

**T.C.
GENEL KURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BŐK.**

**RATLARDA KOLON ANASTOMOZU İYİLEŞMESİNDE
GLUTAMİN-ARGİNİN'DEN ZENGİN DİYETLE
BESLENMENİN VE HİPERBARİK OKSİJEN
UYGULAMASININ ETKİLERİ**

**Gökhan ÇELİKKOL
Hv. Tbp. Yzb.**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**ANKARA
2008**

T.C.
GENEL KURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BŐK.

RATLARDA KOLON ANASTOMOZU İYİLEŞMESİNDE
GLUTAMİN-ARGİNİN'DEN ZENGİN DİYETLE
BESLENMENİN VE HİPERBARİK OKSİJEN
UYGULAMASININ ETKİLERİ

Gökhan ÇELİKKOL
Hv. Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŐMANLARI
Gökhan YAĞCI
Doç. Tbp. Alb.
Erkan ÖZTÜRK
Yrd. Doç. Tbp. Bnb.

ANKARA
2008

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına:

“Ratlarda Kolon Anastomozu İyileşmesinde Glutamin-Arginin’den Zengin Diyetle Beslenmenin ve Hiperbarik Oksijen Uygulamasının Etkileri” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....
Doç. Tbp. Alb. Gökhan YAĞCI (Tez Danışmanı)

.....
Prof. Tbp. Tuğ. C. Turgut TUFAN (GATA) (Başkan)

.....
Prof. Hv. Tbp. Tuğg. Sadettin ÇETİNER (GATA)

.....
Prof. Tbp. Kd.Alb. Ömer GÜNHAN (GATA)

.....
Prof. Tbp. Kd. Alb. Mehmet YILDIZ (GATA)

.....
Prof. Tbp. Kd. Alb. Orhan KOZAK (GATA)

ONAY:

Hv. Tbp. Yzb. Gökhan ÇELİKKOL’un 03/11/2008 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümgeneral
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Akademi Komutanlığının 29.08.2007 gün ve 0530-457-07/ (mzn.son) (04) 1511/11557 sayılı emri ile verilmiş, 11.02.2008 tarihinde AR-2008/10 proje numarası ile projelendirilmiş ve GATA Araştırma Bilimsel Kurulunun 18.04.2008 gün ve 03 sayılı toplantı kararı ile araştırılması kabul edilmiştir.

Bu çalışmada, elektif kolon anastomozu uygulanan ratlarda Glutamin-Arginin 'den zengin diyetle beslenmenin ve hiperbarik oksijen uygulamasının anastomoz iyileşmesindeki rolü araştırılmıştır.

Hastanemizdeki bilimsel araştırma ve çalışmalara sonsuz destek ve katkıları ile bizlere örnek olan dekanımız sayın Prof. Tbp. Tümgeneral M. Zeki BAYRAKTAR'a, asistanlık eğitimimiz süresince bitmek bilmeyen bir ilgi ve hoşgörüsüyle, bizlereengin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı vererek, bugünlere gelmemize büyük emeği geçen, bilimsel çalışmalarımıza destek veren değerli hocam, GATA Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Tbp. Tuğamiral Turgut TUFAN' a, tez çalışmam sırasında her konuda desteklerini hep yanımda hissettiğim, mesai mefumu gözetmeksizin, engin bilgi ve tecrübelerini, sabır ve özveriyle aktararak tezime büyük katkı sağlayan, tez danışmanlarım Sayın Doç. Tbp. Alb. Gökhan YAĞCI'ya ve Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Erkan ÖZTÜRK'e, yetişmeme büyük katkılar sağlayarak, cerrahinin güzelliklerini ve doğrularını öğreten değerli hocalarım; Prof. . Hv. Tbp. Tuğgeneral Sadettin ÇETİNER'e, E. Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Tuncay ÇELENK'e, E. Prof. J. Tbp. Kd. Alb. Ali AKDENİZ'e, E. Prof. Tbp. Kd. Alb. İsmail ARSLAN'a, Prof. Tbp. Kd. Alb. Mehmet YILDIZ'a Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Orhan KOZAK'a, Prof. Tbp. Kd. Alb. Yusuf PEKER'e, Prof. Tbp. Kd. Alb. M. Levhi AKIN'a, Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Ali İhsan UZAR'a, Doç. Dz. Tbp. Kd. Alb. Müjdat BALKAN'a, Doç. .Hv. Tbp. Kd. Alb. Abdurrahman ŞİMŞEK'e, Doç. Tbp. Alb. Sezai DEMİRBAŞ'a, Doç. Tbp. Alb. Semih GÖRGÜLÜ, Doç. Hv. Tbp. Alb. Nazif ZEYBEK'e, Doç. Tbp. Yb. Taner YİĞİT' e, Doç. Hv. Tbp. Yb. Yavuz KURT'a, Yrd. Yrd. Doç. Hv. Tbp. Kd. Bnb. M. Öner MENTEŞ'e, Doç. Tbp. Yb. İ. Hakkı ÖZERHAN'a, Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Ali HARLAK'a, Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Nail ERSÖZ'e, Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Ramazan YILDIZ'a saygı ve şükranlarımı sunarım

Tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen, başta Uz. Vet Hek. Kd. Alb. Tayfun. İDE, Dr. Vet. Hek. Atg. A. Osman ÇERİBAŞI, Vet. Hekim. Atg. Sarp. BOZKURT olmak üzere Araştırma ve Geliştirme Merkezinin tüm personeline, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Tbp. Alb. Taner. ÖZGÜRTAŞ ve Tbp. Ütgm. İbrahim AYDIN nezdinde tüm anabilim dalı çalışanlarına ,ayrıca hiperbarik oksijen uygulamalarında emeği geçen Fizyoloji Anabilim dalı personelinin Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Turgut TOPAL'a ve Uz. J. Tbp. Yzb Mehmet ÖZLER'e teşekkür ederim saygı ve şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca, asistanlık sürecimde her zaman yanımda olup bana güven veren kıymetli aileme, cerrahinin tüm zorluklarını beraber paylaştığım uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Kliniği'nin tüm hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Gökhan ÇELİKKOL
ANKARA 2008

ÖZET

Gökhan ÇELİKKOL, Ratlarda Kolon Anastomozu İyileşmesinde Glutamin-Arginin'den Zengin Diyetle Beslenmenin ve Hiperbarik Oksijen Uygulamasının Etkileri. GATA Genel Cerrahi A.D. Uzmanlık Tezi, Ankara,

Kolon anastomoz kaçakları, kolorektal cerrahide mortalite ve morbiditeyi arttıran ciddi bir postoperatif komplikasyondur. Doku iskemisi ve nutrisyonel faktörler anastomoz iyileşmesini etkileyen en önemli faktörlerdendir. Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) ile yüksek atmosfer basınç altında daha yoğun konsantrasyonlarda uygulanan oksijen ile yetersiz doku oksijenizasyonunu düzeltmek mümkündür. Bununla beraber rezeksiyon ve anastomoz sonrası barsaktaki uyumsal hiperplazide, hormonların yanısıra, enteral ve intravenöz besinlerin immun sistem ve barsak fonksiyonları üzerindeki etkileri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir

Bu çalışmanın amacı elektif kolon anastomozu uygulanan ratlarda Glutamin-Arginin 'den zengin diyetle beslenmenin ve hiperbarik oksijen uygulamasının anastomoz iyileşmesindeki rolünün saptanmasıdır.

Ağırlıkları 180 -240 gr arası olan 37 adet Sprague-Dawley türü dişi rat dört gruba ayrıldı. Kontrol grubu (Grup 1, n:7 ticari sıçan yemi ve musluk suyuyla beslendi), Glutamin-Arginin grubu (Grup 2, n:10, preoperatif 10 gün ve postoperatif dört gün 4 ml/kg/gün Glutamin-Arginin'den zengin diyet ile gavaj yoluyla beslenildi); Hiperbarik Oksijen Grubu (Grup 3, n:10, ticari sıçan yemi ve musluk suyuyla beslendi bununla beraber postoperatif 5 gün süre ile günde iki kez olmak üzere, 90 dakika 2.8 ATA basınç ile HBO tedavisi uygulandı), Glutamin-Arginin ve Hiperbarik Oksijen grubu (Grup 4, n:10, preoperatif 10 gün ve postoperatif dört gün 4 ml/kg/gün Glutamin-Arginin'den zengin diyet ayrıca postoperatif 5 gün süre ile HBO tedavisi uygulandı).

Tüm gruplarda peritoneal refleksiyonun 4 cm proksimalinde, 1 cm'lik inen kolon segmenti rezeksiyonunu takiben 6/0 prolene tek kat içe dönük anastomoz yapıldı ve postoperatif 5. gün relaparotomi yapılarak yapışıklıklar giderilmeden insitu patlama basıncı ölçülüp, sonrasında anastomoz hattından 1 cm' lik segment çıkarılarak hidroksiprolin düzeyi tayini için - 80 °C'de saklandı.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hidroksiprolin düzeyleri, en yüksek 4.ncü Grup'ta (Glutamin-Arginin'den zengin diyet + HBO) olmak üzere tüm gruplarda daha yüksek bulundu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Patlama basınçları değerlendirildiğinde ise en düşük basınç Grup1'de (kontrol grubu), en yüksek basınç ise Grup 4'te saptandı. İkinci yüksek basınç değeri Grup 2'de (Glutamin-Arginin'den zengin diyet), üçüncü yüksek basınç değeri ise Grup 3'te (HBO) tespit edildi. Grupların ikişerli karşılaştırmasında: Grup 1 ve Grup 4, Grup 2 ve Grup 4, Grup 3 ve Grup 4 arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, diğer grupların karşılaştırılmasında sonuçlar öngördüğümüz şekilde literatürle paralellik gösterebilir, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak HBO tedavisi ve Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenme ratlarda anastomoz iyileşmesinin biyokimyasal ve mekanik parametreleri üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Bu etki kombine uygulandıklarında daha da belirgin olarak izlenmektedir.

Anahtar kelimeler:

Hiperbarik Oksijen Tedavisi, Glutamin, Arginin, Patlama Basıncı, Hidroksiprolin

Danışmanlar:

Doç. Dr. Gökhan YAĞCI, GATA Genel Cerrahi A.D.

Yrd. Doç. Dr. Erkan ÖZTÜRK, GATA Genel Cerrahi A.D.

SUMMARY

Gökhan ÇELİKKOL The effects of Glutamine-Arginine enriched diet and hyperbaric oxygen administration on elective colonic anastomosis healing in rats. GMMA Department of General Surgery, Ankara, 2008.

Leakage from colonic anastomoses, is a major postoperative complication causing increased mortality and morbidity. Tissue ischemia and inadequate nutrition are the most important factors that disturbs anastomotic healing. It is possible to reverse low tissue oxygenation by using increased pressure and hyperoxia, which are obtained from hyperbaric oxygen (HBO) treatment besides the benefits of immunostimulan aminoacids such as Glutamine and Arginin on anastomosis healing are documented in various studies.

The purpose of this study is to determine the effects of Glutamine-Arginine enriched diet and HBO administration on elective colonic anastomosis healing in rats.

37 female Spraque-Dawley rats, weighing between 180-240 grams, were divided into 4 groups. Control group (Group 1, n:7, standart rat chow and water), Glutamine-Arginine group (Group 2, n:10, 4 ml/kg/day Glutamine-Arginine enriched diet 10 days preoperative and 5 days postoperative), Hyperbaric oxygen Group (Group 3, n:10, standart rat chow and water combined with HBO treatment which was applied for 90 minutes at a time, 2 times a day with 2.8 ATA pressure for 5 days in the postoperative period). Glutamine-Arginine and Hyperbaric oxygen Group (Group 4, n:10, 4 ml/kg/day Glutamine-Arginine enriched diet 10 days preoperative and 5 days postoperative) combined with HBO treatment which was applied for 5 days in the postoperative period).

In all groups standardized 1 cm segmental left colon resection 4 cm above the peritoneal reflection which is followed by a one layer anastomosis using 6/0 polypropylene sutures was performed. On postoperative day five relaparotomy was performed to all groups and in-situ bursting pressure was measured without detaching adhesions. afterwards specimen from the anastomoses was resected and kept in – 80 °C for hydroxyproline evaluation.

Hydroxyproline levels were measured for all groups. The highest level was determined to be in group 4 and all of the other groups were higher than the control group. This difference was found statistically significant.

The evaluation of bursting pressures showed that the lowest value was the control group meanwhile highest was group 4 followed by group 2 and group 3, respectively. Comparison of the bursting pressures between the groups revealed statistically significant differences between groups 1 and 4, 2 and 4 and finally 3 and 4. As predicted, the comparison of other groups showed similar differences like the literature published on the subject but these differences are found statistically not significant.

As a result **HBO treatment and Glutamine-Arginine enriched diet both have positive effects on biochemical and mechanical parameters of colon anastomosis in rats.** It is possible to see this effect more clearly on combined HBO treatment and Glutamine-Arginine enriched diet application.

Key words:

Hyperbaric Oxygen, Glutamine, Arginine, Bursting Pressure, Hydroxiprolin

Counsellers:

Gökhan YAĞCI, MD, Department of General Surgery, GMMA.

Erkan OZTURK, MD, Department of General Surgery, GMMA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yara İyileşmesi	3
2.1.1. Hemostaz ve İnflamasyon	4
2.1.2. Proliferatif Faz	6
2.1.3. Maturasyon ve Remodeling Fazı	6
2.2. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi	9
2.2.1. Barsak Duvarı Embriyoloji ve Histolojisi	9
2.2.2. Gastrointestinal Kanalda Yara İyileşmesi Fizyolojisi	11
2.2.3. GİS’de Anastomoz İyileşme Süreci Değerlendirilmesi	14
2.2.4. Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler	15
2.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisi	15
2.3.1. Tarihçe	16
2.3.2. Fizyoloji	17
2.3.3. Endikasyon, Kontrendikasyon, Komplikasyonları	21
2.3.4. Yara İyileşmesinde Hiperbarik Oksijen	24
2.4. Beslenme	24
2.4.1. Lokal Nütrisyon	25
2.4.2 Sistemik Nütrisyon	25
2.4.3 Glutamin ve Metabolizmadaki Fonksiyonları	26
2.4.4 Arginin ve Metabolizmadaki Fonksiyonları	29
GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Deney Hayvanları	31
3.2. Deney Grupları	31

3.2.1. Kontrol Grubu	31
3.2.2. Glutamin-Arginin'den Zengin Diyet Grubu	32
3.2.3. Hiperbarik Oksijen Grubu	33
3.2.4. Glutamin-Arginin'den Zengin Diyet ve HBO Grubu	33
3.3. Cerrahi Yöntem	34
3.3.1. Anestezi İndüksiyonu ve Hazırlık	34
3.3.2 Abdominal Cerrahi	34
3.3.3 Relaparotomi ve Sakrifikasyon	36
3.4. Hiperbarik Oksijen Uygulaması	37
3.5. Patlama Basıncı Ölçümü	38
3.6. Hidroksiprolin Ölçümü	41
3.7. İstatistiksel Analiz	41
BULGULAR	42
4.1. Fiziksel Bulgular	42
4.2. Kimyasal Bulgular	45
TARTIŞMA	49
SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	58

SİMGELER ve KISALTMALAR

5-FU	: 5-Flouoro urasil
ALT	:Alanin Aminotransferaz (=GPT :Glutamat-piruvat Transaminaz)
AST	:Aspartat Aminotransferaz (=GOT :Glutamat-okzaloasetat Transaminaz)
ATA	: Atmospher Absoloute
ATP	: Adenozin Trifosfat
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBF	: Epidermal Büyüme Faktörü
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	: Granulosit-Makrofaj Koloni Stimulan Faktör
HBO	: Hiperbarik Oksijen
HP	: Hidroksiprolin
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
KRT	: Kemoradyoterapi
KZYA	: Kısa Zincirli Yağ Asidi
mRNA	: Haberci Ribonükleik Asit
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NSAİ	: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör

PB	: Patlama Basıncı
PDBF	: Platelet Derive Büyüme Faktörü
PEG	: Perkütan Endoskopik Gastrostomi
RT	: Radyoterapi
TGF- β	:(TBF- β) Transforming Growth Faktörü-beta
Th	: T helper
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
TPN	:Total Parenteral Nutrisyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Yara iyileşmesi fazları	3
2.2. Kolonun histopatolojik yapısı (enine kesit)	11
2.3. Glutaminin deaminasyonu ve amonyak oluşumu	28
3.1. Kontrol grubu (Grup- 1)	32
3.2. Glutamin- Arginin'den zengin diyet grubu (Grup- 2)	32
3.3. Hiperbarik oksijen grubu (HBO) (Grup-3)	33
3.4. Glutamin- Arginin'den zengin diyet ve (HBO) (Grup-4)	34
3.5. Operasyon öncesi hazırlık	35
3.6. Hazırlanmış sol kolon	35
3.7. Rezeksiyon ve uç-uca anastomoz	36
3.8. Batın kapatıldıktan sonra	36
3.9. Hiperbarik oksijen tankı	38
3.10. Patlama basıncı düzeneği	39
3.11. Patlama basıncı ölçüm işlemi	40
3.12. Patlama basıncı ölçümü sırasında anastomoz segmenti	40
4.1. Anastomoz hattı ortalama patlama basıncı değerleri	43
4.2. Ortalama doku hidroksiprolin düzeyleri	46

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Gastrointestinal sistem iyileşmesini etkileyen faktörler	15
2.2.	HBO endikasyonları	22
2.3.	HBO kontrendikasyonları	23
2.4.	HBO komplikasyonları	23
4.1.	Patlama basıncı değerleri	42
4.2.	P.b. ortalamalarına göre grupların ikili karşılaştırması	44
4.3.	Patlama yeri	45
4.4.	Patlama basıncı istatistiksel analizi	45
4.5.	Hidroksiprolin değerleri	46
4.6.	Hidroksiprolin değerleri istatistiksel analizi	47
4.7.	Hidroksiprolin değerlerine göre grupların ikili karşılaştırması	48

I-GİRİŞ

Kolon anastomozu gastrointestinal sistem cerrahisinde, değişik nedenlerle en sık uygulanan cerrahi işlemlerden biridir. Günümüzde teknik anlamdaki tüm gelişmelere rağmen anastomoza ait yan etkiler, özellikle de anastomoz kaçakları hala artmış morbidite ve mortalitenin en büyük nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. (12,23,27,32,44,50,65,70,85,90).

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda anastomoz iyileşmesine etki eden pek çok etken araştırılmıştır. Nütrisyonel faktörler (61,105), steroid ve büyüme faktörleri (18,23,32,78), barsak hazırlığı (21,29), prokinetik ajanlar (33), değişik sütür teknikleri (4,56,58,65,117) vitamin A'nın etkileri (6), sepsis (50), kemoterapi ve radyoterapi (9,24,25,), iskemi ve reperfüzyon (66,68,103) bu etkenlerin en önemlileridir.

Bu faktörlerin yanı sıra, son yıllarda hiperbarik oksijenin (HBO) kolon anastomoz iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu gösteren birçok sayıda çalışma yapılmıştır (43,82,115,118).

HBO tedavisinde, hastalara 1 atmosfer basıncın üzerindeki bir ortamda intermittant olarak %100 oksijen inhalasyonu uygulanmaktadır. HBO'nun etkisi artmış basınç ve hiperoksi sonucu ortaya çıkar. Henri kanunu gereği yüksek basınç altında %100 oksijen solunduğunda, plazmada oksijenin çözünürlüğü artmaktadır. Böylece dokularda hedeflenen yüksek düzeydeki oksijenasyon sağlanabilmektedir. HBO'in oluşturduğu vazokonstriksiyon, kapiller kan basıncını düşürerek diapedezis ve vasküler permeabilite artışını azaltır. Bunun sonucunda transkapiller sıvı geçişi değişmekte ve ekstrasvasküler sıvı rezorbsiyonu hızlanmaktadır. HBO ayrıca interstisiyel sıvı basıncını düşürerek hipoksi ve iskemiye sekonder gelişen ödemin gerilemesinde de rol almaktadır (82,83,90).

Bununla beraber, rezeksiyon ve anastomoz sonrası barsaktaki uyumsal hiperplazide, hormonların yanı sıra, enteral ve intravenöz besinlerin immun sistem ve barsak fonksiyonları üzerindeki etkileri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle kritik hastalara, glutamin ve arginin gibi immunomodülatör ve immunostimulan etkileri olan aminoasitlerden zenginleştirilmiş diyet verilmesinin faydalı olacağı öngörülmüştür (13,14,48).

Glutamin; insan vücudunda önemli miktarda bulunan ve üretilen, serbest, non esansiyel, nötral aminoasit olup, vücutta hızlı çoğalan hücrelerin önemli bir metabolik substratıdır (1). Ameliyat, sepsis, yaralanma, diğer katabolik olayları takiben hücre içi glutamin depoları %50'den fazla, plazma seviyesi ise %25'den fazla azalır ve nekroz döneminde diğer aminoasitler normale dönse bile glutamin uzun süre düşük kalır (5,47,59,97). Glutamin, intestinal mukoza üzerinde trofik etkisi ve permeabiliteyi azaltıcı etkisiyle, barsak metabolizması ve fonksiyonunun devamı için vazgeçilmezdir (97,98,111). Oral glutamin veya glutamik asit desteğinin barsak bazal membranını koruyacağı ve cerrahi sonrası yan etkileri azaltacağı savunulmuştur (98). Perioperatif glutamin desteğinin anastomoz bölgesinde matür kollajen artışı ile epitelyal bütünlüğü sağlayarak anastomoz dayanıklılığını artırdığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (8,16,17,86).

Glutamin gibi arginin de non-esansiyel aminoasit olarak sınıflanır. Kritik olgularda, büyüme hormonu, prolaktin, insülin benzeri büyüme faktörü, glukagon, somatostatin ve noradrenalin salınımını arttırmak da dâhil olmak üzere birçok önemli etkileri olan arginin, esansiyel hale gelir. Deneysel ve klinik çalışmalarda diyetle arginin ilavesinin yara iyileşmesini ve immün yanıtı arttırdığı; pozitif nitrojen dengesi sağladığı gösterilmiştir (3,38,95,114).

Bu çalışmanın amacı; elektif şartlarda kolon anastomozu uygulanan ratlarda Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenme ile birlikte hiperbarik oksijen uygulamasının anastomoz iyileşmesi üzerine olan etkilerinin saptanmasıdır.

II-GENEL BİLGİLER

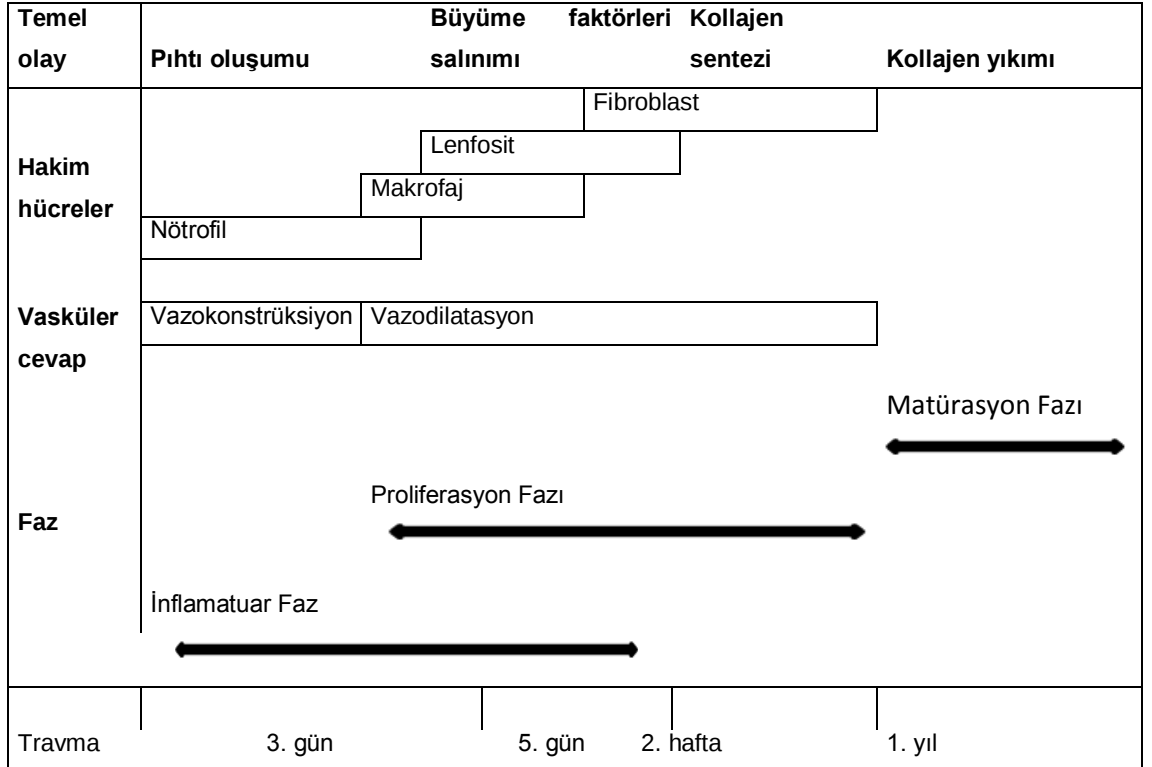
2.1. Yara İyileşmesi

Cilt ve/veya mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğün bozulması ya da kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına yara adı verilir. Yaranın iyileşmesi, yaralı dokunun yapı ve fonksiyonunun düzelmesidir. İyileşme süreci yaralanma anından itibaren başlar günler, aylar ve hatta yıllarca sürebilir. Yaralanma, hücresel iyileşme ile sonuçlanan bir dizi organize ve karmaşık biyokimyasal ve hücresel olayları tetikler.

Yara iyileşmesi birbiriyle bağlantılı üç farklı faza ayrılır:

- a- Hemostaz ve inflamasyon
- b- Proliferasyon
- c- Olgunlaşma ve yeniden yapılanma

Bu safhalardan birindeki gecikme veya olumsuzluk, yaranın kapanmaması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır. Yara iyileşmesinin dönemleri ve bu dönemlerde etkili olan hücreler ve olaylar (Şekil-2.1).de görülmektedir (14,96,100,112).



Şekil- 2.1: Yara iyileşmesi fazları

2.1.1. Hemostaz ve İnflamasyon

İyileşmenin temel fazı inflamasyondur. Sırasıyla vasküler permeabilitede artış, hücrelerin dolaşımdan yara çevresine kemotaksisi, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin yerel salınımı ve migrasyon yapan hücrelerin aktivasyonu ile kaskadın bu basamağı sonuçlanır (112).

Hemostaz inflamasyon tarafından tamamlanır. Damar hasarı ile subendotelyal kollajen, plateletlere açılır ve platelet agregasyonu ile koagülasyon kaskadının intrensek yolu başlar. Kollajen ve plateletlerin teması, trombin ve fibronektin varlığında plateletlerin alfa granüllerinden sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin (platelet derive büyüme faktörü (PDBF), transforming büyüme faktörü-beta (TBF-beta), platelet aktive edici faktör (PAF)) ve serotonin gibi maddelerin salınımına neden olur. Oluşan fibrin örtüsü nötrofiller, monositler, fibroblastlar ve endotelyal hücrelere çatı oluşturur (112).

2.1.1.1. Kemotaksis

Nötrofiller ilk migrasyon yapan hücrelerdir. İnflamasyon sonrası vasküler permeabilite artışı ve prostaglandinlerle beraber kemotaktik faktörlerin (kompleman faktörleri, interlökin-1, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), TBF-beta, platelet faktör-4) salınımı nötrofil migrasyonunu uyarır (106,112).

Nötrofillerin hücreye girmesi endotel hücre yüzeyindeki selektin reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir. Daha sonra nötrofil yüzeyindeki integrin reseptörleri ile ekstrasellüler matrikse bağlanırlar. Hücrelerin migrasyonu açısından bu iki reseptör etkileşimi son derece önemlidir (96,112).

Hücrelerin kemotaksiye ait sinyallere cevabı, aynı zamanda hücre yüzey reseptörleri ile kontrol edilen selektif bir cevaptır. Bir örnekle açıklarsak; PDBF, lökositleri, endotelyal ve epitelyal hücreleri etkilemezken, fibroblastlar ve düz kas hücreleri için kuvvetli kemotaktiktir (112).

Hücreler üzerinde birden fazla özellikli etkisi olan sitokinler ve büyüme faktörleri yoğunluklarına bağlı olarak hem kemotaksisi, hem de proliferasyonu

uyarır. Bir örnekle açıklamak gerekirse TBF-beta femtomolar aralıkta monositler için kemotaktik özellik içerirken nanomolar dozlarda fibroblastlardan kollajen sentezini uyarır (96,106,112).

2.1.1.2. Hücre Aktivasyonu

Fonksiyonel aktivasyon hücrelerin yara çevresine kemotaksisi ile başlar. Lokal mediyatör uyarısı ile başlayan hücresel aktivasyon, hücresel, biyokimyasal ve fonksiyonel özelliklerin fenotipik değişimini ifade eder. Bu fenotipik değişiklikler yeni hücre yüzey antijen ekspresyonu, artmış sitotoksite, artmış sitokin üretimi ve salınımı gibi sıralanabilir (15, 106, 112).

İyileşme kaskadına katılan tüm hücreler aktive olmalıdır. İnflamasyon fazında, nötrofil, makrofaj ve lenfosit aktivasyonu söz konusudur, en kritik rolü üstlenen hücreler makrofaj ve lenfositlerdir. Fagositoz ve antibakteriyel savunmadan birinci derecede sorumlu olan nötrofiller olmasına rağmen bu görev makrofajlar tarafından da yapılabilir (86,112).

Debridman, matriks sentezi ve anjiogenez makrofajların aktivasyonunda önemli rol oynar. Makrofaj aktivasyonu plateletlerden salgılanan faktörler tarafından uyarılır. Fibronektin veya kollajen gibi hücresel artıkların fagositozu da makrofaj aktivasyonuna neden olur. Makrofaj aktivasyonu, anjiogenez ve fibroplaziyi yöneten sitokinlerin salınımına, makrofaj uyarılması ise özellikle antimikrobiyal özelliği de olan nitrik oksidin sentezine neden olur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bozulmuş yara iyileşmesinde nitrik oksidin azaldığı ve nitrik oksit sentez inhibisyonu ile yara iyileşmesinin gerilediği gösterilmiştir (22,71,78).

Sitokinler aracılığı ile lenfositler ve benzeri hücrelerin aktivasyonu aktive makrofajlar tarafından sağlanır. Lenfositler interlekinleri (IL) ve interferon (IFN) salgılar. Salgılanan IFN-gamma makrofajlar ve monositlerden TNF-alfa ve IL-1 salınımını uyarır (112).

Fibroblastlar yara iyileşmesinde hücre aktivasyonu ile oluşan fenotipik değişimden en fazla etkilenen hücrelerdir. Fakat epidermal hücreler de fenotipik değişiklik gösterir. Yara dokusundan derive olan fibroblastların, yara fibroblastları olarak da adlandırılması, normal dermal fibroblastlara göre

proliferasyon özelliklerinin azalmış olmasına bununla birlikte artmış kollajen sentezi ve kontraksiyona sebep olmalarına bağlıdır(112).

2.1.2. Proliferatif Faz

Fibroblastlar ve endotelyal hücreler bu fazın prolifere olan primer hücrelerdir. Endotelyal hücreler sağlam venüllerden prolifere olarak yeni kapillerleri oluştururlar Fibroblastlar ise çevre dokudan yara dokusuna göç ederler. Başlıca makrofajlar ve plateletlerden salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinler bu iki hücrenin proliferasyonunu sağlar. Mezenşimal hücreler otokrin bir etkiyle büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını uyarabilirler (112).

Fibroblastların aktivasyonu stagnation (dinlenme) durumunda iken gerçekleşmelidir. PDBF, epidermal büyüme faktörü (EBF) ve benzeri büyüme faktörleri fibroblastların kemotaksis, proliferasyon ve replikasyonunu uyarır (106,112).

Epitelyal hücre proliferasyonunun eksizyonel yara iyileşmesindeki rolü sıvı kaybı ve enfeksiyona karşı bariyer oluşturmaktır. Epitelyal hücre proliferasyonu yara oluşumunu takiben birkaç gün içinde yara uçlarından veya yaralanmayan epitel adacıklarından başlar. Epitelyal hücre proliferasyon uyarıcıları henüz tam olarak anlaşılmamakla beraber makrofajlar ve epitelin kendisi otokrin ve parakrin mekanizmalarla sitokinler ve büyüme faktörlerinin kaynağıdır (112).

Proliferatif fazın sonlandırılma mekanizması çok net bilinmemekte ve negatif feed-back mekanizmasının etkili olduğu düşünülmektedir. İyileşme kaskadının tamamlanmasını takiben bazı hücrelere ne olduğu tam olarak ortaya konulamamıştır. Nötrofiller apoptozise uğrarlar ve makrofajlar tarafından sindirilirler. Makrofajlar da benzer şekilde ortadan kaldırılır.

2.1.3. Matürasyon ve Remodeling Fazı (Olgunlaşma ve yeniden yapılanma)

Kollajenin yarada birikmesi matürasyon fazının ana özelliğidir. Klinik önemi en yüksek olan faz budur çünkü matriks birikiminin toplam miktarı,

oranı ve kalitesi skar gerginliğini belirlemede önemli etkenlerdir. Çeşitli sebeplerle ortaya çıkan yara iyileşmesi defektlerinde altta yatan nedenlerdeki farklılığa rağmen tümünde zayıf kollajen birikimi söz konusudur. Örneğin; Diabates Mellitus'ta zayıf matriks oluşumu, azalmış inflamasyona sekonder iken diğer yandan fazla kollajen sentezi, hipertrofik skar veya keloid oluşumu gibi klinik sorunlara yol açabilmektedir. (112).

2.1.3.1 Yarada Matriks Birikimi

Öncelikle hemostaz ve makrofajlardan kaynaklanan fibrin ve fibronektin oluşur. Yara sıvısı içinde bulunan trombospodin-1 ilk oluşan proteinlerdendir. Takiben sentezlenen glulozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve diğer protein benzeri sıvılar oluşacak matriks birikiminin geleceğini belirlerler. Bu da kollajen baskın skar proteinini oluşturur (112).

Sağlam dermis, çoğunlukla kollajen I (%80–90) ve kollajen III (%10–20)'ten oluşur. Granülasyon dokusunda tip III kollajen artmıştır (% 30).Fakat olgun skar dokusunda tip III kollajen düşüktür (%10).Erken tip III kollajen oluşumu, fibronektin oluşumu ile eş zamanlıdır. Erken tip III kollajen birikimi yara gerginliğini sağlamaya yeterli olmayıp, görevi tam olarak bilinmemektedir (14,96,112).

Fibroblastlar kollajen sentezleyen asıl hücrelerdir. Bu nedenle kollajen sentezi, hücre sayısının çoğalması ve hücre başına düşen üretim oranı ile artmaktadır (112). Yaralanmadan sonra en çok 4-5 hafta içinde kollajen sentezi artar.

Zaman içinde matriks yapısı değişir. İnce kollajen lif tabakası deriye paralel uzanır sonrasında kalınlaşarak yara hattını oluşturur. Bu oluşum, yara gerilme kuvvetinde artışla eş zamanlıdır. Biyokimyasal olarak granülasyon dokusunda kollajen oluşumu normal deriden lizin parçalarının hidroksilasyon ve glukolizasyonundaki artmışlık nedeniyle farklıdır (112).

Remodeling fazında (bir yıl); kollajen liflerinin asla sağlam dermisteki gibi organize olması söz konusu değildir. Sonuç olarak, skar gerilme kuvveti hiçbir zaman normal deri kuvvetine eşit değildir. 1 hafta sonra yaklaşık %3, 3 hafta sonra yaklaşık %20, 3 ay sonra ise % 80'ine ulaşan skar gerilme

kuvveti bu düzeyde kalır. Bu düzey en yüksek değerdir ve daha fazla bir artış mümkün değildir (96,112).

2.1.3.2. Kollajen Metabolizması

Kollajen sentezi hücrede diğer proteinlerin sentezine benzer biçimde gerçekleşir. Gly-X-Y sekanslarının tekrarı kollajen molekülü için özelliğidir. X genellikle prolin, Y ise genellikle hidroksiprolindir. Sekiz translokasyon etabını takiben üçlü heliks yapısındaki prokollajen ekstrasellüler sahaya salgılanır. Molekülün propeptid uçları özellikli olarak prokollajenaz-N-proteinaz ve prokollajenaz-C-proteinaz ile sonlanmaktadır. Daha sonra fibril oluşumu başlar ve fibriller arası çapraz bağlar oluşur (96,112).

Kollajen yıkımı iyileşme sırasında erken başlar. Yara dokusunda kollajenaz kaynağı; inflamatuvar hücreler, endotelial hücreler, fibroblastlar ve keratinositlerdir. Sitokinler tarafından kontrol edilen özellikli kollajenazlar kollajeni hücre dışında yıkarlar (96,112).

2.1.3.3. Matriksin Etkisi

Matriks birikimi hücrelerin kendi başlarına kontrol ettiği bir mekanizma ile yeni birikim ve yıkım arasında dengede tutulmaktadır. Matriks ile hücreler arasında da karşılıklı bir etkileşim vardır ki matriksin doku onarımındaki rolü buradan kaynaklanır (106,112).

2.1.3.4. Yara Kontraksiyonu

Yara uçları aracılığı ile yaranın kendi kendini sınırlamasıdır. Yara kontraksiyonunu primer veya sekonder iyileşme tarafından belirlenir. Kontraksiyon mekanizması konusunda birkaç görüş vardır. Bir görüşe göre myofibroblastlar kontraksiyondan sorumlu iken, diğer görüşe göre tüm fibroblastların hareketi, reorganizasyon ve kontraksiyona neden olmaktadır (112).

Hücre iskelet yapısı açısından myofibroblastlar, normal fibroblastlardan farklıdır. Myofibroblastlar, özellikli olarak alfa-düz kas aktine

dönüşür ve ince bandları stres bağları olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinde 6. güne kadar alfa-düz kas aktin saptanamaz. Sonraki 15 gün boyunca giderek artan ekspresyon 4. haftada tamamlanır. Belirtilen süreçte hücreden zengin granülasyon dokusu hücreden fakir skar dokusuna çevrilir (112).

2.2. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi

Uzun yıllar süren birçok araştırma sonucu gastrointestinal sistem cerrahisi hakkındaki bilgiler bugünkü düzeye gelmiştir. Bu süreçte iyileşme mekanizması tam olarak ortaya konulamadan, sütür materyalleri ve cerrahi yöntemler üzerinde durulmuştur. Günümüzde gastrointestinal sistemde iyileşmenin fizyolojisi hakkındaki bilgilerinde gelişmesiyle anastomoz iyileşmesi üzerine etkili sistemik ve yerel faktörler daha net anlaşılabilmiştir. Bununla birlikte anastomoz kaçakları, yüksek mortalite ile sonuçlanan, ciddi ve sık görülen bir problem olarak hala önemini korumaktadır. Retrospektif çalışmaları ayrı tutarsak klinik modeller üzerinde gastrointestinal iyileşme mekanizmasını değerlendirmek çok zordur. Bu yüzden birçok bilgi hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (44,100).

GİS' de yara iyileşme evreleri ve süreci vücudun diğer organlarındaki iyileşmeyle benzerlik gösterir. Temel yara iyileşmesi ilkeleri çerçevesinde olur. Erken doku onarımının belirleyicisi burada da akut inflamasyondur. Fibroblastlar proliferasyon olarak kollajenin ekstrasellüler maturasyonunu sağlarlarken, kollajen şekillendirilir ve doku gerginliği bir düzen dâhilinde oluşur. GİS'de yara iyileşmesinin tipik gösterge yeri anastomoz hattıdır. Anastomozun mekanik gücü çoğunlukla submukozadaki kollajen içeriğine bağlıdır. Anastomoz hattında epitelizasyon kript hücrelerinin mitoz ve migrasyonu ile şekillenir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda kolon iyileşmesinin erken fazı kollajen lizisi ve gerilme kuvvetinin kaybı ile karakterizedir. İlk yirmidört saatte oluşan en yüksek kollajenolizis, dördüncü güne kadar devam etmektedir. Yedinci günde ise kollajen sentezi, yıkımın önüne geçmektedir (67,82,115,118).

2.2.1. Barsak Duvarı Embriyoloji ve Histolojisi

Sindirim Sistemi ve türevlerinin epiteli endodermal, müsküler ve peritoneal ögeleri de mezodermal kaynaklıdır. Bu sistem, bukkofaringeal membrandan kloakal membrana kadar uzanır ve faringeal barsak, n barsak (*foregut*), orta barsak (*midgut*) ve son barsak (*hindgut*) parçalarına ayrılır. Faringeal barsaktan farinks ve ilgili bezler gelişir. n barsaktan özefagus trakea ve akciğer tomurcukları, mide ve koledok kanalının açıldığı noktaya kadar olan duodenum parçası kaynaklanır. Buna ek olarak, duodenumun üst kısmındaki endodermal epitel çıkıntılarından, karaciğer, pankreas ve safra sistemi gelişir. n barsağın üst kısmı bir septumla arkada özefagus ve nde de trakea ve akciğer tomurcuklarına bölünür. Septum transversum içine doğru büyüyen epitel karaciğer kordonları ve safra sistemi parankimine farklılaşır ve safra kanalının i yüzünü düşer. Hematopatik hücreler, Kupffer hücreleri ve bağ dokusu hücreleri mezodermal kaynaklıdır. Pankreas daha sonra bir araya gelen ventral ve dorsal tomurcuklardan gelişir. Orta barsak primitif barsak halkasını oluşturur ve koledoğun duodenuma açıldığı noktanın altında kalan duodenal parçadan başlayarak, transvers kolonun 2/3 proksimal ve 1/3 distal parçalarının birleşim yerine kadar devam eder. Altıncı haftada barsaklar hızla büyüyerek umblikal kord içine herniye olur (*fizyolojik herniasyon*). Onuncu haftada barsaklar karın boşluğunda dönmeye başlarlar. Bu olaylar sırasında orta barsak saatin aksi yönünde 270 derecelik bir dönüş yapar. Son barsaktan, transvers kolonun 1/3 distalinden anal kanalın üst kısmına kadar olan barsak gelişir. Son barsağın kaudal kısmı ürorektal septum tarafından arkada rektum ve anal kanal; nde de mesane ve üretra olacak şekilde ikiye bölünür (55).

Gastrointestinal kanalın tamamı bazı genel yapısal özellikler gösterir. Ortasında değişen çapta bir lümen içerir. Bu lümen dört ana tabakadan oluşan bir duvarla çevrilidir. Mukoza, submukoza, musklaris ve seroza (şekil-2.2) (55).

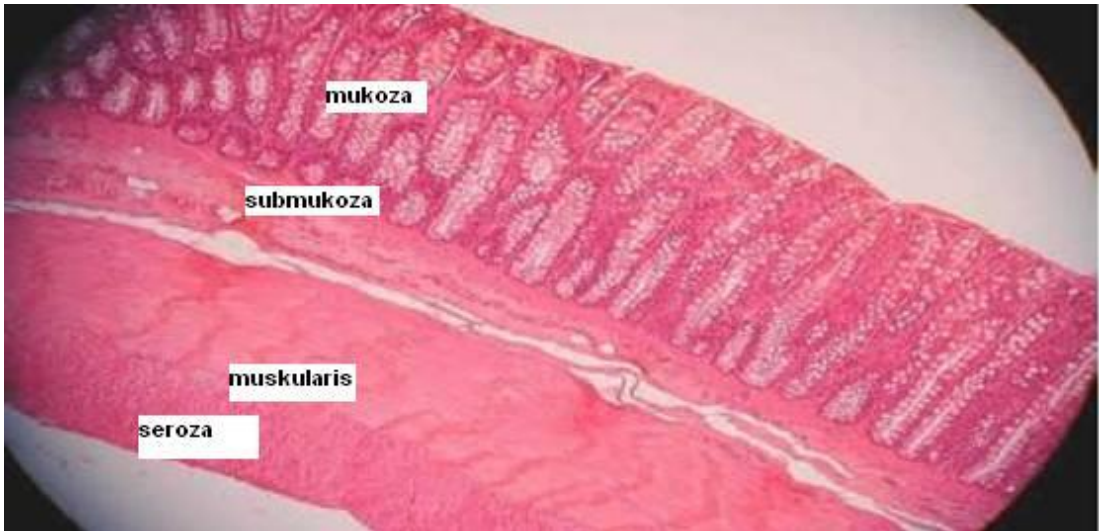
Mukoza; Epitelyal rt, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmuştur. Lamina propria, kan ve lenf damarlarından zengin gevşek bir bağ dokusudur. Düz kas hücreleri, bazen de bezler ve lenf dokusu içerir.

Muskularis mukoza ise mukozayı submukozadan ayıran içte ince sirküler, dışta longitudinal düz kas hücrelerinin oluşturduğu tabakalardan ibarettir. Mukoza sıklıkla müköz membran olarak isimlendirilir (55).

Submukoza; Başlıca, kollajen ve elastik lifler ile birlikte sinir lifleri, ganglionlardan oluşan submukozal pleksus (*Meissner*), birçok geniş kan ve lenfatik damarlardan oluşur. Bu tabakanın biyokimyasal analizi sonucunda *kollajen tip I* (%68), *kollajen tip III* (% 20) ve *kollajen tip V* (%12) saptanmıştır. *Kollajen tip I* bu yapılanmada dominant özelliği taşır

Muskularis tabakası; Spiral olarak düzenlenme gösteren ve asıl yönü kas hücrelerinin yönüne göre düzenlenen iki tabakadan oluşmuştur. Lümene yakın iç tabakada kasların yönü genellikle sirküler, dış tabaka da ise longitudinaldır. Bu iki kas tabakası arasında miyenterik (*Auerbach*) sinir pleksusu ile kan ve lenf damarları içeren bağ dokusu bulunur (55).

Seroza; Muskularis eksternayı çevreleyen ince gevşek bağ dokusundan oluşur. Kan ve lenf damarları ve yağ dokusundan zengindir. Serozanın dış yüzü peritoneal kavitenin mezotelyal hücreleri (tek katlı yassı epitel) ile kaplanmıştır. Kaçak riskini en aza indirmek için iyi bir serozal tamir ve inverte edici sütür tekniği kullanılmalıdır (102). Özofagus ve rektum alt 1/3 gibi, GİS' in ekstraperitoneal bölümlerinde, seroza olmadığından, anastomoz uygulanmış olgularda yüksek komplikasyon riski vardır (53,55).



Şekil 2.2: Kolonun histolojik yapısı enine kesit

2.2.2.Gastrointestinal Kanalda Yara İyileşmesi Fizyolojisi

Hemostatik vazokonstrüksiyon barsak duvarının herhangi bir nedenle hasar görmesine ilk tepkidir. Bunu, kininlerin aktive olmasıyla vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinde artış izler. Sütür atılırken kesinlikle unutulmaması gereken bu durum doku uçlarında ödem ile karakterizedir. Sütürler ödematöz dokuyu sıkıştıracağından, belirli bir aritmetiksel ara ve sayıyı geçmeleri halinde, iskemik nekroz hemen hemen kaçınılmazdır (82,99).

Gastrointestinal anastomozların mukozal bileşeni, yara granülasyon dokusunu çevreleyen, epitelyal hücrelerin migrasyonu ve hiperplazisi ile onarılır. Böylece defekt kapatılarak lümen içeriğine karşı bariyer oluşturulur (67). Tanımlanan süreç barsak tabakaları direkt olarak uç uca getirilmişse 3 gün içinde tamamlanır. Mukozal eversiyon ve inversiyon ise bu süreci geciktirir (82,99).

İlk dört günde inflamasyon ve ödem vardır. Yirmidört-kırksekiz saat içinde invagine olan mukoza ve submukozada yaygın inflamatuvar yanıt gelişir ve bu kısım nekroze olarak lümeneye düşer. Eğer invagine olan kısım küçükse primer iyileşme görülür. Bu durum anastomozlarda aşırı invaginasyondan kaçınılması gerekliliğini göstermektedir (34).

Sağlam barsak duvarının mekanik kuvveti, başlıca submukozadaki fibröz bağ dokusuna dayanır. Bu dokunun başlıca içeriği kollagen olup gastrointestinal kanalda uniform olarak dağılmıştır ve sütürleri tutabilecek sağlamlığa sahip olan tek tabakadır.

Postoperatif üç-dördüncü gün boyunca anastomozun bütünlüğü fibrin tıkaçın yaradaki açıklığı tıkaması ve onu sızdırmaz hale getirmesine bağlıdır. Dördüncü güne doğru intestinal anastomoz bölgesinde granülasyon dokusu yoğundur. İyileşme sürecindeki barsak anastomozunun zayıf olduğu bir dönem vardır. Bu dönem postoperatif üç-beşinci günlerdir. Anastomozu takiben ilk dört gün kollagen yıkımına olan eğilim görülürken ikinci haftada kollagen sentezi ön plana çıkar. Anastomozun dördüncü gününden başlayarak güçlü kollagen uyarımı başlamıştır. Yara kuvveti postoperatif yedinci gün % 50-60, onuncu gün ise % 100'e ulaşmaktadır (34). Kollajen üretimini, kolonda fibroblastlar ve düz kas hücreleri yaparlar (78). Düz kas hücreleri

submukozada bulunan üç kollajen çeşidini de üretmektedir. Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında uzanan submukozanın düz kas hücreleri tarafından oluşan bir düzen içinde devamlılığı saptanmış olup, bu tabakanın işlevi barsak duvarı gerginliğini arttırmak şeklindedir (82,99).

Deneyssel modellerde histopatolojik araştırmalar anastomoz sonrası üçüncü ve beşinci günler arasında iyileşen intestinal kas tabakasında indiferansiye mezenşimal hücrelerin artış gösterdiğini ve kapiller invazyona eşlik ettiklerini, ileri evrede ise bu hücrelerin düz kas hücrelerine ve fagositik histiositlere dönüştüğüne işaret etmektedir. Bu değişim, düz kas hücrelerinin yeniden oluşumunda, yara uçlarında düz kas hücrelerinin proliferasyonundan daha etkili olduğu düşünülmektedir (99). Ayrıca anastomozun üçüncü ve beşinci günlerinde neovaskülarizasyonda artarak anastomoz beslenmesini sağlamaktadır (89). Proliferatif fazın başladığının indirekt göstergesi anastomozda granülasyon dokusunun gözlenmesidir. Ayrıca intraperitoneal anastomozlarda omentum majus sütür hattını çevreleyerek granülasyon gelişimini artırır (82). İyileşmenin proliferatif fazında ise doku kollajeni lizis ve sentezi devam eder (82,99).

İyileşmenin ilk birkaç gününde, anastomoz bütünlüğünün sağlanmasında, sütür bütünlüğünün korunmasında kollajenaz enzimi, önemli bir rol oynar (12). Üçüncü günden sonra kollajenaz aktivitesi giderek artmakta buna bağlı olarak anastomoz bölgesinde sütür tutma kapasitesi %80'lere kadar düşmektedir. Kollajenaz, gelatinaz ve stromelizin ile birlikte matriks metaloproteinaz sınıfından olup, bu protein GİS' de olduğu kadar sütür hattında da yeniden düzenlenmektedir. Enzimin hücresel kaynağı ve sentezini kontrol eden faktörler net olarak ortaya konulamamıştır. Ratlarda matriks metaloproteinaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda matriks metaloproteinaz inhibitörlerinin anastomoz iyileşmesini arttırdığı saptanmıştır (53,61,82).

Altıncı günden onuncu güne kadar kolagen lifleri sütürlerin üzerine doğru mukoza ve serozada ilerleme gösterir. Birinci haftada sütürlerin barsak lümenine atılması, alçak küboidal mukoza epiteli proliferasyonu ve submukozal vasküler proliferasyon izlenir (34).

Üçüncü faza ait kolon anastomozunda görülen değişikliklerin en karakteristiği randomize yerleşim gösteren düz kas proliferasyonu ve düzenli kollagen lifleridir. Düz kas hücreleri sayıca artar ve düzenli sıralar oluştururlar. Granülasyon dokusu elemanları gittikçe azalarak normal doku yapısına benzemeyi amaçlayan düzenlemeler yapılır (34). Üçüncü haftadan birinci yıla kadar olan süre yeniden modellenme sonucunda anastomoz hattındaki duvar incelir. Muskularis mukoza tamamen yapılanmamış, submukoza bölgesinde ilerlemiş arterioller görülür. Muskularis propria ve muskularis mukoza arasında tanımlanamayan ayrım submukozaya patolojik görünüm verir ve bir sene sonunda bile anastomoz hattı histolojik olarak saptanabilir (34).

2.2.3. GİS' de Anastomoz İyileşme Sürecinin Değerlendirilmesi

Kolon anastomozlarının iyileşme sürecini değerlendirmek için değişik yöntemler kullanılmıştır. Patlama basıncı (PB) ve gerilme gücü en yaygın kullanılan ölçümlerdir. Bu yöntemler karşılaştırıldığında patlama basıncının kolon anastomoz iyileşmesinin erken döneminde daha hassas olduğu saptanmıştır (44,65,70). Yapılan çalışmalarda anastomoz iyileşmesinin erken döneminde ilk 3 günde PB değişmemekte üçüncü günden sonra bu basınç değerleri giderek artmaktadır. Yedinci günden sonra ise patlama basıncı aynı düzeyde kalmaktadır (44).

Gerilme gücü, insitu olarak kullanılamamaktadır. Barsak segmenti eksize edilerek her iki ucu ayrı ayrı tensinometreye bağlanarak gerilme kuvveti ölçülmektedir. Bu ölçüm sırasında bağırsağa sadece longitudinal kuvvet uygulanmamaktadır (65). Ayrıca yapılan çalışmalarda gerilme kuvvetinin anastomozdan sonra ilk 4 gün değişmediği, yedinci ve yirmisekizinci günler arasında ise giderek arttığı saptanmıştır. Belirtilen nedenden dolayı anastomoz iyileşmesinin erken döneminde gerilme gücünün değerlendirilmesinin anlamlı olmadığı saptanmıştır (70). PB intraluminal basınç artırılarak anastomoz veya barsak duvar kuvvetinin ölçümüdür. Barsak segmentinin distal ve proksimali bağlanarak, lümen içine kanül yerleştirilmekte, lümen içi sıvı veya hava ile doldurularak kaçak veya rüptür

oluştığında basınç ölçülmektedir. Bu işlem sırasında hem longitudinal hem de sirküler yönlerde kuvvet uygulanmaktadır (65). Kolon anastomozlarında hipovolemi doku oksijen basıncını azaltır (79,82,91,115,118). Doku oksijen basıncı ile anastomoz gerilme kuvveti ve hidroksiprolin seviyeleri arasında yakın ilişki vardır. Orta derecede normovolemik anemi, oksijen transportunu azaltmaz, yara iyileşmesi sonuçları üzerine anlamlı etkisi yoktur (82,99,115).

2.2.4 Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Anastomoz bütünlüğü kollagen sentez ve yıkımı arasındaki hassas dengeye bağlıdır. Bu denge anastomoz yan etkilerine neden olan çok sayıda faktörden etkilenir. Sistemik ve yerel bir çok faktör iyileşme süreci üzerine olumlu yada olumsuz etki göstermektedir (Tablo-2.1) (82,115,118).

Tablo-2.1: Gastrointestinal sistem iyileşmesini etkileyen faktörler

Lokal	Sistemik
Yeterli kanlanma	Beslenme (malnütrisyon, kaşeksi)
Anastomotik gerginlik yokluğu	Sepsis, infeksiyon hastalıkları
Sağlıklı doku uçları	Hipovolemi
Bakteriyel kontaminasyon	Alkolizm
Distal obstrüksiyon	İmmünokompetans
Radyasyon hasarı	Kan transfüzyonu
Barsak hazırlığı	Üremi ve Diabetes Mellitus(DM)
Hipertermi	Sarılık
İskemi, nekroz	Kemoterapotik ajanlar
Yetersiz cerrahi teknik	A vitaminozlar(A,C,K)
Dren, yabancı cisim	Hereditör bağ dokusu hastalıkları
Yetersiz sütür materyali	Travma
Venöz yetersizlik	Hipoksi
	Malignite
	Kortikosteroid ve antienflamatuvar ilaç kullanımı

2.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO)

Hastaya izole bir basınç odasında deniz seviyesindeki atmosferik basınçtan (1 ATA [atmosphere absolute] = 760 mmHg) daha yüksek bir basınçta aralıklı olarak %100 oksijen solutulması ile uygulanan bir tedavidir. Maske, başlık veya endotrakeal tüp gibi çeşitli uygulama yolları vardır. HBO ile arteryel oksijen basıncı 2000 mmHg'ya, doku oksijen basıncı ise 400 mmHg'ya kadar çıkarılabilir. Bu basınçla yapılan oksijen uygulaması biyokimyasal, sellüler ve fizyolojik birçok yarar sağlar (1,39,41,43,52,63,72).

2.3.1. Tarihçe

Hiperbarik odalar en az 300 yıldır tanınmakta olup, ilk kullanımı oksijenin keşfinden öncesine dayanır. 1662'de Henshaw ateşli ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ilk defa basınçlı hava kullanmıştır. Kendi geliştirdiği elle çalıştırılan körükler bağlanmış, küçük bir odadan ibaret olan bu basınç odasına "Domilicium" adını vermiştir (53).

1850'lerde sıkıştırılmış hava bulunan odalar Avrupa'da çoğalmaya başlamıştır. Bir süre sonra bunlar çeşitli hastalıklarda gelişigüzel kullanılmaya başlandığından, güvenilir olmaktan çıkmıştır.

Dekompresyon hastalığı (vurgun) bulunan ilk olguların 1840'ların ortalarında Fransa'da tedavi edilmeye başlandığı sanılmaktadır. Ancak bu ilk olgular dalgıç değil, sıkıştırılmış hava ortamında çalışan maden kömürü işçileriydi. Tedavileri de sıkıştırılmış hava içeren odalarda yapılmaktaydı. Bu tedaviye literatürde ilk kez 1954'te Pol ve Wattel tarafından değinilmiştir. Sualtı köprülerinde ve tünel yapımı sırasında su altı odalarının kullanılması, 19. yüzyılda çoğalmaya başlamıştır. Dekompresyon hastalığına bağlı yüksek mortalite ve morbiditeye rağmen yüzyılın sonuna kadar rekompresyon odaları kullanılmamıştır. St. Louis'deki Eads tüneli projesi sırasında (1869-1883) aynı nedenle 110 olgunun öldüğü kaydedilmiştir. 1889'da Hudson nehri tüneli projesi uygulanırken işçilerin %25'i ölünce, şirket rekompresyon odasını gündeme getirmiş ve bu uygulama sonucunda 120 kişiden yalnızca 2'si ölmüştür. Hiperbarik odaların dekompresyon hastalığındaki rutin kullanımına

ilişkin ilk kayıt budur. 1924-1926 arasında uygulama yöntemi Amerikan donanmasında geliştirilmiş ve yasallaştırılmıştır.

Basıncılı oksijeni ilk kez kullananlar ise 1930'lu yıllarda Yarborough ve Behnke olmuştur. Oksijen zehirlenmesinden korkulduğu için uzun yıllar bu tedavi benimsenmemiştir. 1964'de basınçlı oksijen Amerikan donanmasının tedavi protokolü kapsamına alınmıştır. Bu tedavi modelinin ilk modern uygulamaları yaklaşık 40 yıl önce başlatılmıştır. 1960'da Boerema ve arkadaşlarının flebotomi uygulanan köpekleri hiperbarik oksijen tedavisiyle yaşatmaları ve 1961'de Brummelkamp ve arkadaşlarının clostridium infeksiyonu bulunan hastaları HBOT ile başarıyla tedavi etmeleridir.

1960' lı yıllardan sonra HBO kullanımı tıbbın değişik alanlarında kullanılmaya başlanmış ve bugün bu konuda birçok alanda yeni çalışmalar devam etmektedir.(53)

2.3.2. Fizyoloji

Hiperbarik oksijenizasyonun insan vücudu üzerinde 2 temel etkisi vardır. Bunların birincisi vücut içindeki gazlar üzerine mekanik etkisi, diğeri ise kanda parsiyel oksijen basıncı (pO_2)'nı arttırıcı etkisidir. Tedavi edici etkinliği bu 2 temel etki üzerindendir (1,39,41,43,52,63,72,77,116).

2.3.2.1. Basıncın Direkt Etkisi

Boyle-Mariotte kanunlarına göre sıcaklık sabit kaldığında, gazın hacmi, basınçla ters orantılıdır. Başka bir deyişle, belirli bir miktardaki gazın basıncı ile hacminin çarpımı daima sabittir. (Basıncı x Hacim = Sabit) Bu yüzden vücutta normal ve anormal kavitelere HBO tedavisi uygulandığında hacim değişikliği olması kaçınılmazdır. Basıncı artışının mekanik etkisi insan vücudundaki hava kabarcıkları ve gaz üzerinde yaptığı değişikliklerle kendini gösterir. Basıncı artışıyla, dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri ve gaz kabarcıklarının çapları küçülür. Ayrıca kabarcıkların yüzey gerilimleri de büyüklükleri ile ters orantılıdır bu yüzden büyük kabarcıklar küçüklerden daha kararlı bir yapıdadır. Kabarcıklar küçüldükçe yüzey gerilimi artacağından, çap belli bir değere düştükten sonra kollabe olarak absorbe edilir. Dekompresyon

hastalığı ve iatrojenik hava embolisi olgularının hiperbarik oksijenle tedavileri basıncın mekanik etkisine en iyi örnektir. Bahsedilen hastalıkların tedavisinde kabarcıkların küçülüp kollabe olması büyük önem taşımaktadır. Kabarcıkların kollabe olup, absorbe edilmesiyle doku perfüzyonu tekrar sağlanabilmektedir (39,52,72).

Barometrik basınç artışı solunan gaz yoğunluğunda da artışa sebep olur. HBO tedavisinde sıklıkla kullanılan 1.5–2. ATA basıncın dinlenme ventilasyonunda, yoğunluk artışına etkisi önemsizdir. Bununla birlikte, fiziksel egzersiz ve azalmış respiratuvar kapasite veya respiratuvar obstrüksiyon ile birlikte artmış yoğunluk, gaz akımında problemlere yol açabilir. Charles kanunlarına göre hacim sabit kalırsa mutlak basınç ile sıcaklık arasında direkt ilişki vardır (39,52). Bundan dolayı gazların sıcaklığı kompresyon sırasında artar, dekompresyon sırasında düşer.

2.3.2.2. Basıncın Kanda Oksijen Çözünürlüğüne Etkisi

Deniz seviyesinde normal atmosferik basınçta kanda belli oranda oksijen çözünebilir. Fakat hiperbarik durumlarda vücudun olağan ihtiyaçlarına yetecek hatta fazlası oksijenin çözünmesi mümkündür. Böyle bir durumda oksihemoglobin arteriyel taraftan venöz tarafa oksijenini kaybetmeden geçecektir. Zira fiziksel olarak serumda çözülmüş oksijen bağlı olana göre daha kolay kullanılacaktır. Parsiyel oksijen basıncı ortamdaki basınçla doğru orantılı artacaktır. Deniz seviyesinde oda havasında, hemoglobin oksijen ile yaklaşık % 97,5 oranında satüredir. %19.5 oksijen hacmi, bunun yaklaşık %5,8' i dokular tarafından tutulur. Plazmada çözülmüş oksijen miktarı % 0.32 hacimdedir. Parsiyel oksijen basıncındaki (pO_2) artış total oksihemoglobin miktarında önemli bir artışa neden olmazken, plazmada doğrudan çözünen oksijen miktarını arttırır. Deniz seviyesinde 1 ATA basınçta %100 oksijen bulunduğunda plazma oksijen miktarı %2.09 hacme ulaşır. 3 ATA basınç altında ise plazmada, ortalama doku ihtiyaç düzeyi olan %6,8 hacim oksijen bulunur. (39,52).

2.3.2.3. HBO ve Karbondioksit Retansiyonu

Hemoglobin venöz kanda %100 oksijen ile satüre edildiğinde hemoglobinin karbondioksit (CO_2)' i taşıma kapasitesinde meydana gelen düşüş sonucu kan parsiyel karbondioksit (pCO_2) basıncı yükselecektir. Bu durum sadece hemoglobin tarafından taşınan venöz CO_2 'i etkiler bu oran toplamda taşınan (CO_2)' in sadece %20'sidir. CO_2 plazmada esas olarak çözülmüş halde $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3$ mekanizması ile taşınır. Dokularda kan akımı sabit kaldığı sürece, venöz kandaki CO_2 miktarı sabit kalır ve ciddi problem oluşturmaz (39,52).

2.3.2.4. HBO Altında Doku Oksijen Basıncı

3 ATA basınç altında %100 oksijen solunduğunda arteriyovenöz oksijen farkı 350 mmHg' a kadar çıkar. Doku kan akımı % 50 azaldığında arteriyel ve venöz parsiyel oksijen basınç (PaO_2)'ları sırayla 288 ve 50 mmHg olarak alınır (fark 238 mmHg). Yüksek arteriyel PaO_2 seviyelerinde, efektif hücrel oksijenlenme çok düşük bir kan akımıyla dahi sağlanabilmektedir. Buradan 3 ATA basınç altında %100 O_2 kullanarak doku oksijenlenmesini 10-15 kat artırmanın mümkün olduğu sonucunu çıkarabiliriz. HBO uygulaması sonrası yüksek doku oksijen düzeyleri, 30 dakika ile 4 saat arasında değişen sürelerle devam etmektedir (39,52).

2.3.2.5. HBO' nin Çeşitli Sistemlere Etkisi

Hiperoksiye cevap olarak derideki kan akımı düşer ve vazokonstriksiyon gelişir.

Hiperoksi, CO_2 'ye olan solunumsal yanıtı da baskılar. Karotid arterin üzerinde bulunan CO_2 reseptörlerine doğrudan etki ederek ilk önce solunumda hafif bir depresyon, sonrasında ise hiperventilasyon gözlenir (39,52).

Kardiyovasküler sistemdeki başlıca etkileri incelendiğinde: Sistolik basıncı arttırırken diastolik basıncı düşürür. Nabız basıncındaki artışa rağmen ortalama arteriyel kan basıncı değişmeksizin, bradikardiye sebep olur, böylece kardiyak outputu düşürür. Oksijen basıncındaki artışla kardiyak aritmi

sayısını arttırması ve periferik vasküler direnci yükseltmesi diğer etkilerindendir (52).

Daha öncede açıklandığı gibi dokularda hiperbarik oksijenin terapötik etkileri saf mekanik etki ve yüksek O₂ parsiyel basıncı ile meydana gelmektedir. 2 atmosfer basınçta oksijen solunduğunda damarlarda vazokonstrüksiyon meydana gelir buna bağlı olarak kas kan akımı %20 oranında düşer (52,72) .

HBO'nin kan elemanları üzerindeki başlıca etkileri hematokritte azalma, viskozitede düşme ve membran elastisitesinin artmasıdır. HBO, trombosit agregasyonunu azaltır. Plazmada oksijen çözünürlüğünün artışından dolayı, hipoksik dokular eritrositlerin ulaşamadığı yerlerde bile oksijenlenme imkânı bulurlar. Doku oksijen basıncındaki artış, lökositlerin patolojik bakterileri öldürme kabiliyetini de artırır (39,52).

HBO' nin belki de en önemli metabolik etkisi uygulanan basınca ve uygulama süresine bağlı olarak santral sinir sisteminde izlenmektedir. Bu konudaki araştırmaların çoğu oksijen toksisitesi konusunda yapılmıştır (toksik dozlarda HBO uygulanımı). Uzun süre 3 ATA basıncın üzerinde kalındığında oksijen toksisitesi sonucu oksijen konvülziyonları gözlenmiştir. Prekonvulzif periyod da ise elektriksel aktivite, kan akımı ve doku PaO₂ ile metabolik aktivitesinde değişiklikler görülür. Buna karşılık 1,5–2 ATA basınç uygulandığında vazokonstrüksiyona ve beyin kan akımında düşmeye ait hiçbir klinik belirti gözlenmemiştir. HBO'nin etkileri hipoksik iskemik beyin bölgelerinde çok daha belirgindir, serebral ödemi azaltır, iskemi veya hipoksi sebebiyle inaktif hale gelen nöron fonksiyonlarını yeniden aktive eder. Beyin fonksiyonlarındaki bu iyileşme, beynin elektriksel aktivitesindeki düzelme ile kendini gösterir (39,52).

Genel olarak 1,5–2 ATA basınç altında uygulanan HBO gerek deney hayvanları gerekse insanlar tarafından iyi tolere edilmesinden dolayı güvenilir bir doz olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda 40–60 dakika süren ve 1,5 ATA basıncı geçmeyen uygulamalarda hiç bir zararlı etki görülmemiştir (52).

Bununla birlikte çoğu HBO endikasyon alanları 2 ATA'dan yüksek ve 1 saatten uzun süreli uygulamalar gerektirmektedir (39,43,52).

Termal doku yıkımı, travma, hemorajik şok, ve intestinal obstrüksiyon gibi değişik olaylarla mukozanın bariyer fonksiyonu bozulmadıkça, endotoksin ve mikroorganizmaların sağlam intestinal duvardan emilimi barsağın bariyer fonksiyonu tarafından önlenmektedir. Septik hastalarda hipermetabolik yanıt translokasyon ile artmaktadır. İntestinal obstrüksiyon, motilite, abzorbsiyon ve sekresyonu etkileyerek barsağın immünolojik ve bariyer fonksiyonlarını bozmaktadır. Bozulmuş intestinal motilite sekresyonu arttırmakta, normal endojen mikrofloranın ekolojik dengesi bozulmaktadır. Sonuç olarak bakteriyel çoğalma artmakta, intestinal mukozal bariyer bozulmakta ve gastrointestinal traktan bakteriyel translokasyon ilerlemektedir (1). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada HBO'nin distal ileumda endojen koloni sayısını anlamlı olarak azalttığı ve bakteriyel translokasyonu azalttığı saptanmıştır. Aynı zamanda, bölgesel lenf nodlarında, karaciğer, dalak ve kanda bakteriyel çoğalmayı böylece bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır (1). HBO' nin obstrüksiyona bağlı barsak duvarındaki jeneralize ödem azalttığı iyi bilinmektedir. Bu etki intestinal bakteri kolonizasyonunu ve barsak duvarından bakteriyel translokasyonunu azaltmaktadır (1,54).

HBO tek başına Clostridium Perfringens gibi bazı bakteriler için bakterisidal olduğu gibi, Escherichia ve Pseudomonas gibi bazı bakteriler için de bakteristatiktir. HBO aynı zamanda bazı bakterilerin fagositoz oranını arttırarak yangıya karşı direnci arttırır. Oksijen immün sistem için vazgeçilmezdir. Nötrofiller mikrobial öldürme için moleküler oksijene substrat olarak gereksinim duyarlar. Oksijen aynı zamanda fagositik aktiviteyi direkt veya indirekt arttıran, serbest radikallerin oluşumunda substrat olarak etki eder. Bütünlüğü bozulmuş veya enfekte dokuda artmış oksijen seviyesi beyaz küre hücre fonksiyonlarını ve gerekli antimikrobiyal aktiviteyi düzeltebilir (1,52).

Atmosfer basıncındaki artış barsak duvarında nitrojenin diffüzyonunu arttırmakta, intestinal gaz içeriğini azaltmaktadır. Bu etki intestinal duvarda mikrosirkülasyonu düzeltir ve viabiliteyi arttırır.

2.3.3. Endikasyon, Kontrendikasyon ve Komplikasyonları

2.3.3.1. HBO Endikasyonları

HBO endikasyonları ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Uluslararası kabul edilen ve uygulanan endikasyonlar Tablo-(2.2)'de özetlenmiştir (51).

Tablo-2.2:HBO endikasyonları

HBO endikasyonları
Dekompresyon hastalığı ve hava embolisi
Rehabilitasyona yardımcı olmak için:İnmeye bağlı spastik hemipleji, parapleji, kronik myokardial yetmezlik, periferik vasküler hastalıklar.
Zehirlenme: Karbonmonoksit, siyanit, hidrojen sülfid, karbon tetraklorit.
Belirli yangıların tedavisi: Gazlı gangren, akut nekrozan fasiitis, refraktör myonekroz, leproz, osteomyelit.
Plastik ve rekonstrüktif cerrahi: İyileşmeyen yaralar, deri greft ve fleplerinde yardımcı olmak için, reimplantasyon cerrahisinde yardımcı olmak için, yanık tedavisinde.
Travmatoloji: Krush injüri, kompartman sendromu, yumuşak doku injürileri.
Ortopedi: Parçalı kırıklar, kemik greftleri, osteoradyonekroz.
Santral vasküler hastalıklar: Şok, myokardial iskemi, kardiyak cerrahiye yardımcı
Periferik vasküler hastalıklar: İskemik gangren, iskemik bacak ağrısı.
Nörolojik: İnme, multipl skleroz, migren, serebral ödem, multi-infarakt demans, Spinal kord yaralanmaları ve spinal kordun vasküler hastalıkları, beyin apseleri
Hematoloji: Sickle hücre krizleri, şiddetli kan kaybı anemisi.
Oftalmoloji: Retina santral arter oklüzyonu
Gastrointestinal: Gastrik ülser, nekrozan enterokolit, parolitik ileus, hepatit.
Malign tümörlerde radyosensitiviteyi arttırmak için
Otolaringoloji: Ani sağırılık, akustik travma, larenjit, Meniere, malign otitis eksterna.
Akciğer hastalıkları: Akciğer apsesi, pulmoner embolizm,
Endokrin: Diabet
Obstetrik: Komplike gebelik, diabet, eklampsi, kalp hastalığı, plasental hipoksi,
Asfiksi: Suda boğulma, asılma, duman inhalasyonu.

2.3.3.2. HBO Kontrendikasyonları

Tek mutlak kontrendikasyonu pnömotoraktır. Gebeliğin ilk döneminde uygulanan HBO tedavisinin hayvan deneylerinde konjenital malformasyona neden olduğu saptanmıştır buna rağmen karbonmonoksit zehirlenmesi olan bir gebede öncelikle annenin hayatı kurtarılmalıdır. Bu yüzden gebelik konusu tartışmalıdır ve relatif kontrendikasyonlar içinde yer alır. Gebeliğin son dönemlerinde HBO'nin olumsuz etkisi gözlenmemiştir (51). HBO kontrendikasyonları Tablo-2.3'de özetlenmiştir.

Tablo-2.3: HBO kontrendikasyonları

	HBO kontrendikasyonları
	<i>Mutlak kontrendikasyon</i>
1.	Tedavi edilmeyen tansiyon pnömotoraks
	<i>Relatif kontrendikasyonlar</i>
1.	Alt solunum yolu yangıları
2.	Karbondioksit retansiyonu ile birlikte amfizem
3.	Rie grafide saptanan asemptomatik pulmoner lezyon
4.	Göğüs veya kulak cerrahisi hikâyesi
5.	Kontrol edilemeyen yüksek ateş
6.	Gebelik
7.	Klostrofobi
	<i>Kontrendike olduğu düşünülen fakat kanıtlanmamış</i>
1.	Malign hastalıklar, boyut uyumsuzlukları

2.3.3.3. HBO Komplikasyonları

Genellikle orta şiddette basınç ile komplikasyonlar ortaya çıkmamaktadır. HBO tedavisi sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar Tablo-2.4'de özetlenmiştir (51).

Tablo- 2.4: HBO komplikasyonları

	HBO komplikasyonları
1.	Orta kulak barotravması
2.	Sinüs ağrısı
3.	Myopi ve katarakt
4.	Pulmoner barotravma
5.	Oksijen krizi
6.	Dekompresyon hastalığı
7.	Genetik etkiler
8.	Klostrofobi

2.3.4. Yara İyileşmesinde Hiperbarik Oksijen

Yara iyileşmesi hücreler arası ilişki ve birçok kimyasal medyatör gerektiren karmaşık bir olaydır. Oksijen yara iyileşmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Fizyolojik sınırlarda oksijen basıncı değişiklikleri, büyüme faktörlerine sabit hücre cevabını etkileyerek fibroblast proliferasyonunu kontrol eder. Fibroblastlardan kollajen salınım için gerekli olan prolin ve lizin hidroksilasyonu basamağında oksijen gereklidir (54) .

Doku yıkımının kaçınılmaz bir sonucu lokal hipoksidir. Doku perfüzyonu aynı zamanda anjiogeneze bağlıdır. Hipoksik koşullar makrofajlardan anjiogenetik faktör salgılanmasına veya yüksek laktat düzeylerine neden olur. Lokal hipoksi yara iyileşmesi üzerine olumsuz etki eder. Yeterli doku oksijen basıncı, angiogenezin temelini oluşturan kollajen matriks yapımında önemli rol oynar. Radyasyona atake dokularda, kollajen matriks yapımı ve angiogeneziste rol oynayan doku oksijen basıncı, HBO ile normobarik oksijene kıyasla daha etkin şekilde sağlanır (54).

Reperfüzyon yıkımı, Crush injüri ve Kompartman sendromunda tabloyu ağırlaştırır ve cilt flepleri ve doku greftlerinin beslenmesini bozar. Nötrofiller reperfüzyon yıkımında suçlanan önemli endojen etkenler olup, iskemik damar duvarına yapışarak proteaz ve serbest oksijen radikalleri salınımına neden olurlar. Bunun sonucu vasokonstriksiyon ve aşırı doku

yıkımı ortaya çıkar. HBO, nötrofillerin yapışmasını ve iskemik dokuda oluşan post iskemik vasokonstriksiyonu da engeller (54).

2.4. Beslenme

Canlıların yaşamlarını sürdürebilmeleri için gerekli fizyolojik işlevleri yerine getirebilmeleri temel enerji gereksiniminin beslenme ile karşılanmasına bağlıdır. Bunun yanında hastanede yatan olguların beslenme durumlarında klinik olarak belirgin değişimler varsa, beslenme desteği bakım ve tedavinin önemli aşamalarından birini oluşturur. Beslenme amacıyla ağız yoluyla alınan besin maddeleri mide-barsak sistemindeki sindirim ve emiliminden sonra dolaşım sistemiyle enerji kullanan hücrelere ulaştırılır. Besin maddelerinin sindirim ve emiliminde ana rolü barsaklar oynadığı için insan fizyolojisine uygun beslenmeye "enteral" denir. Ancak klinik uygulamada enteral beslenme denince, özel olarak hazırlanmış sindirim ve emilimi kolay sıvıları genellikle çeşitli tüplerle mide veya ince barsaklara ulaştırılmasıyla gerçekleştirilen beslenme anlaşılmaktadır. Bunun yanında mide-barsak sistemini devre dışı bırakarak hazırlanmış besin maddelerinin, enerji gereksinimi olan hücrelere ulaştırılması için direk dolaşım sistemine verilmesiyle sağlanan beslenme ise "parenteral" kelimesiyle tanımlanmaktadır. Parenteral beslenmede hemen her zaman toplardamarlar kullanılmaktadır. Çeşitli nedenlerle yetersiz beslenme durumu belirlenen olgularda enteral veya parenteral beslenme desteği tedavinin başarısı için büyük önem taşımaktadır (42).

2.4.1. Lokal Nütrisyon

Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) doğal floranın asetat, propionat ve butirat ürettiği kolon mukozasında diyet liflerinin fermentasyonu sonucu oluşur. Epitelyal hücre proliferasyonunu KZYA tarafından stimule edilir. Barsağın bakteriyel içeriği antibiyotik kullanımı, mekanik hazırlık ve düşük posalı diyet ile azaltılabilir. Bu durumda KZYA azalarak iyileşme olumsuz yönde etkilenir. Barsakta selüloz olmayan bir diyet lifi şeklinde fermente edilen pektinin, KZYA üreterek kolon anastomoz iyileşmesini arttırdığı

saptanmıştır (92,116). Aynı zamanda KZYA' nin direkt intraluminal infüzyonu veya enteral kullanımı, anastomoz iyileşmesini artırmaktadır (105).

2.4.2. Sistemik Nütrisyon

Anastomoz iyileşmesi ile nütrisyonel ilişki, yapılan çok sayıdaki hayvan deneyleri ile ortaya konmuştur. Hem uzamış hem de kısa dönem malnütrisyonun anastomoz iyileşmesini azalttığı düşünülmektedir. Kollajen sentezinde gerekli aminoasit yokluğunun, hasta immune kompetansında kötüye gidişin bir işareti olabileceği düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde erken postoperatif total parenteral nütrisyon (TPN) ile kolon PB değerinde artış olduğu gösterilmiştir. Deneklerde enteral ve parenteral nütrisyon karşılaştırıldığında enteral nütrisyon uygulananlarda iyileşmenin daha erken olduğu gözlenmiştir. Geçirilmiş hastalıklardan, cerrahi yan etkilerinden ve sepsisten dolayı kronik olarak zayıflayan olgularda, yeterli kalori ihtiyacını karşılamak için nütrisyonel desteğe gereksinim olabilir. Bu durumda ilk tercih edilecek olan yöntem enteral nütrisyonudur. Enteral nütrisyon aynı zamanda barsak bariyerini güçlendirerek hasta savunmasını artırmakta, bakteriyel translokasyondan doğacak problemleri önlemektedir. Enteral nütrisyonu tolare edemeyen olgularda, TPN düşünülmelidir (60,82,99,).

2.4.3 Glutamin ve Metabolizmadaki Fonksiyonları: C5-H10-N2-O3

2.4.3.1. Glutamin

Vücutta en yaygın bulunan aminoasittir ve bir çok metabolik fonksiyonda önemli role sahiptir (69). Glutamin, iki amonyum grubu içerir. Birincisi glutamate prekürsürüdür diğeri ise kandaki serbest amonyum ile etkileşerek, vücudu yüksek amonyum seviyelerinden koruyan nitrojen mekiği olarak işlev görür.

Glutamin, hücre tarafından glutamin sentetaz aracılığıyla sentezlenebildiği için non-esansiyel aminoasit olarak değerlendirilmiştir (74).

2.4.3.2. Glutaminin metabolizmadaki fonksiyonları

Katabolik durumlar ve elektif cerrahi gibi durumlarda eksikliği kaçınılmazdır. Yerine koyma ile nitrojen dengesinin ve immunosupresyonun iyileştirilmesi mümkündür (110).

Gastrointestinal sistemden emilen aminoasitlerin bir kısmı karaciğere giderken bir kısmı hücre içi aminoasit havuzunda toplanıp protein ve diğer nitrojenli maddelerin sentezinde kullanılır. Glutamin ince barsak hücrelerinin mitokondrilerinde glutaminaz aktivitesi sayesinde önce glutamata daha sonra alfa ketoglutarata dönüşür. Trikarboksilik asit (krebs) döngüsüne katılarak ATP üretimi sağlanır. Bununla beraber kolon anastomozlarında rolü net değildir.

Tüm hücrelerin nükleik asit biyosentezinin en önemli öncü maddesi olması itibarıyla, protein sentezini regüle eder.

İskelet kasları glutaminin en önemli sentez ve depolama yeridir. Buradaki yoğunlaşma dolaşan kandakinin 30 katıdır (47).

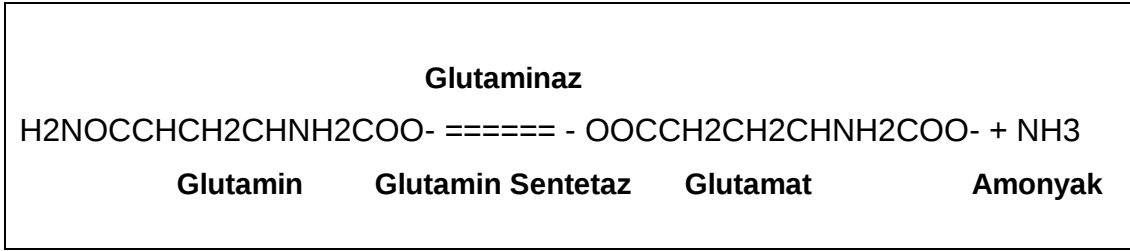
Kolonositler enerji kaynağı olarak kısa zincirli yağ asitleri ve glutamini kullanırlar (74). Barsak ve bağışıklık sisteminde birçok hücre hızla proliferasyon olmaktadır. Glutamin, bu durumu hem enerji hem de biyosentetik prekürsör kaynağı işlevi görerek kolaylaştırır (69).

Glutamin, barsak duvarının bütünlüğünün korunmasına yardımcı olarak, septisemi ve multipl organ yetmezliğine yol açabilecek bakteriyel translokasyonu önler (92,107). Glutamin, dokuları serbest radikal hasarına karşı koruyan majör bir antioksidan olan glutatyon sentezinin öncülüğünü de yapabildiğinden, şok sonrası mukozal hasardan korunmada ve post-iskemik reperfüzyonda rol oynayabilir (48). Etkin bir bariyer olarak ve gerçekleştirdiği savunma iyileşmesi aracılığıyla barsağın korunmasına yardımcı olmasından başka, glutamin en uygun immün savunmayı başka yollardan da kolaylaştırır.

Plazma glutamin düzeylerinin düşük olduğu durumlarda: T-Lenfositleri baskılanır (81). Nötrofillerin bakterisidal fonksiyonları bozulur (80). Makrofajların fagositik aktiviteleri ve interlökin (IL-1) yapımı azalır (108).

Glutamin ile zenginleştirilmiş total parenteral beslenmede jejunal mukozanın ağırlığı, DNA ve nitrojen içeriği artar ve anlamlı olarak villoz atrofi

azalır (94). Glutamin ilave edilmiş enteral diyet ile beslenenlerde metotreksata bağlı enterokolit daha hafif seyreder ve 5-florourasil kullanımı ile oluşan mukoza hasarı daha çabuk iyileşir (30). Abdominal radyasyondan önce glutamin kullanımı intestinal mukozaya koruyucu etki yapar, barsak glutamin metabolizması artar ve tüm batın ışınlanmasından sonra morbidite ve mortalite azalır; glutamin bu etkisini radyasyondan sonra verilinceye gösterir (26). Total parenteral beslenmeye ilave edilen glutamin karaciğer yağlanmasını ve pankreas atrofisini azaltır. Hücre kültürlerinde mitojenlere karşı normal lenfosit fonksiyonu, fagositoz sırasında protein sekresyonu, mRNA yapımı ve hücre membranının desteklenmesi için fosfolipid sentezinde önemli rol alır (35,49.) Glutamin, böbrekler tarafından asit-baz dengesinin düzenlenmesinde kullanılmaktadır. Glutaminaz, glutaminden, H⁺ ile birleşerek NH₄⁺ şeklinde idrarla atılan, amonyağı serbestleştirir (şekil-2.5.) (69) .



Şekil 2.3: Glutaminin deaminasyonu ve amonyak oluşumu

Glutamin, çizgili kasların korunmasında ve glukoz homeostazında da önemli bir rol oynar (glutamin, glikoneogeneze substrat işlevi görür ve karaciğerde glikojen sentezini stimüle eder) (91).

Stres esnasında glutamin metabolizması: Kritik hastalarda kan ve doku glutamin düzeyleri düşer ve bu düşüş hastanın anabolik döneme geçişine kadar sürer. Bu endojen glutamin üretiminin tüketimden az olduğunun ve diyetle glutaminin bu tür hastalara verilmesi gerektiğinin göstergesidir (35,49).

Elektif Operasyon ve Glutamin Metabolizması: Operasyondan sonra gastrointestinal sistem tarafından glutamin tüketimi artar. Bu artış glukokortikoidlerin etkisine bağlanmıştır. Aynı etki ile böbreklerin glutamin

tutuşu artar. Daha öncede değindiğimiz gibi diyetle glutamin ilavesi ile barsak mukoza bütünlüğünün büyük oranda korunduğu ve bakteriyel translokasyonun da anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (93).

Sepsis ve Glutamin Metabolizması: Sepsiste glutamin eksikliği çok ciddidir ve travmadan sonra olan hiperkatabolizmadakinden daha uzun sürer. Sepsisin erken döneminde glutamin iskelet kasına ilave olarak akciğerlerden salınır. Geç dönemde ise böbreklerin devreye girmesiyle oluşan değişiklik böbrek yetmezliğine ve böbreğin asit-baz dengeleme fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Endotoksemi durumunda intestinal glutamin tutulumu düşerken, karaciğerde tutulumu 10 kat artar ve muhtemelen glukoneogenesis, ürogenesis, protein, nükleotid ve glutatyon sentezinde kullanılır (35,49).

2.4.4. Arginin ve Metabolizmadaki Fonksiyonları: C₆H₁₄N₄O₂

Son yıllarda bazik bir amino asit olan argininin tıpsal biyokimyadaki önemi konusunda yoğunlaşan çalışmalar dikkati çekmektedir. Argininin nitrik oksit (NO) sentezinde nitrojen donörü olması, bu aminoaside olan ilgiyi arttırmıştır (13).

Besinlerdeki proteinlerin, sindirim kanalında hidrolizi sonucu serbestleşen arginin, ince barsak lümeninden enterositler tarafından alınarak aktif transportla emilir. İnce bağırsaktan emilen arginin, portal dolaşımla karaciğere taşınır. Karaciğerde metabolize olmamış arginin sistemik dolaşıma geçer. Arginin oral yol ile alındıktan yaklaşık 1–2 saat sonra plazmada en yüksek düzeylere ulaşır. Glomerüler filtrasyona uğrayan argininin yaklaşık tamamı reabsorbe olur (101). Vücutta arginin, endojen olarak sitrulin, glutamat ve proteinlerin yıkımından sentezlenir.

İnsan vücudu için büyüme ve gelişme dönemlerinde esansiyel bir aminoasit olan L-arginin; gastrointestinal hücrelerin metabolizmasının düzenlenmesinde, yara iyileşmesinde, azot dengesinin düzenlenmesinde ve bozulmuş immünitenin düzeltilmesinde rol oynar, ciddi hastalıklar, özellikle sepsisteki olumlu etkileri argininin 'koşullu esansiyel amino asit' niteliğini kanıtlamaktadır (13,14,15).

Üre döngüsünde ortaya çıkan L-arginin, arginazla ornitin ve üreye katabolize olur. Ornitin, organizmada kollajen sentezinin bir substradı olan prolin ve hücre proliferasyonunda görevli poliamin oluşumunda, öncü molekül olarak görev yapar (101). L-arginin'den arginaz aracılığıyla ornitin oluşması ortamdaki substradı azaltarak diğer yoldan nitrik oksit (NO) oluşmasını negatif yönde etkiler (101).

L-arginin aynı zamanda nitrik oksit'in öncü maddesidir. NO; çeşitli kofaktörlerin de yardımıyla, nitrik oksit sentaz (NOS) olarak adlandırılan enzimlerce L-arginin'den sentezlenir (6,16,17,18,19).

NO çok sayıda biyolojik işlevi olan, kısa ömürlü, serbest bir radikaldir. Farklı mekanizmalar ile etkisini gösterir. Bazı etkilerini oksijen bağımlı, serbest radikal tepkimeleri üzerinden gösterirken, bazılarını ise guanilat siklaz gibi Fe içeren enzimleri aktive ederek gösterir. Düşük dozlarda hücre çoğalmasını ve gelişimini sağlayan bu serbest radikal yüksek dozlarda sitostatik etki gösterir (2,84). L-argininin metabolizması makrofajlar ve T lenfositleri için çok önemlidir. Sitotoksik T hücre sayısını azaltarak Th/CD8 oranını artırır. Makrofajlar, yangıyla NO salınımı ve peroksinitrit oluşumu üzerinden savaştığı için, ciddi yangılar ile mücadelede argininin önemli immünomodülatuar işlevleri vardır. NO'nin bir başka etkisi ise indirek yollardan, hücre farklılaşması ve gen ekspresyonunu da regüle etmesidir (2,84).

L-arginin suplementasyonunun başta kardiyovasküler sistem olmak üzere immün, ürogenital, endokrin, kas iskelet sistemleri üzerine olumlu etkisi vardır. Kardiyovasküler hastalıklarda, pulmoner hipertansiyonda, erkek infertilitesinin tedavisinde, yanıkların ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasında, sepsiste arginin suplementasyonu umut verici bir tedavi stratejisi oluşturabilir (2,3,14).

III-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma GATA Araştırma ve Geliştirme Merkezi Cerrahi Araştırma bölümünde gerçekleştirilmiştir. Hayvan deneyleri ile ilgili ilkelere uygun olarak hazırlanan proje GATA Komutanlığı Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 22.02.2008 gün ve 3 sayılı toplantısında değerlendirilerek, çalışmanın ratlarda yapılmasının hayvan etiği açısından uygun olduğu aynı tarih ve 08/24 sayılı karar ile oy birliği ile onaylanmıştır

3.1. Deney Hayvanları

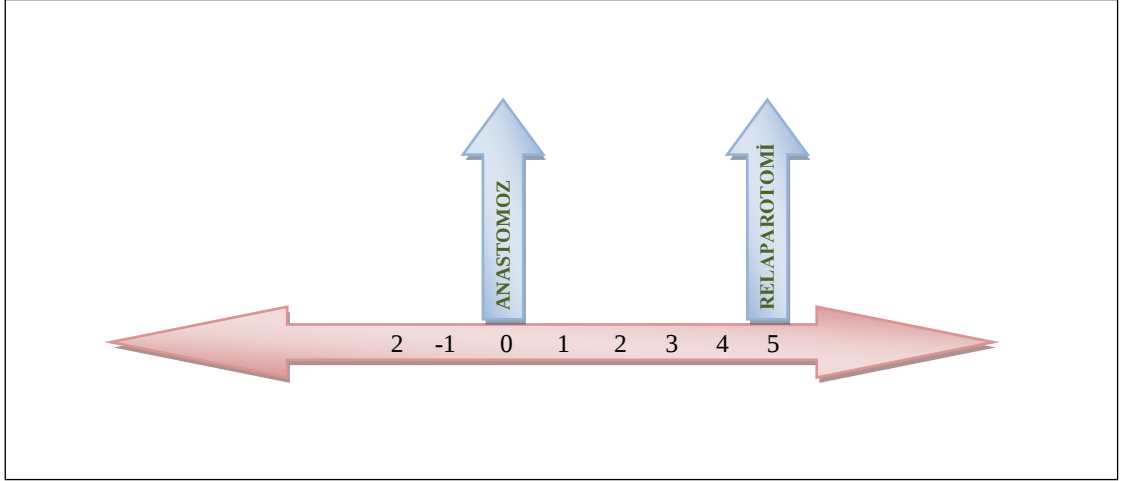
Çalışmada, 180–240 gr ağırlıkta, toplam 37 adet Spraque-Dawley türü dişi sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar GATA Araştırma ve Geliştirme Merkezi Deney Hayvanları Bölümü'nden temin edilerek çalışma süresince aynı laboratuvar koşullarında tutulmuş, ticari sıçan yemi ve normal musluk suyuyla beslenmiştir. Tüm hayvanlar operasyon öncesi 12 saat ve operasyon sonrası 12 saat süre ile sadece su verilerek aç bırakılmıştır.

3.2. Deney Grupları

Sıçanlar 'basit rasgele örnekleme' yöntemiyle deney gruplarında 10'ar kontrol grubunda ise 7 sıçan olmak üzere toplam 4 gruba ayrılmış, tüm gruplarda operasyon sonrası 5. gün relaparotomi yapılmış ve patlama basıncı ölçülerek biyokimyasal ölçümler için örnek alınmıştır.

3.2.1. Kontrol Grubu (Knt) (Grup–1)

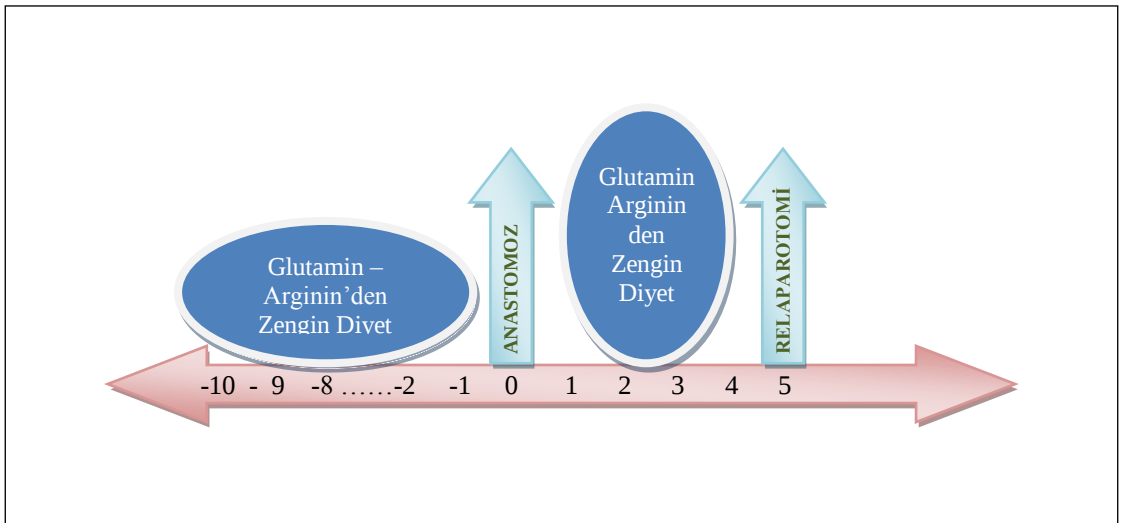
Kontrol grubu (Şekil3.1). İnen kolonda peritoneal refleksiyonun 4 cm üzerinden 1 cm'lik barsak segmenti çıkarılarak, tek kat uç-uca anastomoz gerçekleştirilmiş ve operasyon sonrası 5. gün relaparotomi uygulanmıştır.



Şekil - 3.1: Grup-1

3.2.2. Glutamin-Arginin'den Zengin Diyet (GI-Ar) Grubu (Grup-2)

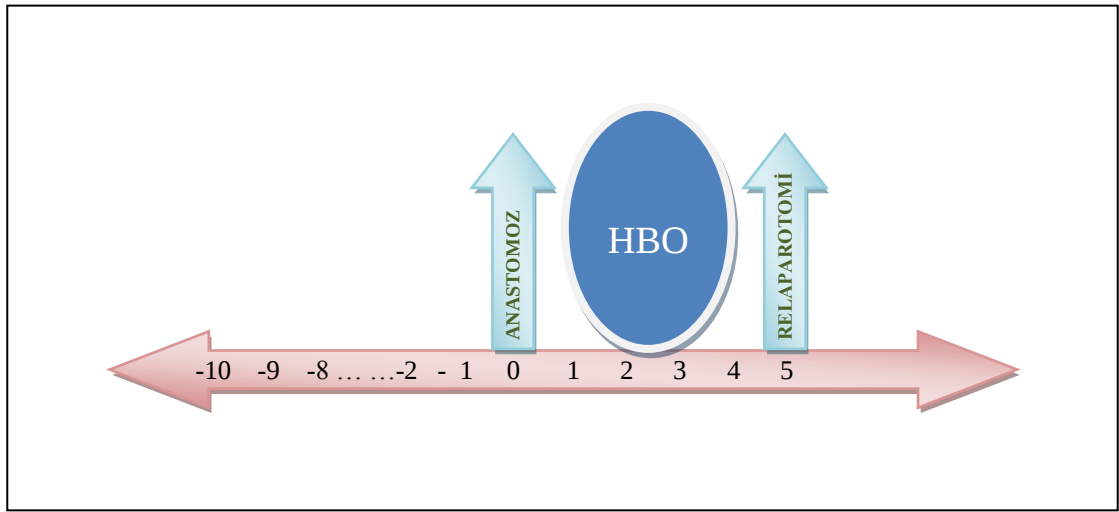
Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenenler grubu. Preoperatif 10 gün standart sıçan yemi ve musluk suyuna ek olarak gavaj yoluyla 4 ml/kg/gün Glutamin-Arginin'den zengin diyet (İmpact 31.5 gr/500 ml ®, Novartis Medical Nutrition) uygulanmıştır. İnen kolonda peritonel refleksiyonun 4 cm üzerinden 1 cm'lik barsak segmenti çıkarılmış ve tek kat uç-uca anastomoz gerçekleştirilmiştir. Operasyon sonrası 1. günden relaparotomi yapılan 5. güne kadar Glutamin-Arginin'den zengin diyet aynı miktarda gavaj yoluyla uygulanmaya devam edilmiştir.(Şekil–3.2).



Şekil- 3.2:Grup-2

3.2.3. Hiperbarik Oksijen Grubu (HBO) (Grup-3)

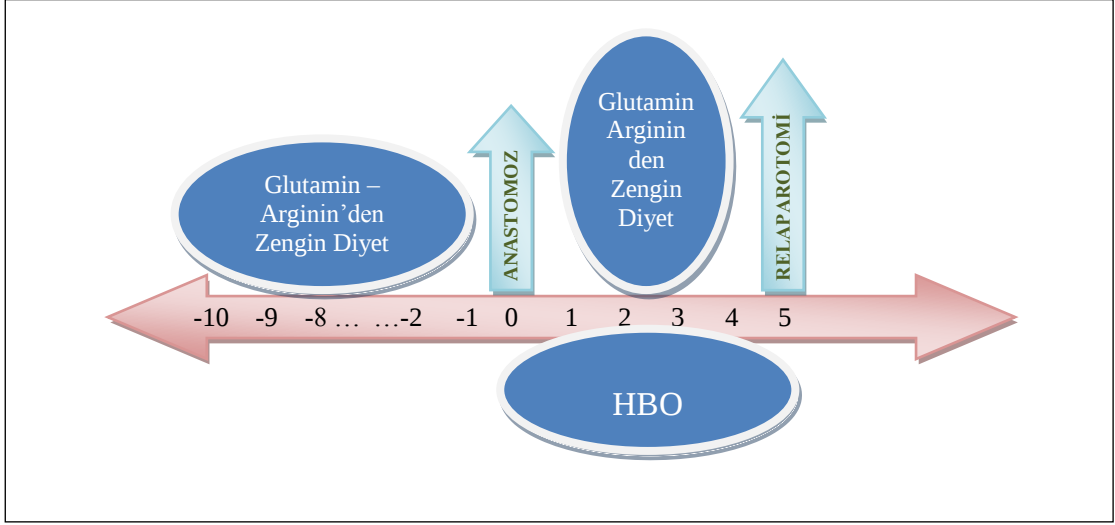
Postoperatif Hiperbarik Oksijen uygulanan grup. İnen kolonda peritonel refleksiyonun 4 cm üzerinden 1 cm'lik barsak segmenti çıkarılmış tek kat uç-uca anastomoz gerçekleştirilmiştir. Takiben postoperatif 1. günden başlayarak relaparotomi yapılan postoperatif 5. güne kadar günde iki seans HBO (2.8 ATA basınçla, her seans 90 dakika) uygulanmıştır. Relaparotomi yapılan gün yalnızca sabah seansı yapılmış bundan 6 saat sonra ratlara relaparotomi uygulanmıştır (Şekil- 3.3)



Şekil- 3.3: Grup-3

3.2.4. Glutamin-Arginin 'den Zengin Diyet ve Hiperbarik Oksijen (GI-Ar+HBO) Grubu (Grup-4)

Glutamin-Arginin 'den zengin diyet ile beslenen ve Postoperatif Hiperbarik Oksijen tedavisi uygulanan grup. Preoperatif 10 gün standart sıçan yemi ve musluk suyuna ek olarak gavaj yoluyla 4 ml/kg/gün Glutamin-Arginin'den zengin diyet uygulanmıştır. İnen kolonda peritonel refleksiyonun 4 cm üzerinden 1 cm'lik barsak segmenti çıkarılmış tek kat uç-uca anastomoz gerçekleştirilmiştir. Operasyon sonrası 1. günden relaparotomi yapılan 5. güne kadar Glutamin-Arginin'den zengin diyet aynı miktarlarda gavaj yoluyla uygulanmaya devam edilmiş aynı zamanda grup 3'te uygulandığı şekliyle postoperatif HBO tedavisi günde iki seans olarak protokole dâhil edilmiştir. (Şekil-3.4.)



Şekil- 3.4: Grup-4

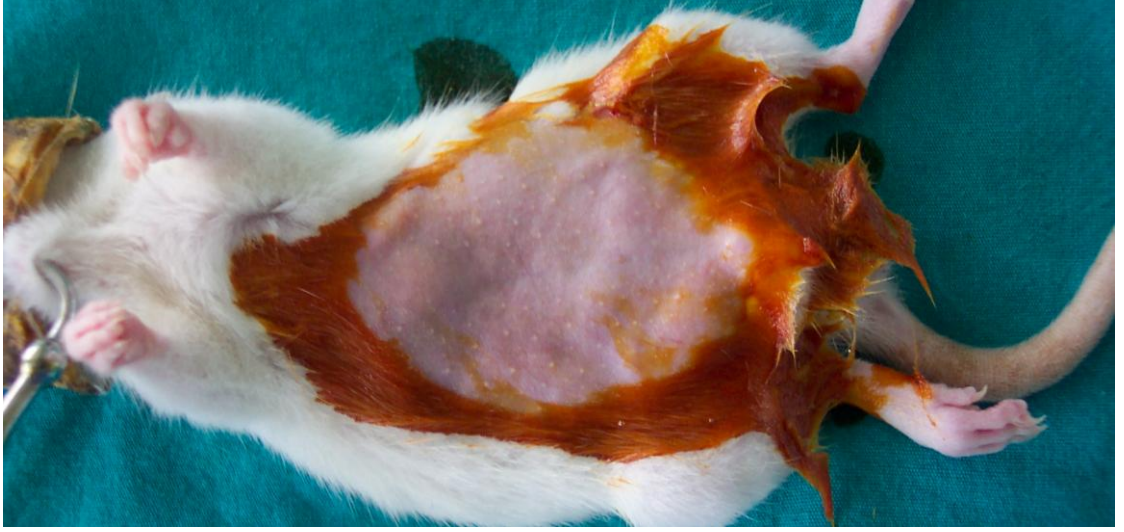
3.3. Cerrahi Yöntem

3.3.1. Anestezi İndüksiyonu ve Hazırlık

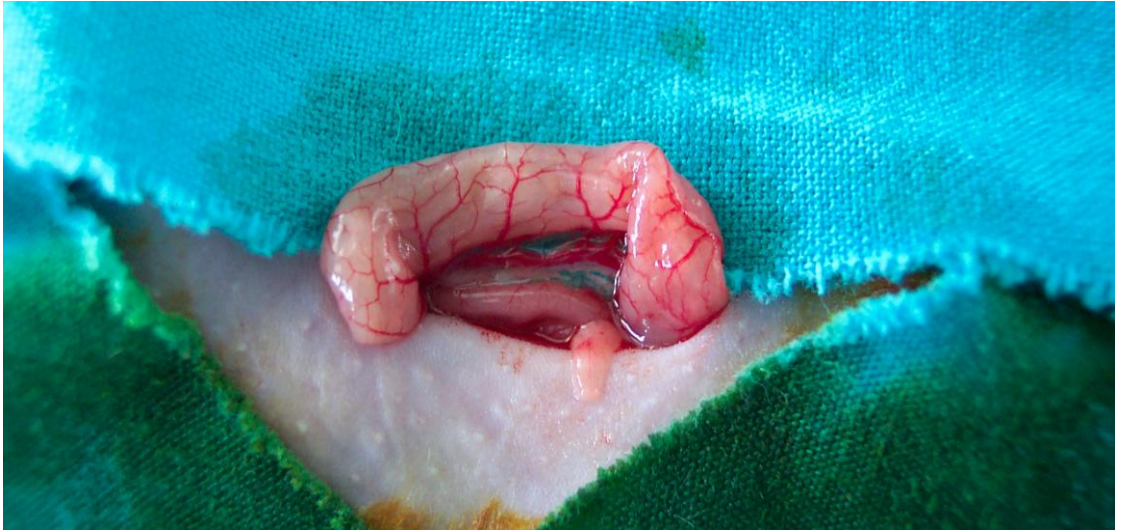
Opere edilecek ratlara, 40 mg/kg Ketamin (Ketalar® Parke Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 4 mg/kg Xylazin'in (Rompun®; Bayer AG, Leverkusen, Germany) intramüsküler enjeksiyonu ile genel anestezi uygulandı. Deney boyunca hayvanların spontan solunumuna izin verildi. Anesteziyi takiben karın derisi tıraş edilerek povidon-iyot ile operasyon alan temizliği sonrası semisteril ortam sağlandı. (Şekil – 3.5)

3.3.2. Abdominal Cerrahi (Rezeksiyon-Anastomoz)

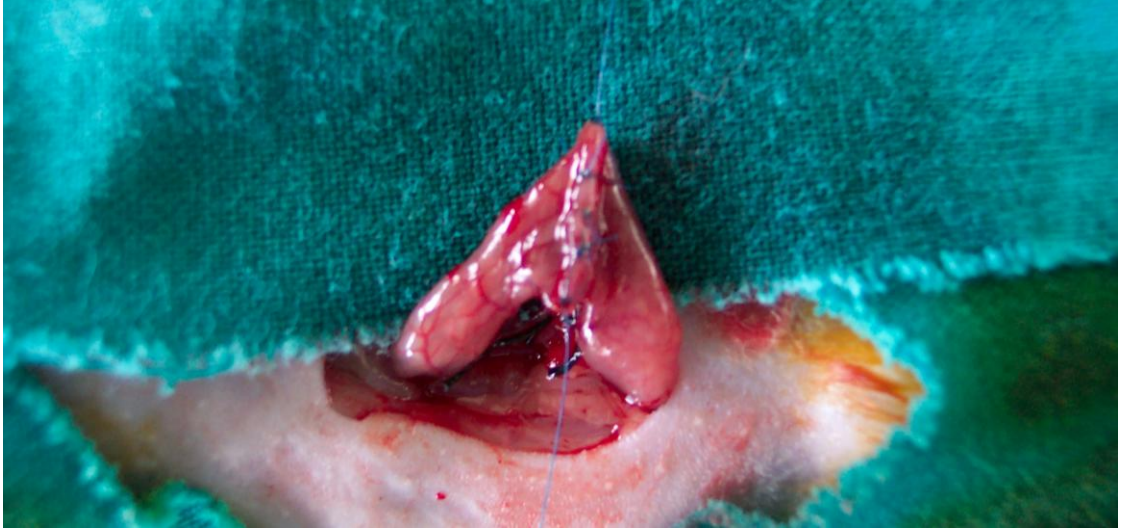
3 cm'lik orta hat insizyonu ile batına girildi. Deney süresince tüm hayvanların karnı eşit sürelerde açık tutuldu. Batına girildikten sonra, sol kolon eksplere edilerek kolon mezosu ve çevre yapılara zarar verilmeden sağılarak kolon içeriği temizlenmiştir (Şekil–3.6). Peritoneal refleksiyondan 4 cm proksimalde 1 cm' lik sol kolon rezeksiyonu gerçekleştirilmiş, daha sonra 6/0 polipropilen (Prolen, Ethicon Inc., UK) sütürler ile tek kat, içe dönük, uç-uca anastomoz gerçekleştirilmiştir (Şekil-3.7). Operasyon sırasında batın içi organların kurummasını önlemek için Ringer laktat ile ıslatılmış steril gazlı bezlerle korunmuş, batın kapatılmadan dehidratasyonu önlemek için 5 ml Ringer laktat solüsyonu batın içine enjekte edilmiştir. Periton ve sfak 3/0 ipekle kontinyu, cilt 3/0 ipekle tek tek sütüre edilmiştir (Şekil-3.8).



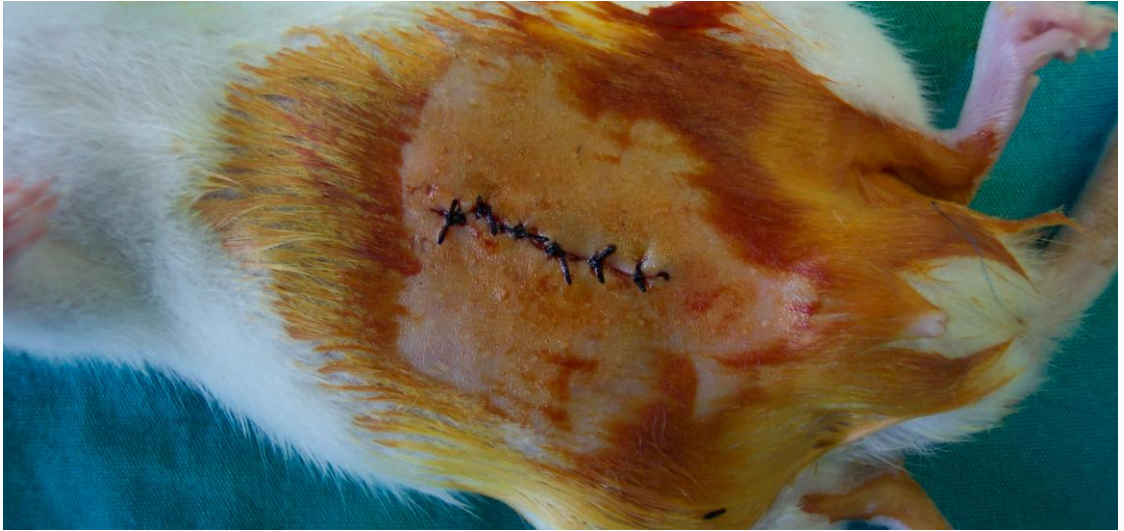
Şekil-3.5:Operasyon öncesi hazırlık



Şekil-3.6: Hazırlanmış sol kolon



Şekil-3.7:Rezeksiyon ve uç-uca anastomoz



Şekil-3.8: Batın kapatıldıktan sonra

3.3.3. Relaparotomi ve Sakrifikasyon

Deneklere operasyon sonrası 5. günde relaparotomi, ketamin sodyum enjeksiyonu ile genel anestezi sağlanarak yapılmış, eski insizyon açılarak batına girildikten sonra anastomoz hattı prolene sütürlerin varlığı ile ortaya konmuştur. Takiben kolon patlama basıncı ölçülmüş ve biyokimyasal değerlendirme için örnek alınarak denekler sakrifiye edilmişlerdir.

3.4. Hiperbarik Oksijen Uygulaması

HBO uygulaması için GATA Fizyoloji A.B.D.' da hayvan deneyleri için özel olarak hazırlanmış HBO odası modelinden yararlanılmıştır (Şekil-3.9).

Hiperbarik uygulama için, çapı 24,5 cm, uzunluğu 38 cm, krom, nikel ve çelik karışımı bir gövdesi olan ve 6 ATA basınca dayanıklılığı test edilmiş silindirik biçimdeki bir yüksek basınç odası (*'hyperbaric chamber'*) kullanılmıştır. Basınç değeri HBO tankı üzerindeki manometre ile devamlı kontrol edilebilmekte ve gerektiğinde gazın fazlası tahliye edilebilmektedir.

Basınç odasına yüksek basınç altında saf oksijen içeren tüpler akım şiddetini de görebileceğimiz bir düzenek ile bağlanarak, bu akım 1.5–2 lt/dk tutulmuş (39,52), kullanılan oksijen tüpleri GATA Biyomedikal Klinik Mühendislik Merkezi Tıbbi Gazlar Bölümünden temin edilmiştir.

Hayvanlar basınç odasına yerleştirildikten sonra ortam öncelikle hızla verilen oksijen ile yıkanmış (*'flushing'*), bu arada, hayvanların ventilasyonu sonucunda ortamda birikebilecek CO₂'yi tutması için, basınç odası içine değişebilir oranlarda sodyum hidroksit, kalsiyum–2-oksit ve kalsiyum hidroksit'in karışımından oluşan '*soda lime*' olarak adlandırılan absorbe edici granüller konulmuştur. Daha sonra basınç odası kapatılarak iç basıncın uygulanacak değere kadar dakikada 1 atm basıncı geçmeyecek hızda yükselmesi sağlanmış, uygulama basıncına ulaşıldığı anda basınç odasına giren ve çıkan O₂ miktarı sabitlenerek süre tutulmaya başlanmıştır.

HBO 2.8 ATA basınçla, her seans 90 dakika olmak üzere, postoperatif 1. günden itibaren (Grup–2, Grup-4) 4 gün, günde iki seans, relaparotomi yapılan 5. günde ise tek seans olmak üzere toplam dokuz seans uygulanmıştır.



Şekil-3.9: Hiperbarik oksijen tankı

3.5. Patlama Basıncı Ölçümü

Postoperatif beşinci gün genel anestezi altında relaparotomi yapılarak anastomoz hattı polipropilen sütürler yardımı ile bulunmuş, patlama basıncı yapışıklıklar giderilmeden insitu olarak ölçülmüştür. Patlama basıncı ölçümü için anastomoz hattının 2 cm distal ve proksimali dikkatlice hazırlanmış, kolonun gaita içeriği dikkatlice sağılarak uzaklaştırılmıştır.

Patlama basıncı için özel düzenek hazırlanmış (Şekil-3.10), hazırlanan bu düzende infüzyon pompası (Mikromakro Life Care Infusion Pump. Abbott, UK) ve hasta başı monitör (Cardiocap™/ Critical Care Monitor) kullanılmıştır.%0,9'luk sodyum klorür (NaCl) serum seti ile infüzyon pompasına bağlandıktan sonra pompa 4ml/dk' ya hazırlanmış, serum setinin ucuna üç yollu musluk bağlanarak bir ucu basıncı ölçülecek barsak segmentine uzatılırken, diğer ucuna monitörün basınç ölçüm trandüserine

bağlanmıştır (Monitoring Kit, Transpac IV, Abbott Critical Care Systems Abbott Ireland).

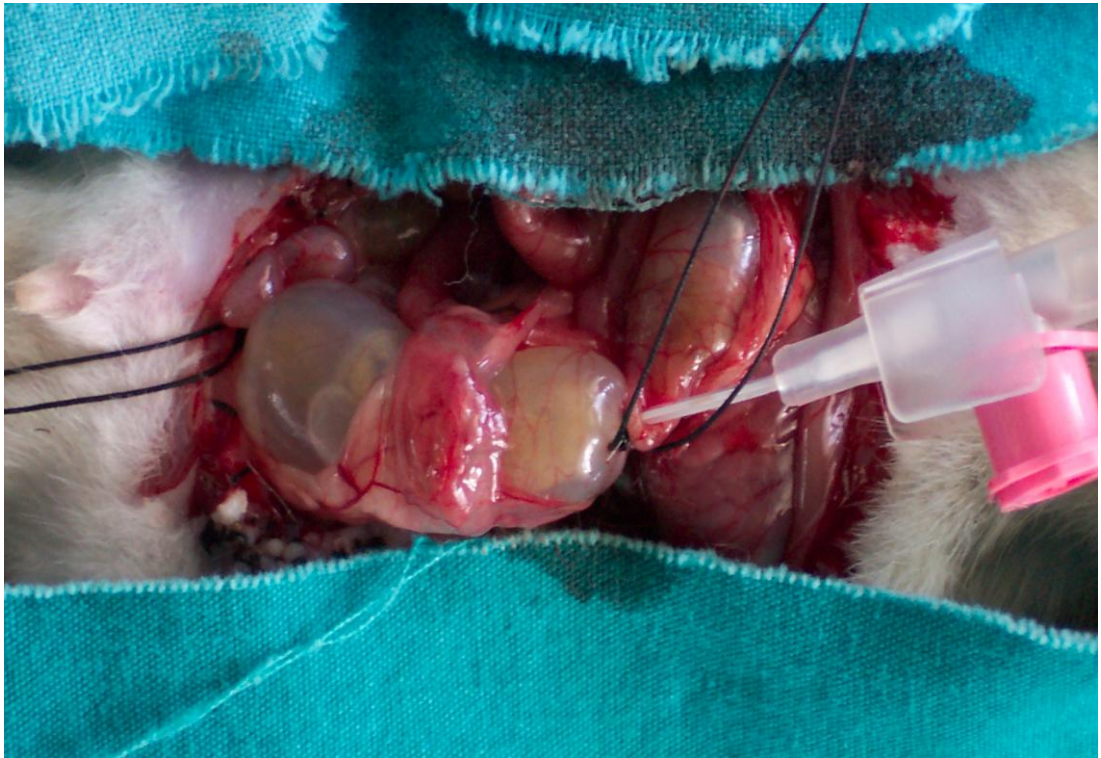


Şekil-3.10:Patlama basıncı düzeneği

Patlama basıncı ölçümü için hazırlanan kolonun distal ucu anastomoz hattından 2 cm uzaklıktan 2/0 serbest ipekle bağlanmış, proksimal ucuna anastomoz hattından 3 cm uzaklıkta intravenöz(I.V.) kanül (20 G) yerleştirilerek anastomoz hattından 2 cm uzaklıktan 2/0 serbest ipekle serum akımını engellemeyecek şekilde bağlanmıştır. Daha sonra hazırlanan düzeneğin ucu belirtilen kanüle bağlanmış, sabit hızla (4 ml/dk) serum infüze edilirken monitörden basınç değişikliği izlenmiş, anastomozdan serumun karın içine kaçıışı gözleendiğinde monitörde ölçülen en yüksek basınç milimetre civa (mmHg) cinsinden patlama basıncı olarak kaydedilmiştir (Şekil- 3.11, Şekil- 3.12,). Patlama basıncı ölçülürken patlama yeri anastomoz hattında ve anastomoz dışında olarak değerlendirilmiştir.



Şekil- 3.11: Patlama basıncı ölçüm işlemi



Şekil- 3.12: Patlama basıncı ölçümü sırasında anastomoz segmenti.

3.6. Hidroksiprolin Ölçümü

Patlama basıncı ölçümünden sonra anastomoz hattının 1 cm distal ve proksimalini içerecek şekilde anastomoz segmenti eksize edilmiş ve önceden numaralandırılan epandorf tüpleri içine konulmuştur. Tüpler sıvı azot içerisinde dondurulduktan sonra hidroksiprolin ölçümü için derin dondurucuda ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de) ölçüm gününe kadar saklanmıştır.

Hidroksiprolin ölçümü GATA Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.D.' da yapılmıştır. Tüplere 1 ml 6M hidroklorik asit ilave edildikten sonra $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'da 1 saat süreyle (Hycel Thermal Block) hidrolize edilerek doku hidroksiprolin hidrolizatları hazırlanmış, elde edilen hidroksiprolin hidrozilatlarından 10 mikrolitre alınarak ayrı tüplere aktarılmış ve 24 saat süreyle kurumaya bırakılmıştır. 0.4, 0,8, 1,5 mikromol' lük hidroksiprolin standartları % 50' lik izopropanol içinde hazırlanmış, hidrolizatların üzerine 450 mikrolitre Kloramin T ilave edilmiş ve 25 dakika oda ısısında bekletilip okside olması sağlanmıştır. Daha sonra üzerine 500 mikrolitre Erlich reaktifi eklenip $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'da 20 dakika beklenmiş, işlem sonunda 559 nm'de köre karşı tüm örnekler okunmuştur. (87).

3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler GATA Aile Hekimliği A.B.D.' da , SPSS10.0 (SPSSFW, SPSS Inc., Chicago, IL., USA) istatistik paket programı ile yapılmış, sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri için aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma gösterimi kullanılmıştır.

Niceliksel veriler için normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanılmış, farklılığın hangi gruptan ileri geldiği Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Yanılma düzeyi olarak $\alpha = 0.05$ değeri seçilmiş, bu değerden küçük veya eşit " p " değerleri istatistiksel açıdan önemli, büyük değerler ise istatistiksel açıdan önemsiz şeklinde yorumlanmıştır (120).

IV- BULGULAR

Çalışmamızda uygulanan cerrahi yöntem ve HBO tedavisine bağlı yan etki saptanmamıştır. Postoperatif 5. günde yapılan relaparotomi sırasında tüm sıçanlarda anastomoz hattında tam iyileşme gözlenmiştir. Hiçbir sıçanda kapalı perforasyon, karın içi apse, anastomoz kaçağı veya anastomoz darlığı saptanmamıştır.

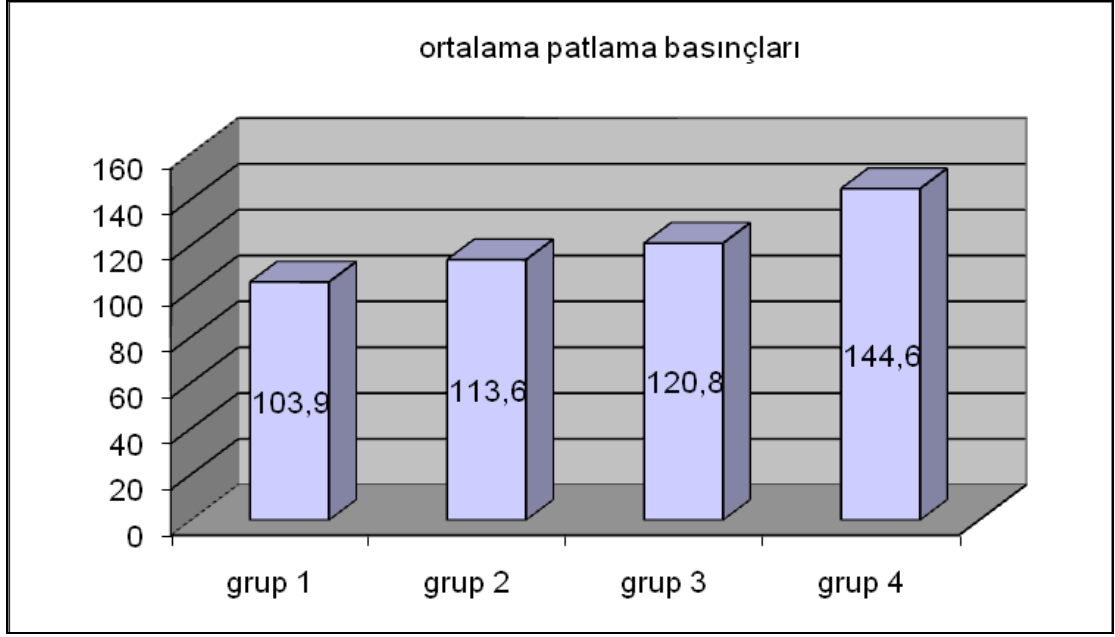
4.1. Fiziksel Bulgular

Postoperatif 5. günde ölçülen patlama basıncı değerleri tabloda gösterilmiştir (Tablo- 4.1).Grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılması grafik olarak gösterilmiştir (Şekil- 4.1).

Tablo- 4.1: Patlama Basıncı Değerleri

	GRUPLAR			
DENEK	I	II	III	IV
1	75	115	121	137
2	112	122	115	136
3	122	123	109	160
4	76	124	116	126
5	85	120	132	143
6	137	112	131	180
7	120	105	118	147
8		98	125	153
9		102	120	149
10		115	121	115
ORT.	103,86	113,60	120,80	144,60

- Patlama basıncı değerleri mmHg'dir



Şekil- 4.1:Anastomoz hattı ortalama patlama basıncı değerleri (mmHg)

Gruplara göre patlama basınçları karşılaştırıldığında, Kruskal-Wallis testi ile basınç değerlerindeki farklılığın önemli olduğu saptanmıştır ($p < 0.002$). Daha sonra Mann-Whitney U test ile gruplar arası farklılık incelenmiştir.

Patlama basıncı için yapılan gruplar arası ikişerli karşılaştırmalar tabloda gösterilmiştir (Tablo-4.2).

Anastomozlar için en düşük ortalama patlama basıncı değeri **103,86** mmHg, ile sadece anastomoz yapılan kontrol grubuna (**Grup-1**) aittir. En yüksek ortalama patlama basıncı değeri ise **144,6** mmHg ile Glutamin-Arginin'den zengin diyetle ile birlikte postoperatif HBO uygulanan gruba (**Grup-4**) aittir. Patlama basıncı değerleri, kontrol grubuyla (**Grup-1**) kıyaslandığında; Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen grupta (**Grup-2**) ve postoperatif HBO uygulanan grupta (**Grup-3**) daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bununla beraber kontrol grubu (**Grup-1**) ile hem Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen, hem de postoperatif HBO uygulanan grup (**Grup-4**) karşılaştırıldığında, patlama basınçları **Grup-4'te** daha yüksek bulunmuş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p = 0,004$). Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen grup (**Grup-2**) ile hem

Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen, hem de postoperatif HBO uygulanan grup (**Grup-4**) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. **Grup 4**'te patlama basıncı **Grup-2**'den anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (**p=0,01**). Patlama basınçlarının gruplar arası ikili karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir diğer sonuç ise (**Grup-3**) ile (**Grup-4**) arasında saptanmış olup (**Grup-4**)'te patlama basıncı değerleri daha yüksek bulunmuştur(**p=0,03**).

Postoperatif 5. gün yapılan relaparotomide, patlama basıncı ölçümü sırasında patlama yeri kaydedilmiştir (Tablo- 4.3). Patlama yeri, anastomoz hattı veya anastomoz dışı olarak kaydedilmiş, Grup-1'de iki, Grup-2 ve Grup-3'te birer, Grup-4'te üç denekte patlama anastomoz dışında gerçekleşmiştir.

Tablo- 4.2: PB ortalama değerlerine göre yapılan ikişerli karşılaştırma

		PB±SD**	PB Ortanca değeri***	PB p değeri
1/ 2	Grup-1 (Kontrol)	103,86±24,89	112,00	0,463
	Grup-2 (Glu-Arg diyet)	113,60±9,22	115,00	
1/ 3	Grup-1 (Kontrol)	103,86±24,89	112,00	0,222
	Grup-3 (HBO)	120,80±7,08	120,50	
1/ 4	Grup-1 (Kontrol)	103,86±24,89	112,00	0,004
	Grup-4 (Glu-Arg diyet+ HBO)	144,60±18,08	145,00	
2/ 3	Grup-2 (Glu-Arg diyet)	113,60±9,22	115,00	0,120
	Grup-3 (HBO)	120,80±7,08	120,50	
2/ 4	Grup-2 (Glu-Arg diyet)	113,60±9,22	115,00	0,01
	Grup-4 (Glu-Arg diyet+ HBO)	144,60±18,08	145,00	
3/ 4	Grup-3 (HBO)	120,80±7,08	120,50	0,03
	Grup-4 (Glu-Arg diyet+ HBO)	144,60±18,08	145,00	

* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık (p< 0.05),

** Patlama basıncı± Standart deviasyon,

*** PB değeri mmHg' dir

Tablo- 4.3 : Patlama yeri

	GRUPLAR			
DENEK	I	II	III	IV
1	AH	AH	AH	AH
2	AH	AH	AH	AH
3	AD	AH	AH	AD
4	AH	AD	AH	AH
5	AH	AH	AD	AH
6	AD	AH	AH	AD
7	AH	AH	AH	AH
8		AH	AH	AD
9		AH	AH	AH
10		AH	AH	AH

AH: Anastomoz hattı AD:Anastomoz dışı

Patlama basıncı ölçümü için yapılan çalışmadan elde edilen istatistiksel veriler ve analizi tabloda toplu olarak gösterilmiştir (Tablo-4.4).

(Tablo- 4.4): Patlama basıncı istatistiki analizi

	Ortalama	Standart S.	Ortanca	Minimum	Maksimum
Genel	122,08	21,08	121	75	180
I	103,86	24,89	112	75	137
II	113,60	9,22	115	98	124
III	120,80	7.08	120,50	109	132
IV	144,60	18,08	145	115	180

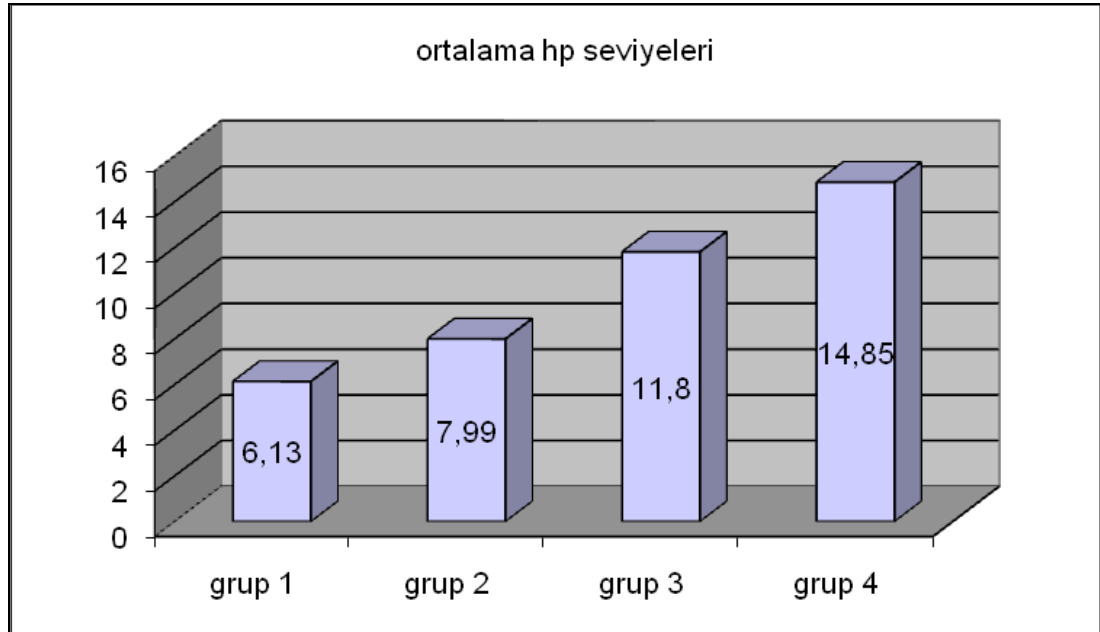
4.2. Biyokimyasal bulgular

Postoperatif 5. günde anastomoz hattından alınan doku örneklerinin Biyokimya A.B.D’da analiz edilmesiyle ortaya konulan HP seviyeleri tabloda gösterilmiştir. (Tablo-4.5:).Grupların ortalama değerleri grafik olarak gösterilmiştir (Şekil- 4.2)

Tablo- 4.5 :Gruplarda saptanan hidroksiprolin değerleri

	GRUPLAR			
DENEK	I	II	III	IV
1	5.24	4.08	6.71	15.06
2	5.36	7.04	12.32	21.22
3	5.84	6.92	17.35	11.37
4	7.68	7.90	14.21	16.37
5	7.54	11.87	8.32	10.99
6	5.23	8.48	13.32	15.75
7	6.05	9.90	10.80	11.14
8		7.77	9.07	15.74
9		6.45	13.42	16.11
10		8.51	12.57	14.81
ORT.	6.13	7.89	11.8	14.85

*Doku hidroksiprolin değeri mikroM/mg doku'dur



Şekil- 4.2: Ortalama doku hidroksiprolin düzeyleri

Gruplara göre hidroksiprolin seviyeleri karşılaştırıldığında, Kruskal-Wallis test ile hidroksiprolin değerlerindeki farklılığın önemli olduğu

saptanmıştır ($p<0.001$). Daha sonra Mann-Whitney U test ile gruplar arası farklılık incelenmiştir.

Gruplar içerisinde en düşük ortalama hidroksiprolin seviyesi değeri **6,13** mikroM/mg doku ile kontrol grubuna (**Grup-1**) aittir. En yüksek ortalama hidroksiprolin seviyesi değeri ise **14,85** mikroM/mg doku ile hem Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen, hem de postoperatif HBO uygulanan gruba aittir (**Grup-4**). Hidroksiprolin seviyesi değerleri, kontrol grubuyla (**Grup-1**) kıyaslandığında; Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen grup (**Grup-2**) ($p=0,032$), postoperatif HBO uygulanan grup (**Grup-3**) ($p=0,001$) ve hem Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen, hem de postoperatif HBO uygulanan grup'ta (**Grup-4**) ($p=0,001$) daha yüksek bulunmuştur ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hidroksiprolin seviyesi değerlerinin, gruplar arası ikili karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı diğer sonuçlar ise Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen grup (**Grup-2**) ile postoperatif HBO uygulanan (**Grup-3**) ve hem Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen, hem de postoperatif HBO uygulanan grup (**Grup-4**) arasında saptanmıştır. (**Grup-2**) ile karşılaştırdığında hem (**Grup-3**) hemde **Grup 4**'te hidroksiprolin seviyesi değerleri daha yüksek bulunmuştur ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,008$ ve $p=0,001$). Hidroksiprolin ölçümü için yapılan çalışmadan elde edilen tüm istatistiksel veriler ve analizi tabloda toplu olarak gösterilmiştir (Tablo-4.6).

Tablo-4.6: Hidroksiprolin ölçümlerinin istatistiksel analizi

	Ortalama	Standart S.	Ortanca	Minimum	Maksimum
Genel	10,50	4,18	9,50	4,08	21,22
I	6,13	1,05	5,84	5,23	7,68
II	7,89	2,07	7,83	4,08	11,87
III	11,80	3,14	12,44	6,71	17,35
IV	14,85	3,10	15,40	10,99	21,22

Hidroksiprolin seviyeleri için yapılan gruplar arası ikişerli karşılaştırmalar tabloda daha detaylı gösterilmiştir (Tablo-4.7).

Tablo- 4.7: Grupların Hidroksiprolin (Hp) ortalama değerlerine göre yapılan ikişerli karşılaştırma

		<i>Hp±SD**</i>	<i>Hp Ortanca değeri</i>	<i>Hp p değeri</i>
1/ 2	Grup-1 (Kontrol)	6,13±1,05	5,84	0,032
	Grup-2 (Glu-Arg diyet)	7,89±2,07	7,83	
1/ 3	Grup-1 (Kontrol)	6,13±1,05	5,84	0,001
	Grup-3 (HBO)	11,80±3,14	7,83	
1/ 4	Grup-1 (Kontrol)	6,13±1,05	5,84	0,001
	Grup-4 (Glu-Arg + HBO)	14,85±3,10	15,40	
2/ 3	Grup-2 (Glu-Arg diyet)	7,89±2,07	7,83	0,008
	Grup-3 (HBO)	11,80±3,14	7,83	
2/ 4	Grup-2 (Glu-Arg diyet)	7,89±2,07	7,83	0,001
	Grup-4 (Glu-Arg + HBO)	14,85±3,10	15,40	
3/ 4	Grup-3 (HBO)	11,80±3,14	7,83	0,049
	Grup-4 (Glu-Arg + HBO)	14,85±3,10	15,40	

* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p < 0.05$),

** Hidroksiprolin ortalama değeri± Standart deviasyon,

*** Doku hidroksiprolin değeri mikroM/mg doku'dur

V-TARTIŞMA

Anastomoz kaçakları kolorektal cerrahide morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli etkenlerden biridir. Anastomoz iyileşmesine etki eden çok sayıda faktör gösterilmiş olup, nutrisyonel faktörler ve uygun doku kanlanması bunların içerisinde en önemlileridirler. İskemik alanda, anastomozun merkezi, kenarlar ve çevreleyen dokularla karşılaştırıldığında oksijen basıncı son derece düşüktür. Oksijen basıncının artışı ile çevre vasküler yapıların fonksiyonel hiperemi ve arteriyelizasyonu sağlanır. Cerrahi girişimin ileri hedefi de, iskemik hasarı önleme veya azaltmaya yönelik olmalıdır. Doku hipoksisi, hiperbarik oksijen kullanılarak geri çevrilebilir. Hiperbarik oksijen plazmada çözünen oksijen düzeyini, artmış basınç ve hiperoksi birleşimi ise iskemik dokuda oksijeni arttırabilir. Bununla beraber rezeksiyon ve anastomoz sonrası barsaktaki uyumsal hiperplazide, uygun doku oksijenizasyonu ve hormonların yanısıra, enteral ve intravenöz besinlerin immun sistem ve barsak fonksiyonları üzerindeki etkileri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir(62,76,111). Bu nedenle bizde çalışmamızda, glutamin ve arginin gibi immunostimulan aminoasitlerden zenginleştirilmiş diyet verilmesinin ve HBO uygulamasının anastomoz iyileşmesinde faydalı olacağını öngördük.

Yara iyileşmesi, hücre bölünmesi, kemotaksis, neovaskularizasyon, ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezi ve nedbe oluşumu ile giden kompleks biyolojik süreçtir (36). Bu süreç üzerinde etkisi olan faktörler iki başlık altında toplanabilir.

Kronik beslenme bozukluğu, diyabet, üremi, travma, radyasyon hasarı, ileri yaş gibi kollajen sentezini azaltan faktörler ve doku hasarı, dokuda enfeksiyon, dokunun zayıf kanlanması veya dokunun beslenmesinin bozulması gibi operatif faktörler yara iyileşmesini etkileyebilirler (119).

Yara iyileşmesi deri gibi homojen dokularda detaylı olarak incelenmiş ve ciddi sorunlarla çok nadir karşılaşmıştır. Bunun aksine, kolon gibi daha heterojen dokularda iyileşme olayı kolon mikroorganizmalarının olumsuz etkisi altındadır (46).

Kolon lümeni içerisindeki mikroorganizma sayısı gastrointestinal sistemin diğer bölümlerindekinden daha fazla olduğu için, kolon anastomozlarında kaçak riski mide ve ince barsak anastomozlarından daha fazladır (11,109).

Kolon rezeksiyon ve anastomozları, özellikle de sol kolonun distal bölgesi yüksek derecede anastomoz kaçağı riskini taşır (75,88). Bu yan etki yüksek morbidite ve mortaliteye yol açarlar (20).

Ratlarda kolon anastomozu yapmak teknik olarak bazı güçlükler taşısa da dayanıklı olmaları, üretim ve bakımlarının kolay olması, yara iyileşmelerinin hızlı olması ve planlanan modele uygun deney hayvanları olmalarından dolayı çalışmamızda ratlar kullanılmıştır (65).

Kolon anastomozlarının iyileşme sürecini değerlendirmek için en yaygın kullanılan ölçümler patlama basıncı ve gerilme gücüdür. Patlama basıncı ölçümünün anastomoz iyileşmesinin erken döneminde daha hassas olduğu gösterilmiştir (44,65,70).

Gerilme kuvveti barsak segmenti eksize edilip her iki ucun ayrı ayrı tensinometreye bağlanmasıyla ölçülmektedir. Bu yüzden invivo olarak kullanılamamaktadır. Sadece longitudinal kuvvetlerin değerlendirilebildiği bu ölçümde anastomoz sonrası ilk 4 gün gerilme kuvvetinin değişmediği, 7. ve 28. günler arasında ise giderek arttığı saptanmıştır. Tüm bunlar göz önüne alındığında gerilme kuvveti ölçümünün anastomoz iyileşmesinin erken döneminde değerli olmadığı saptanmıştır (70).

Patlama basıncı ölçümünde, barsak segmentinin distal ve proksimali bağlanarak, lümen içine kanül yerleştirilmektedir sonra yerleştirilen kanül aracılığıyla lümen içi sıvı veya hava ile doldurulur ve kaçak yada rüptür oluşuncaya kadar intraluminal basınç artışı sağlanır. Bu esnada ölçülen basınçla elde edilen değer anastomoz veya barsak duvar kuvvetinin ölçümüdür. Bu işlem sırasında, gerilme kuvveti ölçümünden farklı olarak hem longitudinal hem de sirküler yönlerde kuvvet uygulanmaktadır (65). Çalışmamızda patlama basıncı ölçümünün kullanılmasının nedenlerinden biri de anastomoz iyileşmesini erken dönemde değerlendirmemizdir.

Literatürde anastomoz iyileşmesinin ilk 3 gününde patlama basıncı ölçümlerinde değişiklik olmadığı, 3. günden sonra ise bu basınç değerlerinin giderek arttığı ve 7.günde en yüksek değerine ulaştıktan sonra aynı düzeyde kaldığı bildirilmiştir (44).

Patlama basıncı ölçüm zamanıyla ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Hendriks tarafından yapılan derleme postoperatif 4. günden sonra patlamanın genellikle anastomoz hattı dışında gerçekleştiğini göstermiştir (28). Patlama basınçlarının değerlendirildiği başka çalışmalarda da postoperatif 5. günden sonra anastomoz hattı dışında patlamaya sık rastlanmıştır (24,46,57,68,70,79,105). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda patlamanın anastomoz hattı dışında gerçekleşmesini önlemek ve sadece anastomoza ait dayanıklılığı değerlendirebilmek amacıyla relaparotomi ve PB ölçümü postoperatif 5. günde gerçekleştirilmiştir. Buna rağmen bazı gruplarda az da olsa anastomoz hattı dışında patlama gerçekleştiği gözlenmiştir.

İyileşme sürecindeki yarada kollojen düzeyinin ölçülmesi yara ve anastomoz iyileşmesini belirlemek için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Omurgalılarıdaki hidroksprolinin tamamına yakını kollajende bulunmaktadır, bu da kollojen metabolizmasının takibinde hidroksprolinin önemini daha da arttırmaktadır. (28). Bu sebeple anastomoz iyileşmesinin parametrelerinden biri olarak doku hidrosiprolin seviyelerinin tayini çalışmamıza dahil edilmiştir.

Cerrahi uygulanan hastalarda parenteral ve enteral beslenmenin en önemli amaçlarından biri azot dengesi korunurken, uygun doku iyileşmesi için gerekli kalori ve protein ihtiyacının karşılanmasıdır. Yara iyileşmesini destekleyici etkilerinden dolayı, herhangi bir kontrendikasyon yok ise enteral beslenme tercih edilmelidir (60,121). Barsak mukoza hücreleri için ana enerji maddesi olan glutamin ile zenginleştirilmiş enteral beslenmenin azot dengesini koruma, infeksiyöz yan etkileri azaltma ve barsak mukozası iyileşmesini destekleme gibi etkileri bildirilmiştir (16). Çalışmamızda glutaminden zengin diyetin anastomoz iyileşmesini pozitif yönde etkilediği gösterilmiştir. Da Costa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada beslenmeye

glutamin eklenmesinin patlama basıncı sonuçları üzerindeki olumlu etkisini doğrulamaktadır (16). Bu çalışmada, preoperatif 8 gün standart yem ve % 10 L- Glutamin diyeti verilen grupla kontrol grubu karşılaştırılmış, postoperatif 3. ve 8. günde yapılan gerilme kuvveti ve kollajen miktarları ölçümünde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Da Costa ve arkadaşlarının sonuçları, çalışmamızda da ortaya konduğu gibi preoperatif verilen glutaminin kolon anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu yönde etkilerini desteklemektedir. Buna rağmen literatürde glutaminin kolon anastomoz iyileşmesini etkilemediğini bildiren yayınlara da rastlamak mümkündür. McCauley ve arkadaşlarının çalışmasında anastomoz yapılan ratlar kendi aralarında 3 gruba ayrılarak, 6 gün süreyle bir gruba standart rat yemi, bir gruba standart parenteral beslenme, diğer gruba ise % 1.2 glutamin içeren parenteral beslenme uygulanmıştır. Postoperatif 6. günde ratlar reopere edilerek anastomoz gerilme kuvveti ölçülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde glutamin eklenen grupta anastomoz iyileşmesinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada bizimkinden farklı olarak beslenme için enteral yol yerine, parenteral yol kullanılmıştır oysa enteral yolun yara iyileşmesini destekleyici etkileri herkes tarafından kabul edilen bir gerçektir (73). Ayrıca bu çalışmada postoperatif 6. günde ölçülen gerilme kuvveti postop erken dönemde çok değerli değildir çünkü gerilme kuvveti 4. güne kadar hemen hiç değişmez. 5 – 7. günler arası hafifçe artar ve 7 ile 28. günler arasında giderek artan bir değişim gösterir (70), patlama basıncı ölçümünün bu dönemde daha anlamlı sonuç verdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (44).

Sağlıklı erişkinlerde esansiyel olmayan arginin, gereksinimin arttığı çocukluk ve gençlik çağında esansiyeldir.(3) Ciddi hastalıklar, özellikle sepsisteki olumlu etkileri argininin 'koşullu esansiyel amino asid' niteliğini kanıtlamaktadır. Arginin protein sentezi, glukoz oluşumu, NO, ornitin ve üre sentezi, kreatin sentezi gibi biyosentezlere katılır (132).Diyyete L-arginin eklenmesinin başta kardiyovasküler sistem olmak üzere immun, ürogenital, endokrin, kas iskelet sistemleri üzerine olumlu etkisi vardır. Kardiyovasküler hastalıklarda, pulmoner hipertansiyonda, erkek infertilitesinin tedavisinde,

yanıkların ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasında, sepsiste arginin suplementasyonu umut verici bir tedavi stratejisi oluşturabilir (3). Bizde bu düşünceden hareketle çalışmamızda glutamin ve argininden zengin enteral beslenme solüsyonu kullandık.

Yetersiz doku oksijenizasyonu, gis cerrahisinde mortalite ve morbidite artışının en önemli sebeplerinden biri olan anastomoz kaçağına yol açar.

Doku oksijenasyonu, yara iyileşmesi için vazgeçilmezdir. Doku iyileşmesi için gerekli olan nötrofillerin oksidatif fonksiyonları, lökosit aktivasyonu, fibroblast üretimi, anjiogenezis, ve reepitelizasyon için yeterli doku oksijenizasyonu, olmazsa olmaz bir gerekliliktir. Tüm hücreler gibi, fibroblastlarında enerji üretimi için oksijene ihtiyaçları vardır aksi halde, yani hipoksik durumda, kollajen sentezi sekteye uğrar. Bunun nedeni kollajen sentezinde lizinin ve prolinin hidroksillenmesi reaksiyonunda oksijene olan ihtiyaçtır. Hipoksik veya anoksik ortamlarda doku iyileşmesinin negatif yönde etkilendiği kanıtlanmıştır. (25,27,37,64,70).

Dokunun oksijenasyonu, plazma hacmi, oksijen saturasyonu ve dokunun yeterli kanlanması ile sağlanır. Bunların artışı, yarada oksijen basıncını da artırır, yüksek PaO₂ ve doku oksijen basıncı ise, yara iyileşmesini hızlandırır. HBO uygulamasında ise bu iki parametre de arttığı için, doku iyileşmesini arttırması beklenebilir(9,27,31).

HBO birçok yara çeşidinin tedavisinde olumlu sonuçlar vermiştir. HBO tedavisi, klostridyal myonekrozda mortalite ve morbiditeyi azaltmakta, deri greftlerinin iyileşmesini arttırmakta, yanık yara iyileşmesini hızlandırmaktadır ayrıca, kronik yaraların hacminin düşürülmesinde ve diabetik yaralara ait yan etkileri azaltmakta çok etkilidir (33, 69).

HBO, antibakteriyel etkisi ve doku parsiyel oksijen basıncında yaptığı artışla hasarlı dokuda iki farklı mekanizmayla etkilidir. Lokal hipoksi doku harabiyetinin kesin sonuçlarından biridir. Aynı zamanda anjiogeneizde doku perfüzyonunu etkileyen temel faktörlerden biridir. Oksijen düşüklüğü markofajlardan anjiogenetik faktör salınımı arttırarak laktik asidoza yatkınlığa neden olur ve yara iyileşmesini negatif yönde etkiler. Yeterli doku oksijen

basıncında ise kolojen matriks yapımı artarak anjiogenezin temel basamağını oluşturur(54).

Ayrıca HBO ile sağlanan yüksek doku oksijen basıncı, radyasyona maruz kalmış dokularda daha efektif bir şekilde oksijenlenmeyi sağlar ve kollojen matriks yapımı ile anjiyogenezi artırır.(54).

Son yıllarda HBO tedavisi giderek popüler olmuş ve konuyla ilgili çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, HBO tedavisinin 90'ar dakikalık seanslar halinde uygulanması çoğu araştırmacı tarafından kabul görmüştür. Daha kısa sürelerle uygulanan HBO tedavisinin yeterli doku oksijen düzeyi sağlayamayacağı buna karşın daha uzun süreli uygulamanın ise santral sinir sistemi ve akciğerlerde istenmeyen toksik etkilere sebep olabileceği bildirilmektedir (39,52,54,104). Çalışmamızda ilgili literatürler doğrultusunda HBO seansları 90'ar dakikalık süre ile uygulanmıştır.

HBO' nun kolon anastomlarındaki etkisi henüz net olarak ortaya konmamıştır. Yamada ve arkadaşları, iskemi-reperfüzyon modelinde HBO uygulamasının, ince barsaklarda enerji metabolizmasını arttırdığını böylece mukozal dekstrüksiyonu azalttığını saptamışlardır (116). Guimaraes ve arkadaşları benzer bir çalışmada ince barsaklarda iskemi-reperfüzyon doku hasarına HBO etkilerini morfolojik olarak incelemişler ve HBO tedavisinin ince barsaklarda iskemi reperfüzyon hasarını azalttığını göstermişlerdir (41,82,115).

Hamzaoğlu ve arkadaşları ise gerek normal, gerekse iskemik kolon anastomozu iyileşmesinde postoperatif HBO tedavisinin etkilerini araştırmışlar ve postoperatif HBO tedavisinin kolon anastomoz iyileşmesini arttırdığını ortaya koymuşlardır (43). Çalışmada; 40 yetişkin erkek Wistar ratı dört gruba ayrılarak, standart laboratuvar yemi ve su ile beslenmiş, standart sol kolon rezeksiyonu ve uç-uça anastomoz gerçekleştirilmiştir. Grup 1 ve Grup 3 ratlara standart anastomoz uygulanmış, Grup 2 ve 4 ratlarda iskemik kolon anastomozu gerçekleştirilmiştir. HBO, normal kolon anastomozu ile grup 3 ratlara, iskemik kolon anastomozu ile de grup 4 ratlara uygulanmıştır. Çalışmada HBO tedavisi cerrahiden hemen sonra başlatılarak dördüncü gün sonlandırılmıştır. HBO seansları daha önce belirlenen zaman çizelgeleri

doğrultusunda, toplam 14 seans olmak üzere ,90'ar dakikalık periyodlarla ve 2.5 bar' da uygulanmıştır. Normal anastomoz uygulanan Grup 1 (kontrol grubu) ve Grup 3'ün (HBO grubu) sonuçları incelendiğinde, patlama basıncı ve hidrokspirolin seviyeleri açısından HBO uygulanan Grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı bir artış söz konusudur. Bizim çalışmamızın kontrol grubu (Grup 1) ve HBO grubu (Grup 3) sonuçları değerlendirildiğinde ise HBO grubunda (Grup 3) patlama basıncı ve hidrokspirolin seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş fakat yapılan istatistiksel incelemede hidrokspirolin seviyeleri arasındaki fark anlamlı bulunurken, patlama basınçları arasındaki fark anlamsız bulunmuştur. Hamzaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında patlama basınçları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunup, bizim çalışmamızda ise anlamsız olmasının sebebi çalışmamızda, kontrol grubunda (Grup 1) 2, HBO grubunda (Grup 3) 1 denekte patlamanın anastomoz hattı dışında grup ortalama değerinden daha yüksek bir değerle gerçekleşerek, standart sapma değerini yükseltip sonuçların homojenizasyonunu etkilemesinden kaynaklanabilir. Bununla beraber HBO uygulama protokolünde ve reoperasyon zamanında küçük farklılıklar olmasına rağmen her iki çalışmanın uygulanışı benzer ve sonuçları birbirini destekler şekildedir.

Bir çok kanıtlanmış yararının yanı sıra HBO' in aynı zamanda bazı dezavantajları da bulunmaktadır; oksijen toksisitesi, barotravma nedeniyle oluşan hava embolisi ve pnömotoraks bunlardan bazılarıdır.

HBO' in postoperatif uygulanmasında en büyük sorun medikal desteğin devamlılığının güçlüğüdür. Buna ek olarak yüksek maliyetler, uygulama sıklığı ve gelişmiş merkezlere olan ihtiyaç diğer sorunlar arasında sayılabilir (39). Tüm bu dezavantajlarına rağmen teknolojinin ilerlemesiyle, kurulacak daha gelişmiş merkezlerde, kolon anastomoz kaçakları ve ilgili problemlerinde HBO tedavi endikasyonları arasında yer alacağı düşünülmektedir.

VI SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın esas amacı elektif kolon anastomozu uygulanan ratlarda tek başına preoperatif Glutamin-Arginin 'den zengin diyetle beslenmenin ve postoperatif hiperbarik oksijen uygulamasının anastomoz iyileşmesi üzerindeki olumlu katkılarının belirlenmesi ve bu faktörlerin sinerjistik etkilerinin saptanmasıdır. Literatürde deneysel kolon anastomozu modelinde HBO uygulaması ile birlikte Glutamin-Arginin'den zengin diyet kullanımının etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamız yapılan ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Özet olarak değerlendirildiğinde; çalışmamızda gruplar içerisinde en düşük ortalama hidroksiprolin değeri **6,13** mikroM/mg doku ile kontrol grubuna (**Grup-1**) aittir. En yüksek ortalama hidroksiprolin değeri ise **14,85** mikroM/mg doku ile hem Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen, hem de postoperatif HBO uygulanan gruba aittir (**Grup-4**). Hidroksiprolin değerleri, kontrol grubuyla (**Grup-1**) kıyaslandığında; Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen grup (**Grup-2**) (**p=0,032**), postoperatif HBO uygulanan grup (**Grup-3**) (**p=0,001**) ve hem Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen, hem de postoperatif HBO uygulanan grup'ta (**Grup-4**) (**p=0,001**) daha yüksek bulunmuştur ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Anastomozlar için en düşük ortalama patlama basınç değeri **103,86** mmHg ile sadece anastomoz yapılan kontrol grubuna (**Grup-1**) aittir. En yüksek ortalama patlama basıncı değeri ise **144,6** mmHg ile hem Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenen, hem de postoperatif HBO uygulanan gruba (**Grup-4**) aittir. Patlama basıncı değerleri, kontrol grubuyla (**Grup-1**) kıyaslandığında; (**Grup-2**) ve (**Grup-3**)'de daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bununla beraber kontrol grubu (**Grup-1**) ile (**Grup-4**) karşılaştırıldığında, patlama basınçları **Grup-4'te** daha yüksek bulunmuş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (**p= 0,004**). Patlama basınçlarının gruplar arası ikili karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı diğer sonuçlar ise (**Grup-2**) ile

(Grup-4) arasında (**p=0,01**) ve **(Grup-3)** ile **(Grup-4)** arasında (**p=0,03**) saptanmıştır. **Grup 4**'te patlama basıncı **Grup-2** ve **Grup-3**'den yüksek bulunmuştur .

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar genel olarak literatür ile aynı doğrultuda olmasına rağmen bazı grupların ikişerli karşılaştırılmasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmaması, gruplarda denek sayısının kısıtlı olmasına yada anastomoz hattı dışında gerçekleşen patlamaların, grup ortalamasının daha üzerinde olup, standart sapma değerlerini arttırarak sonuçların homojen dağılımını olumsuz etkilemesine bağlı olabilir.

HBO tedavisi ve Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenme ratlarda anastomoz iyileşmesinin biyokimyasal ve mekanik parametreleri üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Bu etki birlite uygulandıklarında daha da belirgin olarak izlenmektedir.

Sonuç olarak HBO tedavisinin ve Glutamin-Arginin'den zengin diyetle beslenmenin avantajları, dezavantajlarından fazladır. Bu nedenle yüksek riskli olgularda cerrahi destek tedavisinde her iki uygulamada gerek ayrı ayrı gerekse kombine edilerek önemli bir tamamlayıcı yöntem olarak ele alınabilir.

VII. KAYNAKLAR

1. Akın, M.L., Uluutku, H., Erenoğlu, C., Ilıcak, E.N., Elbüken, E., Erdemoğlu, A., Çelenk, T., Hyperbolic Oxygen Ameliorates Bacterial translocation in Rats with Mechanical Intestinal Obstruction. Dis.Colon Rectum, 45:967-972, 2002.
2. Albina, J.E., Abate, J.A., Mastrofrancesco B. Role of ornithine as a proline precursor in healing wounds, J Surg Res, 55: 97–102, 1993.
3. Alvarez, W., Finding a place for immunonutrition, Nutr. Rev., 61: 214, 2003.
4. Ballantyne, G.H., The Experimental Basis of Intestinal Suturing (Effect of Surgical Technique, Inflammation. And Infection an Enteric Wound Healing). Dis. Colon Rectum 27: 61-71, 1984.
5. Balzola, F.A., Baggio-Bertnet D. The metabolic role of glutamine, Minerva Gastroenterol Dietol (Italy), 42(1) p: 17-26 , 1996.
6. Bark, S., Rettura, G., Goldman, D., Seifter, E., Levenson, S.M., Demetriou, A.A.: Effect of Supplemental Vitamin A on the Healing of Colon Anastomosis. J. Surg. Res., 36: 470-474, 1984
7. Burke, S.J., Percarpio, B.A., Knight, D.C., Kwasnik, E.M., Combined Preoperative Radiation and Mitomycin/5-FU Treatment for Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma. J. Am. Coll. Surg., 187:164-170, 1998.
8. Campos, F.G., Waitzberg, D.L., Logulo, A.F., Mucerino, D.R., Habr-Gama, A. The role of glutamine in nutrition in clinical practice , Arq Gastroenterol (Brazil), 33 ,(2), p 86-92, 1996.
9. Ceelen, W., El-Malt, M., Cardon, A., Berrovoet, F., Neve, W.D., Pattyn, P.: Influence of Preoperative High Dose Radiotherapy on Postoperative Outcome and Colonic Anastomotic Healing. Dis. Colon Rectum, 44: 717-721, 2001.

10. Champe, P.C., Harvey, R.A., Biokimya Lippincott Illustrated Reviews 2.Baskı Çev. Ed. Tokullugil, A., DiricanM., Ulukaya, E.; Nobel tip Kitabevleri Ltd. Şti. Istanbul. S:229-255 1997
11. Choti, M.A., Obstruction of large bowel. Current Surgical Therapy. Ed: Cameron J.L. Mosby-Year Book, Inc.St.Louis.,s:162 1995.
12. Chowcat, N.,L, Savage., F.J., Hembry., R.M., Boulos., P. B., Role of Collagenase in Colonic Anastomoses A Reappraisal. Br. J. Surg., 75:330-334, 1988.
13. Coates, N.E., Mac Fayden., Jr B.V. Endoscopic Jejunal Access for enteral feeding. Am J Surg,169:627-628,1995.
14. Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T.,Wound Healing. In: Robbins Pathologic Basis of Disease, Part I, Chapter 4, 6th Edition.Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 98-112, 1999.
15. Cummings, B.J., Adjuvant Radiation Therapy for Colorectal Cancer. Cancer Supplement, 70: 1372-1383, 1992.
16. Da Costa, M.A., Campos, A.C., Coelhos, J.C., de Barros, A.M., Matsumoto, H.M., Oral glutamine and healing of colonic anastomoses in rats; JPEN., 27(3): 182-5; discussion 185-6 2003.
17. Demetriades, H., Botsios, D., Kazantzidou D., Sakkas, L., Tsalis, K., Manos, K., Dadoukis, I., Effect of early postoperative enteral feeding on the healing of colonic anastomoses in rats. Comparison of three different enteral diets; Eur Surg Res; 31(1): 57-63, 1999.
18. Dinç, S., Alagöl, H., Gülçelik, M.A., Ozbirecikli, B., Kuru, B., Renda, N., Ustün, H.: Locally Applied Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Improves the Impaired Bowel Anastomoses in Rats with Long-term Corticosteroid Treatment. World J. Surg., 26:1208-1213, 2002.

19. Dinççağ, A., Mercan, S., Şerbetçioğlu, Y., Bozbora, A., Özarmağan, S., Budak, D., Parenteral Beslenmede Kateter Komplikasyonları. Ulusal Cerrahi Dergisi, 8: 207-212,1992.
20. Dunphy, J.E., Preoperative preparation of the colon and other factors anastomotic healing, Cancer, 28: 181-82 ,1971.
21. Duraker, N., Bender, Ö., Memişoğlu, K., Yalçiner, A., Intraoperative Bowel Irrigation Improves Anastomotic Collagen Metabolism in the Left-sided Colonic Obstruction but not Covering Colostomy. Int. J. Colorectal Dis.,13: 232-234, 1998.
22. Efron, D.T., Most, D., Shi, H.P., Tantry, U.S., Barbul,A., Modulation of Growth Factor and Cytokine Expression by Nitric Oxide During Rat Colon Anastomotic Healing. J. Gastrointest. Surg., 7:393-399, 2003.
23. Egger, B., Tolmos, J., Procaccino, F., Sarosi, I., Büchler, M.W., Stamos, M., Eysselein V.E.: Keratinocyte Growth Factor Promotes Healing of Left-Sided Colon Anastomoses. Am. J. Surg., 176:18-24, 1998.
24. El-Malt, M., Ceelen, W., Broecke, C.V.D., Cuvelier, C., Belle, C.V., Neve, W.D., Hemptinne, B., Pattyn, P., Healing of Experimental Colonic Anastomoses: Effects of Combined Preoperative High Dose Radiotherapy and Intraperitoneal 5-Fluorouracil . Int. J. Cancer., 96:297-304, 2001.
25. El-Malt, M., Ceelen, W., Meerleer, G.D., Verstraete, A., Boterberg, T., Belle S.V., Hemptinne, B.D., Neve, W.D., Pattyn, P., Influence of Preoperative Combined RadioChemotherapy on Surgical Outcome and Colonic Anastomotic Healing: Experimental Study in the Rat. Int. J. Radiat Onco., 50: 1073-1078, 2001
26. Erbil, Y., Seven, R. Bozbora, A., Bilgiç, L., Gürler, N., Öz, M., Dinççağ ,A., Radyasyon Enteritinde bakteriyel translokasyon . 1st Tip Fak Mec 59:1, 1996.

27. Erbil, Y., Çalış, A., Berber, E., Mercan, S., The Effect of Intraoperative Colonic Lavage with NG-Nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME) on Anastomotic Healing in the Presence of Left-Sided Colonic Obstruction in the Rat. Surg. Today , 30:421-425, 2000.
28. Erdem, E., Aksaz, E., Ünal, A., Lökoregional Kemoterapi. Cerrahi Tıp Bülteni, 1:50-54, 1995. .
29. Feres, O., Santos, J.C.M., Andrade, J.I., The role of Mechanical Bowel Preparation for Colonic Resection and Anastomosis: An Experimental Study. Int. J. Colorectal Dis., 16: 353-356, 2001.
30. Fox, A.D., Kripke, S.A., De Paula, J.A., Berman, J.M., Effect of Glutamine supplemented diet on methhotrexate induced enterocolitis. JPEN, 325:12, 1988.
31. Fukuchi, S.G., Seeburger, J.L., Parquet, G., Rolandelli, R.H., Influence of 5-Fluorouracil on Colonic Healing and Expression of Transforming Growth Factor-Beta 1. J. Surg. Res., 84:121-126,1999. .
32. Furst, M.B., Stromberg, B.V., Blatchford, G.J., Christensen, M.A., Thorson, A.G.: Colonic Anastomoses Bursting Strength After Corticosteroid Treatment. Dis. Colon Rectum, 37:12-15, 1994.
33. Garcia-Olmo, D., Paya, J., Lucas, F.J., Garcia-Olmo, C., The Effects of the Pharmacological Manipulation of Postoperative Intestinal Motility on Colonic Anastomoses (An Experimental Study in a Rat Model). Int. J. Colorectal Dis., 12: 73-77, 1997.
34. Giray, S.: Preoperatif Radyoterapi Uygulanmış Sıçanlarda Kolon Anastomozuna Hiperbarik Oksijen ve Pentoksifilinin Etkileri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi 1998.
35. Grant, J. Use of L-glutamine in total parenteral nutrition. J Surg Res 44:506-513, 1988.

36. Gregory, L.B., Lillion, B.N., Joseph, G.A.B., Cromer, J.M., Yancey, L.J., Urstsinger, L.H., Gregory, S.S., Maurice, J.J., John, B.L. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor N Engl J Med , 321:776-79, 1989.
37. Griffiths, RD., Jones, C., Palmer, TEA. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine supplemented parenteral nutrition. Nutr. 13:295-302, 1997.
38. Griffiths, RD., Specialized nutrition support in critically ill patients. Curr Opin Crit Care ,9:249-259, 2003.
39. Grim, P.S., Gottlieb, L.J., Boddie, A., Batson, E., Hyperbaric Oxygen Therapy. JAMA, 263-2216-2220, 1990.
40. Grimble, G.K., Payne-James, J.J., Ress R.G.P., Silk D.P.A., Nutrition Support Theory and Practice. London: A Med. Trib. U.K. Ltd. Publication, 1989. .
41. Guimaraes, F.A.G., Taha, M.O., Simoes, M.J., Fagundes, D.J., Ischemia-Reperfusion of the Small Intestine and Hyperbaric Oxygen Treatment: A Morphologic Study in Rats. Transplantation Proceedings, 34: 977-979, 2002.
42. Gürleyik, E., KlinikNutrisyonda uygulama yöntemleri: Klinik Gelişim, 9: 4145-4151, 1996.
43. Hamzaoğlu, I., Karahasanoğlu, T., Aydın, S., Şahin D.A., Çarkman, S., Sarıyar, M., Alemdaroğlu, K., The Effects of Hyperbaric Oxygen on Normal and Ischemic Colon Anastomoses. Am. J. Surg. 176:458-461, 1998.
44. Hendriks, T., Mastboom, W.J.B., Healing of Experimental Intestinal Anastomosis (Parameters of Repair). Dis. Colon Rectum., 33:891-901, 1990.
45. Hermann, J.B., Woodward, S.C., Pulaski, E.J., Healing of colonic anastomoses in the rat. Surg Gyn Obst, 23:269-75, 1964.

46. Hesp, F.L., Hendriks, T., Lubbers, E.J.C., Deboer, H.H.M., Wound Healing in the Intestinal Wall (A Comprasion Between Experimental Heal and Colonic Anastomoses). Dis. Colon Rectum, 27:99-104, 1984.
47. Hobsley, M., Imms, FJ., Physiology in Surgical Patients London: Edward Arnold, 1992.
48. Hong, R.W., Rounds, D.J., Helton W.S., Robinson, M.K., Wilmore, D.W., Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. Ann Surg ,21: 114-19, 1992.
49. Hwang, T., O'Dwyer, S., Smith, R., Preservation of small bowel mucosa using gluamin enriched parenteral nutrition Surg Forum,37:56-5874. 1986
50. Ishimura, K., Tsubouchi, T., Okana, K., Maeba, T., Maeta, H., Wound Healing of Intestinal Anastomosis, after Digestive Surgery under Septic Conditions: Participation of Local Interleukin-6 Expression. World J. Surg., 22: 1069-1076, 1998.
51. Jain, K.K., Indications, Contraindications and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Textbook of Hyperbaric Medicine, Chapt. 8, 2nd Revised Edition.Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 99-107, 1996.
52. Jain, K.K., Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Textbook of Hyperbaric Medicine, Chapt. 2, 2nd Revised Edition.Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 11-25, 1996.
53. Jain, K.K., The History of Hyperbaric Medicine. In: Textbook of Hyperbaric Medicine, Chapt. 1, 2nd Revised Edition.Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 3-9, 1996.

54. Jain, K.K., Hyperbaric Oxygen Therapy in Gastroenterology. In: Textbook of Hyperbaric Medicine, Chapt. 22, 2nd Revised Edition. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 353-363, 1996.
55. Junqueira, C.L., Carneiro, J., Kelley, R.O., Temel Histoloji, 7.baskı, İstanbul, Barış Kitabevi, 336-370, 1993.
56. Kanellos, I., Mantzoros, I., Demetriades, H., Kalfadis, S., Sakkas, L., Kelpis, T., Betsis, D., Sutureless Colonic Anastomosis in the Rat: A Randomized Controlled Study. Tech. Coloproctol., 6: 143-146, 2002.
57. Kanellos, I., Odisseos, C., Zaraboukas, T., Kavouni, A., Galovatsea, K., Dadoukis, I., Colonic Healing After Early Intraperitoneal Administration of 5-Fluorouracil and Interferon in Rats. Int. J. Colorectal Dis., 12:45-48, 40, 1997.
58. Khoury, G.A., Waxman, B.P. Large Bowel Anastomoses. I., The Healing Process and Sutured Anastomoses (A Review). Br. J. Surg., 70: 61-63, 1983.
59. Kinney, J.M., Clinical biochemistry: Implications for nutritional support. JPEN 14(5): 148-156, 1990.
60. Kiyama, T., Efron, D.T., Tantry, U., Barbul, A., Effect of Nutritional Route on Colonic Anastomotic Healing in the Rat. J. Gastrointest. Surg., 3:441-446, 1999.
61. Kiyama, T., Onda, M., Tokunaga, A., Efron, D.T., Barbul, A., Effect of Matrix Metalloproteinase Inhibition on Colonic Anastomotic Healing in Rats. J. Gastrointest. Surg., 5:303-311, 2001.
62. Klimberg, V.S., Souba, W.W., Salloum, R.M., Holley, D.T., Hautanaki, R.D., Dolson, D.J., Intestinal glutamine metabolism after massive small bowel resection. Am J Surg ,159:27-32, 1990.
63. Knighton, D.R., Halliday, B., Hunt, T.K., Oxygen as an Antibiotic (The Effect of Inspired Oxygen on Infection. Arch. Surg., 119:199-204, 1984.

64. Koloğlu, M., Sayek, I., Koloğlu, L.B., Eng, C., Onat, D., Effect of Persistently Elevated Intraabdominal Pressure on Healing of Colonic Anastomoses. *Am. J. Surg.*, 178: 293-297, 1999. .
65. Koruda, M.J., Rolandelli, R.H., Experimental Studies on the Healing of Colonic Anastomoses. *J. Surg. Research.*, 48: 504-515, 1990.
66. Kuzu, M.A., Köksoy, C., Kale, I.T., Tanık, A., Terzi, C., Elhan, A.H., Reperfusion Injury Delays Healing of Intestinal Anastomosis in a Rat. *Am. J. Surg.*, 176: 348-351, 1998.
67. Kuzu, M.A., Kuzu, J., Köksoy, C., Akyol, F.H., Uzal, B., Kale, I.T., Orhan, D., Terzi, C., Histological Evaluation of Colonic Anastomotic Healing in the Rat Following Preoperative 5-Fluorouracil, Fractionated Irradiation and Combined Treatment. *Int. J. Colorectal Dis.*, 13: 235-240, 1998.
68. Kuzu, M.A., Tanık, A., Kale, I.T., Aşlar, A.K., Köksoy, C., Terzi, C., Effect of Ischemia/Reperfusion as a Systemic Phenomenon on Anastomotic Healing in the Left Colon. *World J. Surg.*, 24: 990-994, 2000.
69. Lacey, J.M., Wilmore, D.W., Is glutamine conditionally essential aminoacid? *Nutr Rev* 297-309, 1990.
70. Manson, P., Zhang, X.W., Jeppson, B., Thorlacius, H., Anastomotic Healing in the Rat Colon: Comparison Between a Radiological Method, Breaking Strength and Burstsing Pressure. *Int. J. Colorectal Dis.*, 17: 420-425, 2002.
71. Martens, M.F., Huyben, C.M., Hendriks, T., Collagen Synthesis in Fibroblasts from Human Colon: Regulatory Aspects and Differences with Skin Fibroblasts. *Gut (England)*., 33,(12): 1664-1670, 1992.
72. Marx, J.A., Basic Mechanism of HBO Therapy. In: *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*, 5th Edition. St Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto. 2699-2701, 2002.

73. McCauley R, Platell C, McCulloch R., Effects of glutamine infusion on colonic anastomotic strength in the rat. JPEN,15 437-9, 1991.
74. Miller, A.L., Therapeutic Considerations of L-Glutamine : A Review of the Literature Altren. Med. Rev ,4:239-248, 1999.
75. Morgenstern, L., Yamakawa, T., Shoshan, B.M., Lippman, H. , Anastomotic leakage after low colonic anastomoses. Am J Surg, 123:104-9.,1972.
76. Morin, C.L., Ling, V., Van Caillie, M., Role of oral intake on intestinal adaptation after small bowel rezection in growing rats; Pediatr Res, 12 ;268-271, 1978.
77. Nakada, T., Kubota, Y., Sasagawa, I., Suziki, H., Yamaguchi, T., Ishigooka, M., Kakizaki, H., Therapeutic Experience of Hyperbaric Oxygenation in Radiation Colitis (Report of a Case). Dis Colon Rectum, 36: 962-965, 1993.
78. Nayci, A., Çömelekoğlu, Ü., Polat, A., Polat, G., Renda, N., Avlan, D., Taşkınlat, H., Aksöyek, S., Dexamethasone Impairs the Healing of Colonic Anastomoses: A Possible Role for Nitric Oxide (Nitric Oxide in Steroid Impaired Anastomotic Healing). Ankara Cerrahi Dergisi, 2: 40-47, 2003.
79. Nayci, A., Polat, A., Çömelekoğlu, U., Polat, G., Renda, N., Avlan, D., Bağdatoğlu, O., Aksoyek, S., The Role of Nitric Oxide on the Healing of Colonic Anastomoses in the Presence of Intraabdominal Sepsis: An Experimental Study in Rats. Ankara Cerrahi Dergisi, 2:8-14, 2003.
80. Ogle, C.K., Oglu, J.D., Mao, J-X., Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils. JPEN 18. 128-33, 1994.
81. O'Riordian, M.G., Fearon, K.C.H., Ross, J.A. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. Ann Surg, 220: 212-21, 1994.

82. Öztürk, E., Normal ve İskemik Kolon Anastomozu Üzerine Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkileri.GATA Askeri Tıp fakültesi Uzmanlık Tezi 2003
83. Pahlman, L. , Initial Report from Swedish Multicentre Study Examining the Role of Preoperative Irradiation in the Treatment of patients with Resectable Rectal Carcinoma. Br. J. Surg., 80:1333-1336, 1993.
84. Patel, MJ, Wypij, DM, Rose, DA, et al. Secretion of cyclic GMP by cultured epithelial and fibroblast cell lines in response to nitric oxide. J Pharmacol Exp Ther, 273:16–25, 1995.
85. Petersen, S., Freitag, M., Hellmich, G., Ludwig, K. , Anastomotic Leakage: Impact on Local Recurrence and Survival in Surgery of Colorectal Cancer. Int. J. Colorectal Dis.,13:160-163, 1998.
86. Potsic, B., Holliday, N., Lewis, P., Samuelson, D., De Marco, V., Neo, J., Glutamine supplementation and deprivation: effect on artificially reared rat small intestinal morphology; Pediatr Res, 52(3); 430-6, Sep 2002.
87. Reddy, G.K., Enwemeka, C.S.,A Simplified Method for the Analysis of Hydroxyproline in Biological Tissues.Clin. Biochem.,29:225-229, 1996.
88. Rousseldt, L.M., Slottery, J.R., Immediate complications of surgery of the large intestine. Surg Clin North Am, 44:397-99,1964.
89. Seifert, W.F., Verhofstad, A.A.J., Wobbles, T., Lange, W., Rijken, P.F.J.W., Kogel, A.J.V.D., Hendriks, T., Quantitation of Angiogenesis in Healing Anastomoses of the Rat Colon. Experimental and Molecular Pathology, 64: 31-40, 1997.
90. Shandall, A., Lowndes, R., Young, H. L., Colonic Anastomotic Healing and Oxygen Tension. Br. J. Surg., 72: 606-609, 1985.
91. Smith, R.J., Glutamine metabolism and its physiologic importance. JPEN ,14: 405-445, 1990.

92. Souba, W.W, Herskowitz, K., Austgen, TR., Chen, MK., Salloum, RM. , Glutamine nutrition: theoretical considerations and therapeutic impact. JPEN 14: 2375-435 1, 1990.
93. Souba, W.W., Herskowitz, K., Klimberg, V.S., The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism. Ann Surg, 211:543-551, 1990.
94. Souba, W.W., Smith, R., Wilmore, D., Glutamine metabolism by the intestinal tract. JPEN,9:608-619, 1985.
95. Standen, J., Bihari, D., Immunonutrition: an update. Curr Opin Crit Care, 3:149-57, 2000.
96. Steed, D.L., Wound Healing Trajectories. Surg. Clin. Nort-Am.,83, 547-555, 2003.
97. Şahin, M., Cerrahi metabolizma ve beslenme, Akgül H. ed. Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi, Türkiye Klinikleri, 158-94, 1995.
98. Tannuri, U., Carrazza, F.R., Iriya, K., The effects of glutamine-supplemented diet on the intestinal mucosa of the malnourished growing rat; Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 55(3): 87-92, May- Jun, 2000.
99. Thornton, F.J., Barbul, A., Healing in the Gastrointestinal Tract. Surg. Clin. Noth-Am. 77: 549-573, 1997. .
100. Thornton, F.J., Barbul, A., Healing in the Gastrointestinal Tract. Surg. Clin. Noth-Am. 77:549-573, 1997.
101. Tietz. Klinik Kimyada Temel İlkeler 5. Baskı 2005
102. Tireli, G.A., Salman, T., Özbey, H., Abbasoğlu, L., Toker, G., Çelik, A., The Effect of Pentoxifylline on Intestinal Anastomotic Healing After Ischemia. Pediatr. Surg. Int., 19: 88-90, 2003. .

103. Tireli, G.A., Salman, T., Özbey, H., Abbasoğlu, L., Toker, G., Çelik, A., The Effect of Pentoxifylline on Intestinal Anastomotic Healing After Ischemia. *Pediatr. Surg. Int.*, 19:88-90, 2003.
104. Topal, T., Eksojen Olarak Salınan veya Eksojen Olarak Verilen Melatoninin Antioksidan Etkinliği ve Hiperbarik Oksijen Uygulaması İle Etkileşimi. GATA Fizyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2002.
105. Topçu, Ö., Karadayı, K., Ulukent, S., Erkek, B., Alaçayır, I., Enteral and Intraluminal Short-Chain Fatty Acids Improves Ischemic Left Colonic Anastomotic Healing in the Rat. *Int. J. Colorectal Dis.*, 17: 171-176, 2002.
106. Townsend, C.M., Wound Healing. In: Sabiston Textbook of Surgery, Section I, Chapter 7, 16th Edition. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto, 131-141, 2001.
107. van der, Hulst., van Kreel, B.K., von Meyenfeldt, M.F., Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet*, 341: 1363-5, 1993.
108. Wallace, C., Keast, D., Glutamine and macrophage function. *Metabolism*, 41: 1016-20, 1992.
109. Williams, N.S., Large Bowel Obstruction Surgery of the anus, rectum and colon . Ed: Keighley M.R.B.; W.B. Saunders Company Ltd. London, 1823, 1993.
110. Wilmore, D.W., The effect of glutamine supplementantation in patients following elective surgery and accidental injury, *J Nutr*, 131: 2543-9, 2001.
111. Windmueller, H.G., Spaeth, A.E., Identification of ketonebodies and glutamine as the major respiratory fuels in vivo for the post absorptive rat small intestine . *J Biol Chem*, 53 :69-76, 1978.
112. Witte, M.B., Barbul, A., General Principles of Wound Healing. *Surg. Clin. Nort-Am.*, 77:509-528, 79, 1997.

113. Witte, MB., Thornton, FJ., Efron, DT., et al., Enhancement of fibroblast collagen synthesis by nitric oxide. *Nitric Oxide: Biol Chem*, 4:572–82, 2000.
114. Wyncoll, D., Beale, R., Immunologically enhanced enteral nutrition: current status. *Curr Opin Crit Care*, 7:128-32, 2001.
115. Yagci, G., Ozturk, E., Ozgurtas, T., Gorgulu, S., Kutlu, O C., Topal, T., Cetiner, S., Tufan, T., Preoperative and postoperative administration of hyperbaric oxygen improves biochemical and mechanical parameters on ischemic and normal colonic anastomoses. *J Invest Surg*, 19(4):237-44, Jul-Aug, 2006
116. Yamada, T., Taguchi, T., Hirata, Y., Toyohara, T., Hirose, R., Suita, S., Yagi, H., The Effect of Hyperbaric Oxygenation on Ischemia-Reperfusion Injury of the Small Intestine. *Transplantation Proceedings*, 26:1506-1507, 1994.
117. Yeşilkaya, Y., Soyhan, N., Bengisu, N., Şen, M., Arıtaş, Y., The Effects of Different Suture Techniques on Collagen Metabolism in Experimental Distal Colonic Anastomoses. *Br. J. Surg.*, 72: 987-989, 1985.
118. Yıldız, R., Preoperatif Kemoradyoterapiyi Takiben Yapılan Kolon Anastomozu Üzerine Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkileri. *GATA Askeri Tıp fakültesi Uzmanlık Tezi*, 2004.
119. Zabel, D.D., Hunt, T.K., Mueller, R.V., Goodson, W.H., Wound Healing , Current Surgical Diagnosis and Treatment 11th edition Ed: Way L.W., Doherty G.M Lange Medical Books Mc Graw-Hill, 86-99, 2003.
120. Zar, H.J., *Biostatistical Analysis*. 3rd Edition, New Jersey, p 325-329, 1996.
121. Zaloga, GP., Bortenschlager, L., Black, KW., Prielipp, R., Immediate postoperative enteral feeding decreases weight loss and improves wound healing after abdominal surgery in rats. *Crit Care Med*, 20 115-8, 1992.