



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL KOLON ANASTOMOZUNDA L-CARNİTİNE
KULLANIMININ KOLON ANASTOMOZ YARASI İYİLEŞMESİNE
ETKİSİ**

Hazırlayan

Emel KANDAŞ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU

ÇANAKKALE-2015

TEZ ONAY FORMU

Kurum Adı : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü
Program Adı : Fizyoloji
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (×) Doktora ()
Anabilim Dalı : Fizyoloji
Tez Sahibi Adı ve Soyadı: Emel KANDAŞ
Tez Başlığı : Deneysel Kolon Anastomozunda L-Carnitine Kullanımının
Kolon Anastomoz Yarası İyileşmesine Etkisi
Sınav Yeri : Tıp Fakültesi
Sınav Tarihi : 10.02.2015

Yukarıda tanıtımı yapılan tez, Tez Sınav Jürisi tarafından okunmuş, kapsam ve kalite yönünden başarılı bulunarak Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Sınav Jürisi

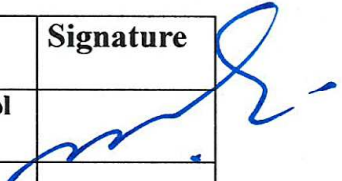
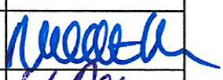
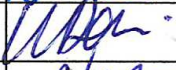
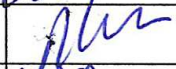

Danışman (Unvan ve Adı)	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Mustafa EDREMITLİOĞLU	Tıp Fakültesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan ve Adları)		
Prof. Dr. Metehan UZUN	Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mustafa DENİZ	Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Nihal KILINÇ	Tıp Fakültesi	
Yard. Doç. Dr. Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU	Tıp Fakültesi	

Tez sınav jürisi tarafından başarılı olarak kabul edilen Yüksek Lisans/Doktora Tezi Enstitü Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 18/02/2015 tarih ve 6/5 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

THESIS APPROVAL FORM

Institute Name : Çanakkale Onsekiz Mart University Institute of Health Sciences
Programme Name : Physiology
Programme Level : Master of Science (×) Doctor of Philosophy ()
Department : Physiology
Student Name and Surname: Emel KANDAŞ :
Title of the Thesis : Healing effects of L-Carnitine on colon anastomosis wound on experimental colon anastomosis
Examination Place : Medical School
Examination Date : 10.02.2015

We have investigated the present thesis in regard to content and quality and have approved
as a Master of Science / Doctor of Philosophy Thesis.

Supervisor (Title and Name)	Institution	Signature
Prof. Dr. Mustafa EDREMITLIOĞLU	Medical School	
Members of Examination Jury (Titles and Names)		
Prof. Dr. Metehan UZUN	Medical School	
Doç. Dr. Mustafa DENİZ	Medical School	
Doç. Dr. Nihal KILINÇ	Medical School	
Yard. Doç. Dr. Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU	Medical School	

The above examination jury decision has been approved by Administrative Board of Health Science Institute, Canakkale Onsekiz Mart University, with decision dated 18.102./2015.... and numbered ...6/5.....

BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Madde 8'de belirtilen ve ayrıntılı olarak tanımlanan etiğe aykırı eylemleri (intihal, sahtecilik, çarpıtma, tekrar yayım, dilimleme, haksız yazarlık ve diğer etik ihlali türleri) yapmadığımı onurumla beyan ederim.

Tarih: 02.02.2015

Tez Sahibi Adı ve Soyadı: Emel KANDAŞ

İmza: 

ÖZET

Kolon kanserleri en sık rastlanan ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Tedavi yöntemleri arasında cerrahi girişim çok önemli yer tutmaktadır. Kolorektal cerrahi ve diğer gastrointestinal sistem cerrahileri göz önüne alındığında anastomoz kaçakları önemli bir sorun oluşturmaktadır. Tümörlü bölgenin çıkarılarak kalan kısımların ucuca anastomozu sonrası operasyon bölgesinden sızıntı olması ve yara iyileşmesinin tam olmaması ölümle sonuçlanabilecek istenmeyen durumların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, anastomoz yarasının hızlı ve tam iyileşmesi çok önemlidir. Yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyen moleküllerden birisi L- carnitine'dir. L-carnitine'in dolaylı antioksidan etkiyle membran lipid çift tabakasını onardığı gösterilmiştir. Ayrıca, süperoksit ve hidrojen peroksidin doğrudan etkisiz hale getirilmesinde etkili olduğu öne sürülmüştür. L-carnitine ile olumlu sonuçlar elde edilmesinin nedeni antioksidan aktivite olabilir. Antioksidan aktivitenin yara iyileşmesine olan olumlu etkileri ve L-carnitine'in antioksidan etkiye sahip olması birlikte düşünüldüğünde, L-carnitine'in barsak anastomozu sonrasında yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyebileceği ve operasyon sonrası sızıntı sebebiyle istenmeyen olumsuz etkilerin ortaya çıkmasını engelleyebileceği düşünülmektedir. Amacımız, L-carnitine'in barsak anastomozu sonrasında cerrahi yara iyileşmesini nasıl etkileyeceğini ortaya çıkarmaktır. Çalışmada ortalama 3 aylık ve 250-300 gr ağırlığında 40 adet Wistar Albino türü dişi sıçan kullanılmıştır. Her biri 10'ar hayvan bulunduran 4 adet grup oluşturulmuştur. 1. grup; kontrol 3 günlük grup, 2. grup; kontrol 7 günlük grup, 3. grup; anastomoz sonrası L-carnitine uygulanan 3 günlük grup, 4. Grup; anastomoz sonrası L-carnitine uygulanan 7 günlük grup olarak belirlenmiştir. Kolon anastomozu yapılan hayvanlara L-carnitine 100 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak 24 saatte bir verilerek, 3. ve 7. günlerdeki yara iyileşmesini patlama basıncı saptayarak değerlendirilmiştir. Daha sonra aldığımız anastomoz bölgesi doku örneklerindeki antioksidan enzim aktiviteleri, oksidan hasarın derecesi ve yara yerinin histopatolojik iyileşmesi belirlenmiştir. Sonuç olarak L-carnitine'nin yapılan anastomoz sonrası yara iyileşmeye katkı sağladığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: L-carnitine, kolon anastomozu, antioksidan, patlama basıncı

ABSTRACT

Colon cancer is among the most frequent reasons of death. Surgical intervention is one of the most important ways of treatment. Anastomosis leakages make up an important challenge in view of colorectal surgery and other gastrointestinal system surgeries. After removing the tumor and the end-to-end anastomosis of the remaining parts, leakage from the operated area and the wound not being totally cured may cause some undesirable consequence which may lead to death. Therefore, the quick and full recovery of anastomosis wound is very crucial. One of the molecules that have a wound positively curing effect is L-carnitine. It was also shown that L-carnitine also repairs the membrane lipid bilayer by an indirect antioxidant effect. Besides, it was asserted that it is effective in directly deactivating superoxide and hydrogen peroxide. The reason of getting positive results with L-carnitine may be antioxidant activity. When positive effects of antioxidant activity on the curing of the wounds and the fact that L-carnitine has an antioxidant effect are taken into account together, it may be thought that L-carnitine may have a positive curing effect on wounds after intestinal anastomosis and may prevent negative effects caused by leakage after the surgery. The objective of this study is to discover how L-carnitine affects the curing of wounds after intestinal anastomosis. In the study, 40 Wistar Albino type female rats which were average three-month age and 250-300 grams weight were used. Four groups which each of them have 10 rats were established. First group; 3 days control group, second group; 7 days control group, third group; after anastomosis 3 days L-carnitine applied group, fourth group; after anastomosis 7 days L-carnitine applied group was designated. Rats which were applied colon anastomosis were given 100 mg/kg L-carnitine as intraperitoneal in daily period. The wound curing status was evaluated with determining of bursting pressure on third and seventh day. Then, antioxidant enzyme activities and degree of oxidant damage tissue samples of the anastomosis area will be determined. In the conclusion, it was observed that L-carnitine contributed to wound curing after anastomosis applied.

Key Words: L-carnitine, colonic anastomosis, antioxidant, bursting pressure.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, tezimin hazırlanmasında büyük yardım ve katkıları olan, akademik ve insani yönleri ile örnek aldığım değerli danışmanım, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Edremitlioğlu'na,

Yüksek Lisans eğitimime katkılarından dolayı Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Sayın Prof. Dr. Metehan Uzun ve Sayın Doç. Dr. Mustafa Deniz'e,

Tezimin deney süresince yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Ufuk Demir ve Aysun Demir Öztürk'e,

Tezimin biyokimyasal değerlendirmelerinde yardımını esirgemeyen Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı hocalarından Sayın Yard. Doç. Dr. Hilal Şehitoğlu'na,

Tezimin patolojik değerlendirmesini yapan Dokuz Eylül Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı hocalarından Sayın Doç. Dr. Güven Erbil'e,

Tezimin istatistiksel değerlendirmelerinde yardımını esirgemeyen değerli arkadaşım Betül Bayrak Özarıslan'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda ilgi ve alkalarını esirgemeyen Hatice Kamar, Özge Değirmencioğlu ve Sibel Erol'a,

Hayatım boyunca her türlü fedakarlığı ve özveriyi gösteren, varlıklarıyla bana her zaman güç veren annem Hatice Zeybek ve babam Mehmet Zeybek'e,

Evliliğimiz süresince hiçbir konuda benden desteğini esirgemeyen, sonsuz anlayışı ve sevgisiyle her zaman yanımda olduğunu bildiğim biricik eşim, hayat arkadaşım, en büyük şansım Burak Kandaş'a,

En içten teşekkürlerimle.

Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince desteklenmiştir. Proje No: TYL-2

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
THESIS APPROVAL FORM	ii
BEYAN FORMU	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
RESİMLER LİSTESİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.1.1. Çekum	4
2.1.2. Çıkan Kolon	4
2.1.3. Transvers Kolon	4
2.1.4. İnen Kolon	4
2.1.5. Sigmoid Kolon	5
2.1.6. Rektum	5
2.1.7. Anal Kanal	6
2.2. Artelyel Beslenme	6
2.2.1. Süperior Mezenterik Arter (SMA)	6
2.2.2. İnférieur Mezenterik Arter(İMA)	6
2.2.3. Drummond'un Marjinal Arteri	7
2.2.4. Rektum ve Anal kanalın Arterleri	7
2.3. Venöz Drenaj	8

2.4. Lenfatik Drenaj	8
2.5. Sinirsel Yapı	9
2.6. Histoloji	9
2.6.1. Tunika Mukoza	9
2.6.2. Tunika Submukoza	9
2.6.3. Tunika Muskularis	9
2.6.4. Tunika Seroza	10
2.7. Kolonun Fizyolojisi	10
2.8. Anastomoz Tarihçesi	11
2.9. Anastomoz Kaçakları	11
2.9.1. Nedenleri	11
2.9.1.1. Sistemik Etkenler	11
2.9.1.2. Lokal Etkenler	12
2.9.2. Kolon Anastomoz Kaçakları	12
2.10. Yara İyileşmesi	12
2.11. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	15
2.11.1. Lokal Faktörler	15
2.11.2. Sistemik Faktörler	15
2.12. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi	17
2.13. Anastomoz İyileşmesini Değerlendirme Yöntemleri	18
2.13.1. Mekanik Değerlendirme Yöntemleri	18
2.13.1.1. Patlama Basıncı	18
2.13.1.2. Kopma Direnci	18
2.13.2. Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri	19
2.13.3. Histolojik Değerlendirme Yöntemleri	19
2.13.4. Diğer Değerlendirme Yöntemleri	19
2.14. L-carnitine	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22

3.1. Deney Hayvanları ve Deney Ortamı	22
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	22
3.3. Cerrahi İşlem	22
3.4. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü	23
3.5. Biyokimyasal Ölçümler	27
3.5.1. Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü	27
3.5.2. Malondialdehid (MDA) Düzeyi Ölçümü	27
3.5.3. Superoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü	27
3.5.4. Katalaz Aktivitesi Ölçümü	27
3.6. Histopatolojik İnceleme	28
3.7. İstatistiksel Yöntem	28
4. BULGULAR	30
4.1. Anastomoz Patlama Basınçları	30
4.2. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları	31
4.2.1. Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü Sonuçları	31
4.2.2. Malondialdehid (MDA) Düzeyi Ölçümü Sonuçları	31
4.2.3. Superoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü Sonuçları	32
4.2.4. Katalaz Aktivitesi Ölçümü Sonuçları	33
4.3. Histopatolojik Skorlama Sonuçları	34
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	44
KAYNAKLAR	45
EK-1 Etik Kurul Onay Formu	52
EK-2 Özgeçmiş	53
EK-3 Spiralli Tez Kontrol Formu	54
EK-4 Spiralli/Ciltli Tez Yazım Listesi	55

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ADP:	Adenozin difosfat
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü
Fe ⁺⁺ :	Demir
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
İMA:	İnferior Mezenterik Arter
İMV:	İnferior Mezenterik Ven
mEq:	miliekivalan
mg/kg:	miligram/kilogram
ml:	mililitre
ml/dk:	mililitre/dakika
mm:	minimetre
mm Hg:	minimetreciva
NACL:	Sodyumklorür
nm:	nanometre
nmol/mg:	nanomol/miligram
PDGF:	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
SMA:	Süperior Mezenterik Arter
SMV:	Süperior Mezenterik Ven
TGF:	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF- α :	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TNF- β :	Tümör Nekroz Faktör Beta
μ m:	Mikronmetre
μ g/mg:	mikrogram/miligram

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Sitokinler

Tablo 2. Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Tablo 3. Patolojik Değerlendirme Ölçütü

Tablo 4. Patlama Basıncı ve Biyokimyasal Ölçümleri Sonuçlarının Ortalamaları ve Ölçüm Sonuçları

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kolonoskopik Olarak Kolonun Bölümleri

Şekil 2. Kolon Sisteminin Arteriyel Beslenmesi

Şekil 3. Kolon Duvarının Histolojik Katları

Şekil 4. Gruplardaki patlama basınçları. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir.
*: Grup 1'e göre $p < 0,05$

Şekil 5. Gruplardaki hidrokspirolin düzeyleri. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir.
*: Grup 2'ye göre $p < 0,05$

Şekil 6. Gruplardaki MDA düzeyleri. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir.
*: Grup 2'ye göre $p < 0,05$

Şekil 7. Gruplardaki SOD aktiviteleri. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir.
*: Grup 1'e göre $p < 0,05$, **: Grup 2'ye göre $p < 0,05$

Şekil 8. Gruplardaki katalaz aktiviteleri. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir.
*: Grup 1'e göre $p < 0,05$, **: Grup 2'ye göre $p < 0,05$

Şekil 9. Gruplardaki histopatolojik skorlama. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir.
*: Grup 1'e göre $p < 0,05$

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Carnitine

Resim 2. Çalışma İçin Hazırlanmış Sıçan

Resim 3. Sıçanın Çekum ve Sağ Kolonu

Resim 4. Anastomoz Yapılmış Sıçan Kolonu

Resim 5. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü

Resim 6. İnfüzyon Pompası

Resim 7. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz grubu, granülasyon (yara iyileşmesi) başlamış olup anostomoz hattında yara iyileşmesi henüz başlamamıştır (HEX40).

Resim 8. Grup 2 Kontrol 7 günlük grup, geniş granülasyon dokusu içinde yoğun fibroblastik aktivite ile iltihabi hücre infiltrasyonu ve normal barsak mukozası izlenmektedir (HEX40).

Resim 9. Grup 3 Deney 3 günlük grup, grasnülasyon dokusu içinde damar proliferasyonları ve devamında sağlam barsak mukozası görülmektedir (HEX100).

Resim 10. Grup 4 Deney 7 günlük grup, normal kolon mukozası ve geniş granülasyon dokusu izlenmektedir (HEX40).

1. GİRİŞ

Kolon kanserleri en sık rastlanan ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (World Health Organization 2009). Günümüzde kolorektal cerrahi operasyonları; kolorektal kanserler, iskemik kolit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, mekanik bağırsak tıkanıklığı, travma ve rekürren divertikülit başta olmak üzere birçok hastalıkta sıklıkla uygulanmaktadır (Kirchhoff ve ark., 2010). Tedavi yöntemleri arasında cerrahi girişim çok önemli yer tutmaktadır. Tümörlü bölgenin çıkarılarak kalan kısımların ucuca anastomozu sonrası operasyon bölgesinden sızıntı olması ve yara iyileşmesinin tam olmaması ölümlü sonuçlanabilecek istenmeyen durumların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Anastomoz kaçaklarının olası nedenleri arasında iskemi, cerrahi teknik, anastomoz hattında gerginlik olması, lokalize enfeksiyon ve anastomoz distalinde obstrüksiyon sayılabilir (Bieleck ve Gajda, 1999). Cerrahi teknikteki ilerlemelere rağmen halen kolorektal cerrahi sonrası %5-15 arasında komplikasyon görülmektedir (Soetersa 2002). Bu nedenle, anastomoz yarasının hızlı ve tam iyileşmesi çok önemlidir.

Yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyen moleküllerden birisi L- carnitine'dir (Gülçin 2006). L-carnitine 3-hydroxy-4-N-trimethylaminobutyric acid yapısında bir aminoasit olup, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine girişini kolaylaştırarak β -oksidasyon ve sonucunda enerji oluşumunu sağlamaktadır (Bell ve ark.,1992). L-carnitine'in dolaylı antioksidan etkiyle membran lipid çift tabakasını onardığı gösterilmiştir (Mayes 2000, Arduini 1992). Ayrıca, süperoksit ve hidrojen peroksitin doğrudan etkisiz hale getirilmesinde etkili olduğu öne sürülmüştür (Gülçin 2000). Litaretürde L-carnitine'nin bağışıklık sistemi baskılanmış sıçanlarda deri yara iyileşmesini artırdığı saptanmıştır (Akkuş ve ark., 2009). Bağışıklık sistemi baskılanmış olsa bile L-carnitine'in yara iyileşmesini olumlu etkilemesi güçlü bir etki mekanizmasına sahip olduğunu düşündürmektedir. L-carnitine ile olumlu sonuçlar elde edilmesinin nedeni antioksidan aktivite olabilir. Yara iyileşmesinde antioksidan aktivitenin önemli olduğunu ileri süren başka çalışmalar da vardır (Choi ve ark., 2009). Benzer şekilde, kolon cerrahisi sonrasında da cerrahi yara iyileşmesinde antioksidan etkinin önemli olabileceği gösterilmiştir (Çakmak ve ark.,

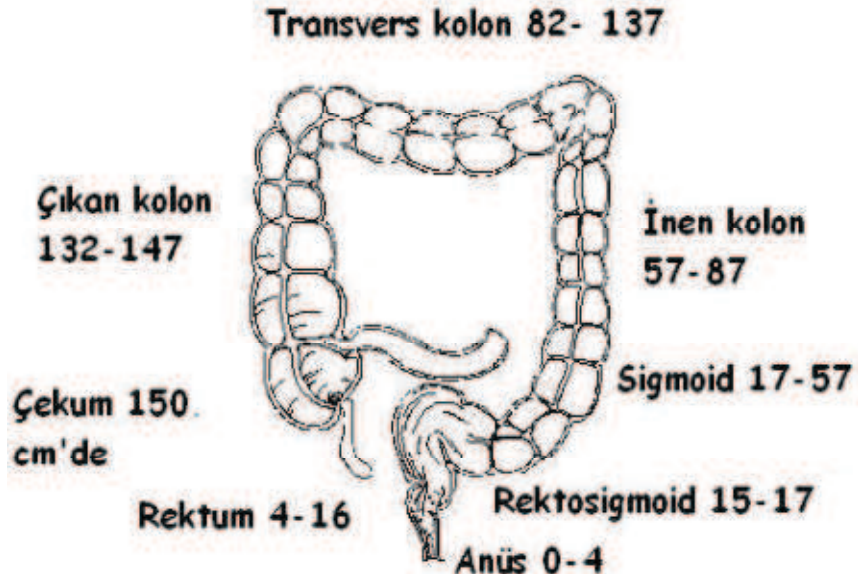
2009). Antioksidan aktivitenin yara iyileşmesine olan olumlu etkileri ve L-carnitine'in antioksidan etkiye sahip olması birlikte düşünüldüğünde, L-carnitine'in barsak anastomozu sonrasında yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyebileceği ve operasyon sonrası sızıntı sebebiyle istenmeyen olumsuz etkilerin ortaya çıkmasını engelleyebileceği akla gelmektedir.

Bu nedenle L-carnitine'in kolon anastomozu sonrasındaki yara iyileşmesini nasıl etkilediğini araştırdık. Bu amaçla kolon anastomozu yapılan sıçanlara anastomoz yapılan günden başlayarak intraperitoneal L-carnitine uyguladık. Yapılan uygulamanın erken dönem (anastomoz sonrası 3. gün) ve geç dönem (anastomoz sonrası 7. gün) cerrahi yara iyileşmesine etkilerini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Kolon; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur. Yaklaşık 120-200 cm uzunluğunda olup ileoçekal valften anüse kadar uzanır (Şekil 1). Embriyolojik olarak çekum, çıkan kolon, transvers kolonun sağ yarısı endodermin orta bağırsak bölümünden gelişirken, transvers kolonun sol yarısı, inen kolon ve sigmoid kolon, rektum ve anüs endodermin son bağırsak bölümünden gelişmiştir. Klinik kullanım kolaylığı açısından ilk kısma sağ kolon son kısma sol kolon denilmektedir (Romolo 1996).



Şekil 1. Kolonoskopik olarak kolonun bölümleri

Kolon duvarının histolojik katları:

1. Tunica mucosa
2. Tunica submucosa
3. Tunica muscularis
 - a. Sirküler (içte)
 - b. Longitudinal (dışta)
4. Tunica seroza

Longitudinal kas tabakasındaki lifler birbirlerinden eşit uzaklıkta üç bölgede yoğunlaşarak kolonun tenyalarını meydana getirir. Tenyaların genişliği 5-6 mm olup, rektosigmoid köşede şerit özelliklerini yitirerek rektumun longitudinal kas liflerine karışırlar. Tenyaların boyu kolon boyundan daha kısa olduğu için kolon üzerinde cepleşmeler meydana gelir ki, bunlara da kolonun haustraları denmektedir. Kolon üzerinden karın boşluğuna doğru çıkıntı yapan peritonla kaplı yağ dokuları appendix epiploica adını alırlar (Romolo 1996).

2.1.1. Çekum

İleoçekal valfin hemen üstünden geçen yatay çizginin altında kalan kalın bağırsak segmenti, çekum adını alır. Uzunluğu 4-8 cm, çapı yaklaşık 7,5-8,5 cm olup kolonun en geniş kısmıdır. Çekumun iç yan ve arka yüzüne, ileoçekal valfin 2 cm altına appendiks açılır. Üzerinde appendiksin yapıştığı yerden tenya mezokolika, tenya libera, tenya omentalis adlarını alan üç tenya başlar (Romolo 1996).

2.1.2. Çıkan Kolon

Çekumdan başlar karaciğerin alt yüzüne kadar çıkar ve burada hepatik fleksurayı yapar. Uzunluğu 15-20 cm olup çapı çekumdan dardır. Ön ve yan tarafları peritonla kaplı, retroperitoneal yerleşimlidir. Çıkan kolonun arka komşulukları iliak kas, kuadratus lumborum kası transversus abdominus kasının başlangıcı, sağ böbrek fasyası, ilioinguinal ve iliohipogastrik sinirler olup, önde ise ince barsaklar, omentum majus ve karın duvarı ile temastadır (Menteş ve ark., 2004).

2.1.3. Transvers Kolon

Sağ kolon köşesinden başlayıp ve dalak önünde splenik fleksurayı oluşturarak aşağıya döner. Yaklaşık 50 cm uzunluğunda ve tüm yüzeylerde peritonla kaplıdır. Transvers kolon mezosu ile pankreas ön yüzüne ve sol böbrek kapsülüne asılır. Transvers mezokolon karın boşluğunu kolon üstü ve kolon altı olmak üzere iki anatomik bölüme ayırır. Transvers kolon, üstte karaciğer sağ ve sol lobları, safra kesesi ve safra yolları, mide, duodenum ile yakın komşuluktadır. Mide ile kolon arasında gastrokolik bağ bulunur. Transvers kolon ön üst yüzüne yapışan omentum majus, ince bağırsakların önünde aşağıya pelvise doğru uzanır (Romolo 1996).

2.1.4. İnen Kolon

Splenik fleksuradan başlayıp pelvis girişinde sigmoid kolona kadar uzanır. Ortalama 25-30 cm uzunluğundadır. İnen kolonun ön ve arka yüzü peritonla kaplı

olup retroperitoneal yerleşimlidir (Romolo 1996). İnen kolon arkada iliak kas, iliolumbar ligament, kuadratus lumborum kası, transversus abdominus kasının başlangıcı, sol böbrek fasyası, uyluğun lateral kutanöz siniri, ilioinguinal ve iliohipogastrik sinirlerle komşudur. Önde ise ince bağırsaklar, omentum majus ve karın duvarı ile temastadır (Skandalakis 1995).

2.1.5. Sigmoid Kolon

İnen kolonun devamıdır. Boyu çok değişken olmakla birlikte 40 cm'dir. Rektosigmoid köşeden sonra rektum olarak devam eder. Kolonun çapı sigmoid kolona doğru giderek azalır. Sigmoid kolonda çap 2,5 cm'e düşer ve burası kolonun en dar kısmıdır. Tüm yüzeyleri peritonla örtülüdür ve intraperitoneal yerleşimlidir. Pelviste bulunan üst ve alt kenarları sabitlemiş olup, orta kısmı serbesttir. Sigmoid kolon pelvis içinde yer alır. İç yanda ince bağırsaklarla, aşağıda mesaneyle, kadında uterusla komşuluktadır. Sigmoid kolonun arkasında sol internal iliak damarlar, üreter, piriform kas, sakral pleksus bulunur. Dış yanda sol eksternal iliak damarlar, obturator sinir, over ya da duktus deferens ve pelvis yan duvarı ile komşuluktadır (Romolo 1996).

2.1.6. Rektum

Rektum yaklaşık 12-15 cm uzunluğunda ve sigmoid kolon ile sakrum eğilimini takip eden anal kanal arasında uzanır. Rektumun üst 1/3 bölümü ön ve yan yüzlerinde peritonla örtülüdür. Orta 1/3 bölümünün yalnızca ön yüzü periton tarafından çevrilir ve alt 1/3 bölümü peritoneal izdüşümün altındadır. Rektumun proksimali, yaklaşık olarak sakral promontoriumun seviyesinde longitudinal bir kas tabakasını şekillendirmek üzere birleşen kolonun tenya kolileri düzeyi olarak tanımlanır. Rektum üç keskin kavis içerir. Proksimal ve distal kavisler sola doğru konveks, orta kavis ise sağa doğru konvekstir. Bu katlantılar lümen içinde sol üst (4-7 cm), sağ orta (8-10 cm) ve sol alt (10-12 cm) da bulunan Houston valflerine karşılık gelmektedir. Dördüncü sakral cisim seviyesinden başlayarak sakrumu örten ve sinirlerle damarların üzerinden geçen, rektumun arkasında uzanan Waldeyer fasyası yoğun bir rektosakral fasyadır. Ekstraperitoneal rektumun önünde erkekte rektovezikal septum ve kadında rektovajinal septum olarak bilinen Denonvillier fasyası bulunur (Romolo 1996).

2.1.7. Anal Kanal

Anal kanal pelvik diafram ile anal sınır arasında yaklaşık 4 cm uzunluğundadır. Anatomik anal kanal, anal sınırdan dentat sınıra kadar uzanır. Bununla birlikte pratikte cerrahi anal kanal ise anal sınırdan puborektalisin rektal tuşe ile palpe edilebilen sirküler alt sınırını oluşturan anorektal halkaya dek uzanan bir yapı olarak tanımlanır. Anorektal halka dentat sınırın 1,5-2 cm üzerindedir. Anal sınır, anodermal ve perianal deri arasındaki birleşme yeridir. Dentat sınır anal sınırın 1,5-2 cm üzerinde yerleşmiş gerçek bir mukokutanöz bileşkedir (Romolo 1996).

2.2. Artelyel Beslenme

2.2.1. Süperior Mezenterik Arter (SMA)

Sağ kolon arteryel beslenmesi SMA tarafından sağlanır. SMA, L1 seviyesinde aortun ön yüzünden çıkıp pankreasın arka yüzünden geçer ve pankreas alt sınırı ile duodenumun 3. kısmı arasında seyreder. A.ileocolica, A.colica dextra ve A.colica media, olmak üzere üç ana dalı mevcuttur. A.ileocolica çekumu ve terminal arter olan appendiküler dalı ile de appendiksi besler. A.colica dextra, hepatik fleksura ve çıkan kolonu besler. A.colica media transvers kolonu besler, yan dalları ile sağ ve sol kolik arterler arasında anastomozları vardır. Kolonu besleyen arterler, arkadlar oluşturur ve bunlardan vasa rektiler medial kolon duvarına geçerler. Vasa rektiler kısa dalı mezenterik yüzü, uzun dalı lateral ve antimezenterik kısmı besler ve bu bölgede anastomozlar yaparlar (Romolo 1996).

2.2.2. İnferior Mezenterik Arter (İMA)

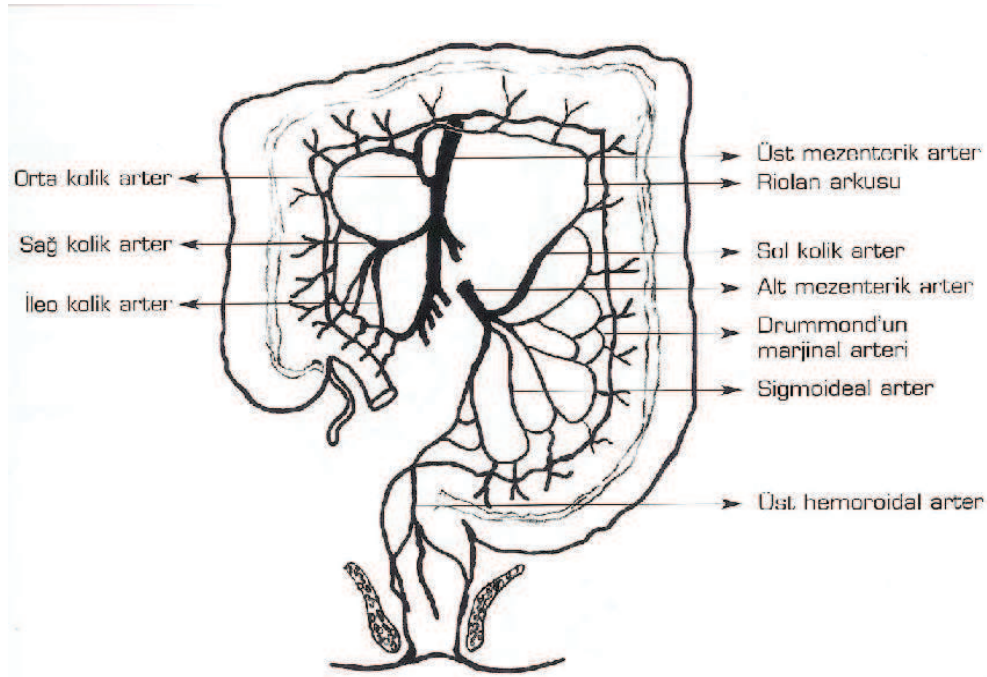
Sol kolonun arteryel beslenmesini sağlar. L3 hizasında, aortun ön yüzünden çıkar. A. colica sinistra, A. sigmoideae, A. rectalis süperior olmak üzere 3 adet ana dalı mevcuttur (Romolo 1996). A. colica sinistra İMA'nın ilk 3 cm lik kısmından çıkar, yukarı ve aşağı doğru iki dala ayrılır. Üstteki dalı transvers mezokolonda seyreder ve splenik fleksurada veya distal transvers kolon hizasında A. colica media ile anastomoz yapar. Aşağı uzanan dalı ise sigmoid mezokolon içinde seyreder, inen kolonu besler ve sigmoid arterle anastomoz yapar. A. sigmoidea ise tek başına veya dallara ayrılarak İMA'den çıkabilir. A. rectalis süperior İMA'in terminal dalıdır, S3 seviyesine uzanır ve rektosigmoid bölgeyi besler (Skandalakis 1995).

2.2.3. Drummond'un Marjinal Arteri

Kolonun mezenterik sınırını paralel olarak takip eden, barsak duvarından 1-8 cm mesafede kollaterallerden oluşur. İleokolik, sağ, orta ve sol kolik arterlerin yaptığı kemerler periferde birleşip, kolonun mezenterik sınırı boyunca uzanıp, kolona vasa rektalar verirler. Marjinal arter süperior rektal artere kadar uzanabilir (Romolo 1996). Riolan Kavsi; Arteryel kemerlerden oluşan, mezenterik köke yakın yerleşimli ve İMA sol kolik dalı ile SMA orta kolik dalı arasında bulunur (Romolo 1996).

2.2.4. Rektum ve Anal kanalın Arterleri

İMA'in terminal dalı süperior rektal arterdir. A.iliaca communis sinistra'yı çaprazladıktan sonra oluşur üst ve orta rektumu besler. Orta rektal arter, A.iliaca internadan çıkar, erkekte rektumun kas yapısı ve prostat bezini besler. Kadınlarda bazen olmayabilir, yerini uterin arter alır. Denonvillier fasyası boyunca geçer ve anorektal halka seviyesinde anorektal yüzden rektal duvara girerler. İnférieur rektal arter internal pudental arterden çıkar ve anal kanalın pektinat çizgi distalinde kalan kısmı beslerler (Romolo 1996). Median sakral arter aort çatallaşmasının hemen altında çıkıp ve periton arkasından alt lomber vertebraların, sakrumun ve koksiksin ön yüzünden aşağı doğru iner ve rektum arka duvarına birkaç küçük dal verir (Skandalakis 1995). Kolon sisteminin arteriyel beslenmesi Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Kolon sisteminin arteriyel beslenmesi (Menteş ve ark., 2004)

2.3. Venöz Drenaj

Sağ kolonun venöz dönüşü süperior mezenterik ven (SMV) yoluyla portal vene ulaşır. Sol kolonun venöz dönüşü ise inferior mezenterik ven (İMV) yoluyla splenik vene, oradan da portal vene olmaktadır. Çekum ve appendiks bölgesindeki venöz dönüş, ileokolik ven yoluyla SMV'e ulaşır. Çıkan kolon ve hepatik fleksuradaki venöz dönüş, V. colica dextra yoluyla, transvers kolon venöz dönüşü ise middle kolik ven yoluyla SMV'e doğrudur. Splenik fleksuradaki venöz dönüş, hem V. colica media ile hem de V. colica sinistra yoluyla olmaktadır. İnen kolon venöz dönüşü, V. colica sinistra yoluyla, sigmoid kolon venöz dönüşü ise V. sigmoideae yoluyla İMV'e doğrudur. İMV, inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektumu drene eder. Treitz ligamanının solunda retroperitoneal yerleşimde gider, pankreasın arkasında splenik venle birleşir (Romolo 1996).

2.4. Lenfatik Drenaj

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

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

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

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

Mezenter kökü (Principal) lenf bezleri : Süperior ve inferior mezenterik arter kökü etrafındaki ve aortik düğümler ile sol lomber düğümleri içerir. Rektum ve anal kanal lenf yolları, biri pektinat çizginin üstünde, diğeri de altında olmak üzere iki duvar dışı pleksus oluşturur. Üst pleksus, arka rektum düğümlerinden süperior rektal arter boyunca bir düğüm zincirine ve İMA boyunca aortik ganglionlara drene olur. Orta ve inferior rektal arteri takip eden lenf ganglionları ise hipogastrik ganglionlara ve pelvis yan duvarlarında iliaka interna lenf ganglionlarına drene olur. Rektum alt, anal kanal ve perineal derinin lenfatik drenajı her iki taraf inguinal lenf bezleri ve A. iliaka interna etrafındaki lenf bezlerine doğru olmaktadır (Skandalakis 1995).

2.5. Sinirsel Yapı

Sempatik sinirler peristaltizmi inhibe ederken, parasempatikler ise stimüle eder. Sağ kolona giden sempatik lifler altıncı torasik segmentten kaynaklanıp süperior mezenterik pleksusa geçerler. Sağ kolonun parasempatikleri sağ vagustan gelir. Sol kolonun ve rektumun sempatik innervasyonu preaortik pleksuslara katılır ve aorta çatallaşmasının aşağısında inferior mezenterik pleksus adını alır (Romolo1996). Sol kolonun parasempatikleri rektumun her iki yanında ‘nervi erigentesleri’ oluşturmak üzere sakral sinirlerden (S2,S3,S4) gelir. Sakral parasempatiklerin uzantıları splenik fleksura bölgesine hipogastrik pleksuslar yoluyla çıkar (Skandalakis 1995).

2.6. Histoloji

2.6.1 Tunika Mukoza

Mukoza yüzey epitelyumu, kripta, lamina propria ve lamina muskularis mukozadan oluşur. Barsağın bu bölümünde villus yoktur. Yüzey epiteli basit kolumnar veya küboidal epitelden oluşur. İntestinal bezler uzundur çok sayıda goblet ve emici (absorbif) hücre, az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler mevcuttur (Rosia 1996).

Lamina propria; fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücrelerin gevşek bir kolleksiyonunu içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3’lük bölümünde sınırlıdır. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler, lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiyositlerdir (Rosia 1996).

Muskularis mukoza ince bir kas tabakasıdır. Mukozayı daha derin submukozadan ayırmaktadır (Rosia 1996).

2.6.2. Tunika Submukoza

Lamina proprianın hücresel içeriği submukozal stromada da yer alır. İki nöral pleksus submukozal bölgede yer alır. Bunlar; Meissner submukozal pleksus ve derin submukozal pleksustur. Submukoza arteriolleri, venülleri ve lenfatikleri içerir (Rosia 1996).

2.6.3. Tunika Muskularis

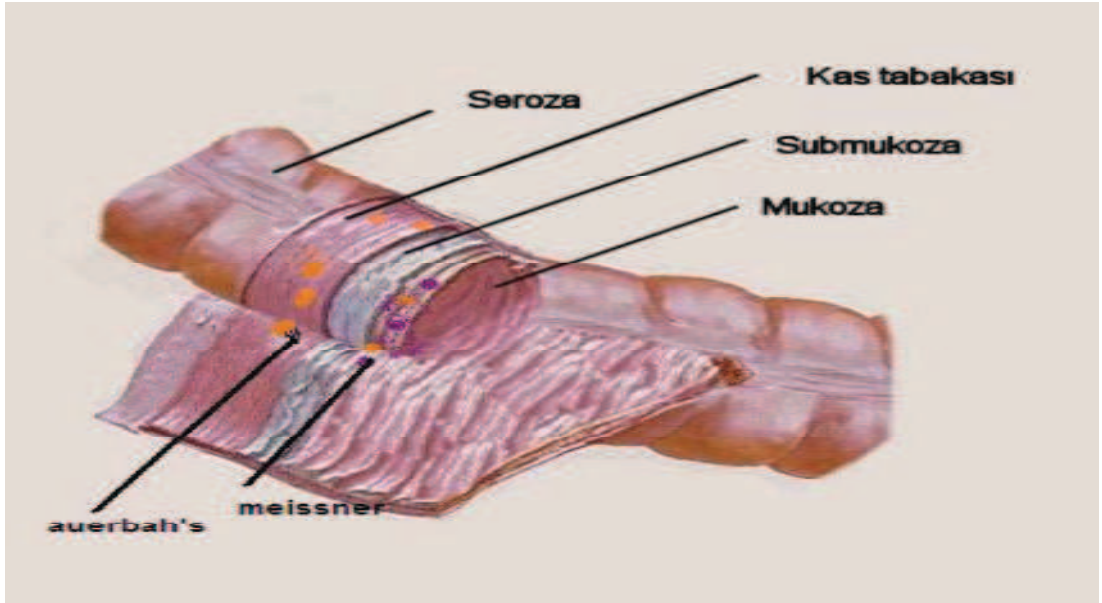
İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu iki kas tabakası arasında yer alır. Dış longitudinal tabaka lifleri tenya coli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır (Rosia 1996).

2.6.4. Tunika Seroza

Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar. Çıkan kolon, inen kolon ve rektumun bir bölümü ile anal kanal peritonun arkasında kalır (Rosia 1996).

2.7. Kolonun Fizyolojisi

Kolon, sindirim artıklarının deposu ve iletim kanalı olmasından daha fazla bir işleve sahiptir. Bu organ suyu ve kloru emer; potasyum, bikarbonat mukus salgılar ki bu belli karbonhidratların, proteinlerin sindirimi için ve K vitamininin bakteriyel üretimini sağlayan ortamın oluşturulması için gereklidir (Noory ve Abbaszadeh 2003). Günde yaklaşık 1500 ml kadar kimus ileoçekal valvden kalın barsağa geçer. Bu kimustaki su ve elektrolitlerin çoğu kolonda absorbe olur, genellikle 100 mm'den daha az sıvı feçesle atılır. Ayrıca iyonların hemen hepsi absorbe olduğu için, 1 günde yaklaşık 1 mEq'dan az NaCl iyonu feçesle kaybedilir. Kalın barsaktaki absorpsiyonun büyük kısmı kolonun proksimal yarısında gerçekleşir ve bu bölüme absorpsiyon yapan kolon bölümü adı verilir. Oysa distal kolonun başlıca fonksiyonu depolama ile ilgilidir ve bu nedenle kolonun bu bölümüne depo kolonu da denmektedir.



Şekil 3. Kolon Duvarının Histolojik Katları

2.8. Anastomoz Tarihçesi

Başarılı barsak anastomoz cerrahisi 19. yüzyıl başlarında başlamıştır. Daha önceleri, anastomoz bildirilmekle birlikte başarı oranı günümüzdekiyle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bağırsak dikiş teknikleri ve iyileşme prensipleri tam bilinmemektedir. Zamanla cerrahide büyük iğne ve kalın iplikle el anastomozlarının yanı sıra mekanik dikiş teknikleri de kullanılmaya başlanmıştır. Mekanik dikiş yöntemleri “Murphy’s Button” adı verilen teknik ile 19. yüzyılın başlarında gözle görülür bir gelişme göstermiştir (Steichen ve Ravitch 1984). Ancak bu sıralarda el anastomozunun üstünlüğü kabul edildiğinden bu yöntemle ilgili çeşitli dikiş teknikleri geliştirilmeye çalışılmıştır: Travers 1812, Lembert 1826, Halsted, Diffenbach 1926, Leonard 1943 (Goligher ve ark., 1970). Travers, dışa dönük (exerting), Lembert ise içe dönük (invertig) dikiş tekniklerini göstermiştir. Halsted, anastomozun güvenli olması için dikişin submukozadan geçmesi gerektiğini savunmuştur.

Günümüzde rezeksiyondan sonra bağırsak devamlılığı, el ile ya da stapler (zımba) aletleri kullanılarak uç-uca, uç-yan ya da yan-yana olarak yapılmaktadır. El ile anastomozlarda teknik ve kullanılacak dikiş materyalleri cerraha göre değişmektedir ancak dokuları içe döndüren (invertig) dikiş tekniğinin kullanılması önemlidir. Kolon cerrahisinde stapler (zımba) kullanımının, standart cerrahi girişimler kadar güvenli olduğu, hatta bazı koşullarda cerraha avantaj bile sağladığı da görülmüştür (Corman 2005).

2.9. Anastomoz Kaçakları

2.9.1. Nedenleri

Kolon ameliyatlarında en çok karşılaşılan komplikasyon anastomoz kaçağıdır. Anastomozun iyileşmesini engelleyen pek çok etken belirtilmiştir. Bunlar sistemik etkenler ve lokal etkenler olmak üzere iki başlık altında incelemektedir (Romeo ve Basilie 1986).

2.9.1.1. Sistemik Etkenler

İleri yaş, beslenme bozukluğu, elektrolit dengesizliği, anemi, hipovolemi, hipoproteinemi gibi yara iyileşmesine engel olan etkenler mevcuttur. Özellikle acil girişimlerde peritonit, sepsis gibi genel durumu bozan patolojiler bu etkenlere ilave olur ve komplikasyon oranı artar (Romeo ve Basilie 1986, Saner 1976).

2.9.1.2. Lokal Etkenler

Bu etkenler doğrudan bağırsak ile ilgilidir. Kolonun kollateral dolaşımı büyük arterler seviyesindedir. Bu yüzden büyük arterlerden birinde kan akımının yeterli olmaması kolaylıkla beslenme bozukluğuna neden olur (Romeo ve Basilie 1986). Kolonun içeriğinin septik olması da önemli rol oynar. Özellikle kolon temizliğinin iyi yapılmamış olduğu olgularda kontaminasyon çok kolay olmaktadır (Saner 1976). Anastomoz hattının beslenmesi, anastomoz hattındaki gerilim, anastomoz hattında hematoma, dikiş materyalleri, cerrahi teknik, bağırsağın hazırlanma şekli ve bağırsaktaki primer patoloji anastomoz iyileşmesini etkileyen diğer lokal etkenlerdir (Ascheri ve Scherer 1987, Van der ve ark. 2005). Tüm bu etkenlerin içinde en önemlisi cerrahi tekniktir. Kullanılan teknik bağırsak uçlarının tam adaptasyonunu sağlamalı, dikiş hattında gerilim ve beslenme bozukluğuna neden olmamalıdır (Waclawiczek ve Boeckl, 1986).

2.9.2. Kolon Anastomoz Kaçakları

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

Anastomoz defekti küçükse perianastomotik infeksiyon sınırlı kaldığından hastada ateş, lökositoz, karın ağrısı ve bulantı şeklinde klinik tablo ortaya çıkar. Tanı için suda eriyen opak madde rektal yoldan verilerek tomografi eşliğinde kaçak saptanır. Bu tür hastalarda cerrahi işleme gerek kalmadan antibiyotik ve destek tedavisi ile bir hafta içinde düzelme sağlanır (Tassiopoulos ve ark., 1996).

Sağ, sol ve transvers kolon anastomozlarından olan kaçaklar aspirasyon, lavaj, drenaj ve kolon segmentinin karın dışına alınması ile tedavi edilir. Aşağı anterior rezeksiyondan sonra oluşan büyük kaçaklarda ise anastomozla en yakın yerden proksimal saptırıcı kolostomi yapılır. Anastomozun tam kat ayrıldığı durumlarda aynı şekilde drenaj ve sonrasında Hartmann prosedürü ile tedavi uygulanır (Tassiopoulos ve ark., 1996). Anastomoz kaçağından septik içeriğin sızması ve yapılan ilave operasyonlar mortaliteyi önemli oranda arttırmaktadır.

2.10. Yara İyileşmesi

Yara, hücrel ve anatomik devamlılığın bozulması olarak tanımlanabilir. Yara iyileşmesi, travma ile başlayan düzenli, sıralı hücrel ve biyokimyasal olayların yeni

doku oluşumu ile sonuçlanmasındır (Henry ve Garner 2003, Marks ve ark. 1993). Bu olay birbirini takip eden ve iç içe geçmiş 3 evrede incelenir (Broughton ve ark., 2006).

1. İnflamasyon (0-6 gün)
2. Proliferasyon (3-14 gün)
3. Remodeling (14-300 gün)

1. İnflamasyon

İnflamasyon fazı, yara iyileşmesi sürecinin ilk aşamasıdır. Fibroblastların görülmeye başladığı 3. güne kadar olan evredir.

Yara bölgesinde lokal olarak bulunan trombin ve açığa çıkan fibriler ile trombositler aktive olur. Trombositlerin aktivasyonunu adezyon ve agregasyon izler. Kollajende bulunan prolin ve hidroksprolin aminoasitleri trombosit aktivasyonunun başlangıcında önemli faktörler olarak görev alır (Marks ve ark., 1993). Aktive trombositler granüllerinde bulunan birçok mediatörü serbestleştirir. Bunlar; adozin difosfat (ADP), von Willebrand faktör, tromboksan A2, serotonin, fibrinojen, fibronektin ve trombospondindir. Bu mediatörlerce aktive olan kompleman ve kinin yolları sonucunda birçok vazoaaktif ve kemotaktik faktör açığa çıkar. Bu olaylar trombosit tıkaçı ve pıhtı oluşumu ile sonlanır (Marks ve ark., 1993). Pıhtının içerdiği kollajen, trombosit, trombin ve fibronektin birçok büyüme faktörü ve sitokinin salınımına neden olur (Tablo1) (Broughton ve ark. 2006, Pohlman ve ark. 1986).

Hasarlanan kan damarlarından çıkan plazma ve diğer kan elemanları intrinsik ve ekstrinsik yollar aracılığıyla trombin oluşumunu ve pıhtılaşmayı başlatır (Broughton ve ark., 2006). Lokal damar cevabı ilk olarak tromboksan ve prostaglandin 2- α 'nın da etkisi ile vazokonstrüksiyondur. Daha sonra diğer prostaglandinlerin etkisi ile vazodilatasyon cevabı oluşur (Broughton ve ark. 2006, Pohlman ve ark. 1986).

İnflamasyon sırasında kemotaktik faktörlerin etkisi ile nötrofiller yaralanma bölgesine ilk ulaşan hücrelerdir. İnflamasyonun neden olduğu artmış damar geçirgenliği komplemanlar, IL-1, TNF- α , TNF- β gibi kemotaktik maddeler nötrofil kemotaksisini uyarır (Bevilacqua ve ark. 2003, Lawrence ve Diegelmann 1994). Nötrofiller yaralanmayı takiben 6 saat içinde yaralanma bölgesinde görülürler ve maksimum seviyeye 1-2. günlerde ulaşırlar (Marks ve ark., 1993). Nötrofillerin asıl görevi; ölü dokuların temizlenmesi ve infeksiyonun önlenmesidir. Ayrıca elastaz ve kollejenaz salgılayarak hücrel elemanların damar duvarından geçmesini

kolaylaştırır. Nötrofillerden sonra yara yerine gelen lenfositler salgıladıkları lenfokinlerle fibroblast göçünü uyarırlar. Daha sonra monositler ve makrofajlar yara yerine göç ederler ve baskın hücre haline gelirler (48-72 saat). Makrofajlar yara iyileşmesinde fagositoz amaçlı ve antimikrobiyal faktör olarak görev yaparken ayrıca anjiogenetik faktörlerin ve büyüme faktörlerinin ana kaynağını oluştururlar (Broughton 2006).

2. Proliferasyon Fazı

Epitelizasyon, anjiogenez, granülizasyon ve kollajen birikimi proliferasyon fazının ana basamaklarıdır. Yara onarımından önce epitelizasyon olur. Eğer bazal membran sağlamısa epitelizasyon normal şartlarda olduğu gibi yukarı doğru olur. Epitelyal progenitör hücreler epidermisi 2-3 gün içerisinde yeniden oluştururlar. Ancak bazal membran hasarlanmış ise yara dudaklarındaki epitel hücreleri proliferasyon olarak ve çıkıntılar oluşturarak biraraya gelmeye ve koruyucu bir bariyer oluşturmaya çalışırlar (Bevilacqua ve ark. 2003, Lawrence ve Diegelmann 1994). TNF- α tarafından stimüle edilen anjiogenezle birlikte epitelyal hücre göçü ve yeni kapiller oluşumu gözlenir. Granülasyon fazı ve kollajen oluşumu için bu kapillerlerden gelen besin maddeleri çok önemlidir. Epitelyal hücre artışı, doku kaybı olan yaralarda sıvı kaybını engeller ve enfeksiyona karşı direnç sağlar. Aktive trombositler ve makrofajlardan salınan TGF- α ve epidermal büyüme faktörü(EGF) epitelyal proliferasyon ve kemotaksis için önemli uyaranlardır (Lawrence ve Diegelmann 1994, Grotendorst ve ark. 1989).

Granülasyon aşamasında ise fibroblastlar yara kenarlarına göç ederler ve çoğalarak kollajen sentezlemeye başlarlar. Trombositler ve makrofajlardan sentezlenen trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve EGF fibroblastlar için ana uyaranlardır. Yara kenarlarında bulunan fibroblastlar kollajen sentezlemeleri dışında miyofibroblastlara dönüşerek yara kontraksiyonuna da katkıda bulunurlar (Regan ve ark. 1991, Desmouliere ve ark. 1993). Cerrahiden sonraki ilk 24 saat içinde anastomoz kenarında görülen fibroblastlar, 3.-5. günde en fazla düzeye ulaşırlar (Christensen ve ark., 1995).

3. Remodeling Fazı (Maturasyon Fazı)

Klinik olarak en önemli evreler proliferasyonun ve maturasyonun gerçekleştiği evrelerdir. Bu evrenin en önemli özelliği kollajen birikimi ve organizasyonudur.

Kollajen birikimi yaralanmadan itibaren 4-5. haftaya kadar devam eder. Kollajen birikimindeki artış sadece fibroblast sayısındaki artışla değil aynı zamanda hücre başına düşen kollajen üretimi artışıyla da ilişkilidir. Kollajen birikimi yaralanmadan 2-3 hafta sonra en yüksek düzeylere ulaşır. Bütün bu süreçler sırasında kollajen yapımı ve yıkımı dengeli bir biçimde devam eder (Diegelmann 2003, Madden 1970).

Gerilme kuvveti kollajen fibrillerinin organize olması ve aralarındaki çapraz bağların sayısının artmasıyla yükselir. Kollajenin gerilim gücü yaralanmadan 3 hafta sonra %30'una ve 3 ay sonra da %80'ine ulaşır. Ancak gerilim gücü yaralanmadan önceki gücün %80'inden fazlasına ulaşamaz (Sabiston 1997).

Yara iyileşmesinde bütün bu evrelerle beraber yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve bağ dokusu birikimi olur. Böylelikle yara iyileşmesi tamamlanmış olur (Pohlman ve ark., 1986).

Kollajen vücuttaki tüm canlı dokuların yapı proteini. Temel olarak 3 aminoasitten (glisin, prolin, lizin) oluşur. Prolin, prolin hidroksilaz enzimi ile hidroksiprolin'e dönüşür. Bu reaksiyonda, demir (Fe^{++}), moleküler oksijen, alfa ketoglutarat ve C vitamini rol alır. Kollajen fibrilleri arasındaki çapraz bağlar dokunun sağlamlığında önemlidir. Yarada, en sık Tip 1 kollajen bulunur ve yıkımı kollajenaz enzimi aracılığıyla olur (Sayek 2004).

2.11. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.11.1. Lokal Faktörler

- Ateroskleroza sekonder periferik arterlerde tıkalıcı hastalık
- Vaskülit-Venöz yetmezlik
- Uzun süreli basınç
- Doku fibrozis
- Yabancı cisim

2.11.2. Sistemik Faktörler

- Beslenme
- Yaş
- İlaçlar (kemoterapötikler, glukokortikoidler...)
- İskemi
- Sigara
- Radyasyon

- Ödem
- Diabet
- İmmun yetmezlik
- Şok - Sepsis – Asidoz
- Renal yetmezlik, Üremi
- Karaciğer hastalığı ve/veya yetmezliği

Tablo 1. Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Sitokinler (Broughton ve ark., 2006)

Sitokinler	Salgıladığı Hücre	Fonksiyonu
EGF	Trombositler, Makrofajlar	Fibroblastlar için mitojenik
FGF	Makrofajlar, T Lenfositler, Endotelyal hücreler	Anjiogenetik, fibroblastlar için kemotaktik ve mitojenik
IFN'lar (α , β ve γ)	Lenfositler, Fibroblastlar	Makrofaj aktivasyonu, fibroblast proliferasyonunun inhibisyonu
IL'ler (1,2,6 ve 8)	Makrofajlar, Lenfositler ve Mast Hücreleri	IL-1: ateş oluşumu, ACTH salınım indüksiyonu, TNF- α ve IFN- γ salınımı, granüosit ve endotelyal hücre aktivasyonu, hematopoetik etki IL-2: Makrofaj, doğal öldürücü hücre ve T hücre aktivasyonu, aktive B ve T hücre proliferasyon stimülasyonu, ateş indüksiyonu IL-6: Ateş indüksiyonu ve karaciğerden akut faz reaktanlarının salınmasının uyarılması IL-8: Nötrofillerin kemotaksis, yapışma ve granül salınımı fonksiyonlarını artırma
PDGF	Trombositler, Makrofajlar, Endotelyal Hücreler	Kemotaktik etki, fibroblastlar için mitojenik etki, anjiogenez stimülasyonu, yara kontraksiyonu artışı
TGF- α	Makrofajlar, T lenfositler	Fibroblastlar için mitojenik
TGF- β	Trombositler, T lenfositler, makrofajlar, endotelyal hücreler	Kemotaktik etki, anjiogenez ve fibroplazi stimülasyonu
Tromboksan A2	Hasarlı doku	Potent vazokonstrüktör etki
TNF	Makrofajlar, Mast Hücreleri, T Lenfositler	Makrofaj aktivasyonu, fibroblastlar için mitojenik etki, anjiogenez stimülasyonu

EGF: Epidermal büyüme faktörü, FGF: Fibroblast büyüme faktörü, IFN: İnterferon, IL: İnterlökin, PDGF: Trombosit kökenli büyüme faktörü, TGF: Transforme edici büyüme faktörü, TNF: Tümör nekrozis faktör

2.12. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi

Gastrointestinal sistem ameliyatları cerrahi ameliyatlar arasında en sık yapılanlardır. Gastrointestinal sistemde anastomoz iyileşmesi temel yara iyileşme prensiplerine uygun olmakla beraber bazı farklılıklar mevcuttur. Sağlam gastrointestinal sistemde gerilim gücünü sağlayan ana tabaka submukozadır. Gastrointestinal sistemdeki kollajenin büyük bir kısmı bu tabakadadır. Aynı şekilde anastomoz yapılmış bağırsakta sütürleri tutan tabaka da submukozadır (Thornton ve Barbul 1997, Graham ve ark. 1987, Kılıçoğlu ve ark. 2005). Normal yara iyileşmesinden farklı olarak gastrointestinal sistemde düz kas hücreleri de fibroblastlarla beraber kollajen sentezine katkı da bulunur (Graham ve ark., 1987). Gastrointestinal sistemde anastomoz iyileşmesi 3 evrede incelenebilmektedir (Thornton ve Barbul, 1997).

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

Evre 2: 3-14 gün, proliferasyon ve onarım evresi

Evre 3: 10-180 gün, remodeling ve matürasyon evresi

İlk olarak anastomoz dudaklarında vazokonstriksiyon gelişir. Ardından vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı görülür. Yaralanmadan 3 saat sonra bölgeye nötrofiller gelir ve 12-24 saat içerisinde maksimum düzeye ulaşırlar. Ardından makrofajlar ve fibroblastlar yara yerine ulaşır. Makrofajlardan salınan sitokinler fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde kollajen sentezini ve neovaskülarizasyonu uyarır. Üç-dört gün süren bu evrede inflamasyon ve ödem gözlenir. Kollajen sentezinin başlamasıyla proliferasyon evresine geçilir (Thornton ve Barbul 1997, Koruda ve Rolandelli 1990, Brasken 1991). Postoperatif 4. günden başlayarak anastomozda kollajen miktarı artar ve anastomoz kuvveti artmaya başlar (Mast 1997). Submukozada sentezlenen kollajen ile yara dudakları arasında köprüler ve çapraz bağlar oluşmaya başlar. İnflamasyon evresinde anastomozu birarada tutan sütürlerin bu dönemde artık bir önemi kalmaz (7.-14. günler) (Brasken 1991). Remodeling döneminde de granülasyon dokusu azalır ve yerini düzenli hücre gruplarına, düz kas hücrelerine ve normal dokuya bırakır. Bu evre 10-180 gün arası sürebilir. Anastomoz bütünlüğü, kollajen sentez ve yıkımı arasındaki hassas dengeye dayanır (Brasken 1991). Anastomoz iyileşme süreci çok sayıda lokal ve sistemik faktörden etkilenir (Tablo 2) (Thornton ve Barbul 1997, Koruda ve Rolandelli 1990).

Tablo 2. Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Yeterli kan akımı• Cerrahi teknik ve dikiş materyali• Sağlıklı doku uçları• Anastomozda gerginlik olmaması• Enfeksiyon• Yabancı cisim• Mekanik barsak temizliği• Antibiyotik kullanımı• Hematom• Mekanik travma• Dren• Radyasyon hasarı• Denervasyon• Doku tipi	<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Hormonal faktörler• Hipovolemi ve anemi• Şok, sepsis, asidoz• Malign hastalıklar• Malnutrisyon• Vitamin ve mineral eksikliği• İmmün yetmezlik• Kan tranfüzyonları• Hipoksi• İlaç tedavisi (Kortikosteroidler)• Diyabet• Alkolizm• Obesite• Karaciğer hastalığı, yetmezlik• Enfeksiyon

2.13. Anastomoz İyileşmesini Değerlendirme Yöntemleri

Anastomoz iyileşmesinin değerlendirilmesinde mekanik, biyokimyasal ve histolojik yöntemler kullanılır.

2.13.1. Mekanik Değerlendirme Yöntemleri

2.13.1.1. Patlama Basıncı

En çok kullanılan parametre anastomoz patlama basıncıdır. Artan lümen içi basınca karşı barsak duvarı direncinin ölçülmesidir. Lümen içine verilen gaz veya sıvı ile barsak şişirilirken anastomozdan sızıntının olduğu anda manometreden ölçülen değer patlama basıncı olarak kaydedilir. Anastomoz sonrası 2-3. günlerde en düşük değerde iken hızla artarak yedinci günde ameliyat öncesi düzeye çıkar ve patlama bu andan itibaren anastomoz hattı dışında bir barsak ansından olur. Bu nedenle iyileşmenin erken döneminin değerlendirilmesi için uygundur (Yarımkaya 2000).

2.13.1.2. Kopma Direnci

Anastomoz hattını içeren barsak ansının uzun eksenine paralel kesilerek, standart genişlik ve uzunlukta hazırlanan bir şeridin iki ucuna karşı yönlerde kuvvet

uygulanırken kopmayı sağlayan kuvvetin ölçümüdür. İkinci haftaya kadar olan değerlendirmelerde uygun bir parametredir (Kahya 2001).

2.13.2. Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri

Anastomoz iyileşmesinin biyokimyasal parametresi kollajen miktarı tayinidir ve doku kollajen miktarı bir aminoasit olan hidroksiprolin düzeyinin ölçümü ile saptanır (Thornton ve Barbul 1997). Submukozal dokuda bulunan kollajen barsak duvarının devamlılığını ve mekanik kuvvetini oluşturur. Barsak anastomozlarında kollajen yapımı 12. saatte başlar ve yapım ve yıkım dengeli bir şekilde devam eder. Ölçülen hidroksiprolin değerlerinin düşük oluşu kötü yara iyileşmesinin bir göstergesidir.

2.13.3. Histolojik Değerlendirme Yöntemleri

Anastomoz bölgesindeki inflamatuvar hücrelerinin tipleri ve miktarları, nekrozun ve neovaskülarizasyonun derecesi ve kollajen lif yoğunlukları semikantitatif olarak belirlenerek ve çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Nekrozun ve inflamasyonun fazla olması daha zayıf iyileşme olarak değerlendirilir (Gantwerker ve Hom 2011, Hesp ve ark., 1985).

2.13.4. Diğer Değerlendirme Yöntemleri

Bunlar sintigrafik olarak fibroblast aktivitesinin incelenmesi, doppler ultrasonografi, mikroanjiyografi ve lokal ısı ölçümleri gibi nadir kullanılan yöntemlerdir (Yarımkaya 2000).

2.14. L-carnitine

L-carnitine 3-hydroxy-4-N-trimethylaminobutyric acid yapısında bir aminoasit olup, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine girişini kolaylaştırarak β -oksidasyon ve sonucunda enerji oluşumunu sağlamaktadır (Bell ve ark., 1992). L-carnitine uzun zincirli yağ asitleri için gerekli olan ve suda eriyebilen bir moleküldür (Borum 1983). Son ürün olarak lizin ve metionin aminoasitlerinden sentezlenir.

Hidrofilik yapıda ve düşük molekül ağırlığına sahip olup, ilk olarak 1905 yılında Gulewitsch ve Krimberg adlı Rus asıllı araştırmacılar tarafından kas dokudan izole edilerek "carnis" teriminden hareketle karnitin adı verilmiştir.

Organizma içerisinde alfa tokoferol, askorbik asit ve L-carnitine güçlü antioksidan özellikteki bileşiklerdir ve özellikle lipid peroksidasyonunu belirgin şekilde inhibe etmektedirler. Potansiyel antioksidan özelliklerinden dolayı bu

yapıların oksidatif strese bağlı kronik hastalıkların önlenmesinde faydalı olduğu bilinmektedir (Balercia ve ark., 2005).

L-carnitine'in, kalp kasında lipit esterlerinin birikimi ve lipit peroksidasyon ürünü malonyl dialdehid (MDA) yapımını önleyerek ATP sentezini artırdığı düşünölmektedir (Rodrigues ve ark., 1988).

L-carnitine, antioksidan kapasiteyi artırarak doku bozulmasını azaltabilir. Gençlere oranla yaşlı sıçanlarda lipit peroksidasyonun artması ve antioksidan etkiye sahip olan SOD, glutatyon ve katalaz, C ve E vitaminlerinin azalması ve carnitine ilaveleri ile artış gösterebilmeleri bu görüşü desteklemektedir (Gölçin 2006, Schnackenberg ve Wilcox 2001).

L-carnitine'in dolaylı antioksidan etkiyle membran lipit çift tabakasını onardığı gösterilmiştir (Mayes 2000, Arduini 1992). Ayrıca, süperoksit ve hidrojen peroksitin doğrudan etkisiz hale getirilmesinde etkili olduğu öne sürölür (Gölçin 2006).

L-carnitine'in enerji metabolizmasındaki önemli görevi ve sağladığı faydalardan dolayı, insan sağlığı çalışmalarında ve hekimlikte son yıllarda yaygın olarak kullanılan alternatif bir tedavi ajanıdır. L-carnitine en çok; yaşlanmayı geciktirme (Costell ve ark., 1989), hafızanın (özellikle Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklardan korunmada) geliştirilmesi (Hagen ve ark. 2002, Pettegrew ve ark. 1995), kalp krizi ve diğer kalp rahatsızlıkların önlenmesinde koruyucu olarak (Lopaschuk 2002), perifer damar hastalıklarının (Brevetti ve ark., 1999) ve kronik böbrek yetmezliğinin (Vesela ve ark., 2001), sinirsel rahatsızlıklar ve depresyonun (Garzya ve ark., 1990) tedavilerinde, dengeli beslenme, diyet, obezite çalışmaları ve diyabet tedavisi (Malone ve ark., 1999), sperm olgunluğu ve hareketliliğini geliştirme (Moradi ve ark., 2010) ile sporcu sağlığı ile ilgili konularda (Wachter ve ark., 2002) fonksiyonel ve tedaviye destek preparatları amacı ile kullanım alanı bulmaktadır.



Resim 1. Carnitine

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Deney Ortamı

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik kurul yönergelerine uygun görölerek onaylandı (Etik Kurur Karar No: 2013/ 09-10).

Çalışmada 40 adet, 6- 8 haftalık Wistar-Albino soyuna ait dişi sıçan kullanıldı. Tamamen rastlantısal olarak seçilen her biri 10'ar adet hayvan içeren 4 grup oluşturuldu. Deney sürecinde hayvanlar 21±3° C oda ısısında, nem oranı %60 olan ve 12 saatlik gece-gündüz döngüsüne sahip laboratuvarında takip edildi. Deney hayvanlarının beslenmesi için standart yem ve musluk suyu kullanıldı.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Sıçanlar her bir grupta 10 sıçan olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Grupların oluşturulması esnasında sıçanlar rastgele seçildi.

1. Grup: Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 3 gün boyunca intraperitoneal serum fizyolojik injeksiyonu yapıldı ve 3 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı (Kontrol 3 günlük).

2. Grup: Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 7 gün boyunca intraperitoneal serum fizyolojik injeksiyonu yapıldı ve 7 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı (Kontrol 7 günlük).

3. Grup: Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 3 gün boyunca 100 mg/kg intraperitoneal L-carnitine injeksiyonu yapıldı ve 3 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı (L-carnitine 100 mg/kg 3 günlük).

4. Grup: Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 7 gün boyunca 100 mg/kg intraperitoneal L-carnitine injeksiyonu yapıldı ve 7 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı (L-carnitine 100 mg/kg 7 günlük).

3.3. Cerrahi İşlem

Çalışmada kullanılan hayvanların 12 saat açlığı takiben, Xylazine (5 mg/kg- Rompun ®) ve Ketamine (50 mg/kg- Ketalar®) karışımı ciltaltı injeksiyonla uygulanarak anestezileri sağlandı.

Anestezi altındaki hayvanlar deney masasına karın bölgesi yukarıda kalacak şekilde ön ve arka ayaklarından tespit edilerek yatırıldı. Hayvanların cilt temizliğini

sağlamak için karın bölgesinin derisi traş edildi ve %10' luk povidone iodine ile cilt temizliği yapıldı (Resim 1).

Birinci gruptaki (kontrol 3 günlük grup) sıçanlara anestezi verilerek aseptik şartlar sağlandıktan sonra orta hat kesisiyle batinları açıldı. Çekum ve kalın bağırsaklar dışarı alındı (Resim 2). Sol kolonun 1 cm'lik parçası kolorektal birleşkeden kesilerek çıkartıldı. Daha sonra 5/0 prolene dikişle ucuca tek sıra kolon anastomozu yapıldı (Resim 3). İşlem sonrası sıçanların fascia ve ciltleri 3/0 ipek dikişle devamlı olarak kapatıldı.

İkinci gruptaki (kontrol 7 günlük grup) sıçanlara birinci gruptaki işlemler tekrarlandı.

Üçüncü gruptaki (L-carnitine 100mg/kg 3 günlük grup) sıçanlara birinci gruptaki işlemlere ek olarak 3 gün boyunca 100 mg/kg intraperitoneal L-carnitine enjeksiyonu yapıldı.

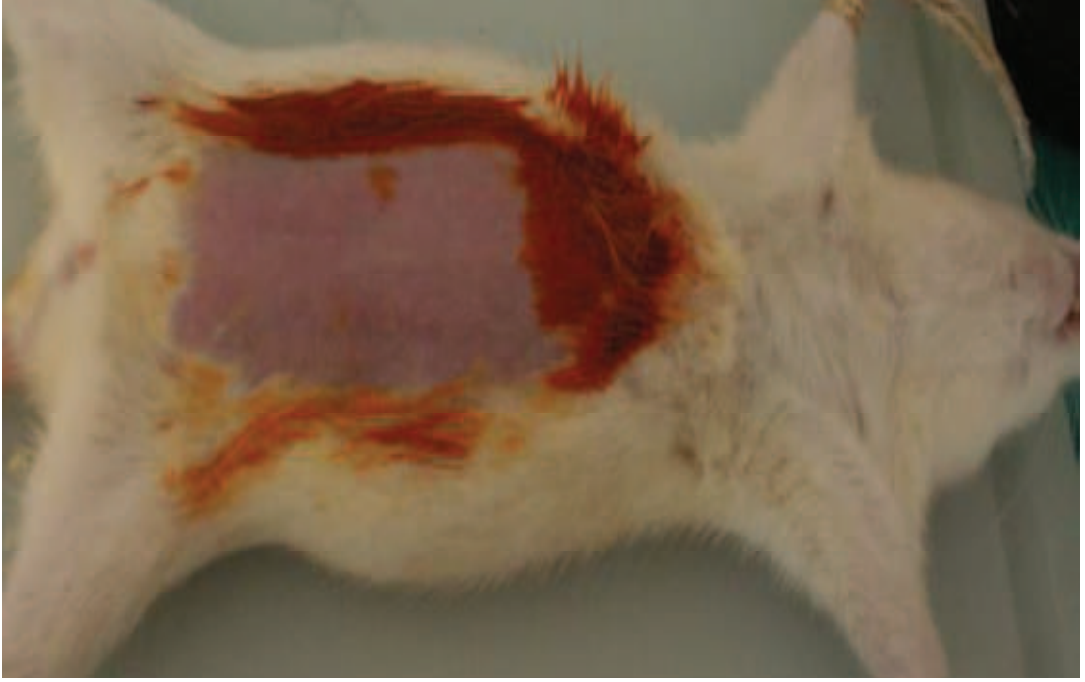
Dördüncü gruptaki (L-carnitine 100mg/kg 7 günlük grup) sıçanlara birinci gruptaki işlemlere ek olarak 7 gün boyunca 100 mg/kg intraperitoneal L-carnitine enjeksiyonu yapıldı.

Üçüncü ve yedinci günlerde denekler eter anestezisi ile uyutuldu. Kardiyak ponksiyon ile kan örnekleri alınarak hayvanlar feda edildi. Deneklerin batinları açılarak yapılan anastomozun 2 cm distali, 2 cm proksimali ve anastomoz hattını içine alacak şekilde bağırsak rezeke edildi ve anastomoz hattında anastomoz patlama basıncı ölçümü yapıldı. Bu ölçümü takiben anastomozun 0,5 cm distal ve 0,5 cm proksimalini içine alacak şekilde kolon rezeke edildi. Daha sonra sıçanların anastomoz hattının yarısı Malondialdehid (MDA) düzeyi, Superoksit dismutaz (SOD) aktivitesi, Katalaz aktivitesi ve Hidroksiprolin düzeyi ölçümü için -80 °C buzdolabına diğer yarısı ise patolojik inceleme için formol solüsyonu içerisine konularak saklandı.

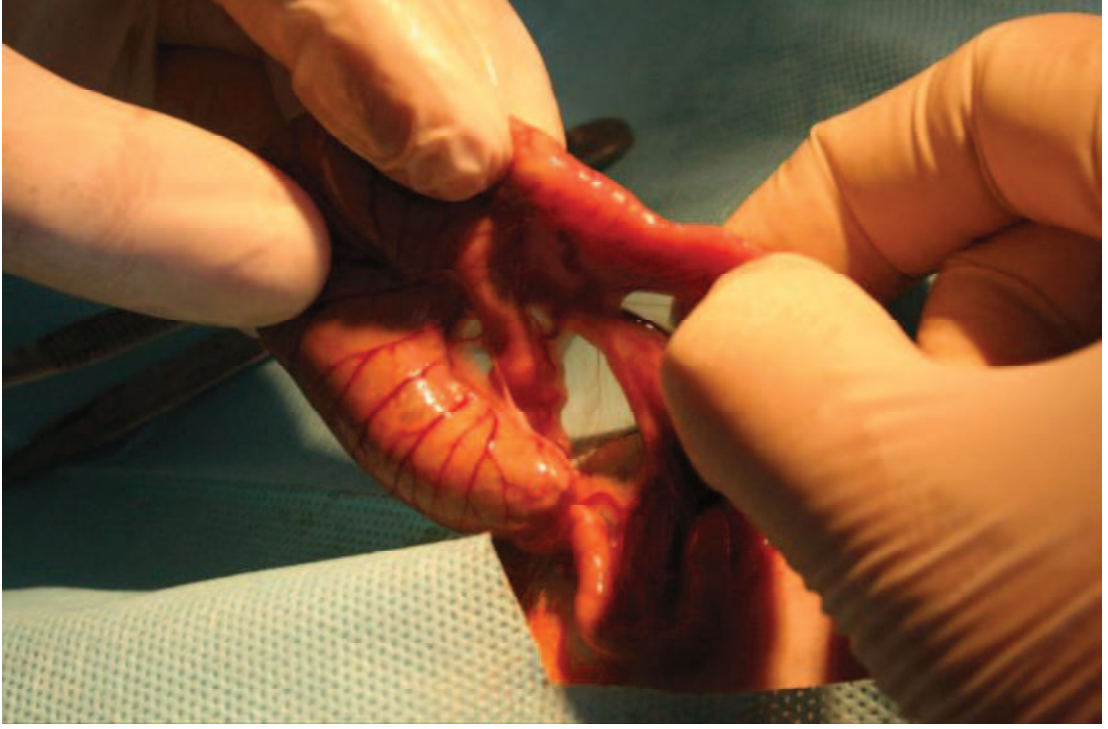
3.4. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü

Yapılan anastomozun 2 cm distali, 2 cm proksimali ve anastomoz hattını içine alacak şekilde bağırsak rezeke edildi. Mevcut fekal içerik serum fizyolojik ile yıkanarak uzaklaştırıldıktan sonra kolonun bir ucu infüzyon pompasına bir ucu da basınç transducer'ına (Biopac MP 35 Data Acquisition System) 2/0 ipek dikişlerle bağlandı (Resim 4). Distal kateter veri toplama sistemindeki basınç transducer'ına

(Biopac MP 35 Data Acquisition System) bağlandıktan sonra infüzyon pompası aracılığı ile proksimal kateterden 4 ml/dk hızda sürekli serum fizyolojik infüzyonu yapıldı (Resim 5). Bu sırada, barsak segmentindeki basınç değişiklikleri sürekli olarak kaydedilerek, anastomoz yerinin patlaması sırasında ulaşılan basınç değeri saptandı.



Resim 2. Çalışma İçin Hazırlanmış Sıçan



Resim 3. Sığanın Çekum ve Sağ Kolonu



Resim 4. Anastomoz Yapılmış Kolon



Resim 5. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü



Resim 6. İnfüzyon Pompası

3.5. Biyokimyasal Ölçümler

3.5.1. Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü

Alınan örnekler çalışma gününe kadar -80 derecede dondurularak saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında çözülen parçalar daha sonra Hidroksiprolin Kiti (SIGMA-ALDRICH® Hydroxyproline Assay Kit MAK008) prosedürüne göre hassas terazide tartıldıktan sonra homojenatları yapıldı. Homojenat sonrası, kit prospektüsünde belirtilen şekilde 560 nm’de spektrofotometrik olarak hidroksiprolin ölçümü yapıldı.

3.5.2. Malondialdehid (MDA) Düzeyi Ölçümü

Doku MDA düzeyleri, Yagi (1984) tarafından tarif edilen spektrofotometrik metoda göre tayin edildi (Yagi 1984). Alınan örnekler çalışma gününe kadar -80 derecede dondurularak saklandı. Çalışma günü oda ısısında çözünen parçalar hassas terazide tartıldıktan sonra homojenatları yapıldı.

Doku MDA tayini; aerobik ortamda, pH: 3,5’te doku homojenatının kaynar su banyosunda bir saat inkübasyonu sonucu meydana gelen lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA’nın, TBA ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm de spektrofotometrik olarak ölçümü ile yapıldı.

Triklorasetik Asit (TCA): % 10’luk TCA; 10 g TCA çözeltisinin distile su yardımı ile 100 mL ye tamamlanması sonucu hazırlanır.

Tiobarbütirik Asit (TBA): % 0,675’lik TBA; 0,3375 g TBA çözeltisinin distile su ile 50 mL ye tamamlanması sonucu hazırlanır.

3.5.2. Superoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü

Alınan örnekler çalışma gününe kadar -80 derecede dondurularak saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında çözülen parçalar daha sonra SOD Kiti (Cayman Chemical Company Superoxide Dismutase Assay Kit 706002) prosedürüne göre hassas terazide tartıldıktan sonra homojenatları yapıldı. Homojenat sonrası, kit prospektüsünde belirtilen şekilde 440-460 nm’de spektrofotometrik olarak SOD aktivitesi ölçümü yapıldı.

3.5.3. Katalaz Aktivitesi Ölçümü

Alınan örnekler çalışma gününe kadar -80 derecede dondurularak saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında çözülen parçaların daha sonra Katalaz Kiti (Cayman Chemical Company Catalase prosedürüne göre hassas terazide tartıldıktan sonra

homojenatları yapıldı. Homojenat sonrası, kit prospektüsünde belirtilen şekilde 540 nm’de spektrofotometrik olarak katalaz aktivitesi ölçümü yapıldı.

3.6. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik değerlendirme, dokuların hangi deney grubuna ait olduğunu bilmeyen bir histoloji uzmanı tarafından yapıldı.

Histopatolojik inceleme için alınan dokular %10 luk formaldehitte tespit edildi. Elde edilen dokular çeşme suyunda bir gece yıkandıktan sonra rutin histolojik takip serilerinden geçirilerek parafine gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler lamalar üzerine alındı. Hazırlanan doku örnekleri Hematoksilen-Eosin ile boyandı ve ışık mikroskobu altında tablo 3’de belirtildiği gibi değerlendirildi.

Tablo 3. Patolojik Değerlendirme Ölçütü

(0)	Hiç yara iyileşmesi/kaynaşma yok
(+)	Anastomoz hattı bir ya da birkaç yerden açık ya da zayıf iyileşme
(++)	Anastomozda kaçak yok, iyileşme dokusu var ve anastomoz uçları aktif (Doku içi ödem, konjesyon, hipertsellüler iyileşme doku reaksiyonu, mononükleer hücre sel infiltrasyon)
(+++)	Anastomoz uçları aktif arada granülasyon dokusu var ve daha sağlıklı görünüm
(++++)	Tam yara iyileşmesi olmuş epitelizasyon ile sağlıklı görünüm

3.7. İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler ortalama \pm standart hata (SH) olarak belirtildi. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri “SPSS for Windows version 16” (Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak belirlendi. Çoklu grup karşılaştırması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmada ise Mann-

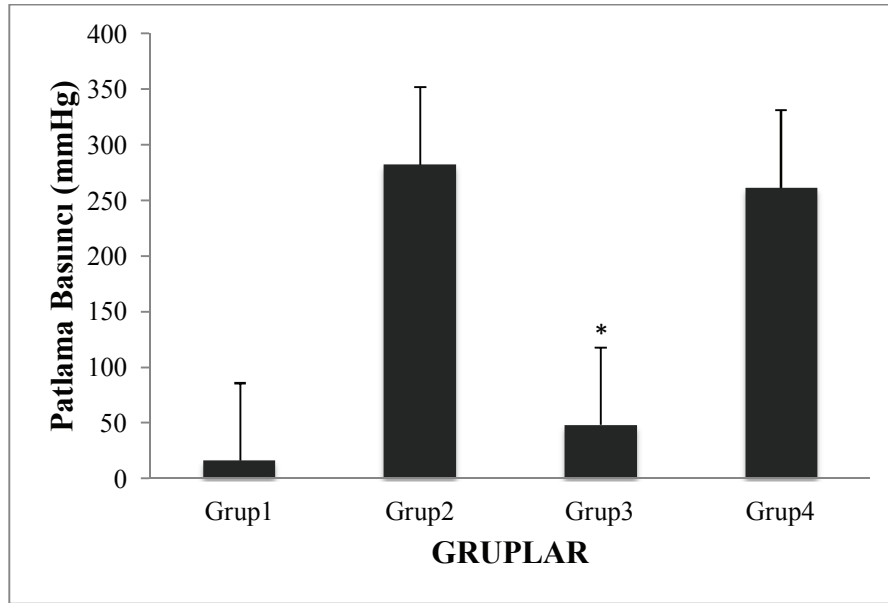
Whitney U-testi kullanıldı. Elde edilen sonuçların yorumlanmasında $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Deneyin başlamasından bitimine kadar geçen sürede hayvanlardan ölen ya da deney dışı bırakılan olmadı.

4.1. Anastomoz Patlama Basınçları

Deneyde kullanılan tüm gruplardaki deneklerin ölçüm sırasında anastomoz bölgelerinde patlama olup, ortalama patlama basınçları ve standart hataları sırasıyla Grup 1 için $16,4 \pm 4,9$ mmHg, Grup 2 için $282,4 \pm 39,8$ mmHg, Grup3 için $48,4 \pm 7,6$ mmHg ve Grup 4 için ise $261,7 \pm 20,7$ mmHg idi. Grup 1 ve Grup 3 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 3’de Grup 1’e göre anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). Grup 2 ve Grup 4 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 4’de Grup 2’ye göre anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

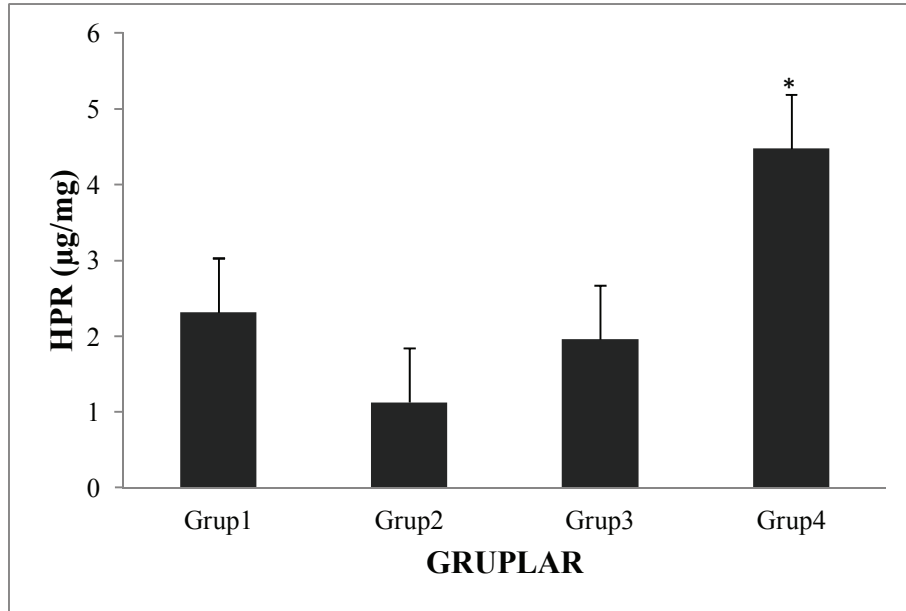


Şekil 4. Gruplardaki patlama basınçları. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. *: Grup 1’e göre $p<0,05$

4.2. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları

4.2.1. Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü Sonuçları

Deneklerden alınan doku örneklerinin hidroksiprolin düzeyleri Grup 1 için $2,3 \pm 0,3 \mu\text{g}/\text{mg}$, Grup 2 için $1,1 \pm 0,2 \mu\text{g}/\text{mg}$, Grup 3 için $2 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{mg}$ ve Grup 4 için ise $4,5 \pm 0,8 \mu\text{g}/\text{mg}$ idi. Grup 1 ve Grup 3 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 3’de Grup 1’e göre anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Grup 2 ve Grup 4 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 4’de Grup 2’ye göre anlamlı bir fark görülmüştür ($p < 0,05$).

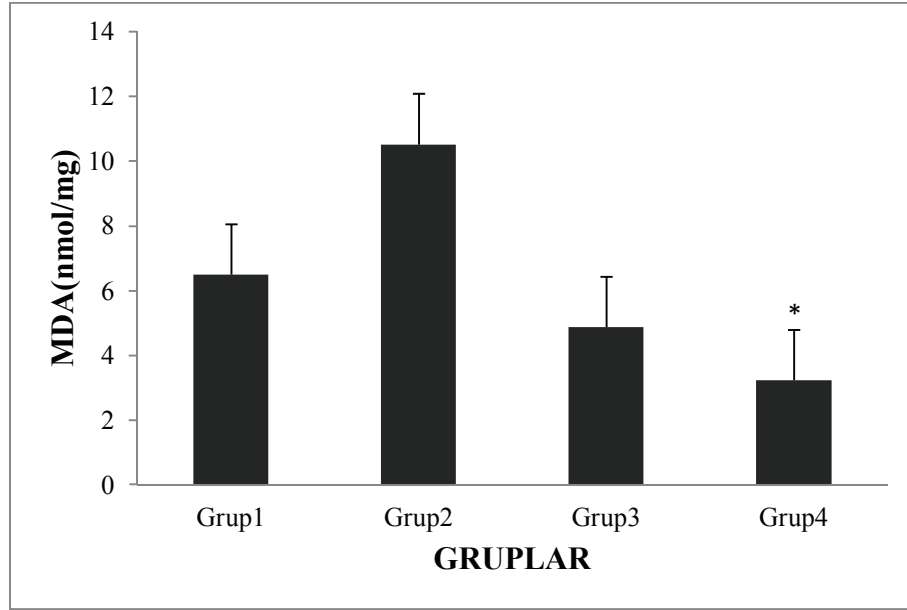


Şekil 5. Gruplardaki hidroksiprolin düzeyleri. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. *: Grup 2’ye göre $p < 0,05$

4.2.2. Malondialdehid (MDA) Düzeyi Ölçümü Sonuçları

Deneklerden alınan doku örneklerinin MDA düzeylerinin ölçümleri sonucundan elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart hataları Grup 1 için $6,5 \pm 1,1 \text{nmol}/\text{mg}$, Grup 2 için $10,5 \pm 1,5 \text{nmol}/\text{mg}$, Grup 3 için $4,9 \pm 0,9 \text{nmol}/\text{mg}$ ve Grup 4 için ise $3,2 \pm 0,5 \text{nmol}/\text{mg}$ idi. Grup 1 ve Grup 3 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 3’de Grup 1’e göre anlamlı bir fark görülmemiştir

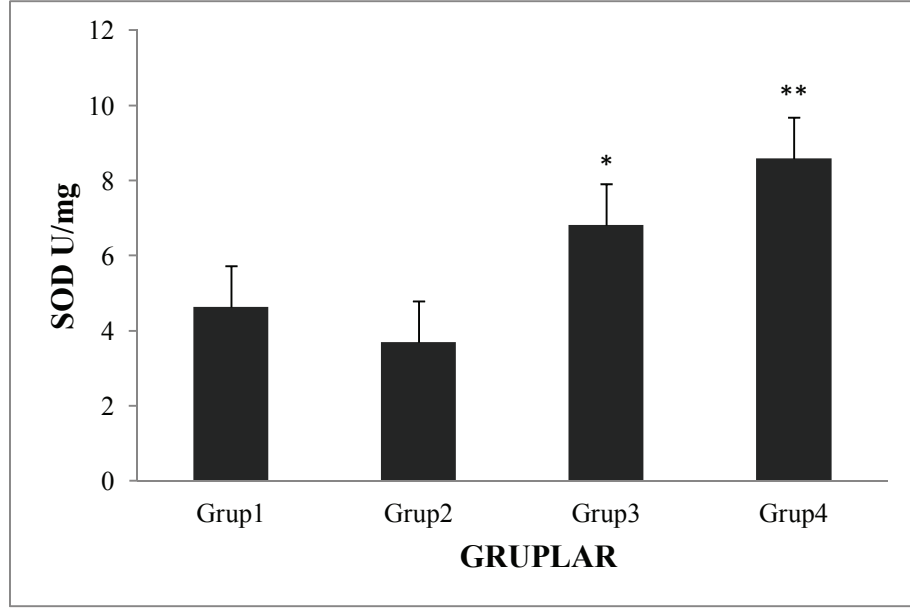
($p>0,05$). Grup 2 ve Grup 4 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 4’de Grup 2’ye göre anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$).



Şekil 6. Gruplardaki MDA düzeyleri. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. *: Grup 2’ye göre $p<0,05$

4.2.3. Superoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü Sonuçları

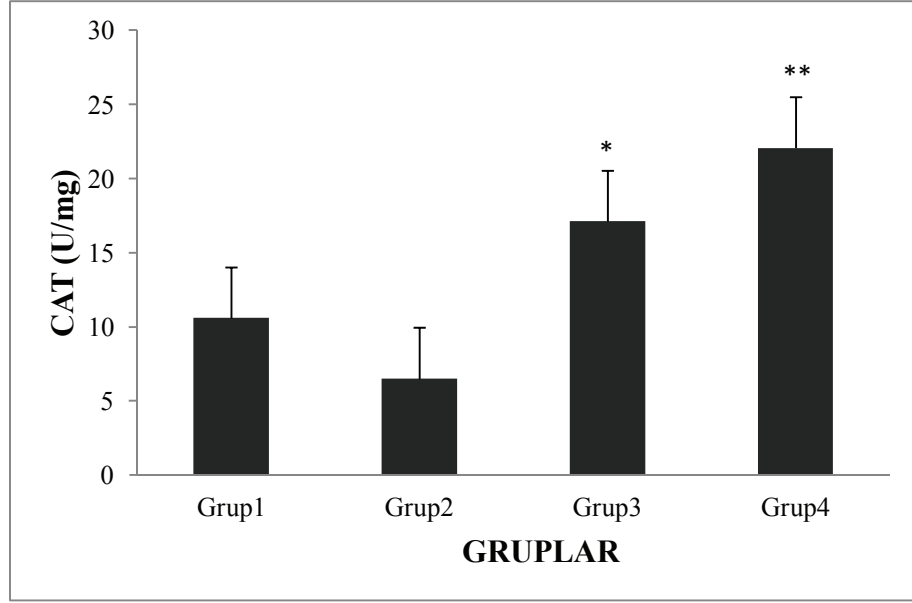
Deneklerden alınan doku örneklerinin SOD aktivitesi ölçümleri sonucundan elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart hataları Grup 1 için $4,6 \pm 0,5U/mg$, Grup 2 için $3,7 \pm 0,3U/mg$, Grup 3 için $6,8 \pm 0,3U/mg$ ve Grup 4 için ise $8,6 \pm 0,5U/mg$ idi. Grup 1 ve Grup 3 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 3’de Grup 1’e göre anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). Grup 2 ve Grup 4 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 4’de Grup 2’ye göre anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$).



Şekil 7. Gruplardaki SOD aktiviteleri. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. *: Grup 1'e göre $p<0,05$, **: Grup 2'ye göre $p<0,05$

4.2.4. Katalaz Aktivitesi Ölçümü Sonuçları

Deneklerden alınan doku örneklerinin katalaz aktivitesi ölçümü sonucundan elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart hataları Grup 1 için $10,6 \pm 1U/mg$, Grup 2 için $6,5 \pm 1U/mg$, Grup 3 için $17,1 \pm 1,7U/mg$ ve Grup 4 için ise $22,1 \pm 1,34U/mg$ idi. Grup 1 ve Grup 3 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 3'de Grup 1'e göre anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). Grup 2 ve Grup 4 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 4'de Grup 2'ye göre anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$).



Şekil 8. Gruplardaki katalaz aktiviteleri. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. *: Grup1'e göre $p<0,05$, **: Grup 2'ye göre $p<0,05$

4.3. Histopatolojik Skorlama Sonuçları

1. Grup (Kontrol 3 Günlük)

Genel değerlendirmede en kötü durumdaki denekler olarak gözlemlendi. Toplam 5 denekten alınan kesitlerde 2 denegin (+) 3 denegin ise (++) kriterlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir.

2. Grup (Kontrol 7 Günlük)

Kontrol 3 grubuna göre daha iyi durumda oldukları gözlemlendi buna karşın toplam 5 denekten bir tanesinin (+), iki tanesinin (++) diğer iki tanesinin de (+++) evresine uygun iyileşme bulguları gösterdiği belirlenmiştir.

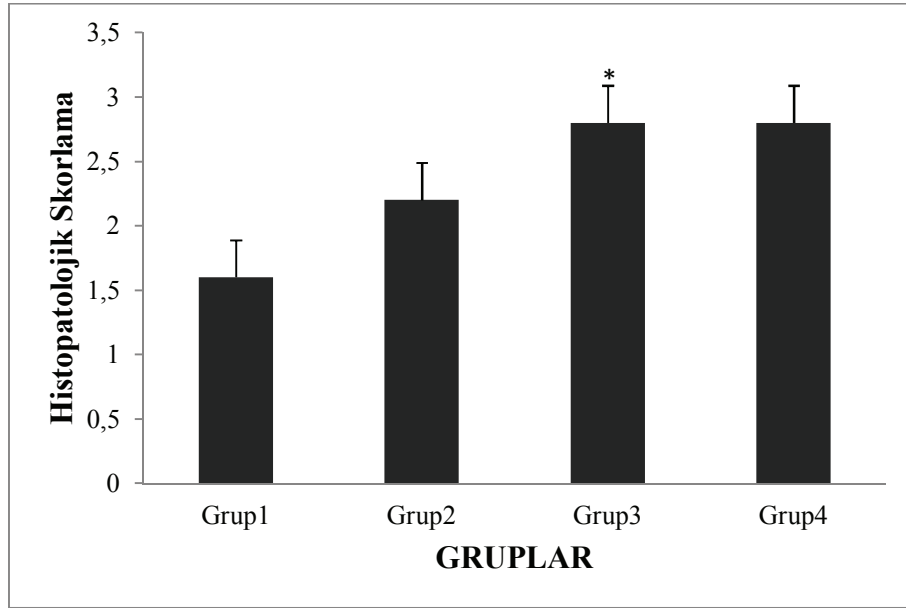
3. Grup (Deney 3 Günlük)

Bu grup kontrol gruplarının ikisine göre de daha iyi bir skora sahipti. Anastomoz hattı daha iyi gözlenen bu 5 denekten bir tanesi (++) iken kalan 4 denek (+++) evresini ve sonrasına uygun iyileşme görüntüsü vermekte olduğu gözlemlenmiştir.

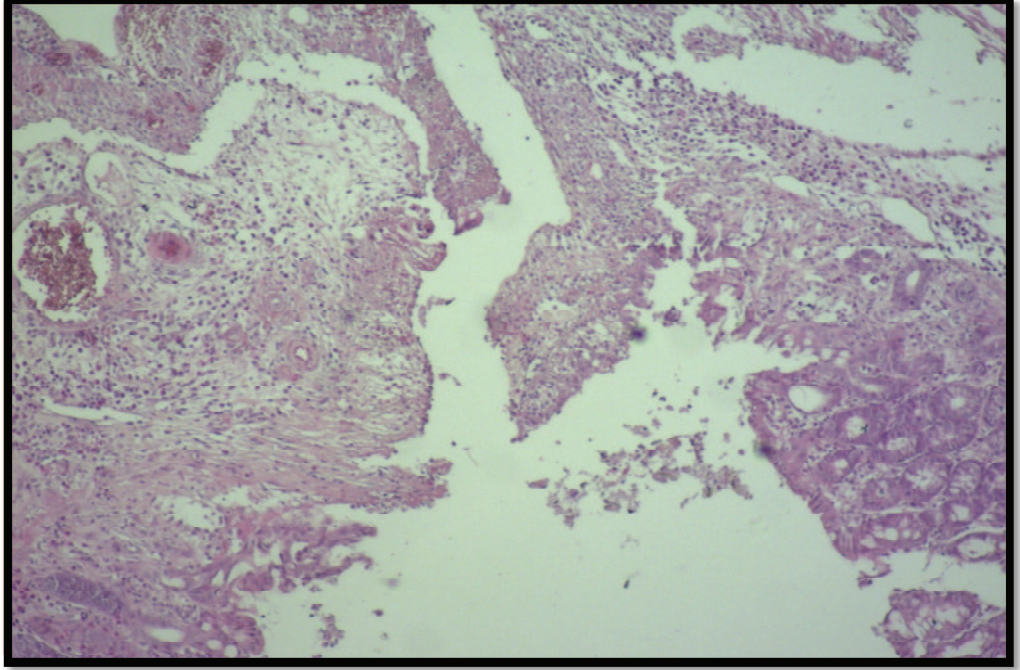
4. Grup (Deney 7 Günlük)

Bu gruptaki 5 denek 3. Gruptaki gibi bir tanesi (++) düzeyinde olmasınakarşın kalan dört denek (+++) evresine rahat uymakta oldukça iyileşmiş olarak gözlenmiştir.

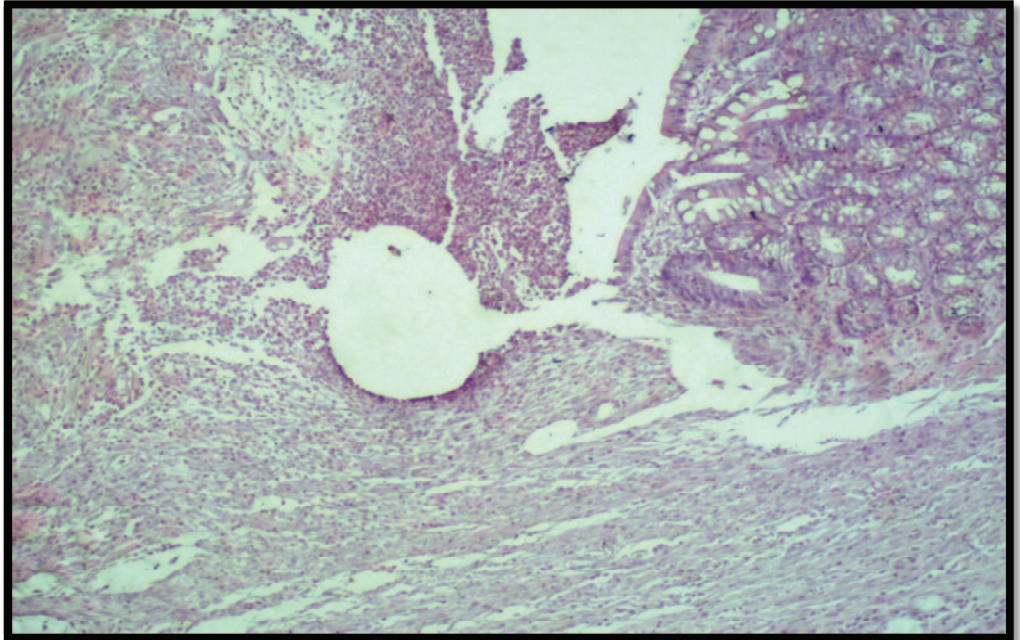
Deneklerden alınan doku örneklerinin histopatolojik skorlama sonucundan elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart hataları Grup 1 için $1,60 \pm 0,24$, Grup 2 için $2,20 \pm 0,45$, Grup 3 için $2,80 \pm 0,37$ ve Grup 4 için ise $2,80 \pm 0,37$ idi. Grup 1 ve Grup 3 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 3’de Grup 1’e göre anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). Grup 2 ve Grup 4 yara iyileşmesinde L-carnitine kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup 4’de Grup 2’ye göre anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).



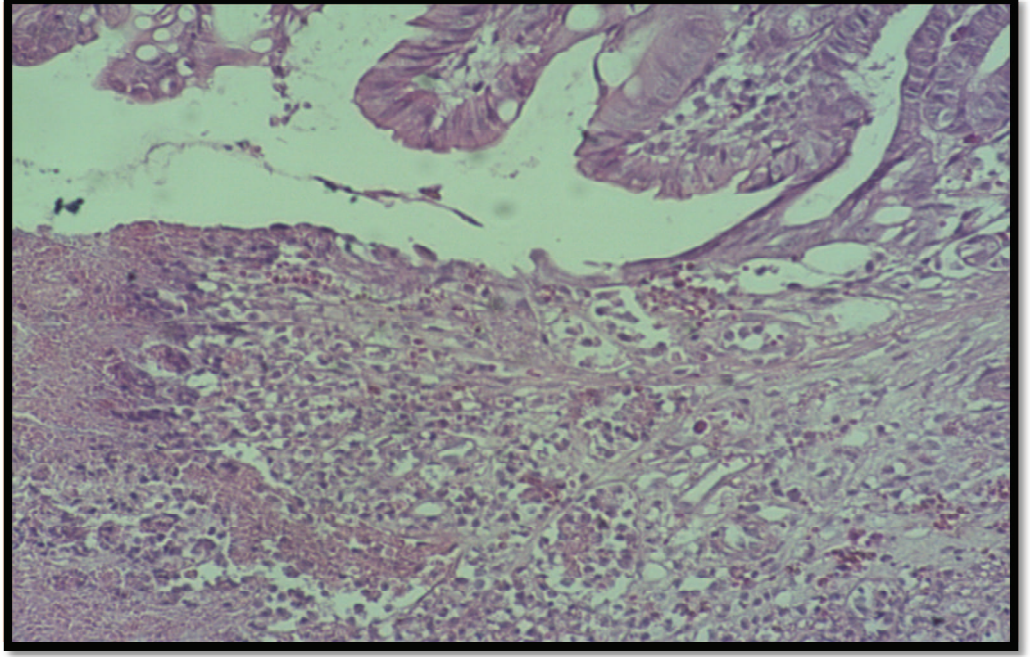
Şekil 9. Gruplardaki histopatolojik skorlama. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz, Grup 2 Kontrol 7 günlük anastomoz, Grup 3 L-carnitine 3 günlük anastomoz, Grup 4 L-carnitine 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. *: Grup 1’e göre $p<0,05$



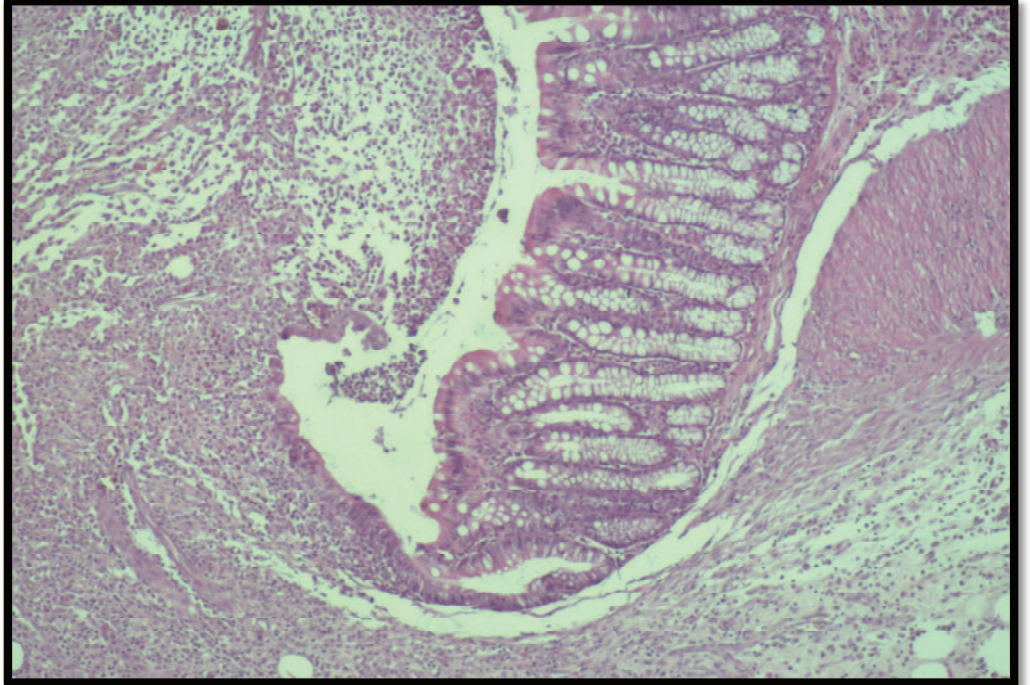
Resim 7. Grup 1 Kontrol 3 günlük anastomoz grubu, granülasyon (yara iyileşmesi) başlamış olup anastomoz hattında yara iyileşmesi henüz başlamamıştır (HEX40).



Resim 8. Grup 2 Kontrol 7 günlük grup, geniş granülasyon dokusu içinde yoğun fibroblastik aktivite ile iltihabi hücre infiltrasyonu ve normal barsak mukozası izlenmektedir (HEX40).



Resim 9. Grup 3 Deney 3 günlük grup, granülasyon dokusu içinde damar proliferasyonları ve devamında sağlam barsak mukozası görülmektedir (HEX100).



Resim 10. Grup 4 Deney 7 günlük grup, normal kolon mukozası ve geniş granülasyon dokusu izlenmektedir (HEX40).

5. TARTIŞMA

Kolon kanserlerin de tedavi yöntemleri arasında cerrahi girişim çok önemli yer tutmaktadır. Günümüzde sıklıkla uygulanan gastrointestinal sistem ameliyatlarından biri olan kolon ameliyatlarında en sık görülen komplikasyon anastomoz kaçaklarıdır (Poon ve ark., 1998). Kolon anastomoz kaçaklarının morbidite ve mortalitesi diğer anastomoz kaçaklarından daha yüksektir (Thornton ve Barbul, 1997). Tümörlü bölgenin çıkarılarak kalan kısımların ucuca anastomozu sonrasında, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeye rağmen, operasyon bölgesinden sızıntı olması ve yara iyileşmesinin tam olmaması bu oranı arttırmaktadır. Bu nedenle, anastomoz yarasının hızlı ve tam iyileşmesi çok önemlidir. Yara iyileşmesini hızlandırmak ve yara yerinin dayanıklılığını arttırmak için birçok molekül denenmektedir. Biz de, bu çalışmamızda L-carnitine'in kolon anastomoz yarasının iyileşmesine etkisini inceledik. Çalışmamızın en önemli sonucu L-carnitine uygulamasının erken dönemdeki yara dokusu dayanıklılığını arttırmasıdır.

Cilt ve/veya mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması ya da kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına yara adı verilir. Yaranın iyileşmesi yaralı dokunun yapı ve fonksiyonlarının düzeltilmesidir. İyileşme süreci yaralanma anından itibaren başlar günler, aylar hatta haftalarca sürebilir (Henry ve Garner, 2003, Marks ve ark., 1993).

Yara iyileşmesi temel olarak tüm dokularda birbirine benzemekle birlikte gastrointestinal sistemde farklı bazı özellikler taşır. Cilt yaralarının aksine barsak yaralarında fibroblastlara ek olarak düz kas hücreleride kollajen sentezlerler (Graham ve ark., 1987). Tüm anastomozlarda olduğu gibi, kolon anastomozu iyileşmesinde de doku kanlanması ve oksijenizasyonunun önemi büyüktür (Yarımkaya 2000).

Anastomoz hattının gergin olması, uçların beslenmesinin bozuk olması, cerrahi sınırdaki hastalık olması, distal obstrüksiyon varlığı, barsak lümeninin durumu ve kötü anastomoz tekniği iyileşmeyi olumsuz etkiler.

Kolon lümeni içerisindeki mikroorganizma sayısı gastrointestinal sistemin diğer bölümlerindekinden daha fazla olduğu için, kolon anastomozlarında ayrışma riski diğer bölgelerin anastomozlarındakinden daha fazladır (Kılıç ve ark., 1991). Kolon rezeksiyon ve anastomozları, özellikle de sol kolonun distal bölgesi yüksek derecede

anastomoz kaçağı ve ayrışması riskini taşır. Bu nedenlerden dolayı barsak anastomozları üzerindeki çalışmalar kolon üzerinde yoğunlaşmıştır.

Deneysel anastomoz çalışmalarında yara dayanıklılığını ölçmek için en sık kullanılan parametrelerden biri patlama basıncıdır. Biz de, bu çalışmamızda yara iyileşmesinin derecesini belirlemek için patlama basıncını değerlendirdik. L-carnitine uygulanan gruptaki patlama basıncı ölçümleri anastomoz yaptıktan sonraki 3. günde uygulanacak olan kuvvetin arttığını fakat 7. günde uygulanacak olan kuvvette anlamlı bir değişiklik olmadığını bize göstermiştir. Bu sonuçlara bakarak, bizim kullandığımız modelde, L-carnitine uygulamasının erken dönemde yara yeri dayanıklılığını arttırdığını söylemek mümkündür.

Yara iyileşmesine etki eden faktörlerden biri olan reaktif oksijen türleri (ROT), normal metabolik olaylar sırasında bir enzim kompleks sistemi olan NADPH oksidaz tarafından üretilir. Bu ürünlerden hidrojen peroksit (H_2O_2) bir radikal değildir fakat hücrelerde önemli hasarlara yol açabilir (Mate's 2000). Antioksidan maddelerin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. H_2O_2 demir ve bakır iyonlarının varlığında hidroksil radikallerini oluşturarak hücre hasarına yol açabilir. ROT yara bölgesindeki patojen mikroorganizmalara karşı savunma sistemi için gereklidir. Nötrofiller ve makrofajlar, oksidasyon sonucu ROT oluştururlar ve oluşan ROT yabancı organizmaların ortadan kaldırılmasında önemli rol oynar. Bu fagositik hücrelerden salınan ROT aynı zamanda doku hasarına neden olarak çevre dokularda da yara oluşturabilir (Steiling ve ark., 1999). Yaralı bölgede endotelial hücrelerin inflamasyonu sonucu sürekli olarak oluşan süperoksit anyonu (O^-) ve H_2O_2 mikrovaskular kan akımını düzenleyerek yeni damarların proliferasyonunu uyarır ve yara bölgesinin aktivitesi için düzenli besin ve oksijen sağlar. Diğer yandan serbest radikaller ya da oksidanlar yara bölgesinde doku hasarına yol açarak yara iyileşmesini bozabilirler. Özellikle, hidroksil radikalleri ve O^- anyonu, kollagen yapısında bulunan hidroksiprolin ve prolini parçalayarak fibroblastların adezyon, proliferasyon ve canlılığını değiştirebilirler. Yapılan çalışmalar ROT'un yara iyileşmesinde önemli olduğu göstermektedir. Günümüzde yara tedavisi için çeşitli antioksidanlar kullanılmaktadır (Moradi ve ark., 2010). Antioksidanlar kullanılarak yumuşak doku iyileşmesini inceleyen çok sayıda çalışmada mevcuttur.

Bunlardan biri olan Kabali ve arkadaşları sıçanlarda kolon anastomuzu yaparak yara bölgesine asetil sistein uygulayarak yara iyileşmesini değerlendirmişlerdir (Kabali ve ark., 2009). Asetil sistein non spesifik antioksidan bir moleküldür (Özler ve ark., 2009). Asetil sistein uygulanan gruplarda yara iyileşmesi anlamlı olarak hızlanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise asetil sistein korneada oluşturulan yaraların iyileşmesini hızlandırmıştır (Aldavood ve ark., 2003). Asetilsisteinin olumlu etkisinin görüldüğü çalışmalarda, etkisini genellikle antioksidan sistem üzerinden yaptığı öne sürülmektedir. Başka bir çalışmada asetil sistein uygulamasının fibroblast proliferasyonunu artırdığını gösterilmiştir (Kunnavatana ve ark., 2005). Fibroblastlar yara iyileşmesi için çok önemli olan kollajen ve glikozaminoglikan sentezi yaparlar. Yara dokusunda yeterli fibroblast proliferasyonu ve beraberinde kollajen sentezinin olması yara iyileşmesini hızlandırır (Broughton ve ark., 2006).

Zeytin ve arkadaşları bir çalışmada resveratrol'ün diyabetik sıçanlarda tendon iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmıştır. Resveratrol anti-diyabetik, anti-enflamatuvar, antikarsinojenik ve nöroprotektif etkileri olan antioksidan bir ajandır. Bitkilerden elde edilen güçlü bir antioksidan olan resveratrol'ün diyabetik koşullarda özellikle ilk 14 günde tendon iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüş. Bu çalışmaya bakıldığında antioksidan etkinliğin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği söylenebilir (Zeytin ve ark., 2014).

Çakmak ve arkadaşları kolon anastomozu sonrasında yara iyileşmesini hızlandırmak için antioksidan etkili bir molekül olan resveratrol'ün etkilerini araştırmıştır. Resveratrol ile yapılan çalışmada, bir hafta öncesinden başlayarak günlük 10mg/kg dozunda resveratrol verilen sıçanlarda kolon anastomozu yapılmış ve ilaç uygulamasına operasyon sonrasında da devam edilmiştir. Üçüncü ve yedinci günün sonunda anastomoz bölgesindeki patlama basıncı ölçülmüştür. Sonuç olarak, resveratrol'ün yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği, patlama basıncı değerlerinin arttığı ve histopatolojik değerlendirmede de olumlu değişiklikler olduğu ileri sürülmüştür (Çakmak ve ark., 2009).

Çakmak ve arkadaşları başka bir çalışmada kolon anastomozu sonrasında yara iyileşmesini hızlandırmak için simvastatin'in etkilerini araştırmıştır. Simvastatin'in patlama basıncını arttırdığı, epitelizasyonu arttırdığı dolayısıyla yara iyileşmesini

olumlu etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca oksidan hasarında simvastatin uygulanan gruplarda azaldığı tespit edilmiştir (Çakmak ve ark., 2009).

Akkuş ve arkadaşları L-carnitine'nin derideki yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği göstermişlerdir (Akkuş ve ark., 2009). Bu çalışmada, sıçanların sırtında 4 cm'lik bir insizyonla yara oluşturulmuş, operasyon öncesinde 7 gün metilprednizolon yanında L-Carnitine verilmiştir. Daha sonra 7. ve 14. günlerde yara yerinin kopması için gereken gerilme kuvveti ölçülmüştür. Yedinci günde herhangi bir fark saptanmazken, 14. gündeki sıçanlarda yara yerinin kopması için daha fazla kuvvet uygulanması gerekmiştir. Yara yerinin dayanıklılığını gösteren hidroksiprolin düzeylerinde L-carnitine uygulanan grupta fazla bulunmuştur.

L-carnitine antioksidan etkiye sahip bir moleküldür (Gülçin 2006) ve antioksidan kapasiteyi artırarak doku hasarını azaltabilir. Gençlere oranla yaşlı ratlardaki lipid peroksidasyonun artması ve antioksidan etkiye sahip olan SOD, glutatyon ve katalaz, C ve E vitaminlerinin azalması ve karnitin ilaveleri ile artış gösterebilmeleri bu görüşü desteklemektedir (Gülçin 2006, Schnackenberg ve Wilcox, 2001). L-carnitine'nin bağırsak anastomoz yarası iyileşmesini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Ancak antioksidan etkinliği göz önüne alındığında bağırsak kolon anastomoz yarasının iyileşmesine olumlu katkı sağlayacağı düşünülebilir. Nitekim, çalışmamızda SOD ve katalaz aktivitesini ölçerek bağırsak dokusundaki antioksidan kapasitenin L-carnitine tarafından arttırıldığını gösterdik. Bulgulara baktığımızda Grup 1'e göre Grup 3'te ve Grup 2'ye göre Grup 4'te SOD ve katalaz aktivitelerinde anlamlı bir yükselme gördük. Bu değerlerin artmış olması oksidan hasara karşı dokunun savunma yeteneğinin arttığı söylenebilir.

Çalışmamızda MDA düzeylerini ölçerek dokulardaki oksidan etkiler sonucu oluşan hasarı gösterdik. Bulgulara baktığımızda Grup 1'e göre Grup 3'te anlamlı bir fark bulamadık. Ancak MDA düzeylerinin L carnitine uygulaması sonucunda azalma eğiliminde olduğunu saptadık. Uzun dönem L-carnitine uygulaması sonucunda Grup 4'teki MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit ettik. Buda bize L-carnitine'nin uzun dönemde oksidan hasarı azalttığını gösterdi.

Ekingen ve arkadaşları iskemi reperfüzyon hasarı gerçekleştirilen dokularda reperfüzyonun erken ve geç evrelerinde oluşan biyokimyasal değişikliklerin ve barsak duvarında hasara karşı oluşan antioksidan toleransın anastomoz iyileşmesi ile

ilişkinini araştırmışlardır. Bağırsak duvarının iskemik reperfüzyon hasarına karşı oluşturduğu antioksidan toleransın değerlendirilmesi amacı ile barsak duvarında bakılan SOD enzim düzeylerinin reperfüzyonun erken evresinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak arttığı ancak reperfüzyonun 24. saatinde kontrol grubu değerlerinin altına düştüğünü görmüşlerdir. Ayrıca SOD düzeyinin geç evre reperfüzyonda kontrol grubunun altına düşmesi ve reperfüzyonun geç evrelerinde histopatolojik olarak hasar izlenmemesi hasara karşı oluşan anti-oksidan toleransın da iskemik reperfüzyon hasarının erken evrelerinde tamamlandığını düşündürmektedir (Ekingen ve ark., 2006). Bununla birlikte, biz çalışmamızda antioksidan etkinliğinin anastomoz sonrası geç dönemi olarak değerlendirdiğimiz grup 4'te de yüksek olduğunu gördük.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz histolojik bulgulara göre deney grubunda kontrol grubuna göre daha hızlı ve daha iyi bir yara iyileşmesi olduğu söylenebilir. Bu konuda belki belirleyicilerden önemli olarak cerrahi teknik sorgulansa da işlemlerin tek kişi tarafından yapılması bu etkenin negatif etkisini minimuma indirmektedir. Buna ek olarak histolojik değerlendirmenin hangi deney grubuna ait olduğunu bilmeyen tek kişi tarafından yapıp sonra deney grupları verilerek karşılaştırıldığı ve sonuçların sonradan değerlendirilmesi bulguların güvenilirliğini pekiştirmektedir.

Bizim çalışmamızda erken dönem yara iyileşmesine L-carnitine'nin etkisini belirlemek için oluşturduğumuz Grup 3'te patlama basınçlarının yüksek olması yara dayanıklılığının önemli bir göstergesidir. Buna karşın Grup 3'teki hidroksiprolin düzeyleri Grup 1'e göre farklı değildi. Cronin ve arkadaşları anastomoz patlama basıncı ölçümlerinde anastomoz yaptıktan sonraki 3. günden itibaren uygulanacak olan kuvvetin giderek arttığını ve 7. ve 10. günlerde maksimuma ulaştığını, aynı zamanda ilk 3 günde hidroksiprolin konsantrasyonunun anastomoz bölgesinde %40 azaldığını ve yaklaşık 5. günden itibaren normale yaklaştığını, 10. ve 14. günlerde ise normalin üstüne çıktığını bildirmiştir (Cronin ve ark., 1968). Bu durum yara yeri dayanıklılığını arttıran hidroksiprolin dışında başka unsurların önemli rol oynadığını göstermektedir. Madden ve arkadaşları 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 etmişlerdir (Madden 1970). Bizim çalışmamızın sonuçları Cronin ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur. Anastomoz sonrası 7. günde (Grup 4) hidroksiprolin düzeyleri belirgin olarak yükselmişti. Yara iyileşmesinin haftalarca süren uzun bir süreç olduğu düşünüldüğünde ilerleyen dönemde L-carnitine uygulamasının hidroksiprolin düzeylerini uzun dönemde arttırdığını söylemek mümkündür. Ancak erken dönemdeki yara dayanıklılığının L-carnitine tarafından artırılmasının moleküler mekanizmalarının belirlenmesi için ilave çalışmalara gerek vardır. L-carnitine'nin antioksidan etkileri bu süreçte önemli olabilir. Nitekim yara iyileşmesini olumlu etkileyen antioksidan ajanlarla yapılan çalışmalar (Çakmak ve ark., 2009, Kabali ve ark., 2009, Zeytin ve ark., 2014, Çakmak ve ark., 2009) bu görüşümüzü desteklemektedir.

6. SONUÇ

Sıçan kolon anastomoz yarasının iyileşmesine etkilerini incelediğimiz L-carnitine bağırsak dokusunda antioksidan etkiler ortaya çıkardı. Yapmış olduğumuz ölçümlerde SOD ve katalaz aktivitelerindeki artış bize L-carnitine'nin dokudaki antioksidan kapasiteyi arttırdığını, aynı zamanda ölçtüğümüz MDA düzeyleriyle de L-carnitine'nin uzun dönemde oksidan hasarı azalttığını gösterdi.

Çalışmamızda yara dayanıklılığını ölçmek için, en sık kullanılan parametrelerden biri olan patlama basıncını değerlendirdik. L-carnitine erken dönem yara iyileşmesini temsil eden grupta 3. günde patlama basıncında anlamlı bir yükselme sağladı. Anastomoz kaçakları sıklıkla erken dönemde karşılaşılan komplikasyonlar olup morbidite ve mortalitenin çok yüksek olmasına neden olurlar. Bu nedenle L-carnitine'nin kısa dönemde yara iyileşmesini hızlandırmış olması çalışmamızın en önemli bulgusudur.

Sonuç olarak, bağırsak cerrahisi sonrasında mortaliteyi arttıran en önemli komplikasyonlardan biri olan anastomoz kaçaklarının önlenmesinde L-carnitine uygulamasının yararlı olacağını söylemek mümkündür. Özellikle erken dönemde L-carnitine'nin yara iyileşmesini hızlandırdığı görülmektedir. Bu etkinin ortaya çıkmasında L-carnitine'nin antioksidan etkisinin önemli olduğu söylenebilir. Bununla birlikte L-carnitine'nin yara iyileşmesi sürecinin moleküler mekanizmalarını nasıl etkilediği hakkında ilave çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

- Akkus A, Aydinuraz K, Daphan C, Saygun O, Caglayan O, Edremitlioglu M, Agalar F. Effect of carnitine on cutaneous wound healing in immunosuppressed rats. *J Surg Res* 2009; 155:301-5.
- Aldavood SJ, Behyar R, Sarchahi AA, Rad MA, Noroozian I, Ghamsari SM, Sadeghi-Hashjin G. Effect of acetylcysteine on experimental corneal wounds in dogs. *Ophthalmic Res* 2003; 35:319-323.
- Arduini A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioksidants? *Am Heart J*. 1992; 123:1726-27.
- Ascheri R, Scherer M. Gastrointestinal anastomoses. *Ann Surg* 1987; 206:138- 41.
- Balercia, G., Regoli, F., Armeni, T., Koverech, A., Mantero, F., Boscaro, M.. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertility and Sterility* 2005; 84:662-671.
- Bell FP, Vidmar TJ, Raymond TL. L-carnitine administration and withdrawal affect plasma and hepatic carnitine concentrations, plasma lipid and lipoprotein composition, and in vitro hepatic lipogenesis from labeled mevalonate in normal rabbits. *J Nutr* 1992; 122:959-966.
- Bevilacqua M, Pober J, Wheeler M. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines, *J. Clin. Invest* 1985; 76:2003-9.
- Bieleck K, Gajda A. The Causes and Prevention of Anastomotic Leak After Colorectal Surgery, *Klinicka Onkologie Zvladni Cislo* 1999, 25-30.
- Borum PR. Carnitine. *Ann Rev Nutr* 1983; 3:233-259.
- Braskén P. Healing of experimental colon anastomosis, *Eur J Surg Suppl Review* 1991; 566:1-51.
- Brevetti, G., Diehm, C., Lambert, D.. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 34(5):1618-1624.

- Broughton G II, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing, *Plast Reconstr Surg*, 2006; 117:12-34.
- Cakmak GK, Irkorucu O, Ucan BH, Tascilar O, Emre AU, Karakaya K, Bahadir B, Acikgoz S, Pasaoglu H, Ankarali H, Ugurbas E, Demirtas C, Comert M. The effects of resveratrol on the healing of left colonic anastomosis. *J Invest Surg*. 2009; 22:353-61.
- Choi BS, Song HS, Kim HR, Park TW, Kim TD, Cho BJ, Kim CJ, Sim SS. Effect of coenzyme Q10 on cutaneous healing in skin-incised mice. *Arch Pharm Res*. 2009; 32:907-13.
- Christensen H, Chemnitz J, Christensen BC, Oxlund H. Collogen structural organization of healing colonic anastomoses and the effect of growth hormone treatment, *Dis. Colon Rectum* 1995; 38:11-15.
- Corman ML. Carcinoma of the Colon. In: Corman ML (Ed.) *Colon & Rectal Surgery*. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005; 5:767-903.
- Costell, M., O'Connor, J.E., Grisolia, S.. Age-dependent decrease of L-carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 1989; 161(3):1135-1143.
- Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE. Chaging bursting strength and collagen content of the healling colon. *Surg Gynecol obstent* 1968; 126(4):747-753.
- Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts, *J. Cell Biol* 1993; 122:103-8.
- Diegelmann R. Analysis of collagen synthesis, *Methods Mol. Med* 2003; 78:349-55.
- Ekingen G, Ceran C, Demirtola A, Demiroğulları B, Sancak B, Poyraz A, Sönmez K, Basaklar A.C, Kale N. İnce Barsak İskemi Reperfüzyonunda Reperfüzyon Süresinin Biyokimyasal Değişiklikler ve Anastomoz İyileşmesine Etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006; 13(1):7-12.
- Gülçin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci*. 2006; 78:803-11.
- Gantwerker E.A, Hom DB. Skin: histology and physiology of wound healing, *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011; 19:441-53.

- Garzya, G., Corallo, D., Fiore, A.. Evaluation of the effects of L-acetylcarnitine on senile patients suffering form depression. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 1990; 16:101-106.
- Goligher GC, Morris C, Mc Adam WA. A controlled trial of inverting versus everting intestinal suture in clinical large bowel surgery. *Br J Surg* 1970; 57: 817-23.
- Graham MF, Drucker DE, Diegelman RF, Elson CD. Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture, *Gastroenterology* 1987; 92: 400-405.
- Grotendorst G, Soma Y, Takehara K. EGF and TGF-alpha are potent chemoattractants for endothelial cells and EGF-like peptides are present at sites of tissuereneration, *J. Cell Physiol* 1989; 139:617-21.
- Hagen, T., Liu, J., Lykkesfeldt, J., 2002. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002; 99(4):1870-1875.
- Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing, *Surg Clin North Am*, 2003; 83(3):483-507.
- Hesp WL, Hendriks T, Schillings PH. Histological features of wound repair: a comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Br J Surg.* 1985; 66:511-518.
- Jaime Ruiz-Tovar. Postoperative complications of colon surgery, Vicente Morales-Castiñeiras and Eduardo Lobo-Martínez *Cir Cir* 2010; 78:281-288.
- Kabali B, Girgin S, Gedik E, Ozturk H, Kale E, Buyukbayram H. N-Acetylcysteine prevents deleterious effects of ischemia/reperfusion injury on healing of colonic anastomosis in rats. *Eur Surg Res* 2009; 43:8–12.
- Kahya AS. Kolon obstrüksiyonu nedeniyle uygulanan rezeksiyon sonrası düşük molekül ağırlıklı heparin, papaverin ve pentoksifilinin anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri. Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi 2001 İstanbul.
- Karadeniz Cakmak G, Irkorucu O, Ucan BH, Emre AU, Bahadır B, Demirtas C, Tascilar O, Karakaya K, Acikgoz S, Kertis G, Ankarali H, Pasaoglu H, Comert M. Simvastatin improves wound strength after intestinal anastomosis in the rat. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13:1707-16.

- Kılıç Y, Avar B, Kamalı S, Güven H, Sungur F. Kolon anastomozlarında stapler ve el dikiştekniklerinin kısa süreli komplikasyonlar açısından karşılaştırılması. Kolon Rektum Hast Derg. 1991; 1:45-50.
- Kılıçoğlu B, Serin Kılıçoğlu S, Çağatay Göçen V. Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 12:67-76.
- Kirchhoff P, Clavien P.A, Hahnloser. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies, Patient Safety in Surgery 2010; 4:5-8.
- Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic Anastomoses, J Surg Res 1990; 48:504-15.
- Kunnavatana SS, Quan SY, Koch RJ. Combined effect of hyperbaric oxygen and N-acetylcysteine on fibroblast proliferation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 131:809-814.
- Lawrence W, Diegelmann R. Growth factors in wound Healing, Clin Dermatol 1994; 12:157-62.
- Lopaschuk, G.. Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and perfusion. American Heart Journal 2002; 139(2-3):115-119.
- Madden JS, The rate of collagen synthesis and deposition in dehisced and resutured wounds, Surg. Gynecol. Obstet, 1970; 130:487-93.
- Malone, J.I., Schocken, D.D., Morrison, A.D., Gilbertbarness, E.. Diabetic cardiomyopathy and carnitine deficiencies. Journal of Diabetes and Its Complications 1999; 13(2):86-90.
- Marks R, Dykes P, Mootley R. Clinical Signs and Procedures in Dermatology, 1.st ed. London 1993, 35.
- Mast BA. Healing in other tissues, Surg Clin North Am. Review 1997; 77:529-47.
- Mate's JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. Toxicology 2000; 153:83-104.
- Mayes PA. Lipids of physiologic significance. In: Murray RK. Granner DK. Mayes PA. Rodwell VW, eds. Harper's Biochemistry. Appleton and Lange: Stamford. 2000, 160-171.

- Menteş B., İrkörücü O. Kolon Fizyolojisi Bölüm 2.Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları ed:Alemdaroğlu K., Akçal T., Buğra D. İstanbul 2004, s 31-37.
- Moradi, M., Moradi, A., Alemi, M., Ahmadnia, H., Abdi, H., Ahmadi, A., Bazargan-Hejazi, S.. Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility: a comparative study. *Urology Journal* 2010; 7:188-193.
- Noory N, Abbaszadeh E. Cecal dilatation and perforation after cesarean section. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 81:47-8.
- Özler M, Özkan C, Erdoğan E, Topal T, Sadır S, Uysal B, Öter Ş, Korkmaz A Kronik yara iyileşmesi modelinde topikal nikotinamid ve asetil sisteinin etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2009; 25(4):165-169.
- Pettegrew, J., W, Klunk, W.E., Panchalingham, K., Kanfer, J.N., McClure, R.J.. Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 1995; 16(1):1-4.
- Pohlman T, Stanness K, Beatty P. An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha increases neutrophil adherence, a CDw18-dependent mechanism *J. Immunol* 1986; 136:4548-11.
- Poon P, Law WL, Chu KW, Wong J. Emergency resection and primary anastomosis for left-sided obstructing colorectal carcinoma in the elderly. *Br J Surg* 1998; 85:1539-42.
- Regan M, Kirk S, Wasserkrug H. The wound environment as a regulator of fibroblast phenotype, *J. Surg. Res* 1991; 50:442-46.
- Rodrigues, B., Xiang, H., McNeill, J.H.. Effect of L-Carnitine treatment on lipid metabolism and cardiac performance in chronically diabetic rats. *Diabetes* 1988; 37:1358-1364.
- Romeo G, Basilie F. Use of fibrin sealent in manuel and stapled anastomeses. *Am J Surg* 1986; 6:152-4.
- Romolo J.L., Embryology and anatomy of the colon, *Shackelford's Surgery of the alimentary Tract*, Ed: George D. Zuideman 1996; 4:3-16.
- Rosai J. Large Bowel, Chapter 11. In *Ackerman's Surgical Pathology*, ed: Rosai J. St.Louis. Mosby New York. 1996; 1:729-799.

- Sabiston D. Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 15th Ed. St. Louis, Saunders 1997; 5: 209-21.
- Saner H. Kolon ve rektum anastomoz kaçaklarında kollajenmetabolizmasının rolü ve kaçakların önlenmesinde kollejenaz enzim inhibisyonunun etkisi. 1976 Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi İstanbul.
- Sayek İ, Engin A. Temel Cerrahi, 3. Baskı, Ankara 2004; 5: 322:323.
- Schnackenberg, C.G., Wilcox, C.. The SOD mimetic tempol restores vasodilation in afferent arterioles of experimental diabetes. *Kidney International* 2001; 59:1859-1864.
- Skandalakis E.J., Colon and rectum, Surgical anatomy and technique. Ed:Skandalakis E.J, Hamilton printing, New York, 1995: (13)401-70.
- Soetersa PB, Zoeteta J, Dejonga CH, Williamsb N. S, Baetena C. Colorectal Surgery and Anastomotic Leakage, *Dig Surg* 2002, 19:150–155.
- Steichen FM, Ravitch MM. Contemporary stapling instruments and basic mechanical suture techniques. *Surg Clin N Am* 1984; 64:425-40.
- Steiling H, Munz B, Werner S, Brauchle M. Different types of ROS-Scavenging enzymes are expressed during cutaneous wound repair. *Exp Cell Res* 1999; 247:484-494.
- Tassiopoulos A, Baum G, Halverson J. Small bowel fistulas. *Clin North Am* 1996; 76:1175-83.
- Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract, *Surg Clin North Am* 1997; 77:549-73.
- Wächter, S., Vogt, M., Kreis, R., Boesch, C, Bigler, P., Hoppeler, H., Krähenbühl, S.. Long-term administration of L-carnitine to humans: Effect on skeletal muscle carnitine content and physical performance. *Clinica Chimica Acta* 2002; 318(1-2):51-61.
- Waclawiczek HW, Boeckl O. Clinical experience with fibrin gluing in General and Thoracic surgery. *Zentralbl* 1986; 111:16-24.
- World Health Organization. Cancer. Fact sheet no:297 (2009).
- Van der HAM AC, Kort WJ, Weijma IM. Effect of antibiotics in fibrin sealant on healing colonic anastomoses in the rat. *Br J Surg* 2005; 79:525-8.

Vesela, E., Racek, J., Trefil, L., Jankovych, V., Pojer, M.. Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Nephron* 2001; 88(3):218-223.

Yagi, K., Assay of lipid peroxidation in blood plasma or serum. *Methods Enzymol.*, 1984; 105:328-331.

Yarımkaya A. İskemik kolon modelinde anastomoz iyileşmesine büyüme hormonu ve anabolik steroidlerin etkileri. Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi 2000 İstanbul.

Zeytin K., Çiloğlu N.S., Ateş F., Aker V.F., Ercan F. Resveratrolün diyabetik sıçanlarda tendon iyileşmesi üzerine etkileri. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014; 48(3):355



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.ÇAÜ.0.05.06- 050.04 - 95
Konu : Hayvan Deneyleri Etik Kurul Kararı

A./10/2013

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ :11.10.2013
TOPLANTI SAYISI :2013/ 09
DOSYA KAYIT NUMARASI :2013/ 100
KARAR NUMARASI :2013/ 09-10
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR :Yük. Lis. Öğr. Emel KANDAŞ
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI :Wistar – Albino Cinsi Sıçan, 40 Adet

Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU, tarafından Etik Kurulumuza sunulan "L-Carnitin'in Kolon Anastomoz Yarası İyileşmesine Etkisi" başlıklı proje Hayvan Deneylerine ilişkin mevzuatın emirleri doğrultusunda incelenerek, ilgili mevzuat hükümleri çerçevesinde Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna; oybirliği ile karar verilmiştir

Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ
Başkan

Doç. Dr. Akın PALA
Üye
(Mazeretli)

Doç. Dr. Mustafa SAÇAR
Üye

Doç. Dr. Mustafa DENİZ
Üye

Doç. Dr. Sebahattin ERGUN
Üye

Doç. Dr. Emine COŞAR
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ahmet UZATICI
Üye
(Mazeretli)

Yrd. Doç. Dr. Neslihan DEMİR
Üye

Vet. Hek. Süleyman ALTIN
Üye
(Mazeretli)

Ecz. Zerrin GÜMÜŞ
Sivil Üye

Erdoğan GÜRSEL
Sivil Üye
(Mazeretli)

EK-2

ÖZGEÇMİŞ Kişisel Bilgiler

Adı	EMEL	Soyadı	KANDAŞ
Doğum Yeri	ÇORLU	Doğum Tarihi	17.05.1983
Uyruğu	T.C	TC Kimlik No	33793036420
E-mail	emellzeybek@hotmail.com	Tel	05312664858

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2012-...
Lisans	Ankara Üniversitesi Cebeci Sağlık Yüksekokulu	2002-2006

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Hemşire	Ankara Üniversitesi	2007-2011
2.	Hemşire	Sağlık Bakanlığı	2011-...

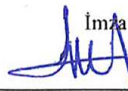
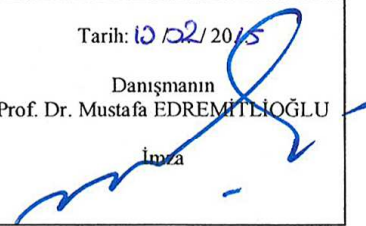
Yabancı Dil Sınav Notu[#]

KPDS	ÜDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE

[#] Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır [#] KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

EK-3**SPİRALLİ TEZ KONTROL FORMU**

	Evet	Hayır
1) Amblem renkli ve 2x2 cm boyutunda olmalıdır.	X	
2) Kapakta sadece başlık bold ve 14 punto, diğer yazılar normal renkte ve 12 punto yazılmalıdır.	X	
3) Tez savunma sınavında kabul edilmiş tezler için, tezin sırtı tez yazım kılavuzuna uygun olarak düzenlenmiş olmalıdır.	X	
4) Kabul edilmiş tez konusu ile tezin baş sayfasındaki tez konusu aynı olmalıdır.	X	
5) Beyan eksiksiz ve imzalı olarak Tez Yazım Kılavuzundaki gibi konmalıdır.	X	
6) Özet ve Summary 250'şer kelimeyi aşmamalıdır. (1 sayfa)	X	
7) Anahtar kelimeler (en fazla) 5 adet olmalıdır.	X	
8) İngilizce özetin başında konu başlığı yazılmalıdır.	X	
9) Metin ve kaynakların tümü 1,5 aralıklı olmalıdır.	X	
10) Tezde yazım karakteri olarak "Times New Roman" kullanılmalıdır.	X	
11) Web sayfa kaynakları metin içinde de geçmelidir (parantez içinde güncelleme tarihi ile birlikte). Kaynaklar bölümünde de cümlelerin en sonunda Erişim adresi ve Erişim tarihi sırasıyla verilmelidir.	X	
12) Çalışmanın Etik Kurul onayı, varsa kurum onayı tezin en arkasına konmalıdır.	X	

Tarih: 10/02/2015 Öğrenci Emel KANDAŞ İmza 	Tarih: 10/02/2015 Danışmanın Prof. Dr. Mustafa EDREMLİOĞLU İmza 
--	--

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ SİRALLI/CİTLİ TEZ YAZIM KONTROL LİSTESİ

KONTROL BAŞLIĞI	ÖĞRENCİ	DANIŞMAN
Tez yazımında kullanılan yazı tipi	✓UYGUN	✓UYGUN
Sayfa kenar boşlukları	✓UYGUN	✓UYGUN
Kapak sayfası düzeni	✓UYGUN	✓UYGUN
İç kapak sayfası düzeni	✓UYGUN	✓UYGUN
Onay sayfası düzeni	✓UYGUN	✓UYGUN
Beyan sayfası içeriği ve düzeni	✓UYGUN	✓UYGUN
İçindekiler sayfası düzeni	✓UYGUN	✓UYGUN
Teşekkür sayfası	✓UYGUN	✓UYGUN
Türkçe özet	✓UYGUN	✓UYGUN
İngilizce özet	✓UYGUN	✓UYGUN
Simgeler ve kısaltmalar dizini	✓UYGUN	✓UYGUN
Şekiller dizini	✓UYGUN	✓UYGUN
Tablolar dizini	✓UYGUN	✓UYGUN
Tezin ön sayfalarının sıralaması	✓UYGUN	✓UYGUN
Ön sayfaların numaralandırılması	✓UYGUN	✓UYGUN
Sayfalarının numaralandırılması	✓UYGUN	✓UYGUN
Başlıklarının numaralandırılması	✓UYGUN	✓UYGUN
Şekil, resim ve tablo numaralandırması	✓UYGUN	✓UYGUN
Yöntem ve Gereç	✓UYGUN	✓UYGUN
Bulgular	✓UYGUN	✓UYGUN
Tartışma	✓UYGUN	✓UYGUN
Sonuç ve Öneriler	✓UYGUN	✓UYGUN
Kaynaklar	✓UYGUN	✓UYGUN
Atıflar (alıntı ve göndermeler)	✓UYGUN	✓UYGUN
Ekler (etik kurul onayı, vs)	✓UYGUN	✓UYGUN
Tez planı	✓UYGUN	✓UYGUN
Dil (anlatım, yazım –imla)	✓UYGUN	✓UYGUN
Kâğıt ve baskı özelliği	✓UYGUN	✓UYGUN
Tezin son şeklinin elektronik kopyası	✓UYGUN	✓UYGUN
Tarih: 10 / 02 / 2015 Öğrenci Emel KANDAŞ İmza	Tarih: 10 / 02 / 2015 Danışmanın Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU İmza	