



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ CERRAHİSİ BİLİM DALI

KOLON ANASTOMOZU YAPILAN RATLARDA PRİNGLE
MANEVRASININ ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

Op.Dr. BAHATTİN ÖZLÜ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET KORAY ÖCAL

MERSİN – 2013



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ CERRAHİSİ BİLİM DALI

**KOLON ANASTOMOZU YAPILAN RATLARDA PRİNGLE
MANEVRASININ ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

Op.Dr. BAHATTİN ÖZLÜ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET KORAY ÖCAL

Bu tez, BAP-TF CTB (BÖ) 2013-3 TU kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN – 2013

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Süha AYDIN, Prof. Dr. Musa DİRLİK, Prof. Dr. Tahsin ÇOLAK, Prof. Dr. Koray ÖCAL, Prof. Dr. Tamer AKÇA, Doç. Dr. Hakan CANBAZ, Doç. Dr. Ahmet DAĞ, Yrd. Doç. Dr. Özgür TÜRKMENOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Aydemir ÖLMEZ' e teşekkürü bir borç bilirim.

Tezime katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Koray ÖCAL başta olmak üzere Doç. Dr. Ahmet Dağ'a, Biyofizik Anabilim dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU'na, Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Lülüfer Tamer GÜMÜŞ ve Arş. Gör. Dr. Ayşegül GÖRÜR'e, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Tuba KARA 'ya, Arş. Gör. Dr. Didar GÜRSOY'a yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım Op.Dr. Serkan BAİKOĞLU, Op.Dr. Ramazan GÜNDOĞDU, Dr. A.Görkem YILDIRIM, Dr.Ethem ŞAHAN, Dr. Ramazan SARIBAY, Dr. Tolga ÖLMEZ, Dr. Erman EKER, Dr. Ali BÜKESoy, Dr. Z.Özlem SERT, Dr. Alev ÜNSAL, Dr. Hakan KARATAŞ' a çok teşekkür ederim.

Dr. Bahattin ÖZLÜ

Mersin - 2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi	9
Kolonun Vasküler Anatomisi ve Histolojisi	14
Karaciğerin Vasküler Anatomisi	17
Karaciğer Rezeksiyonu	19
Pringle Manevrası	20
İskemi-Reperfüzyon	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
BULGULAR	37
TARTIŞMA	45
SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	59
ŞEKİLLER DİZİNİ	60
GRAFİKLER DİZİNİ	61
TABLolar DİZİNİ	62
RESİMLER DİZİNİ	63

ÖZET

Kolon anastomoz kaçağı önemli morbidite ve mortaliteye neden olan bir komplikasyondur. İskemi anastomoz kaçağı için en önemli risk faktörlerinden biridir. Pringle manevrası (PM) ile karaciğer ve kolonda iskemi oluşur.

Çalışmamızda PM'nin kolon anastomozuna etkisini araştırmak için 28 dişi rat, kontrol (grup A) ve deney grubu (grup B ve grup C) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Grup A ve B 8 dişi rattan, grup C 12 dişi rattan oluşuyordu. A grubuna, sol kolon segmental rezeksiyonu ve anastomozu kontrol grubu olarak yapıldı. B grubuna, aynı cerrahi işlem sonrası 30 dakika PM uygulandı. Grup C de ise PM 60 dakika süreyle gerçekleştirildi. Ratlar anastomoz iyileşmesi, histolojik değişiklikler, patlama basıncı ve doku hidroksprolin düzeylerini değerlendirmek için 7. gün sakrifiye edildi.

B grubunda, 7. günde anastomoz patlama basınçları grup A (kontrol grubu) ile benzer olup; C grubunda grup A (kontrol grubu) ve grup B den anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.000$). Doku ve serum hidroksprolin düzeyleri arasında her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup C de kas tabakasının sürekliliği grup A dan daha düşüktü. C grubunda ölüm oranı (% 41,6) yüksek bulundu.

PM'nin 30 dakika sürekli uygulanması kolon anastomoz kaçağı riskini arttırmazken, 60 dakika süreli PM ise anastomoz kaçağı ve mortalite riskini arttırmıştır.

Anahtar kelimeler: Pringle manevrası, kolon anastomozu, iskemi reperfüzyon.

ABSTRACT

Effect Of Pringle Maneuver On Anastomosis Healing In Rat Applied Colonic Anastomosis

Colonic anastomotic leakage is a complication that leads to significant morbidity and mortality. Ischemia is one of the most important risk factor for anastomotic leakage. The Pringle maneuver (PM) cause ischemia at liver and colon. In this study we investigated the effect of PM to colon anastomosis.

To investigate the effect of PM on colonic anastomosis 28 female rats separated into three groups including control (group A) and experiment (group B and C) groups. Group A and group B consist of 8 rats, group C consist of 12 rats. In group A, left colonic segmental resection and anastomosis were performed as controls. In group B, 30 minutes PM added after the same surgical procedure was performed. In group C, PM time was held at 60 minutes. The rats were killed at 7th day to evaluate anastomotic healing, histological changes, bursting pressures, and tissue hydroxyproline level.

As in group B, the anastomosis bursting pressures on 7th day were similar to group A; in group C these pressures were significantly lower than group A and group B ($P < 0.000$). there were not any significant difference between each groups as regard of tissue and serum hydroxyproline levels. In group C the continuity of muscular layer was less than group A. The mortality rate was highest in group C (%41,6).

While thirty minutes continuous PM application did not increase the risk of anastomotic leakage, 60 minutes PM application increased the risk of anastomotic leakage and mortality.

Key words: Pringle maneuver, colonic anastomosis, ischemia-reperfusion.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçağının öldürücülüğü günümüzde hala %6-22 arasında değişmektedir. Anastomoz kaçağı %56 oranında reoperasyon ve kalıcı stoma şeklinde morbiditeye neden olmaktadır¹. Tüm anastomozlarda olduğu gibi, kolon anastomozu iyileşmesinde de doku kanlanması ve oksijenizasyonunun önemi büyüktür².

1908'de Hogarth Pringle, hepatic pedikülün total olarak klemplenmesi ile karaciğer rezeksiyonlarında kanamanın durdurulabileceğini rapor etmiştir³. Bu tekniğin en önemli dezavantajı ortaya çıkan iskemi-reperfüzyon hasarıdır⁴. Pringle manevrası (PM) sonucunda kolonda iskemi reperfüzyon hasarı ve venöz göllenmeye bağlı iskemi meydana gelebilir. İskeminin zararlı etkileri iskemi sırasında oluşmakla birlikte daha büyük hasarın reperfüzyon sırasında geliştiği gösterilmiştir⁵. İskemiye yol açan nedenin ortadan kaldırılması ile oksijenlenmiş kanın iskemik dokulara reperfüzyonu insitu olarak reaktif oksijen moleküllerinin oluşmasına yol açar. Moleküler oksijenden bir dizi tepkime sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri (süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil) aralarında nükleik asitler, membran lipidleri, enzimler ve reseptörlerin bulunduğu biyolojik moleküllere zarar verirler. Bu derece geniş spektrumlu bir hasar, hücre fonksiyonunun bozulmasına, hücre lizisine ve ölümüne yol açabilmektedir. Ayrıca oluşan oksijen radikallerinin Lökotrien B4 ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınımını arttırdığı, bunlarında nötrofil migrasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Bu nötrofiller de reaktif oksijen moleküllerinin bir diğer kaynağıdır. Bundan başka, iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında i-NOS (uyarılabilir nitrik oksit sentetaz) enziminin de aktive olduğu ve oluşan bol miktardaki nitrik oksitin bağırsağın bariyer işlevini bozarak, bakteriyel translokasyona yol açtığı gösterilmiştir^{6,7,8,9}. PM iskemi reperfüzyon hasarı dışında splanknik yatakta venöz konjesyon iskemi oluşturarak barsak duvarında hasara neden olabilmektedir¹⁰.

PM süresi konusunda da literatürde kabul gören bir süre yoktur. Yine PM'nin aralıklı ya da devamlı kullanımı konusunda da literatürde farklı çalışmalar vardır. Ratlarda yaptıkları deneysel bir çalışmada bir grupta aralıklı klemleme diğer grupta 30 dk devamlı klemleme uygulamış ve sağkalım, karaciğer fonksiyon testleri ve histolojik olarak aralıklı klemlemenin gereksiz olduğu sonucuna varmışlardır¹¹. Başka bir çalışmada ise aralıklı klemlemenin, devamlı klemlemeye göre, serbest radikal yapımı ve karaciğer harabiyetini önemli oranda azalttığını bildirilmiştir¹².

PM ve kolon anastomoz güvenliği ile ilgili literatürde yapılan çalışmalarda ^{13,14} önce PM sonra kolon anastomozu yapılmıştır. Her iki çalışmada da travma modeli örnek alınarak önce hemostaz kontrolü için PM yapılmış takiben kolon anastomozu uygulanmıştır. Biz bu iki çalışmadan farklı olarak önce kolon anastomozu sonra PM yapmayı tasarladık. Kolon kanserinin karaciğere metastazı gibi bazı durumlarda kolon rezeksiyonu ve anastomozu yapıldıktan sonra, PM uygulanarak karaciğerdeki metastaz rezeksiyonunun yapılabileceği modeli düşündük.

Çalışmamızda kolon rezeksiyon ve anastomozu sonrası karaciğer metastaz rezeksiyonu için yapılan PM nın ne süreyle uygulanmasının anastomoz güvenliği açısından risk yaratmadığını saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi

Barsak anastomozlarının iyileşmesi temelde yara iyileşmesi ilkelerine göre olur. Yara iyileşmesi, yaralanma anından itibaren başlayan, lokal yara reaksiyonları ile belirlenen, birbirini takip eden ve iç içe geçmiş 4 evrede incelenir. Bu evreler hemostaz, enflamasyon, proliferasyon, remodeling evreleridir^{15,16}.

Herrmann ve ark. kolon anastomozu iyileşmesinin histolojik açıdan birbiri içine girmiş 3 evrede incelenebileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁷:

Evre 1: 0-4 gün, inflamasyon ve ödem evresi

Evre 2: 3-14 gün, proliferatif fibröz onarım evresi

Evre 3: 10-180 gün, reorganizasyon ve modelleşme evresi

Başlangıçtaki hematoma ve vazokonstriksiyonu takiben sekonder vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı görülür^{15,18,19}. İlk 4 günde inflamasyon ve ödem mevcuttur. 24-48 saat içinde invajine olan mukozal ve submukozada yaygın inflamatuvar yanıt gelişir ve bu kısım nekroze olarak lümeneye düşer. İnvajine edilen kısım küçükse primer iyileşme görülür. Bu bulgular anastomozu aşırı invajine etmekten kaçınmak gerektiğini gösterir^{18,20}. Mukozal eversiyon ve inversiyon bu işlemi geciktireceği için barsak duvarı tam olarak karşı karşıya getirilmelidir. Kaçak riskini azaltmak için serozanın da düzgün bir şekilde yaklaştırılması gerekir²¹. 4.güne doğru intestinal anastomoz bölgesinde granülasyon dokusu oldukça yoğundur. Postoperatif 3.-5. günlerde anastomoz hattında daha fazla olmak üzere tüm kolonda kollajenolitik aktivitede artma olur^{19,20,22}. Anastomoz kaçığı açısından en riskli dönem olarak kabul edilen bu dönemde anastomoz dayanıklılığı konulan dikişler ve anastomoz çevresindeki submukozanın bu dikişlerin gerilimini karşılayabilmesine bağlıdır²².

Postoperatif 4. günden başlayarak anastomozda güçlü kollajen uyarımı başlamıştır ve izleyen hergün yara kuvveti artar. Postoperatif 7. günde normalin %50-60'ına, 10.günde %100'üne ulaşır^{20,23,24}. 1.haftada mukozal epitel proliferasyonu ve submukozal vasküler proliferasyon izlenir¹⁷. Remodeling döneminde de granülasyon dokusu azalarak yerini düzenli hücre sıralarına, düz kas hücrelerine ve normal dokuya bırakır. Bu evre 10-180 gün arası bir süreyi kapsayabilir. Anastomoz bütünlüğü, kollajen sentezi ve yıkımı arasındaki hassas dengeye dayanır. Bu denge anastomoz komplikasyonlarına neden olan çok sayıda faktörden etkilenir²⁴.

Günümüzde gastrointestinal sistem operasyonları cerrahi operasyonlar arasında en sık olanlardır. Gastrointestinal anastomoz iyileşmesine etki eden lokal ve sistemik faktörler hakkında bilgimiz artsa da anastomotik kaçak ve ayrılma yüksek mortalitesi olan sık ve ciddi problemlerdendir¹⁵.

Günümüzde cerrahi teknik ve anesteziadaki gelişmeler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, preoperatif hasta hazırlığı ve postoperatif hasta bakımının önem kazanmasıyla birlikte morbidite %9, mortalite %3-5 düzeylerine inmiştir^{18, 25, 26}.

Sağlam gastrointestinal sistemde gerilim gücünün çoğunu submukoza sağlar ve barsak uçlarını bir araya getiren sütürleri tutabilecek güce sahip tek tabaka submukozadır^{15, 18, 20}. Submukoza başlıca kollajen ve elastik liflerden oluşur ki; %68'i tip 1 kollajen, %20'si tip III ve %12'si tip V kollajenden meydana gelir¹⁵.

Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kolon anastomozunun iyileşmesi veya yetmezliğinde lokal ve sistemik olarak birçok faktör etkilidir^{15, 18, 19, 20}. (Tablo1)

Tablo 1: Kolon anastomozunun iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik faktörler

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
Yeterli kanlanma	Malnütrisyon
Anastomozda gerginlik olmaması	Şok, sepsis, asidoz
Sağlıklı doku uçları	Hipovolemi
Bakteriyel kontaminasyon	İlaç tedavisi (Steroidler, NSAİİ)
Distal obstrüksiyon	İmmun yetmezlik
Radyasyon hasarı	Kan transfüzyonları
Barsak hazırlığı ve antibiyotik kullanımı	Üremi
Hipertermi	Karaciğer hastalığı, yetmezliği
Cerrahi teknik ve dikiş materyali	Sarılık
Lokal enfeksiyon	Yaş
Hematom	Ağır anemi
Yabancı cisimler	Vitamin ve mineral eksiklikleri
Mekanik travmalar	Hipoksi
Drenler	Hormonal faktörler
Denervasyon	Diabet, Malign hastalıklar, Enfeksiyon, Obesite, Alkolizm

Kolonun anastomoz için hazırlanması esnasında kaba ve fazla immobilizasyonu, hemostaz için aşırı koter kullanımı¹⁸, kontaminasyonun engellenmesi için konulan klemlerin uzun süreli ve fazla sıkı tutulması, sıkı sütürler ve staplerler kritik damarları hasarlayabilir ve dokuda iskemi oluşur²⁷.

Yeterli oksijen dağılımı kollajen sentezi sırasında lizin ve prolin hidroksilasyonu için gereklidir¹⁸. İskemik dokular zayıf iyileşir ve kolaylıkla enfekte olur²⁸. Oksijen basıncının 55 mmHg altında olduğu dokulardaki kaçak oranı %10'dur. 25 mmHg ve altındaki değerlerde ise iyileşme mümkün değildir²⁹.

Gastrointestinal sistemde radyoterapinin uzun dönem etkileri arasında fibrozis, striktür formasyonu ve endarteritis obliteransa sekonder iskemi yer alır¹⁵. Preoperatif radyasyon ile kombine lokal hipertermi, ekstrapitoneal kolonik anastomozlarda iyileşmeyi geciktirir³⁰.

Kolon ameliyatlarından önce, operasyon anında kirlenmenin ve kolon florasının azaltılması için yapılan mekanik barsak temizliğinin ve beraberinde antibiyotik kullanılmasının anastomoz kaçağı sıklığını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir^{31,32}.

İdeal sütür materyali, anastomotik bütünlük sağlanıncaya kadar gücünü korumalı, minimal doku reaksiyonu oluşturmalı ve enfeksiyonu önlemelidir. Ayrıca düğüm güvenli olmalıdır^{33,34}.

Lokal enfeksiyonlar anastomoz kaçaklarının en önemli nedenlerinden biridir. Kolon florasının zengin oluşu ve operasyon sırasında çevresel bulaşmalar olması lokal enfeksiyonun nedeni olarak gösterilmektedir³¹. Enfeksiyon yara dokusunda kollajenaz aktivitesini artırarak kollajen miktarında azalmaya neden olur^{34,35}.

Batın travması ve geniş doku diseksiyonu ile yapılan anastomozlarda peritonun bakteriyel kirlenmeye karşı koruyucu özelliği bozulduğundan, enfeksiyon ve kaçak oranı artmaktadır¹⁹.

Drenler enfeksiyona sebep olabilecek kolleksiyonları boşaltırlar. Ayrıca kanama ve anastomoz kaçağından haberdar ederler. Ancak organizmalar için peritoneal kaviteye dışarıdan retrograd bir yol oluşturdukları gibi, anastomozu erode edebilir, adezyon oluşumunu uyarabilir ve hastayı rahatsız edebilirler¹⁵.

İntestinal operasyonlar sırasında gerek barsak içeriğinin batına boşalmasını ve batının kontaminasyonunu engellemek, gerekse kesilen barsak duvarından kanamayı önlemek için kullanılan klemler de hem mekanik travma yaratarak, hem de lokal iskemi oluşturarak barsak beslenmesini bozabilirler.

Kan transfüzyonları immun cevabı baskılar ve enfeksiyona yatkınlığı artırır. İntraperitoneal sepsis insidansını arttırarak kolon anastomozu iyileşmesini bozarlar¹⁵.

Abdominal sepsis varlığında primer anastomozdan kaçınmak gerekir¹⁵. Anastomotik dokunun kollajen sentezi kapasitesi sepsiste belirgin olarak azalır³⁶.

Kemoterapötikler fibroblast proliferasyonu inhibisyonu ile veya doğrudan kollajen sentezini azaltır. Nötropeni ise yara enfeksiyonuna sebep olabilir ve yara iyileşmesinin enflamatuar fazını uzatırlar¹⁸. NSAID'lar ilk 3 günde kollajenolizi azaltırlar. Kortikosteroidler nitrojen düzeyini azaltarak büyümeyi ve bağ dokusu metabolizmasını baskırlar. Bu etkileri kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu baskılamasına bağlıdır¹⁹. Ayrıca kortikosteroidler antienflamatuar etkileri ile hücrel fonksiyonları baskırlar. Sonuç olarak yara iyileşmesini geciktirirler¹⁹.

Ciddi malnütrisyon karın ve cilt yaralarının gücünü azaltmasına rağmen kolon anastomozlarındaki güç değişikliği daha azdır. Bazı yazarlar visceral kollajenin, cilt veya parietal doku kollajeninden daha fazla korunduğunu bildirmektedir¹⁸.

İmmun sistemi baskılanmış kişilerde inflamatuvar fazda polimorf nüveli lökositlerin yokluğu, yara enfeksiyonuna neden olabilir ki; bu da inflamatuvar fazı uzatarak yara iyileşmesini geciktirir^{18,37}.

Hipovolemi doku perfüzyonunu azaltarak iyileşmeyi olumsuz etkiler³⁸.

Kolon cerrahisi genellikle ileri yaşlarda yapılmakta ve bu da anastomoz kaçağı riskini arttırmaktadır¹⁹.

Kollajen sentezi ve yara iyileşmesi için gerekli olan C ve E vitaminleri, demir (Fe+2) ve çinko (Zn) eksikliklerinde de iyileşme bozulur¹⁹.

Büyüme hormonu anabolik etki yaparak ve fibroblastları uyararak anastomoz iyileşmesini hızlandırır³³. Epidermal growth faktor (EGF) gibi büyüme faktörleri de fibroblast proliferasyonunu uyararak kollajen sentezini artırır¹⁹.

Diabet enflamasyonda rol alan nötrofil, makrofaj ve lenfosit fonksiyonunun bozulmasına, fibroblast proliferasyonunun azalmasına, mikrovasküler dolaşım bozukluğu nedeniyle perfüzyonun azalmasına yol açar. Bu da yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir²².

Malign hastalıklar katabolik etkileri nedeniyle iyileşmeyi geciktirirler¹⁹.

Üremi, sarılık gibi yandaş hastalıklar ve protein sentezinin bozulduğu karaciğer yetmezliği de anastomoz iyileşmesini bozmaktadır¹⁹.

Schrock ve arkadaşlarına göre elektif koşullar altında, her iki segmenti de iyi hazırlanmış sağlıklı kolonda usulüne göre anastomoz yapıldığında, enfeksiyon ve diğer kötü etki edici faktörler de bulunmuyorsa, tüm vakaların % 98'inin klinik olarak saptanabilen kaçak olmaksızın iyileşeceği beklenir²¹.

Anastomoz İyileşmesinin Değerlendirmesi

Anastomoz iyileşmesinin değerlendirilmesinde sıklıkla mekanik, biyokimyasal ve histopatolojik yöntemler kullanılır. Ancak nadir kullanılan diğer bazı yöntemler de bulunur. Histopatolojik inceleme çoğu zaman kantitatif bir araç olmasa da, doku seviyesinde iyileşmenin saptanması açısından önemli bir göstergedir^{18,19,20}.

Mekanik Değerlendirme Yöntemleri

A. Patlama Basıncı

Gaz veya sıvı sonucu artan intraluminal basınca karşı anastomoz direncini gösterir^{18,20}. Anastomoz sonrası 2.-3. günlerde en düşük değerde iken hızla artarak 5- 7.günde opere edilmemiş düzeye çıkar. İyileşmenin erken döneminin değerlendirilmesi için uygundur¹⁹.

B. Kopma Direnci

Anastomoz hattını içeren barsak ansının uzun eksenine paralel kesilerek, standart genişlik ve uzunlukta hazırlanan bir şeridin iki ucuna karşıt yönlerde uygulanırken kopmaya neden olan kuvvettir. İkinci haftaya kadar olan değerlendirmelerde uygun bir parametredir¹⁸.

Biyokimyasal Yöntemler

Anastomoz iyileşmesinin biyokimyasal parametresi kollajen miktarı tayinidir ve doku kollajen miktarı bir aminoasit olan hidroksiprolin düzeyinin ölçümü ile saptanır²⁰. 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 dönemdir¹⁸.

Histopatolojik Değerlendirme Yöntemleri

Işık mikroskobu ile anastomoz hattının hücrel infiltrasyonu ve fibroblastik aktivitesi incelenebilir. Daha gelişmiş olarak da elektron mikroskobu kullanılarak kollajen lifleri detaylı olarak değerlendirilebilmektedir¹⁹.

Diğer Yöntemler

Bunlar sintigrafik olarak fibroblast aktivitesinin incelenmesi, doppler ultrasonografi, mikroanjiyografi ve lokal ısı ölçümleri gibi nadir yöntemlerdir¹⁹.

Kolonun Vasküler Anatomisi Ve Histolojisi

Arteriyel Beslenme

Süperior Mezenterik Arter (SMA): Sağ kolon arteriyel beslenmesini ince barsaklar gibi SMA sağlar. SMA, L1 seviyesinde Trunkus Çölyakus'un 1.25 cm distalinde aortun ön yüzünden çıkar, pankreasın arka yüzünden geçip, pankreas alt sınırı ile duodenumun 3. kısmı arasında seyredir. A.ileokolika, A.kolika dekstra ve A.kolika media, olmak üzere üç ana dalı mevcuttur. A.ileokolika çekumu ve terminal arter olan appendiküler dalı ile de appendiksi besler. A.kolika dekstra, hepatik fleksura ve çıkan kolonu besler. A.kolika media transvers kolonu besler, yan dalları ile sağ ve sol kolik arterler arasında anastomozları vardır. Kolonu besleyen arterler, arkadlar oluşturur ve bunlardan vasa rektiler medial kolon duvarına geçerler (şekil 1). Vasa rektiler kısa dalı mezenterik yüzü, uzun dalı lateral ve antimezenterik kısmı besler ve bu bölgede anastomozlar yaparlar³⁹.

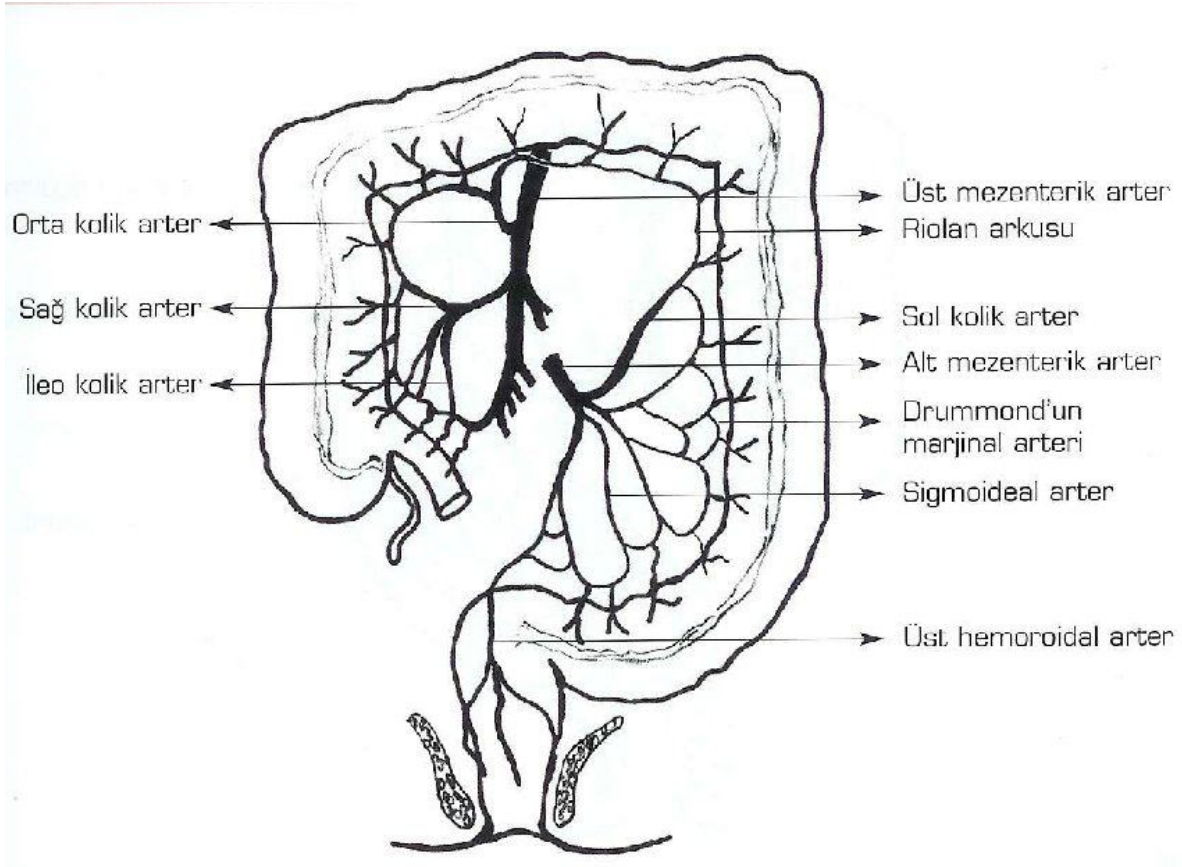
Inferior Mezenterik Arter (İMA): Sol kolonun arteriyel beslenmesini sağlar. Aort bifurkasyonunun 2-4 cm proksimalinden, renal arterlerin distalinden, L3 hizasında, aortun ön yüzünden çıkar. A.kolika sinistra, A.sigmoidea, A.rektalis süperior olmak üzere 3 adet ana dalı mevcuttur³⁹. A.kolika sinistra İMA'nın ilk 3 cm lik kısmından çıkar, yukarı ve aşağı doğru iki dala ayrılır. Üstteki dalı transvers mezokolonda seyredir ve splenik fleksurada veya distal transvers kolon hizasında A.kolika media ile anastomoz yapar. Aşağı uzanan dalı ise sigmoid mezokolon içinde seyredir, inen kolonu besler ve sigmoid arterle anastomoz yapar. A.sigmoidea ise tek başına veya dallara ayrılarak İMA'den çıkabilir. A.rektalis süperior İMA'in terminal dalıdır, S3 seviyesine uzanır ve rektosigmoid bölgeyi besler⁴¹.

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 uzanabilir³⁹.

Riolan Kavsi: Arteriyel kemerlerden oluşan, mezenterik köke yakın yerleşimli ve İMA sol kolik dalı ile SMA orta kolik dalı arasında bulunur³⁹.

Rektum ve Anal kanalın arterleri: Bunlar süperior, medial, inferior ve median sakral arterlerdir. Süperior rektal arter İMA'in terminal dalı olup, A.iliaka kominis sinistrayı çaprazladıktan sonra oluşur ve rektumun arka duvarına doğru iner. S3 seviyesinde ikiye ayrılarak üst ve orta rektumu besler. Orta rektal arter, A.iliaka

internadan çıkar, erkekte rektumun kas yapısı ve prostat bezini besler. Kadınlarda bazen olmayabilir, yerini uterin arter alır. Denonvillier fasyası boyunca geçer ve anorektal halka seviyesinde anorektal yüzden rektal duvara girerler. İnferior rektal arter internal pudental arterden çıkar, öne ve mediale doğru ilerleyerek anal kanalın pektinat çizgi distalinde kalan kısmı beslerler³⁹. 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 verir⁴¹. Kolon sisteminin arteriyel beslenmesi Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Kolon sisteminin arteriyel beslenmesi⁴⁰.

Venöz Drenaj

Aynı isimli arterlerin beslediği alanlardaki venöz dönüşü sağlarlar. Sağ kolonun venöz dönüşü superior mezenterik ven (SMV) yoluyla portal vene ulaşır. Sol kolonun venöz dönüşü ise inferior mezenterik ven (İMV) yoluyla splenik vene, oradan da portal vene olmaktadır. Çekum ve appendiks bölgesindeki venöz dönüş, ileokolik ven yoluyla SMV'e ulaşır. Çıkan kolon ve hepatik fleksuradaki venöz dönüş, V.kolika dekstra yoluyla, transvers kolon venöz dönüşü ise middle kolik ven yoluyla SMV'e doğrudur. Splenik fleksuradaki venöz dönüş, hem V.kolika media ile hem de V.kolika

sinistra yoluyla olmaktadır. İnen kolon venöz dönüşü, V.kolika sinistra yoluyla, sigmoid kolon venöz dönüşü ise V.sigmoidea yoluyla inferior mezenterik vene (İMV) doğrudur. İMV, inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektumu drene eder. Treitz ligamanının solunda retroperitoneal lokalizasyonda gider, pankreasın posteriorunda splenik venle birleşir³⁹. Rektumun venöz drenajı arterlerine paralel seyreder, portal ve sistemik (kaval) dolaşımın her ikisine birden boşalır. Rektumun üst kısmı süperior rektal ven aracılığıyla İMV'e drene olur. Bu drenaj portal sistemidir. 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 portosistemik şant meydana getirirler. Dentat sınırın üzerinde üç submukozal hemoroidal yapı vardır. Sol lateral, sağ posterolateral ve sağ anterolateral internal hemoroidal venler süperior rektal vene drene olur. Dentat hattın altında eksternal hemoroid venler pudental venlere drene olur⁴¹.

Lenfatik Drenaj

Kolon, submukoza ve muskularis mukozada lokalize sirküler dizilmiş lenfatik kanallarla çevrilidir. Bu nedenle tümörler barsağı genellikle çepeçevre sarma eğilimindedirler. Bu segmental yapı tümörlerin longitudinal intramural yayılımını sınırlar. Submukozal ve serozal zonlara dairesel ilerlemeler yine annüler lezyonlarla sonuçlanır. Lenfatiklerde arterleri takip eder.

Epikolik lenf bezleri: Küçüktür ve hemen kolon duvarı üzerinde seröz membranın altında yerleşmişlerdir.

Parakolik lenf bezleri: Barsak duvarı ile marjinal arter arter arasında bulunurlar.

Mezokolik (intermezenterik) lenf bezleri: Kolonun esas damarları SMA, İMA boyunca uzanırlar.

Mezenter kökü (Principal) lenf bezleri: Süperior ve inferior mezenterik arter kökü etrafındaki ve aortik düğümler ile sol lomber düğümleri içerir.

Rektum ve anal kanal lenf yolları, biri pektinat çizginin üstünde, diğeri de 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 olmaktadır⁴¹.

Kolonun Histolojisi

Sindirim kanalında görülen 4 tabaka kolonda da vardır:

1.Tunika mukoza: Mukoza yüzey epitelyumu, kripta, lamina propria ve lamina muskularis mukozadan oluşur. Barsağın bu bölümünde villus yoktur. Yüzey epiteli basit kolumnar veya küboidal epitelten oluşur. İntestinal bezler uzundur çok sayıda goblet ve emici (absorbif) hücre, az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler mevcuttur⁴².

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 histiyositlerdir⁴².

Muskularis mukoza ince bir kas tabakasıdır. Mukozayı daha derin submukozadan ayırmaktadır⁴².

2.Tunika submukoza: Lamina proprianın hücresel içeriği submukozal stromada da yer alır. İki nöral pleksus submukozal bölgede yer alır. Bunlar; Meissner submukozal pleksus ve derin submukozal pleksustur. Submukoza arterielleri, venülleri ve lenfatikleri içerir⁴².

3.Tunika muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu iki kas tabakası arasında yer alır. Dış longitudinal tabaka lifleri tenya coli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır⁴².

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)⁴².

Karaciğerin Vasküler Anatomisi

Karaciğere dakikada 1500 ml. kan gelir. Bu kanın % 70' ini portal ven, % 30' unu hepatik arter karşılar. Buna karşılık hepatik arter karaciğerin oksijen ihtiyacının % 50'sini karşılar^{43,44}.

Hepatik Arter

Common hepatik arter çölyak trunkus (%86), superior mezenterik arter (%2,9), aorta(%1,1), ve çok nadir olarak ta sol gastrik arterden kaynaklanabilir⁴⁴. Horizontal olarak pankreas başı üzerinde seyrederek Gastroduodenal arter dalını verdikten sonra adı arteria hepatica propria olur. Hepatoduodenal ligament içinde ortak safra kanalının

solunda ve portal venin önünde seyredir. Hepatoduodenal ligament içinde iki dala ayrılır, bunlara sağ hepatic arter ve sol hepatic arter denir. Bu dallar karaciğer segmentlerine göre dallara ayrılarak interlobüler arterleri oluşturur⁴⁴. Bu arterlerden bazıları portal yapıya akarken, bazıları da portal alanlardan farklı uzaklıklarda sinüzoidler içinde direkt olarak sonlanan arteriyoller (giriş arteriyoller) oluşturur. Bu sayede sinüzoidler içinde arteriyel ve portal venöz kan karışır⁴⁵. A. Hepatica propria tümüyle superior mezenterik arterden çıkabilir^{46,47,48}. Sol hepatic arter %25-30 vakada sol gastrik arterden kaynaklanır⁴⁴. Sol hepatic arter median ve lateral segmental arter dallarına ayrılır. Sağ hepatic arter %17 superior mezenterik arterden kaynaklanır⁴⁴. Sağ hepatic arter sistik arter dalını verir. Sağ hepatic arter anterior ve posterior segmental arter dallarına ayrılır.

Hepatic Venler

Karacigerin venöz drenajı üç major hepatic venle sağlanır. Sol hepatic ven 2. ve 3. segmentlerin kanını alır, orta hepatic venle birleşmek üzere yukarı yönde parankim içinde oldukça yüzeysel bir durumda seyredir. Sağ lobun kanı ise; sağ hepatic ven ile inferior vena kavaya boşalır. İnsanların %50'sinde 3. ve 4. segmentten kan alıp sol hepatic vene getiren ve "umbilikal fissür veni" adı verilen bir ven daha vardır. Bu ven orta hepatic venin bağlandığı fakat 4. segmentin rezekt edilmediği durumlarda bu segmentin drenajını sağlar⁴⁹. Orta hepatic ven genellikle sol hepatic venle birleşip tek trunkus halinde inferior vena kavaya açılır. Ayrıca, %25 oranında sağ karaciğerden doğrudan inferior vena kavaya ulaşan hepatic venler vardır. İzole segment rezeksiyonlarında bu hepatic venlerin varlığı rezeksiyonu kolaylaştırır^{47,49}. Segment 1 (Kaudat lob)' in venöz drenajı üç ana hepatic venden bağımsızdır ve doğrudan vena kava inferiora olmaktadır⁵⁰.

Kan, klasik hepatic lobülün periferinden merkezine doğru akar. Sonuç olarak oksijen, metabolitler ve ince barsaktan emilen diğer bütün toksik, non-toksik maddeler önce lobülün periferik hücrelerine, sonrada merkez hücrelerine ulaşır⁴⁴.

Portal Ven

Portal venin uzunluğu ortalama 7-10 cm, çapı 0,8-1,4 cm' dir⁴⁴. Splenik ven ve superior mezenterik ven pankreas boynu arkasında birleşerek portal veni oluşturur. Hepatoduodenal ligament içinde portal ven genellikle hepatic arter ve ortak safra kanalının arkasında bulunur. İçerisinde valv sisteminin olmadığı Portal ven; mide, ince ve kalın barsaklar, pankreas ve dalaktan gelen venöz kanı karaciğere taşır.

Hepatoduodenal ligamentin içinde, duodenum birinci kısmının arkasından geçer, porta hepatis'e ulaşır ve orada sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır.

Portal ven, karaciğer hilusuna gelmeden sol gastrik veni (koronar ven) ve bazı küçük dalları alır. Sol portal ven dalı sağa göre daha uzun ve yatayıdır. Portal ven dalları karaciğer içinde segmentlere göre dağılım gösterir^{44,51,52}. Portal ven dallanarak portal triadlara portal venüller verir. Bazen interlobüler dallar olarak da isimlendirilen portal venüller lobülün periferinde seyreden dağıtıcı venleri oluştururlar. Dağıtıcı venlerden çıkan küçük giriş venülleri sinüzoidlere açılır. Sinüzoidler lobülün merkezinde santral veni oluşturmak üzere birleşirler. Santral ven, lobül boyunca ilerledikçe daha fazla sinüzoid alır ve çapı giderek artar. Sonunda lobülü terkeder ve daha büyük olan sublobüler ven ile birleşir. Sublobüler venler giderek birbirine yaklaşır ve kaynaşır. Böylece iki ya da daha fazla sayıdaki büyük hepatic venler oluşur. Bu venler de vena cava inferiora açılır^{45,53}.

Karaciğer Rezeksiyonu

Karaciğer rezeksiyonunun endikasyonları⁵⁴ şunlardır;

- 1- Malign tümörler: Primer ve metastatik karaciğer tümörleri ile safra kesesi tümörü, kolanjiokarsinom gibi hepatobiliyer malignensiler
- 2- Bening hastalıklar: Alveolar veya hidatik kist, adenom, hemanjiom, abse
- 3- Travma

Karaciğer rezeksiyonları anatomik ve non-anatomik olmak üzere ikiye ayrılır⁶³. Vasküler anatomiyi esas alan rezeksiyon tipleri anatomik rezeksiyon olarak adlandırılır. Bu tip rezeksiyonlarda anatomik fissürlere uyulur, fonksiyonel ve anatomik olarak tanımlanmış karaciğer bölümleri çıkarılır. Anatomik rezeksiyonların amacı fonksiyonel bölünmelere uyarak daha kansız ameliyat yapmak ve böylece diğer bölümlerin kanlanmasını bozmamaktır⁵⁵. Anatomik rezeksiyonlar sağ ve sol hepatektomiler, sektörektomiler, segmentektomiler ve subsegmentektomilerdir. Operasyonlarda affarent ve efferent damarlarıyla birlikte bir lob veya segment çıkarılırken, geride kalan dokunun damarlarına veya safra kanalına zarar vermekten kaçınılır. Genişletilmiş sağ hepatektomi, uygulanan en geniş rezeksiyondur ve geriye karaciğer dokusunun sadece %15-20' si kalır. Non-anatomik karaciğer rezeksiyonlarına örnek olarak ise kama (wedge) şeklindeki rezeksiyonları ve ölü dokuların rezeksiyon şeklinde debridmanını verebiliriz^{56,57}.

Teknik başarının anahtarı hemostazdır. Disseksiyona başlamadan önce o bölgenin hilar damarları ayırt edilir ve karaciğer dokusu, makas ucu veya cavitron

ultrasonik disektör ile kesildikten sonra damarlar tek tek metal clips'ler veya bağlamalar ile bağlanarak hemostaz sağlanır. Şiddetli kanama, portal triadın askıya alınması ile kontrol altına alınabilir, daha sonra tek tek kanayan damarlara dikişli bağlama uygulanabilir⁵⁸.

Geniş hepatik rezeksiyondan sonra karaciğer fonksiyonları önemli oranda bozulduğundan, böyle bir ameliyata karar verirken karaciğerin preoperatif fonksiyonel durumu göz önüne alınmalıdır. Siroz hepatektomi için nisbi bir kontrendikasyondur, çünkü gerekli olan metabolik ihtiyaçları karşılamak için geride kalan sirotik karaciğerin rezervleri genellikle yeterli değildir ve sirotik karaciğerin rejenerasyon yeteneği azdır. Bu faktörler sirotiklerde gelişen bazı primer hepatik tümörlerin rezeksiyonuna engel olur⁵⁹. Karaciğerin %50' si veya daha fazlası çıkarıldığında postoperatif dönemde hastanın çok yakın takibi gereklidir.

Elektif hepatektominin mortalite oranı yaklaşık %5 civarındadır ve bu oran büyük ölçüde postoperatif komplikasyonlara bağlıdır. Postoperatif mortalite ve morbidite nedeni olan bu komplikasyonlar arasında, subfrenik perihepatik abse, karaciğer yetmezliği, biliyer fistül, pnömoni, plevral efüzyon ve stres ülserleri sayılabilir^{60,61,62}. Hastaların çoğunda 39C⁰ nin üzerinde ateş görülür. Ateş akciğer komplikasyonlarına veya perihepatik abseye bağlı olabilir, fakat birçok vakada hiçbir neden belirlenemez. Rezeksiyonla meydana gelen boşlukta abse oluşabilir ve perkutan kateterler ile drenaj yapılması yeterli olabilirse de, bazen reeksplorasyon gerekebilir. Parsiyel hepatektomiden sonra stres ülseri insidansı oldukça yüksek olduğundan, operasyondan sonra rutin olarak profilaktik mide mukoza koruyucusu verilmelidir^{63,64,65}. Geride kalan karaciğer dokusu hasarlıysa veya ameliyat sırasında uzun süre iskemi altında kalarak hasar görmüş ise karaciğer yetmezliği gelişebilir. Bunun belirtileri de; asit, varisler ve komadır.

Pringle Manevrası

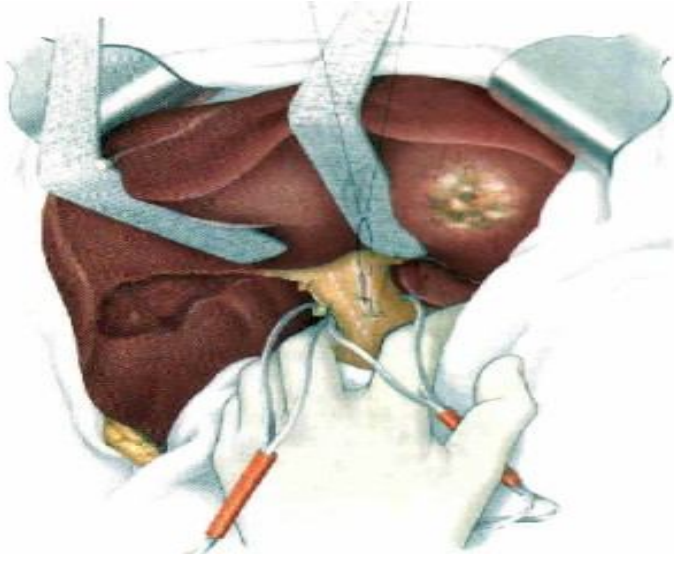
Karaciğer tümörlerinde hepatektomi yapılırken kan transfüzyonu kaçınılmazdır. 1908'de Hogarth Pringle, hepatik pedikülün total olarak klemplenmesi ile karaciğer rezeksiyonlarında kanamanın durdurulabileceğini rapor etmiştir³. Bu manevra hepatektomi sırasında kan kaybını azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Total kardiak output 'un %25 i yada dakikada 1500 ml kan karaciğere gelir. Portal ven hepatik kan akımının %75 ni, hepatik arter ise %25 ini sağlar⁶⁶. Pringle manevrası karaciğere giden arteriyel ve portal venöz girişi keser ancak hepatik venler

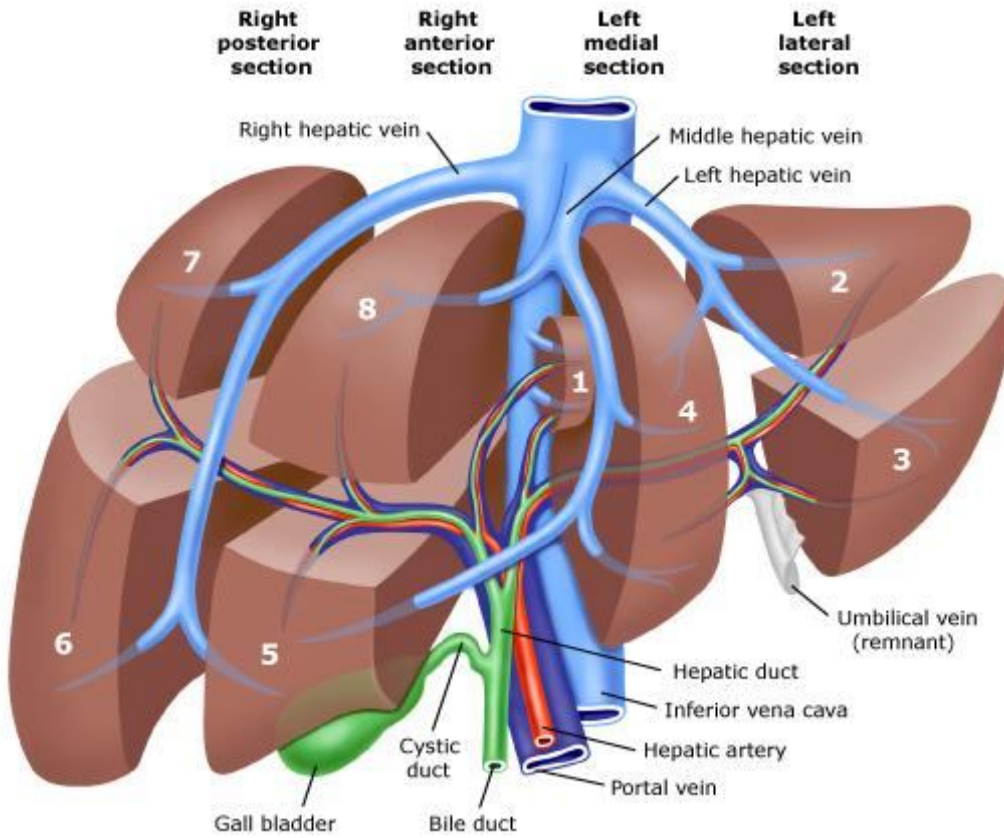
üzerine etkisi yoktur⁶⁶. Bugün karaciğer rezeksiyonlarında bu manevranın uygulanması hemen hemen standarttır. Bu oklüzyon umbilikal tape ,turnike veya noncrushing klemplerle(vasküler klempler) yapılabilir (şekil 2)^{66,67}.

Rezeksiyon sırasında PM na rağmen olabilecek kanama odakları tutulup bağlanmalıdır. Bu kanamalar genellikle hepatik venlerden back-flow kanamalar olabilir (şekil 3). Klemp kaldırıldıktan sonra hepatik arter ve portal ven kanamaları kontrol edilmelidir. Genel uygulama 15 dk iskemi ve 5 dk reperfüzyon şeklindedir. İskemi süresi 60-120 dk kadar uzatılabilir. Ancak, devamlı veya aralıklı iskemi uygulaması, karaciğer parankiminin durumuna göre değişebilir. Her ne kadar hepatektomi sırasında PM uygulamanın emin olduğuna dair yazılar varsa da bu manevranın üst sınırı hakkında kesin bilgiler bulunmamaktadır. Karaciğer tümörü nedeniyle hepatektomi yapılan 112 hastada yapılan bir çalışmada, PM yapılmayan 50 hasta ve PM yapılan (20 dk klempli ve 5 dk klempin açılması olan) 62 hasta kıyaslandı⁶⁹. Her iki grupta ameliyat öncesi ve sonrası (karaciğer fonksiyon testleri, interleukin 1 α ,1 β ,2 ve 6 ile tümör nekroz faktör- α) değerler ve mortalite ve morbidite oranları kıyaslandığında, aralıklı PM na üst sınır toleransı 120 dk olarak rapor edilmiştir⁶⁹.

Pachter, bu manevranın bir saate kadar devamlı uygulamasında ciddi hepatik yetmezlik olmadığını bildirmiştir⁷⁰. Kansız bir ameliyat pringle manevrası yani portal ven ve hepatik arter oklüzyonu ile sağlanır⁶⁰. Böyle bir işlem potansiyel olarak tehlikeli hepatik parankim iskemisine neden olur⁷¹. İskeminin zararlı etkileri iskemi sırasında oluşmakla birlikte daha büyük hasarın reperfüzyon sırasında geliştiği gösterilmiştir^{5,72}. PM hepatektomi ve acil karaciğer travması nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda karaciğer kanama kontrolü için kullanılan standart tekniktir⁷³. Pedikül klemplenmesi sonrası kardiak preload azalır fakat refleks olarak klempleme ortalama arter basıncında %10 artış sağlar. Pedikül klemplenmesi iyi tolere edilir çünkü kaval akım kesilmemiştir. Pedikül klemplenmesi sonrası kan basıncı birkaç dakika düşer sonra normale gelir. Portal klemplenme sonrası splanknik konjesyon meydana gelir. Bu tekniğin en önemli dezavantajı özellikle anoksiye daha az duyarlı sirozlu karaciğer içinde, ortaya çıkan iskemi-reperfüzyon hasarıdır⁴. PM ayrıca bakteriyel translokasyon, intrahepatik metastaz, bozulmuş karaciğer rejenerasyonu, sistemik inflamasyon ve çoklu organ yetmezliği sendromu ile ilişkilidir⁷⁴.



Şekil 2: Pringle manevrası yapılışı⁶⁷



Şekil 3: Anatomik karaciğer rezeksiyonlarının yapıldığı segmentler Smith ve ark'ndan alınmıştır⁶⁸

İskemi-Reperfüzyon

İskemi, organların kanlanmaması yani oksijen ve besin maddelerinin dokulara yeterli düzeyde ulaşamaması demektir. Bu olay, organı perfüze eden kan akımındaki azalmaya bağlı olarak gelişen geri dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre zedelenmesine yol açar. İskemi sonrası kan akımının tekrar başlaması (reperfüzyon) paradoksal olarak iskeminin oluşturduğu zararlanmaya ek hasar oluşturmaya sebep olur⁷⁵.

İskemi-reperfüzyon (İR) lokal-uzak etki ve komplikasyonlara neden olabilen bazı mekanizmaları tetikler⁷⁶. İskemik periyod süresince dokuda toksik serbest oksijen radikalleri üretilir. Reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikalleri ve süperoksit radikalleri endotelial hasar, artmış mikrovasküler permeabilite ve doku ödemeine neden olmaktadır^{75,76}. Ayrıca aktive olan adezyon molekülleri ve sitokinler sistemik inflamatuvar yanıtı başlatabilir. Bu yanıtlar İR hasarı olarak tanımlanır⁷⁶.

İskemi sırasında hücre membranında bulunan Na^+/K^+ pompasının çalışması için gerekli olan enerji sağlanamaz. K^+ iyonları hücre dışına çıkarken Na^+ ve Cl^- iyonları da hücre içine girerler. Anaerobik glikolizle adenin trifosfat (ATP) üretilmeye çalışılır, bu da laktik asit üretimi ile sonuçlanır. Karbondioksitin birikimi karbonik asit (H_2CO_3) üretimi ile sonuçlanır, böylece asidoz artar. İki dakikalık iskemi sonrasında özellikle beyin hücrelerinde ekstrasellüler pH 7,3' ten 6,7' e kadar düşebilmektedir. Adenin trifosfat bağımlı çalışan diğer bir pompa ise ekstrasellüler ve intrasellüler Ca^{+2} u dengelemektedir. İnasellüler Ca^{+2} artışı ile proteolitik enzimler ve fosfolipazlar aktive olurlar. Fosfolipazların aktivasyonu araşidonik asit oluşumu ile sonuçlanır. Araşidonik asit direkt etkiyle mitokondriyal enzimleri inhibe eder ve serbest radikal oluşumunu artırır⁷⁷.

Anoksik veya iskemik koşullarda adenozinin ekstrasellüler düzeyi artmaktadır. Bu artış muhtemelen intrasellüler ATP' nin yıkılmasına bağlıdır. İskemi sırasında meydana gelen ATP yıkımı glikolizisi indüklemektedir. Glikolizis ise laktat oluşumunu hızlandırmaktadır⁷⁸. Adenozin, A1 reseptörleri üzerinden sinaptik transmisyonu ve presinaptik Ca^{+2} un geçişini inhibe etmekte, K^+ ilişkili glutamat salınmasını azaltmaktadır⁷⁹.

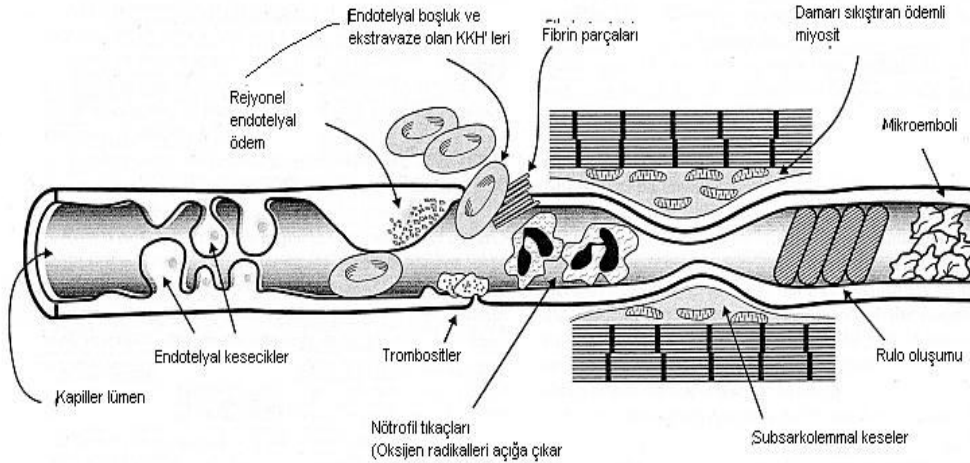
Uzamış hipoksi; membran potansiyeli, iyon geçişi ve endotelial hücrelerin iskelet yapısını bozmakta ayrıca intrasellüler volümü arttırmaktadır. Bu değişiklikler enerji depolarınının, prostasiklin ve nitrik oksit (NO) gibi bazı biyoaktif maddelerin yapımının azalması, endotelin ve tromboksan A_2 gibi maddelerin yapımının artması ile birlikte⁸⁰.

Reperfüzyon

Klinik olarak iR hasarı sıklıkla transplantasyon, iskemik serebrovasküler olay (stroke), miyokard infarktüsü, şok/resüsitasyon ve turnike uygulamaları sonrasında görülmektedir⁸¹.

Dolaşımı tekrar başladığında fazla miktardaki nikotin amid dinükleotid (NADH) O₂ ile reaksiyona girerek süperoksit oluşturur. Süperoksitler demir-sülfür proteinlerle reaksiyona girer ve serbest demir açığa çıkar. Mitokondrideki NO süperoksitle, süperoksit dismutazdan üç kat daha hızlı reaksiyona girer. Bu reaksiyon sonucunda potent peroksinitrit serbest radikali meydana gelir. Peroksinitrit, mitokondrideki solunum zincirinde kompleks I, kompleks II ve süperoksit dismutazı inhibe eder⁷⁷.

Araşidonik asitten oluşan lökotrienler trombosit ve lökositlerin, süperoksit ise lökositlerin damar duvarına adezyonunu artırır^{80,75}. İnflamatuvar olaylarda salınan tümör nekroz faktör (TNF), İR hasarında önemli yeri olan, mikrovasküler disfonksiyona neden olur. Permeabilededeki artış proteinlerin interstisyuma ekstravaze olmasına neden olmakta, bu da ödemle sonuçlanmaktadır⁸². Şekil bozukluğu olan, adezyona ve migrasyona uğrayan lökosit sayısında, İR sonrası çok büyük artışlar olduğu gösterilmiştir^{75,80,81}. Ayrıca fonksiyonel kapiller damar sayısında azalma olduğu saptanmıştır^{75,77} (şekil 4).



Şekil 4: İskemi reperfüzyon sonrası kapiller damardaki değişiklikler⁷⁷

Damar duvarındaki moleküler ve biyokimyasal değişikliklerin akut inflamatuvar yanıtın karakteristik özellikleri olduğu gösterilmiştir⁸⁰.

Endotel bağımlı olmayan vazodilatatörlere (nitroprussid) yanıtın korunmuş olması arteriyol düz kasında fonksiyon bozukluğu olmadığını göstermektedir.

Deneysel çalışmalar, reperfüzyon sonrası endotel bağımlı NO'yu inaktive eden süperoksitin büyük kaynağının aktive olan lökositler olduğunu göstermektedir. Endotelial hücrelerden ortaya çıkan süperoksit ve hidrojen peroksitin önemli bir kaynağı ksantin oksidazdır. Birçok damar yatağındaki endotel hücresi ksantin oksidazdan zengindir. İskemi sırasında biriken hipoksantin, reperfüzyon sırasında kan damarına tekrar O₂ geldiğinde büyük miktarda süperoksit ve hidrojen peroksit üretimine neden olmaktadır^{80,83}.

Karaciğer İskemi-Reperfüzyonu

Normotermik iskemi, iskeminin süresine bağlı olarak, oksijenize kan akımının başlaması ile hepatosellüler hasara neden olur. Miyokardiyal, intestinal, renal ve hepatic İR modellerinde komplemanın da İR hasarında rol oynadığı gösterilmiştir. Anafatoksinler ve membran attack complex gibi kompleman aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ürünler; karaciğerde nötrofil aktivasyonu, vazokonstriksiyon, mikrosirkülasyonda bozulma, vasküler permeabilitede artış ve hücre lizisi ile ilişkilidir. Komplemanın klasik yolunu başlıca aktive edenler IgG ve IgM antikor-antijen kompleksidir. Ayrıca sitokinler, intrasellüler proteinlerin serbestleşmesi ve reaktif oksijen ürünleri kompleman aktivasyonunda rol oynuyor olabilirler⁸⁴.

Serbest radikaller hücrede sarkolemma, sarkoplazmik retikulum ve ekstrasellüler kollajen matriks veya kontraktıl proteinler gibi organellerde bozukluklar, bunları takiben kalsiyuma bağlı mekanizmalarda bozukluklar oluşturur. Serbest sitozolik kalsiyumun artışı protein kinazları, fosfolipazları ve diğer yıkıcı enzimleri aktive eder ve subsellüler hasarın artmasına yol açmaktadır. Asırı Ca⁺² yüklenmesi, oksijen radikalleri ile başlayan hasarı artırır⁸⁵.

Oksidatif stres hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olur ve diyen konjugatları ile malondialdehit (MDA) açığa çıkar⁷⁶. Serbest radikallerin en zararlı etkileri lipid peroksidasyonudur. Hücre membranı poliansatüre yağ asitleri ve fosfolipidlerden oluşur. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonunu baslatarak hücre hasara neden olur. Lipid peroksidasyonu, lipid molekülündeki iki ansatüre bağ arasında yer alan metilen grubundan hidrojen atomunun ayrılması ile başlayan kompleks bir zincir reaksiyonudur. Oksijenin yer aldığı yeni karbon merkezli lipid serbest radikalleri, lipid hidroksiperoksit veya lipid peroksit'i oluşturur. Ortaya çıkan lipid hidroperoksitler ve diğer konjuge lipid hidroperoksitlerin diyenleri yapısal değişikliğe uğrayarak, alkanal, alkenel, hidroksialkenal, malondialdehid (MDA) ve volatil hidrokarbonları içeren birçok ürünü oluşturur. Lipid peroksidasyonu hücre

hasarında serbest radikallerin rolünü araştıran çalışmalarda ilk olarak incelenen reaksiyondur⁸⁷.

Hücre membranlarının hasarlanması hepatositlerin homeostazını bozarak apopitoz veya nekroza neden olmaktadır⁸⁶.

Büyük miktardaki serbest radikaller ve hızlı kan akımı tromboz riskini artırır, bu da karaciğer hücre hasarının büyümesini sağlar⁷⁶. Mikrodolasımdaki bozukluğun sinuzoidal endotelial hücre hasarı ve endotelin ve NO gibi vazodilatatör ve vazokonstriktör moleküller arasındaki dengesizliğe bağlı olduğu düşünölmektedir^{80,88}.

Karaciğerde iR hasarı iki fazda meydana gelmektedir:

1) Erken faz (0–2 saat); Ca⁺ artışı ve serbest O₂ radikallerinin oluşumu etkilidir. intrasellöler Ca⁺ düzeyi normal hepatosit fonksiyonunun devamı için önemlidir. Hücre içinde Ca⁺ artışı hepatosit hasarını başlatan erken mekanizmalardan birisidir. Ayrıca apopitoz ve nekroz yollarını da aktive etmektedir. iskeminin ardından reperfüzyonun hepatositlerdeki Ca⁺ miktarını arttırdığı gösterilmiştir. iskemi boyunca hücrede Ca⁺ artışı saptanmazken reperfüzyon sırasında hızlı bir (reperfüzyonun birinci dk' sında Ca⁺ miktarı iki katına çıkmaktadır) Ca⁺ artışı gözlenmektedir.

2) Geç faz (6–48 saat); nötrofillerin, makrofajların, lenfositlerin ve trombositlerin karaciğere göçü ile inflamasyon yanıtı uyarılmakta ve sinuzoidal kan akımında değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Hepatositlerdeki hasar serbest O₂ radikalleri ve ekstrasellöler sitokinler ile meydana gelmektedir⁸⁹.

Karaciğer iskemisini takiben sinuzoidal hücre apopitozu reperfüzyon sonrasında hızla ortaya çıkmaktadır (30 dk). Hepatosit apopitozu ise 240 dk reperfüzyon sonrasında gösterilmiştir⁹⁰.

Karaciğerde iR hasarı, akımın geçici olarak kesildiği karaciğer rezeksiyonlarında, karaciğer cerrahisinde intraoperatif kan kaybını azaltmada ve karaciğer transplantasyonunda ortaya çıkmaktadır⁹¹. Karaciğer transplantasyonunda, alınan karaciğerin fonksiyon kaybının en önemli nedenlerinden biri iR hasarıdır⁸².

Karaciğerdeki iR hasarı kolestazı indüklemekte bu da erken ve genellikle geçici olarak safra sekresyonunda azalmaya neden olmaktadır. Safra akımındaki bu değişiklikler artmış ALT ve AST düzeyleri, karaciğer miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ve serum bilirubin değerleri ile beraberdir. Bu değişikliklerin 1–3 gün içinde geri dönüşümlü olabileceği bulunmuştur⁸⁹.

Karaciğer reperfüzyonu sırasında meydana gelen splanknik konjesyon sonucu barsak ve dalaktan salınan proinflamatuvar maddelerin sistemik dolaşıma karışması ile karaciğer ve akciğer hasarı tetiklenmektedir⁹².

İskemi Reperfüzyon Hasarının Organ Sistemlerine Etkileri

Postiskemik dokuda reperfüzyona yanıt olarak ortaya çıkan hasar, diğer organları da etkileyecek kadar ciddi olabilmektedir. İskemi reperfüzyonun uzak organ etkileri sıklıkla akciğer ve kardiyovasküler sistemde görülmekte ayrıca sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS) veya çoklu organ yetmezliği (ÇOY) ile sonuçlanabilmektedir. Barsak, karaciğer ve iskelet kası reperfüzyonu sonrası ortaya çıkan ÇOY, ölüme neden olabilmektedir⁸⁰.

Nötrofiller süperoksit ve H_2O_2 ile Cl^- iyonlarından hipoklorik asit oluşumunu katalize eden MPO enzimini üretmektedirler. Aktive nötrofiller ise endotelial bazal membranı yıkabilecek potent proteazlar üretmektedirler. İskemik alana gelen lökositler aktive olarak reperfüzyon ile dolaşıma katılmaktadırlar. İnflamasyon sırasında ortaya çıkan adezyon moleküllerinden P-selektin lökosit/endotelial hücre etkileşimini artırır. Aktive lökositler iR ilişkili uzak organ hasarında rol almaktadırlar^{80,88, 93}. Uzak organlardaki iR hasarının mekanizması şekil 5' de gösterilmiştir.



Şekil 5: İskemi reperfüzyon hasarı sonrası uzak organ hasarı oluşumu.

PAF: Trombosit aktive edici faktör, LTB4: Lökotrien B4, O_2^- , H_2O_2 : O_2 radikalleri⁸⁰

İskemi reperfüzyon sonrası görülebilen ÇOY, iskemik olaydan 24–72 saat sonra ortaya çıkan akciğer yetmezliği ile başlamaktadır. Akciğer yetmezliği akut

akciğer hasarı (AAH) gibi ılımlı bir tablodan akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gibi ciddi bir tabloya kadar değişkenlik gösterebilir⁸⁰.

Kardiyak cerrahi sırasındaki iR hasarı sistemik inflamatuvar yanıt, miyokard ve akciğer endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir⁹⁴. Alt ekstremitenin iR' sinden sonra ARDS ortaya çıkabilmekte⁹⁵ ve solunum yetmezliğini takiben hepatik, renal, gastrointestinal, santral sinir sistemi ve kalp yetmezliği gelişebilmektedir⁸⁰.

Transplantasyon sonrası karaciğerin fonksiyonel olamamasının başlıca nedenlerinden biri de hızlı gelişen akciğer yetmezliğidir. Karaciğer iR' si sonrası görülen akciğer yetmezliğinin nedeninin karaciğerden salınan sitokinler olduğu düşünülmektedir. TNF- α ' nın hem karaciğer hem de akciğerde hasar oluşturduğu gösterilmiştir. Ratlarda oluşturulan normotermik karaciğer iR modelinde akciğerlerde interstisyel incelleme ve lökosit infiltrasyonu ile karakterize değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Vücudun en büyük sabit makrofaj kaynağı olan Kupffer hücreleri, iR sırasında artan TNF' nin en önemli kaynağıdır⁸². Ciddi hepatik iR hasarında artmış Kupffer hücre aktivasyonuna bağlı NO inhibisyonunun akut akciğer hasarına neden olduğu saptanmıştır⁹⁶.

Karaciğer iR sonrası pankreasta orta-ciddi düzeyde polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve ciddi interstisyel ödem, barsakta epitelyal vililerde bozulma, hemoraji ve mukozada nötrofil infiltrasyonu saptanmıştır⁹³. Barsakta perfüzyonun bozulmasının endotelin ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁸⁸. Enterik iskemi intestinal mukoza bariyer bütünlüğünü bozmakta, bu da enterik bakterilerin ve lipopolisakkaridlerin barsak lümeninden mezenterik lenf nodlarına ve portal kan akımına geçmesine neden olmaktadır⁸⁰. Alt ekstremitte iR' si barsak mukozasındaki bağlantıları bozarak endotoksemiye neden olabilmektedir. Endotoksinler koagülasyon kaskatını, nötrofilleri ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini aktive etmektedir⁹⁵.

Ekstremitte cerrahisinde kansız alan sağlamak için kullanılan turnike, iskelet kasında uzamış iskemiyeye neden olmaktadır. iskemik hasar kas disfonksiyonu, nekrozu, ciddi asidoz, hiperkalemi ve miyoglobüri gibi birçok lokal ve sistemik postoperatif komplikasyona yol açabilir^{97,98,99}. Kas iskemisi sonrası aktive olan adezyon molekülleri ve sitokinler SiYS' yi başlatabilmektedirler. Aktive olan lökosit ve sitokinlerin ana hedeflerinden biri akciğerdir⁷⁶. Alt ekstremitteki iR hasarı hepatik yetmezliğe neden olabilmektedir⁹⁵.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deneysel çalışma protokolü Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nda onaylandıktan (18.04.2013 tarih 2013/14 sayı) sonra deney hayvanları üzerindeki çalışmalar Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. Çalışmada kullanılan Wistar Albino tipi ratlar MEÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Birimi'nden temin edildi. Çalışmada ağırlıkları 195-260 gr arasında değişen 28 adet dişi rat kullanıldı. Çalışma süresince ratlar 24°C oda ısısında ve 12/12 saatlik gece gündüz siklusunda tutuldu.

Deney Grupları

Hayvanlar kontrol ve iki deney grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kontrol grubu olan 8 rata (Grup A) kolo-kolonik anastomoz uygulandı. 8 rata (Grup B) kolo-kolonik anastomoz ve sonra 30 dakikalık PM uygulandı. 8 rata (Grup C) kolo-kolonik anastomoz ve sonra 60 dakikalık PM uygulandı. Grup C de bulunan 5 rat sakrifikasyon öncesi eksitus olunca 4 rat Grup C ye (Grup C toplam 12 rat) ilave edildi.

Cerrahi Model

Bütün kümelerdeki denekler ameliyat öncesi sabit çevre koşulları altında su ve standart laboratuvar yemi ile beslendi. Deneklere herhangi bir kolon temizliği yapılmaksızın eter inhalasyonu ile desteklenerek intramuskuler (i.m.) Ketamin (Ketalar, Eczacıbası Warner Lambert Ilac AS, İstanbul, Turkey) 50 mg/kg ve Ksilazin 10mg/kg ile anestezi uygulandı. Anestezi sonrası ratlar hassas terazide tartılarak ağırlıkları kaydedildi.

Sırt üstü yatar pozisyonda ameliyat masasına tespit edilen ratlarınların karın tüylerinin temizlenmesinden sonra, Povidon İyot solüsyonu ile cilt temizliği yapıldı. Median laparotomi uygulanarak karına girildi. Bütün gruplarda peritoneal refleksiyonun 3 cm üzerinden kolon tam kat kesilip ikiye ayrıldı. Bu işlemin ardından kesik kolona 6/0 poliprolen ile uç-uca tek tek anastomoz işlemi uygulandı (Resim 1). Bu işlem sonrası kontrol grubu (Grup A) ratların karın katları 4/0 ipek sütürlerle devamlı olarak kapatıldı. Deney gruplarında ise (Grup B ve Grup C) kolon anastomozunu takiben karaciğer, diyafragma ve karın ön duvarı arasındaki bağlantılar diseke edildi (Resim 2). Portal ven, hepatik arter ve koledogun içinde bulunduğu portal triad 30 dakika (Grup B) ve 60 dakika (Grup C) vasküler bulldog

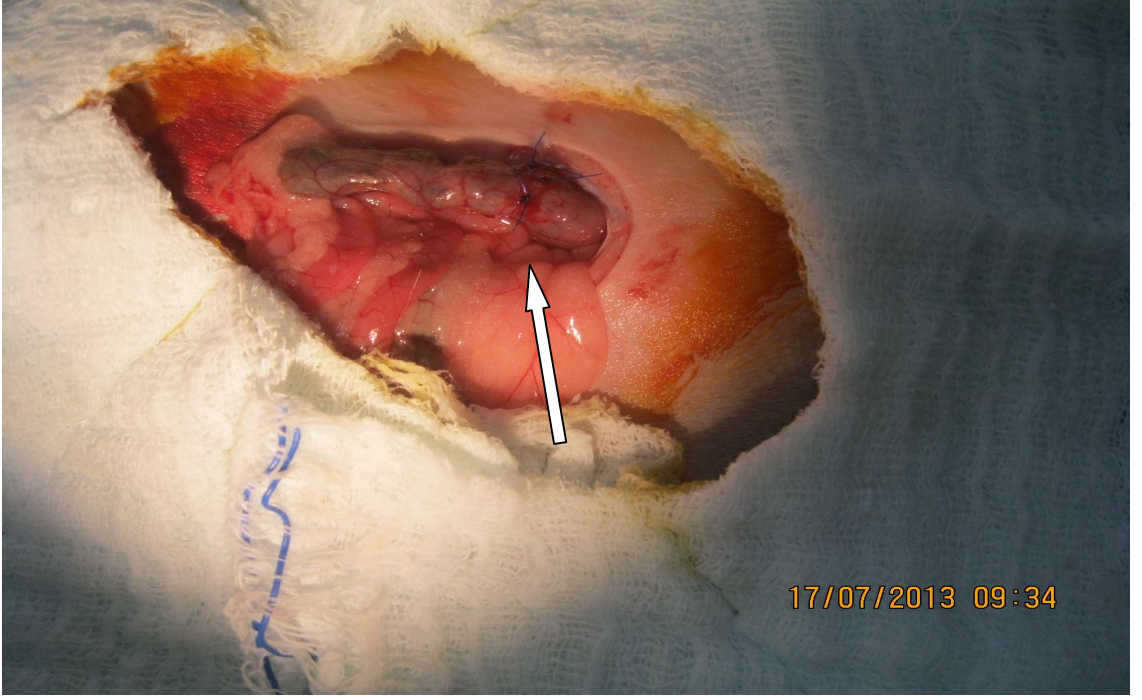
klemp ile klempe edildi (Resim 3,4). Klemplerin açılmasını takiben ratların karın katları 4/0 ipek sütürlerle devamlı olarak kapatıldı. Cerrahi işlemden hemen sonra cerrahi işlem sırasındaki sıvı kayıplarını yerine koymak amacıyla 5 ml/100gr serum fizyolojik subkutan olarak verildi. Cerrahi işlemler sırasında ratlar lamba ile ısıtıldı. Postoperatif 24. saatin sonunda beslenmeye geçildi.

Cerrahi işlemden 7 gün sonra 50 mg/kg Ketamin i.m. ve 10 mg/kg Ksilazin i.m. ile indüksiyonun ardından ratların toraks ve karın bölgesi %1 povidon-iodin ile temizlendikten sonra steril örtünmeyi takiben torakotomi ve laparotomi yapılarak kan ve doku örnekleri alındı. Biyokimyasal analizler için intrakardiyak ponksiyonla kan alındı; servikal dislokasyonla ratlara sakrifikasyon yapıldı. Daha sonra Poliprolen sütürlerle tanınan anastomoz bölgesi gözlemlendi, yapışıklıkların giderilmesi ölçümlerin farklı çıkmasına neden olabileceği için çevre yapışıklıklar korundu.

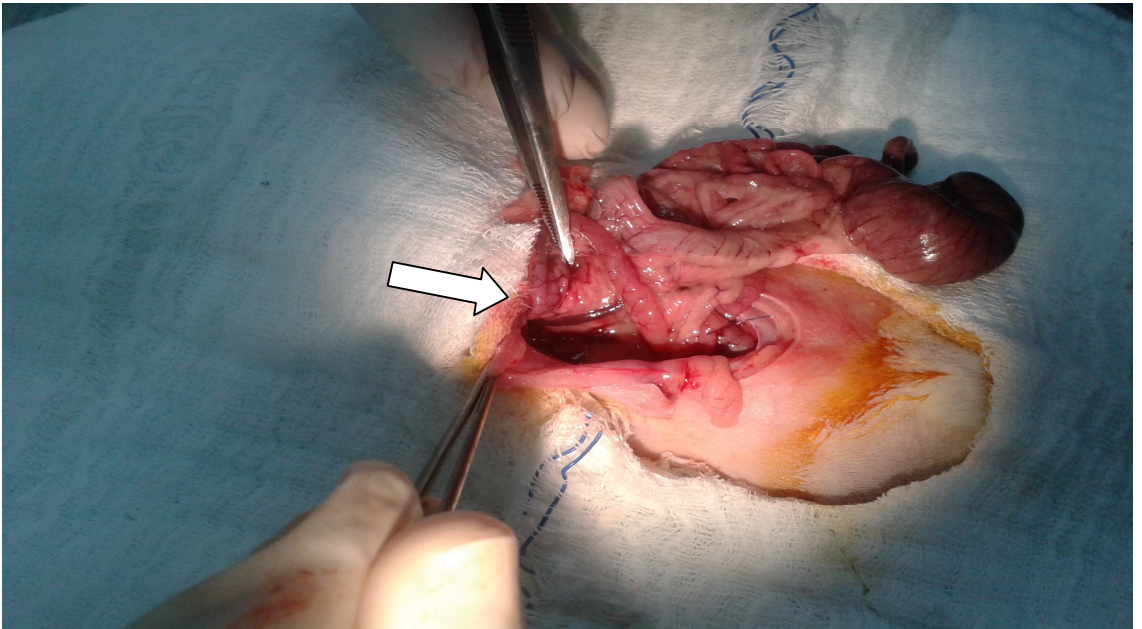
Kolon anastomozunu ortada bırakacak şekilde 3 cm'lik kolon segmenti (anastomozun proksimal ve distalinden 1,5 cm) rezeke edildi. Kolon içeriği sağılarak lümen boşaltıldı. Anastomozun proksimal ucuna infüzyon kateter ucu yerleştirildi ve 3/0 ipekle bağlandı. Distal uca basınç transducerı yerleştirildi ve 3/0 ipek ile bağlandı. Serum Fizyolojik 1 ml/dk'lık sabit hızla infüzyon kateterinden verildi ve anastomoz bölgesi gözlemlendi. Anastomoz dışında Serum fizyolojik görüldüğü noktadaki basınç patlama basıncı olarak kaydedildi.

Patlama basıncı ölçüldükten sonra anastomozu içeren kolon segmenti kesilerek ayrıldı. İkiye bölünen segmentlerden biri histopatolojik değerlendirme için %10'luk formaldehitte tespit edildi. Diğer parça dokuda yapılacak biyokimyasal değerlendirmeler için alüminyum folyoya sarılarak sıvı nitrojende donduruldu ve ölçüm gününe kadar -20 °C'de saklandı.

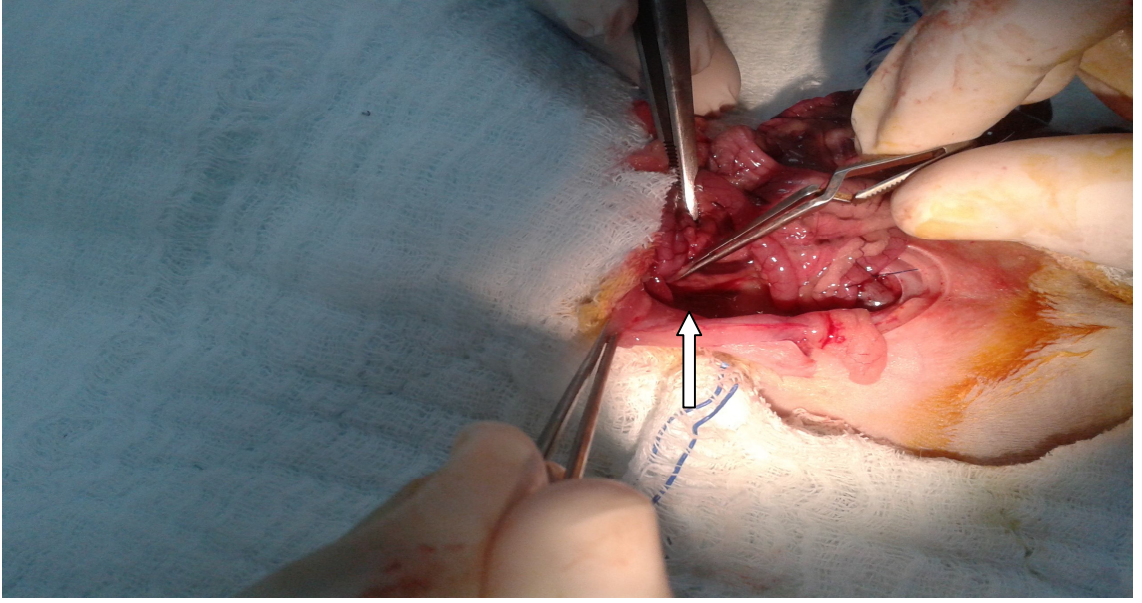
Deneklerden intrakardiyak kan örnekleri alındı. Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrafüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Serum örnekleri ölçüm yapılıncaya kadar -20 °C'de saklandı.



Resim 1: Tamamlanmış kolon anastomozu



Resim 2: Portal yapıların diseksiyonu



Resim 3: Portal Yapıların klempe edilmesi



Resim 4: 60 dakika PM yapılan ratta bağırsakların görünümü

Değerlendirme Parametreleri

Ratların Ağırlık Değişimi

Deneyin başlangıcında ve sakrifikasyon aşamasında olmak üzere ratların ağırlıkları hassas tartı aleti ile tartıldı ve ağırlık değişimleri belirlendi.

Anastomoz patlama basıncı

Sol kolondan 3 cm'lik segment (anastomozun proksimal ve distalinden 1,5 cm) rezeke edildi. Kolon içeriği sağılarak lümen boşaltıldı. Anastomozun proksimal ucuna infüzyon kateter ucu yerleştirdi ve 3/0 ipekle bağlandı. Distal uca basınç transduceri yerleştirildi ve 3/0 ipek ile bağlandı.

Patlama basıncı ölçümü için infüzyon pompasıyla (62-HF-0267-00, Abbott, Chicago, USA) 1 ml/dk'dan serum fizyolojik infüzyon kateter ucu ile infüze edildi. Basınç disposable basınç transducer'ı ile monitorize edilip Hewlett-Packard recorder (Biopac MP-100 Acquisition System, Version 3.5.7 Santa Barbara, USA) ile kaydedildi. Kaçağın oluştuğunu gösteren pik basınç (mmHg); patlama basıncı olarak değerlendirildi (Resim 5,6).



Resim 5: Anastomoz patlama basıncının ölçülmesi



Resim 6: Basınç ölçüm ve kayıt cihazı

Biyokimyasal incelemeler

Biyokimyasal incelemeler kan ve doku örnekleri üzerinde yapıldı. Kanda serum miyeloperoksidaz [MPO], serum nitrik oksit(NO), serum hidroksiprolin, serum malondialdehit [MDA] düzeylerine bakıldı. Ayrıca kanda karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için serum Total bilirubin, Direkt bilirubin, Alanin Transaminaz (ALT), Aspartat Transaminaz (AST), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Alkalen Fosfotaz (ALP) düzeylerine bakıldı. Anastomoz dokusunda hidroksiprolin düzeyine bakıldı.

Doku Hidroksiprolin Ölçümü

Patlama basıncı ölçüldükten sonra anastomozu içeren kolon segmenti kesilerek ayrıldı. Distali ve proksimali 0,5'er cm içerecek şekilde piyes küçültülerek yarısı hidroksiprolin ölçümü diğer yarısı da histopatolojik inceleme için alındı. Hidroksiprolin ölçümü için alınan doku alüminyum folyoya sarılarak sıvı nitrojende donduruldu ve ölçüm gününe kadar -20°C 'de saklandı. Biyokimya laboratuvarında görevli tarafından 1 gram tartılarak 1 ml asidik bufferde 121°C de 5 saat hidroliz edildi. Daha sonra 5000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilip çalışma materyali elde edildi. Oluşan materyalin absorbansı 560 nm'de 121°C de kolorimetrik(fotometrik) olarak değerlendirilerek doku hidroksiprolin düzeyi ng/mL/g protein olarak hesaplandı.

Histopatolojik inceleme

Patlama basıncı ölçüldükten sonra anastomozu içeren kolon segmenti kesilerek ayrıldı. Distali ve proksimali 0.5'er cm içerecek şekilde piyes küçültülerek yarısı hidroksiprolin ölçümü diğer yarısı da histopatolojik inceleme için alındı. Histopatolojik değerlendirme için alınan doku %10'luk formaldehitte tespit edildi. Histopatolojik incelemeler, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi. İncelemeler aynı patolog tarafından yapıldı. Piyesler parafin blokta hazırlanıp, ince kesitleri "haemotoxylin-eosin" (H-E) boyası ile boyanarak ışık mikroskopu altında incelendi ve görüntüler bilgisayar yardımıyla kayıt edildi. Anastomoz hattının histopatolojik evrelendirilmesi Garcia ve ark. geliştirdiği parametreler eşliğinde değerlendirildi. Değerlendirme parametreleri aşağıdaki tablolarda (Tablo 2,3,4,5) verilmiştir.

Tablo 2: Anastomoz mukozasının reepitelizasyonu

Grade 0: Anastomoz hattında epitelizasyonun olmaması.
Grade 1: Anastomoz hattının inkomplet olarak tek sıra hücre ile kaplanması
Grade 2: Anastomoz hattının komplet olarak tek sıra epitel ile kaplanması
Grade 3: Glanduler epitel ile birlikte komplet reepitelizasyon

Tablo 3: İnflamatuvar granülom ve granülasyon doku formasyonu

	INF HÜC VARLIĞI	NEOVASKÜLARİZASYON	FİBROBLAST	FİBROZİS
Grade 1	Yok	Yok	Yok	Yok
Grade 2	Az	Az	Az	Az
Grade 3	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif
Grade 4	Yoğun	Yoğun	Yoğun	Yoğun

Tablo 4: Muskuler tabaka yıkımı

	İSKEMİK NEKROZ	MÜSKÜLER TABAKA DEVAMLILIĞI	İNFLAMATUAR İNFİLTRASYON
Grade 1	Yok	Tam bozulma	Yok
Grade 2	Az	Kas yapışması	Az
Grade 3	Hafif	Tam iyileşme	Hafif
Grade 4	-	-	Yoğun

Tablo 5: Anastomoz hattında inflamatuvar infiltrasyon

	Nötrofil	Lenfosit	Histiosit	Dev Hücre
Grade 1	Yok	Yok	Yok	Yok
Grade 2	Az	Az	Az	Az
Grade 3	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif
Grade 4	Yoğun	Yoğun	Yoğun	Yoğun

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma cinsinden, kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. Biyokimyasal ve patolojik veriler açısından grupların karşılaştırılmasında One-Way ANOVA ve Tukey HSD post hoc testlerinden yararlanılmıştır. Ağırlık ölçümlerinin analizinde One-Sample t Testi kullanılmıştır.

İstatistik analizlerde $p < 0,05$ ise sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik analizler PASW Statistics (SPSS) v.16 paket programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Ağırlık Değişimi

A grubunda yer alan deneklerin cerrahi işlem öncesi ağırlıkları ortalaması $207 \pm 8,47$ gr., cerrahi işlemden 7 gün sonraki ağırlıkları ortalaması $186 \pm 9,89$ gr idi. A grubu deneklerin cerrahi işlem öncesi ve 7 gün sonraki ağırlık değerleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p:0,00$). A grubunda yer alan denekler ağırlıklarının yaklaşık % 10,1' ni uygulanan prosedür sonucu kaybetmiştir.

B grubunda yer alan deneklerin cerrahi işlem öncesi ağırlıkları ortalaması $233 \pm 18,6$ gr., cerrahi işlemden 7 gün sonraki ağırlıkları ortalaması $211 \pm 16,5$ gr idi. B grubu deneklerin cerrahi işlem öncesi ve 7 gün sonraki ağırlık değerleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p:0,00$). B grubunda yer alan denekler ağırlıklarının yaklaşık % 9,4' ünü uygulanan prosedür sonucu kaybetmiştir.

C grubunda yer alan deneklerin cerrahi işlem öncesi ağırlıkları ortalaması $243 \pm 15,4$ gr. , cerrahi işlemden 7 gün sonraki ağırlıkları ortalaması $223 \pm 17,5$ gr idi. C grubu deneklerin cerrahi işlem öncesi ve 7 gün sonraki ağırlık değerleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p:0,00$). C grubunda yer alan denekler ağırlıklarının yaklaşık % 8,2' sini uygulanan prosedür sonucu kaybetmiştir.

Anastomoz Patlama Basıncı

Anastomoz patlama basınçları ortalama değerleri; A grubu için $218,35 \pm 18,32$ mmHg, B grubu için $228,28 \pm 28,32$ mmHg, C grubu için $30,86 \pm 5,67$ mmHg, olarak saptandı.

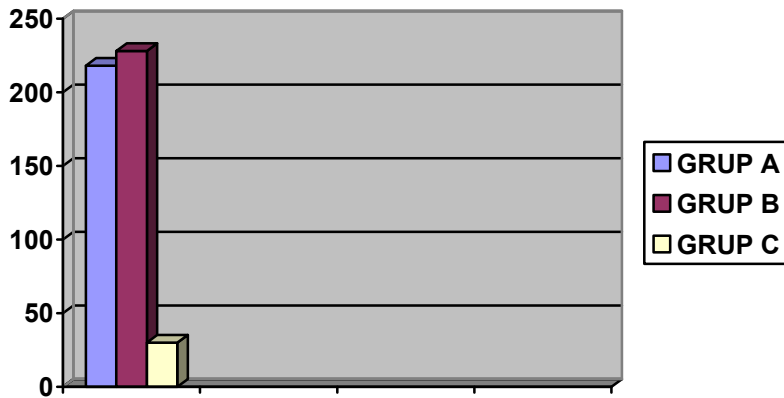
A grubu ile B grubu karşılaştırıldığında anastomoz patlama basıncı açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. ($p: 0,939$). A grubu ile C grubu basınç değerleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. ($p:0,00$). B grubu ile C grubu arasında da basınç değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p:0,00$). (Tablo 6,7), (Grafik 1)

Tablo 6: Anastomoz patlama basıncı değerleri(mmHg)

GRUP	DENEK SAYISI	MİNİMUM DEĞER	MAKSİMUM DEĞER	ORTALAMA	STANDART HATA
A	8	153,32	277,40	218,35	18,32
B	8	114,82	299,08	228,28	28,32
C	7	18,03	56,61	30,86	5,67
TOTAL	23	18,03	299,08	162,80	24,04

Tablo 7: Gruplar arası patlama basıncının istatistiksel karşılaştırması

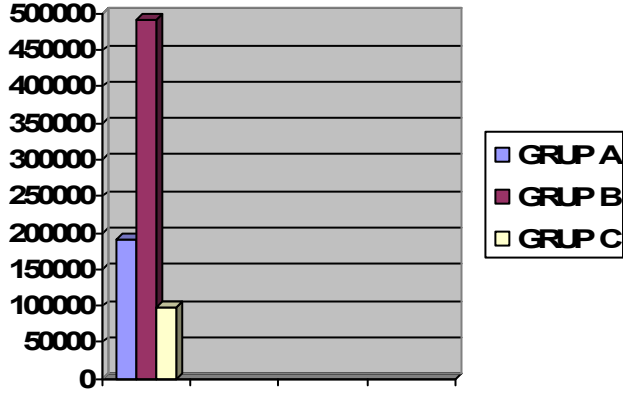
GRUP	KARŞILAŞTIRILAN GRUP	P DEĞERİ
A	B	,939
	C	,000
B	A	,939
	C	,000
C	A	,000
	B	,000



Grafik 1: Anastomoz patlama basınçlarının karşılaştırması (mmHg)

Doku Hidroksiprolin Düzeyi

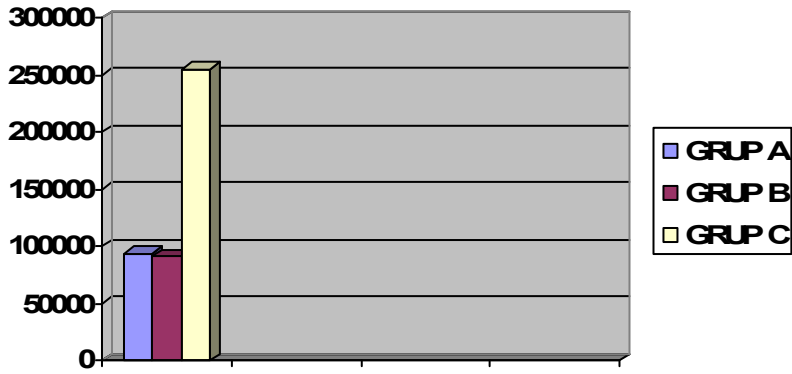
Doku Hidroksiprolin düzeyleri ortalama değerleri; A grubu için 190940 ± 129481 ng/mL/g protein, B grubu için 492220 ± 428304 ng/mL/g protein, C grubu için 98213 ± 47706 ng/mL/g protein saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,571) (Grafik 2)



Grafik 2: Doku hidroksiprolin düzey ortalaması (ng/mL/g protein)

Serum Hidroksiprolin Düzeyi

Serum Hidroksiprolin düzeyleri ortalama değerleri; A grubu için 93575 ± 40288 ng/mL, B grubu için 91025 ± 32106 ng/mL, C grubu için 254870 ± 129546 ng/mL saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. ($p: 0,245$) (Grafik 3)



Grafik 3: Doku hidroksiprolin düzey ortalaması (ng/mL)

Patoloji

A-Anastomoz mukozasının reepitelizasyonu

A grubunda ortanca anastomoz mukozasının epitelizasyon derecesi 3(1-3), B grubunda da ortanca anastomoz mukozasının epitelizasyon derecesi 3(1-3) idi. Oysa C grubunda ortanca anastomoz mukozasının epitelizasyon derecesi 1(1-3) idi. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,512)

B-İnflamatuvar granülom ve granülasyon doku formasyonu

- İnflamatuvar Hücre Varlığı

A grubunda ortanca inflamatuvar hücre varlığı düzeyi derecesi 3(1-4), B grubunda ortanca inflamatuvar hücre varlığı düzeyi derecesi 3(2-3) , C grubunda ortanca inflamatuvar hücre varlığı düzeyi derecesi 4(2-4) olarak saptandı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,182)

- Neovaskülirizasyon

A grubunda ortanca neovaskülirizasyon derecesi 2(1-3), B grubunda ortanca neovaskülirizasyon derecesi 2(1-3), C grubunda ortanca neovaskülirizasyon derecesi 2(1-3) olarak saptandı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,240)

-Fibroblast

A grubunda ortanca fibroblast düzeyi derecesi 2(1-3), B grubunda ortanca fibroblast düzeyi derecesi 3(1-4) , C grubunda ortanca fibroblast düzeyi derecesi 3,5(2-4) olarak saptandı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,086)

-Fibrozis

A grubunda ortanca fibrozis düzeyi derecesi 2(1-3), B grubunda ortanca fibrozis düzeyi derecesi 3(1-4) , C grubunda ortanca fibrozis düzeyi derecesi 3,5(2-4) olarak saptandı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,086)

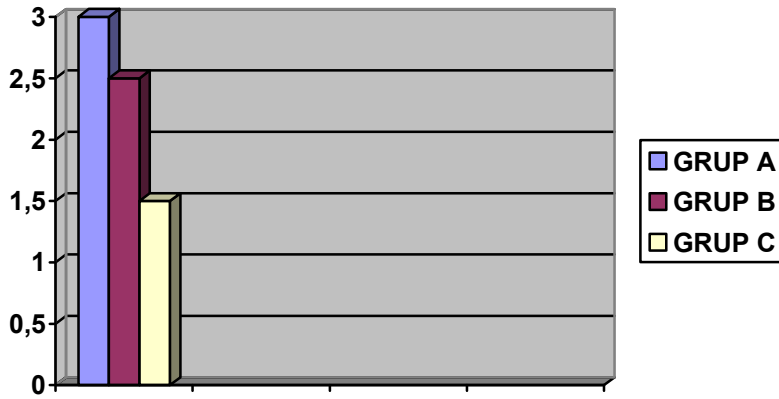
C-Muskuler tabaka yıkımı

-İskemik Nekroz

A grubunda ortanca iskemik nekroz düzeyi derecesi 1(1-2), B grubunda ortanca iskemik nekroz düzeyi derecesi 1(1) , C grubunda ortanca iskemik nekroz düzeyi derecesi 1(1) olarak saptandı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,438)

-Müsküler Tabaka Devamlılığı

A grubunda ortanca müsküler tabaka devamlılığı düzeyi derecesi 3(3), B grubunda ortanca müsküler tabaka devamlılığı düzeyi derecesi 2,5(1-3) , C grubunda ortanca müsküler tabaka devamlılığı düzeyi derecesi 1,5(1-3) olarak saptandı. A ve C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. (p: 0,022). A grubu ile B grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir (p: 0,131) , yine B grubu ile C grubu arasındaki farkta istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir (p: 0,558). (Grafik 4)



Grafik 4: Muskuler tabaka devamlılığı medyan değerleri

-İnflamatuvar İnfiltrasyon

A grubunda ortanca inflamatuvar infiltrasyon düzeyi derecesi 1(1-3), B grubunda ortanca inflamatuvar infiltrasyon düzeyi derecesi 2,5(1-4) , C grubunda ortanca inflamatuvar infiltrasyon düzeyi derecesi 2,5(1-4) olarak saptandı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,088)

D-Anastomoz hattında inflamatuvar infiltrasyon

- Nötrofil

A grubunda ortanca nötrofil düzeyi derecesi 2(2-4), B grubunda ortanca nötrofil düzeyi derecesi 2,5(2-4) , C grubunda ortanca nötrofil düzeyi derecesi 3(1-3) olarak saptandı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,945)

-Lenfosit

A grubunda ortanca lenfosit düzeyi derecesi 2,5(2-4), B grubunda ortanca lenfosit düzeyi derecesi 2,5(2-3) , C grubunda ortanca lenfosit düzeyi derecesi 2,5(2-

3) olarak saptandı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,719)

-Histiyosit

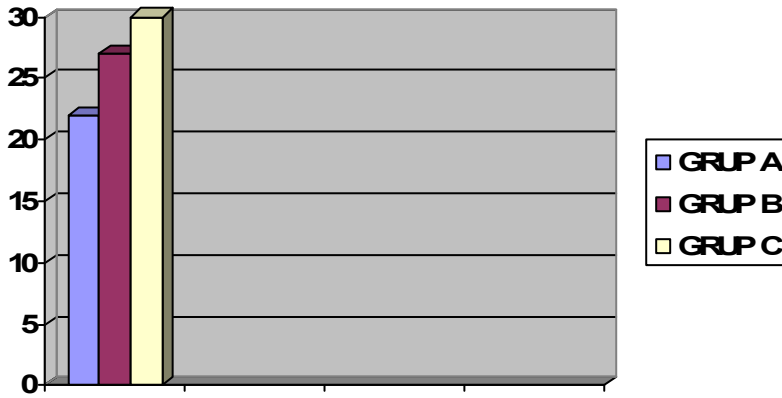
A grubunda ortalama histiyosit düzeyi derecesi 3(1-4), B grubunda ortalama histiyosit düzeyi derecesi 4(1-4) , C grubunda ortalama histiyosit düzeyi derecesi 4(1-4) olarak saptandı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,677)

-Dev Hücre

A grubunda ortalama dev hücre düzeyi derecesi 2,5(1-4), B grubunda ortalama dev hücre düzeyi derecesi 2(1-3) , C grubunda ortalama dev hücre düzeyi derecesi 2,5(1-3) olarak saptandı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p: 0,447)

Malondialdehit (MDA)

Serum MDA düzeyleri ortalama değerleri; A grubu için $22,62 \pm 1,51 \mu\text{M}$, B grubu için $27,40 \pm 1,93 \mu\text{M}$, C grubu için $30,78 \pm 4,67 \mu\text{M}$ saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.(p: 0,221). (Grafik 5)



Grafik 5: MDA düzeyi ortalaması (µM)

Miyeloperoksidaz (MPO)

Serum MPO düzeyleri ortalama değerleri; A grubu için $3277,6 \pm 52,05 \text{ pg/mL}$, B grubu için $3372,8 \pm 75,47 \text{ pg/mL}$, C grubu için $3424,4 \pm 69,30 \text{ pg/mL}$ saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p: 0,331).

Nitrik oksit (NO)

Serum NO düzeyleri ortalama değerleri; A grubu için 334,51,6±43,92 pg/mL, B grubu için 305,40±71,06 pg/mL, C grubu için 438,08±126,69 pg/mL saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p: 0,553).

Aspartat Transaminaz (AST)

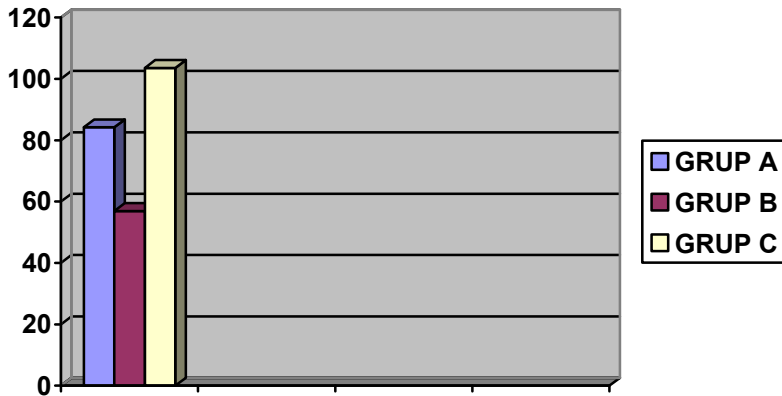
Serum AST düzeyleri ortalama değerleri; A grubu için 110,89±13,23 IU/L, B grubu için 102,29±6,68 IU/L, C grubu için 136,50±6,14 IU/L saptandı. B ve C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş (p: 0,05)tir. A ile B arasında (p: 0,79), A ile C arasında (p: 0,17) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Alanin Transaminaz (ALT)

Serum AST düzeyleri ortalama değerleri; A grubu için 50,11±4,29 IU/L, B grubu için 48,13 ±3,17 IU/L, C grubu için 41,82±1,52 IU/L saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p: 0,222).

Alkale Fosfat (ALP)

Serum AST düzeyleri ortalama değerleri; A grubu için 84,2±4,6 IU/L, B grubu için 56,9 ±7,6 IU/L, C grubu için 103,5±11,1 IU/L saptandı. A ve B grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p: 0,056). A ve C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p: 0,233). Ancak B ve C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,002). (Grafik 6)



Grafik 6: ALP düzeyi ortalaması (IU/L)

Gama Gultamil Transferaz (GGT)

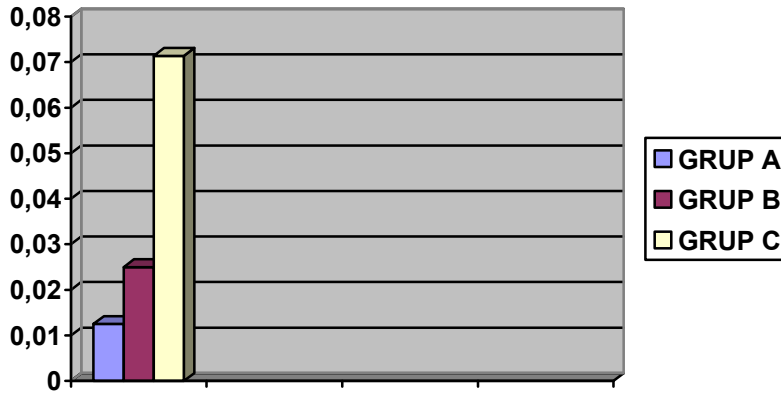
Serum GGT düzeyleri ortalama değerleri; A grubu için 0 IU/L, B grubu için 0 IU/L, C grubu için 5,71±3,07 IU/L saptandı. C grubu ile A ve B grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,05)

Total Biluribin

Serum Total Biluribin düzeyleri ortalama değerleri; A grubu için $0,08 \pm 0,03$ mg/dl, B grubu için $0,05 \pm 0,01$ mg/dl, C grubu için $0,10 \pm 0,002$ mg/dl saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p: 0,289).

Direk Biluribin

Serum Direkt Biluribin düzeyleri ortalama değerleri; A grubu için $0,01 \pm 0,01$ mg/dl, B grubu için $0,025 \pm 0,016$ mg/dl, C grubu için $0,071 \pm 0,007$ mg/dl saptandı. A ile C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p:0,014). B ile C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p:0,05). A ile B arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (p:0,772). (Grafik 7)



Grafik 7: Direkt bilirubin düzeyi ortalaması (mg/dl)

TARTIŞMA

Kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçağının mortalitesi günümüzde hala %6-22 arasında değişmektedir. Anastomoz kaçağı %56 oranında reoperasyon ve kalıcı stoma şeklinde morbiditeye neden olmaktadır¹. Anastomoz kaçağı ile ilişkili olduğu düşünülen çeşitli faktörler vardır. Cerrahi teknik olarak anastomoz kaçağı ile ilişkili faktörler; bağırsak kan akımı, bağırsak duvar bütünlüğü, anastomoz boyunca gerginlik hastaya ait faktörler olarak ta kötü iyileşmeye zemin hazırlayan eş zamanlı hastalık, beslenme bozuklukları, bağışıklık baskılanması ve radyoterapi sayılabilir¹⁰⁰. Tüm anastomozlarda olduğu gibi, kolon anastomozu iyileşmesinde de doku kanlanmasının ve oksijenizasyonunun önemi büyüktür².

Karaciğer tümörlerinde hepatektomi yapılırken kan transfüzyonu kaçınılmazdır. 1908'de Hogarth Pringle, hepatic pedikülün total olarak klempenmesi ile karaciğer rezeksiyonlarında kanamanın durdurulabileceğini rapor etmiştir³. Bu müdahale umbilikal tape ile lastik ile veya noncrushing klempelerle yapılabilir. Bu tekniğin en önemli dezavantajı özellikle anoksiye daha az duyarlı sirozlu karaciğer içinde, ortaya çıkan iskemi-reperfüzyon hasarıdır⁴. PM ayrıca bakteriyel translokasyon, intrahepatik metastaz, bozulmuş karaciğer rejenerasyonu, sistemik inflamasyon ve çoklu organ yetmezliği sendromu ile ilişkilidir¹⁰¹.

Kolon kanserinin karaciğer metastazlarının rezeksiyonu, kolon ve karaciğer travması beraber olan hastalar gibi bazı durumlarda kolon anastomozu ile beraber PM yapılabilir. PM sonucunda kolonda iskemi reperfüzyon hasarı ve venöz göllenmeye bağlı iskemi meydana gelebilir. İskeminin zararlı etkileri iskemi sırasında oluşmakla birlikte daha büyük hasarın reperfüzyon sırasında geliştiği gösterilmiştir⁵.

Parks ve Granger iskemi-reperfüzyon sürecinde intestinal mukozanın iskemik periyod da az hasarlandığını, hasarın büyük kısmının reperfüzyon döneminde gerçekleştiğini göstermişlerdir¹⁰². İskemiye yol açan nedenin ortadan kaldırılması ile, oksijenlenmiş kanın iskemik dokulara reperfüzyonu insitu olarak reaktif oksijen moleküllerinin oluşmasına yol açar. Moleküler oksijenden bir dizi tepkime sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri (süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil) aralarında nükleik asitler, membran lipidleri, enzimler ve reseptörlerin bulunduğu biyolojik moleküllere zarar verirler. Bu derece geniş spektrumlu bir hasar, hücre fonksiyonunun bozulmasına, hücre lizisine ve ölümüne yol açabilmektedir. Ayrıca

oluşan oksijen radikallerinin Lökotrien B4 ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınımını arttırdığı, bunlarında nötrofil migrasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Bu nötrofiller de reaktif oksijen moleküllerinin bir diğer kaynağıdır. Bundan başka, iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında i-NOS (uyarılabilir nitrik oksit sentetaz) enziminin de aktive olduğu ve oluşan bol miktardaki nitrik oksitin bağırsağın bariyer işlevini bozarak, bakteriyel translokasyona yol açtığı gösterilmiştir^{6,7,8,9}.

PM nın süresi konusunda literatürde standart bilgi mevcut değildir. Genel uygulama sirotik olmayan karaciğerde 15 dk iskemi ve 5 dk reperfüzyon şeklindedir. Hardy ve ark. ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada bir grupta aralıklı klempleme uygulamış diğer grupta 30 dk devamlı klempleme uygulamış ve sağkalım, karaciğer fonksiyon testleri ve histolojik olarak aralıklı klemplemenin gereksiz olduğu sonucuna varmışlardır¹¹. PM intestinal konjesyon ve tüm karaciğerde iskemiye sebep olur. Bu bakımdan değişik modifikasyonlar tarif edilmiştir: hemivasküler kontrol, intrahepatik portal pedikülün suprahilar kontrolü, hemihepatik hipotermik perfüzyon gibi. Chang iğnesi daha az iskemi reperfüzyon injurisine sebep olmaktadır ve intestinal konjesyon daha azdır¹⁰³. Uchinami ve ark. , aralıklı klemplemenin, devamlı klemplemeye göre, serbest radikal yapımı ve karaciğer harabiyetini önemli oranda azalttığını bildirmişlerdir¹².

Genelde kabul gören uygulama nonsirotik hastalarda 15 dakika klempleme ve 5 dakika klempin kaldırılması şeklindeki uygulamadır. Nonsirotik karaciğeri olan ratlarda, hepatik kan akımında aralıklı oklüzyon uygulanırken en uygun süre klempleme için 15 dakika ve reperfüzyon için 15 dk olarak bildirilmiştir¹⁰⁴. Biz çalışmamızda kolon anastomozu üzerine PM nin etkisini araştırdığımız için ratlara 30 ve 60 dakikalık PM uyguladık. Bu aşamada iskemi reperfüzyon hasarının ve splanknik yatakta venöz göllenmenin neden olduğu kolonik iskeminin kolon anastomozu üzerine etkisini araştırdık.

PM iskemi reperfüzyon hasarı dışında splanknik yatakta venöz konjesyona bağlı iskemi oluşturarak barsak duvarında hasara neden olabilmektedir. Çöl ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, PM nın neden olduğu splanknik venöz stazın ilk bulgusu barsaklarda mukozal ödem ve konjesyondur. 30 dakikalık pringle manevrası uygulanan ratların % 66 sında, 60 dakika pringle manevrası uygulanan tüm ratlarda mukozal ödem ve konjesyon görülmüştür¹⁰.

Pachter, bu manevranın bir saate kadar devamlı uygulamasında ciddi hepatik yetmezlik olmadığını bildirmiştir⁷⁰. Aralıklı PM da ise üst sınır toleransı 120 dk olarak

rapor edilmiştir⁶⁹. Çalışmamızda 60 dakika devamlı PM uyguladığımız grupta mortalite oranı %41,6 iken kontrol ve 30 dakika PM uyguladığımız grupta mortalite görülmedi.

Kulaçoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 15 dakika PM sonrası kolon anastomozu yapılmış grup ile PM yapılmadan kolon anastomozu yapılan ratlar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada anastomoz patlama basıncı ve doku hidrokspirolin düzeyinin her iki grupta da aynı olduğu görülmüştür¹³. Şimşek ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada kolon anastomozu üzerine 15 ve 30 dakikalık PM'nin etkisi araştırılmıştır. 30 dakika portal triad oklüzyonu ve 30 dakika reperfüzyon uygulanan ratlarda yapılan sol kolon anastomozlarındaki iyileşmenin, 15 dakika oklüzyon ve 15 dakika reperfüzyon sonrası yapılan anastomozlara oranla oldukça düşük olduğu, ayrıca mortalitenin de 30 dakikalık grupta yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada lipid peroksidasyon ürünü olan Malondialdehit (MDA), iskemi gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur¹⁴.

Yukarıda yer alan her iki çalışmada da önce PM yapılmış daha sonra kolon anastomozu yapılmıştır. Biz çalışmamızda önce kolon anastomozu takiben PM uyguladık. Travma gibi özel bazı durumlarda önce karaciğerdeki hemorajiyi kontrol altına almak için PM yapmak, hemoraji kontrol altına alındıktan sonra kolon anastomozu yapmak gerekir. Karaciğere kolon kanseri metastazı gibi bazı durumlarda ise önce primer kolon kanserini rezektü edip anastomoz yaptıktan sonra karaciğerdeki metastazın rezeksiyonunun daha az hemorajik olması için PM yapmak gerekebilir. İkinci durumda önce kolona ya da karaciğere yönelik işlem yapmanın uygunluğunun değerlendirilmesi için başka deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biz yaptığımız çalışmada 30 dakika PM uyguladığımız ratlarda kolon anastomoz patlama basıncını kontrol grubu ile aynı bulduk. Ancak 60 dakika PM uyguladığımız grupta anastomoz patlama basıncını kontrol grubu ve 30 dakika PM uygulanan gruplardan daha düşük bulduk. Ayrıca 60 dakika PM uyguladığımız grupta ciddi mortalite oranı tesbit ettik.

Hardy ve ark. ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada bir grupta aralıklı klempleme uygulamış diğer grupta 30 dk devamlı klempleme uygulamış; sağkalım, karaciğer fonksiyon testleri ve histolojik olarak aralıklı klemplemenin gereksiz olduğu sonucuna varmışlardır¹¹. Bazım yaptığımız çalışma Hardy ve ark. yapmış olduğu çalışmayı kolon anastomozunun güvenliği açısından da desteklemektedir. Uchinami

ve ark. İse yapmış oldukları çalışmada devamlı klemplemenin serbest radikal yapımı ve karaciğer harabiyetini, aralıklı klemplemeye göre daha fazla arttırdığını ifade etmektedir¹². 60 dakika devamlı PM yapıldığında ratlarda ciddi martalite oranı ile karşılanmakta (% 41,6) dır. Yine 60 dakika devamlı PM yapıldığında anastomoz patlama basıncı kontrol grubu ve 30 dakika PM yapılan gruba göre anlamlı olarak düşük çıkmaktadır.

Anastomoz iyileşmesinin değerlendirilmesinde sıklıkla mekanik, biyokimyasal ve histopatolojik yöntemler kullanılır^{105,106}. Biyokimyasal olarak doku ve serum hidroksiprolin düzeyine bakılır¹⁰⁶. Histopatolojik olarak ışık mikroskobu ile anastomoz hattının hücrel infiltrasyonu ve fibroblastik aktivitesi değerlendirilir¹⁰⁶. Anastomoz iyileşmesinin biyokimyasal parametresi kollajen miktarı tayinidir ve doku kollajen miktarı bir aminoasit olan hidroksiprolin düzeyinin ölçümü ile saptanır¹⁰⁷. Yapmış olduğumuz çalışmada doku hidroksiprolin düzeyi ortalamasını 60 dakika PM uyguladığımız grupta; 30 dakika PM yaptığımız ve kontrol grubuna göre düşük bulmamıza rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Patolojik değerlendirmede Garcia ve arkadaşlarının kullandığı parametreleri kullandık¹⁰⁸. Baktığımız parametrelerden sadece müköler tabaka devamlılığını 60 dakika PM yapılan grupta kontrol grubuna göre daha az olduğunu bulduk. Biz yaptığımız çalışma sonucunda anastomoz güvenliğini değerlendirmede anastomoz patlama basıncının doku hidroksiprolin düzeyi ve histopatolojik değerlendirmeye göre daha anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.

MPO dokuda nötrofil ve monosit aktivasyonunun göstergesidir^{109,110}. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada gruplar arası MPO düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç histopatolojik inceleme ile paralellik göstermektedir. Oksidatif Doku yıkımı göstergelerinden biri olan NO düzeyi içinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Serum örnekleri 7. gün alındığından düzeylerin normale yaklaştığını düşünmekteyiz.

Oksidatif stresin genel bir tanımı, prooksidan-antioksidan dengesinin prooksidan yönüne kayması sonucu potansiyel hücrel hasarlara yol açması durumudur¹¹¹. Oksidatif stres, genelde lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA ile ölçülür. Lipid peroksidasyonun en önemli ürünlerinden olan malondialdehit (MDA), hücre membranlarından iyon alış-verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona

girebilir ve bunun için mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir¹¹². Bizim çalışmada 60 dakikalık PM grubunda MDA düzeyi ortalaması diğer gruplardan düşüktü ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer çalışmalarda 4. gün alınan örneklerde MDA düzeyi istatistiksel olarak PM uygulanan grupta yüksek bulunmuştur¹⁴. Biz çalışmamızda oksidatif stresin 7. gün azaldığını ancak 7 gün süresince 60 dakika PM uygulanan grupta ciddi mortalite ve anastomoz kaçağına sebep olduğunu düşünmekteyiz.

PM'nin karaciğer fonksiyonlarına etkisini de çalışmamızda araştırdık. Bu testlerden ALT ve AST hepatoselüler hasarı, GGT ve ALP kolestazi göstermekte öncelikliken bilirubin her iki nedenle de artabilir¹¹³. Karaciğer parankim hasarının belirteçleri olan AST, ALT düzeyleri ortalamasının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamsız olduğunu çalışmamızda gördük. Uzun süreli kontinue PM'nin kolestaz açısından etkisini araştırdığımızda GGT açısından gruplar arası istatistiksel fark bulamadık ancak ALP düzeyi 60 dakika PM uygulanan grupta 30 dakika PM uygulanan gruba göre daha yüksekti. Direkt bilirubin düzeyi ise 60 dakika PM uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti. 7. günde karaciğer fonksiyonları açısından parankim hasarını PM'nin arttırmadığını ancak kolestazın 7. günde uzun süreli PM uygulanan grupta devam ettiğini gördük.

Çalışmamızda her üç grupta da cerrahi sonrası ciddi kilo kaybı gördük. Beslenme problemleri bağışıklık fonksiyonunu etkiler ayrıca doku kaybı ve bozulmuş kas fonksiyonuna yol açar. Böylece bu hastalar enfeksiyöz hastalıklar ve kardiyorespiratuar bozukluklar nedeniyle risk altındadır^{114,115}. Major cerrahi uygulanan hastalar cerrahi sonrası nütrisyon açısından yakın takip edilmeli ve gerekli nütrisyonel tedaviye zamanında başlanmalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Anastomoz patlama basıncı 60 dakika PM uygulanan grupta, kontrol grubu ve 30 dakika PM uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulunmuştur. 30 dakika PM uygulanan grup ile Kontrol grubu arasında anastomoz patlama basıncı açısından fark yoktur. Doku hidroksiprolin ve histopatolojik olarak (muskuler tabaka devamlılığı hariç) gruplar arasında fark yoktur. Kolon anastomozunu takiben anastomoz güvenliği açısından herhangi bir risk oluşturmaksızın 30 dakika devamlı PM yapılabilir. 60 dakika PM yapıldığında kolon anastomoz kaçağı riski ve mortalite riski artmaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında kolon kanserinin karaciğere metastazına senkron cerrahi uygulamak gerektiğinde kolon rezeksiyon ve anastomozunu takiben karaciğerdeki metastaz rezeksiyonu için 30 dakika devamlı PM nın anastomoz kaçağı riskini arttırmaksızın uygulanabilir olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Daams F, Luyer M, Lange JF: Colorectal anastomotic leakage: aspects of prevention, detection and treatment. *World J Gastroenterol* 2013, 19(15):2293–2297.
2. Morse BC, Simpson JP, Jones YR. Determination of independent predictive factors for anastomotic leak: analysis of 682 intestinal anastomoses. *Am J Surg.* 2013 Sep 23.
3. Pringle JB. Notes on arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908;48:541-9.
4. Hatipoglu AR, Temiz E, Yüksel M. et al. The comparison of electron microscopy and scintigraphy in determining the protective effect of dimethylsulphoxide (DMSO) on ischemia/reperfusion injury through Pringle maneuver. *Hepatogastroenterology.* 2001;48:799–802.
5. Hasselgren P.O. Prevention and treatment of ischemia of the liver. *SurgGynecolObstet* 1987, 164:187-196
6. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994; 81: 637-647
7. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 65-68
8. Terzi C, Kuzu A, Tanık A. Ratlarda intestinal iskemi modelinde profilaktik kısa ve uzun süreli yüksek doz Allopurinol kullanımının mortaliteye etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi* 2000;8;1: 10-16
9. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000;21;3:361-370
10. Çöl C, Aslantaş A, Albayrak L. *Ankara Patoloji Bülteni.* Cilt 14(1), 29-32, 1997
11. Hardy KJ, Tancheroen S, Shulkes A. Comparison of continuous versus intermittent ischaemia-reperfusion during liver resection in an experimental model. *Br J Surg* 1995; 82: 833-6.
12. Uchinami M, Muraoka R, Horiuchi T. Effect of intermittent hepatic pedicle clamping on free radical generation in the rat liver. *Surgery* 1998; 124: 49-56.
13. Kulacoglu IH, Oruc MT, Coskun F. Safety of colonic anastomosis following portal triad occlusion in rats *Int J Surg Investig.* 2000;2(4):259-66
14. Simsek A, Yagci G, Zeybek N. Effects of portal triad occlusion on left-sided colonic anastomosis. *Int Surg.* 2002 Jan-Mar;87(1):25-30
15. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the Gastrointestinal Tract. *Surgical Clinics of North America.* 1997 (3):549-573

- 16.** Kahya AS. Kolon obstrüksiyonu nedeniyle uygulanan rezeksiyon sonrası, düşük molekül ağırlıklı heparin, papaverin ve pentoksifilin anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi 2001
- 17.** Herrmann JB, Woodward SC, Puasky EJ. Healing of colonic anastomoses in the rat. Surg Gynecol Obstet. 1964; 119(2): 269-275
- 18.** Carrico TJ, Mehrhof Jr. Al, Cohen IK. Biology of Wound Healing. Surgical Clinics of North America. 1984; 64(4): 721-733
- 19.** Yarım kaya A. İskemik kolon modelinde anastomoz iyileşmesine büyüme hormonu ve anabolic steroidlerin etkileri. Uzmanlık Tezi 2000
- 20.** Giray S. Preoperatif Radyoterapi uygulanmış ratlarda kolon anastomozuna hiperbarik oksijen ve pentoksifilin etkileri. Uzmanlık Tezi 1998
- 21.** Dizerega GS. The peritoneum and its response to surgical injury. Prog Clin Biol Res. 1990; 358:1
- 22.** Sayek İ. Temel Cerrahi cilt 1. Engin A. 4. baskı, Ankara; 2013. 242-255.
- 23.** Jönsson K, Jiborn H, Zederfeldt B. Mechanical and biochemical alterations in the intestinal wall adjacent to an anastomoses. Am J Surg. 1986;151:387-390
- 24.** Jönsson K, Jiborn H, Zederfeldt B. Changes in collagen content of the small intestinal wall after anastomosis. Am J Surg. 1985;150:315-317
- 25.** Crystal RF, Chang P. The surgeon, the surgery, the patient and the disease: factors complicating colonic surgery. An Surg. 1975;181:9
- 26.** Hojer H, Wetterfors J. Systemic prophylaxis with doxycycline in surgery of the colon and rectum. An Surg. 1978; 187:362
- 27.** Chung RS. Blood flow in colonic anastomoses. Effect of stapling and suturing. Ann Surg.1987;206:335
- 28.** Foster ME, Laylcock JRD, Silver IA. Hypovolemia and healing in colonic anastomoses. Br. J. Surg.1985; 72.831
- 29.** Sheridan WG, Lowndes R, Young HL Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. Dis Colon Rectum. 1987; 30:867
- 30.** Biert J, Senfert W, de Man B, et al. Combined preoperative irradiation and local hyperthermia delays early healing of experimental colonic anastomoses. Arch Surg. 1996; 131:1037
- 31.** Feathers RS, Lewis AAM, Sagor GR . Prophylactic systemic antibiotics in colorectal surgery. Lancet. 1977; 8027:4-8

- 32.** Nichols RL, Condon RE. Preoperative preparation of the colon. *Surg Gynecol Obstet.* 1971; 132(2): 323-327
- 33.** Cömert M, Taner İF, Tekin E. The Effect of pentoxifylline on the healing of intestinal anastomoses in rats with obstructive jaundice. *Surg Today* 2000; 30: 896-902
- 34.** Gude RP, Binda MM, Boquete AL. İnhibition of endotelial cell proliferation and tumor- induced angiogenesis by pentoxifylline. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 625-630.
- 35.** Hawley PR, Hunt TK, Dunphy JE. Etiology of colonic anastomoses. *Proc R Soc Med.* 1970; 63: 28-30
- 36.** Sökücü N, Akyüz A. Kolorektal ameliyatlarda mekanik barsak temizliği. *Kolon Rektum Hast. Derg.* 1991; 1.6
- 37.** Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses: Effect of suture technique on collogen metabolism in the colonic wall. *Am J Surg.* 1980; 139:406-413.
- 38.** Uluocak K. Kolon anastomoz yetmezliklerinin sebepleri ve önlenmesi. *Dirim* 1992; 67 sayı 1-2 sayfa: 34-42
- 39.** Romolo J.L. Embryology and anatomy of the colon, *Shackelford's Surgery of the alimentary Tract*, Ed: Charles J. Yeo 2012:(4):3-16.
- 40.** Menteş B. İrkörücü O. Kolon Fizyolojisi Bölüm 2.Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları ed:Alemdaroğlu K. Akçal T. Buğra D. İstanbul 2004,s 31-37.
- 41.** Skandalakis E.J. Colon and rectum, *Surgical anatomy and tecnique.* Ed: Skandalakis E.J, Hamilton printing, New York, 1995: (13)401-70. 67
- 42.** Rosai J. Large Bowel, Chapter 11. In *Ackerman's Surgical Pathology*, ed: Rosai J. St. Louis. Mosby New York. 1996: (1)8th: 729-799.
- 43.** Sherif RZ, Abdel M , Bloomston M. Liver Surgery: From Basic to Robotic. *Surgical Clinics of North America* 2010 (90) :643-653.
- 44.** Skandalakis JE, Skandalakis LJ. Liver Surgery. *Surgical Clinics of North America* 2004 (84) :413-435
- 45.** Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology 9th. Lange, Connecticut 1998; pp 307-320.
- 46.** Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, et al. Liver. In: Hemming A, Gallinger S (Eds). *Surgery, Basic Science and Clinical Evidence.* Springer, San Francisco 2000; pp.585-616.

47. Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical complications in general surgery. McGraw-Hill Book Company, New York 1986; pp.103-24.
48. Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A, et al. Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. *Am J Surg* 1992; 163:602-605.
49. Bismuth H. Surgical anatomy of the liver. In Bengmark S, Blumgart LH (eds) *Liver surgery*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1986; pp.1-7.
50. Launois B, Jamieson GG. *Modern operative techniques in liver surgery*. Churchill Livingstone Edinburgh 1993; pp.673-679.
51. Delattre JF, Avisse C, Flament JB. Anatomic basis of hepatic surgery. *Surg Clin N Am* 2000; 80: 345-362.
52. Dominiononi L, Chiappa A, Cuffari S. Vascular occlusions during resection of the liver. In: Dionigi R, Madariaga J (eds). *New technologies for liver resections*. Karger Landes Systems Basel 1997; pp. 68-94
53. Gerbe MA, Swan NT. Histology of the liver. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:709- 722.
54. Telatar H, Bayraktar Y, Sayek İ. Gastrointestinal Sistem Fiziyojisi. *Temel Cerrahi, Cilt 1*, 1993: 568-585
55. Liau KH, Blumgart LH. Liver Surgery. *Surgical Clinics of North America*. 2004 :543-560
56. Bismuth H, Houssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomies reglees in liver surgery. *World J Surg*. 1982, 6: 10-17
57. Linder RM, Cady B. Hepatic resection. *Surg Clin North Am*. 1980, 60: 34-36
58. Iwatsuki S, Shaw BW, Starzi TE. Experience with 150 liver resections. *Ann Surg* 1983, 187: 247-252
59. Pinkerton JA, Sawyers JL, Foster JH. A study of the postoperative course after hepatic lobectomy. *Ann Surg*. 1971, 173: 800
60. Delva B, Camus Y, Nordlinger B. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia. *Ann Surg*. 1989, 209: 211-218
61. Hannoun L, Borie D, Delva E. Liver resection with normothermic ischemia. *Br J Surg*. 1993, 80: 161-165
62. Emond J, Capron-Laudereu M, Meriggi F. Extent of hepatectomy in the rat. *Eur Surg Res*. 1989, 21: 251-259
63. Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR. Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding. *Ann of International Medicine*. 1987, 106: 562-567

- 64.** Urakawa T, Nagahata Y, Azumi Y. Experimental study of vagotomy for prevention stress ulcer after hepatectomy. *Scand J Gastroenterol*, 1988, 23: 705-718
- 65.** Yalçın O, Köse H, Köksoy F et al. Deneysel stres ülserasyonu profilaksisinde omeprazol ve antiasitlerin etkisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*, 1992, 6: 235-237
- 66.** Abdalla E. Liver Surgery. *Surgical Clinics of North America*. 2004 :563-582
- 67.** Gürkan Köylü. Kolorektal Karaciğer Metastazlarında Multimodular Tedavi. Erişim tarihi: 12 Ekim 2013, <http://www.onkochirurgie.de/contenttr/multimodal.php> .
- 68.** John L, Smith WG. Cameron: Liver, anatomy, *Current surgery* 2001;309
- 69.** Kwan Man, Sheung-Tat Fan, Irene O. Tolerance of the liver to intermittent Pringle Maneuver in hepatectomy for liver tumors. *Arch Surg* 1999; 134: 533-9.
- 70.** Pachter HL, Spencer FC, Hofstetter SR. Experience with the finger fracture technique to achieve intra-hepatic hemostasis in 75 patients with severe injuries of the liver. *Ann Surg* 1983; 197: 771-8.
- 71.** Hugel C, Gavelli A, Bona S. Hepatic resection with ischemia of the liver exceeding one hour. *J Am Coll Surg* 1994;178:454-458
- 72.** Reilly P.M, Bulkley G.B. Tissue injury by free radicals and other toxic oxygen metabolites. *Br J Surg* 1990; 77,1324-1325
- 73.** Chau GY, Lui WY, King K. Evaluation of effect of hemihepatic vascular occlusion and the Pringle maneuver during hepatic resection for patients with hepatocellular carcinoma and impaired liver function. *World J Surg*. 2005;29:1374–83.
- 74.** İpsilantis P, Lambropoulou M, Anagnostopoulos C. et al. Pringle maneuver exacerbates systemic inflammatory response and multiple-organ injury induced by extended liver radiofrequency ablation. *Hum Exp Toxicol*. 2011; 30:1855–64.
- 75-** Huang SS, Wei FC, Hung LM. Ischemic preconditioning attenuates postischemic leukocyte – endothelial cell interactions role of nitric oxide and protein kinase C. *Circ J* 2006;70,1070–1075
- 76-** Olguner C, Koca U, Kar A. Ischemic preconditioning attenuates the lipid peroxidation and remote lung injury in the rat model of unilateral lower limb ischemia reperfusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:150–155
- 77.** Best B. Ischemia and reperfusion injury in cryonics. Erişim tarihi:25 eylül 2013, <http://www.benbest.com/cryonicsischemia.html>.
- 78.** Peralta C, Bartrons R, Serafin A. Adenosine monophosphate– activated protein kinase mediates the protective effects of ischemic preconditioning on hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Hepatology* 2001;34:1164–1173

- 79.** Heurteaux C, Lauritzen I, Widmann C. Essential role of adenosine, adenosine A1 receptors, and ATP-sensitive K⁺ channels in cerebral ischemic preconditioning (forebrain ischemia/gene expression). *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:4666–4670
- 80.** Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemic reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190: 255-266
- 81.** Howell JG, Zibari GB, Brown M. Both ischemic and pharmacological preconditioning decrease hepatic leukocyte/endothelial cell interactions. *Transplantation* 2000;69:300–306
- 82.** Peralta C, Prats N, Xaus C. Protective effect of liver ischemic preconditioning on liver and lung injury induced by hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Hepatology* 1999;30:1481–1489
- 83.** Peralta C, Closa D, Xaus C. Hepatic preconditioning in rats is defined by a balance of adenosine and xanthine. *Hepatology* 1998;28:768–773
- 84.** Heijnen BHM, Straatsburg IH, Padilla ND. Inhibition of classical complement activation attenuates liver ischaemia and reperfusion injury in a rat model. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology* 2005;143:15–23
- 85.** Birincioğlu M. İskemi-reperfüzyon tekniklerine genel giriş. Erişim tarihi:17 Ağustos 2013, <http://www.tfd.org.tr/gaziantep.html>.
- 86.** Vali L, Taba G, Szentmihályi K. Reduced antioxidant level and increased oxidative damage in intact liver lobes during ischemia-reperfusion. *World J Gastroenterol* 2006;12:1086–1091
- 87.** Van M. Ischemic preconditioning alt ekstremite operasyonlarında kullanılan turnikeye bağlı iskemi reperfüzyon hasarını azaltır mı? Uzmanlık tezi, İzmir 2003
- 88.** Kaszaki J, Wolfárd A, Szalay L. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 2006;38:826–828
- 89.** Nieuwenhuijs VB, De Bruijn MT, Padbury RTA. Hepatic ischemiareperfusion injury: roles of Ca²⁺ and other intracellular mediators of impaired bile flow and hepatocyte damage. *Digestive Diseases and Sciences* 2006;51:1087-1102
- 90.** Quireze C, Souza Montero EF, Juliano Y. Ischemic preconditioning prevents apoptotic cell death and necrosis in early and intermediate phases of liver ischemiareperfusion injury in rats. *J Investigative Surg* 2006;19:229–236
- 91.** Koti RS, Seifalian AM, Davidson BR. Protection of the liver by ischemic preconditioning: a review of mechanisms and clinical applications. *Dig Surg* 2003;20:383–396

- 92.** Fernandez L, Heredia N, Peralta C. Role of ischemic preconditioning and the portosystemic shunt in the prevention of liver and lung damage after rat liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:282–289
- 93.** Peralta C, Fernández L, Panés J et al. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of Tumor necrosis factor–induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology* 2001;33:100–113
- 94.** Cheung MMH, Kharbanda RK, Konstantinov IE. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery. First clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2277– 2282
- 95.** Duru S, Koca U, Oztekin S. Antithrombin III pretreatment reduces neutrophil recruitment into the lung and skeletal muscle tissues in the rat model of bilateral lower limb ischemia and reperfusion: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1142–1148
- 96.** Kanoria S, Jalan R, Davies NA. Remote ischaemic preconditioning of the hind limb reduces experimental liver warm ischaemia–reperfusion injury. *Br J Surg* 2006;93:762–768
- 97.** Saita Y, Yokoyama K, Nakamura K. Protective effect of ischaemic preconditioning against ischaemia-induced reperfusion injury of skeletal muscle: how many preconditioning cycles are appropriate? *Br J Plast Surg* 2002;55:241-245
- 98.** Addison PD, Neligan PC, Ashrafpour H. Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H1435–H1443
- 99.** Orban JC, Levraut J, Gindre S. Effects of acetylcysteine and ischaemic preconditioning on muscular function and postoperative pain after orthopaedic surgery using a pneumatic tourniquet. *EJA* 2006;23:1–6
- 100.** Khoury GA, Waxman BP. Large bowel anastomoses . The healing process and sutured anastomosis: A review. *Br. J. Surg.*1983; 70: 61–3.
- 101.** Ipsilantis P, Lambropoulou M, Anagnostopoulos C. Pringle maneuver exacerbates systemic inflammatory response and multiple-organ injury induced by extended liver radiofrequency ablation. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30:1855–64.
- 102.** Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986;250:749-753

- 103.** Chang YC, and Nagasue N: Blocking intrahepatic inflow and backflow using Chang's needle during hepatic resection: Chang's maneuver. *HPB* 2008; 10: 244-248.
- 104.** Horiuchi T, Muraoka R, Tabo T. Optimal cycles of hepatic ischemia and reperfusion for intermittent pedicle clamping during liver surgery. *Arch Surg* 1995; 130: 754-8.
- 105.** Arıkanoglu Z, Cetinkaya Z, Akbulut S. The effect of different suture materials on the safety of colon anastomosis in an experimental peritonitis model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Oct;17(19):2587-2593
- 106.** Çolak T, Naycı A, Polat G. Effects of Trapidil On The Healing Of Colonic Anastomoses In An Experimental Rat Model. *ANZ J. Surg.* 2003; 73 : 916–921
- 107.** Demiray O, Mecit N, Gönüllü D. İntestinal iskemi-reperfüzyon oluşturulan ratlarda PAF antagonisti ginkgo biloba EGB 761'in bağırsak anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi. *Turkish Journal of Surgery.* 2005; 21 : 58-63
- 108.** Pablo PM, Virgilio RL, Carlos E. Effect of Pentoxifylline on the Healing of Ischemic Colorectal Anastomoses Dis. *Colon Rectum* 2006; 50: 369-375
- 109.** Suzuki K, Ota H, Sasagawa S. Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. *Anal Biochem* 1983;132:345-52.
- 110.** Spinella PC, Strandenes G. The Traumatic Hemostasis and Oxygenation Research Network's Remote Damage Control Resuscitation Symposium. *Shock.* 2013 Oct 1.
- 111.** Valko M, Leibfritz D, Moncol J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem cell Biol.* 2007, 39;44-84.
- 112.** Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg.* 2004, 15(1-2);91-96.
- 113.** Sonsuz A. Karaciğer Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No:58 Kasım 2007; s. 69-78
- 114.** Windsor JA, Hill GL. Risk factors for post operative pneumonia: the importance of protein depletion. *Ann Surg* 1988, 17:181-5
- 115.** Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982, 126:5-8

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PM	:Pringle Manevrası
ATP	:Adenozintrifosfat
ADP	:Adenozindifosfat
TGF α	:Transforming growth faktör alfa
TGF β	:Transforming growth faktör beta
IL-1	:İnterlökin 1
INF	:İnterferon
PDGF	: Platellet derivated growth faktör
NSAID	:Nonsteroit anti inflamatuvar drugs.
EGF	:Epidermal growth faktor
İR	: İskemi- Reperfüzyon
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
SIYS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
ÇOY	: Çoklu Organ Yetmezliği
MDA	: Malondialdehit
MPO	: Miyeloperoksidaz
NO	: Nitrik oksit
PAF	: Platellet activated growth faktör
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
GGT	: Gama Gulutamil Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfotaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Kolon sisteminin arteriyel beslenmesi)	15
Şekil 2 (Pringle Manevrasının yapılışı)	22
Şekil 3 (: Anatomik karaciğer rezeksiyonlarının yapıldığı segmentler)	22
Şekil 4 (İskemi reperfüzyon sonrası kapiller damardaki değişiklikler)	24
Şekil 5 (İskemi reperfüzyon hasarı sonrası uzak organ hasarı oluşumu)	27

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafikler	Sayfa No
Grafik 1 (Anastomoz patlama basınçlarının karşılaştırması)	38
Grafik 2 (Doku hidroksiprolin düzey ortalaması)	39
Grafik 3 (Doku hidroksiprolin düzey ortalaması)	39
Grafik 4 (Muskuler tabaka devamlılığı medyan değerleri)	41
Grafik 5 (MDA düzeyi ortalaması)	42
Grafik 6 (ALP düzeyi ortalaması)	43
Grafik 7 (Direkt bilirubin düzeyi ortalaması)	44

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Kolon anastomozunun iyileşmesini etkileyen lokal Ve sistemik faktörler)	10
Tablo 2 (Anastomoz mukozasının reepitelizasyonu)	35
Tablo 3 (İnflamatuvar granülom ve granülasyon doku formasyonu)	35
Tablo 4 (Muskuler tabaka yıkımı)	35
Tablo 5 (Anastomoz hattında inflamatuvar infiltrasyon)	36
Tablo 6 (Anastomoz patlama basıncı değerleri)	38
Tablo 7 (Gruplar arası patlama basıncının istatistiksel karşılaştırması)	38

RESİMLER DİZİNİ

Resimler	Sayfa No
Resim 1 (Tamamlanmış kolon anastomozu)	31
Resim 2 (Portal yapıların diseksiyonu)	31
Resim 3 (Portal Yapıların klempe edilmesi)	32
Resim 4 (60 dakika PM yapılan ratta bağırsakların görünümü)	32
Resim 5 (Anastomoz patlama basıncının ölçülmesi)	33
Resim 6 (Basınç ölçüm ve kayıt cihazı)	34