

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TIKANMA SARILIĞI OLAN RATLARDA VAGOTOMİNİN
İNCE BARSAK ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Serap ÇAĞLAYAN ÇABALAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ZONGULDAK

2013

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TIKANMA SARILIĞI OLAN RATLARDA VAGOTOMİNİN
İNCE BARSAK ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Serap ÇAĞLAYAN ÇABALAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Öge TAŞCILAR**

ZONGULDAK

2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başığı : Tıkanma Sarılığı Olan Ratlarda Vagotominin İnce Barsak Anastomoz İyileşmesi Üzerine Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Serap ÇAĞLAYAN ÇABALAK

Tez Savunma Tarihi: 02/04/2013

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Öge TAŞÇILAR

Doç. Dr. Ali Uğur EMRE
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Öge TAŞÇILAR
Üye

Doç. Dr. Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK
Üye

UYGUNDUR
03/06/2013

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan



ÖNSÖZ

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince, eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm sayın hocalarım; Prof. Dr. Mustafa Cömert, Doç. Dr. Öge Taşçılar, Doç. Dr. Hamdi Bülent Uçan, Doç. Dr. Ali Uğur Emre, Doç. Dr. Güldeniz Karadeniz Çakmak, Doç. Dr. Kemal Karakaya, Yrd. Doç. Dr. Fatma Ayça Gültekin hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki desteklerinden ötürü özellikle Doç. Dr. Öge Taşçılar'a, Biyoistatistik Anabilim Dalından Öğretim Görevlisi Dr. Çağatay Büyükuysal'a Patoloji Anabilim Dalından Öğretim Görevlisi Doç.dr. sibel Bektaş şükranlarımı sunarım.

Ayrıca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Op. Dr. Mesut Gül, Op. Dr. Sami Dibeklioğlu, Op. Dr. Cebail Atas, Dr. Mustafa Satır, Dr. Hüseyin Bayrak, Dr. M.Önder Öner, Dr.İlhan Taşdöven, Dr. Ufuk Tali, Dr. Onur Merdivan, Dr.Murat Yülüklü, Dr. Demet Sümer, Dr. Sayit Tayfun, Dr.Metin Varlı, Dr.Erkan Aksoy, Dr.Selçuk Özkan, Dr. Ali Gencer ile genel cerrahi yoğun bakım, ameliyathane ve servis hemşire ve personeline asistanlığım süresince göstermiş oldukları anlayış ve hoşgörülerinden dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm tıp eğitimim boyunca maddi ve manevi olarak desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli ailem; Eşim Osman Çabalak ve biricik oğlum Arda Güney Çabalak a sonsuz sevgilerimi sunar teşekkür ederim.

ÖZET

Çabalak Ç. S. Tıkanma Sarılığı Olan Ratlarda Vagotominin İnce Barsak Anastomoz İyileşmesi Üzerine Etkisi: Deneysel çalışma, Zonguldak, 2013.

Amaç: Tıkanma sarılığı, sistemik inflamatuvar sitokinler, serbest oksijen radikalleri antioksidan sistem ve lipit peroksidasyonu gibi çeşitli fizyopatolojik yollarla birçok sistemi ve yara yeri iyileşmesini etkilemektedir. Bu çalışma ana safra kanalı ligasyonu yoluyla mekanik ikter geliştiren ve vagotomi yapılan hayvan modelinde barsak anastomozu iyileşmesini araştırmak amaçlı yapılmıştır. İntestinal devamlılığın sağlanmasında anastomozlar cerrahın vazgeçilmez işlemleri olmuşlardır. Son yarım yüzyılda birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen anastomoz komplikasyonları yüksek mortalite ve morbidite oranlarını korumaktadır. Vagotominin ince barsak kan damarları üzerine etkisi incelenmiştir. Ancak anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi incelenmemiştir. Çalışmamızda vagotominin ve sarılığın anastomoz iyileşme parametreleri incelenerek ince barsak anastomozu üzerine etkisi irdelenecektir. Pozitif verilerin elde edilmesi anastomoz kaçaklarının giderilmesi açısından literatüre katkıda bulunacaktır.

Gereç ve yöntem: Etik komite onayının alınması ardından ortalama 270-350 gr ağırlığında Wistar Albino cinsi 64 erişkin rat çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm deney hayvanlarına intramüsküler olarak 50 mg/kg ketamin ile anestezi induksiyonu uygulanması ardından, deney hayvanları 8 gruba ayrılmıştır. 64 adet rat random olarak gruplara ayrılmıştır. Sarılık + anostomoz (grup SA, n=8) 3 gün, Sarılık + anastomoz (grup SA, n=8) 5 gün, vagotomi+ anastomoz (grup VA, n=8)3.gün vagotomi+ anastomoz (grup VA, n=8) 5. gün, normal anastomoz (Grup A, n=8)3. normal anastomoz (Grup A, n=8) 5. Gün sarılık + anostomoz+ vagatomi (Grup SAV, n=8)3. sarılık + anastomoz+ vagatomi (Grup SAV, n=8) 5. Gün şeklinde gruplara ayrılmıştır.

Hayvanlar her grupta 8 rat olarak 8 gruba ayrılmıştır. Anastomoz iyileşmesinin gösterilmesinde; patlama basıncı, patoloji skorları ve doku hidroksiprolin düzeyi kullanıldı.

BULGULAR

Patlama basınçları

Patlama basıncı bakımından A3 ve SA3 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($P=0,001^*$) A3 ve VA3 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.105$) A3 ve VAS3 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001^*$)

A5 ve SA5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001^*$). A5ve VA5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). A5 ve VAS5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001^*$)

Histopatolojik İnceleme

3. gün anostomozlarına bakıldığında A3, SA3, VA3, VAS3 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). A3 ve SA3 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). A3 ve VA3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.195$). A3 ve VAS3 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001$)

5. gün anostomozlarına bakıldığında A5, SA5, VA5, VAS5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) A5 ve SA5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). A5 ve VA5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.130$). A5 ve VAS5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$)

Doku Hidroksiprolin Düzeyi Tayini

3. gün anastomozları A3, SA3, VA3, VAS3 grupları arasında hidoksiprolin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p=0.471$). A3 ve SA3 grupları arasında hidoksiprolin düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmadı. ($p=0,195$). A3 ve VA3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p=0.574$) . A3 ve VAS3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı($p=0,382$).

5. gün anostomozlarına bakıldığında A5, SA5, VA5, VAS5 grupları arasında doku hidokspolin düzeyi açısından ($p=0,003$) olarak bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. A5 ve SA5 grupları arasında ($p=0,001$) olarak bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. A5 ve VA5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,878$) A5 ve VAS5 grupları arasında ($p<0,001$) olarak bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada sıçanlarda yapılan ince barsak anastomoz iyileşmesine vagotominin olumlu etkisi, sarılığın olumsuz etkisi tespit edilmiştir. Bu çalışmada vagotomi ve sarılığın iyileşme mekanizmaları üzerine etkisi çalışılmamış olsa da cerrahide vagotomi ve anastomoz uygulamaları devam ettiği sürece üzerinde detaylı çalışmalar yapmaya değecek bir konu olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vagotomi, Anastomoz, İnce barsak, Yara iyileşmesi

ABSTRACT

Cabalak C. S. The effect of truncal vagotomy on the healing of intestinal anastomosis in rat models with obstructive jaundice: an experimental study, Zonguldak, 2013.

Aim.:

Obstructive jaundice may affect multiple systems and wound healing via physiopathological pathways as systemic inflammatory cytokines, free oxygen radicals, antioxidant system and lipid peroxidation. The aim of this study was to investigate intestinal anastomosis wound healing in rat model with truncal vagotomy and mechanical jaundice by common bile duct ligation. Anastomosis is an indispensable tool for surgeon to establish the restoration of intestinal continuity. Although many studies have been done in the last half century, anastomotic complications still have high morbidity and mortality rates. Although the effects of vagotomy on small intestinal blood vessels has been investigated, the effects on anastomotic wound healing are still waiting to be studied. In our study, we aim to investigate the effect of vagotomy and mechanical jaundice on intestinal anastomosis by examining anastomotic healing parameters. Positive data would contribute to the literature in terms of prevention of anastomotic leaks.

Material and method:

After obtaining ethical committee approval, sixty-four adult Wistar Albino Rats (average 270-350gr weight) were included. After intramuscular induction of ketamine (50mg/kg), experimental animals were divided into 8 groups, randomly. Grouping was as follows; Jaundice + Anastomosis 3rd day (Group SA,n=8), Jaundice + Anastomosis 5th day (Group SA,n=8), Vagotomy + Anastomosis 3rd day (Group VA,n=8), Vagotomy + Anastomosis 5th day (Group VA,n=8), Anastomosis 3rd day (Group A,n=8), Anastomosis 5th day (Group A,n=8), Jaundice + Anastomosis + Vagotomy 3rd day (Group SAV,n=8) and Jaundice + Anastomosis + Vagotomy 5th day (Group SAV,n=8). Measurement of anastomotic bursting pressure, determination of pathology scores, measurement of anastomosis tissue hydroxyproline levels were performed in all groups.

Findings:

Bursting Pressure

Statistical comparison between Group A3 and Group SA3 for bursting pressure was significant ($P=0,001^*$), however, in statistical comparison between Group A3 and Group VA3 for bursting pressure there was no significant difference ($p=0.105$). Statistical comparison between Group A3 and Group SAV3 for bursting pressure was significant ($p=0,001^*$).

Statistical comparison between Group A5 and Group JA5 was significant ($p=0,001^*$). Statistical comparison between Group A5 and Group VA5 was significant ($p<0.001$). Statistical comparison between Group A5 and Group SAV5 was significant ($p=0,001^*$).

Histopathological Examination

According to the evaluations on the 3rd day anastomosis, statistical comparison between Group A3, Group SA3, Group VA3, and Group SAV3 was significant ($p<0,001$). Statistical comparison between Group A3 and Group SA3 was significant ($p<0,001$). In statistical comparison between Group A3 and Group VA3 there was no significant difference ($p=0.195$). Statistical comparison between Group A3 and Group SAV3 was significant ($p=0,001$).

According to the evaluations on the 5th day anastomosis, statistical comparison between Group A5, Group SA5, Group VA5, and Group SAV5 was significant ($p<0,001$). Statistical comparison between Group A5 and Group SA5 was significant ($p<0,001$). In statistical comparison between Group A5 and Group VA5 there was no significant difference ($p=0.130$). Statistical comparison between Group A5 and Group SAV5 was significant ($p<0,001$).

Tissue Hydroxyproline Levels

Statistical comparison between 3rd day anastomosis groups for tissue hydroxyproline levels (Group A3, Group SA3, Group VA3 and Group SAV3) was not significant ($p=0.471$). In statistical comparison between Group A3 and Group SA3 for tissue hydroxyproline levels on the 3rd day there was no significant difference ($p=0.195$). In statistical comparison between Group A3 and Group VA3 there was no significant

difference ($p=0.574$). Statistical comparison between Group A3 and Group SAV3 was insignificant ($p=0.382$).

According to the evaluations on the 5th day anastomosis, statistical comparison between Group A5, Group SA5, Group VA5 and Group SAV5 for tissue hydroxyproline levels was significant ($p=0,003$). Statistical comparison between Group A5 and Group SA5 was significant ($p=0,001$). In statistical comparison between Group A5 and Group VA5 there was no significant difference ($p=0,878$). Statistical comparison between Group A5 and Group SAV5 was significant ($p<0,001$).

Results: In this rat-model study, we pointed out favorable effects of vagotomy and unfavorable effects of jaundice on small intestine anastomosis wound healing. Although the effects of vagotomy and jaundice on healing mechanisms were not investigated in this study, planning of further studies seem to be worth doing as long as vagotomy and anastomosis remain important components of intestinal surgery.

Key Words: Vagotomy, Anastomosis, Small intestine, Wound healing

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	xi
ŞEKİL DİZİNİ	xii
TABLO DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Safra Kesesi ve Safra Yolları Anatomisi	3
2.2. Safra Fizyolojisi	5
2.3. Tıkanma Sarılığında İnflamatuvar Yanıt ve Oksidatif Stres.....	9
3. MATERYAL VE METOD	34
3.1. Gruplar	34
3.2. Cerrahi İşlem.....	34
3.3. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü.....	39
3.4. Biyokimyasal İnceleme.....	39
3.5. Sakrifikasyon.....	40
3.6. İstatistiksel yöntem.....	40
3.7. Histopatolojik İnceleme	40
4. BULGULAR	42
4.1. Patlama Basıncı	42
4.2. Histopatolojik İnceleme	44
4.3. Doku Hidroksiprolin Düzeyi Tayini	50
5. TARTISMA	55
SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	61

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Safra yolları anatomisi	3
2. İnce barsakların anatomik görünümü.....	22
3. Vagus sinirinin immün sistemi etki mekanizması.....	24
4. Sıçanların povidon iyot ile temizlik sonrasında örtülmesi ve batına giriş insizyonu.	35
5. Karın içi organların tanımlanıp özefagusun bulunması.	36
6. Jejunumun bulunması.	36
7. Özefagusun ön ve arkasındaki nervus vagalis anterior ve posterior dallarının bulunması ve kesilmesi.	37
8. Özefagusun ön ve arkasındaki nervus vagalis anterior ve posterior dallarının bulunması ve kesilmesi.	37
9. Koledokun disseke edilip, ortaya konması.....	38
10. A3 SA3 VA3 VAS3 Gruplara göre anastomoz patlama basıncı değerlerinin dağılımı (cmSu).....	43
11. A5 SA5 VA5 VAS5 Gruplara göre anastomoz patlama basıncı değerlerinin dağılımı (cmSu).....	43
12. A3 SA3 VA3 VAS3 Gruplara göre patoloji değerlerinin dağılımı.....	48
13. A3 SA3 VA3 VAS3 Gruplara göre patoloji değerlerinin dağılımı.....	48
14. VA yoğun fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (HEX10).....	49
15. Grup VAS'de minimal fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (HEX10).....	49
16. A3 SA3 VA3 VAS3 Gruplara göre doku hidroksiprolin değerlerinin dağılımı (mcg/mg).	52
17. A5 SA5 VA5 VAS5 Gruplara göre doku hidroksiprolin değerlerinin dağılımı (mcg/mg)	52

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Yara iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen faktörler	33
Tablo 2. Sıçanların gruplandırılması.	34
Tablo 3. Ehrlich-Hunt Modeli.	41
Tablo 4. Patlama basıncı değerleri (cmSu).	42
Tablo 5. Patlama Basıncının 3. Gün Grupları Arası karşılaştırılması	44
Tablo 6. Patlama Basıncının 5. Gün Grupları Arası karşılaştırılması	44
Tablo 7 Ehrlich- Hunt modeline Göre Histolojik Evreleme	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ach	Asetil kolin
nAChR	Nikotinik asetilkolin reseptörü
C8	8. Servikal spinal sinir
L2	2. Lomber spinal sinir
VIP	Vazoaktif İntestinal Polipeptid
GIP	Gastrik İnhibitör Polipeptid
SP	Substant P
PDGF	Platelet derive growth faktör
TGF-P	Transforming growth faktör-P
IgA	İmmunoglobulin A
IL-1	İnterlökin-1
PAF	Platelet activating faktör
TNF α	Tümör nekrozis faktör alfa
PGE2	Prostaglandin E2 prostasiklin
EGF	Endotelyal büyüme faktörü
GİS	Gastrointestinal sistem
NSAİ	Nonsteroid anti-inflamatuar
SMA	Süperior mezenterik arter
μ L	Mikrolite
IL-1	İnterlökin -1
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
A	Anastomoz
AS	Anastomoz + Sarılık
VA	Vagatomi + Anastomoz
VAS	Vagatomi + Anastomoz Sarılık

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tıkanma sarılıklı hastalarda perioperatif komplikasyonlar artar(1). Örneğin; sepsis, kanama, yara problemleri, renal ve karaciğer fonksiyon bozuklukları. Yapılan çalışmalarda tıkanma sarılıklı hastalarda oluşan postoperatif komplikasyonlar; portal ve sistemik endotoksemi, bakteriyel translokasyon ve sepsise neden olan inflamatuvar kaskatın aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (2). Endotoksemi, tıkanma sarılıklı hastalarda patofizyolojik değişikliklere yol açan major komplikasyonlardan biridir. Araştırmacılar ciddi endotoksemide monosit, makrofaj, endotelial hücreler gibi immun savunma hücrelerinin aktive olduğunu ve çeşitli sitokinler ürettiklerini göstermişlerdir. Bu sitokinlerin kontrolsüz bir inflamatuvar kaskata neden olup çoklu organ yetmezliğine ve ölümlere neden olduğu anlaşılmıştır (1).

Tıkanma sarılıklı hastalarla yapılan bir klinik çalışmada nötrofiller fagositoz ve bakterisidal aktivite, T-lenfositlerinin mitojenik uyarımı ve myeloperoksidaz aktivitesi ölçülmüştür. Sonuçta nötrofillerin fagositik ve bakterisidal aktiviteleri belirgin derecede düşük bulunmuştur. Bu nedenle nötrofillerin işlevsel bozukluklarının tıkanma sarılıklı hastaların immunitelerindeki bozulmalara, yara yeri iyileşmesinde ve dolayısıyla anastomoz iyileşmesine olumsuz etkilere neden olduğu gösterilmiştir(48).

İnce barsağın önemli bir bölümü olan jejunum, insanlarda ve hayvanlarda sinirim ve emilimin yapıldığı yerdir. Jejunal otonomik innervasyon sempatik ve parasempatik liflerle sağlanır. Sempatik liflerini trunkus sempatikus' tan gelen n. splanknikuslar ile parasempatik liflerini ise n. vagus yolu ile alır (9,5,10). İnce barsakların histomorfolojisi, fizyolojisi ve biyokimyasal olaylar üzerine son yıllarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (11-16). Bu çalışmalarda barsaktaki müsin salgınının vagal lifler tarafından sağlandığı, vagotomi sonrası mukoid salgının azaldığı, tunika muskularis tabakasının kalınlaştığı bildirilmektedir (12-16).

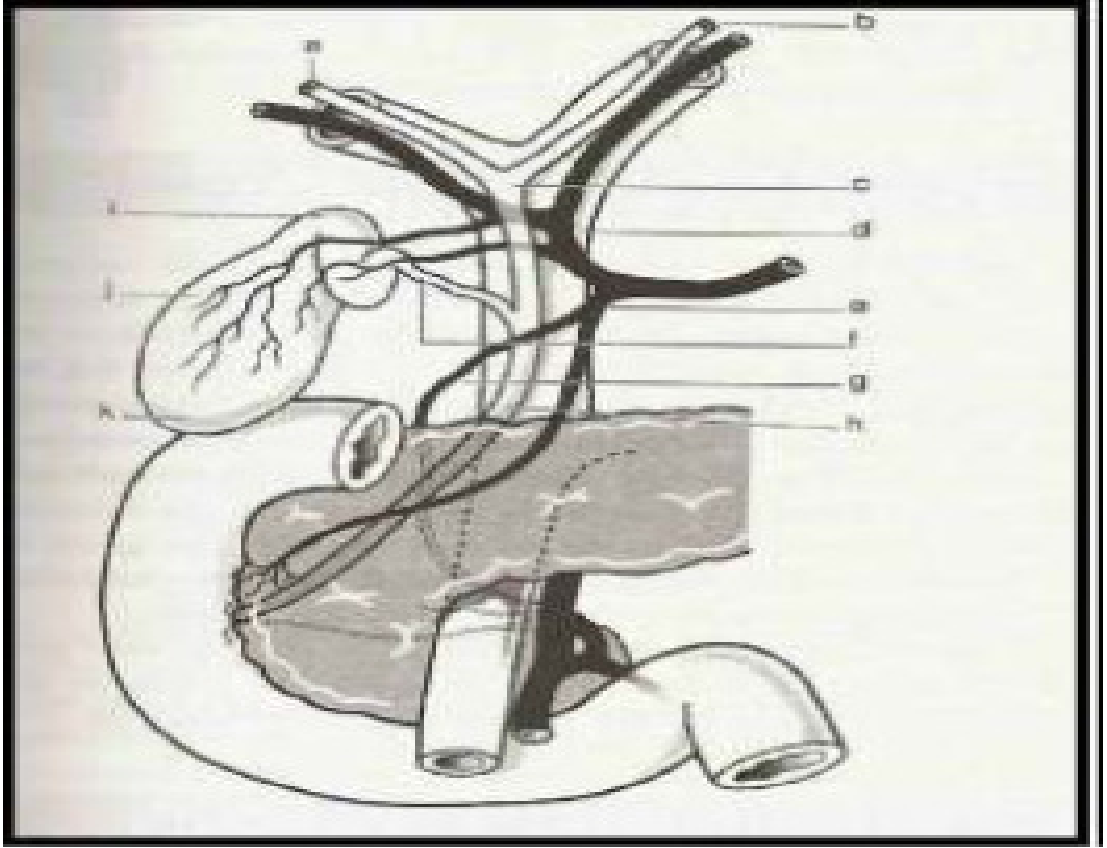
Gastrointestinal sistem (GİS) cerrahisinin vazgeçilmez öğeleri olan anastomozlar, komplikasyonları yüksek morbidite ve mortalite riskine sahiptir. Son 50 yılda teknik, donanım ve hasta faktörlerindeki iyileşmelere karşın anastomoz kaçakları hala yüksek oranlarda görülmekte ve korkutucu sonuçlar doğurabilmektedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız anastomoz kaçaklarını araştırmak ve önlemek konusunda literatire katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Safra Kesesi ve Safra Yolları Anatomisi

Safra yolları ve karaciğer ön barsağın ventral yüzündeki divertikülden oluşmuştur. Bu divertikülün kraniyal bölümünden karaciğer, kaudal bölümünden pankreas ve ara bölümünden de safra kesesi meydana gelir. Ekstrahepatik safra kanallarını sağ ve sol hepatik duktuslar, ductus hepaticus communis, sistik kanal ve koledok oluşturur(10). Klinik uygulamada ekstrahepatik safra kanalı üç kısımda incelenir:



Şekil 1. Safra yolları anatomisi a) sağ hepatik kanal, b) sol hepatik kanal, c) ana hepatik kanal, d) hepatik arter, e) gastroduodenal arter, f) sistik kanal, g) gastroduodenal arter, h) ana safra kanalı, i) safra kesesi boynu, j) safra kesesi korpusu, k) safra

Ekstrahepatik safra kanallarının üst ya da proksimal kısmı, sağ ve sol hepatik duktusların bileşkesinden başlar ve sistik kanalla koledoğun birleşim yerine kadar devam eder. Ekstrahepatik safra kanallarının orta kısmı sağ ve sol hepatik duktusların bileşkesinin iki cm. distalinden başlar ve pankreas üst sınırına kadar devam eder. Ekstrahepatik safra kanallarının distal kısmı, ampuller bölgeye uzanan koledoğun intrapancreatik kısmıdır ve bu bölgenin değişik anatomik ve klinik özellikleri vardır (11).

Karaciğerin sağ ve sol loblarından gelen safra yolları, birleşerek hepatik kanalı yapar. Ancak insanların % 25'inde sağ lobun değişik segmentlerinden gelen kanallar, sol hepatik kanalla ayrı ayrı birleşir. Ductus hepaticus communis yaklaşık 1-4 cm. uzunluğunda ve 4 mm çapındadır. Sistik kanal ile dik bir açı ile birleşerek koledok kanalını oluşturur. Koledok kanalı yaklaşık 7-11 cm. uzunluğunda 5-10 mm çapındadır. Duodenumun 2. kıtasının arka yüzünden ince barsağa açılır. Koledok 4 ana bölüme ayrılır:

- 1-Supraduodenal bölüm
- 2-Retroduodenal bölüm
- 3-İntrapankreatik veya retropankreatik bölüm
- 4-İntramural veya intraduodenal bölüm

İnsanların %90'ında koledok barsağa açılmadan önce pankreas kanalıyla birleşir ve yaklaşık 1 cm.'lik bir ortak kanal oluştururlar. Bu ortak kanal ampulla wateri düzeyinde sirküler düz kas liflerinin oluşturduğu oddi sfinkteriyle çevrilidir. Oddi sfinkteri safranın ve pankreas sıvısının duodenuma akışını sağlar. Duodenal içeriğin safra yollarına regurjitasyonunu engeller ve safrayı kese içerisine yönlendirir. Duodenum ve safra yolları arasında bir yüksek basınç zonu oluşturur. Sfinkter 4-6 mm uzunluğundadır ve bazal dinlenim basıncı duodenum basıncından 13 mm Hg yuksektir. Manometrede dakikada 4 adet olan fazik kontraksiyonlar gösterir (10).

Safra kesesi, karaciğeri anatomik olarak sağ ve sol loblara ayıran çizgide karaciğerin alt yüzünde bulunan fossada yer alır. Safra kesesi ortalama hacmi, 30-50 ml olan 7-10 cm uzunluğunda olan bir organımızdır. Fundus, korpus, infundibulum

ve boyun olmak üzere dört anatomik bölümü vardır. Boyun kısmı aşağı doğru cepleşerek infundibulum veya Hartman cebi'ni oluşturur. Kese ile karaciğer arasında doğrudan ilişkili küçük safra kanalları olabilir. Bunlara Luschka kanalları denir. Ekstrahepatik safra yollarının ve safra kesesinin tanımlanan normal anatomik yapısı sadece insanların 1/3'ünde bulunur. Bu varyasyonlar; safra kesesi agenezisi, safra kesesi duplikasyonu, ektopik safra kesesi, yüzen safra kesesi, arkaya yerleşik safra kesesi, septalı ve kum saati şeklinde safra kesesi, sistik kanal yokluğu ve aksesuar hepatik kanal varlığı gibi görülebilir. (C) Hepatik ve sistik arterle ilgili anomaliler sıklıkla görülür. Hastaların %50'sinde görülür. %5 hastada iki sağ hepatik arter vardır. Hastaların yaklaşık %20'sinde sağ hepatik arter süperior mezenterik arterden köken alır. Sağ hepatik arter koledokun önünde seyredebilir. Sistik arter, hastaların %90'ında sağ hepatik arterden ayrılır ancak sol hepatik, ana hepatik, gastroduodenal veya süperior mezenterik arterden de köken alabilir (10).

Sistik kanal yaklaşık 3-5cm. uzunluğunda ve 2-4mm. çapındadır. İnsanların %75'inde koledokla bir açı yaparak birleşir. Hemen arkasında sağ hepatik arter bulunur. Sistik kanalın hepatik kanalla birleşmesi çok değişkenlik gösterir. Sistik kanal hepatik kanala paralel seyredebilir, yapışık olabilir, duodenuma hepatik kanal ile birlikte açılabilir. Diğer taraftan sistik kanal çok kısa olabilir, hiç olmayabilir veya yukarıda sağ hepatik kanala açılabilir. Ayrıca spiral şekilde olup hepatik kanalın önünden veya arkasından dolanarak hepatik kanala solundan açılabilir (12).

2.2. Safra Fizyolojisi

Karaciğerin önemli fonksiyonlarından biri de günlük 500-1100 ml safra salgılamaktır. Safranın iki önemli işlevi vardır. Bunlardan birincisi, yağların sindirim ve emilimindeki işlevidir. Safra asitleri yağların pankreas lipazı tarafından parçalanabilecek küçük parçalara ayrılmasını sağlarlar. Ayrıca yağların sindirim ürünlerinin barsak mukozasından emilim ve taşınmasına yardım ederler. Safranın ikinci işlevi ise kolesterol ve bilirubin gibi yıkılım ürünlerinin atılmasını sağlamaktır (13).

Karaciğerden safra salgılanması iki aşamada gerçekleşir. Birincisi hepatositler tarafından safranın üretilmesidir. Bu ilk salgıda safra asitleri, kolesterol

ve diğ er organik maddeler bulunur. İkinci aş ama ise ü retilen safranın interlobuler septumlara ve buradan da safra kanallarına akışıdır (13,14).

Karaciğ erin safra sekretuar basıncı 120-250 mm H₂O'dur. Safra kesesi kontraksiyonu olduğ unda bu basıncı 300'e kadar yüks elir. Bu basıncı 300 mmH₂O üzerine çıktığ ında karaciğ erden safra salgısı inhibe olur. Basıncı yüks elince baş ta kolesterol olmak üzere safra tuzları ve fosfolipidlerin karaciğ erden salınımı azalır. Normal bir safra akımının olabilmesi için ekstrahepatik safra yolu basıncının 10-15 cm H₂O olması gerekir (13).

Karaciğ erden sekrete edilen salgı safra kanallarından geçerken bu salgıya sodyum ve bikarbonat iyonları da eklenir. Büyük safra kanallarına geçen safra salgısı ya duodenuma dökülür ya da safra kesesinde depolanır. Safra salgısı duodenumda gereksinim doğ uncaya kadar safra kesesinde depo edilir. Safra kesesinin hacmi 50 ml kadardır (13,14).

Çıkışı tıkanığ ında genişleyip 300 ml'ye kadar sıvı içerebilir. Safranın bileş iminde safra tuzları, bilirübin, kolesterol, lesitin ve normal plazma elektrolitleri bulunur. Safra kesesinde konsantre edilme aş amasında kalsiyum iyonları hariç su ve elektrolitlerin büyük kısmı safra kesesi mukozası tarafından emilir. Safra tuzlarının diğ er bileş enleri, kolesterol ve lesitin reabsorbe edilmez. Böylece safra kesesinde safra ileri derecede konsantre edilmiş olur. Yemeklerden yaklaşık 30 dakika sonra yağ içeren besinlerin duodenuma geçmesiyle kese duvarında ritmik kontraksiyonlar baş lar ve safra duodenuma boş alır. Aynı anda ortak safra kanalında da bir kontraksiyon ve oddi sfinkterinde ise gevş eme olur. Safra kesesinde kontraksiyonları baş latan en güçlü uyaran kolesistokinin hormonudur. Bunun dışında safra kesesi vagus ve enterik sinir sistemindeki asetilkolin salgılayan sinir lifleri tarafından da uyarılır. Safra kesesinin etkili boş alabilmesi için hem safra kesesinde kontraksiyon olmalı hem de oddi sfinkterinde gevş eme olmalıdır. Buna yardım eden üç faktör vardır (13):

1-Kolesistokinin oddi sfinkterinde gevş etici etkiye sahiptir.

2-Safra kesesinde baş layan peristaltik dalgalar distale doğru ilerleyerek oddi sfinkterinde gevş emeye yardım eder.

3-Peristaltik dalganın duodenum duvarına ilerlemesi hem oddi sfinkterinde hem de duodenumda gevş emeye neden olur. Sonuç olarak safra duodenumdaki

peristaltik dalgaların gevşeme fazı ile senkron olacak şekilde duodenuma dökülür. Karaciğer hücreleri her gün yaklaşık 0.6 gr safra tuzu sentezler. Safra tuzlarının ön maddesi daha sonra kolik ve kenodeoksikolik aside dönüşen kolesteroldür. Bu asitler de daha sonra glisin ve taurin ile birleşerek gliko ve tauro konjuge safra asitlerini oluştururlar. Safra tuzlarının barsak lümeninde iki önemli etkileri vardır. Bunlardan birincisi emulsifiye edici (deterjan edici) fonksiyonlarıdır. Bu etki ile partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak yağların küçük parçalara ayrılması ve karıştırılması sağlanır. İkinci etkileri ise yağ asitlerinin, monogliseritlerin, kolesterol ve diğer lipidlerin barsak kanalından emilimine yardım eder. Bunu lipidlerle miçel denilen kompleksler oluşturarak yaparlar. Miçeller safra tuzlarının elektriksel yükleri nedeniyle ileri derecede çözünür maddelerdir. Lipidler bu yapı içinde mukozadan geçebilme özelliği kazanarak absorbe olurlar. Barsağa geçmiş olan safra tuzlarının yaklaşık %94 kadarı, distal ileumdan aktif transportla geri emilir. Portal kana gecen safra tuzları böylece tekrar karaciğere geçer. Safra tuzlarının bu dolaşımına entero hepatic dolaşım denir (13).

Bilirubin Metabolizması

Normal serum bilirubin düzeyi 0.5-1.0 mg/dl arasındadır. Günde yaklaşık 4 mg/kg bilirubin yapılır. Bunun %80-85'i yaşlanmış eritrosit hücresi içindeki hemoglobulininin hem grubunun katabolizmasından kaynaklanır. Hem grubu retikuloendotelial sistemde parçalanarak biliverdine, bu da okside olarak suda erimez bir tetrapirrol olan bilirubine dönüşür. Bilirubinün %15-20'si de kemik iliğinde olgunlaşmakta olan eritrosit hücrelerinin yıkımından ve sitokrom P-450 ve sitokrom-C gibi eritrosit kökenli hemoproteinlerin hem gruplarından oluşur (14).

Plazmaya salınan bilirubin, albumine bağlı olarak karaciğere taşınır. Karaciğerde bilirubinün üç evresi vardır: 1-Alım, 2-Konjugasyon, 3-Safra içine atılım. Non-konjuge bilirubin suda erimez ve safraya atılmaz. Ancak polar olmayan bu molekül yağdan zengin ortamda erir ve kolaylıkla kan-beyin engelinden ve plasentadan geçer. Bilirubin bir şeker olan glikuronik asitle bağlanarak suda çözünür özellik kazanır ve safraya atılabilir. Karaciğerin endoplazmik retikulumunda UDP-glukuronil transferaz enziminin katalize ettiği bir işlemle bilirubin mono ve

diglukuronidler oluşur. Konjuge bilirübinin safraya atılımının bozulduğu durumlarda pigment hepatositlerden plazmaya geri geçer. Konjuge bilirübin hem suda erir, hem de non-konjuge bilirübine oranla albumine daha gevşek bağlanır. Böylece plazma düzeyleri yükseldiğinde glomerüllerden kolaylıkla süzülür ve idrara geçer. Non-konjuge bilirübin glomerüllerden süzülmez ve idrarla atılamaz. Safra ile atılan konjuge bilirübin barsaktan geri emilmez ancak barsaktaki bakterilerin etkisiyle ürobilinojen adı verilen renksiz tetrapirellere dönüştürülür. Ürobilinojenin yaklaşık %20'si geri emilerek enterohepatik dolaşıma katılır az bir bölümü de idrarla atılır. Dışkıdaki ürobilinojenin çoğu barsak bakterileri tarafından okside edilerek sterkobiline döner. Dışkının tipik rengini veren de bu maddedir (14).

Sarılığın Sınıflandırılması

1- Non-konjuge (indirekt) Hiperbilirübinemi

A-Aşırı Yapım

- 1-Hemoliz (Sferositoz, otoimmün)
- 2-İneffektif eritropoez (Megaloblastik anemi)

B-Azalmış Karaciğer Alımı

1. İlaçlar (Rifampin, radyografik kontrast maddeler)
2. Yenidoğan sarılığı

C-Azalmış Konjugasyon

1. Gilbert sendromu
2. Crigger-Najjar Sendromu tip I ve II
3. Yenidoğan sarılığı
4. Hepatosellüler hastalık
5. İlaç inhibisyonu (Kloramfenikol)

2-Konjuge (Direkt) Hiperbilirübinemi

A-Karaciğer Salgılama Bozukluğu

1. Ailesel hastalıklar (Dubin-Johnson Sendromu, Rotor Sendromu, bening tekrarlayan kolestaz, gebelik sarılığı)
2. Hepatosellüler hastalık (viral hepatitler)
3. İlaç bağlı kolestaz
4. Primer bilier siroz

5. Sepsis
6. Ameliyat sonrası sarılık

B-Eksrahepatik (Mekanik) Safra Obstruksiyonu

1. Safra taşları (Koledokolityazis)
2. Tümörler: Pankreas başı tümörleri, Safra yolları tümörleri (kolanjio-karsinom), Ampulla vater tümörleri, Safra kesesi kanseri, Karaciğerin metastatik tümörleri,
3. Travmatik: Ameliyata bağlı (iatrojenik), künt veya penetran travma (Hemobili)
4. Konjenital lezyonlar: Koledok kisti, Biliyer atrezi
5. Paraziter hastalıklar (Ascariasis, Fasciola hepatica, Hidatik kist)
6. Diğer nedenler: Mirizzi Sendromu, Primer Sklerozan Kolanjit, Duodenum divertikülü, Pankreas psodokisti, Subhepatik abse, Kronik Pankreatit)

2.3. Tıkanma Sarılığında İnflamatuvar Yanıt ve Oksidatif Stres

Sarılık; deride, skleralarda ve dokularda ortaya çıkan ve dolaşımdaki bilirübin miktarının fazlalığına bağlı olarak gelişen renk değişimidir. Tıkanma sarılığı ise; safra ağacının herhangi bir seviyesinde çeşitli patolojilere bağlı gelişen tıkanıklık sonucu safra akımının durması veya yavaşlamasına bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablodur (15).

Nötrofiller bakteriyel enfeksiyonla mücadelede önemli bir rol alırlar. Ancak aşırı aktivasyonları konakçıya zarar verebilir. Onların bu aşırı aktivasyonları sepsis, travma, ARDS gibi durumlarda konakçı dokularında hasar yapar. Nötrofillerin oksidatif cevabında başlıca salgıladığı sitokinler, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-a dır (16).

Serbest oksijen radikalleri hem dokuya doğrudan zarar vermekte hem de PMNL'in hasarlı dokuda birikmesini sağlamaktadır. Nötrofil ve monositler primer lizozomal granüllerinde bir Hem enzimi olan myeloperoksidaz (MPO) ihtiva ederler. Nötrofiller dolaşımda bulunan PMNL'lerin %90' ından fazlasını oluştururlar. Kompleman fragmanları, hidroksil radikaller, reaktif oksijen radikalleri ve sitokinler gibi uyarılar nötrofil aktivasyonuna neden olur. Dokuya gelen aktive PMNL; MPO, elastaz, proteaz, kollajenaz, laktoferrin ve katyonik proteinler gibi enzimleri açığa

çıkarırlar. Bu enzimler hem dokudaki hasarı artırır, hem de daha fazla radikal oluşmasına neden olurlar (15).

Yapılan çalışmalarda tıkanma sarılıklı hastalarda bulunan nötrofillerde oksidatif cevabın arttığı ve buna bağlı olarak dolaşımdaki IL-6, IL-8, TNF-a gibi uyarıcı sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Tıkanma sarılıklı hastalar sıkça postoperatif komplikasyonlara maruz kalır. Örneğin, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi. Bu hastalarda dolaşımdaki endotoksin düzeyinin arttığı ve buna bağlı olarak periferik kandaki monositlerden IL-6, TNF-a sitokinlerinin salınımının arttığı gösterilmiştir (16,17).

Yanagıtani ve arkadaşları, safra kanalı bağlanan ratlarda invitro olarak nötrofil kemotaksisini yapan IL-8'in önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir (18). Obstruktif sarılıkta oksidatif hasarın gelişmesi; hepatik fibrozis, biliyer siroz ve portal hipertansiyonla sonuçlanır (9).

Tıkanma sarılıklı hastalarda lipit peroksidasyonu hücre membranındaki oksidatif hasarın ve hücre ölümünün önemli bir nedeni olarak bilinmektedir. Serbest oksijen radikallerinin membranlarda etkisi sonucu lipit peroksidasyonu oluşur. Günümüzde birçok hastalığın patogeneğinde lipit peroksidasyonu sorumlu tutulmaktadır. Lipit peroksidasyonunun biyolojik etkileri özellikle poliansature yağ asitlerinin bulunduğu hücre membranlarında ve lizozom, mitokondri gibi organellerde görülür ve biyolojik membranlarda artmış peroksidasyon, doymamış, doymuş yağ asidi oranında bir düşmeye neden olur. Bu reaksiyon sonucu yağ asidi hidroperoksitleri ve aldehitli bileşikler oluşarak doku yıkımı görülür (19).

Organizmada lipit peroksidasyonu üç basamakta gerçekleşir. Bu reaksiyonlar sonucu oluşan hidroperoksitler, aldehitler ve epoksitler gibi lipit peroksidasyon ürünleri ve direkt olarak serbest radikaller; protein, enzim ve nükleik asitlerle reaksiyona girip onları inaktive eder (19).

Lipid peroksidasyonu lipid molekülleri arasındaki iki ansature bağ arasında yerleşmiş metilen grubundan hidrojen atomunun çıkarılması ile lipidlerin denatüre olmasıdır. Oluşan lipid peroksit, oksijen varlığında peroksit ve hidroperoksite, sonra da daha kararlı bir molekül olan malondialdehite kadar yıkılır. MDA lipit peroksidasyonunun son ürünüdür. Oksidatif stres için iyi bir belirteçdir (20).

ROS, süperoksit radikal, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, peroksinitrat ve peroksinitritlerinden oluşur. Bunlar mitokondriyal fonksiyonlar bozulunca ve oksidatif stres arttığı zaman aşırı olarak üretilir. ROS ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik oksidatif hasarın ana nedenidir. Glutasyon, oksidatif ajanlara karşı hücrel savunmada önemlidir. Glutasyon peroksidaz hidrojen peroksiti katalize ederek hücreyi hidroksil radikallerinden korur. Glutasyonu okside formuna dönüştürür (2).

ROS (Superoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali)'leri normal metabolizmanın ürünleridir. Onlar organizma hava kirliliği, böcek zehiri gibi fotokimyasal çeşitli çevresel ajanlara maruz kaldığı zaman üretilirler. Serbest radikallerin DNA ile tepkimeye girerek protein hasarı yaptığı, membran lipitlerinde peroksidasyon yaptığı, hücrel ölüm ve mutasyonlara neden olduğu bildirilmiştir. ROS' leri çok çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Li-Yu Tsai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koledokları bağlanarak sarılık oluşturulan ratlarda OH radikallerinin aşırı üretildiği ve bunun da karaciğer hasarına neden olduğu gösterilmiştir (21).

Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikalleri, dış orbitalarında bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküler yapılar olarak tanımlanır. Oksijenden tek elektron indirgenmesi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidan yıkım; iskemi, hiperoksijenizasyon ve doku inflamasyonu gibi birçok olayda yer alarak hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Oksidan ajanlara karşı organizmada bulunan veya diyetle alınan antioksidanların tedavide ve korunmada yer aldığı uzun yıllardır bilinmektedir (19).

Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve organizmada etkileri:

Serbest radikaller biyolojik sistemlerde radyoliz, fotoliz, organik materyalin termal yıkımı, metal iyonlarının ve enzimlerin katalize ettiği redoks reaksiyonu gibi çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşur. Oksijen bir oksidan ajandır. Normal koşullarda

moleküler oksijenin çoğu sitokrom sistemi gibi hücre içi sistemler içinde tetravalan redüksiyona uğrar. Bununla beraber %1-2 oranında bu yoldan sızan oksijenin biyolojik yapılarda univalan redüksiyonu sonucu, serbest oksijen radikalleri denen birçok reaktif ürün açığa çıkar. Serbest oksijen radikallerinin oluşum basamaklarında öncelikle tek elektron transferi ile moleküler oksijen süperoksit serbest radikale dönüşür. Süperoksite iki elektron eklenmesi ile hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit, univalan redüksiyon ile diğer bir protonun eklenmesi sonucu su ve hidroksil radikale dönüşür. Hidroksil radikal de univalan redüksiyon ile suya dönüşür. Nitrik oksit ise fizyolojik bir serbest radikal olup gevşetici bir ajan olarak damar endotelinde, fagositlerde ve beyinde yapılır. Serbest radikaller yüksek reaktiviteye sahip çok kısa yarı ömürleri bulunan yapılar olup, hızla doku komponentleri ile reaksiyona girebilirler. En reaktif radikal hidroksil radikaldir. Teorik olarak serbest radikaller sonsuz sayıda reaksiyona neden olabilir. Bu ajanlar redükte edici veya oksitleyici olabilirler. Organizmada serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu reaksiyonlar radikal bir diğer radikal ile veya radikal olmayan ajanlar ile karşılaşması ile oluşur. Serbest radikaller birbiri ile karşılaştığında kovalan bir molekül oluşturacak şekilde reaksiyona girerler. Serbest radikaller organizmada radikal olmayan birçok hücre bileşeni ile de reaksiyona girebilir ve bu bileşenlerin yapı ve işlevlerini değiştirir. Böylece serbest radikaller organizmada moleküler düzeyde birçok biyolojik etkiye neden olur (19).

1. DNA yıkımı
2. Proteinlerin yıkımı ve enzim aktivitelerinde değişiklik
3. Hücre membran lipitleri ve hücre organellerinin yıkımı
4. Lipolusin pigmentlerin yıkımı

Organizmada normalde oksidatif olaylara karşı korunma mekanizmaları olmasına karşın endojen süperoksit radikal yapımında artış, metal komplekslerinin (hem proteinleri ve metalloproteinler gibi) ayrılması ve radikallere karşı savunmalarda eksiklik olması durumunda dokuda artmış oksidatif yıkım görülebilir.

2. Antioksidanlar

Hücrelerde serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidan yıkıma karşı antioksidanlar olarak isimlendirilen birçok koruyucu mekanizma bulunmaktadır. Antioksidanlar işlevlerine göre iki gruba ayrılır (19).

I. Serbest radikal oluşumunu önleyenler:

1. Metal bağlayıcılar (transferrin, albumin, seruloplazmin)
2. Süperoksit dismutaz (SOD)
3. Katalaz
4. Glutatyon peroksidaz (GSHPx)

II. Zincir kıran ajanlar:

1. Yağda eriyenler

- Alfa tokoferol
- Ubiquinone
- Beta karoten

2. Suda eriyenler

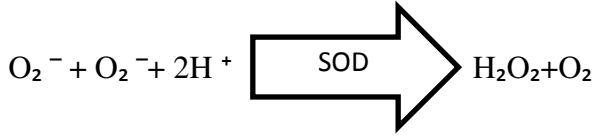
- Glutatyon
- Ürat
- Sistein
- Askorbat

I. Serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlar

Bu gruptaki antioksidanlar, serbest radikaller hedef yapılar ile ilişkiye girmeden önce radikalleri hızlı şekilde temizleyerek işlev görür. Suda erime özelliğine sahip antioksidan enzimler (GSHPx, SOD, katalaz) plazma, sitozol veya hücrelerin periplazmik yüzeylerinde ve sitokrom oksidaz kompleksinin farklı basamaklarında işlev görürler (20).

1. Superoksit Dismutaz (SOD)

Patolojik ya da fizyolojik süreçte, metabolizma sırasında ya da hipoksi sonrasında, ortamdaki O₂ konsantrasyonundaki ani artışla birlikte O₂'den ksantin oksidaz enzimiyle süperoksit (O₂⁻) sentezlenmektedir. Süperoksit, süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla hidrojen peroksit (H₂O₂) üretmektedir.



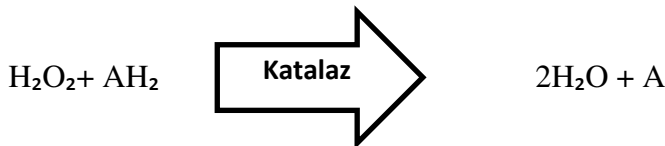
SOD aktivitesi hücre ömrünün sonuna doğru azalmaya başlamaktadır. Bu sebeple apopitozis mekanizmasında rol oynadığı düşünülmektedir. SOD enzimi kofaktor olarak metal iyonu taşımaktadır ve bu metal iyonunun çeşidine göre 3 ana enzim tanımlanmıştır. İnsanda 2 tipi mevcuttur. Sitosolik ve mitokondrial tipleri bulunmaktadır. Sitosolik tipinin yapısında Cu ve Zn içeren dimerik bir form bulunmaktadır (Cu-Zn SOD). Mitokondrial tipinde de tetramerik formda Mn bulunur (MnSOD). Prokaryotlarda bulunan Fe içeren bir izomer daha tanımlanmıştır (20).

2. Katalaz

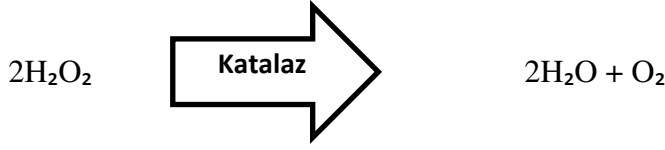
Dört adet hem grubu içeren hemoproteindir. Eritrositler katalaz enzimini yüksek miktarlarda bulundurmaktadır. Katalaz enzimi antioksidan etkinliğin %98'inden fazlasını karşılamaktadır. Hidrojen peroksidi suya ve oksijene indirger. Katalaz enzimi 2 ana mekanizma kullanır: Birincisi oksidatif stresin düşük olduğu dönemlerde peroksidatik reaksiyon, ikincisi ise oksidatif stresin yüksek olduğu dönemlerde katalitik reaksiyondur (20).

SOD

Peroksidatif mekanizma;

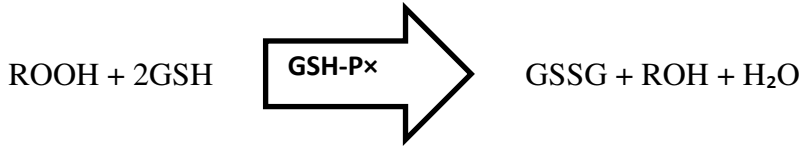
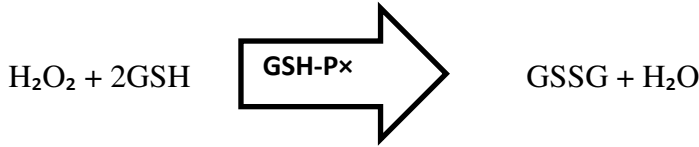


Katalitik mekanizma;

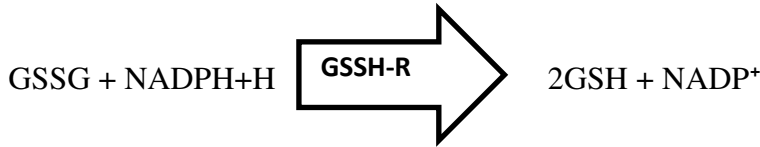


3. Glutasyon Peroksidaz

Hidrojen peroksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik yapıdadır. Dört selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir. Tepkime sonucunda okside glutasyon (GSSG) oluşmaktadır. Enzim aktivitesinin %60-75'i hücrelerin sitoplazmasında, %25-40'ı ise mitokondridedir. Enzim aktivitesi eritrositler ve hepatositlerde çok yüksektir. İntrasellüler lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Ayrıca hücre membranında oluşan lipid peroksidasyonunda da etkilidir. ROS maruziyeti sonrası membranda fosfolipid hidroperoksitler oluşur ve bunları alkole indirgeyerek membran bütünlüğünü korur. Bu enzime de fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGSH-Px) adı verilir (20).



Tepkime sonucunda oluşan okside glutasyon, glutasyon reduktazın (GSSG-R) etkisi ile tekrar glutatyona dönüşür.



4. Sitokrom Oksidaz

Oksidatif fosforilasyonun son basamağıdır ve elektron transport zincirinde bulunur. Bu mekanizma fizyolojik bir mekanizmadır ve ATP üretiminde etkindir(20).



3. Sitokinler ve akut faz proteinleri

1. Tümör Nekroz Faktor- α (TNF α)

Sitokin ailesi içerisinde yer alan polipeptid moleküllerdir. İnflamasyonun en önemli mediatörlerindendir. İnflamasyon sürecinde mononükleer fagositlerden ve T-lenfositlerden sentez edilmektedir. Makrofajlardan sentezlenmesinde en kuvvetli uyaran lipopolisakkaritlerdir. T lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler, İnterferon gama (IFN- γ) salgılayarak TNF- α salınımı artırır. TNF- α , inflamasyon bölgesine fagositer hücreleri çeker ve IL-1 salınımını artırır. Endotel hücrelerinden adezyon molekülü sentezini artırır ve kemokin salınımını düzenler. Yarılanma ömrü 15-20 dk'dır. Koagulan mekanizmaları aktive edici etkisi mevcuttur. Eikozanoidlerin ve PAF'ın salınımını artırır (22).

2. IL-6

Mononükleer fagositer hücreler, vasküler endotelial hücreler, fibroblastlar ve daha birçok hücre tarafından sentezlenir. Hasardan sonra IL-6 seviyeleri dolaşımda 60 dakikadan sonra tespit edilmeye başlar. 4-6 saatte pik seviyeye ulaşır 10 gün boyunca da yüksek seviyede devam eder. En son kanıtlara göre IL-6'nın hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. Sentez ve salınımı TNF- α ve IL-1 tarafından artırılmaktadır. IL-6, inflamasyon sürecinde PMNL aktivasyonunu artırır ve PMNL aktivasyonuna sekonder uzak organ hasarını artırır.

IL-6 düzeyi yapılan çalışmalarda doku hasarı ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir (22,23)

3. IL-8

IL-8 ekspresyonu ve aktivitesi, multiple organ yetmezliği oluşumuna ek bir biyoaracı olacak şekilde IL-6 ya benzemektedir. IL-1 ve TNF-a gibi hemodinamik insitabilite yaratmasa bile nötrofillere potent bir kemotaktik ve aktivatördür (23).

4. C-Reaktif Proteini (CRP)

İnsan CRP si fosfokoline bağlanma spesifitesi olan kalsiyum bağlayıcı bir akut faz proteindir. Hastaların serumunda bulunan streptococcus pneumonia hücre duvarındaki C-polisakkaridine bağlanma özelliği vardır. Sentez yeri karaciğerdir. CRP' nin temel işlevi; muhtemelen hasarlı dokudan açığa çıkan, potansiyel olarak toksik, otojen substansları tanımak onlara bağlanmak, zehirsizleştirmek ya da kandan uzaklaştırmaktır. Antiinflamatuvar ve proinflamatuvar etkilere sahiptir. CRP'nin antiinflamatuvar etkileri, nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu ve nötrofillerde süperoksid oluşumunu engellemesi, mononükleer hücrelerde IL-1 reseptor antagonistinin sentezini uyarması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır. CRP düzeyleri akut miyokard infarktüsü, stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Yükselme 6-8 saat içinde başlamakta, 24-48 saat içinde en üst düzeylere ulaşmaktadır ve normal düzeyin 2000 katına kadar çıkabilmektedir (24).

4. Tıkanma Sarılığında Akciğer Hasarı ve Endotoksemi

Tıkanma sarılığında artmış endotoksin maruziyeti iki farklı mekanizmayla açıklanır. Birincisi; barsak lümenindeki safra eksikliğinin intestinal mukozadan endotoksin translokasyonunu arttırmasıdır. İkincisi; karaciğerdeki retikuloendotelial sistemin fonksiyonların azalmasına bağlı olarak Kupffer hücreleri tarafından endotoksinlerin temizlenmesinin azalması, şeklinde açıklanır (8,25).

Klinik ve deneysel çalışmalar kolestazis sırasında gelişen çoklu organ yetmezliği, sepsis ve endotoksemi patogenezindeki bakterilerin ana kaynağı olarak bakteriyel translokasyonu desteklemektedir. Bakteriyel translokasyon gastrointestinaldeki bakterilerin ekstraintestinal alana perforasyon olmaksızın geçişi olarak tariflenir. Ancak hala bakteriyel translokasyonun patogenezini bilinmemektedir. İntestinal flora ile insan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması buna neden olabilir. Örneğin; mukozal bariyer, immünolojik defans, gastrik asit, gastrointestinal motilitedeki bozulmalar bakteriyel translokasyona neden olabilir. Birçok araştırmacı tıkanma sarılıklı hastaların barsaklarındaki safra yokluğunun endotoksin absorpsiyonunu arttırdığını ve bakteriyel translokasyona sebep olduğunu inanır (26).

Kolestazis sırasında, hastaların %50-70'inde endotoksemi bildirilmiştir. Tıkanma sarılığından opere edilecek hastaların kanlarında endotoksin bulunması önemli bir risk faktörüdür. Endotoksin inflamatuvar kaskat için güçlü bir indikatördür. Sonuç olarak; kolestatik hastalarda LPS benzeri endotoksinlere karşı duyarlılık artar ve bu da artmış mortalite ve morbiditeye yol açar. Endotoksemi ve retiküloendotelial disfonksiyonun, intrahepatik kolestaziste akut respiratuvar sendromunun gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür. Patofizyolojik mekanizmalar, retiküloendotelial sistemdeki fagositik fonksiyon baskılanması, kompleman sisteminin aktivasyonu, akciğer kapillerinde dejenere nötrofillerin birikerek tıkaç oluşturması ve endotelial hasarla ilişkilidir. Obstruktif kolanjitli hastalarda lökosit infiltrasyonu ile akciğer hasarı sıklıkla gelişir. Lipit peroksidasyonu ile hasarlanan dokuda MDA, MPO düzeyleri artar (1-18).

İNCEBARSAK ANATOMİSİ

İnce barsaklar sindirim kanalının pilordan ileoçekal valve kadar uzanan, kıvrımlar yapmış bölümüdür. Uzunluğu taze kadavrada yaklaşık 6-7 m olup canlılarda kas tonusu nedeniyle yaklaşık 4-5 m kadardır. Genişliği proksimalden distale doğru giderek azalır (proksimalde yaklaşık 4-5 cm, distalde yaklaşık 2-2.5 cm). Karın boşluğunun orta ve alt kısmında bulunur. Kalın barsağın oluşturduğu bir çerçeve içinde yer alır. Ön tarafta omentum majus ve karın ön duvarı ile komşudur.

Küçük bir bölümü pelvis boşluğuna girerek rektumun önünde yer alır. İnce barsak duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç bölüme ayrılır (Şekil 1).

1. Duodenum:

İnce barsağın en kısa, en geniş çaplı, en kalın duvarlı ve en az hareket eden parçasıdır. Pilordan başlar, açıklığı sola bakan bir yay çizdikten sonra solda 1–2. lomber vertebra seviyesinde fleksura duodenojejunaliste sonlanır. Uzunluğu yaklaşık 25 cm'dir. Normalde bir U veya yarım halka şeklinde olan duodenum kavsi içine pankreasın başı oturur. Duodenumun mezenteri yoktur. Duodenum dört parçadan oluşur:

Pars süperior: Duodenumun en hareketli bölümüdür. İlk yarısı intraperitonealdir ve diğer bölümlerine oranla daha geniştir. Bursa omentalisin bir bölümünü oluşturan bu geniş bölüme ampulla (bulbus) denir. Ampullayı örten periton parçaları omentum minusun hepatoduodenalis parçasını meydana getirir. Duodenumu karaciğere bağlayan bu periton plikasına ligamentum hepatoduodenalis denir. Pars süperiorun 2. yarısının arka yüzü peritonsuz olup karın arka duvarına yapışıktır.

Pars desenden: Bu bölümün ön yüzünü orta hizada mezokolon transversum çaprazlar. Bu mezo duodenuma gevsek areolar doku ile tutunmuş olup, üst ve alt kısmında kalan duodenum bölümlerinin ön yüzleri periton ile kaplıdır. Duktus koledokus ve duktus pankreatikus, duodenumun medial kenarında yan yana gelerek duodenum duvarına oblik olarak girdikten sonra birleşerek ampulla hepatikopankreatika'yı oluştururlar. Ampullanın daralan ucu papilla duodeni majore (papilla vateri) açılır. Duktus pankreatikus minör (Santorini kanalı) papilla duodeni majörün 2 cm yukarısında bulunan papilla duodeni minöre açılır.

Pars horizontalis: 3. lomber vertebranın sağ tarafında başlar. Aortun ön tarafında pars asenden ile birleşir. Radiks mezenterinin çaprazladığı orta kısmı hariç ön yüzü peritonla kaplıdır. Arka kısmın sadece solda kalan küçük bir kısmı peritonla örtülüdür, diğer kısımları peritonsuzdur.

Pars asenden: Aortun önünde ve biraz sol tarafında yer alır. Duodenumun bu son bölümü ve fleksura duodenojejunalis ligamentum suspensorium duodeni (Treitz

bağı) ile karın arka duvarına asılmıştır. Bu bağıın üst kısmında çizgili kas lifleri, orta kısmında elastik lifler, alt kısmında da genellikle çizgisiz kas lifleri bulunur. Treitz bağı diaframın sağ krusundan başlar. Aşağıya doğru uzanarak fleksura duodenojejunalisin üst kısmına yapışır (27,28).

2. Jejunum ve İleum:

Fleksura duodenojejunalisten başlayıp, ileoçekal valve kadar devam eden bu iki bölüm yaklaşık 6–7 m uzunluğundadır. İnce barsağın bu bölümleri mezenter adı verilen iki katlı periton yaprağı vasıtasıyla karın arka duvarına asılır. Bu nedenle mezenterin uzunluğu ile doğru orantılı olarak hareketlilik kazanırlar. Jejunum ve ileum mezenterin yapıştığı dar şerit şeklindeki sahalar haricinde periton ile kaplıdır. Duodenumun aşağısında kalan ince barsağın 2/5 proksimal kısmını jejunum, 3/5 distal kısmını ileum oluşturur. Bu iki bölüm arasında kesin bir sınır yoktur. Ancak görünüş ve yapı bakımından bazı farklılıklar vardır. Jejunum kıvrımları karın boşluğunun sol üst kısmında, ileum ise karın boşluğunun alt kısmında ve pelvis boşluğunda bulunur. Jejunum çapı yaklaşık 4 cm olup ileumdan daha geniştir. İleum çapı yaklaşık 3–3.5 cm olup ileoçekal valve doğru gidildikçe genişliği azalır. Jejunum kan damarlarından daha zengin olduğu için daha kırmızıdır. Mukozadaki plika sirkularisler ileuma göre daha çok sayıda ve daha kalın olup sık yerleşimlidir. Duvarı ileum duvarından daha kalındır. Jejunumun damarları 1–3 kemer oluşturduktan sonra uzun damarlar şeklinde barsağa ulaşırlarken, ileumun damarları genellikle 4–5, bazen de daha fazla kemerler oluşturduktan sonra kısa dallar şeklinde barsağa ulaşır. Lenf folikülleri ileumun alt yarısında büyük ve çok sayıda bulunurken, jejunumda küçük ve az sayıda bulunur (27,28).

3. İnce Barsak Mezenteri:

Yelpaze şeklindeki bu periton yaprağı jejunum ve ileumu karın arka duvarına asar. Mezenterin karın arka duvarına yapışan kısmına radiks mezenteri denir. Radiks mezenteri 2. lomber vertebra sol tarafından başlayıp aşağı ve sağa doğru uzanarak sağ sakroiliak eklem seviyesinde sonlanır. Mezenterin iki yaprağı arasında jejunum,

ileum, A-V. Mezenterika süperiorun jejunum ve ileuma giden dalları, sinirleri, lenf damarları ve bir miktar yağ dokusu bulunur (27).

4. İnce Barsağın Damarları:

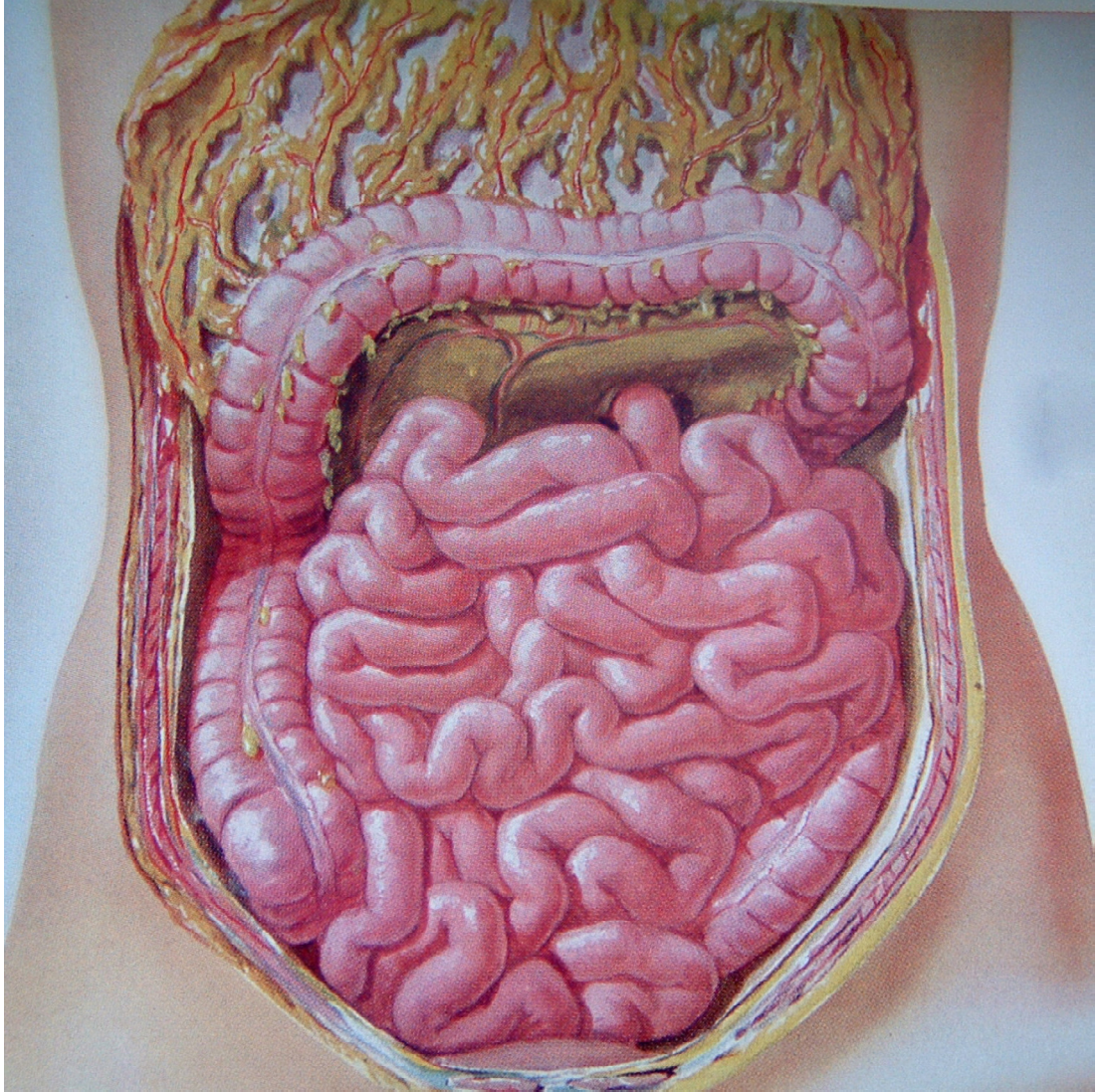
Arterleri: Duodenumun arterlerini A. Gastroduodenalisin dalı olan A.Pankreatiko duodenalis süperior ve A. Mezenterika süperiorun dalı olan A. Pankreatikoduodenalis süperiordan alır. Jejunum ve ileum arter dallarını süperior mezenterik arterden alır. Sayıları 20 kadar olan bu dalların ilk 8–10 tanesi de ileuma gidip A. İliaka adını alır. Bu 20 kadar dalın hepsi A. Mezenterika süperiordan çıktıktan az sonra mezenter içinde iki uç dala ayrılır. Bu uç dallar kendilerine komşu olan diğer uç dallarla kavis biçiminde anastomozlar yaparlar. Bu kavislerin konveks taraflarından tekrar dallar çıkar. Bunlar da uç dallara ayrılarak kendi aralarında anastomozlar yaparak ikinci bir kavis meydana getirirler. Böylece iki ile beş sıra halinde anastomozlardan oluşan arter kavisleri meydana gelir. İleumda arter kavisleri daha fazla sayıda olup daha karmaşık bir yapıya sahiptirler. Son arter kavislerinden çıkan vasa rektalar birbirleriyle anastomoz yapmazlar. Düz ve dik bir şekilde ilerleyerek mezenterde, jejunumda ve ileumda dağılırlar.

Venleri: İnce barsaktan dönen venöz kan V. Mezenterika superior yolu ile V. Portaya dökülür.

Lenfatikleri: Lenf sisteminin başlangıcı villusların ortasındaki santral lenf aralıklarıdır. Bunlar villusların dibinde ve submukozada bulunan lenf damar ağı ile birleşirler. Bu ağlardan çıkan lenf damarları mezenterin iki yaprağı arasındaki lenf ganglionlarına ulaşırlar. Bu ganglionlardan çıkan lenf damarları birleşerek trunkus intestinalisi yaparlar ve 1. Lomber vertebra hizasında sisterna siliye dökülürler. Buradan başlayan en büyük lenf damarı olan duktus torasikus ise V. Kava süperiora dökülür.

İnce Barsağın Sinirleri: Otonom sinir sisteminden, mezenterin iki yaprağı arasında ve arterlerin çevresinden gelirler. Sempatik lifler; superior mezenterik gangliondan, parasempatik lifler ise çöliak ganglion aracılığı ile n. vagustan gelir. İnce barsak cidarına gelen bu sinir lifleri önce tunika muskularis tabakasında longitudinal ve sirküler kaslar arasında myenterik pleksusu (Auerbach), daha sonra

submukoza tabakasında submukozal pleksusu (Meissner) meydana getirirler. Auerbach pleksusu barsağın peristaltik hareketlerini, Meissner pleksusu ise ince barsağın salgı fonksiyonunu idare eder. İnce barsağın ağrı duyusunu taşıyan afferent lifler, sempatik sinir lifleri ile birlikte medulla spinaliste 10–11–12. torakal ve 1. lomber segmentlere gider. Bu nedenle ince barsaklardan gelen ağrılar 10–11–12. torakal ve 1. lomber spinal sinirlerin yayıldığı göbek çevresi ile lomber bölgede hissedilir (27,28).



Şekil 2. İnce barsakların anatomik görünümü. (Frank H. Netter, The CIBA collection of medical illustration, volume III, The Digestive system, Part II, lower digestive tract)

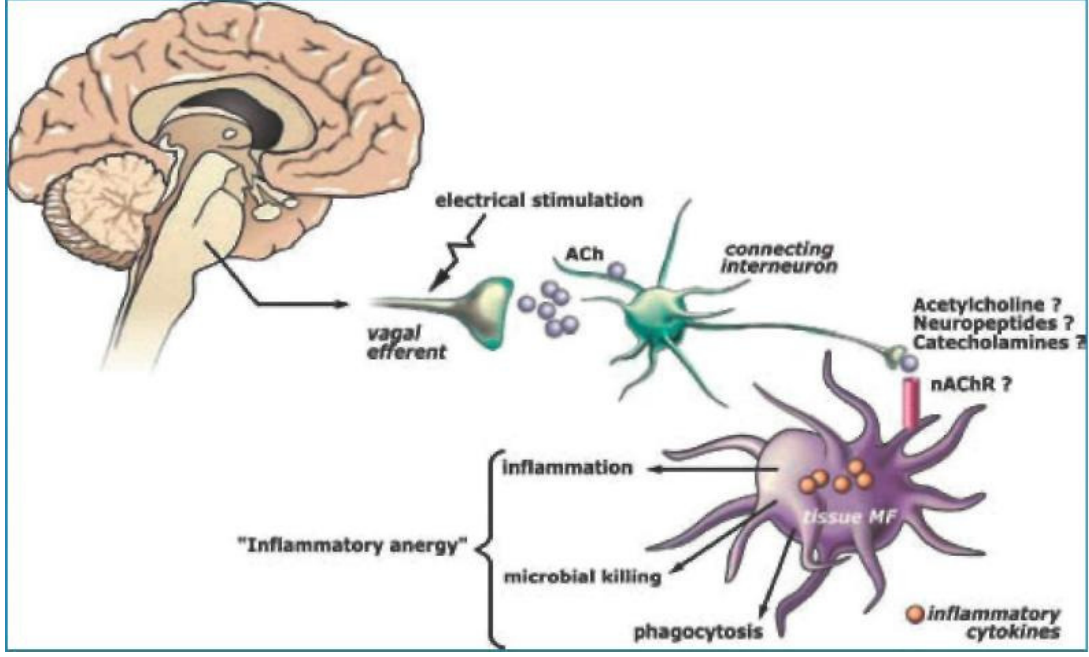
N.Vagus

N. vagus (10. kranial sinir) otonom liflerini bulbus'da bulunan nucleus dorsalis nervi vagi'den alarak prevertebral pleksuslarla torakal ve abdominal organlara taşır. Tüm parasempatik sinir liflerinin yaklaşık %75'i n. vagus (10. kranial sinir) içinde seyrederek vücudun tüm göğüs ve karın bölgelerine dağılır. N. vagus, kalp, akciğerler, özefagus, mide, ince barsakların tümü, kolonun proksimal yarısı, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve uterusun üst bölümlerine giden parasempatik sinirlerin kaynağıdır (29, 30, 31, 32, 33).

Gastrointestinal sistem, intramural pleksus veya intestinal enterik sinir sistemi olarak bilinen kendi intrinsik sinir sistemine sahiptir. Bununla beraber, hem parasempatik hem de sempatik stimülasyon özellikle intramural pleksustaki spesifik etkileri artırarak veya azaltarak gastrointestinal aktiviteyi etkileyebilir. Parasempatik stimülasyon genellikle, peristaltizmi artırarak ve sfinkterleri gevşeterek ve böylece içeriğin kanal boyunca hızla ilerlemesini sağlar. Bu yolla, gastrointestinal kanalın aktivite derecesini genelde artırır. Bu ilerletici etki birçok gastrointestinal bez sekresyon hızının, eş zamanlı artışıyla birlikte gider. Gastrointestinal sistemin normal fonksiyonu sempatik stimülasyona fazla bağımlı değildir. Bununla beraber, güçlü sempatik stimülasyon peristaltizmi inhibe eder ve sfinkterlerin tonusunu artırır. Net sonuç besinlerin kanal boyunca ilerlemesinin büyük ölçüde yavaşlaması ve bazen de sekresyondaki azalmadır (34,35).

Vagus ve İmmün Sistem

Beyinden köken alan vagal efferent lifler fizyolojik veya elektiriksel uyarı sonrasında asetilkolin salgılar. Vagal sinir uyarısı direk asetilkolin veya postganglionik mekanizmalarla alternatif nörotransmitterler (nöropeptid veya katekolamin) salgılayarak immün sistemi etkileyebilir.



Şekil 3. Vagus sinirinin immün sistemi etki mekanizması

Asetilkolin, doku makrofajları üzerindeki nAChR'a bağlanarak reseptörü aktive eder. Reseptör aktivasyonu proinflamtuar sitokinlerin salınmasının, mikrobiyal öldürme ve fagozitozun azalmasına yol açar. Sonuç olarak vagus sinirinin elektiriksel uyarımı inflamasyonu azaltır (36).

3. Gastrointestinal Sistemin Otonomik Kontrolü

1. Parasempatik innervasyon

Barsakların parasempatik lifleri, kranial ve medulla spinalis'in sakral bölümlerden gelmektedir. Sindirim kanalının ağız ve farinks dışında hemen hemen tüm kranial parasempatikleri, n. vagus içerisinde seyreder. Bu lifler, özefagus, mide, pankreas, ince barsak ve kalın bağırsağın bir kısmına zengin bir innervasyon sağlar. Sakral parasempatikler ise medulla spinalisin 2, 3 ve 4. sakral segmentlerinden çıkar, kalın bağırsağın sigmoid kolon, rektum ve anal bölümlerinde dağılır. Parasempatik sistemin postganglioner nöronları, başlıca plexus myentericus ve plexus submucosus'da bulunur. Parasempatik sinirlerin stimülasyonu, tüm intramural sinir sisteminde aktiviteyi artırır. Parasempatik sinirler çoğu kez gastrointestinal aktiviteyi

arttırırken, intramural nöronların bazıları inhibitor olduğu için, bazı fonksiyonları inhibe edebilir. Parasempatik sinir uçlarında asetilkolin salınır (30,31,34,37).

2. Sempatik innervasyon

Gastrointestinal sistemin sempatik lifleri, medulla spinalis'de C8 ile L2 arasındaki segmentlerden kaynaklanmaktadır. Preganglioner sempatik lifler, medulla spinalisi terk ettikten sonra ganglion coeliacum veya ganglion mesentericum superius gibi prevertebral ganglionlarda sonlanırlar. Bu ganglionlardan başlayan postganglioner sempatik lifler, kan damarları ile birlikte tüm bağırsağı girip, prensip olarak intramural sinir sistemindeki nöronlarda sonlanır. Sempatikler tüm sisteme eşit olarak dağılırlar. Sempatik sinir uçlarında noroepinefrin salınır (30,31,34,37).

Sempatik sisteminin stimülasyonu, parasempatik sistemin aksine, gastrointestinal sistemin aktivitesini inhibe eder. Bu etki iki yol ile ortaya çıkar. Birincisi; düz kaslar üzerine direkt inhibisyon etkisi ile (ancak lamina muscularis mucosa'yı eksite eder), ikincisi ise; intramural ganglionlardaki nöronlar üzerinde geniş inhibisyon etkisi ile ortaya çıkar. Böylece güçlü sempatik stimülasyon, besinlerin gastrointestinal kanal boyunca hareketini total olarak bloke edebilir (34,37).

3. Bağırsağın afferent sinir lifleri

Bağırsağın irritasyonu, bağırsağın aşırı gerilmesi ve barsakta bazı özel kimyasal maddelerin bulunması gibi faktörler afferent lifleri uyarır. Bu liflerle iletilen sinyaller, intestinal hareketleri ya da intestinal salgılan eksite veya bazı koşullarda inhibe edebilir.

intramural nöronlarda sonlanan afferentlere ek olarak, bu sistemle ilgili 2 tür afferent lif daha vardır. Bunlardan birinin nöron hücreleri, intramural pleksusta bulunur, fakat aksonları prevertebral sempatik ganglionlarda (ganglion coeliacum, ganglion mesentericum superior) sonlanır. Diğer ikincisinin nöron hücreleri ise, medulla spinalisde bulunan ganglion spinaleda veya bazı kranial sinirlerin ganglionlarında bulunur. Bu lifler sempatik veya parasempatik sinirler ile aynı sinir

trunkusları içerisinde, direkt olarak medulla spinalis ya da beyin sapma giderler. Örneğin; nervus vagusun içerisinde % 80 afferent lifler bulunmaktadır. Bu lifler, afferent sinyalleri medulla oblongata'ya iletirler. Buradan başlayan vagal efferent sinyaller ise, gastrointestinal kanala geri dönerek, birçok fonksiyonu denetler (32,33,34,37).

4. İntramural sinir sistemi

Gastrointestinal kanal, özefagustan başlayıp anüse kadar devam eden organlarda kendi intrinsek sinir sistemine sahiptir. Buna intramural sinir sistemi denir. Bu sistem, gastrointestinal sistemde hareket ve salgı başta olmak üzere fonksiyonların çoğunu düzenler. Öte yandan beyinden, gastrointestinal kanala gelen hem sempatik, hem de parasempatik sinyaller intramural sinir sisteminin aktivitesini önemli ölçüde etkiler (34).

5. Plexus myentericus ve plexus submucosus

İntramural sinir sistemi, başlıca iki nöron tabakası ve aralarındaki bağlayıcı liflerden oluşur. Dış tabaka, longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında bulunur ve plexus myentericus (Auerbach pleksusu) adını alır. İç tabaka, submukoza tabakasında bulunur ve plexus submucosus (Meissner pleksusu) adını alır. Plexus myentericus, başlıca gastrointestinal hareketleri kontrol eder. Plexus submucosus ise, salgı ve kan akımını kontrol eder. Ayrıca gerilme reseptörlerinden gelen sinyalleri alır ve duyuşal fonksiyonlara da yardımcı olur.

Plexus myentericus'un uyarılması sonucu; barsak çeperinin tonusu, ritmik kontraksiyonların şiddeti ve frekansı, barsak çeperi boyunca eksitator dalgaların yayılma hızı artar (34,37,38).

4. Enterik Sinir Sistemi

Mide-barsak kanalının tonusu ve motilitesi ile salgılama ve absorpsiyon fonksiyonları hem sinirler hem de barsak hormonları tarafından düzenlenir. Sindirim

sistemine etki eden hormonlar; gastrin, kolesistokinin, VIP, sekretin, glukagon, GIP, motilin, somatostatin, nörotensin gibi peptidlerdir. Bu hormonlar etkileyen ekstrinsik ve intrinsik sinirlerdir.

Ekstrinsik sinirler dört çeşittir.

1. N. Vagus ve pelvik sinirler içerisinde gelen preganglionik parasempatik lifler,
2. Prevertebral ganglionlardan arterler çevresinde gelen postganglionik sempatik lifler,
3. Non-adrenerjik ve non-kolinerjik lifler (nöropeptid Y, dopaminerjik lifler vb. gibi),
4. Arterler çevresinde veya n. vagus ya da pelvik sinirler içerisinde mide-barsak kanalından otonomik ganglionlara ve santral sinir sistemine doğru seyreden afferent lifler.

Preganglionik parasempatik lifler, plexus submucosus ve plexus myentericus'daki intrinsik kolinerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Postganglionik sempatik lifler, mide- barsak çeperinde kolinerjik (parasempatik) intrinsik sinir uçlarında alfa 2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek Ach salımını inhibe eder (34,35).

Intrinsik sinirler, bunlar nöron gövdeleri dahil tümü ile mide-barsak çeperi içinde yerleşmiş bulunan kısa nöronlardan ve ara nöronlardan oluşurlar. Bu nöronlardan en yaygın longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında bulunan plexus myentericus (Auerbach pieksusu) ve submukoza tabakasında yer alan plexus submucosus (Meissner pleksusu)'un ana ögelerini oluşturan parasempatik ganglion hücreleridir. Diğer intrinsik nöron grubu da kısa duyuşal nöronlardır. Bunlar kolinerjik nöronlarla ve diğer visseromotor nöronlarla sinaps yaparak lokal refleks yayının bir parçasını oluştururlar. Peptiderjik nöronlardan ekstrinsik olanların dışında intrinsik olanları da vardır. Bu hücrelerin aksonlarının ucunda VIP, enkefalin, somatostatin ve SP denilen peptid nöromediyatörler salınır (34,35).

5. Vagotomi'nin Tanımı, Tarihi Gelişimi Ve Klinikte Kullanımı

Vagotomi, günümüzde yaygın olarak kullanılan cerrahi bir methoddur. Vagotomi, her iki n. vagus'un özefagusun ön ve arkasında seyrederken bulunup kesilmesi işlemidir. Bu tanım aynı zamanda bilateral trunkal vagotomi'ye uyar. Vagotomi'de mide hareketleri yavaşlar, antrum ve pilor kaslarının tonusu azalır. Bu da gıdaların midede normalden daha uzun süre kalmasına ve midenin boşalmasında bir gecikmeye neden olur. Midede gıdalar uzun süre kaldığından dolayı sindirimin antral fazı uzayarak fazla miktarda gastrin salgılar.

1890'lı yıllarda Pawlow köpek deneylerinde n. Vagus 'un mide sekresyonu üzerine etkilerini tanımlaması sonucu n. vagus gastrointestinal cerrahinin ilgi odağı olmuştur.

Bundan sonra vagotomi ile ilgili esas işlem 1943'de Dragsted ve arkadaşlarının yaptığı bilateral subdiafragmatik vagotomi 'dir. Bu bilim adamları çalışmalarının sonucunda pilor stenozu 'na bağlı mide atonisinin geliştiğini tespit ettiler. Bunun sonucunda vagotomi ile birlikte gastroenterostomi yapılmasının zorunlu olduğunun kanısına varıldı. Vagotomi işlemi, 1948 yılında Jackson sonra da Griffit tarafından gerçekleştirildi. Vagotominin teknik gelişiminin son basamağı Holle ve arkadaşlarının yaptığı selektif proksimal vagotomi'dir. Holle ve ark. vagotomiye piloroplasti ilave ederek daha başarılı sonuçlar almışlardır. Daha sonra Amdrup ve ark. mide korpus ve fundusunun selektif denervasyondan sonra pilor'u zayıflatarak daha başka işleme gerek kalmadan yüksek selektif vagotomi yapmışlardır (39).

Her iki n. vagus'un özefagus'un etrafında bulunarak kesilme işlemine bilateral trunkal vagotomi denir. Selektif vagotomi ile yüksek selektif vagotomi (parietal celi veya proksimal gastrik vagotomi) birbirine karıştırılmamalıdır. Yüksek selektif vagotomi sadece asit sekrete eden parietal hücrelere yönelik olup drenaj prosedürü gerektirmez. Selektif vagotomi işleminde midenin tüm parasempatik sinir dalları ayrıldığı için bir drenaj prosedürü (piloroplasti veya gastrojejunostomi) veya da antrektomi gerekir (39,40).

Selektif vagotominin, trunkal vagotomiye üstünlükleri: Trunkal vagotomi sonrasında safra taşlan insidansının artışı ve postvagotomi diyaresi görülmesidir. Bunun nedeni ekstragastrik vagotomidir.

Trunkal vagotomi sonrası tamamlayıcı ilk işlem antrektomide % 1 rekürren ülser; ikincisi olan piloroplastide ise %3-22 rekürren ülser bildirilmiştir. Ancak antrektomili işlemde mortalite 3 kat daha fazladır. En tercih edilen işlem olan selektif vagotomi ve piloroplastide rekürren ülser görülmesi en azdır. Duodenal ülser cerrahisinde ise; proksimal gastrik vagotomi sonrası % 15 rekürren ülser, selektif vagotomi + piloroplasti sonrasında ise % 9 rekürren ülser görülmektedir.

Diyafragmadan geçen iki ana anterior ve posterior vagal dal vardır ve bu dallar özefagusun distalinde plexus oluştururlar. Truncus vagalis anterior (anterior vagal trunk), hepatic dallar vererek karaciğer, safra kesesi ve pankreası innerve eder. Daha sonra truncus vagalis anterior küçük kurvaturda Laterjet'in anterior gastrik siniri olarak yoluna devam eder (40).

Truncus vagalis posterior ise çölyak dalını verir ve bu dal pankreas-duodenum-ince barsak ve sağ kolonun parasempatik sinirlerini verir. Daha sonra bu sinir Laterjet'in posterior gastrik siniri olarak devam ederek anterior gastrik sinire paralel seyrederek ve hepatogastrik ligamentin arka yaprağında ilerler.

Selektif vagotomi hepatic ve çölyak dalları koruyarak mideye giden tüm vagal dalları kesmeyi hedefler. Selektif vagotomi total gastrik denervasyona neden olur, bu yolla mide denerve edilir, gastrik asidite kontrol altına alınır ancak gastrik tonus ve muskular aktivitede etkilenmiş olur. Mide reseptif relaksasyonunu kaybederek mide stazı ortaya çıkmış olur. İşte piloroplasti bu stazın etkilerini azaltarak gastrik boşalımı artırır.

En sık kullanılan piloroplasti çeşitleri: Heineke-Mikulicz (Weinberg tarafından modifiye edilmiştir) ve Finney piloroplastileridir.

Vagotomi drenaj ameliyatları:

1. Vagotomi+Gastroduodenostomi: Bu ameliyatta gıdalar duodenum'a uğramadan doğrudan jejunum'a geçer.

2. Vagotomi+piloroplasti: Bu ameliyatta midenin boşalmasını engelleyecek durumu ortadan kaldırmak için pilor kanalı, belli uzunluklarda duodenum ve antrum kısımlarını içine alçak şekilde, uzunlamasına olarak kesilip, ters doğrultuda dikilir.

3. Vagotomi+Hemigastrektomi: Bilateral trunkal ya da selektif vagotomi ile birlikte midenin distal yarısının kesilip çıkarılmasıdır (39, 40).

YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi ile ilgili ilk önemli tanımlamalar Hamurabi zamanına kadar uzanmaktadır. Sümerler zamanında, sıcak su ve bira uygulaması şeklinde erken yara bakımı tarif edilmiştir. Enfeksiyon, hemostaz ve nekrotik doku kontrolü bakımından önemli bilgiler elde edilmesi nedeniyle 19. yüzyılda yara iyileşmesi ve bakımı çağ atlamıştır. Sitokinlerin ve büyüme faktörünün 1950' lerde bulunması ile yeni bir çağ açılmıştır (41). Yara iyileşmesi birçok sistemin birlikte ve birbirleri ile yakın ilişkide olarak düzenlenmiş olan kompleks bir süreçtir. Yara iyileşmesi yaranın olduğu andan itibaren başlayan aktif dinamik bir süreçtir. Aslında iyileşme evreleri birbirinin içine geçmiş, karmaşık bir takım etkiler ile birbirini izleyen sınırlarını tam olarak çizmenin mümkün olmadığı bir süreçtir (42). Dört ana bölümde incelenir. 1- Hemostaz 2- İnflamasyon 3- Proliferasyon 4- Matürasyon Yaralanmanın hemen sonrasında akut inflamasyon oluşmaktadır. İnflamasyon fazı, trombosit agregasyonu ve akabinde yara bölgesine lökositlerin infiltre olması ile başlar. Proliferasyon fazı epitel hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlar sayesinde epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumu aşamasıdır. Remodeling fazı ise fibroblastlar tarafında ekstraselüler matriksin matürasyon aşamasıdır. Zayıf olan kollajen yıkılır ve yerine kuvvetli kollajen sentezlenir. Sonuçta yara ayrışmasına karşı mukavemeti olan skar dokusu meydana gelir.

1. Hemostaz ve inflamasyon

Hasarlanmış damar ve lenfatiklerden oluşan kanamaya yanıt olarak katekolamin salınımı ve vazokonstriksiyon ile başlar. Subendotelyal kollajen trombositlere maruz kalır. Bu durum trombosit agregasyonu ile sonuçlanır. Trombositler, primer tıkaç oluşturarak hemostaz kaskatını aktifleştirir. Fibrin bariyer meydana gelir. Ayrıca inflamatuvar hücre ve fibroblast göçü için uygun zemin hazırlanır. Yetersiz pıhtı oluşumu, faktör XIII (fibrin stabilize edici faktör)

yetersizliğinde gözlenir. Kollajen ve trombositler arasındaki temas hem trombin hem de fibronektin ve fragmanlarının varlığında trombosit alfa-granüllerden trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), trombosit aktive edici faktör (PAF), fibronektin ve serotonin serbestleşmesi ile sonuçlanır. Yara yerine ulaşan ilk hücreler nötrofillerdir. Kompleman faktörleri, İL-1, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), TGF- β , platelet faktör 4 ve prostaglandinlerin yarattığı inflamasyon ve vasküler geçirgenliğin de artışı ile nötrofil göçü uyarılır. Endotel hücre yüzey reseptörleri olan selektin ve nötrofil yüzey reseptörleri olan integrinlerin, ekstraselüler matriks oluşumuna önemli katkıları vardır. Kemotaktik etki sonucu yara bölgesindeki hücreler aktifleşerek lokal mediatörler tarafından indüklenen çeşitli biyokimyasal, hücresel ve fonksiyonel özellikler gösterirler. Aktivasyon yeni hücre yüzey antijen oluşumunu indükler, sitotoksiteyi, sitokin oluşumunu ve salınımını artırır.

2. Proliferasyon

Yaralanmadan sonra 1. gün başlar, maksimum 14. günde sonlanır. Fibroblastlar ve endotel hücreleri bu fazdaki primer hücrelerdir. Fibroblastlar yara çevresindeki dokudan göç ederler. Endotel hücreleri de yara yakınındaki venüllerden proliferer olur ve anjiyogenez olayı için de yeni kapillerler oluşturur. Esas olarak aktif makrofajlar ve trombositlerden salınan büyüme faktörleri ve sitokinler, bu iki hücre tipinin proliferasyonunu üstlenir. Mezenkimal hücreler, otokrin mekanizma ile büyüme faktörleri ve sitokinlerin serbestleşmesine neden olabilirler. Çevre dokularındaki fibroblastlar, PDGF ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi kemotaktik ajanlarla hem göç ederler, hem de replikasyon için uyarılırlar. Yaralanmadan birkaç gün sonra epitelyal proliferasyon başlar, yara kenarlarından ve hasara uğramayan epitelyal adacıklardan yara içerisine doğru ilerler. Eksizyonel yaralarda epitel hücre proliferasyonu hem sıvı kaybını önlemek hem de enfeksiyonlara bariyer teşkil etmek üzere yara kenarlarından itibaren ilerleyerek yarayı kapatır. Yara iyileşmesinde doku devamlılığı, granülasyon dokusu ve yumuşak bağ dokusu matriks ile sağlanır. Bu matriksi oluşturan ekstraselüler makromoleküller; ara madde kollajen, retikülin, elastin ve proteoglikanlardan oluşur.

Kollajen fibriller, aksial ve lateral monomer topluluklardır. Monomer, fibroblastların irregüler endoplazmik retikulumundaki ribozomlarda mevcut m-RNA özelliklerine göre sentez edilen ve pro-alfa zinciri denilen, lineer polipeptit zincirdir.

3. Matürasyon Matürasyon (remodeling) fazı yara iyileşmesinin son fazıdır. Klinik bir görüşe göre bu, yara iyileşmesinin en önemli fazıdır. Çünkü nispeten skarın dayanıklılığını matriks birikiminin toplam miktarı belirler (44). Yara matriksi yapısındaki değişimler mutlaka şu paternleri izler: Başlangıç olarak hemostaz ve makrofajlardan kaynaklanan fibrin ve fibronektin oluşur. Diğer bir özel protein olan trombospondin I, yara çevresine hücrel birikimi destekler. Daha sonra glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve buna benzer diğer proteinler sentezlenir. Bunlar da ileride matriks depozisyonunu ve yeni model oluşumunu destekler. Daha sonra kollajenler giderek baskın skar proteini haline gelir. Sağlam dermisi dominant şekilde kollajen I (% 80-90) ve kollajen III (% 10-20) oluşturur. Granülasyon dokusunda tip III kollajen artmıştır (% 30), oysa olgun skar dokusunda tip III kollajen oranı daha düşüktür (%10). Yaralanma sonrası net kollajen sentezi en az 4-5 hafta sürer. Fibroblastlar kollajen sentezinin esas hücreleridir. Kollajen sentezi sırasında hücre sayısındaki artışın yanında, hücre başına kollajen üretiminde de net artış görülür. Normal dermiste lifler örülmüş sepet gibi iç içe girerken, skar dokusunda daha zayıf olan kollajen lifleri cilde paralel dizilir. Liflerin kalınlığı ile gerilim kuvveti uyumu arasında pozitif bir ilişki vardır. Biyokimyasal olarak granülasyon dokusundaki kollajenle sağlam derideki farklıdır.

Yeni model oluşumu fazı bir yıldan fazla sürmesine rağmen, iyi bir skar dokusundaki kollajen lifleri asla sağlam dermisteki kadar organize olamaz. Skarın dayanma gücü normal derinin gücüne hiç bir zaman eşit olamaz. Yarada bir hafta sonraki dayanıklılık gücü sadece % 3 iken, 3 hafta sonra bu oran % 20'dir. 3 ay sonra yaklaşık olarak sağlam dokunun % 80'ine ulaşır, ancak bu oran daha fazla yükselmez (43). Yara kontraksiyonu ise skar dokusunun kendisini küçültmesi sonucu ortaya çıkar. Bundan myofibroblastlar sorumlu tutulmaktadır. Myofibroblastlar, 6. günde ortaya çıkan ve dört hafta sonra tamamen kaybolan, düz kas lifleri taşıyan hücrelerdir. Bu hücreler, hücreden zengin granülasyon dokusunu hücreden fakir skar dokusuna çevirir. Dört hafta sonunda ise hücrelerin apoptosise uğradığı sanılmaktadır (43).

İntestinal yara iyileşmesi İntestinal mukozal epitel her 8 günde bir kendini yenilemektedir. Mukoza altında bulunan lamina propria tip I, tip III, tip IV kollajen ve elastin ile oluşmuştur ve çeşitli inflamatuvar hücreleri içerir. Muskularis mukoza motiliteyi sağlayan düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Muskularis propria ise düz kas hücreleri yanında tip I ve tip III, az miktarda da tip V kollajenden oluşan bir tabakadır. Bu kollajen yapısı barsağın dayanıklılığını sağlar. En dışta ise sağlam bir serozal tabaka bağırsağı sarar (44). İntestinal anastomozlarda iyileşmenin mukozal komponenti epitel hücrelerinin hiperplaziye uğrayıp migrasyonu ile yara skar dokusunun üstünü kapamasıyla ortaya çıkar. Granülasyon dokusu yaranın üstünü örter, boşlukları doldurur ve lüminal içerik için bir bariyer oluşturur. Barsak duvarı tabakaları karşılıklı olarak birleştiğinde bile boşlukların doldurulması en az 3 gün sürer. Barsak iyileşmesi sırasında submukozada fibroblastlar ve düz kas hücreleri kollajen üretirler. Bu dönemde İL- 1 düz kas hücrelerinin proliferasyonunu sağlar. Proliferatif fazda ortaya çıkan bu olayla, kollajen bir yandan yapılırken bir yandan da lizise uğrar. Erken dönemde yıkım ön plandayken, ortaya çıkan bir diğer sitokin olan TGF- β göç eden hücreleri kollajen üretmeleri için uyarır. Postoperatif 3-4. günlerde intestinal yara kenarlarındaki güçsüzlük kollajenaz aktivitesine bağlıdır.

Tablo 1. Yara iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen faktörler

Lokal etkenler	Sistemik etkenler
Dolaşımın bozuk olması	Malnutrisyon
Anastomozda gerginlik	Sepsis, enfeksiyon
Yara dudaklarının sağlığı	Hipovolemi
Bakteriyel kontaminasyon, enfeksiyon	İlaçlar (kemoterapi, steroid vs.)
Distal obstrüksiyon	İmmün yetmezlikler
Radyasyon hasarı	Kan transfüzyonu
Barsakların mekanik kirliliği	Üremi, sarılık
Hipertermi	Yaş

Anastomoz sağlamlığını barsaklarda submukoza sağlar. Kollajenin burada yoğunlaştığını düşünürsek yapısal bütünlük, intralüminal basınca karşı sağlamlık submukozada sağlanır. Submukozada tip I kollajen % 68 oranla bulunur ve bunu %23-20 ile tip III ve % 12 ile de tip V izlemektedir. İyileşmenin erken döneminde kollajen yıkımı etkindir. Postoperatif 4. güne dek kollajen sentezi yavaş yavaş artar. Postoperatif 7. günde ise kollajen sentezi yıkıma karşı net bir galibiyet elde eder (45).

3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp ve Hayvan Laboratuvarında, çalışma ile ilgili 28.01.2012 tarih ve 2010-01-028/01 sayılı izni ile yapıldı.

Çalışmada, ağırlıkları 270-370 gram arasında değişen (ortalama ağırlığı: 320±27,7 gr), 20 haftalık, 64 adet dişi Wistar türü Albino sıçan kullanıldı. Hem ameliyat öncesi, hem de ameliyat sonrası dönemde denekler sabit çevre koşulları içinde, standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

3.1. Gruplar

Sıçanlar 8 gruba randomize edildi. Sıçan randomizasyonu (Tablo 2) de gösterilmiştir.

Tablo 2. Sıçanların gruplandırılması.

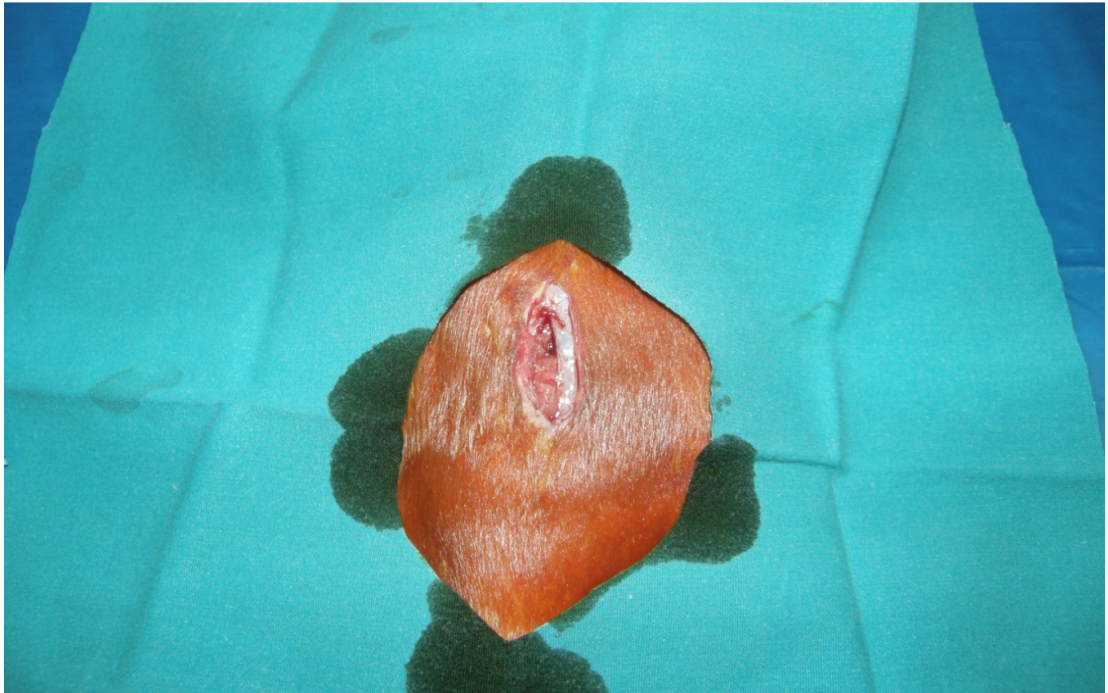
A3	İnce barsak anastomozu	3. gün
A5	İnce barsak anastomozu	5. Gün
SA3	Sarılık + ince barsak anastomozu	3. Gün
SA5	Sarılık + ince barsak anastomozu	5. Gün
VA3	Vagotomi + ince barsak anastomozu	3. Gün
VA5	Vagotomi + ince barsak anastomozu	5. Gün
VAS3	Vagotomi + ince barsak anastomozu+ Sarılık	3. Gün
VAS5	Vagotomi + ince barsak anastomozu+ Sarılık	5. Gün

3.2. Cerrahi İşlem

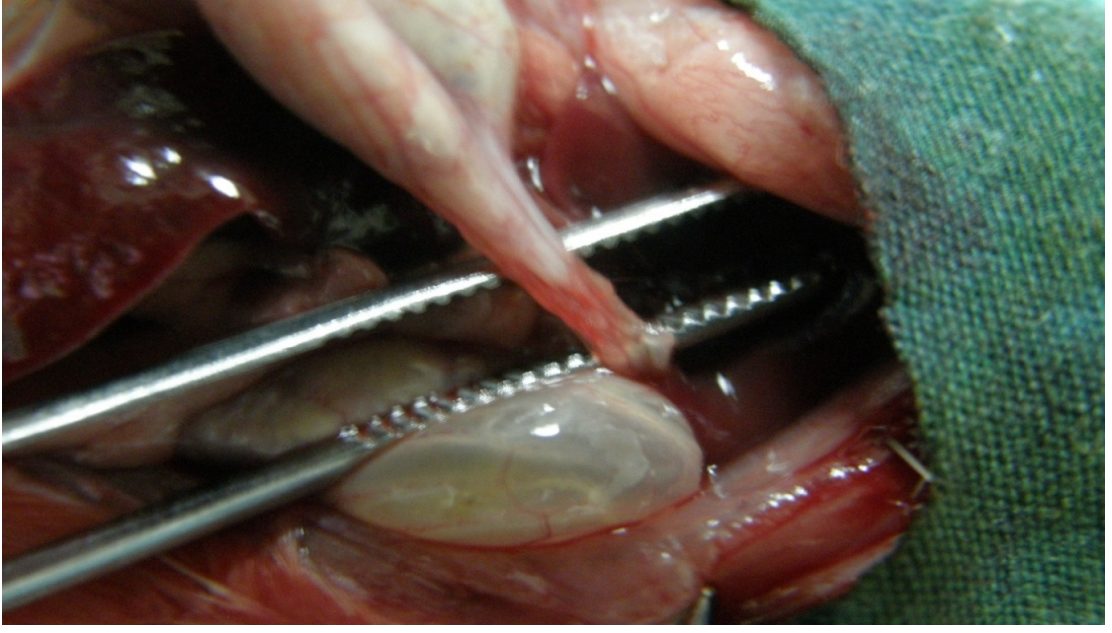
Ameliyatlarda gruplar halinde ve diurnal değişikliklerin sonuca yansımalarını standardize edebilmek için sabah saat 9 ve 12 arasında yapıldı. Ameliyatlarda steril olmayan temiz koşullarda gerçekleştirildi. Deneklere herhangi bir barsak temizliği yapılmaksızın, ketamin hidroklorür 50mg/kg (Ketalar® 50mg Flakon, Eczacıbası, İstanbul) intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanarak anestezi sağlandı. El becerisinin sonuçları etkilememesi için, her gruptan denekler karışık olarak aynı

cerrah tarafından ameliyat edildi. Sırt üstü yatar pozisyonda ameliyat masasına tespit edilen sıçanların karın tüylerinin temizlenmesinin ardından karın derisi %10'luk povidon iyodür (isosol, Merkez Lab, Türkiye) solüsyonu ile temizlendi (Şekil 4). Karın orta hat açıldı. Karın içi organlar tanımlanıp özefagus bulundu (Şekil 5).

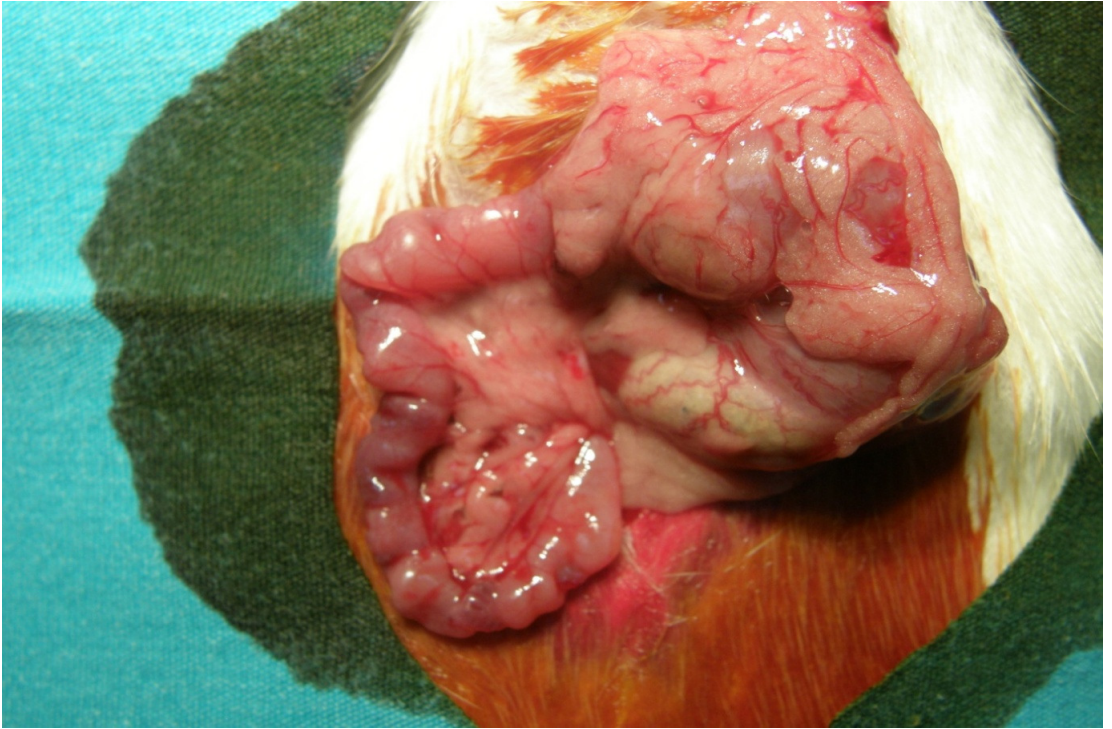
Özefagusun ön ve arkasındaki nervus vagalis anterior ve posterior dalları kesildi (Şekil 4,5). Ardından jejunum bulundu (Şekil 6). Tüm deneklerde trietz dan itibaren 2 cm distalden jejunum anastomozu travmatik 6/0 polipropilen (6/0, Atraumatic Prolene Suture, Ethicon® johnson&Johnson, Belgium) dikiş materyali ile uç-uca olacak şekilde, 8 adet tek tek atılan invert edici dikişlerle gerçekleştirildi. Sarılıklı gruplarda koledok bağlandıktan 15 gün sonra vagotomi yapıldı. Dehidrasyonu önlemek amacıyla karın içine 3 cc. serum fizyolojik solüsyonu enjekte edildi. Karın 3/0 atravmatik ipek dikiş (3/0, Atraumatic Silk Suture, thicon® Johnson&Johnson, Belgium) ile tek kat halinde devamlı dikişler ile kapatıldı ve povidon iyodür ile temizlendi, işlem sonrası sıçanlara 6. saatten itibaren standart laboratuvar yemi ve su verildi.



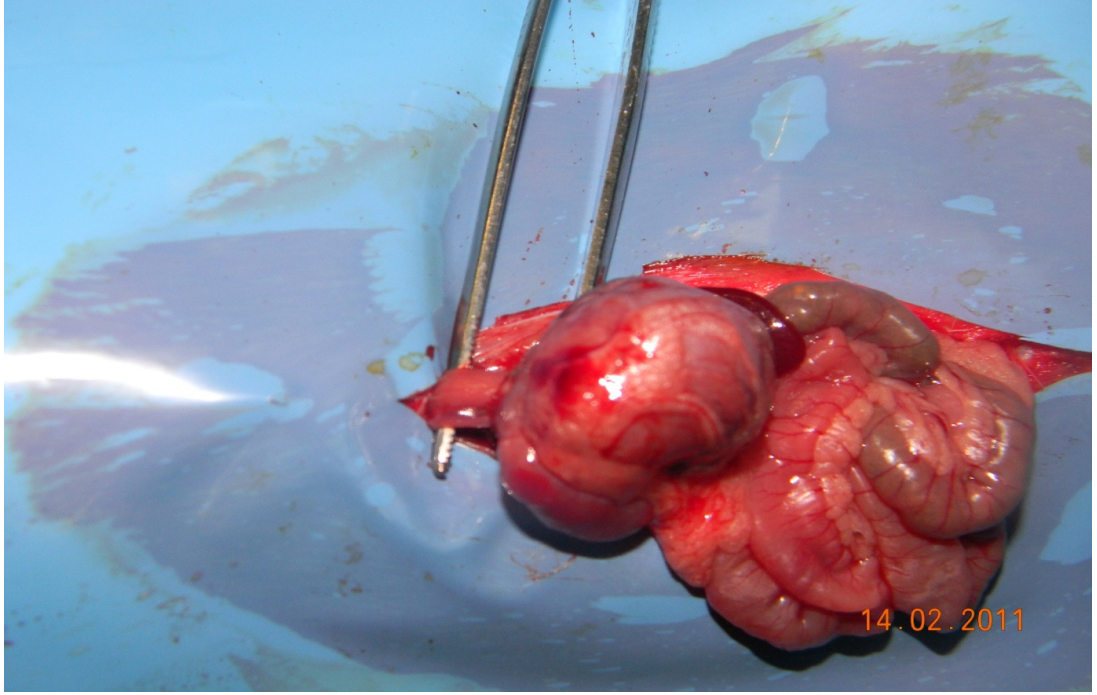
Şekil 4. Sıçanların povidon iyot ile temizlik sonrasında örtülmesi ve batına giriş insizyonu.



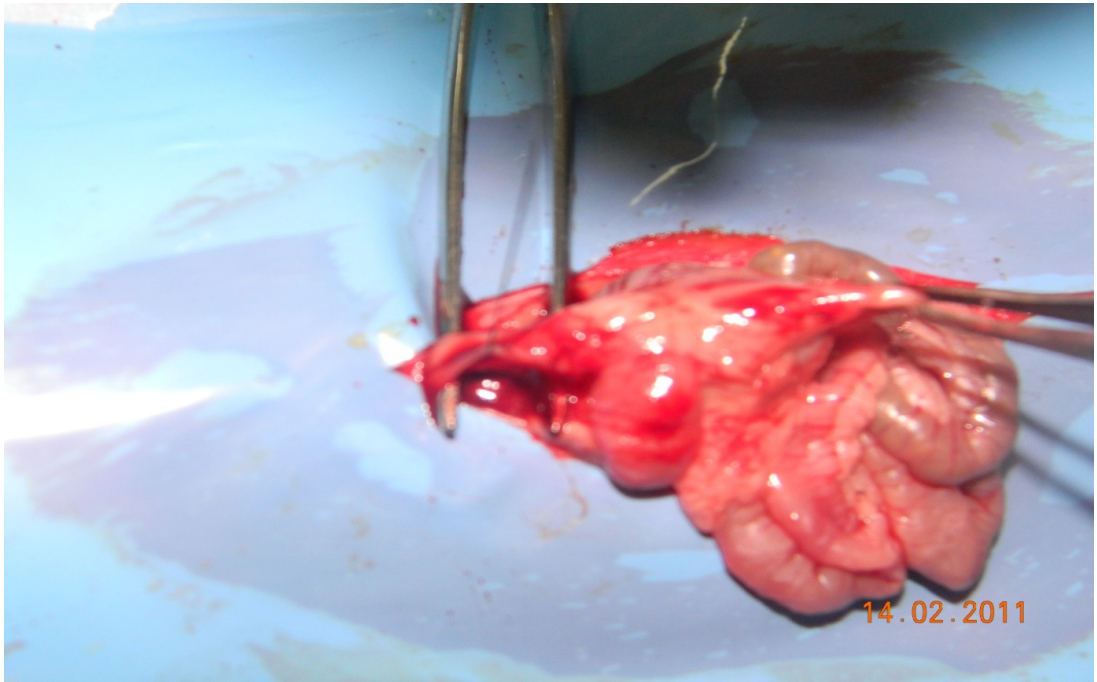
Şekil 4. Karın içi organların tanımlanıp özefagusun bulunması.



Şekil 5. Jejunumun bulunması.



Şekil 6. Özefagusun ön ve arkasındaki nervus vagalis anterior ve posterior dallarının bulunması ve kesilmesi.



Şekil 7. Özefagusun ön ve arkasındaki nervus vagalis anterior ve posterior dallarının bulunması ve kesilmesi.



Şekil 8. Koledoğun disseke edilip, ortaya konması

3.3. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü

Patlama basıncını ölçmek için sıvı pompası (Infusion pump, Abbott, ABD), basınç transdüseri (Transpac IV, Abbott, ABD) ve monitör (Petas KMA 460 R, Ankara, Türkiye) temin edildi. Karın açıldıktan sonra anastomoz yapılan jejunum segmenti bulundu. Anastomoz bölgesindeki yapışıkların giderilmesi veya manüplasyonu anastomozu zedeleyerek kaçak oluşmasına yol açabileceğinden ve böyle bir kaçağın ölçümlerin farklı çıkmasına neden olabileceğinden, çevre organ ve omental yapışıklıklar korundu. Apse, anastomoz ayrılması ve kaçak varlığı dikkatlice incelendi. Anastomoz bütünlüğünün korunmasına özen gösterildi. Anastomoz hattının distal ucuna minibulldog klemp yerleştirilerek hava ve sıvı kaçağı engellendi. Anastomozun proksimal ucu transekte edildi ve içindeki fekal içerik (varsa) uzaklaştırılarak içine basınç transdüseri ile monitöre bağlanan 6 french kalınlığında kateter yerleştirildi. Hava ve sıvı kaçağını önlemek amacıyla 2/0 ipek ile kateter tespit edilerek kapalı bir sistem oluşturuldu. Perfüzyon pompası ile 50 ml/saat hızla proksimale yerleştirilen kateterden jejunum içine sıvı verildi ve monitörde basınç takip edildi. Anastomozdaki patlama sırasında sıvı kaçağı veya basınçta ani düşme belirlenerek, o andaki monitör göstergesi anastomoz patlama basıncı olarak kaydedildi.

3.4. Biyokimyasal İnceleme

-80°C'de dondurulmuş doku örnekleri liyohipolize edildi ve ezildi. Hidrolizasyon örneklerinden 25 uL alınarak liyohipolize edildi ve İmi %50 (v/v) izopropil alkolde çözüldü. 10 dakika sonra bu örnekler kloramin-T eklendi. Ardından 1 ml. Erlich solüsyonu eklenerek 50°C'de 90 dak. inkübe edildi. Reaksiyon sonrası oluşan renk değişikliği 560 nm dalga-boylu spektrofotometre kullanılarak değerlendirildi. Aynı koşullar altında, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.2, ve 1.0 µg/ml hidroksprolin standartları incelendi. Standart eğri kullanılarak örnek konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar µg/mg doku olarak kaydedildi (51).

3.5. Sakrifikasyon

Tüm denekler ameliyat sonrası 3. gün ve 5.gün yukarıda tarif edilen anestezi yöntemi ile uyutularak, orta hat laparotominin ardından intrakardiyak kan alma yöntemi ile sakrifiye edildi. Karın içi yapışıklıklar bozulmadan patlama basıncının ölçülmesinin ardından jejunal anastomoz hattının 2 cm proksimal ve 2 cm distalini içerecek şekilde rezeke edilerek, anastomozun ortasından geçecek şekilde kesilerek jejunal segment açıldı. Parça hidrokspirolin düzeyi ölçümü için -80 'C'de donduruldu.

3.6. İstatistiksel yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 13.0 paket programında yapılmıştır. Veri setinde yer alan ölçüm değişkenleri medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verilmiştir. Ölçüm değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. 4 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. 4 grup karşılaştırmaları sonucunda anlamlı çıkan değişkenlerin 2'li alt grup karşılaştırmalarında Bonferonni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.7. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik incelemeler, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Patoloji Bölümünde 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 Ehrlich-Hunt Modeli'ne göre yapıldı⁶⁸. Bu modelde değerlendirme kriterleri inflamatuvar hücre, fibroblast, neovaskülarizasyon ve kollajen miktarı olarak tanımlanmıştır (Tablo 3).

Elde edilen veriler Mann-Whitney U testi ile analiz edilerek istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir fark olup olmadığı ortaya kondu.

Tablo 3. Ehrlich-Hunt Modeli.

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

4. BULGULAR

Anestezi veya cerrahi işleme bağlı hiçbir grupta ölüm olmadı. Tüm deneklerde patlamanın anastomoz hattından olduğu görüldü. Hiç bir sıçanda yaygın peritonite yol açan makroskopik anastomoz kaçağı tespit edilmedi. Tüm sıçanlarda anastomoz hattının etrafında omentum yapıştığı ve çevre dokuların bu bölgeyi çevrelediği tespit edildi.

4.1. Patlama Basıncı

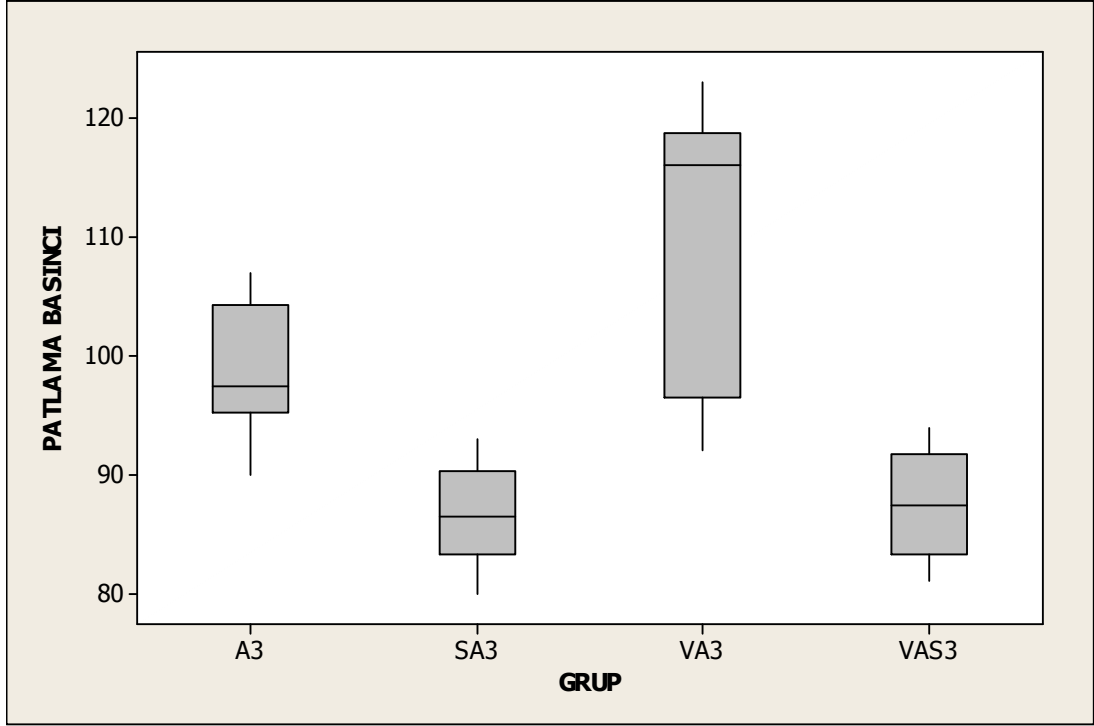
Patlama basıncı ölçümü sırasında tüm gruplarda patlamanın anastomoz hattında olduğu tesbit edildi. Patlama basıncı değerleri tablo 4 de verilmiştir

Anastomoz sonrası 3. ve 5. günlerdeki patlama basınç değerleri tablo 5-6 da verilmiştir.

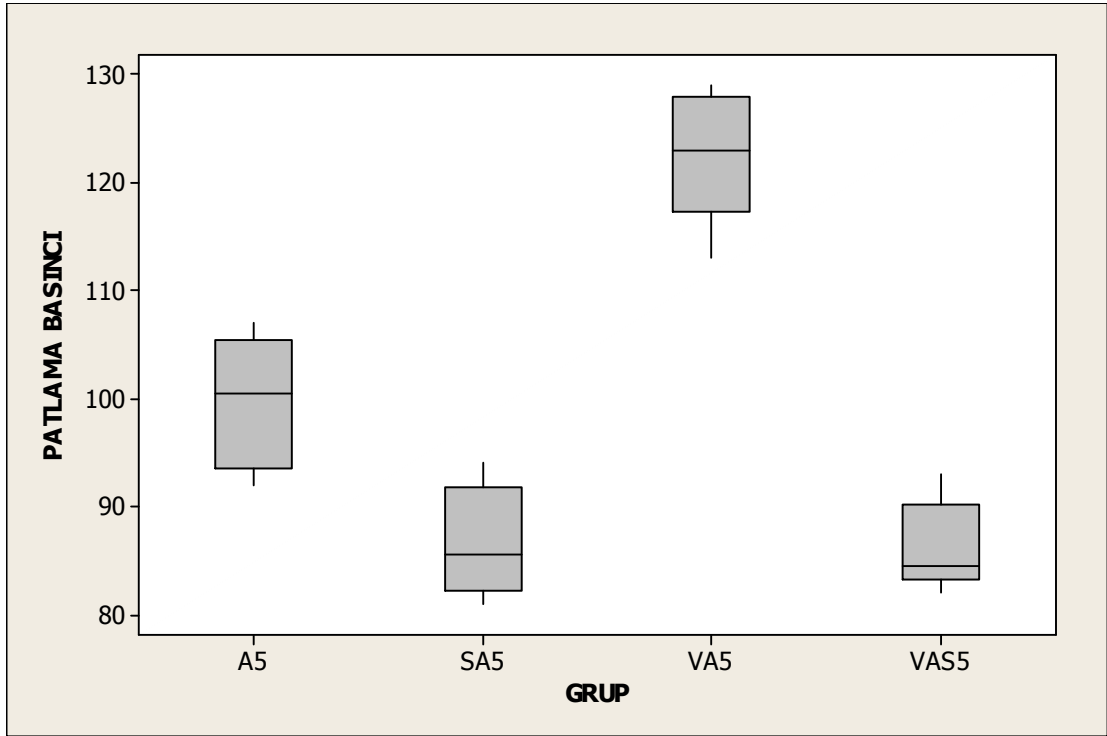
Tablo 4. Patlama basıncı değerleri (cmSu).

Denek No	A3	A5	SA3	SA5	VA3	VA5	VAS3	VAS5
1	96	92	83	91	94	124	81	84
2	90	107	80	81	116	122	83	82
3	107	95	87	84	118	118	87	92
4	98	96	88	92	92	129	88	85
5	102	106	93	83	104	128	91	88
6	95	93	84	82	119	117	84	93
7	105	104	86	94	123	126	92	83
8	97	103	91	87	116	113	81	85
Ort (cm) su)	98.75	99.37	86.50	86.75	110.25	122.37	85.87	86.50

Grupların ortalama patlama basınç değerleri **Grup I. 98.75 Grup II99.37 Grup III86.50 GrupIV86.75 GrupV110.25 GrupVI122.37 GrupVII85.87 Grup VIII86.50** olarak bulundu.(tablo4)



Şekil 9. A3 SA3 VA3 VAS3 Gruplara göre anastomoz patlama basıncı değerlerinin dağılımı (cmSu).



Şekil 10. A5 SA5 VA5 VAS5 Gruplara göre anastomoz patlama basıncı değerlerinin dağılımı (cmSu)

Tablo 5. Patlama Basıncının 3. Gün Grupları Arası karşılaştırılması

	A3 Medyan (Min-Max)	SA3 Medyan (Min-Max)	VA3 Medyan (Min-Max)	VAS3 Medyan (Min-Max)	p
Patlama Bas.	97.50 (90-107)	86.50 (80-93)	116 (92-123)	87.50 (81-94)	0,001*

Patlama basıncı bakımından A3 ve SA3 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu($P=0,001^*$). A3 medyan= 97.50 SA3 medyan=86.50 olarak saptandı. A3 ve VA3 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.105$) VA3 medyan = 116 A3 ve VAS3 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001^*$) VAS3 medyan=87.50 olarak saptandı.(tablo5)

Tablo 6. Patlama Basıncının 5. Gün Grupları Arası karşılaştırılması

	A5 Medyan (Min-Max)	SA5 Medyan (Min-Max)	VA5 Medyan (Min-Max)	VAS5 Medyan (Min-Max)	
Patlama Bas.	100.50(92-107)	85.50(81-94)	123 (113-129)	84.50 (82-93)	0.000

A5 ve SA5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001^*$) A3 medyan= 100.50 SA3medyan= 85.50 .A5ve VA5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$) V53 medyan 123olarak saptandı. A5 ve VAS5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001^*$) VAS5 medyan=84.50 olarak saptandı.(tablo6)

4.2. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik incelemeler, Zonguldak Bülent Ecevit Ünivesitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Patoloji Bölümünde gerçekleştirildi. İncelemeler çalışma

grupları açısından kör tek bir patoloğ tarafından gerçekleştirildi.. Piyesler parafin blokta hazırlanıp, ince kesitleri hemotoksilen-eozin (H-E) boyası ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi ve görüntüler bilgisayar yardımıyla kayıt edildi.

Anastomoz hattının histopatolojik evrelendirilmesi Ehrlich-Hunt Modeli'ne göre yapıldı⁶⁸. Bu modelde değerlendirme kriterleri inflamatuvar hücre, fibroblastik aktivite, neovaskülarizasyon ve kollajen miktarıdır (Tablo 7).

Tablo 7 Ehrlich- Hunt modeline Göre Histolojik Evreleme

	İnflamatuvar Hücre	Fibroblastik Aktivite	Neovaskülarizasyon	Kollajen	Toplam
A3	3	3	1	1	8
	3	3	1	1	8
	4	3	1	1	9
	3	3	1	1	8
	4	3	2	1	10
	4	3	1	1	9
	3	3	2	1	9
	3	3	2	1	9
					8.75
A5	3	3	2	3	11
	4	3	2	2	11
	3	3	2	2	10
	3	3	2	2	10
	3	3	2	2	10
	3	3	3	3	12
	3	3	2	2	10
	4	3	3	2	12
					10.75
SA3	3	2	1	1	7
	3	1	1	1	6
	3	2	1	1	7
	3	1	1	1	6
	3	1	1	1	6
	3	2	1	1	7
	3	2	1	1	7
	3	2	1	1	7
					6.62
SA5	3	2	1	1	7
	2	2	1	1	6
	3	2	1	1	7
	3	2	1	1	7
	2	2	1	1	6
	3	2	1	1	7

Tablo 7 (devam ediyor)

	İnflamatuar Hücre	Fibroblastik Aktivite	Neovaskülerizasyon	Kollajen	Toplam
	3	2	1	1	7
	3	2	1	1	7
					6.75
VA3	3	3	2	1	9
	4	3	1	1	9
	4	3	2	1	10
	4	3	1	1	9
	3	3	2	1	9
	3	3	1	2	9
	4	3	2	1	10
	4	2	2	1	9
					9.25
VA5	3	3	2	1	9
	3	3	2	2	10
	4	2	2	2	10
	3	3	2	2	10
	3	3	2	2	10
	3	3	2	2	10
	4	3	2	2	11
	3	3	2	2	10
					10.0
VAS3	3	2	2	1	8
	3	2	1	1	7
	3	1	1	1	6
	2	2	1	1	6
	3	1	1	1	6
	3	1	1	1	6
	4	1	2	1	8
	3	2	1	1	7
					6.87
		-	-	-	-
VAS5	2	2	2	2	8
	3	2	1	1	7
	3	2	1	1	7
	3	2	2	1	8
	3	2	1	1	7
	3	2	1	1	7
	3	2	2	1	8
	3	2	1	1	7
					7.37

Tablo 8 Histopatolojik İncelemenin 3. Gün Grupları Arası Karşılaştırılması

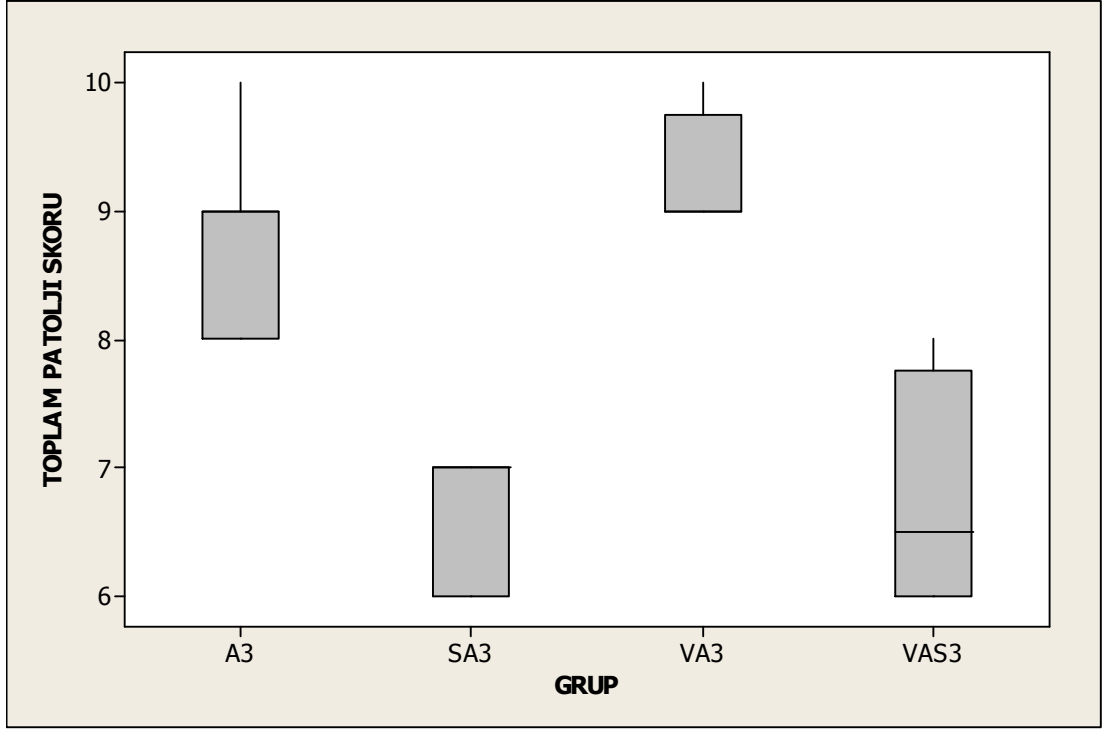
	A3 Medyan (Min-Max)	SA3 Medyan (Min-Max)	VA3 Medyan (Min-Max)	VAS3 Medyan (Min-Max)	p
Patolojik skorlama	9(8-10)	7(6-7)	9(9-10)	6.5(6-8)	0,000

3. gün anostomozlarına bakıldığında A3, SA3, VA3, VAS3 grupları karşılaştırıldığında histopatolojik inceleme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). A3 ve SA3 grupları karşılaştırıldığında histopatolojik inceleme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$).A3medyan=9 SA3medyan=7 A3 ve VA3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.195$). VA3medyan=9 A3 ve VAS3 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001$) VAS3medyan=6.5(tablo8)

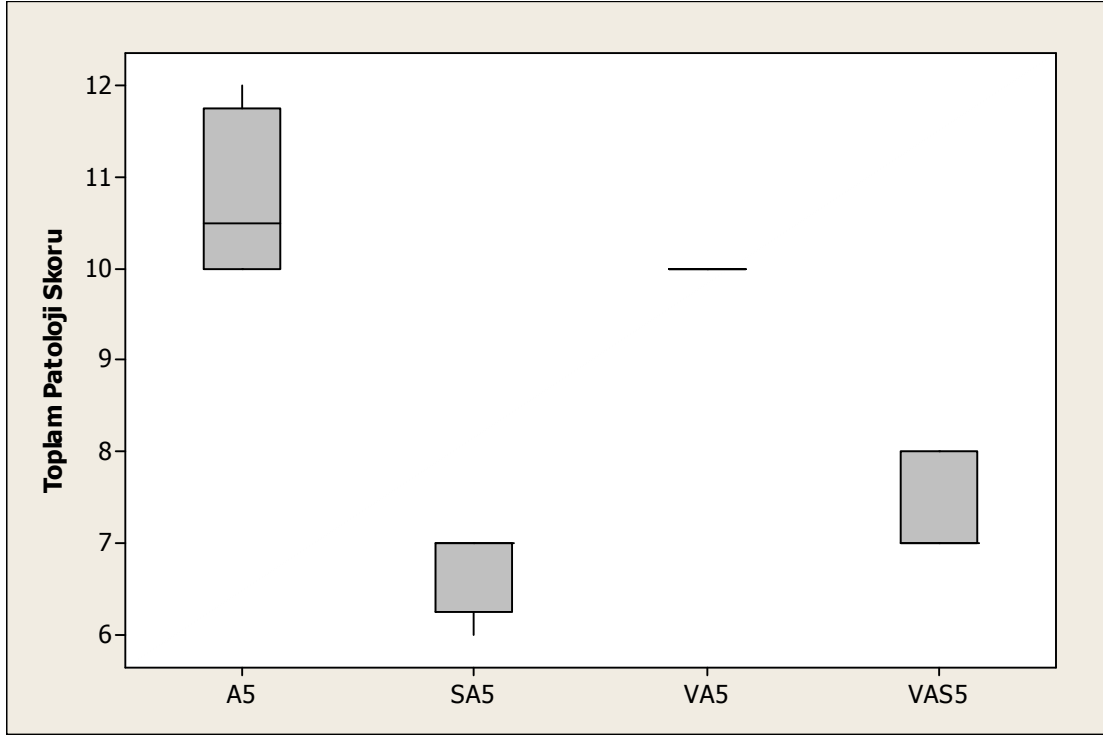
Tablo 9 Histopatolojik İncelemenin 5. Gün Grupları Arası Karşılaştırılması

	A5 Medyan (Min-Max)	SA5 Medyan (Min-Max)	VA5 Medyan (Min-Max)	VAS5 Medyan (Min-Max)	p
Patolojik skorlama	10.50(10-12)	7(6-7)	10(9-11)	7(7-8)	0,000

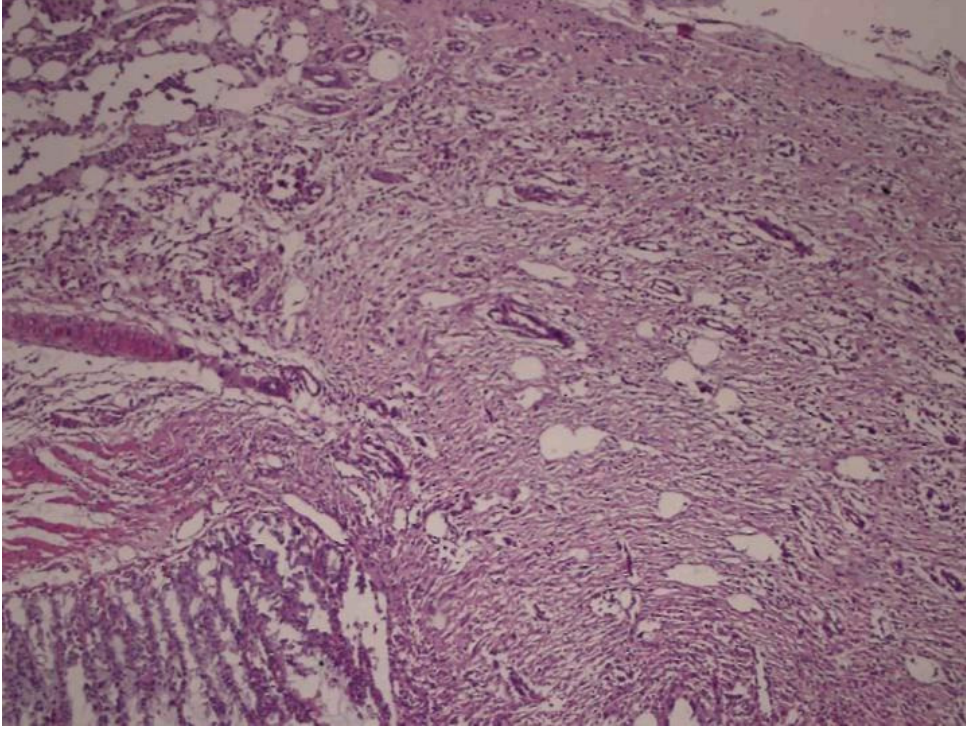
5. gün anostomozlarına bakıldığında A5, SA5, VA5, VAS5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) A5 ve SA5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$).A5medyan=10.50 SA5medyan= 7 A5 ve VA5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.130$). A5 ve VAS5 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) VAS5=7 olarak saptandı.(tablo9)



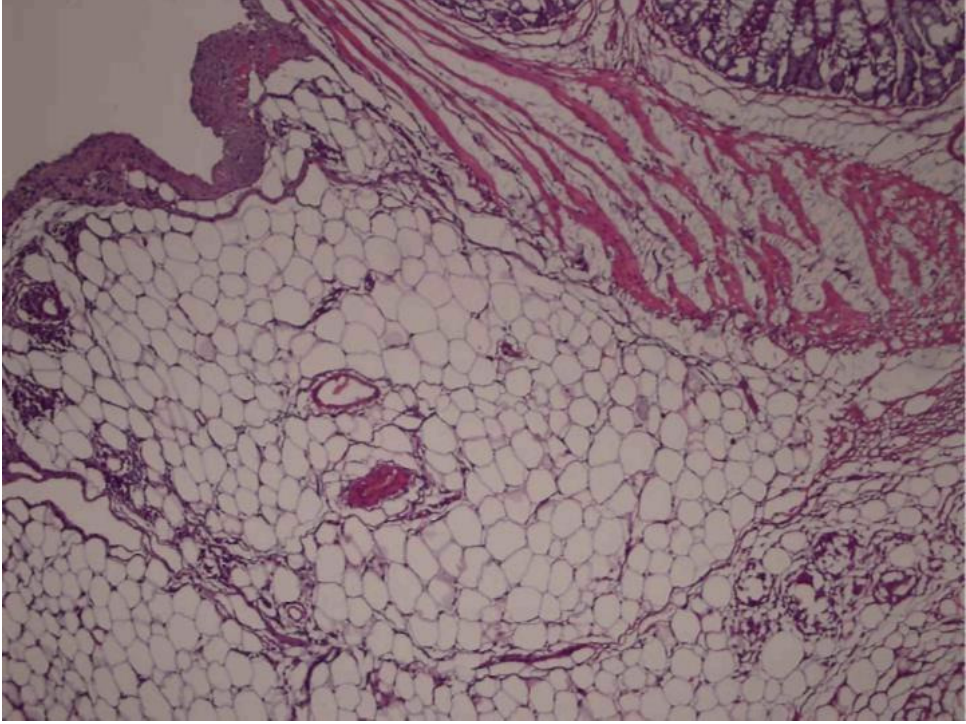
Şekil 11. A3 SA3 VA3 VAS3 Gruplara göre patoloji değerlerinin dağılımı



Şekil 12. A5 SA5 VA5 VAS5 Gruplara göre patoloji değerlerinin dağılımı



Şekil 13. VA yoğun fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (HEx10).



Şekil 14. Grup VAS'de minimal fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (HEx10).

4.3. Doku Hidroksiprolin Düzeyi Tayini

Hidroksiprolin miktar tayini Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi (HPLC: High-performance liquid chromatography) yöntemiyle yapıldı. Alınan dokular serum fizyolojik içerisinde -22°C de saklandı. Daha sonra materyeller oda ısısına getirilerek çalışılmaya başlandı. Laboratuvar ortamında anastomoz hattını içeren 1 gr doku eter içerisinde homojenize edildi. Homojen hale gelen materyeller eter uçusturularak ayırışma yapıldı ve fosfatla tamponlanarak çalışmaya alındı. Ölçümde Bio Labo kiti ve Hitachi 911 cihazı kullanıldı. Sonuçlar mikrogram/gramdoku (mcg/gramdoku) olarak elde edildi.

Tablo 10. Doku hidroksiprolin düzeyleri (mcg/gramdoku).

Denek No	A3	A5	SA3	SA5	VA3	VA5	VAS3	VAS5
1	0,78	3,17	0,84	0,95	1,01	3,02	2,78	0,75
2	1,33	2,41	2,22	1,04	1,21	1,84	1,67	1,70
3	1,61	0,89	1,72	0,58	0,89	2,19	2,81	1,39
4	1,12	2,40	0,98	0,89	3,90	1,67	0,45	1,13
5	4,98	3,34	0,85	0,99	9,63	1,64	1,95	1,34
6	4,31	1,41	1,36	1,46	1,38	2,31	0,83	1,56
7	5,56	1,15	1,55	0,95	1,35	4,40	1,13	3,21
8	6,90	2,25	1,21	1,22	4,03	2,38	2,26	0,78
ORT.	3.32	2.12	1.34	1.02	2.93	2.43	1.73	1.48

Doku hidroksiprolin düzeylerine bakıldığında gruplara göre ortalama değerler A3: 3.32 A5:2.12 SA3 1.34 SA5: 1.01 VA3: 2.93 VA5: 2.43 VAS3: 1.73 VAS5: 1.48 olarak bulunmuştur(tablo10)

Tablo 11. Hidroksiprolin Düzeyi Açısından 3.Gün Grupları Arası Karşılaştırma

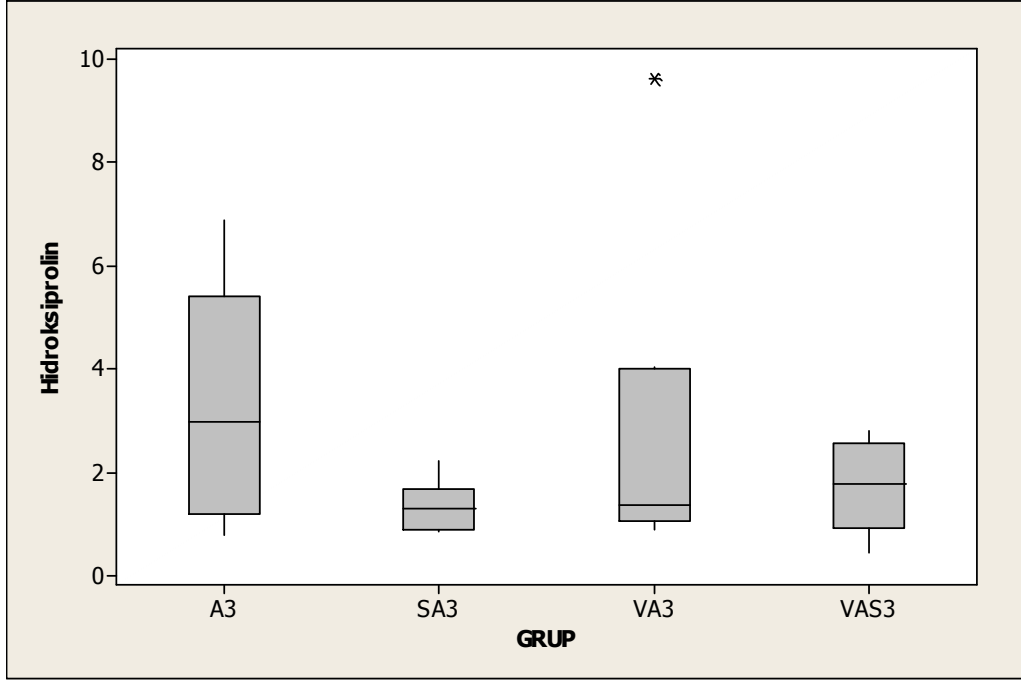
	A3 Medyan (Min-Max)	SA3 Medyan (Min-Max)	VA3 Medyan (Min-Max)	VAS3 Medyan (Min-Max)	p
Hidroksiprolin	2.96 (0.78-6-90)	1.28 (0.84-2.22)	1.36 (0.89-9.63)	1.76 (0.45-2.81)	0,471*

3. gün anastomozları A3, SA3, VA3, VAS3 grupları arasında hidoksiprolin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p=0.471$).(tablo11) A3 ve SA3 grupları arasında hidoksiprolin düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmadı. ($p=0,195$). A3 ve VA3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p=0.574$) . A3 ve VAS3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı($p=0,382$).

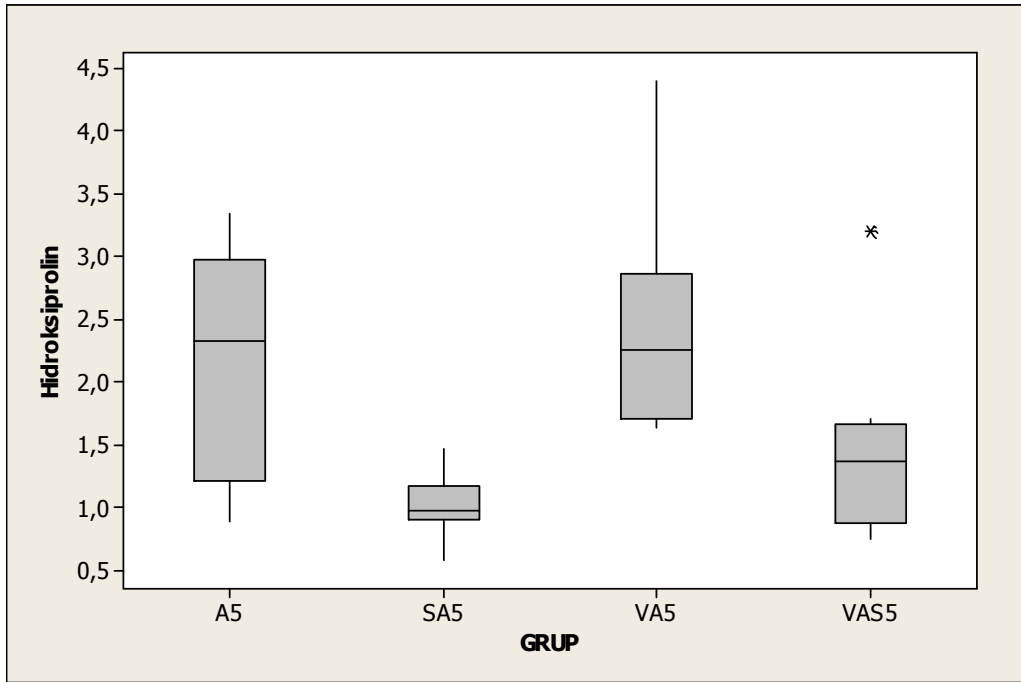
Tablo 12. Hidroksiprolin Düzeyi Açısından 5.Gün Grupları Arası Karşılaştırma

	A5 Medyan (Min-Max)	SA5 Medyan (Min-Max)	VA5 Medyan (Min-Max)	VAS5 Medyan (Min-Max)	p
Hidroksiprolin	2.32 (0.89-3.34)	0.97 (0.58-1.46)	2.25 (1.64-4.40)	1.36 (0.75-3.21)	0,003

5. gün anastomozlarına bakıldığında A5, SA5, VA5, VAS5 grupları arasında doku hidoksiprolin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,003$)(tablo12). A5 ve SA5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur($p=0,001$). A5 ve VA5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,878$) A5 ve VAS5 grupları arasında ($p<0,001$) olarak bulundur ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Şekil 15. A3 SA3 VA3 VAS3 Gruplara göre doku hidroksiprolin değerlerinin dağılımı (mcg/mg).



Şekil 16. A5 SA5 VA5 VAS5 Gruplara göre doku hidroksiprolin değerlerinin dağılımı (mcg/mg)

Tablo 12. Gruplara göre 3. Gün Karşılaştırılması

	A3 Medyan (Min-Max)	SA3 Medyan (Min-Max)	VA3 Medyan (Min-Max)	VAS3 Medyan (Min-Max)	p
Patlama Bas.	97.50 (90-107)	86.50 (80-93)	116 (92-123)	87.50 (81-94)	0,001*
Patolojik skorlama	9(8-10)	7(6-7)	9(9-10)	6.5(6-8)	0,000
Hidroksiprolin	2.96(0.78-6-90)	1.28(0.84-2.22)	1.36(0.89-9.63)	1.76(0.45-2.81)	0,195*

Tablo 13. Gruplara göre 5. Gün Karşılaştırılması

	A5 Medyan (Min-Max)	SA5 Medyan (Min-Max)	VA5 Medyan (Min-Max)	VAS5 Medyan (Min-Max)	p
Patlama Bas.	100.50(92-107)	85.50(81-94)	123 (113-129)	84.50 (82-93)	0.000
Patolojik skorlama	10.50(10-12)	7(6-7)	10(9-11)	7(7-8)	0,000
Hidroksiprolin	2.32(0.89-3.34)	0.97(0.58-1.46)	2.25(1.64-4.40)	1.36(0.75-3.21)	0,003

A3 ve A5 grupları arasında patlama basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,798$), hidroksiprolin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.574$), patoloji skorlaması açısından anlamlı fark bulundu ($p=0.001$).

SA3 ve SA5 grupları arasında patlama basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1.000$), hidroksiprolin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,279$), patoloji skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.721$).

VA3 ve VA5 grupları arasında patlama basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.028$), hidroksiprolin açısından istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunmadı ($p>0.328$), patoloji skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.028$).

VAS3 ve VAS5 grupları arasında patlama basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.645$) hidroksprolin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.505$),patoloji skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.161$).

5. TARTISMA

Tıkanma sarılığı, birçok organ ve sistemi etkileyerek ciddi sorunlara yol acar. Etkilenen önemli organ ve sistemlerin başında karaciğer, barsak, böbrek, kardiovasküler ve immün sistem gelir. Tıkanma sarılığı nedeniyle ortaya çıkan birtakım histopatolojik değişiklikler canlı organizmada çoklu sistem disfonksiyonuna ve hayatı tehdit edecek bir dizi komplikasyonlara yol açabilir (47). Çalışmamızda sarılığın anostomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinin olduğu anostomoz patlama basıncı, doku hidrokspolin düzeyi ve patoloji skorlaması ile gösterilmiştir.

Klinik ve deneysel çalışmalar kolestazis sırasında gelişen çoklu organ yetmezliği, sepsis ve endotoksemi patogenezindeki bakterilerin ana kaynağı olarak bakteriyel translokasyonu desteklemektedir. Birçok araştırmacı tıkanma sarılıklı hastaların barsaklarındaki safra yokluğunun endotoksin absorpsiyonunu arttırdığını ve bakteriyel translokasyona sebep olduğuna inanır (26). Sonuç olarak; kolestatik hastalarda lipopolisakkarit benzeri endotoksinlere karşı duyarlılık artar ve bu da artmış mortalite, morbiditeye, yara yeri iyileşmesinde ve barsak anostomozu iyileşmesinde olumsuz etkiye yol açar.

Tıkanma sarılıklı hastalarda kandaki nötrofillerin fagositoz ve bakterisidal aktivitesi azalmakta dokulardaki miyeloperoksidaz düzeyleri düşmektedir. Bu immün fonksiyon bozukluğu, tıkanma sarılıklı hastalardaki immunsupresyonun bir nedeni olarak düşünülmüştür (48).

Endotoksemi tıkanma sarılıklı hastalarda meydana gelebilir. Endotokseminde TNF-a ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olduğu bilinmektedir. Dolaşımdaki bu sitokinler ROS'un aşırı üretilmesine duyarlıdır. Tsan-Zon Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tıkanma sarılığında dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerden TNF-a, IL-6 ve IL-1'in arttığı gösterilmiştir (49).

Tüm bu bilgiler ışığında tıkanma sarılığının barsak anostomozu yapılan ratlarda anastomozun iyileşmesinde olumsuz bir faktör olarak rol oynadığını düşündük.

Tıkanma sarılıklı cerrahi hastalarda postoperatif komplikasyonların artmasında iki faktörün payı olduğu varsayılmaktadır. Biri bozulmuş retikuloendotelyal sistem fonksiyonu, diğeri de intestinal mukoza bariyerinden portal dolaşıma bakteriyel translokasyonun artmasıdır (50). Tıkanma sarılıklı hastalarla yapılan bir klinik çalışmada nötrofillerde fagositoz ve bakterisidal aktivite, T-lenfositlerinin mitojenik uyarımı ve myeloperoksidaz aktivitesi ölçülmüştür. Sonuçta nötrofillerin fagositik ve bakterisidal aktiviteleri belirgin derecede düşük bulunmuştur. Bu hastalarda mieloperoksidaz alan hücrelerin sayısında düşüklük görülmüştür. Bu nedenle nötrofillerin işlevsel bozukluklarının tıkanma sarılıklı hastaların immunitelerindeki bozulmalara ve bunun da cerrahi sonrası komplikasyonlarda artışa neden olabileceği düşünülmüştür (48).

Tıkanma sarılıklı hastalarda lipit peroksidasyonu hücre membranındaki oksidatif hasarın ve hücre ölümünün önemli bir nedeni olarak bilinmektedir. Birçok araştırmacı tıkanma sarılıklı hastaların barsaklarındaki safra yokluğunun endotoksin absorpsiyonunu arttırdığını ve bakteriyel translokasyona sebep olduğuna inanır (24).

İmmunitedeki bozulma ve nötrofillerin işlevsel bozukluğunun anastomoz iyileşmesini olumsuz etkilediğini düşündük.

Başaloğlu ,ratlarda trunca abdominal bilateral vagotomi sonrasında duodenum 'un histolojik yapısını incelemiş ve tunica mucosae ve lamina propria'da genişleme, epitelyum hücrelerinde sayıca artma, intestinal bezlerin lümenlerinde daralma, tunica muscularis'de genişleme ,goblet hücrelerinin hacminde artış ve villuslarda kısalma olduğunu bildirmiştir(57).

Alu ve ark. yaptıkları çalışmada vagotomiden 7 gün sonra enterositler ve goblet hücrelerinde ince bağırsak mukozasında yıkıcı karakterde morfolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir(58). Xuan-Yu Wang ve ark. domuzlar üzerinde yaptıkları unilaterale vagotomiden 10 gün sonra bağırsakta plexus submucosus'ta dejenerasyon tespit etmişlerdir. Konu ile ilgili çalışmaları incelediğimizde vagotomiden sonra 7-10güne kadar ince bağırsakta morfolojik ve hücresel düzeyde değişikliklerin görüldüğü ve bu etkinin de bu sürelerde devam ettiği görülmektedir.(59).

Mackie ve ark. (60) yaptıkları çalışmalarında vagotomiden sonra ince bağırsağın kanlanması %10, %29, %42'ye kadar varan oranlarında azalma

olduğu ifade etmişlerdir. Bu araştırmada vagotomiden sonra jejunal ve ileal kan akımı incelenmiş ve sonuçta mesenterik damarlarda kan akımının azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada n.vagus'un bağırsak üzerine direk etkili olduğu vurgulanmıştır.

N.vagus'un intestinal endokrin hücrelerine (kolesistokinin, GIP, somatostatin) etkileri incelenmiş ve vagotomi sonucu bu hormonlarda azalma olduğu bildirilmiştir.(62). Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada vagotomiden 21 gün sonra serum gastrin ve mukozal mast hücreleri üzerine etkilerinin bulunduğu bildirilmektedir (63). Yapılan diğer bir çalışmada bilateral abdominal truncal vagotomi sonrası 7.ve 14.günler arası paneth hücrelerinde ultrastructural değişiklikler görülürken iki haftadan sonra kompansetuar mekanizma ile hücresel değişikliklerin düzeldiği bildirilmektedir (64).

Ballinger ve ark. (61) vagotominin etkilerini şöyle özetlemişlerdir: İleum'un orta bölgesinden patolojik muayene için alınan biyopside vagotomiden sonra bir hafta içinde intestinal mukozada atrofi oluştuğunu; ancak 12-21 haftaları arasında intestinal epitelde iyileşme meydana geldiğini ve bu değişikliklerin de intestinal mukozal kan akımının düzenlenerek veya artırılarak yapıldığını belirtmiştir.

Ballinger (61) vagotomi'nin etkilerini şu şekilde özetlemiştir:

1. Vagotomiden sonra ilk bir hafta içinde ileum'un orta bölgesinde mukozada atrofi,
2. Vagotomi'yi takiben 12.-21. haftalar arasında epitelde rejenerasyonun başladığını bildirmiştir.

Konu ile yapılan bir çalışmada gastrointestinal sistemde mikrosirkülasyonun diğer dokulardan daha fazla olduğu ve bununda sindirim anında mukozal kan akımının %100 artması şeklinde ifade edilmektedir. Kimus ince bağırsak lümenine geldiğinde enterik nöral refleksler ile mukozal kan akımının arttığı ve kobaylarda submukozal arteriollerin submukozal vazodilatator kolinerjik nöronların innerve ettiği bildirilmiştir(65).

Acer mukozada epitel döküntüsü, goblet hücrelerinde sayıca azalma, intestinal villus boyunda artma ve lamina propria'da lenfosit infiltrasyonu tespit etmiştir. Bu gruba ait preparatların incelenmesinde kas tabakasının kontrol grubuna

göre daha fazla kalınlaştığı ve aralarında istatistiksel olarak önemli bir farkın olduğu tespit edildi ($p < 0.001$).

Bruna ve ark. Beta 1 ve beta 2 adrenerjik blokaj yapılan sıçanlarda yara kontraksiyonunun ve reepitelizasyonunun geciktiğini göstermişlerdir (51).

Madden ve ark. yara iyileşmesi biyolojisinde kollajenin yerini açıklamak için sadece ne kadar kollajenin mevcut olduğunu bilmenin yetmeyeceğini, kollajenin sentez ve lizis oranlarının da bilinmesi gerektiğini bildirmişlerdir. İyileşen yaraya belli bir zaman aralığında işaretli prolin vererek ve yarada işaretli prolin içeren hidroksiprolin miktarını ölçerek kollajen sentez ve depozisyonunun belirlenebileceğini ifade etmişler ve bu amaçla sıçanlarda çalışma yapmışlardır (52).

Cronin yaptığı bir çalışmada, anastomoz patlama basıncı ölçümlerinde anastomoz yaptıktan sonraki 3. günden itibaren uygulanacak olan kuvvetin giderek arttığını ve 7-10. günlerde maksimuma ulaştığını, aynı zamanda ilk 3 günde hidroksiprolin konsantrasyonunun anastomoz bölgesinde %40 azaldığını ve yaklaşık 5. günden itibaren normale yaklaştığını, 10-14. günlerde ise normalin üstüne çıktığını bildirmiştir (53). Bizim çalışmamızda ise buna benzer sonuçlar elde edilmiş. İlk 3 gün hidroksiprolinde anlamlı artış bulunmamış olmasına karşın 5. Günde hidroksiprolinde anlamlı artış bulunmuştur.

Barsak anastomozlarında iyileşme mekanik, biyokimyasal veya histopatolojik olarak değerlendirilebilir (54).

Mekanik değerlendirme anastomozun patlama veya kopma kuvvetine bakılarak yapılırken biyokimyasal değerlendirme anastomoz bölgesindeki kollajenin yapım hızına, miktarına ve özelliklerine bakılarak yapılır. Kollajen yapımı anastomoz bölgesinde 3. günden sonra lokalize olur ve barsak duvarında gelişen diğer olaylardan etkilenmeyen kollajen içeriği (yaş ağırlığına göre standart doku başına düşen hidroksiprolin miktarı) anastomozun biyokimyasal değerlendirilmesinde güvenilirdir (55). Bizim çalışmamızdaki veriler bu bilgiyi destekler sonuçlar vermekte olup ilk 3. Günde hidroksiprolinde anlamlı artış olmamasına karşın 5. Günde anlamlı artış bulunmaktadır.

Vagus %90 afferent, %10 efferent liflerden oluşan karma bir sinirdir. Afferent vagus sisteminin hipotalamik hipofizer adrenal aks aktivasyonu ile inflamatuvar yanıtı düzenlediği bilinmektedir. Borovikova ve ark. yaptığı çalışmada

vagusun makrofajlardan TNF üretimini azalttığından bahsetmiştir. Yine bu çalışmada vagusun cerrahi diseksiyonu proinflamatuvar sitokin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (56).

Abdomende parasempatik sistem tamamen nervus vagustan gelen liflerle sağlanır. Vagotomi sonrası abdomende sempatik sistem hakim olur ve gastrointestinal sistem organlarında fizyoloji tamamen sempatik sinir sistemine dayanarak çalışır. Sempatik sistemin hakimiyeti hiperinflamasyonla sonuçlanır; ki buda anastomoz yapılan bölgede yapışıklıkların artmasına sebep olur. Bu yapışıklıklar sayesinde anastomoz hattı dahada güçlenir. Bizim çalışmamızda vagotomli gruplarda ilk 3 günde hidrokspolin, patlama basıncı ve patolojik skor açısından anostomoz hattında bir sağlamlık gösterilememişken, 5. Günde patlama basıncı olarak anlamlı yükselme bulunmuş hidrokspolin ve patoloji skorlaması olarak anlamlı yükselme bulunamamıştır.

Çalışmamızda sıçanlarda anastomoz sonrası 3. ve 5. günlerde patlama basıncı, patoloji skorlaması ve doku hidrokspolin ölçümü yaparak, bilateral trunkal vagotominin ve sarılığın ince barsak anastomozu üzerindeki etkilerini araştırdık.

Patlama basıncı, patoloji skoru ve hidrokspolin düzeyi anastomoz iyileşmesi değerlendirilmesinde hala en güvenilir ölçüm metodlarıdır. Literatür ışığında değerlendirmemiz gerekirse vagotomi sonrası abdomende sempatik hakimiyet nedeniyle yara yerinde hiperinflamasyon gelişir ve sonuç olarak anastomoz çevresi yapışıklıklar daha fazla gözlenmekte olup bu yapışıklıklar anastomoz hattında güçlenmeye neden olmaktadır. Sarılık immun sistemi baskılaması ve nötofil fonksiyonlarını bozması nedeni anostomoz iyileşmesine olumsuz etkide bulunmaktadır. . Bu çalışmada bilateral trunkal vagotominin ince barsak anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkisi ve sarılığın ise olumsuz etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Vagotomi ve sarılığın iyileşme mekanizmaları üzerine etkisi bu çalışmada çalışılmamış olsa da cerrahide sarılık, vagotomi ve anastomoz uygulamaları devam ettiği sürece üzerinde detaylı çalışmalar yapılmaya degecek bir konu olarak görünmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmamızda, trunkal vagotomi ve sarılığın ince barsak anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri; patlama basıncı, patoloji skorları ve hidrokspirolin ölçümleri ile gösterilmiştir

Sarılığın, anastomoz üzerine olumsuz etkisinin olduğu 3. Ve 5. günlerde patlama basıncı ve patoloji toplam skoru ile gösterilmiştir.

Vagotomi+ anastomoz grubu sadece anastomoz grubu ile karşılaştırıldığında anostomoz iyileşmesi üzerine olan olumlu etkisi 3.günde gösterilememiş ancak 5. günde gösterilmiştir

Vagotomi + sarılıklı grup sadece anastomozlu grupla karşılaştırıldığında 3. ve 5. günlerde iyileşme üzerine olumsuz etkisinin olduğu patlama basıncı ve patolojik skoru ($p=0.001$) ile gösterilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada sarılığın anastomoz iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkisi 3. ve 5. günlerde patlama basınçları ve patoloji skorları ile gösterilmiştir. Bilateral trunkal vagotominin ise anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğu 3. günde gösterilmezken 5. günde gösterilmiştir.

Vagotomi + sarılıklı grubun ise anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi 3. ve 5. günlerde gösterilip sarılığın olumsuz etkisinin vagotomi ile ortadan kaldırılmadığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Akca T, Canbaz H, Tataroğlu C vd. The Effect of N-Acetylcysteine on Pulmonary Lipid Peroxidation and Tissue Damage. *Journal of Surgical Research* 2005: 129, 38-45
2. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Gray' s Anatomy*. Churchill Livingstone, London, 1989; 1347-1375.
3. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi Cilt 1*. Güneş Kitapevi, Ankara. 2001; 241 -251
4. Özkuş K, Demirci S, Barlas BO. İnce barsak anatomisi, *J Surg Med Sci* 2005; 1(8): 1-2.
5. Hamann W. The Clinical role of the sympathetic blocks. *Pain Revies Elite* 1999;6:314-318.
6. Akiba Y, Furukawa O, Guth P.H. Cellular bicarbonate protects rat duodenal mucosa from acid-induced injury *J Clin Invest*. 2001 Dec;108(12):1807-16.
7. Moore B.A, Kim D, Vanner S, Neural pathways regulating Brunner's gland secretion in guinea pig duodenum in vitro *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000;279:G910-G917.
8. Kimmings AN, Van Deventer SJH, Obertop H et al. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. *Gut* 2000; 46, 725-731
9. Wang P, Gong G, Wei Z et al. Ethyl Pyruvate Prevent Intestinal Inflammatory Response and Oxidative Stres in a Rat Model of Extrahepatic Cholestasis. *Journal of Surgical Research* 2009: 1-8 24,732-737
10. F. Brunicardi, Dana Andersen, Timothy Billiar, David Dunn, John Hunter. *Schwartz's Principles of Surgery*, Eighth Edition 2005: Bolum 31,syf 1231-1234
11. Sayek İ *Temel Cerrahi ucuncu baskı* 2004: Bolum 138, syf 1355
12. Muslumanoğlu M. *Safra Kesesi Selim Hastalıkları: Genel Cerrahi / İ.U.T.F. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları*, Nobel Tıp Kitabevleri 2002; cilt II, sf 1177-1180
13. Guyton A. C. , Hall J. E. *Tıbbi Fizyoloji Bolum 64: 9th de*. 1996; 827-829
14. Andreoli T.E., Bennett J.C., Carpenter J.C.: *Sarılık, bilirubin metabolizması bolum 40: Cecil Essentials Of Medicine 3rd ed*. 1995; 322-323

15. Celikbas B. Deneysel Tıkanma Sarılığı Modelinde Caffeic Asid Phenethyl Esterin Akciğer Hasarını Önlemedeki Etkinliği. SDU Tıp Fakultesi Genel Cerrahi AD Isparta-2007
16. Jiang W.G, Puntis M.C.A, Hallet M.B. Neutrophil priming by cytokines in patients with obstructive jaundice. HPB Surg. 1994; 7, 281–289.
17. Puntis M.C.A, Jiang W.G. Monocyte from obstructive Jaundice Patients Show Increased TNF and IL-6 production Br. J. Surg. 1992, 79,458
18. Yanagitani K, Kubota Y, Tsuji K, et al.(1998) Influence of biliary obstruction on neutrophil chemotaxis. J Gastroenterol 33:536–540
19. Simsek F.Serbest Oksijen Radikalleri, Antioksidanlar ve Lipit Peroksidasyonu Turkiye Klinikleri J PEDIATR 1999, 8:42-47
20. Bozkurt S. Hepatik İskemi-Reperfuzyon Modelinde Adrenomedullin Ve Adrenomedullin Bağlayıcı Protein-1 Kombinasyonunun Akut Akciğer Ve Karaciğer Hasarı Uzerine Etkilerinin Arastırılması. SDU Tıp Fakultesi Genel Cerrahi AD Isparta-2009 47
21. Tsai Li-Yu, Lee K, Liu T. Evidence for Accelerated Generation of Hydroxyl Radicals in Experimental Obstructive Jaundice of Rats Free Radical Biology and Medicine, 1998: 24,732-737
22. Schwartz S, Shires T, Spencer FC, Daly MJ, Fischer JE, Galloway AC. Principles of Surgery Seventh Edition McGraw-Hill, A Division of the McGraw-Hill Companies Bolum 28;1417-1455.
23. F. Brunicardi, Dana Andersen, Timothy Billiar, David Dunn, John Hunter. Schwartz's Principles of Surgery, Eighth Edition 2005: Bolum 1,syf 12-13
24. Habif S. İnflamatuar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2005: 43,55-65
25. Papakostas C, Bezirtzoğlu E, Pitiakoudis M et al. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice. Clin Exp Med.2003: 3,124-128
26. Ara C, Esrefoğlu M, Polat A ve ark. The effect of caffeic acid phenethyl ester on bacterial translocation and intestinal damage in cholestatic rats. Dig. Dis Sci 2006: 51,1754-1760

27. Clemente CD: Gray's Anatomy. Philadelphia: LEA and FEBIGER, 1984:323-349.
28. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 1. cilt. Ankara: Günes Kitabevi, 1995:308-316.
29. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. Gray' s Anatomy. Churchill Livingstone, London, 1989; 1347-1375.
30. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Cilt 2. Güneş Kitapevi, Ankara. 2001; 235-272.
31. Yıldırım M. Temel Nöroanatomi Nobel Kitabevi, i. Baskı İstanbul 2000: 195-220.
32. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 111. Cilt. Nobel Tıp Kitabevi, Adana 1999:349-373.
33. Snell RS. Klinik Nöroanatomi Editör: Mehmet Yıldırım. Nobel Kitabevi İstanbul 2000: 459-488.
34. Guyton AC. Textbook of medical physiology(8 th ed) W.B Saunders Company, Philedelphia/London, 1991; 667-738.
35. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe TAŞ, Ankara.2002: 1044-1074.
36. Esmerji P. Van Der Zenden, Guy E.Boeckxstaens, Wouter J.de Jonge, The vagus nerve a modulator of intestinal inflammation Neurogastroenterology and Motility 2009 Jan;21(1):6-17.
37. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Barış Kitabevi, cilt 2. 17. Baskı Ankara 1996;619-623.
38. Sodeman's Fizyopatoloji. Türkiye Klinikleri Yayınevi. Cilt 2. Ankara 1992: 892-927.
39. Becker HD, Caspray WF. Postgastrektomi ve Postvagotomi Sendromları. İzmir, Güven Kitabevi, 1984: 3-17.
40. Legrand M, Detroz B, Honore P, Jacquet N. Laparoscopic highly selective vagotomy. Surg Endosc 1992, 6-90.
41. Eming AS, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. Journal of Investigative Dermatology 2007; 127:514–525.
42. David M, Stephen J. Wound healing. Modern Surgical Care. 1998; 1:1237-1247.
43. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. Surg Clin North Am 1997; 77:509-528.

44. Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR, et al. Wound Care and Wound Healing. Schwartz, Principles of Surgery. 7th edition, chapter 8; 1999; 263-295.
45. Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental study on healing of colonic anastomoses. J Surg Res 1990; 48:504-515.
46. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the Gastrointestinal tract. Surg Clin North Am 1997; 77(3):549-565.
47. Nalbant E, Kaya Y ve ark. Tıkanma Sarılığının Fizyopatolojik sonuçları. T. Klin. Gastroenterohepatoloji 2004; 15:54-58
48. Arumugam G, Rajagopal S. Evaluation of neutrophil functions in obstructive jaundice patients. Turk J Haematol 2004; 21(4),189-196
49. Liu TZ, Lee KT, Chern CL et al. Free Radical-Triggered Hepatic Injury of Experimental Obstructive Jaundice of Rats Involves Overproduction of Proinflammatory Cytokines and Enhanced Activation of Nuclear Factor B. Annals of Clinical & Laboratory Science 2001; 31,383-390
50. Tomioka M, Iinuma H, Okinata K et al. Impaired Kupffer Cell Function and Effect of Immunotherapy in Obstructive Jaundice. Journal of Surgical Research 2000; 92,276-282
51. Bruna R Souza, Jeanine S Santos and Andrea MA Costa Blockade of (31 and (32 Adrenoceptors delays wound contraction and re-epithelization in rats Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (2006) 33, 421-430.
52. Madden J.W., Peacock E.F., Studies on the biology of collagen during wound healing Role of the collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. Surgery 1968; 64:288-94.
53. Gainant A. Prevention of anastomotic dehiscence in colorectal surgery. J Chir (Paris) 2000 feb;137(1):45-50.
54. Hendriks T. Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomoses. Dis ColonRectum 1990; 33:891-901.
55. Ekingen G, Ceran C, Demirtola A, Demiroğulları B, Sancak B, Poyraz A, Sönmez K, Başaklar AC, Kale N İnce Barsak İskemi Reperfüzyonunda Reperfüzyon Süresinin Biyokimyasal Değişiklikler ve Anastomoz İyileşmesine Etkisi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 13(1) 7-12 (2006).

56. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405:458-462.
57. Başaloğlı K. Abdominal Trunkal Biateral Vagotomi Yapılan Rattus Albinus'iarını Duodenum'un da Histolojik Değişikliklerin İncelenmesi, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 1992
58. Tsibulevski Alu, Eletsii ûK. Changes in the morphology of jejunal mucosa in contidions of biateral subdiaphragmatic vagotomy. *Bitli] Eksp Biol Med* 1976; 81: 628-632
59. Wang XY, Wong WC, Ling WA. An ultrastructural study of the submucous plexus of guinea pig intestine after uniiateral vagotomy. *J Anat* 1995; 187: 613-623
60. Mackie BD, Chir M, Turner MD: The effect of truncal vagotomy on jejunal and ileal blood flow. *J Surg Res* 1971; 11:356-363.
61. Ballinger WF, liada J, Aponte GE, et al: Structure and funetion of canine small intestine following total abdomianl vagotomy. *Surg Gynec Obstet* 1964: 118:1305.
62. Qian BF, El-Salhy M, Danielsson A, et al. Changes in intestinal endocrine cells in the Mouse after uniiateral cervical vagotomy. *Histol Histopathol* 1999; 14: 453-460
63. Gottwaid TP, Lhotak S, Stead RH. Effect of subdiaphragmatic vagoyomy on mucosal mast cells densities in stomach and jejunum. *Advances İn Experimental Medicine And Biology*1995; 371: 303-306
64. Eletsii Iuk, Kulikova OV, Tsibulevskii Alu. Reaction of paneth cells of the rat jejunum to section of the vagus nerves (ultrastructural anaiysis). *Arkh Anat Gistol Embriol* 1984; 86: 73-79
65. Vanner S. Myenteric neurons acıivate submucosal vasodiiator neurons in guinea pig ileum. *Ara J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:380-387.
66. Koyun N. Vagotomi ve sempatektomi uygulanan ratlarda midede gözlenen morfolojik değişikliklerin incelenmesi, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Kayseri 2002.

67. Ekinci N. Rattus Albinus'larda abdominal trunkal bilateral vagotomi sonrası midenin epitel ve bez hücrelerindeki değişiklikler, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 1989 11: 277- 286.
68. Hunt TK, Hawley PR. Surgical judgement and colonic anastomoses. Dis Colon Rectum 1969; 12:167-71.



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



TOPLANTI TARİHİ : 07/11/2012
TOPLANTI NO : 2012/09

3- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2012-38-07/11 Protokol no'lu "Tıkanma Sarılığı Olan Ratlarda Vagatominin İnce Barsak Anastomoz İyileşmesi Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının BEÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı