaltırlar. Nötropeni ise yara enfeksiyonuna sebep olabilir ve yara iyileşmesinin inflamatuvar fazını uzatır (69).

NSAİ'ler ilk üç günde kollajenolizi azaltırlar. Kortikosteroidler, nitrojen düzeyini azaltarak büyümeyi ve bağ dokusu metabolizmasını baskırlar. Bu etkileri kollajen sentezinin ve fibroblast proliferasyonunun baskılamasına bağlıdır. Ayrıca kortikosteroidler antiinflamatuvar etkileriyle hücre fonksiyonları da baskırlar. Sonuç olarak yara iyileşmesini geciktirirler. Ciddi malnütrasyon karın ve cilt yaralarının gücünde azalmaya neden olur, fakat kolon anastomozlarındaki güç değişikliği daha azdır. Bazı otörler viseral kollajenin, deri veya pariyetal doku kollajeninden daha fazla korunduğunu bildirmektedir. İmmun sistemi baskılanmış kişilerde inflamatuvar fazda polimorf nüveli lökositlerin yokluğu, yara enfeksiyonuna neden olabilir ki bu inflamatuvar fazı uzatarak yara iyileşmesini geciktirir. Hipovolemi, doku perfüzyonunu azaltarak iyileşmeyi olumsuz etkiler (69).

Schrock ve ark. ameliyat sırasında 15 dakikalık hipotansiyonun anastomoz bozulması riskini arttırdığını bildirmişlerdir (70).

Kolon cerrahisi genellikle ileri yaşlarda yapılmakta ve bu da anastomoz kaçağı riskini arttırmaktadır. Kollajen sentezi ve yara iyileşmesi için gerekli olan C ve E vitaminleri, demir ve çinko eksikliklerinde de iyileşme bozulur (69). Hiperbarik oksijen kullanılarak yapılan bir çalışmada, oksijen tedavisinin reepitelizasyonu normal dokuda olduğu gibi iskemik dokuda da hızlandırdığı bildirilmiştir (71). Growth hormon (GH) anabolik etki yaparak ve makrofajları uyararak anastomoz iyileşmesini hızlandırır. Epidermal growth faktör (EGF) gibi büyüme faktörleri de fibroblast proliferasyonunu uyararak kollajen sentezini artırır (54). Diabet, inflamasyonda rol alan nötrofil, makrofaj ve lenfosit fonksiyonunun bozulmasına, fibroblast proliferasyonunun azalmasına, mikrovasküler dolaşım bozukluğu nedeniyle kan akımı azalmasına yol açar. Bu da yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (69). Habis hastalıklar, katabolik etkileri nedeniyle iyileşmeyi geciktirirler. Üremi, sarılık gibi yandaş hastalıklar ve protein sentezinin bozulduğu karaciğer yetmezliği de anastomoz iyileşmesini bozmaktadır (54). Schrock ve ark.'na göre elektif koşullar altında her iki segmenti de iyi hazırlanmış sağlıklı kolon yönteme uygun olarak anastomoz edildiğinde enfeksiyon ve diğer kötü etki edici faktörler de bulunmuyorsa tüm olguların % 98'inin klinik olarak saptanabilen kaçak olmaksızın iyileşeceği beklenir (70).

2.4.5 Anastomoz İyileşmesinin Değerlendirilmesi

Anastomoz iyileşmesinin değerlendirilmesinde özellikle mekanik, biyokimyasal ve histolojik yöntemler kullanılır. Ancak nadir kullanılan diğer bazı yöntemler de bulunur. Histolojik inceleme çoğu zaman kantitatif bir araç olmasa da doku düzeyinde iyileşmenin saptanması açısından önemli bir göstergedir (72).

a) Mekanik Değerlendirme Yöntemleri

Patlama Basıncı: Bağırsak segmentinin gaz veya sıvı ile artan intralüminal basınca karşı duvar direncini gösterir (72). Anastomoz sonrası 2-3. günlerde en düşük değerde iken hızla artarak yedinci günde ameliyat öncesi düzeye çıkar ve patlama bu andan itibaren anastomoz hattı dışında bir bağırsak

ansından olur. Bu nedenle iyileşmenin erken döneminin değerlendirilmesi için uygundur (54).

Kopma Direnci: Anastomoz hattını içeren bağırsak ansının uzun eksenine paralel kesilerek, standart genişlik ve uzunlukta hazırlanan bir şeridin iki ucuna karşıt yönlerde kuvvet uygulanırken kopmaya neden olan kuvvettir. İkinci haftaya kadar olan değerlendirmelerde uygun bir parametredir (54).

b) Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri

Anastomoz iyileşmesinin biyokimyasal parametresi kollajen miktarı tayinidir ve doku kollajen miktarı bir aminoasit olan hidrokisprolin düzeyinin ölçümü ile saptanır. Kollajen miktarı anastomozu izleyen ilk günde gerek yapımındaki azalma, gerekse ilk 12 saatte artan kollajenaz aktivitesine bağlı olarak en düşük seviyesine iner. Anastomoz için en kritik dönem bu dönemdir (54).

c) Histolojik Değerlendirme Yöntemleri

Işık mikroskopu ile anastomoz hattının hücrel infiltrasyonu ve fibroblastik aktivitesi incelenebilir. Daha gelişmiş olarakta elektron mikroskopu kullanarak kollajen lifleri detaylı olarak değerlendirilebilmektedir (54).

Işık mikroskopu ile anastomoz hattının hücrel infiltrasyonu ve fibroblastik aktivitesi incelenebilir. Daha gelişmiş olarakta elektron mikroskopu kullanarak kollajen lifleri detaylı olarak değerlendirilebilmektedir (54).

2.4.6. Anastomoz Kaçaklarının Etyolojisi

Kolon ameliyatlarında en çok korkulan komplikasyon anastomoz kaçağıdır. Anastomozun iyileşmesini engelleyen pek çok etken belirtilmiştir. Bunları sistemik etkenler ve lokal etkenler olmak üzere iki başlık altında incelemek doğru olur (73).

a) Sistemik Etkenler

Öncelikle hastalarda ileri yaş veya habaset nedeniyle genellikle beslenme bozukluğu, elektrolit dengesizliği, anemi, hipovolemi, hipoproteinemi

gibi yara iyileşmesine engel olan etkenler mevcuttur. Özellikle acil girişimlerde peritonit, sepsis gibi genel durumu bozan patolojiler bu etkenlere ilave olur ve komplikasyon oranı artar (73).

b) Lokal Etkenler

Bu etkenler doğrudan bağırsak ile ilgilidir. Kolonun kollateral dolaşımı büyük arterler seviyesindedir. Bu yüzden büyük arterlerden birinde kan akımının yeterli olmaması kolaylıkla beslenme bozukluğuna neden olur (74). Kolon içeriğinin çok septik olmasıda önemli rol oynar. Özellikle kolon temizliğinin iyi yapılmamış olduğu olgularda kontaminasyon çok kolay olmaktadır (73). Anastomoz hattının beslenmesi, gerilimi, hematoma olması, dikiş materyalleri, cerrahi teknik, bağırsağın hazırlanma şekli ve bağırsaktaki primer patoloji anastomoz iyileşmesini etkileyen diğer lokal etkenlerdir (75). Tüm bu etkenlerin içinde en önemlisi cerrahi tekniktir. Kullanılan teknik bağırsak uçlarının tam adaptasyonunu sağlamalı, dikiş hattında gerilim ve beslenme bozukluğuna neden olmamalıdır (74)

2.4.7. Anastomoz Kaçaklarına Yaklaşım

Nedeni ne olursa olsun, bağırsak muhtevasının sızması bir dizi olayın başlamasına yol açar. Lokalize enfeksiyon, abse oluşumu, fistül gelişmesi vs. tedavinin planlanmasında fistül debisinin miktarı çok önemlidir. Buna göre 24 saatte:

- <200 ml olan fistüller düşük debili
- 200-500 ml olan fistüller orta debili
- >500 ml olan fistüller yüksek debili, olarak sınıflandırılmışlardır.

Kolon Anastomoz Kaçakları

Bu kaçakların oluşumunda anastomoz hattında gerginlik, yetersiz kanlanma, hastanın diabetik olması veya kortizon kullanmasıya da genel durumun bozuk olması gibi lokal ve sistemik faktörler rol oynar.

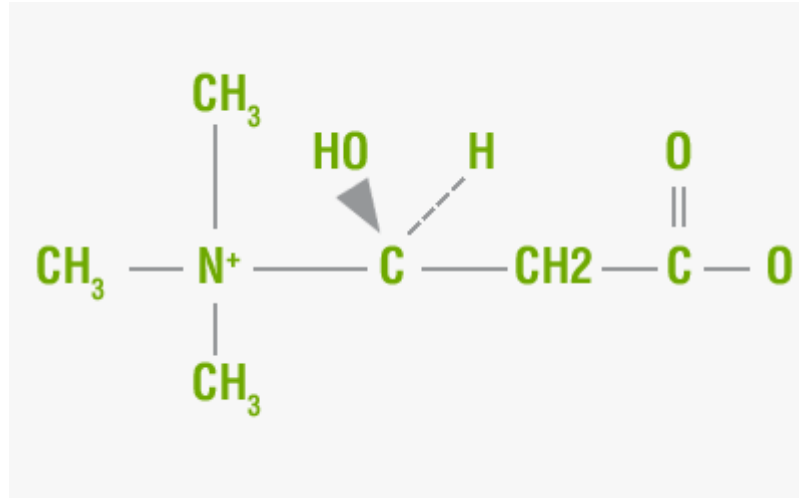
Anastomoz defekti küçükse perianastomotik enfeksiyon sınırlı kaldığından hastada ateş, lökositoz, karın ağrısı ve bulantı şeklinde klinik tablo

ortaya çıkar. Tanı için suda eriyen opak madde rektal yoldan verilerek tomografi eşliğinde kaçak saptanır. Bu tür hastalarda cerrahi işleme gerek kalmadan antibiyotik destek tedavisi ile bir hafta içinde düzelme sağlanır (76).

Kolon anastomozlarından olan kaçaklar aspirasyon, lavaj, drenaj ve kolonun eksteriorizasyonu ile tedavi edilir. Aşağı anterior rezeksiyondan sonra oluşan büyük kaçaklarda ise anastomoza en yakın yerden proksimal saptırıcı kolostomi yapılır. Anastomozun tam kat ayrıldığı durumlarda aynı şekilde drenaj ve sonrasında Hartmann prosedürü ile tedavi uygulanır (76).

2.5 L- KARNİTİN

Latince et anlamına gelen " Carnis" ismi verilen L-karnitin 1905 yılında kas dokusundan izole edilmiştir (77). 1927 yılında suda eriyen bir bileşik olan L-karnitinin kimyasal yapısı tanımlanmıştır (78).



Şekil 4: Karnitin molekülünün kimyasal yapısı

Yapı olarak koline benzeyen, 3 metilli bir amino asit olan L-karnitin (β -hidroksi- γ -trimetilamonyum butirik asit) küçük, suda eriyebilen vitamin-benzeri bir maddedir. Serbest uzun zincirli yağ asitlerinin açıl karnitine dönüşmesini sağlar, ayrıca hücre enerji üretimi için beta-oksidasyona uğrayacak olan uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine taşınmasında kofaktör rolü oynar. (79)

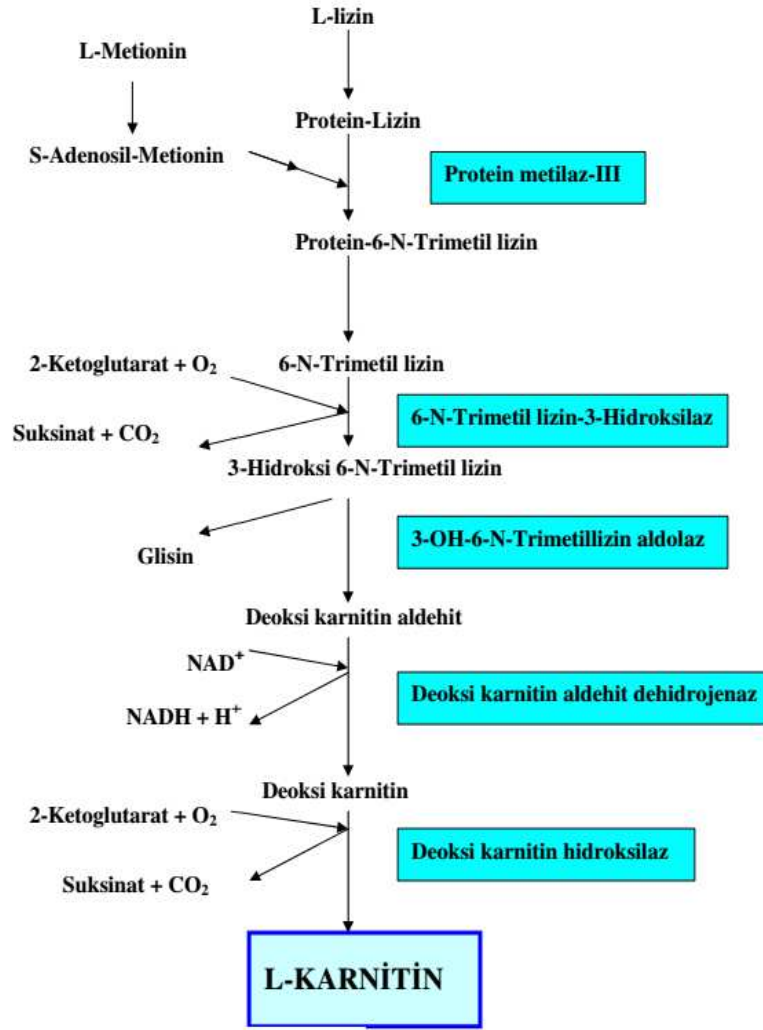
2.5.1 Karnitin Biyosentezi

Karnitinin %75'i diyet ile alınmaktadır. %25'i ise iskelet kası, kalp, beyin, karaciğer ve böbrek gibi organlarda esansiyel amino asitler olan lizin ve metioninden endojen olarak sentezlenebilmektedir. Karnitin sentezi yapılmayan organlar, ihtiyaçlarını kana verilen karnitinden karşılarlar (80). 70 kg'lık yetişkin bir insandaki toplam karnitin deposu 100 mmol kadar olup, bunun yaklaşık % 98'i kaslarda, geri kalan bölümü ise karaciğer ve böbreklerde bulunur (81).

Karnitin, doğada hayvansal gıdalarda bitkisel gıdalara oranla daha fazla bulunmaktadır. Etkisi itibariyle B grubu vitaminlerine benzeten L-karnitin, yağ metabolizması ve enerji üretimi açısından çok önemli bir maddedir (79).

Karnitin'in karaciğer ve böbrekteki sentezi için başlıca lizin ve metionin, kofaktör olarak da askorbik asit (vitamin C), nikotinic asit, vitamin B3, B6 ve B12, demir, magnezyum, metionin, betain ve α -ketoglutarat gerekmektedir. Sentez için öncelikle bir transferaz reaksiyonu ile lizine, metioninden metil grupları transfer edilerek 6-N-trimetil lizin'e dönüştürülür. Daha sonra bu molekül üzerinde hidroksilaz, dehidrojenaz ve aldolazenzimleri etki göstererek sonuçta karnitin oluşturulur. Sentez, hücrenin hem mitokondriyal, hem de sitozolik fraksiyonunda yürütülmektedir (79).

L-karnitin vücutta serbest ve esterleşmiş halde açıl gruplarıyla bulunur (82). Bunlar; a-LC ve p-LC'dir.



Şekil 5: L-Karnitin'in Biyosentezi (79)

2.5.2 L-Karnitin'in Biyokimyası ve Farmakokinetiği

Diyetle alınan karnitin, aktif transport ile duodenum ve jejunumdan emilir. Böbreklerde, glomerüler filtrata geçen bölümünün %90'ından fazlası tübüler reabsorpsiyona uğrar. Çok az bir bölümü feçes ile atılır (83).

Oral doz olarak alınınca biyoyararlanımı en düşük % 16, en çok ise % 87 arasındadır (84,85). İntravenöz yoldan uygulanan L-karnitin esas olarak renal yoldan atılır; metabolik bileşen, reversibl olarak L-karnitinin esterlerine dönüşümü dışında tamamen ihmal edilebilir düzeydedir. Buna karşılık oral uygulamayı takiben, L-karnitin bağırsak bakteri florası tarafından trimetilamin ve γ -butirotetain açığa çıkacak şekilde yıkıma uğratılır.

Sistemik dolaşıma hiçbir değişime uğramadan geçtiğinden ve ilaç miktarı yaklaşık % 10-20 civarında olduğundan, oral yoldan uygulanan bir L-karnitin dozunun yaklaşık % 80-90'ının eliminasyonundan bağırsak metabolizmasının sorumlu olduğu düşünülebilir. Sistemik döngüde, karnitin ekstraselüler volüm gibi merkez kompartmanlara dağılır. Karnitinin fizyolojik dağılım hacmi, kaslarda karnitinin depolanmasından dolayı yüksektir (86).

L- karnitin oral olarak 2 gr'dan fazla alınsa dahi bir yarar sağlamaz. Bunun nedeni karnitinin mukozal absorpsiyonunun 2 gr dozda doygunluğa ulaşmasıdır (87). Maksimum kan konsantrasyonu oral doz verildiğinde yaklaşık 3-5 saattir ve yavaş bir şekilde azalır. Yarılanma ömrü yaklaşık 15 saattir (84).

İnsan vücudu L-karnitin üretmektedir ancak üretilen miktar vücut gereksiniminin ancak %10 u kadardır. Vücudumuz ortalama 20-25 mg L-karnitin barındırır. Vücudun günlük L-karnitin ihtiyacı 200-500 mg arasındadır. Fiziksel aktivite ve stres gibi faktörler eklenince bu ihtiyaç günlük 1200 mg'a kadar çıkabilir.

2.5.3 L-Karnitin'in Fizyolojik Etkileri

Karnitin'in temel görevi, mitokondrial matrikse geçiş için, uzun zincirli serbest yağ asitlerinin açıl karnitine dönüşümünü sağlamaktır (88). Enerji oluşumu için keton metabolizmasında görev alır ve dallı-zincirli amino asitlerin (valin, lösin ve izolösin) enerjiye dönüşmesinde rol oynar (89).

L-karnitin ve türevlerinin ROM oluşumunu önleme, serbest radikalleri süpürme ve hücreleri peroksidatif stresten koruma etkileri olduğu da bilinmektedir (90,91,92).

Karnitinin, organizmadaki metabolik fonksiyonlar üzerine olan başlıca etkilerine baktığımızda:

1. Uzun zincirli yağ asitlerinin, β -oksidasyon yerleri olan, mitokondrial matrikse taşınmalarını sağlar. Kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin mitokondri içindeki oksidasyonları karnitinden bağımsız olarak da oluşabildiği halde,

uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ancak karnitin varlığında gerçekleşebilmektedir. Bunun nedeni mitokondrinin iç membranı uzun zincirli yağ asitlerine karşı geçirgen olmamasıdır. Bu bariyerden ancak karnitinle birleşerek geçebilirler. Karnitinin bu işlevi yerine getirmesinde en az onun kadar önemli bir diğer faktör de karnitin açıl transferazdır. Bu enzim farklı substratlara özgü olarak 3 farklı tipte karşımıza çıkmaktadır. Mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan bu enzimler, yağ asidinin KoA ile esterleşmesi yoluyla oluşan açıl KoA'daki açıl grubunun karnitine aktarılmasını sağlar ve açıl karnitin oluşur. Oluşan açıl karnitin, mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan karnitin açıl karnitin translokaz enzimi ile mitokondri iç membranından matrikse iletilir. Bu sırada karnitin ise yeniden mitokondri dışına taşınır (93).

2. Karnitin, benzer şekilde, peroksizomal yağ oksidasyonunda da rol oynamaktadır (93,94).

3. Normal şartlarda mitokondri içerisindeki total KoA miktarı sabit kalmalıdır. Serbest KoA, birçok enzimatik reaksiyonda gerekli bir maddedir. Karnitin, KoA-karnitin açıl transferaz enziminin etkisiyle mitokondrial açıl KoA miktarını azaltarak serbest KoA miktarını artmasına neden olur (açıl KoA + karnitin → açıl karnitin + KoA). Serbest KoA miktarının artması, α-ketoglutarat dehidrogenaz aktivitesini artırarak Krebs siklüsünü hızlandırır. Bu şekilde, mitokondrideki KoA/asetil KoA oranının korunması sağlanır (93,95).

4. Karnitin, açıl gruplarını temizleme sistemi olarak da görev yapmaktadır; bu yönüyle detoksifiye edici bir ajandır. Mitokondride biriktikleri takdirde birçok enzimi inhibe eden ve yıkıcı etkileri bulunan açıl gruplarının mitokondri dışına taşınmalarını sağlar. Uzun zincirli açiller düşük konsantrasyonlarda adenilat translokaz enzimini inhibe ederler; bu enzimin inhibisyonu durumunda ise adenosin trifosfat (ATP) 'ın mitokondri dışına taşınması durur. Daha yüksek miktarlarda ise deterjan etkilerinden dolayı intrasellüler membranlarda geri dönüşümsüz hasar oluştururlar. Karnitin, uzun zincirli açıl KoA miktarını azaltarak bu istenmeyen etkilerini engeller (93,95).

5. Karnitin, organizmaya güçlü toksik etkileri olan, endojen veya eksojen organik asitlerin konjugasyonunda da görev yapmaktadır. Örneğin, artan glutamin ve amonyağın beyindeki düzeylerini azaltarak amonyak toksisitesinden beyni koruma görevi de üstlenir (96,97).

6. Yağ asitleri dışında, dallı zincirli amino asitlerin (valin, lösin, izolösin) metabolizmasında da karnitinin yardımcı rolü vardır (85,86,87).

7. Ayrıca karnitin, akciğerlerin biyokimyasal ve morfolojik matürasyonunda da görev almaktadır (98).

8. İskemik dokularda karnitin rezervi hızla tükenir ve uzun zincirli yağ asitleri okside edilemez, trigliserid sentezi artar, bunun sonucunda da uzun zincirli açıl KoA ve uzun zincirli açıl karnitin esterleri birikir. Çeşitli deneysel iskemi modellerinde, karnitin ile mitokondrilerin metabolik hızı ve oksijen kullanımının arttığı gösterilmiştir (99,100). Doku karnitin seviyesinin normale yükseltilmesiyle uzun zincirli açıl KoA'dan açıl grupları ayrılarak intramitokondrial açıl KoA miktarı normale düşürülür ve yüksek açıl KoA seviyelerinin getirdiği olumsuz etkiler geri çevrilir. Ayrıca aerobik piruvat metabolizması uyarılarak piruvatın laktik aside dönüşmesi baskılanır; bu şekilde hücre içi laktik asit birikimi de önlenir (99,101).

9. Karnitinler, membran fosfolipid turnover'ında görev alırlar. Serbest radikal merkezli lipid peroksidasyonu, hücre membranı ve hücre hasarına neden olur; çünkü hücre membranı özellikle doymamış yağ asidi olan çok fazla lipid içerir. Serbest radikallere bağlı gastrik erozyon serbest radikal süpürücüler veya antioksidanlar tarafından önlenebilir (102,103,104).

Karnitin normal metabolizma sırasında üretilen serbest oksijen radikalleri tarafından perokside olan yağ asitlerini tersine çevirir (105). Reznick ve ark. (106) karnitinin, Fenton reaksiyonundaki hidroksil radikali üretimini suprese ettiğini göstermişlerdir.

Ayrıca L-karnitin ksantin oksidaz (XO) aktivitesini inhibe eder çünkü serbest radikal önleyici ve hücre membran stabilizatörü olarak rol oynar (105,106) Nitrik oksit sentetaz (NOS) aktivitesini de inhibe eder (107).

İskemi perfüzyonuna neden olan lipid peroksidasyonuna bağlı malondialdehit (MDA) yükselmesini önleyici etkisi vardır (108). Bunun yanında L-karnitin ve türevlerinin sıçanlarda, vasküler inflamasyon modellerinde, antiinflamatuvar etkisi (109) ve nöroprotektif etkisi olduğu kanıtlanmıştır (110).

Serbest radikallere karşı membran stabilizasyonu ile hücreleri hasardan korumakta ve mitokondrial hasarı önlemekte, böylece enerji üretimini artırıp, serbest radikallerin geçişini de azaltmaktadırlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı'nın onayı (2012/ 08-21) ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü'nün izni alınarak, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma sırasında, 1964 Helsinki Deklerasyonu'ndaki laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımına dair kurallar özenle uygulanmıştır. Denekler çalışma boyunca sabit oda ısısı ve nem ortamında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık periyotlar halinde, tabanı odun talaşı ile kaplanmış standart kafeslerde, her kafeste 5 denek olacak şekilde yaşatıldı. Deney süresince denekler standart pellet rat yemi ve su ile ad libitum beslendi.

3.1. Çalışma Yöntemi

Çalışmada ağırlıkları Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr. arasında değişen 40 adet Spraque-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar rastgele onarlı gruplar halinde 4 gruba ayrıldı.

Grup 1: Laparotomi + Kolon anastomozu + 0,9% İzotonik NaCl,

Grup 2: Laparotomi + Kolon anastomozu + 100 mg/kg/gün intraperitoneal L-Karnitin,

Grup 3: Çekal Bağlama ve Delme (ÇBD) + Kolon anastomozu + 0,9% İzotonik NaCl,

Grup 4: Çekal Bağlama ve Delme (ÇBD) + Kolon anastomozu + 100 mg/kg/gün intraperitoneal L-Karnitin

Grup 1 ve 2'de çekal bağlama ve delme (ÇBD) yapılmadan laparotomi yapıldı. 24 saat sonra relaparotomi yapılarak sol kolonda peritoneal refleksiyonun 3 cm proksimalindeki kolon segmentinde tam kat kesiyi takiben uç-uca tek kat üzerinden kolo-kolonik anastomoz yapıldı. Grup 1'deki ratlara 15 mL/kg intraperitoneal 0,9 % izotonik NaCl, Grup 2'deki ratlara 100 mg/kg

intraperitoneal L-Karnitin postoperatif 5 gün boyunca uygulandı. Postoperatif 5. ratlar sakrifiye edilerek elde edilen kolon segmentinde önce anastomoz patlama basıncı ölçümü testi yapıldı. Daha sonra dokular hidroksprolin düzeyi ölçülmesi için biyokimya laboratuvarına, histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına teslim edildi.

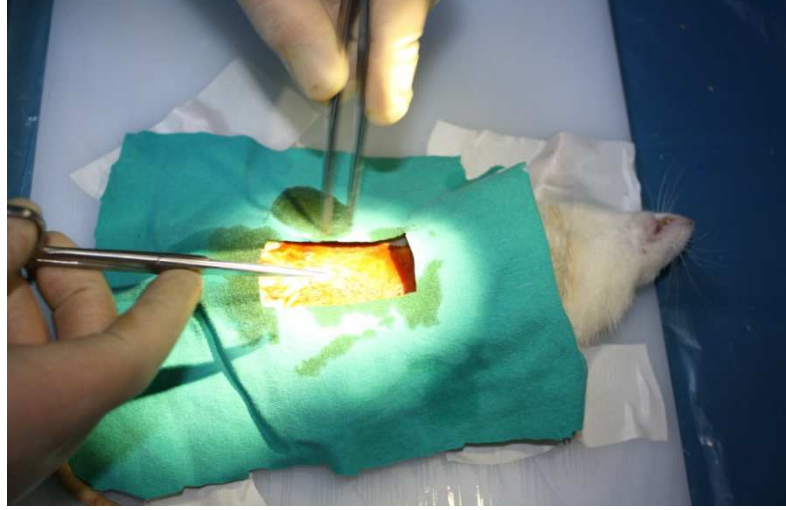
Grup 3 ve 4'de yapılan laparatomide çekal bağlama ve delme (ÇBD) işlemi ile intraperitoneal sepsis oluşturuldu. 24 saat sonra relaparotomi yapılarak sol kolonda peritoneal refleksiyonun 3 cm proksimalindeki kolon segmentinde tam kat kesiyi takiben uç-uca tek kat üzerinden kolo-kolonik anastomoz yapıldı. Grup 3'deki ratlara 15 mL/kg intraperitoneal 0,9 % izotonik NaCl, Grup 4'deki ratlara 100 mg/kg intraperitoneal L-Karnitin postoperatif 5 gün boyunca uygulandı. Postoperatif 5. ratlar sakrifiye edilerek elde edilen kolon segmentinde önce anastomoz patlama basıncı ölçümü testi yapıldı. Daha sonra dokular hidroksprolin düzeyi ölçülmesi için biyokimya laboratuvarına, histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına teslim edildi.

Tüm gruptaki deneklerden elde edilen piyesler Ehrlich-Hunt modeline göre histopatolojik olarak değerlendirildi.

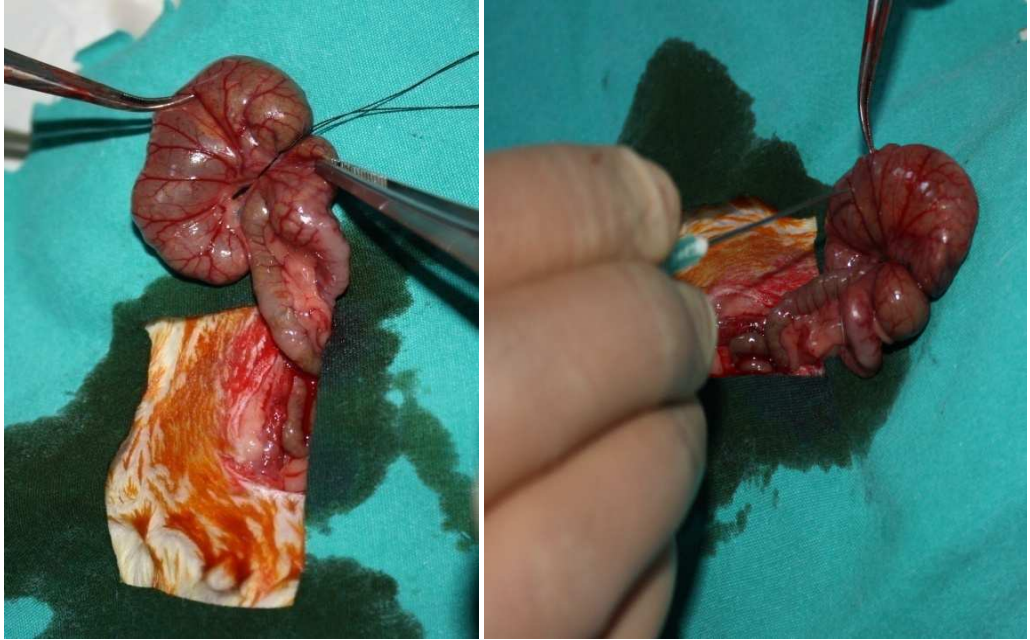
Denek takip formlarıyla toplanan veriler IBM SPSS 20 programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve örneklem sayısı göz önüne alınarak analitik yöntemlerle (Shapiro-Wilk testi) incelendi. Bütün değişkenlerin dağılımı normal dağılıma uymadığından gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama \pm standart sapma ve ortanca (çeyreklikler) verildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İkili karşılaştırmalar One-Way Anova testi kullanılarak yapıldı. Homojen dağılım gösteren patlama basıncı ve histopatolojik değerlendirme sonuçları Tukey düzeltilmesi, homojen dağılım göstermeyen doku hidroksprolin düzeyleri Welch ve Brown-Forsythe testlerine bakıldıktan sonra Tamhane düzeltilmesi kullanılarak değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.2. Deney Protokolü

Tüm gruplardaki ratlara intramusküler olarak 50 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar® flakon, 50 mg/ml, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 10 mg/kg Ksilazin HCl (Rompun® %2 flakon, 20mg/ml, Bayer Ag, Leverkusen, Germany) ile anestezi uygulandı.



Şekil 6: Operasyon sahasının traş ve povidon iyotla dezenfeksiyonu sonrası doku makasıyla yapılan orta hat insizyonu



Şekil 7 ve 8: Çekal Bağlama ve Delme

Anesteziyi takiben ratlar sırt üstü yatırılarak karın cildi traş edildi. Povidon iyot ile operasyon sahasında antisepsi sağlandı. Doku makası ile yapılan orta hat insizyonu ile katlar geçilerek batına girildi. Grup 3 ve 4'te çekum izole edildi ve 3/0 ipek ile intestinal pasaj korunacak şekilde toplam kolon uzunluğunun %20 sine denk gelecek mesafeden bağlandı. Çekumun antimezenterik tarafı 20 Gauge iğne yardımıyla 3 kez delindi. Deliklerin açık olduğundan emin olmak için çekum yavaş ve nazikçe sıkıldı.

Bağırsaklar ve bağlanmış çekum abdominal kaviteye tekrar yerleştirildi. Keskin iğneli 4/0 ipeklerle fasya ve cilt ayrı ayrı suture edilerek batın kapatıldı. Resüsitasyon için 0,9 % İzotonik NaCl solüsyonu (4 ml/100 gr vücut ağırlığı) subkutan olarak verildi. Grup 1 ve 2'de çekal bağlama ve delme (ÇBD) yapılmadan laparotomi uygulandı. İşlem sonrası ratlara antibiyotik ve ağrı kesici verilmedi.

Operasyondan 24 saat sonra Sodyum Ampisilin + Sulbaktam (Combicid, Bilim İlaç, İstanbul, Türkiye) 50 mg/kg dozunda sistemik olarak enjekte edilmesini takiben genel anestezi ile relaparotomi yapıldı. Ampisilin uygulaması, Pengfei ve ark.'nın (111) yaptığı çalışma model alınarak, cerrahların abdominal sepsis saptadıklarında, terapotik antibiotik uygulamasıyla benzerlik sağlanması amaçlanmıştır.

Ratlardan intraabdominal sepsis varlığını kanıtlamak için steril bir eküvyon ile peritoneal sıvıdan örnek alındı. Daha sonra 40 mL sıcak 0,9 % İzotonik NaCl ile peritoneal lavaj yapıldı. Takiben sol kolonda peritoneal refleksiyonun 3 cm proksimalindeki kolon segmentinde tam kat kesi meydana getirildi.



Şekil 9: Proksimal kolonda tam kat kesi



Şekil 10: Tamamlanmış kolon anastomozu

Sonrasında distal ve proksimal uç yuvarlak iğneli 4/0 prolene kullanılarak Gambee suturelerle uç-uca tek kat üzerinden anastomoz edildi. Bağırsaklar abdominal kaviteye tekrar yerleştirildi. Keskin iğneli 4/0 ipeklerle fasya ve cilt ayrı ayrı suture edilerek batın kapatıldı.



Şekil 11: İntraperitoneal L-Karnitin uygulanması

Grup 1 ve 3'teki ratlara 15 mL/kg intraperitoneal 0,9 % izotonik NaCl, Grup 2 ve 4'teki ratlara 100 mg/kg intraperitoneal L-Karnitin (Carnitene® 1 gr tablet, Santa Farma, İstanbul, Türkiye) uygulandı. İlk dozdan 24 saat sonra postoperatif 5 gün boyunca Grup 1 ve 3'teki ratlara 15 mL/kg intraperitoneal 0,9 % izotonik NaCl, Grup 2 ve 4'teki ratlara 100 mg/kg intraperitoneal karnitin verildi. Postoperatif 5. günde tüm gruptaki ratlar yüksek doz anestezi ile sakrifiye edilerek relaparotomi yapıldı. İntraabdominal adezyon dereceleri bakıldı. Önceki operasyonda anastomoz yapılan kolon segmenti, anastomoz hattının proksimal ve distalinde 2 cm sağlıklı kolon dokusunda dahil edilerek rezeke edildi.

Gruplardan elde edilen kolon segmentinde önce anastomoz patlama basıncı ölçümü testi yapıldı. Daha sonra her iki parça da anastomoz hattını içerecek şekilde kolon segmenti ikiye bölündü. İlk parça %10 formaldehit solüsyonu içeren eppendorf tüpüne konularak +4°C'de, ikinci parça ise 0.9% İzotonik NaCl içeren eppendorf tüpüne konularak -80°C'de saklandı.

3.3. Mikrobiyoloji

İntraabdominal sepsis varlığını kanıtlamak için steril eküvyonla karın içi sıvı örneği alındı. Alınan örneğin 5 ml'lik BHİB (Beyin kalp İnfüzyon Buyyonu)

ekimi yapıldı. 24 saat 37 °C'de enkübe edildi. Daha sonra %5 koyun kanlı agara ve EMB agara pasaj yapıldı. Tekrar 24 saat 37 °C'de enkübe edildi. Üreyen mikroorganizmalar standart mikrobiyolojik yöntemler ve gram boyama ile tanımlandı. Tanımlanan mikroorganizmalar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Intrabdominal bölgeden elde edilen kültürlerde sıklıkla gram negatif basil (% 85) üremesi ağırlıklı olmakla beraber deneklerde sıklıkla mix organizma üremesi saptandı.

Tablo 4: Çekal bağlama ve delme yapılan gruplarda kültürde üreyen mikroorganizmalar

Grup 3	Mikroorganizma	Grup 4	Mikroorganizma
1	Gram (-) basil, E. coli Gram (+) kok, Katalaz (-)	1	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.
2	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.	2	Gram (-) basil, E. coli Gram (+) kok, Katalaz (-)
3	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.	3	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.
4	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.	4	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.
5	Gram (-) basil, E. coli Gram (+) kok, Katalaz (-)	5	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.
6	Gram (-) basil, E. coli Gram (+) kok, Katalaz (-)	6	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.
7	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.	7	Gram (-) basil, E. coli Gram (+) kok, Katalaz (-)
8	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.	8	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.
9	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.	9	Gram (-) basil, E. coli Gram (+) kok, Katalaz (-)
10	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.	10	Gram (-) basil, E. coli Gram (-) basil, Proteus spp.

3.4. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü

Rezeke edilen tüm bağırsak segmentlerinin proksimal ve distal ucu lümen içine serum seti sokularak 3/0 ipekle sıkıca bağlandı. Proksimal uçtaki serum seti infüzyon pompasına, distal uçtaki serum seti basınç ölçümü için monitöre bağlanarak intaluminal basıncın milimetre civa (mmHg) olarak görüntülenebilmesi için gerekli düzenek sağlandı. (Şekil 12)



Şekil 12: Patlama basıncı ölçüm düzenneği

Anastomoz hattı içi su dolu kap içine sokularak lümenine 4 ml/dk hızda devamlı hava verildi. Anastomoz hattından ilk hava çıkışı anastomoz patlama basıncı olarak kaydedildi.

Elde edilen veriler One Way Anova testiyle analiz edilerek istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir fark olup olmadığı ortaya kondu.

3.5. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik incelemeler, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Bölümünde gerçekleştirildi. Fikse edilmiş dokular (%10 formalinde) rutin doku takibine alındı. Parafine gömülen dokulardan elde edilen 3 µm kalınlığındaki kesitler Hematoksilen+Eosin boyası

ile boyandı. Tüm örnekler tek patolog tarafından gruplar bilinmeden ışık mikroskopunda (Carl Zeiss Axioscope fotomikroskop) değerlendirildi. Bu ışık mikroskopuna bağlı sistemden fotoğraflar çekildi (Carl Zeiss AxioCam ICc3 3.3 Mp digital kamera ve Carl Zeiss Axiovision software).

Anastomoz hattının histopatolojik evrelendirilmesi Ehrlich-Hunt Modeli'ne göre yapıldı (112,113). Bu modelde değerlendirme kriterleri inflamatuvar hücre, fibroblast, neovaskülarizasyon ve kollojen miktarıdır.

Tablo 5: Ehrlich Hunt Modeli

EVRE	İnflamatuvar hücre / Fibroblast / Neovaskülarizasyon / Kollojen
1	Az miktarda ama dağınık olarak var
2	Az miktarda ve her alanda var
3	Çok miktarda ama dağınık olarak var
4	Çok miktarda ve her alanda var

Elde edilen veriler One Way Anova testiyle analiz edilerek istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir fark olup olmadığı ortaya kondu.

3.6. Doku Hidroksiprolin Düzeyi Tayini

Doku Hidroksiprolin düzeyleri BioVision Hydroxyproline Assay Kit (Cat. No; K555-100, Milpitas, CA, USA) marka ticari kit kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Alınan bağırsak dokuları analizler yapılana kadar -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Laboratuvar ortamında anastomoz hattını içeren doku örnekleri homojenizatör ile (Wiggen Hauser, D-130, Germany), her 10 mg doku için 100 µl distile su kullanılarak homojenize edildi. Elde edilen 100 µl homojenata 100 µl 12N HCl eklendi ve 120°C de 3 saat boyunca inkübe edildi. Hidrolize numunelerden 10 µl alındı ve 96 kuyucuklu düz tabanlı mikropalakaya aktarılarak kurumaya bırakıldı. Kuruyan her bir örneğe 100 µl Kloramin T içeren oksidasyon tamponu ilave edilerek oda sıcaklığında 5 dakika boyunca inkübe

edildi. Sonra her bir kuyucuğa/örneğe 100µl dimetilaminobenzaldehid (DMAB) eklenerek 90 dakika 60°C'de etüvde inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası örnekler soğutuldu ve otomatik bir mikropilaka okuyucusu (Tecan, Infinite 200 PRO, Tecan Group Ltd, Mannedorf, Switzerland) kullanılarak 560 nm dalga boyunda absorbanları ölçüldü. Analiz sonunda Hidroksiprolin düzeyleri mikrogram/gram (mcg/gram) olarak belirlendi.

Elde edilen değerler One Way Anova testi ile analiz edilerek istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir fark olup olmadığı ölçüldü.

4. BULGULAR

Gerek operasyon aşamasında, gerekse piyesler alınana kadar geçen sürede ölen hayvan olmamıştır.

4.1 Patlama Basıncı

Patlama basıncı ölçümü sırasında tüm gruplardaki deneklerin anastomozları patlamış olup elde edilen patlama basıncı değerleri Tablo 6 ve bunların One Way Anova testi ile istatistiksel analiz sonuçları Tablo 7'da gösterilmiştir.

Gruplardaki değerlere bakıldığında Grup 1'in ortalaması $233 \pm 9,695$ mmHg, Grup 2'in $263,80 \pm 15,252$ mmHg, Grup 3'ün $200,30 \pm 9,967$ mmHg ve Grup 4'ün de $236,20 \pm 12,182$ mmHg olarak bulunmuştur (Tablo 6)

Tablo 7: Patlama basıncı değerlerinin istatistiksel analiz sonuçları (mmHg).

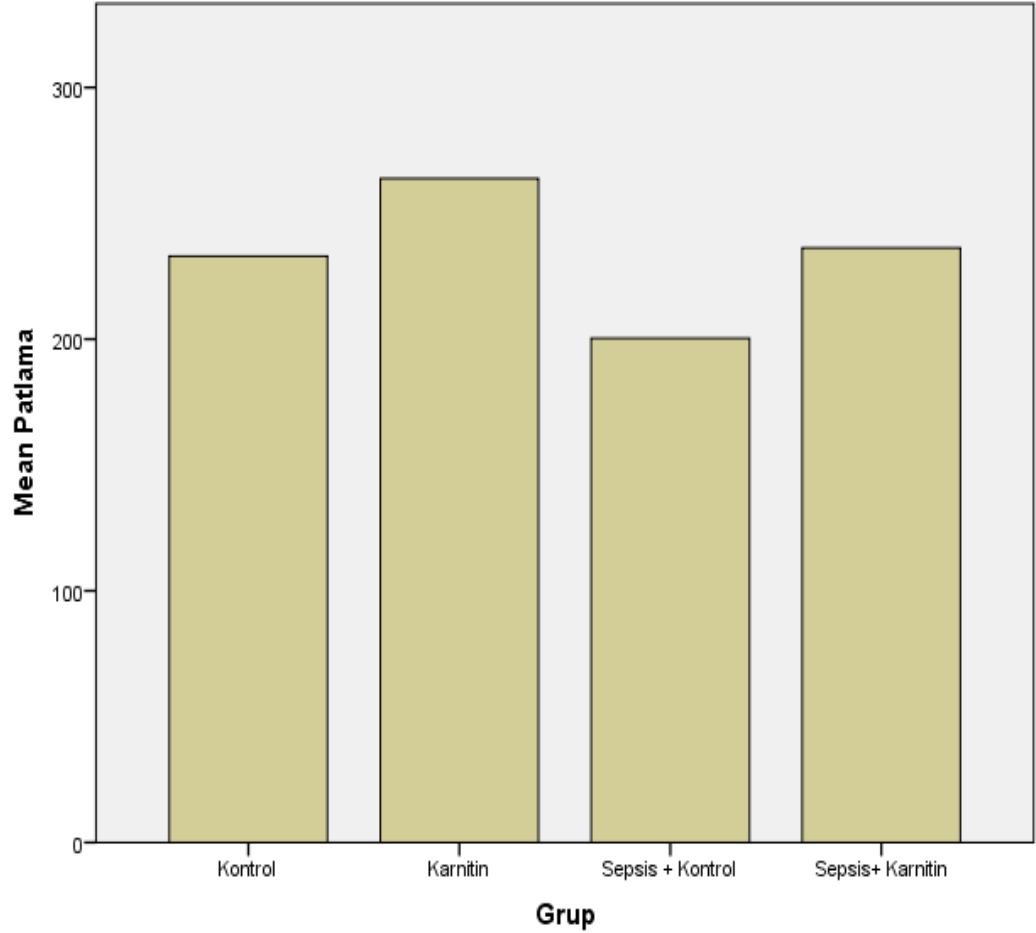
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Tüm Denekler
Patlama Basıncı	n	10	10	10	10	40
	Ortalama	233,00	263,80	200,30	236,20	233,33
	Ortanca	231,00	263,00	197,50	239,00	236,50
	Standart sapma	9,695	15,252	9,967	12,182	25,544
	Minimum	219	240	188	210	188
	Maksimum	249	285	218	250	285
	Range	30	45	30	40	97

Tablo 8: Patlama basıncı değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması ve p değerleri

Grupların Karşılaştırılması	Grup1/ Grup 2	Grup1/ Grup 3	Grup1/ Grup 4	Grup2/ Grup 3	Grup2/ Grup 4	Grup3/ Grup 4
Patlama basıncı	,000	,000	,932	,000	,000	,000

Anastomoz sonrası intraperitoneal karnitin tedavisi uygulanan deneklerde anastomoz patlama basıncı ortalama değeri hem temiz batında hem

de peritonit varlığında, kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Çekal bağlama ve delme yapılmayan Grup 1 ve 2 arasında, çekal bağlama ve delme yapılarak peritonit oluşturulan Grup 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 1 ve 4 arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).



Şekil 13: Grupların patlama basıncı değerlerinin ortalamasının dağılım grafiği

4.2 Histopatolojik Değerlendirme

Grupların histopatolojik evrelendirmeye göre değerleri Tablo 9 ve bunların One Way Anova testi ile istatistiksel analiz sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Deneklerin Ehrlich-Hunt modeline göre histopatolojik evrelendirme sonuçlarına bakıldığında Grup 1'in ortalaması $13,30 \pm 0,823$, Grup 2'in

ortalaması 14,5 ±0,707, Grup.3'ün ortalaması 9,50 ±0,707 ve Grup 4'ün ortalaması 10,80 ±0,789 olarak bulunmuştur (Tablo 10)

Tablo 10: Histopatolojik değerlendirilmenin istatistiksel analiz sonuçları.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Tüm Denekler
Histopatolojik Evrelendirme	n	10	10	10	10	40
	Ortalama	13,30	14,50	9,50	10,80	12,03
	Ortanca	13,50	15,00	10,00	11,00	12,00
	Standart sapma	0,823	0,707	0,707	0,789	2,130
	Minimum	12	13	8	10	8
	Maksimum	14	15	10	12	15
	Range	2	2	2	2	7

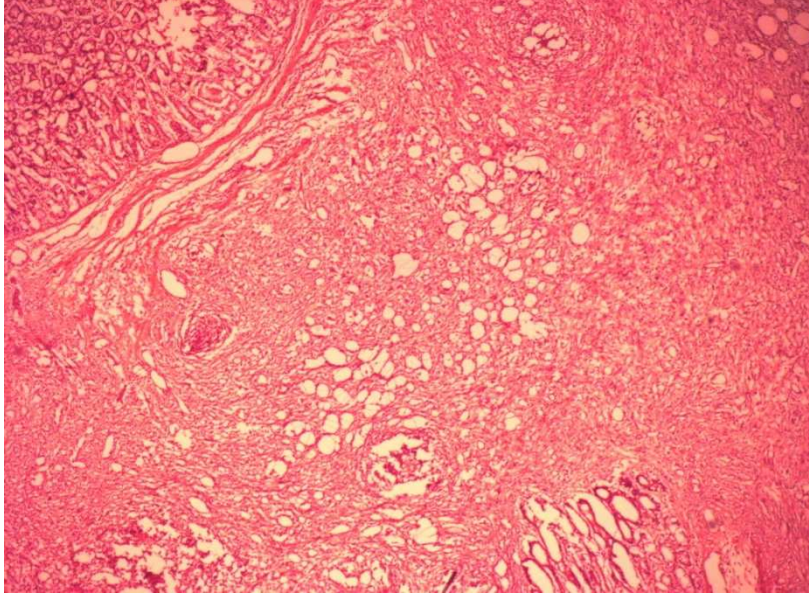
Tablo 11: Histopatolojik evrelendirme sonuçlarına göre grupların ikili karşılaştırılması ve p değerleri

Grupların Karşılaştırılması	Grup1/ Grup 2	Grup1/ Grup 3	Grup1/ Grup 4	Grup2/ Grup 3	Grup2/ Grup 4	Grup3/ Grup 4
Histopatolojik Evrelendirme	,006	,000	,000	,000	,000	,003

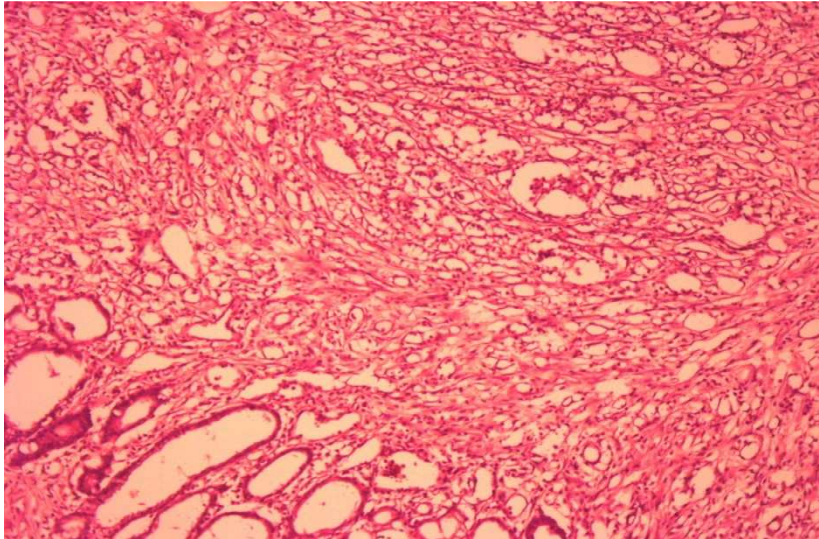
Anastomoz hattında yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla Ehrlich-Hunt modeline göre yapılan histopatolojik evrelendirmeye göre çekal bağlama ve delme yapılarak peritonit oluşturulan Grup 3 ve Grup 4'de ölçülen tüm parametreler (fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, neovaskülarizasyon, kollajen) orta derecelerde iken, çekal bağlama ve delme yapılmayan Grup 1 ve Grup 2'de yüksek derecelerde görülmektedir (Tablo 8). Histopatolojik incelemeye örnek mikroskopik görüntüler Şekil 14,15 ve 16'da gösterilmiştir.

Anastomoz sonrası intraperitoneal karnitin tedavisi uygulanan deneklerde histopatolojik verilerin ortalama değeri hem temiz batında hem de

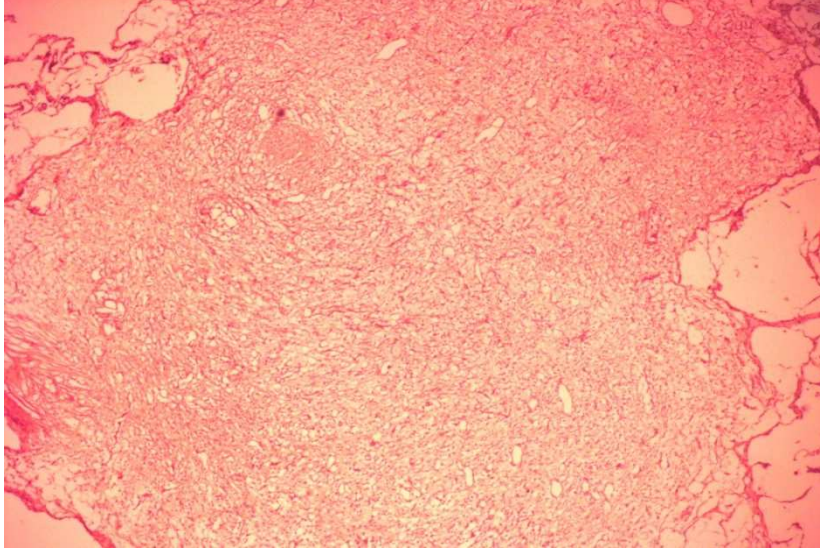
peritonit varlığında, kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Çekal bağlama ve delme yapılmayan Grup 1 ve 2 arasında, çekal bağlama ve delme yapılarak peritonit oluşturulan Grup 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).



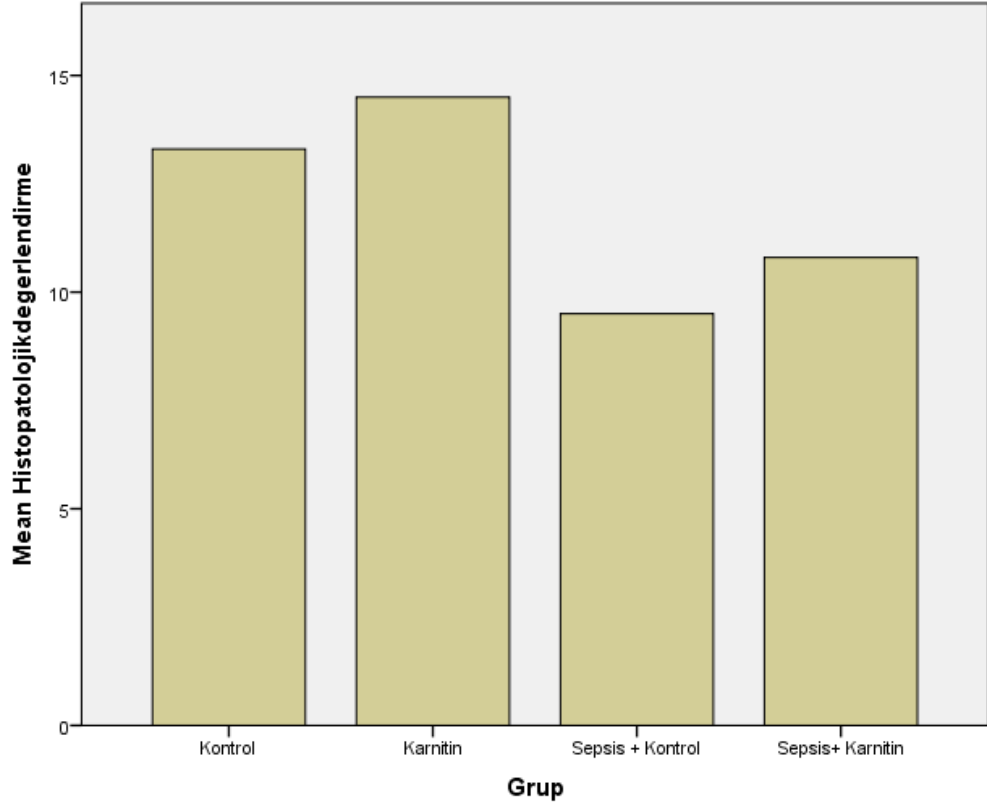
Şekil 14: Grup 1'de fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (H&Ex40).



Şekil 15: Grup 2'de fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (H&Ex40).



Şekil 16: Grup 4'de fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (H&E x40).



Şekil 17: Grupların histopatolojik evrelendirme toplam değerlerinin ortalamasının dağılım grafiği

4.3 Hidroksiprolin Düzeyi

Gruplardan elde edilen doku hidroksiprolin değerleri Tablo 12 ve bunların One Way Anova testi ile istatistiksel analiz sonuçları Tablo 13'de gösterilmiştir.

Araştırmaya alınan deneklerin hidroksiprolin düzeylerine bakıldığında Grup 1'in ortalaması 5,593 ±3,6009, Grup 2'in ortalaması 4,73 ±2,5489, Grup 3'ün ortalaması 2,046 ±1,1411ve Grup 4'ün ortalaması 9,108 ±7,4122 olarak bulunmuştur (Tablo 13)

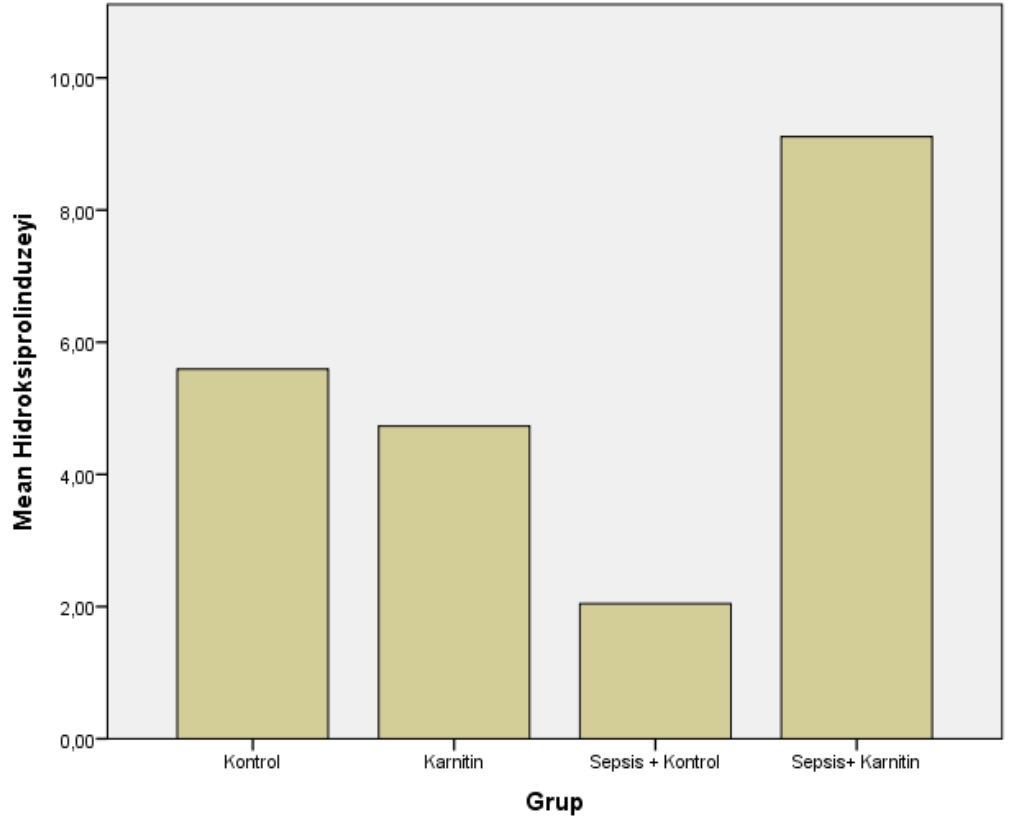
Anastomoz sonrası intraperitoneal karnitin tedavisi uygulanan deneklerde doku hidroksiprolin düzeyi ortalama değeri peritonit varlığında, kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Tüm gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ortalama değerler arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 13: Hidroksiprolin düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları (mcg/gram).

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Tüm Denekler
Hidroksiprolin Düzeyi	n	10	10	10	10	40
	Ortalama	5,5930	4,7300	2,0460	9,1080	5,3693
	Ortanca	5,0750	4,9250	2,1250	6,8450	4,1200
	Standart sapma	3,6009	2,5489	1,1411	7,4122	4,8994
	Minimum	0,90	0,77	0,63	0,92	0,63
	Maksimum	12,97	8,65	3,82	20,93	20,93
	Range	12,07	7,88	3,19	20,01	20,30

Tablo 14:Hidroksiprolin değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması ve p değerleri

Grupların Karşılaştırılması	Grup1/ Grup 2	Grup1/ Grup 3	Grup1/ Grup 4	Grup2/ Grup 3	Grup2/ Grup 4	Grup3/ Grup 4
Hidroksiprolin Düzeyi	0,991	0,076	0,739	0,058	0,485	0,85



Şekil 18: Grupların hidroksiprolin değerlerinin ortalamasının dağılım grafiği

5. TARTIŞMA

Kolorektal cerrahide sıklıkla uygulanan anastomozlarda, çeşitli komplikasyonlar görülebilmekte olup, bunlardan anastomoz kaçağı en yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (1,4). Geniş vaka serileriyle yapılan çalışmalarda, anastomoz kaçağı görülme oranı değişmekle birlikte, gastrointestinal sistemde en sık kolon anastomoz kaçaklarına rastlanmaktadır (2). Kolon anastomoz kaçaklarında, lümendeki mikroorganizma yükü ve vasküler beslenmenin daha zayıf olması etyolojide sık sorgulanan nedenler arasındadır. (114,115). Literatürde, kolon anastomozlarındaki kaçak oranının özellikle distal anastomozlarda %10'ların üzerine kadar çıkabildiği belirtilmektedir (3).

İntraperitoneal sepsis gibi risk faktörlerinin varlığında, komplikasyon görülme oranı artmakta ve bu sebepten dolayı primer anastomoz yerine çok basamaklı prosedürler tercih edilebilmektedir. (1,4,5) Çalışmamızda, deneysel sepsis modeli oluşturarak, cerrahları kolon cerrahisinde primer anastomoz yapmaktan alıkoyan abdominal sepsis varlığında, lipid-enerji metabolizması ve oluşan serbest oksijen radikallerini azaltan L-Karnitin'in etkisini incelemeyi amaçladık. Bununla ilgili yapılan literatür taramasında (Pubmed, Cochrane, EBSCO, Thomson Reuters), günümüzde birçok olumlu etkisi deneysel olarak gösterilmiş ve klinikte aktif olarak kullanılan L-Karnitin'in, cerrahların sık karşılaştığı abdominal sepsis modelini taklit ederek yapılan kolon anastomozlarındaki etkinliği fiziksel, histopatolojik, biyokimyasal olarak değerlendirildi. L-karnitin uygulandığı grupta deneklerde anastomoz patlama basıncı ve histopatolojik sonuçları hem enfekte olmayan batında, hem de peritonit varlığında, kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, hidroskiprolin düzeyide daha yüksek saptanmış olmakla beraber bu parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Günümüzde kolorektal cerrahide daha öncede bahsedildiği gibi basamaklı operasyonlar ve saptırıcı ostomiler sıklıkla uygulanmaktadır. Lakin

açılan ostomilerde gelişebilecek komplikasyonlar (parastomal herniasyon, nekroz, kanama, vs) literatürde son derece iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Bir başka bakış açısıyla; açılan ostomilerin hastalarda postoperatif dönemde yaşam kalitesine ciddi negatif etkisi olduğu, kapatılacak ostomilerin ise ikincil bir ameliyata ihtiyaç duyması, kapatılan ostomilerde de gelişebilecek komplikasyonlar ve zaman, kolorektal cerrahide enfekte batında kolon anatomozu yapılmasına ve bunun kaçak riskini azaltıcı önlemler ve farmakolojik ajanların araştırılmasına neden olmuştur. Deneysel sepsis modelleri lipopolisakkarid verilerek, canlı bakteri uygulamasıyla veya çekal bağlama ve delme metodu ile oluşturulabilmektedir (116). Bu konuda yapılan çalışmalara örnek olarak Ozen ve ark. (117) melatonin'in ratlardaki peritonit modelinde yapılan kolon anastomozundaki olumlu etkilerini, Teke ve ark. (118), Pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC)'ın ratlardaki peritonit modelinde yapılan kolon anastomozundaki pozitif etkinliğini, bizim çalışmamızda uyguladığımız yöntemle incelemiştir.

Çalışmamızda, klinikteki septik şok tablosuna benzer polimikrobiyal sepsis oluşturan ve kolay uygulanabilir bir model olan çekal bağlama ve delme metodunu kullandık (116,117). Polimikrobiyal sepsis ve bakteriyemi ile ilgili olarak çekal bağlama ve delme metodu ilk defa 1978 yılında tanımlanmıştır. Abdominal sepsis modeli oluşturmak için literatüre girmiş birçok çalışmada sıklıkla kullanılmaktadır (117). Uygulaması kolay ve sepsisin şiddetine bağlı gelişebilecek mortaliteyi dahi taklit edebilecek, çok çeşitli mikroorganizmaların (polimikrobiyal) gözlendiği ve klinikteki septik şok tablosuna benzer bir model oluşturması (Perfore apandisit, divertikülit, kolon perforasyonu gibi) bu yöntemin avantajları olup, günümüzde araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir methodur. (116). Dezavantajları ise farklı deney gruplarının sonuçları arasında değişkenlik gözlenebilmesidir. Bu değişkenlik çekumun bağlanma yeri, delme sayısı, kullanılan iğnenin çapı, delme sonrası çekumdan feçes çıkışının hızlandırılması, deneğin açlık durumu, ileus gelişmesi, resüsitasyon sıvısı verilir verilmemesi ile meydana gelmektedir (116).

Çalışmamızda tüm gruplarda, denekler arasında fark olmaması için operasyon öncesi oral alımı kapatmadık. Uygulanan prosedürde, çekumu 3/0

ipek ile intestinal pasaj korunacak şekilde toplam kolon uzunluğunun %20 sine denk gelecek mesafeden bağladık. Operasyon sonrası tüm deneklere resüsitasyon sıvısı uyguladık. Çekal bağlama ve delme işleminden 24 saat sonra yapılan relaparotomi ile alınan peritoneal sıvı kültürlerinde, tüm deneklerde üreme saptanmış, abdominal sepsis varlığı mikrobiyolojik incelemeler sonucu tesbit edilmiştir.

Suda eriyen bir bileşik olan L- karnitin; serbest uzun zincirli yağ asitlerinin açıl karnitine dönüşmesini sağlar, ayrıca hücre enerji üretimi için beta-oksidasyona uğrayacak olan uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine taşınmasında kofaktör rolü oynar (79). L-karnitin ve esterlerinin reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyip hücreleri oksidatif stresten koruyarak antioksidatif ve serbest radikal oluşumunu azaltan etki gösterdiği literatürde birçok çalışma ile ortaya konmuştur (90). Sistemik ve lokal karnitin uygulamasının; yanık sonrası yapılan dorsal cilt flebinin canlılığının sağlanmasında (22), iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası renal fonksiyonların düzeltilmesinde (23) akut miyokard enfarktüsü (120, 121), adriamisin (105) ve doksorubisin (91) nedenli kardiyomiyopati tedavisinde kullanımı ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Akkus ve ark.'nın (122), immün suprese ratlarda yaptıkları çalışmada L- karnitin yara gerilme kuvvetini arttırdığını göstermişlerdir. Çalışmamızda, farmokinetik ve farmakodinamik etkinliğinin en yüksek seviyede saptandığı 5 gün 100 mg/kg/gün sistemik (intraperitoneal) L- Karnitin dozu tercih edilmiştir. Karsidag ve ark. (123) yaptıkları çalışmada a-LC'in siyatik sinir yaralanmalarında kullanımının olumlu etkilerini bildirmişlerdir.

İntraabdominal sepsis; kolon anastomozu iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (124). Bunun nedenini açıklayabilmek için çeşitli mekanizmalar ortaya atılmıştır. Yapılan araştırmalarda, intraabdominal sepsisin sıklıkla bağırsak duvarında kollajen yıkımının arttığını, ancak yeni kollajen yapımının etkilemediği göstermektedir (125,126). Buna bağlı olarak septik koşullarda kollajen metabolizmasının yıkım yönünde değiştiğini ve bu koşullarda yapılan anastomozun olumsuz yönde etkilendiğini, bunun sonucu olarak kaçak riskinin arttığı ileri sürülmektedir (125,126). Kolondaki bakterilerce salgılanan kollajenolitik enzimler de kollajen yıkımını arttırmaktadır (127). Buna ek olarak

sistemik inflamatuvar yanıtta kaynaklanan nötrofil, serin proteaz ve serbest oksijen radikalleri de anastomoz iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir (128).

Madden ve ark. (129), yara iyileşmesinde kollajenin rolünü açıklamak için sadece ne kadar kollajenin mevcut olduğunu saptamanın yeterli olmayacağını, kollajenin sentez ve lizis oranlarının beraber değerlendirilmesinin gerektiğini bildirmişlerdir. Bu amaçla ratlarda yaptıkları çalışmada, iyileşen yaraya belli bir zaman aralığında işaretli prolin uygulayarak, yaradaki işaretli prolin içeren hidroksiprolin miktarını ölçerek kollajen sentez ve depozisyonunun belirlenebileceğini ifade etmişlerdir. Bizde çalışmamızda sensitivitesi yüksek olan spektrofotometrik yöntemle, yara iyileşmesini biyokimyasal olarak gösteren doku hidroksiprolin düzeylerini değerlendirdik. Çalışmamızda; L-Karnitinin patlama basıncında ve histopatolojik değerlendirmesinde elde edilen istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar, hidroksiprolin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayarak artışa neden olmuştur. Bu etkinin abdominal sepsisteki lipid peroksidasyonunun karnitin tarafından nötralize edilerek kollejeni parçalayan enzimleri inaktive edici etkisine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. İmmünohistokimyasal çalışmalarla bu etki mekanizmasının daha iyi bir şekilde açıklanabileceği kanaatindeyiz.

Patlama basıncı ölçümlerinde anastomoz yapıldıktan sonraki 3. günden itibaren uygulanacak olan kuvvetin giderek arttığını ve 7-10. günlerde maksimuma ulaştığını, aynı zamanda ilk 3 günde hidroksiprolin konsantrasyonunun anastomoz bölgesinde %40 azaldığını ve yaklaşık 5. günden itibaren normale yaklaştığını, 10-14. günlerde ise normalin üstüne çıktığını bildirmiştir (130). Van der Vijver ve ark.'nın (131), fibrin glue'nun erken fazda intestinal anastomoz iyileşmesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada 1., 3., 5. ve 7. günlerde anastomoz iyileşmesini değerlendirmişlerdir. Patlama basıncının 3. günden sonra hızla yükseldiğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda saptanan patlama basıncı değerleri de bu çalışma baz alınarak etkinliğin en iyi değerlendirilebildiği 5. günde ölçülmüştür. Sonuçlarımız kontrol grupları açısından değerlendirildiğinde, literatürle uyumlu olup, L-karnitin özellikle 5. günde bu pozitif etkiye katkı sağladığı görülmüştür. Bu modeldeki 5. günü

değerlendirmemizin bir başka nedeni ise cerrahların 5. güne doğru kolon anastomoz kaçaklarıyla daha sık olarak karşılaştığı bilinmektedir. Bu nedenler göz önüne alınarak çalışmamızdaki tüm ölçüm değerleri 5. gün üzerinden değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda patlama basıncı değerleri L-karnitin tedavisi alan gruplarda hem temiz hem de enfekte batında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak, yüksek olarak saptandı. L-karnitin anastomoz hattı iyileşmesi üzerine olan bu etkisi çeşitli deneysel iskemi modelleri ile yapılan çalışmalarla da kanıtlanmış olan mitokondrial metabolik hızı ve oksijen kullanımını arttırmasına (99,100), antioksidan (105,106) etkisine bağlı meydana gelmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Sistemik L-karnitin uygulamasının, antioksidan ve iskemi perfüzyonuna neden olan lipid peroksidasyonuna bağlı malondialdehit (MDA) yükselmesini önleyici etkisi vardır (108). İskemik dokularda L-karnitin eksikliğinde uzun zincirli açıl KoA ve açıl karnitin esterleri birikir. Doku karnitin seviyesinin yükseltilmesiyle, lipid peroksidasyonuna neden olan mitokondrial açıl KoA azalır ve meydana getirdiği olumsuz etkiler geri çevrilir. Ek olarak aerobik piruvat metabolizması uyarılarak, piruvatın laktik aside dönüşmesi baskılanır; bu şekilde hücre içi laktik asit birikimi ve anaerobik metabolizma da önlenir (99,101). Çekin ve ark. (132), L-karnitinin hepatik iskemi/reperfüzyon hasarı üzerine koruyucu etkileri olduğunu göstermişlerdir. Bu etkisinin bizim çalışmamızdaki olumlu sonuçlarda görüldüğü gibi L-karnitin uzun zincirli yağ asit metabolizmasının ve buna bağlı gelişen metabolitlerin nötralizasyonuna katkı sağladığını bildirmişlerdir.

Anastomoz iyileşmesi primer inflamatuvar cevabın kuvvetinden etkilenmektedir. İnflamasyon yara iyileşmesinin ayrılmaz bir parçasıdır. Bununla birlikte inflamasyonun agrevasyonu, artan kollojenolize bağlı olarak gecikmiş yara iyileşmesi ile karakterizedir (133). Bizde çalışmamızdaki histopatolojik değerlendirmede inflamatuvar hücre düzeyini yara iyileşmesinin değerlendirilmesindeki kriterlerden biri olarak kullandık. Çalışmamızda peritonit varlığında L-karnitin uygulanan grupta inflamatuvar hücre düzeyinin azaldığını saptadık. Bu sonucu L-karnitin anti-inflamatuvar etkisine dayandırabiliriz. Literatürde de deneysel vasküler inflamasyon modelleri oluşturularak yapılan

çalışmalarda, L-karnitin ve türevlerinin, antiinflamatuvar (109) ve nöroprotektif etkisi olduğu kanıtlanmıştır (110). Merra ve ark. (134) yaptıkları çalışmada p-LC'nin hafif ve orta derecedeki ülseratif kolit ataklarında endoskopik ve histopatolojik olarak iyileşme sağladığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada De Marchi ve ark. (135) kronik kritik ekstremite iskemisi olan hastalarda p-LC kullanımının mikrodolaşımı arttırdığını, endotel bağımlı dilatasyon geliştirdiğini ve ağrı algısını azaltarak analjezik tüketimini düşürdüğünü rapor etmişlerdir.

Literatürde yaptığımız taramada L-karnitin ve türevlerinin; antioksidan, antiinflamatuvar, enerji metabolizmasını düzenleyici etkilerinden dolayı çeşitli alanlarda kullanıldığı deneysel ve klinik birçok çalışma olduğunu gördük. Yaptığımız deneysel çalışmada yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini saptadığımız L-Karnitinin klinikte kullanıma girmesi için bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kolorektal cerrahi pratikte sık olarak yapılan primer kolon anastomozları abdominal sepsis varlığında cerrahlar tarafından daha az tercih edilmekte ve çok basamaklı prosedürler uygulanmaktadır. Her bir basamağın da kendine ait ayrı bir mortalitesi ve morbiditesi bulunmaktadır. Bu sebeple septik ortamda dahi primer anastomozun komplikasyon riskini azaltacak yöntemler geliştirmemiz gerekmektedir. Biz de yaptığımız çalışmada, anastomoz iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen abdominal sepsis varlığında yapılan primer anastomozu daha güvenli hale getirmek için karnitin kullanılabileceğini gördük.

Karnitin; travma ve sepsiste bozulan enerji üretimini düzenleyerek ve antioksidan etkisiyle anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkiler yapmaktadır. Bizim çalışmamızda da hem peritonit varlığında hem de enfekte olmayan karında gerçekleştirilen anastomozlarda intraperitoneal karnitin uygulaması iyileşmeyi olumlu yönde etkileyerek anastomoz güvenliğinin artmasını sağlamıştır.

Sonuç olarak, literatüre giren çalışmalara ve yaptığımız deneyin verilerine baktığımızda, tedaviye karnitin eklenmesinin anastomoz güvenliği üzerine olumlu etkisi olduğunu söyleyebiliriz. Abdominal sepsis gibi yara iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörlerin varlığında bile, tedaviye karnitin eklenmesi primer anastomozun tercih edilme oranını arttıracaktır.

ÖZET

1) İntraabdominal sepsis kolon anastomozu iyileşmesini olumsuz etkilemektedir.

2) İntraabdominal sepsis varlığında primer anastomozdan kaçınılmakta ve çok basamaklı prosedürler tercih edilmektedir.

3) Çalışmada antioksidan, enerji metabolizması ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiş olan L-Karnitin kullanıldı.

4) Bu çalışma deneysel bir çalışma olup, her biri 10 rattan oluşan 4 grup oluşturuldu.

5) Deneysel sepsis modeli oluşturmak için daha önce birçok çalışmada etkinliği kanıtlanmış olan çekal bağlama ve delme yöntemi kullanıldı.

6) Grup 1 ve 2 de sadece kolon anastomozu, Grup 3 ve 4 te çekal bağlama ve delme + kolon anastomozu yapıldı.

7) Grup 1 ve 3'e 15 mL/kg intraperitoneal izotonik, Grup 2 ve 4'e 100mg/kg intraperitoneal L-Karnitin 5 gün verildi.

8) Postoperatif 5. günde tüm gruptaki ratlar sakrifiye edilerek intraabdominal adezyon derecesi, anastomoz patlama basıncı, histopatolojik değerlendirme ve doku hidroksprolin düzeyleri bakıldı.

9) Karnitin tedavisi uygulanan deneklerde anastomoz patlama basıncı ve histopatolojik verilerin ortalama değerlerini hem enfekte olmayan batında hem de peritonit varlığında, kontrol gruplarına göre daha yüksek bulundu.

10) Doku hidroksprolin düzeylerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

11) L-Karnitin'in kolon anastomozu iyileşmesi üzerine olan olumlu etkisini gösteren immunohistokimyasal çalışmalar ve klinikte kullanımı için randomize prospektif çalışmalar gerekmektedir.

12) Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, ilerleyen yıllarda yapılacak yeni deneysel ve klinik çalışmalarla abdominal sepsis gibi yara iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörlerin varlığında bile, tedaviye karnitin eklenmesi primer anastomozun tercih edilme oranını arttıracak yönündedir.

7. KAYNAKLAR

1. ŞENOL M. (2009) Kirli batında yapılan kolon anastomozlarında fibrin doku yapıştırıcısı kullanımının anastomoz güvenliği üzerine etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.
2. JEX RK, VAN HEERDEN JA, WOLFF BG. Gastrointestinal anastomoses. Ann. Surg. 1987; 206; 138-41.
3. YİK-HONG HO, ASHOUR M.A.T. Techniques for colorectal anastomosis. World J. Gastroenterol. 2010 april 7; 16(13): 1610-1621
4. SİLVA S., OLİVEİRA MV., BRANDÃO AM. Study on adhesion formation and the healing of colon anastomosis in rats with induced peritoneal sepsis. Acta Cir Bras. 2011;26 Suppl 2:100-5.
5. BRANDÃO AM, SİLVA NG, OLİVEİRA MV. Effects of abdominal sepsis in the healing of abdominal wall: experimental study in rats. Acta Cir Bras. 2011;26 Suppl 2:38-44.
6. DEANS GT, KRUKOWSKI ZH, IRWIN ST. Malignant obstruction of the left colon. Br J Surg 1994; 81: 1270-6.
7. KUBE R, GRANOWSKI D, STÜBS P, MROCZKOWSKI Surgical practices for malignant left colonic obstruction in germany. Eur J Surg Oncol. 2010 jan;36(1):65-71.
8. FAKIOĞLU D. (2008) Kolon anastomozlarında emilebilir cerrahi bariyer film kullanımının anastomoz güvenliği üzerindeki etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.
9. ADAS M, KEMİK O, ADAS G. Is combined therapy more effective than growth hormone or hyperbaric oxygen alone in the healing of left ischemic and non-ischemic colonic anastomoses? Clinics (Sao Paulo). 2013 Nov;68(11):1440-5
10. CANCAN G, TEKSOZ S, AYTAC E. Effects of ankaferd on anastomotic healing of colon. J Invest Surg. 2014 Feb;27(1):1-6.
11. CERAN C, AKSOY RT, GÜLBAHAR O. The effects of ghrelin on colonic anastomosis healing in rats. Clinics (Sao Paulo). 2013;68(2):239-44.

12. MARQUES E SILVA S, CARNEIRO FP, FERREIRA VM. Effects of metoclopramide on healing of colonic anastomoses in a rat model of abdominal sepsis. *J Invest Surg.* 2013 Oct;26(5):235-41
13. SILVA NG, BRANDÃO AM, OLIVEIRA MV. Influence of metoclopramide on abdominal wall healing in rats subjected to colonic anastomosis in the presence of peritoneal sepsis induced. *Acta Cir Bras.* 2011;26 Suppl 2:92-9.
14. TEKE Z., BOSTANCI E.B., YENISEY C. Effects of caffeic acid phenethyl ester on anastomotic healing in secondary peritonitis. *J Invest Surg.* 2012 Oct;25(5):301-10.
15. SILVA S.M., CARNEIRO F.P. et al. Effects of bromopride on the healing of left colonic anastomoses in rats with induced abdominal sepsis. *Acta Cir Bras.* 2012 Jun;27(6):370-5.
16. ONUR E., AKALIN B, MEMISOGLU K. Ethyl pyruvate improves healing of colonic anastomosis in a rat model of peritonitis. *Surg. Innov.* 2012 Dec;19(4):394-8.
17. EATON S., PIERRO A. Carnitine and fatty acid oxidation in sepsis. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 2005;136(8):1483-1492
18. JOGL G., HSIAO Y.S., TONG L. Structure and function of carnitine acyltransferases. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033:17-29.
19. PLATELL C., KONG S.E., MCCAULEY R. Branched-chain amino acids. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(7):706-17.
20. REBOUCHE CJ. SEIM H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr* 1998; 18:39-61.
21. SENER G., PASKALOGLU K., SATIROGLU H. L-carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43(5):698-705.
22. ARSLAN E., BASTERZI Y., AKSOY A. The additive effects of carnitine and ascorbic acid on distally burned dorsal skin flap in rats. *Med. Sci. Monit.* 2005 Jun;11(6):BR176-180.

23. IDROVO J.P. et all. Post-treatment with the combination of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside and carnitine improves renal function after ischemia/reperfusion injury. Shock. 2012 Jan;37(1):39-46.
24. SHİMA H, IMAN K, SEPİDEH E. Carnitine and Sepsis: A Review of an Old Clinical Dilemma J Pharm Sci. 2013 May; 16(3) 414 - 423
25. JUDİTH L FLANAGAN et all. Role of carnitine in disease. Nutrition & Metabolism 2010, 7:30
26. BUĞRA D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi Türkiye Klinikleri Cerrahi Vol 9, sayı 1 Nisan 2004 ,1-11
27. ROMOLO J.L., Embryology and anatomy of the colon, Shackelford's Surgery of the alimentary Tract, Ed:GeorgeD. Zuideman1996:(4):3-16.
28. MENTEŞ B., İRKÖRÜCÜ O. Kolon Fizyolojisi Bölüm 2.Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları ed:Alemdaroğlu K., Akçal T., BuğraD.İstanbul2004,s 31-37
29. SKANDALAKİS E.J. Colon and rectum, Surgical anatomy and tecnique. Ed: Skandalakis E.J, Hamiltonprinting, NewYork, 1995:(13)401-70.
30. STERNBERG S.S. Colon, Chapter 29, in: Histology for Pathologists, ed: Sternber SS, Raven Press, NewYork, 1992:573-588.
31. ROSAI J. Large Bowel, Chapter 11. In Ackerman's Surgical Pathology, ed: Rosai J. St.Louis. MosbyNewYork. 1996:(1)8 th:729-799
32. ASHLEY S.W. Preoperative bowel preparation. Current Surgical Therapy Ed. Compron J.L.Mosby-Year Book, IncSt.Louis1995;s210
33. ERTEKİN C. Karın İçi Enfeksiyonlar. In Kalaycı G. Eds. Genel Cerrahi. İstanbul Nobel Tıp, 2002: I,217-243
34. SOLOMKİN J.S. et all. Intraabdominal Infections. In Schwartzs(Eds) Principles of Surgery.7th ed. Vol. 2. 1515-1551, New York, 1999.
35. WİTTMAN D.W. Abdominal enfeksiyonlar. Editör; Sayek İ. Temel Cerrahi. 2. baskı 1408-1436, Güneş Kitabevi, Ankara, 1998.
36. BADAR V. JAN. Systemic Response to İnjury ann Metabolic Support. In Schwartzs(Eds) Principles of Surgery.9e th ed, New York, 2010.

37. STEİCHEN F.M., RAVİTCH M.M. Contemporary stapling instruments and basic mechanical suture techniques. Surg Clin N Am 1984; 64: 425-40.
38. GOLİGHER G.C., MORRİS C., MC ADAM W.A. A controlled trial of inverting versus everting intestinal suture in clinical large bowel surgery. Br J Surg 1970; 57: 817-23.
39. NANCE F.C. New techniques of gastrointestinal anastomosis with the EEA stapler. Ann Surg 1979; 189: 587-99.
40. KARAHASANOĞLU T. Bölüm 8 Kolorektal Cerrahide İlkeler, insizyonlar, anastomoz teknikleri, drenler. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. ed: Alemdaroğlu K., Akçal T., Buğra D. İstanbul 2004 s103-111.
41. HARDY T.G. JR, PACE W.G., MANEY J.W., et al. A biofragmentable ring for sutureless bowel anastomosis. An experimental study. Dis Colon Rectum 1985; 28: 484-90.
42. WULLSTEİN C., GROSS E. Compression anastomosis (AKA-2) in colorectal surgery: results in 442 consecutive patients. Br J Surg 2000; 8: 1071-5.
43. ROSATİ R., REBUFFAT C., PEZZUOLİ G. A new mechanical device circular compression anastomosis. Preliminary results of ani and clinical experimentation. Ann Surg 1988; 207: 245-52.
44. JANSEN A., BRUMMELKAMP W.H., DAVİES G.A. Clinical applications of magnetic rings in colonic anastomosis. Surg Gynecol Obstet 1981;153: 537-45.
45. ELEMEN L. et all. Is the use of cyanoacrylate in intestinal anastomosis a good and reliable alternative? J Ped Surg 2009; 44: 581-6
46. NURSAL T. Z. et all. The effect of tissue adhesive, octylcyanoacrylate, on the healing of experimental high-risk and normal colonic anatomoses. A J Surg 2004; 187:28-32
47. HJORTRUP A. et all. Fibrinadhesive versus sutured anastomosis: a comparative intraindividual study in the small intestine of pigs. Br J Surg 1986; 73: 760-1.

48. MORALES C. et all. Experimental study of sutureless colorectal anastomosis. Hepatogastroenterology 2000; 47: 1284-90.
49. ENGİN A. Yara iyileşmesi Temel Cerrahi Ed . Sayek İ. Güneşkitabevi Ltd Şti Ankara 1993, s:185.
50. BETZ P. et all. Immunohistochemical localization of collagen types I and VI in human skin wounds. Int J Leg Med 1993; 106:31-34.
51. IRVİN T.T. Wound healing. Principles and practice. Chapman and Hall, London, 12-36, 1981.
52. KUMAR V., COTRAN R, ROBBİNS S.L. Basic Pathology, fifth edition W.B. Saunders Company. Ç. ed: Çevikbaş U., 1. baskı Nobel İstanbul 1994; 47-52.
53. ELLİS H., BUCKNALL F.T. Wound healing for surgeons . 1984; 1-94,143-175.
54. THORNTORN F.J, BARBUL A. Healing in the gastrointestinal tract. Surg Clin North Am 1997; 77: 549-73.
55. PETER K., LEON P. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis and treatment. A Col Surg 2009; in press.
56. CHUNG R.S. et all. Blood flow in colonic anastomoses. Effect of stapling and suturing. Ann Surg 1987; 206: 335-9.
57. SHİKATA J., SHİDA T. Effects of tension on local blood flow in experimental intestinal anastomoses. J Surg Res 1986; 40: 105-11.
58. UNDEFRIEND S. Formation of hydroxyproline in collagen. Science 1966; 152: 1335-40.
59. SHERİDAN W.G., LOWNDES R., YOUNG H.L. Tissue oxygen tension asa predictor of colonic anastomotic healing. Dis Colon Rectum 1987; 30: 867-71.
60. BİERT J., SEİFERT W.F. et all. Combined preoperative irradiation and local hypertermia delays early healing of experimental colonic anastomoses. Arch Surg 1996; 131: 1037-42.
61. NİCHOLS R.L., CONDON R.E. Preoperative preparation of the colon. Surg Gynecol Obstet 1971; 132: 323-7.

62. WANİNGER J. et all. Influence of the distance between interrupted sutures and the tension of sutures on the healing of experimental colonic anastomoses. *Am J Surg* 1992; 163: 319-23.
63. HAWLEY P.R. et all. Collagenase activity in the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1970; 57: 896-900.
64. JİBORN H., AHONEN J., ZEDERFELT B. Healing of experimental colonic anastomoses: the effect of suture technique on collagen metabolism in the colonic wall. *Am J Surg* 1980; 139: 406-13.
65. HUNT T.K., HAWLEY P.R. Surgical judgement and colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1969; 12:167-71.
66. İRVİN T.T. Collagen metabolism in infected colonic anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 220-4.
67. SADAHIRO S., OHMURA T., SHİBATA T. et al. Use of silicone elastomer for improvement of intestinal clamp. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 290-2.
68. AHRENDT G.M., TANTRY U.S., BARBUL A. Intraabdominal sepsis impairs colonic reparative collagen synthesis. *Am J Surg* 1996; 171:102-7.
69. CARRİCO T.J., MEHRHOF JR. A.L., COHEN I.K. Biology of Wound Healing. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 721-33.
70. SCHROCK T.R., DEVENY C.W., DUNPHY J.E. Factors contributing to leakage of colonic anastomosis. *Ann Surg* 1973; 177: 513-8.
71. HAMZAOĞLU İ., KARAHASANOĞLU T., AYDIN S. The effects of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses. *Am J Surg* 1998; 176: 458-61.
72. ELLİSON G. Wound healing in the gastrointestinal tract. *Semin Vet Med Surg* 1989; 4: 287-92.
73. SANER H. (1976) Kolon ve rektum anastomoz kaçaklarında kollajen metabolizmasının rolü ve kaçakların önlenmesinde kollejenaz enzim inhibisyonunun etkisi. Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi İstanbul.
74. ASCHERİ R., SCHERER M. Gastrointestinal anastomoses. *Ann Surg* 1987; 206: 138-41.

75. HEDBERG S.E., WELCH C.E. Complications following surgery of colon. *Surg Clin North Am* 1963; 43: 75-6.
76. TASSIOPOULAS A., BAUM G., HALVERSON J. Small bowel fistulas. *Clin North Am* 1996; 76: 1175-83.
77. GULEWITSCH W., KRIMBERG R. (1905). *Physiol Chem* 45, 326–330.
78. TOMITA M., SENDJU Y. (1927). Über die Oxyaminverbindungen welche die Biuret Reaktionen zeigen. III. Spaltung der γ -amino- β -oxybuttersäure in die optisch-aktiven Komponente. *Physiol Chem* 169, 263–277.
79. ERKİN B. (2005) Deneysel ülser modellerinde L-Karnitinin gastrik mukozayı koruyucu etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji A.D. Edirne – 2005
80. HOPPEL C. The physiological role of carnitine. In: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G. Lcarnitine and its role in medicine: from function to therapy. London: Academic Pres; 1992: p.5-19.
81. BREMER J. Carnitine: metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63(4):1420-80.
82. FAMULARO G., DE SIMONE C. A new era for carnitine? *Immunol Today* 1995; 16(5):211-3.
83. SILIPRANDI N., SANTORELLI L., CLIMAN M. Carnitine metabolism and clinical chemistry. *Clin. Chim. Acta.* 1989; 183:3-12.
84. LI B., LLOYD M.L., GUDJONSSON H. et all. The effect of enteral carnitine administration in humans. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(4):838-45.
85. BACH A.C., SCHIRARDIN H., SIHR M.O. et all. Free and total carnitine in human serum after oral ingestion of L-carnitine. *Diabete Metab* 1983; 9(2):121-4.
86. REBOUCHE C.J., CHENARD C.A. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J. Nutr.* 1991; 121(4):539-46.

87. BRASS E.P., HOPPEL C.L., HIATT W.R. Effect of intravenous L-carnitine on carnitine homeostasis and fuel metabolism during exercise in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55(6):681–92.
88. JOGL G., HSIAO Y.S., TONG L. Structure and function of carnitine acyltransferases. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033:17-29.
89. PLATELL C., KONG S.E., MCCAULEY R. Branched-chain amino acids. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(7):706-17.
90. PACKER L., VALENZA M., SERBINOVA E. et al. Free radical scavenging is involved in the protective effect of L-propionyl-carnitine against ischemiareperfusion injury of the heart. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288:533-7.
91. LUO X., REICHETZER B., TRINES J. et al. L-carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(9-10):1158-65.
92. SENER G, PASKALOGLU K, SATIROGLU H. et al. L-carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43(5):698-705.
93. SAGGERSON E.D., CARPENTER C.A. Carnitine palmitoyltransferase in liver and five extrahepatic tissues in the rat. *Biochem J* 1986; 236(1):137-41.
94. RINAUDO M.T., CURTO M., BRUNO R. Acid soluble, short chain esterified and free carnitine in the liver, heart, muscle and brain of pre and post hatched chicks. *Int J Biochem* 1991; 23(1):59-65.
95. MATSUISHI T., STUMPF D.A., SELIEM M. Propionate mitochondrial toxicity in liver and skeletal muscle: acyl CoA levels. *Biochem Med Metab Biol* 1991; 45(2):244-53.
96. BELLÌ M., BATTELLI D., GUARRIERO DM. Changes in mitochondrial activity caused by ammonium salts and the protective effect of carnitine. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158:181-8.
97. TAO R., PECH G., YOSHIMURA N.N. Effect of carnitine on liver fat and nitrogen balance in intravenously fed growing rats. *J Nutr* 1981; 111:171-7.

98. CZESZYNSKA M.B. Evaluation of fetal lung maturation in rabbits after giving carnitine and carnitine with betamethasone to pregnant rabbits. *Ann Acad Med Stetin* 1993; 39:185-205.
99. LASCHI R. L-carnitine and ischemia a morphological atlas of the heart and muscle. *Fondazione Sigma-Tau, Pomezia* 1987; 33-7.
100. KARMAZYN M. The 1990 merck Frosst Award: Ischemic and reperfusion injury in the heart: Cellular mechanisms and pharmacological interventions. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69:719-30.
101. FALK B., EİNBİNDER M., WEİNSTEİN Y. et all. Blood lactate concentration following exercise: Effects of heat exposure and of active recovery in heatacclimatized subjects. *Int J Sports Med* 1995; 16(1):7-12.
102. KHOSLA P., KARAN R.S., BHARGAVA V.K. Effect of garlic oil on ethanolinduced gastric ulcers in rats. *Phytother Res* 2004; 18(1):87-91.
103. ELLMAN G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82(1):70-77.
104. IZGUT-UYSAL V.N., AGAC A., DERİN N. Effect of carnitine on stress-induced lipid peroxidation in rat gastric mucosa. *J Gastroenterol* 2001; 36:231-6.
105. KAWASAKI N., LEE J.D., SHİMİZU H. et all. Long-term L-carnitinetreatment prolongs the survival in rats with adriamycin-induced heart failure. *J Card Fail* 1996; 2(4):293-9.
106. REZNICK A.Z., KAGAN V.E., RAMSEY R. et all. Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemiareperfusion injury: the possible role of iron chelation. *Arch Biochem Biophys* 1992; 296(2):394-401.
107. VİRMANI M.A., BİSELLI R., SPADONI A. et al. Protective actions of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on the neurotoxicity evoked bymitochondrial uncoupling or inhibitors. *Pharmacol Res* 1995; 32(6):383-9.
108. LOSTER H., BOHM U. L-carnitine reduces malondialdehyde concentrations in isolated rat hearts in dependence on perfusion conditions. *Mol Cell Biochem* 2001; 217(1-2):83-90.

109. CARUSO A., CUTULI V.M., DE BERNARDIS E. et all. Protective effect of propionyl-L-carnitine against PAF-induced rat paw oedema. *Pharmacol Res* 1995; 31(1):67-72.
110. BİNİENDA Z.K. Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 305-12.
111. PENGFEI W. et all. Hydroxyethyl starch 130/0.4 augments healing of colonic anastomosis in a rat model of peritonitis. *The American Journal of Surgery* (2010) 199, 232-239
112. PHİLLİPS J.D., KİM J.S., FONKALSRUD E.W. et all. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. *Am J Surg* 1992; 163: 71-7.
113. NEJDET B., AYHAN C., DOĞAN F. et all. An alternative to conventional handsewing colocolonic anastomosis: anastomosis with absorbable surgical barrier film without sutures. *J. Colorektal Dis* 2009; in press.
114. CHOTİ M.A. Obstruction of large bowel. *Current Surgical Therapy*. Ed: Cameron J.L. Mosby-Year Book, Inc. St. Louis 1995; s:162
115. WILLİAMS N.S. Large bowel obstruction surgery of the anus, rectum and colon. Ed: Keighley M.R.B.; W.B. Saunders Company Ltd. London 1993; 1823.
116. İSKİT A.B. et all. Sepsiste deneysel modeller, *Yoğun bakım dergisi* 2005-5-2-133-134.
117. OZEN I.O. et all. Effect of melatonin on healing of colonic anastomosis in a rat model of peritonitis. *Eur. Surg. Res.* 2007;39:122-7.
118. TEKE Z. et all. Effects of pyrrolidine dithiocarbamate on healing of colonic anastomoses in the cecal ligation and puncture model of intraperitoneal sepsis in rats. *World J. Surg.* 2007 Jan;31(1):200-9.
119. DEMİRKAN A. et all. Deneysel ileusda indometasin kullanımının intestinal permeabilite ve bakteriyel translokasyon üzerine etkileri. *Ankara Üniv. Tıp. Fak. Mecmuası* 2006; 59(3):119-123
120. GABY A.R. Nutritional treatments for acute myocardial infarction. *Altern. Med. Rev.* 2010 Jul;15(2) 113-23

121. DİNİCOLANTONIO J.J., NIAZI A.K., MCCARTY M.F. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2014;15(1):52-62.
122. AKKUS A. et al. Effect of carnitine on cutaneous wound healing in immunosuppressed rats. *J. Surg. Res.* 2009 Aug;155(2):301-5.
123. KARSİDAG S., AKCAL A., SAHİN S. Neurophysiological and morphological responses to treatment with acetyl-L-carnitine in a sciatic nerve injury model: preliminary data. *J Hand Surg Eur Vol.* 2012 Jul;37(6):529-36.
124. NAYCI A., POLAT A., ÇÖMELEKOĞLU Ü. The Role of Nitric Oxide on the Healing of Colonic Anastomoses in the Presence of Intra-abdominal Sepsis: an Experimental Study in Rats, *Ankara Cerrahi Dergisi* 2003; 17:8-14.
125. AHRENDT GM, GARDNER K, BARBUL A. Loss of colonic structural collagen impairs healing during intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1994;129:1179-83.
126. AHRENDT GM, TANTRY U, BARBUL A. Intra-abdominal sepsis impairs colonic reparative collagen synthesis. *Am J Surg* 1996;171:102-8.
127. HOGSTROM H., BONDESON L., HAGLUND U. Neutrophil induced decreases in wound margin strength after intestinal anastomoses: influence on collagen and mechanisms of granulocyte action. *Eur Surg Res* 1988;20:260-6.
128. SHANDALL A.A., WILLIAMS G.T., HALLETT M.B. et al. Colonic healing: a role for polymorpho nuclear leucocytes and oxygen radical production. *Br J Surg.* 1986;73:225-8
129. MADDEN J.W., PEACOCK E.F. Studies on the biology of collagen during wound healing Role of the collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. *Surgery* 1968; 64:288-94
130. CROİNİN K., JACKSON D.S., DUNPHY J.E. Specific activity of hidroxyproline tritium in the healing colon. *Surg Gyn Obst,* 1968; 1260:1061-65
131. VAN DER VĪJVER R.J, VAN LAARHOVEN C.J., DE MAN B.M. The effect of fibrin glue on the early healing phase of intestinal anastomoses in the rat. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Aug;27(8):1101-7

132. ÇEKİN A.H. et all The protective effect of L-carnitine on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. Turk J. Gastroenterol. 2013;24(1):51-6.

133. HESP F.L., HENDRIKS T., LUBBERS E.J. et all. Wound healing in the intestinal wall. A comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. Dis Colon Rectum. 1984;27(2):99-104

134. MERRA G., GASBARRINI G., LATERZA L. Propionyl-L-carnitine hydrochloride for treatment of mild to moderate colonic inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2012 Sep 28;18(36):5065-71.

135. DE MARCHI S. et all. Propionyl-L-carnitine improves endothelial function, microcirculation and pain management in critical limb ischemia. Cardiovasc Drugs Ther. 2012 Oct;26(5):401-8.

TABLULAR

Tablo 6: Patlama basıncı değerleri (mmHg)

	Denek	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Patlama Basıncı	1	230	254	192	223
	2	232	282	194	210
	3	226	240	206	244
	4	219	246	195	232
	5	224	264	188	240
	6	245	285	200	249
	7	238	270	191	235
	8	227	262	218	241
	9	240	279	208	250
	10	249	256	211	238

Tablo 9: Anastomozların Ehrlich-Hunt modeline göre skorlanması.

		İnflamatuvar Hücre	Fibroblastik Aktivite	Neovaskülerizasyon	Kollajen	Toplam
Grup 1	1	4	3	3	3	13
	2	4	3	3	3	13
	3	3	3	3	3	12
	4	3	3	3	3	12
	5	3	4	4	3	14
	6	4	4	3	3	14
	7	3	4	3	3	13
	8	3	3	4	4	14
	9	3	4	3	4	14
	10	3	4	4	3	14
Grup 2	1	4	4	4	3	15
	2	4	4	3	4	15
	3	3	3	3	4	13
	4	4	4	3	4	15
	5	4	4	4	3	15
	6	4	4	3	3	14
	7	4	3	3	4	14
	8	4	4	3	3	14
	9	4	4	3	4	15
	10	4	4	4	3	15
Grup 3	1	4	2	2	2	10
	2	4	2	2	2	10
	3	3	2	2	2	9
	4	4	2	2	2	10
	5	4	2	2	2	10
	6	3	2	2	2	9
	7	4	2	2	2	10
	8	2	2	2	2	8
	9	3	2	2	2	10
	10	3	2	2	2	9
Grup 4	1	2	3	3	3	11
	2	4	2	2	3	11
	3	2	2	3	4	11
	4	2	3	4	3	12
	5	2	2	3	3	10
	6	2	2	3	3	10
	7	4	2	3	3	12
	8	2	3	2	3	10
	9	2	3	3	3	11
	10	2	2	3	3	10

Tablo 12: Doku hidroksiprolin düzeyleri (mcg/gram).

	Denek	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Hidroksiprolin Düzeyi	1	4,17	7,56	3,82	0,92
	2	2,01	8,65	2,00	17,53
	3	0,90	5,72	1,39	4,07
	4	8,32	4,24	0,86	4,56
	5	5,02	5,55	0,63	11,52
	6	2,41	5,82	0,72	3,57
	7	7,56	0,80	2,25	20,93
	8	12,97	4,30	2,84	1,24
	9	7,44	3,89	3,51	9,13
	10	5,13	0,77	2,44	17,61



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.ÇAU.0.05.06- 050.04-88
Konu : Hayvan Deneyleri Etik Kurul Kararı

27/12/2012

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ :27.12.2012
TOPLANTI SAYISI : 2012/ 08
DOSYA KAYIT NUMARASI : 2012/91
KARAR NUMARASI : 2012/ 08-21
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR :Arş. Gör. Dr. Umut ERCAN
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI :Sprague-Dawley cinsi sıçan (200-250gr). 40 adet

Yrd. Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZKAN, tarafından Etik Kurulumuza sunulan "Sistemik karnitin uygulamasının deneysel sepsis modelinde kolon anastomozu iyileşmesi üzerine etkisi" başlıklı proje Hayvan Deneylerine ilişkin mevzuatın emirleri doğrultusunda incelenerek, ilgili mevzuat hükümleri çerçevesinde Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna; oybirliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Akın PALA
Üye

Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ
Başkan

Doç. Dr. Mustafa SAÇAR
Üye

Doç. Dr. Mustafa DENİZ
Üye

Doç. Dr. Sebahattin ERGUN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ahmet UZATICI
Üye

Yrd. Doç. Dr. Dilek Ülker ÇAKIR
Üye

Yrd. Doç. Dr. Neslihan DEMİR
Üye

Ecz. Zerrin GÜMÜŞ
Sivil Üye

Şahabettin KALFA
Sivil Üye