T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

DENEYSEL KOLON ANASTOMOZU MODELİNDE OLUŞTURULAN İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE GLOKOKALİKSİN A'NIN ETKİLERİ

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Mehmet Algül

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2019

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

DENEYSEL KOLON ANASTOMOZU MODELİNDE OLUŞTURULAN İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE GLOKOKALİKSİN A'NIN ETKİLERİ

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Mehmet Algül

TEZ DANIŞMANI: Doç.Dr. Barış Rafet Karakaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2019

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlığım boyunca bilgi ve birikimlerini en faydalı biçimde benimle paylaşıp beceri ve tecrübelerini aktaran, cerrahi sanatını öğreten, mesleğimin her alanında kendisini örnek almaktan gurur duyacağım değerli hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Tahir Oruç'a,

Eğitim hayatım süresince aktardığı tecrübe ve deneyimlerini her zaman hatırlayacağım, bizlerden sevgi ve şefkatini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Osman Zekai Öner'e,

Asistanlık hayatımın sadece ilk yılında çalışma fırsatı bulabildiğim, her daim güler yüzlü davranan sayın hocam Prof. Dr. Nurullah Bülbüller'e,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bana her konuda bıkmadan usanmadan destek olan, tez çalışma sürecinde de her türlü destek olup yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım Doç. Dr. Barış Rafet Karakaş'a

Her ne kadar birlikte tuttuğumuz nöbetlerde başımızı kaşıyacak vakit bulamasak da disiplini ve gösterdiği sabırla tecrübelerini bizden esirgemeyen ve hepimize abi gibi davranan Uz. Dr. Mehmet Nuri Koşar'a,

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince, eğitimimde büyük emek harcayan, her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm sayın Doç. Dr. Umut Rıza Gündüz, Doç. Dr. Rojbin Karakoyun Demirci, Doç. Dr. Arif Aslaner, Doç. Dr. Tuğrul Çakır, Doç. Dr. Burhan Mayir, Doç. Dr. Uğur Doğan, Doç. Dr. Ümit Koç, Doç. Dr. İsmail Gömceli, Yard. Doç. Dr. Kemal Eyvaz, Uz. Dr. Cemal Ensari, Uz. Dr. Nuray Ayper Öngen, Uz. Dr. Mehmet Aksoy, Uz. Dr. Sami Kolsuz, Uz. Dr. İrfan Dönmez, Uz. Dr. Serkan Ceylan, Uz. Dr. Hasan Özay Tuğutlu ve Uz. Dr. Ayşe Merter'e teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde tanıştığım ve bana her konuda yardımcı olup yeri geldiğinde arkadaş gibi dertleşen ve tez çalışmama katkısını esirgemeyen Anestezi A.D Uz. Dr. Arzu Karaveli'ye,

Tez çalışmamda verilerin değerlendirilmesinde büyük katkı ve yardımlarından dolayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. Öğretim Üyesi Prof.Dr. Halide Akbaş ve Ast. Dr. Merve Akyol'a,

Tez çalışmamda katkı ve yardımlarından dolayı Patoloji A.D. Uz. Dr. Kadir Balaban'a,

Asistanlık sürem boyunca hastanede ve özel hayatta acısıyla tatlısıyla pek çok anıyı paylaştığım ve birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşire ve personeline,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı çalışanlarına,

Tüm tıp eğitimim boyunca maddi ve manevi olarak desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli ailem; annem Nermin ALGÜL, babam Mehmet Ali ALGÜL, kardeşlerim; Bahadır ALGÜL ve Fatma ALGÜL'e sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Can yoldaşım, en kıymetlim Emine ALGÜL ve en büyük hazinem, oğluşum ALPARSLAN'a; her şey icin cok teşekkür ederim.

Dr. Mehmet ALGÜL

Antalya, 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	**i**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	**v**
TABLOLAR DİZİNİ	**vii**
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	**viii**
ÖZET	**ix**
ABSTRACT	**xi**
1.GİRİŞ ve AMAÇ	**1**
2.GENEL BİLGİLER	**2**
2.1.YARA İYİLEŞMESİ	**2**
2.2.GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ	**3**
2.3.İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI	**7**
2.4.ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ	**10**
2.4.1.Mekanik İyileşme Yöntemleri	**10**
2.4.2.Biyokimyasal Yöntemler	**11**
2.4.3.Histopatolojik Değerlendirme	**12**
2.5 GLOKOKALİKSİN A	**12**
3.1.GEREÇ VE YÖNTEM	**13**
3.1.AMELİYAT PROSEDÜRÜ	**13**
3.2.ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI ÖLÇÜMÜ	**17**
3.3.BİYOKİMYASAL ANALİZ	**18**
3.4.PATOLOJİK İNCELEME	**20**
3.5.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	**20**
4.BULGULAR	**21**
5.TARTIŞMA	**25**
6.SONUÇ	**29**
KAYNAKLAR	**30**
ÖZGEÇMİŞ	**36**
EKLER	**38**

Ek 1.Deney Hayvanları Etik Kurul Onayı **38**
Ek 2.Deney Hayvanları Etik Kurul Onayı **39**

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

COX-2	Siklooksijenaz 2
Cu	Bakır
DMSO	Dimethyl sulfoxide
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EGF	Epidermal Growth Faktör
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ETZ	Elektron transport zinciri
Fe	Demir
GIS	Gastrointestinal Sistem
GLA	Glokokaliksin A
H&E	Hematoksilen Eozin
H20	Su
H2O2	Hidrojen Peroksit
HOCl	Hipokloröz Asit
İMA	İskemi Modifiye Albümin
İ/R	İskemi/Reperfüzyon
LOX	Lipooksijenaz
mM	Milimolar
Mn	Mangan
MPO	Myeloperoksidaz
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
OH^{-}	Hidroksil radikalleri
O_2	Oksijen
$O_2^{\cdot -}$	Süperoksit anyonu
$^1O_2$	Tekli oksijen
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PBS	Phosphate Buffered Salin
PDGF	Platelet Derived Growth Faktör
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
rhGH	Rekombinant human growth hormonu
RNHCI	Kloraminler
Se	Selenyum
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
SVO	Serebrovasküler Olay
TAK	Total Antioksidan Kapasitesi
TGF-β	Transforming Growth Faktör β
TOS	Total Oksidan Seviyesi
XO	Ksantin oksidaz
Zn	Çinko

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Anastomoz iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik faktörler **4**

Tablo 4.1. Grupların adezyon skorlarının, patlama basınç ölçümlerinin, biyokimyasal analiz sonuçlarının ve histopatolojik evrelendirmelerinin değerlendirilmesi **21**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 3.1.1. Ratta iskemi oluşturulmadan önceki sol kolon segmenti **15**

Şekil 3.1.2. Ratta iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulduktan sonra anastomoz yapılmadan önceki sol kolon segmenti **16**

Şekil 3.1.3. Ratta anastomoz sonrası sol kolon segmenti **16**

Şekil 3.2.1. Anastomoz patlama basıncının ölçümü **17**

Şekil 3.2.2. Anastomoz hattından metilen mavisi solüsyonunun görüldüğü an **18**

Şekil 4.1. Tüm gruplarının anastomoz patlama basınç değerlerinin grafiksel görünümü **22**

Şekil 4.2. Tüm gruplarının doku hidroksiprolin düzeylerinin grafiksel görünümü **22**

Şekil 4.2. Tüm gruplarının D-TOS değerlerinin grafiksel görünümü **23**

Şekil 4.4. Grup 2'ye ait anastomoz hattına ait histopatolojik görünüm. İyileşme dokusunda neovaskülarizasyon ve yoğun PMNL gözlenen alan **24**

Şekil 4.5. Grup 3'e ait anastomoz hattına ait histopatolojik görünüm. Normal barsak duvarında submukozal kollajen liflerinin düzenli organizasyonu ve anastomoz hattına doğru gözlenen yoğun kollajen birikimi ve buna bağlı fibrozis alanı **24**

ÖZET

Mehmet ALGÜL, 'Deneysel Kolon Anastomozu Modelinde, Oluşturulan İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Glokokaliksin A'nın Etkileri' Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya 2019

Giriş ve Amaç: Daha önce yapılan çalışmalarda antioksidan etkinliği gösterilen Glokokaliksin A'nın kolon anastomozu modelinde oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarı üzerine direkt olarak tek başına etkisi araştırılmamıştır. Araştırmamızın amacı ratlarda iskemi reperfüzyon hasarında kolon anastomoz iyileşmesi üzerine Glokokaliksin A'nın etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada ratlar her birinde 8 rat olacak şekilde 3 gruba şu şekilde ayrılacaktır:

Grup 1 (Kontrol Glokokaliksin A (GLA) grubu) (n=8): İskemi reperfüzyon hasarı oluşturmadan (sadece mezenterik arter izolasyonu) kolon transeksiyonu ve uç-uca kolon anastomozu yapılan ve anastomoz hattına intraperitoneal olarak 10 mg/kg Glokokaliksin A verilen grup.

Grup 2 (İskemi/Reperfüzyon (İ/R) grubu) (n=8): 60 dk süresince iskemi ve daha sonra 60 dk reperfüzyon uygulanmasını takiben kolon transeksiyonu ve uç-uca kolon anastomozu yapılan ve anastomoz hattına intraperitoneal olarak 0.2 ml/kg çözücü (dimetil sülfoksit) verilen grup.

Grup 3 (İskemi/Reperfüzyon Glokokaliksin A (İ/R GLA) grubu (n=8): 60 dk süresince iskemi ve daha sonra 60 dk reperfüzyon uygulanmasını takiben kolon transeksiyonu ve uç-uca kolon anastomozu yapılan ve anastomoz hattına intraperitoneal olarak 10 mg/kg Glokokaliksin A verilen grup.

Postoperatif 7. gün anestezi uygulanarak in vitro analitik prosedür için relaparotomi yapıldı. Anastomoz patlama basıncı ölçüldü. Anastomoz hattında histopatolojik değerlendirme, hidroksiprolin düzeyi ve doku ve serumda oksidatif hasarı göstermek için biyokimyasal analiz yapıldı.

Bulgular: Anastomoz patlama basınç değerleri karşılaştırıldığında Kontrol GLA grubunda İ/R grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu ($p<0,005$). İ/R GLA grubunda İ/R grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu ($p<0,005$).

Doku TOS değerleri karşılaştırıldığında İ/R GLA grubunda Kontrol GLA grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulundu ($p<0,005$). İ/R GLA grubunda İ/R grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulundu ($p<0,005$).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızdaki ratlarda deneysel olarak oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarında Glokokaliksin A 'nın antioksidan olarak faydalı olduğu saptanmıştır. Ayrıca intraperitoneal verilen Glokokaliksin A'nın hedef organ olan kolona herhangi bir yan etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Glokokaliksin A, iskemi reperfüzyon hasarı, kolon anastomoz iyileşmesi.

ABSTRACT

Mehmet ALGÜL; 'The Effects of Glaucocalcin on the Ischemia Reperfusion Injury in Experimental Colon Anastomosis Model' University of Health Sciences Antalya Education and Research Hospital, Antalya 2019

Introduction and aim: In previous studies, the effect of antioxidant activity was not directly investigated in glaucocalyxin A on ischemia-reperfusion injury in the colon anastomosis model. The aim of our study was to investigate the effect of glaucocalyxin A on colon anastomosis healing in ischemia reperfusion injury in rats.

Materials and Metods: According to this study, the rats were divided into 3 groups with 8 rats each group:

Group 1 (control Glaucocalyxin A (GLA) group) (n = 8): A group who underwent colonic transection and end-to-end colon anastomosis performed without ischemia-reperfusion injury (isolation of the mesenteric artery only), and 10 mg / kg Glaucocalyxin A was administered intraperitoneally over the anastomosis line.

Group 2 (Ischemia / Reperfusion (I/R) group) (n = 8): A group who underwent ischemia for 60 minutes, followed by reperfusion for 60 min and performed colon transection and end-to-end anastomosis and 0.2 ml / kg solvent (dimethyl sulfoxide) was administered intraperitoneally over the anastomosis line.

Group 3 (Ischemia / Reperfusion Glaucocalyxin A (I/R GLA group) (n = 8): A group who underwent 60 minutes of ischemia followed by 60 min of reperfusion, then colon transection and end-to-end colon anastomosis were performed, and 10 mg / kg Glaucocalyxin A was administered intraperitoneally over the anastomosis line.

On the postoperative 7th day, rats were anesthetized and a relaparotomy was performed for the in vitro analytical procedure. Anastomosis bursting pressure was measured. Biochemical analysis was performed to demonstrate histopathological evaluation, hydroxyproline level and oxidative damage in tissue and serum in the anastomosis line.

Findings: Anastomotic burst pressure values were significantly higher in the Control GLA group compared to the I / R group ($p<0.005$). I / R was significantly higher in the GLA group than in the I / R group ($p<0.005$).

When tissue TOS values were compared, statistically significant decrease was found in I / R GLA group compared to Control GLA group ($p<0.005$). I / R GLA was significantly lower than the I / R group ($p<0.005$).

Result: In conclusion, in our study, it was determined that glycocalyxin A was beneficial as antioxidant in experimentally induced ischemia reperfusion injury in rats. In addition, it was observed that Glaucocalyxin A given intraperitoneally did not have any side effects to the target organ colon.

Key words: Glaucocalyxin A, ischemia reperfusion injury, colon anastomosis healing

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolonik anastomoz sonrası anastomoze segmentin ayrışması, meydana geldiğinde hasta için ciddi katastrofik bir durum olup doğacak sonuçları tahmin etmenin zor olduğu, morbidite ve mortalitede anlamlı düzeyde artışa sebebiyet veren istenmeyen klinik bir durumdur (1). Kolonik mukozaya olan kan akımı, anastomoz tekniği, hastanın yaşı, nütrisyon durumu, komorbid hastalıklar, enfeksiyon ve enflamasyon, çeşitli ilaçlar ve operasyonun tipi anastomoz kaçaklarının görülmesinde rol oynayan faktörlerden bazılarıdır (2).

Bu faktörlerden dokuya olan kan akımı ve oksijen transportunun, kolonik sütur hatlarının iyileşmesine katkı sağlayan temel etmenler olduğu gösterilmiştir (3,4).

Vücuttaki hücre, doku ve organlara işlevleri için gerekli kan akımı ulaşamaması neticesinde reversible veya irreversibl doku ve hücresel hasarın görüldüğü durum iskemi olarak tariflenir (5). İskemiyi takiben dokuya yeterli kan akımının tekrar başlamasıyla birlikte, hücre içine doğru moleküler oksijenin göçmesi sonucu vücut için potansiyel zararlı etkileri olan serbest oksijen radikalleri (SOR) ortaya çıkar (6). Kan akımının ve iskemik dokuya oksijen desteğinin tekrar sağlanması olan reperfüzyon aslında tahmin edildiği kadar masum bir klinik tablo değildir; çünkü bu süreçte açığa çıkan SOR, vücutta iskemi-reperfüzyon neticesinde meydana gelen majör yıkıcı etkilerin temel sorumlusu konumundadır (7). İskemi reperfüzyon hasarı, bir cerrahın gündelik hayatta sıklıkla karşılaştığı mezenterik vasküler hastalıklar (en sık), travma cerrahisi, Ülseratif kolit ve Crohn gibi inflamatuar barsak hastalıkları, volvulus ve strangüle herni gibi durumlar sonrasında ortaya çıkmaktadır (7). Bu durum ise kolonik anastomozu takiben anastomoz hattının ayrışmasıyla birlikte kaçak görülmesine, postoperatif hastane yatışlarının uzamasına ve bazen ölüme sebebiyet verecek majör sorunlara yol açmaktadır (8,9). Bu çalışmanın amacı ratlarda iskemi reperfüzyon hasarında kolon anastomoz iyileşmesi üzerine Glokokaliksin A'nın (GLA) etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.YARA İYİLEŞMESİ

Cilt ve mukozayı meydana getiren dokunun, çeşitli faktörler ile yapısal ve işlevsel birlikteliğinin zarar görmesi veya kaybı yara olarak tanımlanır. Yaralanma sonrası süregelen birtakım hücresel ve biyokimyasal faktörlerle bu durumun düzeltilmesine ise yara iyileşmesi adı verilir ve bu süreç 3 temel basamaktan oluşur:

1.Hemostaz ve inflamasyon

2.Proliferasyon (fibroplazi)

3.Maturasyon ve remodelling

2.1.1. Hemostaz ve İnflamasyon fazı

Hasarlanmayı takiben bütünlüğü zarar gören damar duvarında ilk görülen olan vazokonstrüksiyondur. Platelet α granül degranülasyonu ile hücre dışına salınan transforming growth factor β (TGF-β), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi platelet kaynaklı büyüme faktörleri monosit ve lenfositleri yaraya çekerler. Subendotelyal kollajenin açığa çıkması ve trombositlerin buraya yapışması koagülasyon kaskadının aktivasyonuyla sonuçlanır. Yara iyileşme sürecinin temel hücreleri; yaraya en önce gelen hücre grubu olan nötrofiller, iyileşme için kesinlikle ortamda bulunması gereken makrofajlar ve son olarak da fibroblastlar sırasıyla yaralanma bölgesine migrate olurlar (10,11).

2.1.2. Proliferasyon fazı

PDGF ve Epidermal growth factor (EGF) öncülüğünde yara ortamına göç eden fibroblastlar ile endotelyal hücreler bu fazın temel hücreleridir. Fibroblastlar tarafından gerçekleştirilen kollajen sentezinde prolin ve lizin hidroksilasyonu ana basamaktır. Bu hız kısıtlayıcı basamak esnasında +2 değerlikli ferröz demir, moleküler oksijen ve majör koafaktör olan C vitaminin bulunması son derece önemlidir (12). Endotelyal hücreler ise yeni kapillerlerin yaranın içine girmesini sağlayarak yeni damar oluşumundan (neovaskülarizasyon) sorumludur.

2.1.3. Maturasyon ve remodelling fazı

Bu fazda bir yandan yeni kollajen oluşumu meydana gelirken diğer bir yandan da yeniden tasarlanma için kollajen yıkımı söz konusudur ve bu dengenin sağlanabilmesi başarılı bir yara iyileşmesinin temelini oluşturan unsurdur.

2.2. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ

Gastrointestinal sisteme yönelik cerrahi girişimler benign patolojik hadiseler ve malignite gibi durumlar nedeniyle gerek acil gerekse elektif olarak sık sık uygulanmaktadır. Gastrointestinal kanal her bir katmanı farklı işlevler sergileyen içten dışa doğru sırasıyla mukoza, submukoza, müskülaris propria ve serozadan oluşan dört tabakadan ibarettir. Kolonda bir anastomoz uygulandığında bunun iyileşmesi temel olarak vücudun herhangi bir yerinde gördüğümüz yara iyileşmesinin evreleriyle benzerlik gösterir (13). İlk görülen tablo olan akut inflamasyonu, fibroblast aracılı proliferasyon izler ve kollajenin olgunlaşıp son halini almasıyla birlikte yara iyileşme süreci tamamlanır. Ancak yara iyileşmesinin tüm fazları ortak olmasına karşın, gastrointestinal trakttaki her doku aynı biçimde iyileşmemektedir (14). Submukozadaki kollajen yoğunluğunun kolonun diğer tabakalarına göre fazla olmasından ötürü bu tabaka dikiş tutabilme kabiliyeti en güçlü olan katmandır ve yaranın mekanik gücünün kazanılmasını sağlar. Deride kollajen yapımı primer olarak fibroblastlara atfedilse de kolonda düz kas hücreleri de fibroblastlara ek olarak bu senteze destek olur (15).

Yara ortamında kendini gösteren ilk hücre grubu 24-48. saatte yaralanma bölgesinde pik düzeye ulaşan polimorfonükleer lökositlerdir (PMNL) (16). Sonrasında 48-96. saatte yarada olmazsa olmaz hücreler olan makrofajlar primer rol alır. Kollajen ise proliferatif fazın majör hücre popülasyonu olan fibroblastlar tarafından ilk günün sonlarına doğru sentezlenmeye başlar. Kollajen lizisi yara iyileşmesinin ilk günü maximum seviyeye ulaşır, süregelen 4 gün boyunca da kollajen sentezine göre dominanttır. 7. gün ise kollajen yapımı ve yıkımı arasındaki bu denge kollajen sentezi lehine baskın hale gelir ve bu total süreç anastomozun gücünü belirler (17). Bundan dolayı başlarda lizise bağlı azalan kollajen nedeniyle yaranın gerilme kuvveti de buna parallelik gösterir, sonrasında ise postop 4-5.gün civarında normale dönmeye başlar ve granülasyon dokusunun görülmeye başlaması proliferatif evreye geçildiğini gösterir (18). Cronin yaptığı bir çalışmada, ratlarda görülen kolonik iyileşme sürecinin erken fazının kollajen lizisi ve gerilme kaybı neticesinde olduğunu gözlemlemiştir (19).

2.2.1. Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Normal yara iyileşmesi süreci nasıl ki çeşitli faydalı ve zararlı lokal veya sistemik durumlardan etkileniyorsa kolonik anastomoz iyileşmesi de aynı şekilde etkilenmeye meyillidir.

Anastomoz iyileşmesini pozitif veya negatif yönde etkileyen birtakım faktörler şu şekilde incelenebilir (Tablo 2.1.)

Tablo 2.1. Anastomoz iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik faktörler

Lokal Faktörler	**Sistemik Faktörler**
Kan akımının yeterliliği	Yaş
Cerrahi teknik	Malnutrisyon
Dikiş materyali ve tekniği	Hipoksi, anemi, hipoperfüzyon
Lokal enfeksiyon	Hipovolemi
Hematom	Kalıtsal kollajen doku bozuklukları
Anastomoz gerginliği	Malign hastalıklar
Denervasyon	Metabolik bozukluklar (şişmanlık, sarılık, üremi, diabetes mellitus)
Mekanik travma	Alkolizm
Doku tipi	Steroid ve kemoteröpatik ajan kullanımı
Drenler ve yabancı cisimler	Avitaminozlar
Mekanik bağırsak temizliği	Enfeksiyon
Hipertermi	Kan transfüzyonu
İyonize radyasyon	Şok, sepsis, asidoz
Bakteriyel kontaminasyon	İmmün yetmezlik
Sağlıklı doku uçları	Karaciğer hastalığı ve yetmezliği
Anastomoz distalinde obstrüksiyon	

a) Kan Akımı

Anastomoz segmentine sağlanan kan akımı ve oksijen desteği başarılı bir iyileşme için majör unsur olarak göze çarpmaktadır. Bu desteğin cerrahi esnasında çeşitli sebeplerle bozulması iyileşmesi olumsuz etkileyerek ayrışmaya zemin hazırlar

(14). Kolonik ameliyat esnasında herhangi bir sebeple yaklaşık 15 dakika geçici hipotansiyon gözlenmesinin, doku perfüzyonunun anlamlı derecede azaltmak ve anastomoz kaçağı riskini artırmak için yeterli olduğu gözlendi (3). Arteryel hipoksinin ise izole bir değişken olarak mevcudiyeti durumunda bile kolon anastomoz iyileşmesini geciktirdiği gözlendi (4).

b) Sütur Materyali ve Cerrahi Teknik

Anastomoz kaçağı gibi majör bir komplikasyondan kaçınmak için anastomoz yaparken kullanılan sütur materyalinde bulunması gereken en önemli ideal özellikler, mekanik destek sağlayacak kadar kuvvetli ve asgari düzeyde travmatize edecek kadar ince olmasıdır. Lord ve ark. sıçan kolonunda 5 farklı süturu karşılaştırdı ve iri yüzeyli süturların (katgüt, ipek, poliglikolik asit), pürüzsüz yüzeyli (prolen ve teflon kaplı dacron) olanlara göre yarayı daha fazla travmatize ettiğini gözlemlediler (20).

Anastomoz iyileşmesinde bir diğer konu da anastomozun içe ve dışa dönük şekilde yapılmasının etkileridir. Getzen ve arkadaşlarının çalışmasında everte edilen anastomozda doku ödemi daha az saptansa da yeniden oluşturulan lümen ve gerilme kuvveti daha büyük saptandı (21). Trueblood ve arkadaşları ise sıçanlarda inverte anastomozlarda daha büyük patlama basıncı, daha az çevresel yapışıklık ve normal barsak histolojisine daha hızlı dönüş saptandı (22). Irwin ve Edwards ise inverte ve everte edilen anastomozların kollajen içeriğinde fark bulamamasına rağmen, everte edilenlerde patlama basıncını daha düşük saptadılar (23). Sonuç olarak, inverte anastomozda everte anastomoza göre daha fazla stenoz ve ayrışmaya daha fazla rezistans saptandı. Everte anastomozlarda ise adhezyon, abse gibi lokal istenmeyen etkilerle daha çok karşılaşıldı.

Peacock barsak bütünlüğünü sağlamak için çift tabakalı bir anastomoz önermekle birlikte, Chung bu tarz bir anastomozun perfüzyonda 2 kat azalmayla sonuçlandığını göstermiştir (13,24).

Devamlı ve aralıklı inverte kolonik süturasyon tekniğinin sıçanlarda karşılaştırılması için Jiborn ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, devamlı süturla yapılan anastomozda ve proksimalindeki alanda hem yüksek anastomoz komplikasyonu hem de düşük kollajen içeriği göstermiştir (25). Devamlı dikiş; kollajen yapım ve yıkım arasındaki dengeyi bozarak bir yandan kollajen düşmesine sebep olurken diğer yandan anastomozun proksimalinde kolonik genişleme ve fekal

pasajda yavaşlamaya sebep olmaktadır (26). Shandall ve arkadaşlarının bir çalışması, aralıksız dikişin kan akışı ve kollajen metabolizmasını kötü etkilediğini gösterdi (4).

c) Mekanik Barsak Hazırlığı ve Antisepsisi

Mekanik barsak temizliğinin gerekliliği konusunda yapılan Goligher ve Irvin'in çalışmaları göstermiştir ki ameliyat öncesi mekanik barsak hazırlığının yapılmaması anastomoz güvenliğini olumsuz etkilemiştir (27,28). Perop anastomoz proksimalinde artan gaita yükü anastomoz ayrışmasını artırmaktadır (29). Leveen ve arkadaşları köpek kolon bütünlüğü oluşumunda antibiyoterapi alımıyla anastomozun patlama basıncı arasındaki ilişkiyi değerlendirdi ve eritromisin+kanamisin kombinasyon tedavisinin hem preop hem de postop dönemde verilmesi diğer kullanım şekillerine oranla anastomoz patlama basıncını önemli ölçüde artırdı (30). Rat iskemik kolon anastomozunda Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolon hazırlığı olmadan iskemik anastomozda %83 gibi yüksek kaçak saptanırken, antibiyotik verilen kolonda iskeminin olumsuz etkisi saptanmadı (31). Burdan çıkarılacak sonuç, hem barsak antisepsisi hem de mekanik barsak hazırlığı kolon anastomoz iyileşmesini olumlu etkilemektedir.

d) Nütrisyonel Durum

Malnütrisyon yara iyileşmesini birçok şekilde bozmaktadır. Daly ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ratlarda diyetteki protein içeriğinin sınırlandırılmasıyla anastomoz patlama basıncında anlamlı düşme olduğu gözlenmiştir (32). Diyetteki lifli gıda içeriğinin artırılmasıyla, bunların fermentasyonu ile açığa çıkan kısa zincirli yağ asitlerinin epitel proliferasyonunu artırdığı ve anastomoz iyileşmesini olumlu etkilediği gözlendi (14). Kolon operasyonu sonrası enteral beslenme diyet manipülasyonuna doğrudan duyarlı olan kolon için önemlidir. Düşük rezidülü ve elementel diyetler geride kalıntı bırakmadığı için önerilir (33). Bark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada radyoterapiden bağımsız A vitamini desteği verilen grupta verilmeyenlere göre patlama basıncı ve hidroksiprolin düzeyini önemli ölçüde iyi olduğu gözlendi (34).

e) Kemoterapi ve Radyoterapi

Malignite için neoadjuvan ve adjuvan olarak verilen kemoterapi anastomoz iyileşmesi açısından önem arz eder. Kemoterapötik ilaçlar iyileşmenin hücresel mediatörlerinin üretimini ve işlevini azaltarak ve kollajen sentezini bozarak yara

iyileşmesini bozan sistemik etkilere yol açarlar (anemi, enterit, malnutrisyon vs.). Adjuvan 5-Florourasil, sıçan kolon anastomozu sonrası 10 gün verilmiş ve kontrol grubuna göre kopma kuvvetinde belirgin düşüş gözlenmiştir (35). Radyoterapi kolorektal ve pelvik organ kanserleri için uygulanır. Radyoterapinin barsakta postop erken ve geç dönemde kaçak riskini artırtığı bilinmektedir. Erken etkiler tedaviden sonraki 7 ila 30 gün içinde ortaya çıkar ve epitel hücre kütlesi kaybı, azalmış mitotik hız ve submukoza ve muskularis ödemi ile kendini gösterir (36). Kronik, geç değişiklikler tipik olarak tedaviden 1 ay ila 20 yıl veya daha uzun süre sonra ortaya çıkar. Radyoterapinin zararlı etkilerine A vitaminin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, preop 7 gün A vitamini verilen ve neoadjuvan radyoterapi sonrası anastomoz yapılan ratlarda, 1. haftada patlama basıncı ve hidroksiprolin düzeylerinin almayanlara göre daha yüksek olduğu gözlendi (37).

2.3. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

Yetersiz perfüzyon sonucu ortaya çıkan, doku veya organın viabilitesini devam ettirebilmesi için gerekli olan oksijen ve diğer substratların dolaşım tarafından karşılanamamasına iskemi; dokuya olan kan akımının medikal olarak çeşitli ilaçlarla veya girişimsel yöntemlerle yeniden geri kazandırılmasına reperfüzyon denir.

Travmalarda ve cerrahi esnasında meydana gelen hipovolemi veya hemoraji kontrolünü sağlamak için uygulanan tampon, klemp gibi uygulamalar ile sepsis, şok, yanık sonrası görülen hipovolemi ve bu durumların düzeltilmesi neticesinde, akut miyokard enfarktüsü, SVO gibi durumların hemen ardından uygulanan medikal ve girişimsel revaskülarizasyon işlemlerinde ve transplantasyon cerrahisinde kaçınılmaz olarak transplante edilecek organın iskemi ve reperfüzyonu söz konusu olup, oluşan hasar greft fonksiyonlarını etkilemektedir. Özetlemek gerekirse hemen hemen cerrahi girişimlerin birçoğunda, meydana gelen bir doku iskemisi ve bunu takip eden bir reperfüzyon süreci vardır (38, 39). Barsak iskemi reperfüzyonu meydana geldiğinde reaktif oksijen türleri, sitokinler, barsaktan derive toksinler veya enflamatuar mediyatörler aracılığıyla sistemik bir yanıt ortaya çıkmasına neden olur (40).

Serbest oksijen radikalleri, hücresel metabolizma sonucu açığa çıkan yan ürünlerdir. Orta ve düşük dereceli SOR patojenlerin eleminasyonu ve yara iyileşmesine olumlu etki yaparken, gereğinden fazla SOR oluşumunda durum tersine

dönerek oksidatif hasara neden olur. Başlangıçta reversibl olan bu hasar, reperfüzyon sağlanamadığı durumda irreversibl hasara doğru ilerler. Bu hasarın major belirteçleri hücre hasarının düzelmemesi ve mitokondrinin işlevselliğini yitirmesidir (41,42). SOR; süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$), hidroksil radikali ($HO^{\cdot}$), lipid hidroperoksitleri gibi radikal bileşikleri ve tekli oksijen ($^1O_2$), hipokloröz asit (HOCI), hidrojen peroksit (H2O2) ve kloraminler (RNHCI) gibi radikal olmayan bileşikleri bünyesinde barındırır.

Vücutta mitokondri, endoplazmik retikulum, peroksizom, sitozol, hücre zarı ve nükleus gibi organeller SOR üretebilse de mitokondriyal elektron transport zinciri (ETZ) bu üretimin ana kaynağı olarak bilinir. NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) oksidaz, ksantin oksidaz (XO), lipooksijenaz (LOX), myeloperoksidaz (MPO), nitrik oksit sentetaz (NOS) ve siklooksijenaz 2 (COX-2) gibi enzimler ROS oluşumuna yol açan tepkimeleri katalizler (43,44).

Reaktif ara maddelerin bazı formlarının da oluşumuna yol açtığından en önemli SOR süperoksit radikalidir ($O_2^{\cdot -}$). Mitokondri iç membranında sitokrom c oksidaz terminal elektron alıcısıdır ve aldığı 4 elektronu moleküler oksijene aktarıp bunu da suya çevirerek antioksidan görevi görür (45,46). GIS, yerleşik bağışıklık hücreleri, bağırsak florası ve diyet faktörleri ile tüm potansiyel SOR kaynaklarını içeren dış ortam tarafından erişildiği için SOR saldırısına yatkındır.

İki ana enzimatik reaksiyon Hipoksantin / Ksantin Oksidaz ve NADPH oksidaz sisteminde SOR üretir. Aslında, GI trakt vücutta en fazla XO konsantrasyonuna sahiptir ve çok sayıda fagositik hücre (ve kolonda çok sayıda katalaz negatif bakteri) ile birlikte, çok miktarda süperoksit üretmek için birleşir (47). Ksantin oksidaz, hücre membranı ve sitoplazmada bulunsa da asıl olarak karaciğer ve GIS'de ince barsak mukozasından eksprese edilir (48). Bu enzim hipoksantinin ksantine dönüşümünü ve ksantinin ürik aside oksidasyonunu sağlar (49). Bu dönüşüm süperoksit radikali açığa çıkarır ve süperoksit en sonunda hidrojen peroksite indirgenir. İskemi sürecinde antioksidan enzimlerin de azalmasıyla ksantin ve XO ciddi derecede artar.

Respiratuar patlama, fagositoz esnasında NADPH oksidaz aktivasyonu ve hücre dışına süperoksit salınımıyla sonuçlanan fagositik hücrelerin fazlaca oksijen tükettiği bir durumdur. NADPH oksidaz hücre zarı, monosit, makrofaj, nötrofil ve eozinofil gibi fagositik hücrelerin fagozomlarının içerdiği bir enzimdir (50).

Serbest oksijen radikalleri, en dış yörüngelerindeki eşleşmemiş elektronları sebebiyle ileri derecede reaktif olup vücuttaki karbonhidrat, protein, yağ ve nükleik asitlerle tepkimeye girerek irreversibl hasara neden olur (51). Serbest radikal hasarı sonucu organizmada meydana gelen zararlı etkilere yanıt olarak bazı koruyucu mekanizmalar mevcuttur. Bu mekanizmalar iki yoldan etki ederler; birinci yol serbest radikal oluşumunun engellenmesi iken, ikinci yol hali hazırda oluşmuş serbest radikallerin toksik ve zararlı etkilerinin ortaya çıkmasının engellenmesidir. Bu şekilde etki gösteren maddelerin tümüne ‘‘antioksidanlar’’ denir.

Aerobik canlılarda bazı antioksidan savunma sistemleri olan; Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz gibi enzimler ve bazı vitaminler; serbest radikallerin hedef biyomoleküllere vereceği hasarı önleyen maddelerdir (52). Süperoksit dismutaz ve katalaz, ROS'a karşı majör antioksidan savunma sağlar.

Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalinin O2 (oksijen) ve H2O2’ye ayrışmasını sağlayan iyon gerektiren antioksidan enzimdir ve inflamatuar barsak hastalığı olanlarda mukozal hasarın önlenmesi amacıyla barsak epitelinde artmış seviyeleri gözlenir. Katalaz, peroksizomda bulunan H2O2’yi H20 ve O2’e ayrıştıran hem içeren enzimdir (53).

Glutatyon majör nonenzimatik endojen antioksidandır, bütün ökaryotik hücrelerde mevcuttur ve barsak mukozasında, antioksidan bariyer görevi görür. Meyve ve sebzelerin yüksek alımı, antioksidan yararlarından en azından bir kısmını açıklayabilen glutatyona bağımlı enzimleri uyarır (54).

C vitamini veya askorbik asit, ekzojen olarak alınıp plazma ve hücrelerde bulunan birincil antioksidandır (55). C vitamini taze meyve ve sebzelerde bulunur ve elektronlarını diğer bileşiklere bağışlayarak oksidasyonu önler. C vitamini, Fenton reaksiyonu yoluyla serbest radikal oluşturabilen ağır metal iyonlarını (Demir, Bakır)

azaltır ve bu nedenle ana işlevi bir antioksidan olmasına rağmen pro-oksidan aktiviteye sahip olabilir (56).

Biyolojik aktif formu α-tokoferol olan E vitamini hücre membranlarını lipid peroksidasyonuna karşı koruyan önemli antioksidandır (57). Yiyeceklerdeki A Vitamini, karotenoid veya provitamin A olarak adlandırılır. Alfa-karoten, beta-karoten, likopen ve kriptoksantin, gıdada ve vücutta ana karotenoidlerdir (58). Beta-karotenin, fare modellerinde lipit peroksidasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (59). Minerallerden Çinko (Zn), bakır (Cu), manganez (Mn), demir (Fe) ve selenyum (Se), antioksidan fonksiyon gösteren enzimlerin bileşiminde yer alır.

Bağırsak iskemisinin morbidite ve mortalitesi, iskemi erkenden önlenerek en iyi şekilde azaltılırken, yaralanma bir kez ortaya çıktığında anoksiyi ve oksidatif stresi azaltmak için daha iyi stratejiler yararlı olur ve bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerekir.

2.4. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Bağırsakta anastomoz iyileşmesini değerlendirmeye yarayan biyokimyasal, mekanik ve histolojik yöntemler mevcuttur. Bu çalışmada mekanik değerlendirme yöntemi olarak anastomoz patlama basıncı, biyokimyasal inceleme ise doku hidroksiprolin düzeyleri araştırılarak yapılmıştır. Histolojik inceleme histopatolojik değerlendirme kriterleri skorlanarak, gruplar arasında istatistiki olarak karşılaştırma yapılmasına olanak sağlanmıştır.

2.4.1. Mekanik İnceleme Yöntemleri

a) Ayrılma (Kopma) Kuvveti:

Barsak anastomozu sonrası, iyileşmeyi geliştirmek için kullanılan yöntemlerin onarıma ne denli faydası olduğunu saptamak için kullanılan iki mekanik ölçüt ayrılma kuvveti ve anastomoz patlama basıncıdır (60). Ayrılma kuvveti, barsak duvarının uzun eksenine paralel şekilde anastomoza uygulanan kuvvete olan direncidir. Kopma kuvvetiyle ilgili değerlendirmeler henüz netlik kazanmamıştır. Weiber ve arkadaşları kolon anastomozunda 4 gün sonunda kopma kuvvetinin

değişmediğini gösterseler de Hogstrom ve arkadaşları bu kuvvetin operasyonu takiben 2 gün boyunca progresif olarak azalabileceğini gösterdi (61,62). Belki de kopma kuvvetinin değerlendirilmesi, barsak duvarının tamamına orantısal ve çevresel bir kuvvet uygulanması sağlanamadığından sorgulanmaya devam etmektedir (63). Kopma kuvveti tutarlı sonuç veremediğinden bunun yerine barsakta artan lümen içi basınca karşı koyarak anastomozun bozulmasının saptandığı basınç olan patlama basıncı kullanılır (64). Smith ve arkadaşları kopma kuvveti ve patlama basıncını kıyaslayan çalışmalarında kopma basıncının benzer olduğu, patlama basıncının ise hem farklılık gösterdiği hem de daha duyarlı olduğu sonucuna varmışlardır (65).

b) Anastomoz Patlama Basıncı

Anastomoz hattının artan intraluminal basınca karşı sergilediği duvar direnci anastomoz patlama basıncı olarak tariflenir. İşlemin yapılabilmesi için anastomoz alanı su banyosu içinde hava ile veya boya ihtiva eden sıvı ile şişirilip manometreyle basınç kaydedilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda postoperatif 2-3.gün anastomoz patlama basıncının en düşük düzeyde, postoperatif 7.günde ise işlem uygulanmamış kolonun basıncına neredeyse eşdeğer düzeyde olduğu saptanmıştır (8,26). Postoperatif erken dönemde anastomoz iyileşmesini saptayabilmek için patlama basıncı ölçümü yönteminin klinik kullanım açısından daha yararlı bir yöntem olduğu düşünülmektedir (8).

2.4.2. Biyokimyasal Yöntemler

İntramural pH seviyesi ölçümü ve doku kollajen depozisyonu iyileşmenin değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal yöntemlerdir. Kollajen yapımı anastomoz onarımının temel karakteristiğidir, anastomozun gücü submukozal kollajen yoğunluğuyla ilişkilendirildiğinden hidroksiprolin ölçümü klinik kullanımda daha değerlidir (17,66) İyileşme, bu süreçte gözlenen kollajen sentez ve lizisi arasındaki denge kadar kollajenin niteliği ve kollajen liflerinin çapraz bağlanma derecesine de bağlıdır; ancak bunu direk yoldan saptayacak metod yoktur (67).

İntramural pH ölçümü ise anastomoz bölgesinin kanlanması ve dolayısıyla yara iyileşmesi açısından bilgi verir ancak teknik olarak zordur (67).

2.4.3. Histopatolojik Değerlendirme

Elektron mikroskopu kullanılarak kollajen liflerinin normal dizilişi, normale göre olan farklılıklar ve organel düzeyindeki değişiklikler incelenebilir.

Işık mikroskopunda ise mukozal onarım, inflamatuar hücre infiltrasyonu, neovaskülarizasyon ve nekroz seviyesi değerlendirilebilir. Nekroz gelişmesi ve inflamatuar hücre infiltrasyonunun beklenenden fazla olması gibi durumlar kollajen yıkımını hızlandıran kollajenaz aktivitesinde artışa sebep olur ve bu durumda anastomoz iyileşmesi istenilen düzeyde olmamaktadır (60).

2.5. GLOKOKALİKSİN A

Glokokaliksin A (GLA), Labiatae ailesinin önemli bir üyesi olup Rabdosia Japonica isimli bir bitkiden izole edilmektedir (68). Miyokard enfarktüsü sonrası gözlenen miyokardiyal iskemi reperfüzyonda etkilenen enfarktüs alanının boyutunun azaltılması ve miyokard işlevlerinin eski haline dönmesini sağlamada olumlu etkileri mevcuttur. Ayrıca lipopolisakkarid ile uyarılan mikroglia hücrelerinde anti-nöroinflamatuar, kanama eğilimini artırmadan anti-trombotik ve anti-karsinojen gibi geniş bir spektrumda etkilere sahiptir (69-71). Glokokaliksin A, birçok hücre hattına karşı iyi bir sitotoksik aktivite göstermiştir ve doz bağımlı iyi bir etkiye sahiptir. Glokokaliksin A'nın toksik mekanizması hakkında bazı raporlar mevcuttur, örneğin kanser hücrelerinde nükleik asit ve protein sentezini inhibe ederek hücre siklusunun süresini uzatır ve böylece anti-tümör aktivite gösterir (72). Glokokaliksin A'nın gram negatif ve bazı gram pozitif bakterilere karşı önemli bir inhibitör aktivite sergilediği gösterilmiştir (73).

Noriyoshi ve ark. antioksidan fenolik bileşikler ve sitotoksik terpenoid bileşiklerinin, kanser riskinin yanı sıra oksidatif hasara bağlı hastalıkların azaltılmasına da katkı sağladığını göstermişlerdir (74). İnsan periferik kan mononükleer hücrelerinde hidrojen peroksit ile indüklenen DNA hasarına karşı koruma ve sıçan karaciğer mikrozomunda lipid peroksidasyonunun inhibisyonu incelenmiştir. Liu ve ark. 50 mM (milimolar) H_2O_2 ile indüklenen periferal kan mononükleer hücrelerinde konsantrasyon bağımlı olarak DNA hasarına karşı koruma sağladığı gözlendi (75). Bu nedenle Glokokaliksin A antioksidan etkiye sahiptir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu"nun 26.01.2018 tarih ve B.30.2.AKD.05.07.00/9 sayılı onayı alınarak, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi laboratuvarında yapıldı. Çalışmada, ağırlıkları 180-220 g arasında değişen 24 adet Sprague-Dawley cinsi dişi ratlar kullanıldı. Çalışma sürecinde hayvanlar 22±2 º C oda sıcaklığına ve %60 nem oranına sahip, 12 saatlik gece-gündüz döngüsü olan laboratuvarda takip edildi. Deney hayvanlarının beslenmesi için standart yem ve musluk suyu kullanıldı. Ratlar deneyden 12 saat önce aç bırakıldılar, ancak su içmelerine izin verildi. Ratlar her birinde eşit sayıda sıçan bulunan (n=8) randomize olarak üç gruba ayrıldı.

Grup 1 (Kontrol Glokokaliksin A (GLA) grubu) (n=8): İskemi reperfüzyon hasarı oluşturmadan (sadece mezenterik arter izolasyonu) kolon transeksiyonu ve uç-uca kolon anastomozu yapılan ve anastomoz hattına intraperitoneal olarak 10 mg/kg Glokokaliksin A verilen grup.

Grup 2 (İskemi/Reperfüzyon (İ/R) grubu) (n=8): 60 dk süresince iskemi ve daha sonra 60 dk reperfüzyon uygulanmasını takiben kolon transeksiyonu ve uç-uca kolon anastomozu yapılan ve anastomoz hattına intraperitoneal olarak 0.2 ml/kg çözücü (dimetil sülfoksit) verilen grup.

Grup 3 (İskemi/Reperfüzyon Glokokaliksin A (İ/R GLA) grubu (n=8): 60 dk süresince iskemi ve daha sonra 60 dk reperfüzyon uygulanmasını takiben kolon transeksiyonu ve uç-uca kolon anastomozu yapılan ve anastomoz hattına intraperitoneal olarak 10 mg/kg Glokokaliksin A verilen grup.

3.1. AMELİYAT PROSEDÜRÜ

Ratlar intraperitoneal olarak verilen 10 mg/kg Xylazine (Rompun; Bayer, Istanbul, Turkey) ve 100 mg/kg Ketamin hidroklorür (Ketalar® 50 mg Flakon, Eczacıbaşı, İstanbul) anestezisi altında ameliyat masasına supin pozisyonunda, ön ve arka ayakları tespit edilerek alındı. Karın bölgesi tıraş makinesi ile traş edildi ve %10'luk polivinilpirolidon-iyot (İsosol, Merkez Lab.) ile antisepsi sağlandı. Ardından orta hattan 3-4 cm uzunluğunda insizyon ile laparatomi yapıldı. Barsaklar

batın dışına alındı ve üzeri farkedilemeyen sıvı kaybını önlemek için serum fizyolojik ile nemlendirilmiş steril spanç ile örtüldü.

Grup 1 için pelvik peritoneal refleksiyonun yaklaşık 2.5 cm yukarısındaki 2-3 cm uzunluğundaki sol kolon segmentinin mezenterik damarları izole edildi ancak bağlanmadı. Diğer gruplar ile eş zamanlı olacak şekilde peritoneal refleksiyonun 3-4 cm yukarısındaki sol kolon segmenti transekte edildi. Ardından barsak devamlılığı tek tek inverte ederek 5/0 prolen sütür ile uç-uca kolokolonik anastomoz yapılarak sağlandı. Anastomoz tamamlandıktan hemen sonra intraperitoneal olarak 10 mg/kg GLA verilmesini takiben abdominal kas tabakası ve cilt 2/0 devamlı prolen sütür ile kapatıldı ve ameliyata son verildi.

Grup 2 ve 3 için, pelvik peritoneal refleksiyonun yaklaşık 2.5 cm yukarısındaki 2-3 cm uzunluğundaki sol kolon segmentin mezenterik damarları izole edilerek 2/0 vicryl ile bağlandı. 60 dk iskemi süresini takiben damar ligasyonu serbestlenerek mezenterik damarlardaki atım ile birlikte, barsakların daha pembe renk alması ve sağlıklı hale geldiği izlenerek reperfüzyon sağlandı. 60 dk reperfüzyon sonunda iskemi reperfüzyon sağlanan sol kolon segmenti transekte edildi. Ardından barsak devamlılığı ile tek tek inverte ederek 5/0 prolen sütür ile uç-uca kolokolonik anastomoz yapılarak sağlandı. Grup 2'de anastomoz tamamlandıktan hemen sonra intraperitoneal olarak 0.2 ml/kg çözücü Dimetil sülfoksit (DMSO) verilirken grup 3'te 10 mg/kg GLA verilmesini takiben abdominal kas tabakası ve cilt 2/0 devamlı prolen sütür ile kapatıldı ve ameliyata son verildi. Tüm ratlara ameliyat süresince dehidrasyonu engellemek için 10 ml serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi. Postoperatif standart rat yemi ve musluk suyu ile beslendi.

Postoperatif 7.gün tüm ratlara daha önce tanımlanan anestezi protokolü altında analitik prosedürler için re-laparatomi yapıldı. Çalışmanın sonunda derin anestezi altında kardiyak ekzanguasyon ile yaşamlarına son verildi. Adezyonlar Evans ve ark. skorlamasına göre yapıldı: Evre 0: adezyon yok; evre 1: spontan ayrılabilen ince adezyonlar; evre 2: traksiyon ile ayrılabilen ince adezyonlar; evre 3: keskin diseksiyon gerektiren dens adezyonlar (76). Anastomoz hattı çevresindeki gato formasyonlarına ve dens adezyonlara müdahale edilmeden anastomoz hattı

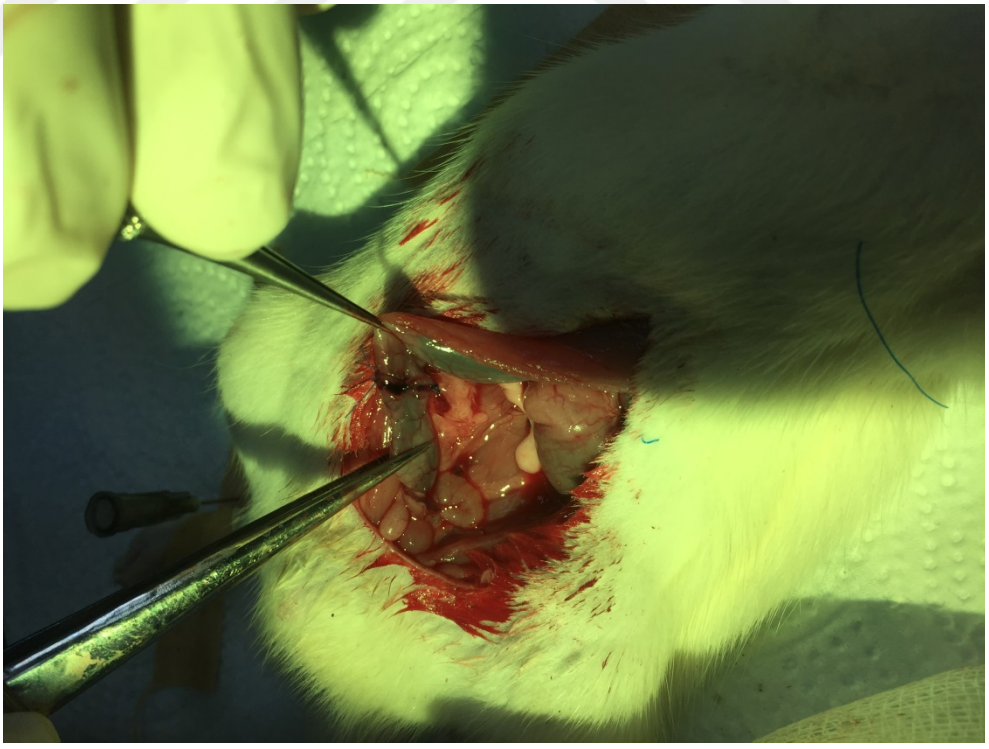
proksimal ve distalden yaklaşık 1-2 cm mesafede rezeke edildi. Rezeke edilen kolon segmentinin lümeni içindeki fekal içerik serum fizyolojik ile yıkanarak uzaklaştırıldı. Ardından anastomoz patlama basıncı ölçüldü. Anastomoz hattını içene alan yaklaşık proksimalden ve distalden 0.5- 1 cm uzunluğundaki doku örneği longitüdinal kesi ile ikiye ayrıldı. Bir yarısı biyokimyasal doku analizi için ependorf içinde -80 derecede buzdolabına, diğer yarısı da histopatolojik inceleme için %10' luk formaldehit solüsyonu içeren patoloji kabına alınarak saklandı.



Şekil 3.1.1. Ratta iskemi olusturulmadan önceki sol kolon segmenti.



Şekil 3.1.2. Ratta iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulduktan sonra anastomoz yapılmadan önceki sol kolon segmenti.



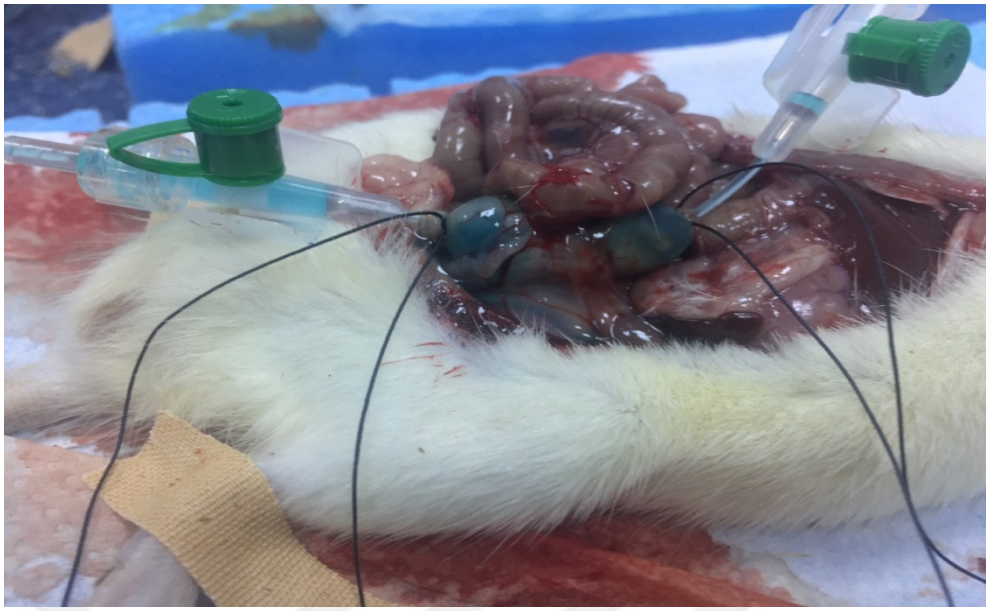
Şekil 3.1.3. Ratta anastomoz sonrası sol kolon segmenti.

3.2. ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI ÖLÇÜMÜ

Anastomoz hattını içeren kolon segmentinin hem proksimal ve hem de distal açıklığından lümen içerisine doğru 16 gauge plastik anjiokateterler ilerletildi. Rezeke edilen kolonun proksimal ve distal uçları kateterlerin etrafından 2/0 ipek sütur ile su kaçırmayacak şekilde ligate edildi. Ölçüm esnasında hareket etmeyecek şekilde operasyon masasına kateterler tespit edildi. Proksimaldeki kateter infüzyon pompasına (Perfusor Compact; B. Braun®, Melsungen, Germany), distal kateter ise transdusere ile (Monitoring Kit, Transpac IV, Abbott Critical Care Systems, Abbott, Ireland) basınç monitörüne (Datex–Ohmeda S / 5; GE Healthcare, Little Chalfont, UK) bağlandı. İnfüzyon pompasına yerleştirilen 50 ml enjektörden metilen mavisi solüsyonu içeren renkli sıvı 2 ml/sn hızla lümene içine anastomoz hattında kaçak görülene kadar infüze edildi. Anastomoz hattında metilen mavisinin görüldüğü andaki basınç patlama basıncı olarak rapor edildi. Tüm infüzyon prosedür ve basınç ölçümleri aynı kişi tarafından (A.K) yapıldı. Her ölçümden önce sistem sıfır olacak şekilde kalibrasyon sağlandı.



Şekil 3.2.1. Anastomoz patlama basıncının ölçümü.



Şekil 3.2.2. Anastomoz hattından metilen mavisi solüsyonunun görüldüğü an.

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda biyokimyasal analiz için alınan dokudan elde edilen doku homojenizatlarında hidroksiprolin, Total Oksidatif Status (TOS), Total Antioksidan Kapasite (TAK)ve İskemi Modifiye Albumin (İMA) ölçümü yapıldı. Aynı anabilim dalında intrakardiyak olarak alınan 3 cc kan örneginden Total Oksidatif Status (TOS), Total Antioksidan Kapasite (TAK) ölçümü yapıldı.

Doku Homojenizasyonu

Doku örnekleri hassas terazide tartılıp, belirli miktarlarda pH:7.4 PBS (Phosphate Buffered Salin) tamponu eklenerek homojenizatör yardımı ile parçalandı. Homojenatlar 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Supernatanlar ayrılarak Bradford yöntemi ile protein ölçümü yapıldı. Bu yöntemde bir organik boyar madde olan Commassie mavisinin proteinleri renklendirme özelliğinden yararlanılmaktadır. Sonuçlar mg/mL olarak hesaplanmaktadır.

Serum ve Dokuda Total Oksidatif Status (TOS) Analizi

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Numunede bulunan oksidanlar ferroz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyona oksitlerler (77). Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda "xylenol orange" ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Test, V-Twin analizöründe, spektrofotometrik olarak çalışıldı. Çalışma reaktifleri, Sigma'dan temin edilen kimyasal malzemelerle hazırlandı. Birimler μmol H2O2 Equiv/L olarak ifade edildi.

Serum ve Dokuda Total Antioksidan Kapasite (TAK) Analizi

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vucudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (77). Bu yöntemin çalışma prensibi; Fe2+-o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini oluşturur. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir. Test, V-Twin analizöründe, spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Çalışma reaktifleri, Sigma'dan temin edilen kimyasal malzemelerle hazırlandı. Birimler μmol Trolox Equv /L olarak ifade edildi. Doku sonuçları ise gram protein miktarına oranlanarak verildi.

Dokuda İskemi Modifiye Albumin (İMA) Analizi

Homojenize edilmiş doku örneklerinde İskemi Modifiye Albumin analizleri, YLBIONT Rat IMA ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (Katalog No: YLA0290RA) kiti kullanılarak yapıldı. Sandwiç ELISA metodu ile yapılan bu analizde örnekte bulunan IMA miktarıyla doğru orantılı olarak renkli ürün oluştu. Daha sonra oluşan renkli ürünün 450 nm dalga boyundaki absorbansı okunarak, standartlardan elde edilen kalibrasyon eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı.

Birimler U/mL olarak ifade edilmiştir. Doku sonuçları gram protein miktarına oranlanarak (U/g protein) verilmiştir.

Dokuda Hidroksiprolin Analizi

Homojenize edilmiş doku örneklerinde hidroksiprolin analizleri, YLBIONT Rat Hydroxyproline ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (Katalog No: YLA0068RA) kiti kullanılarak yapıldı. Sandwiç ELISA metodu ile yapılan bu analizde örnekte bulunan hidroksiprolin miktarıyla doğru orantılı olarak renkli ürün oluştu. Daha sonra oluşan renkli ürünün 450 nm dalga boyundaki absorbansı okunarak, standartlardan elde edilen kalibrasyon eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı. Birimler ng/L olarak ifade edilmiştir. Doku sonuçları gram protein miktarına oranlanarak (ng/g protein) verilmiştir.

3.4. PATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik inceleme için alınan doku örneği %10'luk formol solüsyonu içinde fikse edildi ve ardından parafin blok hazırlandı. Anastomoz hattını içeren spesmen Hematoksilen-Eozin ve Masson Trikrom boyama ile boyandı. Işık mikroskopu altında S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuarında tek bir patolog tarafından Phillips ve ark. tarafından modifiye edilen Erhlich and Hunt skorlamasına göre anastomoz hattı örnekleri histopatolojik olarak evrelendirildi (78). İnflamatuar hücre infiltrasyonu, fibroblastik aktivite, neovaskülarizasyon ve kollajen depolanması 0-4 aralığında evrelendirildi. Modifiye Erhlich and Hunt skorlaması; 0:yok, 1:fokal, 2:hafif, 3:orta, 4:belirgin.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler Statistical Package for Social Sciences 19.0 (SPSS, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Veriler median (minimum-maksimum) olarak özetlendi. Gruplar Kruskal–Wallis varyans analiz ve Mann–Whitney U–test kullanılarak karşılaştırıldı. $p<.005$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

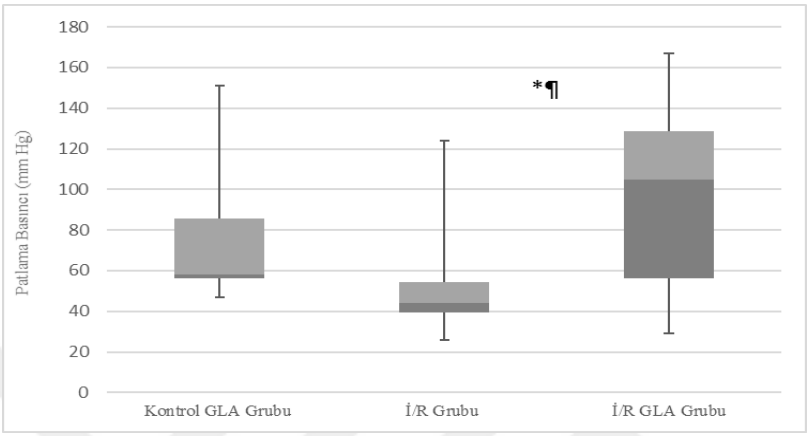
4. BULGULAR

Bu deneysel adezyon skorları, patlama basınçları, serum TOS ve TAK değerleri, doku hidroksiprolin ve İMA düzeyleri ve histopatolojik evrelendirmeleri karşılaştırmalı olarak tablo 4.1. de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 – Grupların adezyon skorlarının, patlama basınç ölçümlerinin, biyokimyasal analiz sonuçlarının ve histopatolojik evrelendirmelerinin değerlendirilmesi. Tüm değerler median (minimum – maksimum). (p<.005 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ∗p <.005 Kontrol GLA grubu ile İ/R grubu karşılaştırıldığında; ¶ p <.005 İ/R grubu ile İ/R GLA grubu karşılaştırıldığında; Δ p <.005 Kontrol GLA grubu ile İ/R GLA grubu karşılaştırıldığında.)

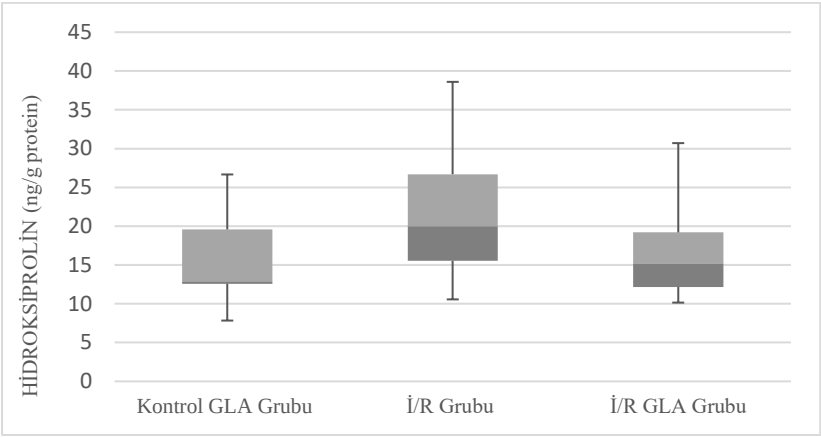
	Kontrol GLA grubu	**İ/R grubu**	**İ/R GLA grubu**
Adezyon Skoru	2 (1-3)	2 (1-3)	1,5 (1-3)
Patlama Basıncı (mm Hg)	67 (47-151) *	40 (26-57) *¶	126 (45-167) ¶
Biyokimyasal Analiz			
S-TOS (µmol/L)	19,1 (15,3-23,1)	17 (14-45,4)	26,1 (15,3-191)
S-TAK (µmol/L)	1,8 (1,5-2,1)	1,8 (0-2,3)	1,2 (0-2,1)
Doku Hidroksiprolin Düzeyi Hidroksiprolin/Protein (mcg/mg Protein)	14,1 (7,8-26,6)	22 (10,5-38,5)	14 (10,1-21,1)
IMA (U/g protein)	1801,1 (1037-4016)	2950,6 (1159,6-5811,5)	1611,6 (1129-2491,2)
D-TOS (µmol/g protein)	1,4 (1,1-2,2) Δ	1,3 (1-1,9) ¶	1 (0,8-1,9) ¶Δ
D-TAK (µmol/g protein)	0 (0-0,1)	0,1 (0-0,3)	0 (0-0,1)
Histopatolojik Evrelemesi			
İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonu	2,5 (2-4)	3 (2-4)	2 (1-4)
Neovaskülarizasyon	2 (1-3)	2,5 (2-4)	2 (1-3)
Fibroblast Aktivitesi	2 (1-3)	3 (1-4)	2 (1-4)
Kollajen Depolanması	2 (2-3)	2,5 (2-4)	2 (1-3)

Anastomoz patlama basınç değerleri karşılaştırıldığında Kontrol GLA grubunda İ/R grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu (p<0,005). İ/R GLA grubunda İ/R grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu (p<0,005). Kontrol GLA grubun ile İ/R GLA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 4.1).



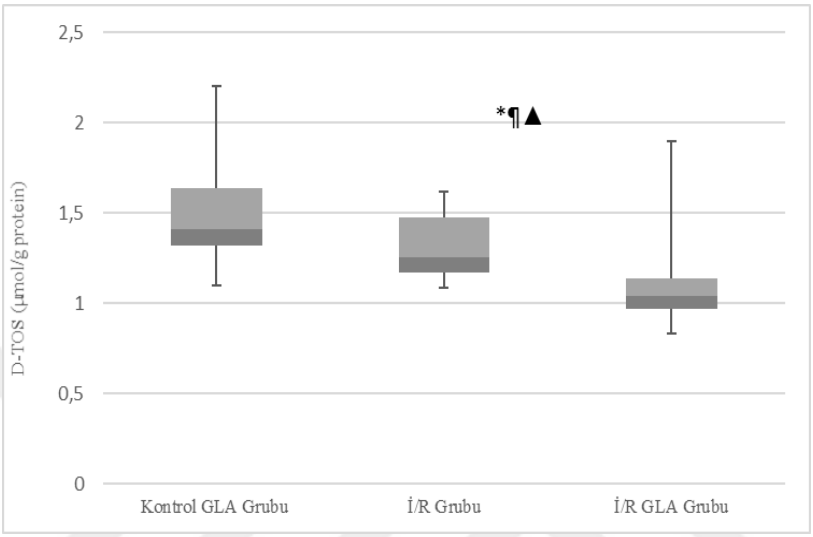
Şekil 4.1. Tüm gruplarının anastomoz patlama basınç değerlerinin grafiksel görünümü. p<.005 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (∗p<.005 Kontrol GLA grubu ile İ/R grubu karşılaştırıldığında; ¶p<.005 İ/R grubu ile İ/R GLA grubu karşılaştırıldığında.)

Doku hidroksiprolin düzeyi karşılaştırıldığında Kontrol GLA grubu, İ/R grubu ve İ/R GLA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 4.2).



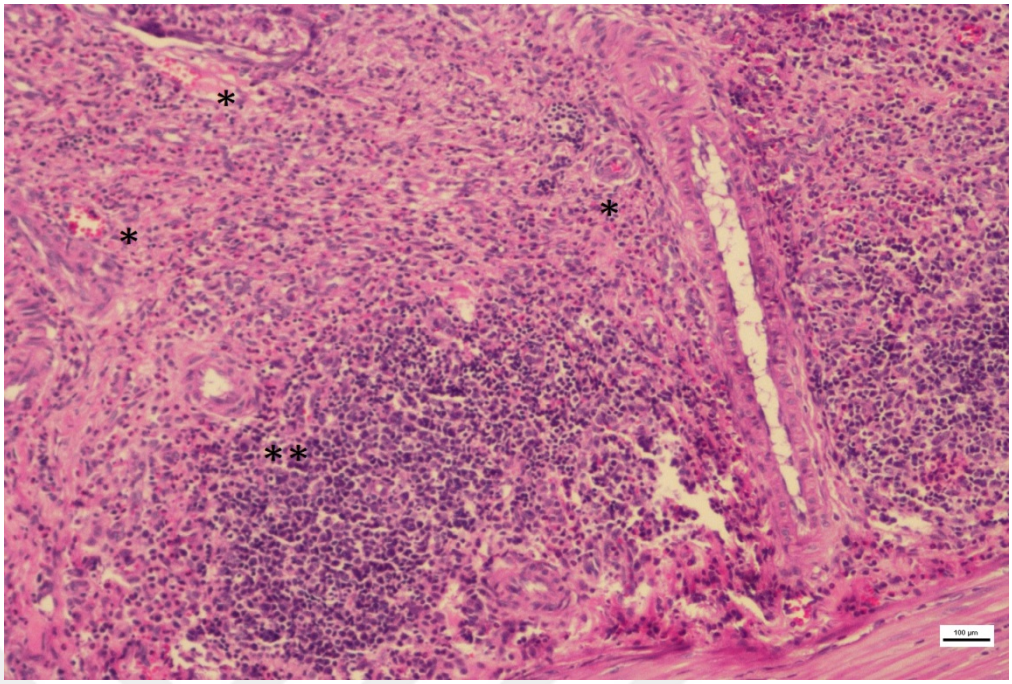
Şekil 4.2. Tüm gruplarının doku hidroksiprolin düzeylerinin grafiksel görünümü.

Doku TOS değerleri karşılaştırıldığında İ/R GLA grubunda Kontrol GLA grubu göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulundu (p<0,005). İ/R GLA grubunda İ/R grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulundu (p<0,005). Kontrol GLA grubun ile İ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 4.3).

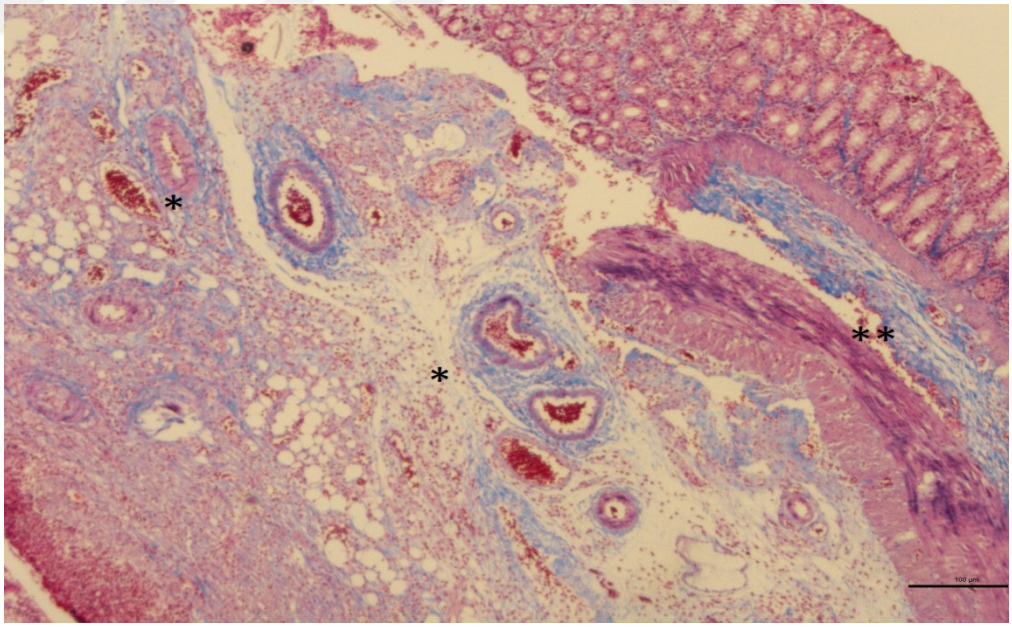


Şekil 4.3. Tüm gruplarının D-TOS değerlerinin grafiksel görünümü. p<.005 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (¶ p<.005 İ/R grubu ile İ/R GLA grubu karşılaştırıldığında; Δ p<.005 Kontrol GLA grubu ile İ/R GLA grubu karşılaştırıldığında.)

Histopatolojik bulgular olan inflamatuar hücre infiltrasyonu, neovaskülarizasyon, fibroblast aktivitesi ve kollajen depolanması karşılaştırıldığında Kontrol GLA grubu, İ/R grubu ve İ/R GLA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Histopatolojik inceleme sonuçları Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Grup 2'ye ait anastomoz hattına ait histopatolojik görünüm. İyileşme dokusunda neovaskülarizasyon (*), yoğun PMNL gözlenen alan (**). (X40, Hematoksilen-Eozin)



Şekil 4.5. Grup 3'e ait anastomoz hattına ait histopatolojik görünüm. Normal barsak duvarında submukozal kollajen liflerinin düzenli organizasyonu (*), Anastomoz hattına doğru gözlenen yoğun kollajen birikimi ve buna bağlı fibrozis alanı (**) (X4, Masson Trikrom)

5. TARTIŞMA

Kolorektal cerrahide kolon rezeksiyonu sonrası anastomoz kaçakları ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Kolonik anastomozların iyileşmesinde rol oynayan çok sayıda faktör vardır. Bunlar arasında anastomoz gerginliği, iskemi, anastomozun distalinde tıkanma, enfeksiyon, cerrahi teknik, kollajen metabolizma bozuklukları bulunur. Ayrıca travma cerrahisinde, damar cerrahisinde, düşük akımlı durumlarda klinik olarak sıkça rastlanan iskemi reperfüzyon hasarları da anastomoz kaçağında rol oynayan önemli sebeplerdendir (14,79).

İskemi reperfüzyon hasarı birçok metabolik etkiyle reaktif oksijen türleri, sitokin, araşidonik asit, adezyon molekülleri aracılığıyla endotelyal fonksiyon bozukluğu oluşturarak doku hasarını artıran birçok olay kaskadını aktive eder. Bu nedenle iskemi reperfüzyon hasarı durumunda kolonik anastomoz etkisini önlemek amacıyla birçok tedavi denenmiştir. Glokokaliksin A antioksidan özelliklere sahip olan bir moleküldür. Glokokalisin A (7 alfa, 14 beta-dihidroksi-and-kaur-16-an-3, 15-diodin), Rabdosia Japonica bitkisinden izole edilen antioksidan özelliği daha önceki çalışmalarda kardiyak iskemi reperfüzyon hasarında etkinliği gösterilen bir moleküldür. Bu çalışmamızda antioksidan özelliği olan Glokokaliksin A'nın iskemi reperfüzyon hasarı durumunda kolonik anastomoz iyileşmesine etkisi ratlar üzerinde deneysel olarak araştırılmıştır.

Glokokaliksin A, Asya'da gastrointestinal sistem hastalıklarında ve malignitelerinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. Glokokaliksin A'nın iskemik hastalıklarda, lökemide, nörodejeneratif hastalıklarda, meme kanserinde tedavi etkileri daha önceleri gösterilmiştir (80). Glokokaliksin A'nın platelet aktivasyonu ve agresyonunu inhibe ederek minimal kanama riski oluşturduğu daha önce gösterilmiştir. Daha önce Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarında, mikrovasküler trombozisi baskılayarak iskemi reperfüzyon hasarında faydası olduğu gösterilmiştir. (81). Koruda ve arkadaşları, ciddi olarak hayatı tehdit eden kolonik anastomoz kaçağı cerrahi komplikasyonlarında cerrahi teknik, beslenme durumu, patolojik durumlar, antineoplastik kemoterapi ve radyoterapi, peroperatif farmakolojik ajanların deneysel hayvan modellerinde kolonik anastomoz iyileşmesinde önemli etkileri olduğunu belirtmişlerdir (82). Kolon anastomoz iyileşmesi inflamasyonla, epitelizasyonla ve

kollajen metabolizmasıyla ilişkili karmaşık bir süreçtir. Schrock TR ve arkadaşları primer inflamatuar yanıt, mukozal epitelizasyon, sekonder inflamatuar yanıt ve kollajen yapım hızının anastomoz iyileşmesinde en önemli faktörler arasında yer aldığını belirtmiştir (3). Birçok ajan anastomotik kaçağı engellemek amacıyla kullanılmıştır. Aslan ve arkadaşları 5-aminosalisilik asitin (meselamin) kolon anastomoz iyileşmesi üzerine antiinflamatuar ve oksijen serbest radikallerinin temizlenmesini sağlayarak kolonik anastomoz iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir (83).

Genel olarak anastomoz bölgesindeki lokal kan akımı anastomoz iyileşmesinde en önemli faktörlerden birisidir. Klinik olarak sistemik kan akımının azaldığı travma cerrahisi gibi acil durumlarda veya aortik cerrahi, intestinal mezenteri içeren büyük tümör rezeksiyonları gibi intestinal segmentlerin kan akımını etkileyen durumlarda kolon anastomoz bölgesinde iskemi reperfüzyonu görülmektedir (84). Karatepe ve arkadaşları hipotansif etkiye bağlı kolonik kan akımındaki negatif etkiyi azaltmak amacıyla güçlü vazoaktif ajan olan adrenomedüllinin, deneysel çalışmalarında iskemik kolon anastomozu ve kolonik mukozada oksidatif hasarı azalttığını rapor etmişlerdir (85). Yarımkaya ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında daha önce noniskemik durumlarda etkinliği gösterilmiş rekombinant human growth hormonunun (rhGH) ve anabolik steroid olan nandrolen fenilpropiyanatın iskemi reperfüzyon hasarı olan kolon anastomoz iyileşmesi üzerine faydalı terapötik etkileri saptanmıştır. rhGH'nin tam mekanizması açıklanamamakla birlikte inflamatuar etkiyi azaltarak kollajen birikimini artırarak etki gösterdiği gözlenmiştir (86). Mathew ve arkadaşları, kolon anastomoz iyileşmesinde normal kolonik epitelyal bütünlüğü ve beslenmesinde önemli rol oynayan bütiratın, ratlarda kolon anastomoz iyileşmesinde faydalı olduğunu yaptıkları deneysel çalışmada rapor etmişlerdir (87).

Gastrointestinal sistem cerrahisinde multiorgan disfonksiyonu ile de ilişkili olabilen morbidite ve mortalite üzerine önemli risk faktörlerinden birisi iskemi reperfüzyon hasarıdır. Reperfüzyon sürecindeki hasar iskemi sürecindekinden daha belirgin olmaktadır. İntestinal iskemi reperfüzyon intestinal sistemden köken alan toksinler veya inflamatuar mediatörler ile oluşturulan sistemik yanıtı artırır. Serbest

oksijen moleküllerinin kollajen matriks kontraksiyonunu inhibe ederek yara iyileşmesine zarar verdiği ve ayrıca reaktif oksijen ürünleri ve sitokinlerin de yara iyileşmesine zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (88). İntestinal akut intestinal iskemi reperfüzyon, sıklıkla abdominal aort anevrizma onarımı esnasında supraçölyak aortik klempleme veya ciddi travma hastasında resüsitasyon esnasında görülür. Reperfüzyon sürecinde kompleks inflamatuar yanıt ve reaktif oksijen ürünleri en önemli role sahiptir. Kuzu ve arkadaşları ksantin oksidaz inhibitörü Allopürinolün anastomoz iyileşme modelinde hasar koruyucu etkisini göstermişlerdir (89,90). Kabali ve arkadaşları, N-asetilsistein'in iskemi reperfüzyon modeli oluşturdukları ratlarda, oksidatif stresi azaltarak kolon anastomozu iyileşmesinde faydalı bir terapötik ajan olduğunu belirtmişlerdir (91). Teke ve arkadaşları flavonoid benzeri bileşen olanı kafeik asit fenilesterin kolon anastomozunda iskemi reperfüzyon hasarını engelleyici etkisini deneysel hayvan modelinde saptamışlardır (92).

Abakay ve Soylu ve ark., Pentoksifilin ve İloprost'un ratlarda iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında ortalama 45 dakika iskemi ve 120 dakika reperfüzyon süresi uygulamışlardır (93). Yılmaz ve Tümkaya da benzer şekilde intestinal iskemi reperfüzyon hasarı üzerine yaptıkları çalışmada 60'ar dakikalık iskemi ve reperfüzyon periyodu uygulamışlardır (94).

Bu deneysel çalısmada ratlarda 60 dakikalık iskemi 60 dakikalık reperfüzyon sonrası yapılan kolon anastomuz üzerine intraperitoneal olarak verilen Glokokaliksin A 'nın etkileri araştırılmıştır.

Doku TOS değerleri oksidatif hasar için önemli bir göstergedir. Bizim çalısmamızda da her ne kadar histopatalojik olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmese de D-TOS değerlerinde İ/R GLA grubunda İ/R grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulundu ($p<.005$). Bu çalışmamız Glokokaliksin A'nın iskemi reperfüzyon hasarında faydalı etkileri olduğunu göstermiştir. Bununla beraber anastomoz patlama basınçlarında İ/R GLA grubunda İ/R grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuş olup ($p<.005$), yukarda bahsedilen antioksidan ajanların kolon anastomoz iyileşmesi üzerine faydalı etkilerinin olduğu çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında hidroksiprolin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte İ/R grubunda daha yüksek olması mantıklı değildir. Bu paradoks sonuçlar, çalışma sırasında biyokimyasal analiz için doku alımı esnasında makroskopik olarak farkedilemeyen çevre dokulara ait yapışıkların anastomoz hattı ile birlikte alınmasından kaynaklanabileceğini düşünüldü.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda, güçlü antioksidan olarak bilinen Glokokaliksin A'nın iskemi reperfüzyon hasarına ve kolon anastomozu iyileşmesine faydalı olduğunu gösteren bulgular saptanmakla birlikte daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Ayrıca intraperitoneal verilen Glokokaliksin A'nın hedef organ olan kolona herhangi bir yan etkisinin olmadığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Fielding, L. P, Steward-Brown, S, Blesovsky, L, and Kearney, G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: A multicentre study. Brit. J. Med. 1980; 281: 411.

2. Garcia JG, Criado FJ, Persona MA, Alonso AG. Healing of colonic ischemic anastomoses in the rat: role of superoxide radicals. Dis Colon Rectum. 1998; 41: 892-5.

3. Schrock TR, Deveney CW, Dumphy JE. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. Ann Surg 1973; 177: 513-8.

4. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. Br J Surg 1985; 7: 606-9.

5. Siemionow M, Arslan E. Ischemia/Reperfusion Injury. A review in relation to free tissue transfers. Microsurgery 2004; 24: 468-475.

6. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: A review of pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. Int J Cardiol. 1997; 58: 95-117.

7. Aydoğdu N, Kaymak K, Yalçın Ö. Sıçanlarda böbrek iskemi/reperfüzyon hasarında N-asetilsisteinin etkileri. Fırat Tıp Dergisi. 2005; 4: 151-155.

8. Brasken P. Healing of experimental colon anastomosis. Eur J Surg.1991; 566: 1-51.

9. Güzel S, Sunamak O, As A, Çelik V, Ferahman M. Et al. Effects of hyperbarik oxygen and pgg-glucan on ischemic colon anastomosis. World J Gastroent. 2006; 12: 1421-1425.

10. Beezhold DH, Personius C. Fibronectin fragments stimulate tumor necrosis factor secretion by human monocytes. J Leukoc Biol 1992; 51: 59-64.

11. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. Surg Clin North Am 2003; 83: 483-507.

12. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. Microsurgery 2006; 26: 131-6.

13. Peacock, E. E. Wound Repair. Philadelphia: Saunders, 3rd ed, 1984.

14. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. Surg Clin North Am 1997; 77: 549–573.

15. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. Surg Clin North Am 1997; 77: 509-28.

16. Brasken P, Renvall S, Sandberg M. Fibronectin and collagen gene expression in healing experimental colonic anastomoses. Br J Surg 1991; 78: 1048-52.

17. Jiborn, H., Ahonen, J., and Zederfeldt, B. Healing of experimental colonic anastomoses. III, colagen metabolism in the colon after left colon resection. Amer. J. Surg. 1980; 139: 398.

18. Chowcat NL, Savage FJ, Hembry RM, Boulos PB. Role of collagenase in colonic anastomoses: a reappraisal. Br J Surg 1988; 75: 330-4.

19. Cronin, K., Jackson, D. S., and Dunphy, J. E. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. Surg. Gynecol. Obstet. 1968; 126: 747.

20. Lord, M. G., Broughton, A. C., and Williams, H. T. G. A morphologic study on the effect of suturing the submucosa of the large intestine. Surg. Gynecol. Obstet. 1978; 146: 211.

21. Getzen, L. C., Roe, R. D., and Holloway, C. K. Comparative study of intestinal anastomotic healing in inverted and everted closures. Surg. Gynecol. Obstet. 1966; 123: 1219.

22. Trueblood, H. W., Nelsen, T. S., Kohatsu, S., and Oberhelman, H. A. Wound healing in the colon: Comparison of inverted and everted closures. Surgery 1969; 66: 919.

23. Irvin, T. T., and Edwards, J. P. Comparison of single-layer inverting, two-layer inverting and everything anastomoses in the rabbit colon. Brit. J. Surg. 1973; 60: 453.

24. Chung, R. S. Blood flow in colonic anastomoses. Effect of stapling and suturing. Ann. Surg. 1987; 206: 335.

25. Jiborn, H., Ahonen, J., and Zederfeldt, B. Healing of experimental coloic anastomoses. I. The effect of suture technic on collagen concentration in the colonic wall. Amer. J. Surg. 1978; 135: 333.

26. Jiborn, H., Ahonen, J., and Zederfeldt, B. Healing of experimental coloic anastomoses. IV. The effect of suture technic on collagen metabolism in the colonic wall. Amer. J. Surg. 1980; 139: 406-13.

27. Goligher, J. C., Graham, N. G., and DeDombal, F. T. Anastomotic dehiscence after anterior resection of the rectum and sigmoid. &it. J. Surg. 1970; 67: 109.

28. Irvin, T. T., and Goligher, J. C. Aetiology of disruption of intestinal anastomoses. &it. J. Surg. 1973; 60: 461.

29. Smith, S. R. G., Connoly, J. C., and Gilmore, J. A. The effect of faecal loading on colonic anastomotic healing. &it. J. Surg. 1983; 70: 49.

30. LeVeen, H. H., Wapnick, S., Falk, G., Olivers, O., Bhai, D., and Patel, M. Effects of prophylactic antibiotics on colonic healing. Amer. J. Surg. 1976; 131: 47.

31. Cohen, S. R., Cornell, C. N., Collins, M. H., Sell, J. E., Blanc, W. A., and Altman, R. P. Healing of ischemic colonic anastomoses in the rat: Role of antibiotic preparation. Surgery 1985; 97: 443.

32. Karahasanoglu T., Altinli E., Hamzaoglu I., Paksoy M., Yeşildere T., Alemdaroglu K**.,** Effect of growth hormone treatment on the healing of left colonic anastomoses in protein-malnourished rats. Br J Surg 1998; 85: 931-3.

33. Rich, A. J., and Johnston, I. D. A. Elemental diets in surgical practice. In R. J. Russel, ed., Elemental Diets. Boca Raton, FL: CRC Press, 1981. Pp 129.

34. Bark, S., Rettura, G., Goldman, D., Seifter, E., Levenson, S., and Demetriou, A. A. Effect of supplemental vitamin A on the healing of colon anastomosis. J. Surg. Res. 1984; 36: 470.

35. Morris, T. Retardation of healing of large-bowel anastomoses by 5-fluoromacil. Aust. NZ J. Surg. 1979; 49: 743.

36. Crowley, L. G., Anders, C. J., Nelsen, T., and Bagshaw, M. Effect of radiation on canine intestinal anastomoses. Arch. Surg. 1968; 96: 423.

37. Winsey, K., Simon, R. J., Levenson, S. M., Seifter, E., and Demetrion, A. A. Effect of supplemental vitamin A on colon anastomotic healing in rats given preoperative irradiation. Amer. J. surg. 1987; 153:153.

38. Köksoy C. İskemi Reperfüzyon Modelleri. Cantürk Z, Sayek İ, (yazarlar) . Cerrahi Araştırma. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 357-67.

39. Toyokuni S: Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. Pathol int 1999; 49: 91-102.

40. Lucchesi, B.R.: Complement, neutrophils and free radicals: mediators of reperfusion injury. Drug Res. 1994; 44: 420.

41. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. Free Radic Biol Med. 2000; 15: 1456-62.

42. Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH. The molecular events underlying ischemia/reperfusion injury. Transplant Proc. 2002; 34: 2518-9.

43. Kulkarni AC, Kuppusamy P, Parinandi N. Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. Antioxid Redox Signal 2007; 9: 1717–1730.

44. Swindle EJ, Metcalfe DD. The role of reactive oxygen species and nitric oxide in mast cell-dependent inflammatory processes. Immunol Rev 2007; 217: 186–205.

45. Collman JP, Devaraj NK, Decreau RA, Yang Y, Yan YL, Ebina W, Eberspacher TA, Chidsey CE. A cytochrome c oxidase model catalyzes oxygen to water reduction under rate-limiting electron flux. Science 2007; 315: 1565–1568.

46. Skulachev VP. Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades. FEBS Lett 1998; 423:275–280.

47. Martin HM, Hancock JT, Salisbury V, Harrison R. Role of xanthine oxidoreductase as an antimicrobial agent. Infect Immun 2004; 72: 4933–4939.

48. Van DV, Tuinstra TJ, Bast A. Modulation of oxidative stress in the gastrointestinal tract and effect on rat intestinal motility. Biochem Pharmacol 1989; 38: 2807–2818.

49. Harris CM, Sanders SA, Massey V. Role of the flavin midpoint potential and NAD binding in determining NAD versus oxygen reactivity of xanthine oxidoreductase. J Biol Chem 1999; 274: 4561–4569.

50. Babior BM, Kipnes RS, Curnutte JT. Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent. J Clin Invest 1973; 52: 741–744.

51. Ertan T, Soran A, Kılıç M, Aşlar AK, Koç M, Cengiz Ö. Kan Malondialdehid ve total antioksidan seviyesinin (TAS) önemi. Cerrahi Tıp Bülteni 2001; 4: 154-67.

52. Yazıcı C, Köse K. Melatonin karanlığın antioksidan gücü. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü. Journal Of Health Sciences). 2004; 13: 56-65.

53. Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. Biochim Biophys Acta 2006; 1763: 1755–1766.

54. Hoensch H, Morgenstern I, Petereit G, Siepmann M, Peters WH, Roelofs HM, Kirch W. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. Gut 2002; 50: 235–240.

55. May JM. Is ascorbic acid an antioxidant for the plasma membrane? FASEB J 1999; 13: 995–1006.

56. Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. Free Radic Biol Med 1995; 18: 321–336.

57. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. Free Radic Biol Med 2007; 43: 4–15.

58. Gerster H. The potential role of lycopene for human health. J Am Coll Nutr 1997; 16: 109–126.

59. Iyama T, Takasuga A, Azuma M. Carotene accumulation in mouse tissues and a protective role against lipid peroxidation. Int J Vitam Nutr Res 1996; 66: 301–305.

60. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair. Dis Colon Rectum 1990; 33: 891–901.

61. Weiber S, Jiborn H, Zederfeldt B. Preoperative irradiation and colonic healing. Eur J Surg 1994; 160: 47–51.

62. Hogstrom H, Haglund U. Post operative decrease in suture holding capacity in laparotomy wounds and anastomoses. Acta Chir Scand 1985; 151: 533–535.

63. Nelsen TS, Anders CJ. Dynamic aspects of small intestinal rupture with special consideration of anastomotic strength. Arch Surg 1966; 93: 309–314.

64. Chlumsky V. Experimentelle Untersuchungen über die verschiedenen Methoden der Darmvereinigung. Bruns Beitr Klin Chir 1899; 25: 539–600.

65. Smith SR, Connolly JC, Crane PW, Gilmore OJ. The effect of surgical drainage materials on colonic healing. Br J Surg 1982; 69: 153–155.

66. Halsted, W. S. Circular suture of the intestine-an experimental study. Amer. J. Med. Sci. 1987; 94: 436.

67. Verhofstad MH, Hendriks T. Diabetes impairs the development of early strength, but not the accumulation of collagen, during intestinal anastomotic healing in the rat. Br J Surg 1994; 81: 1040-5.

68. Chen YZ, Li YZ, Yue JM. Diterpenoids from Rabdosia japonica var. glaucocalyx. J Nat Prod 1989; 52: 886-887.

69. Liu X, Xu D, Wang Y, Chen T, Wang Q, Zhang J, You T, Zhu L. Glaucocalyxin A Ameliorates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Mice by Suppression of Microvascular Thrombosis. Med Sci Monit. 2016; 7: 3595-3604.

70. Kim BW, Koppula S, Hong SS et al: Regulation of microglia activity by glaucocalyxin-A: attenuation of lipopolysaccharide-stimulated neuroinflammation through NF-kappaB and p38 MAPK signaling pathways. PLoS One, 2013; 8: e55792.

71. Li M, Jiang XG, Gu ZL, Zhang ZB. Glaucocalyxin A activates FasL and induces apoptosis through activation of the JNK pathway in human breast cancer cells. Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14: 5805-5810.

72. Zhang SX, Yu HR, Yang SY, Liu SQ, Yang JH, Shao ZS, Sui QY. Effect on biosynthesis of DNA, RNA and protein of Glaucocalyxin A in vitro. Pharm Info Bull. 1990; 8: 62–64.

73. Zhou CY. Antibacterial activity of Glaucocalyxin A in vitro. J Microbiol. 1998; 11: 57–59.

74. Noriyoshi M, Takahiko I, Isao K. 2006. Antioxidants from Rabdosia japonica. Phytother Res. 20: 206–213.

75. Liu GA, Ding L, Yang Y, Yang H, Yang QM, Wang HQ. Anti-oxidative action of ent-kaurene diterpenoids. Res Chem Intermed. 2006; 32: 787–794.

76. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, et al. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions. Am J Surg 1993; 165: 229-32.

77. Erel O: A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005; 38: 1103–11.

78. Phillips JD, Kim CS, Fonkalsrud EW, Zeng H, Dindar H. Effects of chroniccorticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. Am J Surg. 1992; 163: 71.

79. Kologlu M, Yorganci K, Renda N, Sayek I: Effect of local and remote ischemia-reperfusion injury on healing of colonic anastomoses. Surgery 2000; 128: 99–104.

80. Zhaobao Xiang, Xiaoling Wu, Xingyu Liu & Yongsheng Jin Glaucocalyxin A: a review, Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters, 2014; 28: 24, 2221-2236.

81. Xiaohui Liu, Dongzhou Xu, Yuxin Wang, Ting Chen, Qi Wang, Jian Zhang et al. Glaucocalyxin A Ameliorates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Mice by Suppression of Microvascular Thrombosis, Med Sci Monit, 2016; 22: 3595-3604.

82. Mark J. Koruda, M.D. and Rolando H. Rolandelli, M.D. Experimental Studies on the Healing of Colonic Anastomoses, Journal of Surgical Research 1990; 48: 504-515.

83. Ahmet Aslan, Muhyittin Temiza, Sibel Hakverdic, Gurbuz Polatb, Cemil Tumera, c, Abdulkerim Temiza ve ark.: Effect of mesalamine on healing in experimental colon anastomosis: A randomised experimental study Journal of surgery 2008.

84. Rosoky RM, Wolosker N, Nasser M, Zerati AE, Gidlund M, Puech-Leao P. Oxidized low-density lipoprotein and ankle-brachial pressure index in patients with clinically evident peripheral arterial disease. Clinics. 2010; 65: 383-7.

85. Oguzhan Karatepe, Idris Kurtulus, Orhan Yalcin, Muharrem Battal, Gulcin Kamali, Timucin Aydin, Adrenomedulline improves ischemic left colonic anastomotic healing in an experimental rodent model, Clinics 2011; 66: 1805-1810.

86. Ali Yarimkaya, Berat Apaydın, Ethem Unal, Ilhan Karabicak, Fatih Aydogan, Ezel Uslu, Effects of Recombinant Human Growth Hormone and Nandrolone Phenylpropionate on the Healing of Ischemic Colon Anastomosis in Rats, Dis Colon Rectum, December 2003.

87. J. Mathew MS, DNB, V. C. Wann MS, D. T. Abraham DT MS, P. M. Jacob MS, DNB, B. S. Selvan MS, DNB, B. S. Ramakrishna et al, The Effect of Butyrate on the Healing of Colonic Anastomoses in Rats, Journal of Investigative Surgery, 2010; 23: 2, 101-104.

88. Arisawa S, Effect of the hydroxyl radical on fibroblast-mediated collagen remodelling in vitro, Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996 Mar; 23(3): 222-8.

89. Murthy, S., Hui-Qi, Q., Sahai, T., Depace, D.E., Fondacaro, J.D.: Ischemia/reperfusion injury in the rat colon. Inflammation 1997; 21: 173.

90. Mehmet Ayhan Kuzu, Adil Tanık, Ilhami Taner Kale, Ahmet Keşşaf Aşlar, Cüneyt Ko¨ksoy, Cem Terzi, Effect of Ischemia/Reperfusion as a Systemic Phenomenon on Anastomotic Healing in the Left Colon, World J. Surg. 2000; 24, 990–994.

91. B. Kabali, S. Girgin, E. Gedik, H. Ozturk, E. Kale, H. Buyukbayram N-Acetylcysteine Prevents Deleterious Effects of Ischemia/Reperfusion Injury on Healing of Colonic Anastomosis in Rats, Eur Surg Res 2009; 43: 8–12.

92. Teke, Z., Bostanci, E. B., Yenisey, C., Kelten, E. C., Sacar, M., Simsek, N. G., Akoglu, M. Caffeic Acid Phenethyl Ester Prevents Detrimental Effects of Remote Ischemia-Reperfusion Injury on Healing of Colonic Anastomoses. Journal of Investigative Surgery, 2012; 26: 16–29.

93. Abakay U, Soylu S, Göksel S, Saraç B, Şahin İnan ZD, Çakmak E, et al. Role of pentoxifylline and iloprost in the prevention of ischemia-reperfusion injury in an experimental model of intestine ischemia-reperfusion in rats. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2018; 24: 398-404.

94. Yilmaz, Y., & Tumkaya, L. Effects of hyperbaric oxygen and iloprost on intestinal ischemia-reperfusion induced acute lung injury. Annals of Surgical Treatment and Research, 2019; 96: 34.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Mehmet Algül

Doğum yeri ve tarihi : Antalya / 17.06.1988

Uyruğu : T.C

Medeni durumu : Evli

Askerlik durumu : Sağlık Kurul Raporuyla 1 Yıl Ertelendi.

İletişim adresi ve telefonu : Soğuksu Mahallesi Afşinkent Sitesi A2 Blok Kat:2 Daire:17 05548013132

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Asistan Doktor

SDÜ Tıp Fakültesi

Bucak Anadolu Lisesi

Bucak Cumhuriyet İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Öğrenci / Pratisyen Doktor / Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Genel Cerrahi Asistan Doktor / 5 yıl

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları :

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar :

Ödüller :

Projeleri :

Verdiği konferans ya da seminerler :

Katıldığı paneller (panelist olarak) :

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

1) 15. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi

2) 20. Ulusal Cerrahi Kongresi

3) Congress for the Obesity of Metabolic Disorders

4) 21. Ulusal Cerrahi Kongresi

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar :

Diğer üyelikleri :

EKLER

Ek 1. Deney Hayvanları Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

26/01/2018

Sayı : B.30.2.AKD.0.05.07.00/9
Konu :

Sayın
Doç. Dr. Barış Rafet KARAKAŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği

Değerlendirilmek üzere Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuza başvuruda bulunduğunuz, "Deneysel Kolon Anastomozu Modelinde, Oluşturulan İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Glokokaliksin A'nın Etkileri" adlı araştırma projeniz ile ilgili olarak alınan kurul kararı ekte sunulmuştur.

Çalışmanız tamamlandıktan sonra *http://akhadyek.akdeniz.edu.tr/proje-sonuc-bildirimi* adresinde bulunan linkten projenizin sonuç raporunun tarafımıza gönderilmesi konusunuda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr. Aysel AĞAR
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı

Eki: Kurul Kararı

Adres : Dumlupınar Bulvarı, Kampüs 07070 ANTALYA
Tel : (242) 249 69 54
Faks : (242) 249 69 03
e-posta : akhadyek@akdeniz.edu.tr

Ek 2. Deney Hayvanları Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
2018
KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	akhadye@akdeniz.edu.tr
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Barış Rafet KARAKAŞ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Deneysel Kolon Anastomozu Modelinde, Oluşturulan İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Glokokaliksin A'nın Etkileri	
BAŞVURU FORMU ID/ PROTOKOL NO	723/ **2018.01.020**	

Çalışma süresi	**Denek türü**	**Denek Sayısı**	**Denek Cinsiyeti**
6 ay	**Sıçan/ Sprague Dawley Rat**	**32**	**Erkek**

Araştırma Sonunda Deneklere Uygulanacak İşlemler	**Yüksek doz anestetik madde verilerek ötenazi yapılacaktır.**

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 23**	**Tarih: 24.01.2018**
	Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesi görüşüldü ve ilgili projenin etik açıdan bir sakınca içermediği tespit edildiğinden, projenin yapılmasının **UYGUN** olduğuna karar verildi. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Aysel AĞAR
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı

Prof.Dr. Aysel AĞAR
Başkan

Prof.Dr. Levent SARIKCIOĞLU
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Erkan ÇOBAN
Üye

Prof.Dr. Vecihe Nimet UYSAL
Üye

Prof.Dr.Fetih GÜLYÜZ
Üye (Katılmadı)

Prof.Dr.Jale KORUN
Üye

Doç.Dr.Ethem Taner GÖKSU
Üye

Yrd.Doç.Dr.Esra CENKCİ
Üye (Katılmadı)

Yrd.Doç.Dr. Mustafa YAVUZ
Üye (İstifa Etti)

Vet. Hekim Sefer KÜÇÜKER
Üye

Dr.Özlem GİRAY
Üye