



T. C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL OLARAK GERÇEKLEŞTİRİLEN

BRİD ÜZERİNE L KARNİTİNİN ETKİSİ

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Refet MURTEZANİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şükrü TAŞ

ÇANAKKALE

2023

T. C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL OLARAK GERÇEKLEŞTİRİLEN
BRİD ÜZERİNE L KARNİTİNİN ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Refet MURTEZANİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şükrü TAŞ

ÇANAKKALE
2023

Tez çalışması 4125 proje numarası ile Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.



Bu tez Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun 17/09/2020 tarih ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi 2018 “Tez yazım kılavuzu”na göre hazırlanmıştı.

TEŞEKKÜR

Zaman çok çabuk geçiyor. Zorluklarla dolu bu beş yıllık uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Bu yıllarda çok fazla yorgunluk, fedakarlık ve uykusuz geceler yaşadık, güldük, hüznünlendik aynı zamanda mutlu ve güzel anılarımız oldu. Tüm bu anılar sonsuza dek kalbimde mühürlü kalacak!

İhtisas süresi boyunca tecrübe ve yeteneklerinden faydalandığım, eğitim ve öğretim gördüğüm ÇOMÜ Genel Cerrahi kliniğinde başta çok sevdiğim Dekan Hocamız Prof. Dr. Muammer KARAAYVAZ olmak üzere diğer tüm hocalarıma Prof.Dr.Mehmet Yılmaz AKGÜN, Prof.Dr.Faruk Önder AYTEKİN, Doç.Dr.Kenan ÇETİN ve Dr.Öğr.Üyesi Oruç Numan GÖKÇE'ye yürekten teşekkür ederim!

Bu zorlu süreçte beş yıl boyunca bana öğrettiği herşey için, her konuda verdiği destek ve ilham için, Tez'im konusunda bana desteklerini sunduğu için Doç.Dr.Şükrü TAŞ Hocama ayrıca yürekten teşekkür ederim!

Tez'in hazırlanmasında bana yardımcı olan Histoloji hocaları Prof.Dr.Aysel GÜVEN BAĞLA ve Dr.Öğr.Üyesi Meltem İÇKİN GÜVEN ve ÇOMÜDAM çalışanları, Vet.Hek. Sait ELMAS ve Ufuk DEMİR'e çok teşekkür ederim!

İhtisas süresince beraber çalıştığımız, yaşadığımız her zorluğun üstesinden birlikte geldiğimiz, ailem gibi olan arkadaşım Dr. Efe KARAYİĞEN başta olmak üzere Genel Cerrahi kliniğinde beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ediyorum!

Her zaman ve her konuda bana destek olan, sevgisini ve anlayışını esirgemeyen, başarmam için beni daima teşvik eden eşim Sevil Ö. MURTEZANİ'ye ve bu yıllar boyunca sonsuz anlayışlı olan, küçük kalbiyle benden sonsuz sevgisini esirgemeyen canım oğlum Demirhan MURTEZANİ'ye sonsuz teşekkür ediyorum.

Çanakkale 08.05.2023

ÖZET

Giriş: Karın ameliyatlarından sonra gelişen yapışıklıklar, hem hasta hem de hekim açısından önemli bir sorun oluşturur. Batın içerisinde gelişen bu yapışıklıklar, hasta konforunu bozan bulantı ve karın ağrısı gibi bulgulara neden olabileceği gibi, ameliyat gerektiren daha ciddi tıkanıklıklara neden olarak yüksek maliyet, iş gücü kaybı, morbidite ve mortaliteye de neden olmaktadır.

Bu çalışmada, karın içinde meydana gelen postoperatif yapışıklıkların giderilmesinde etkili bir yöntemin araştırılması planlandı. Batın içinde oluşan adezyonların morbidite ve mortaliteyi artırıcı etkisinin azaltılması, relaparotomilerin önüne geçilmesi ve bunun intraoperatif uygulanabilecek bir yöntem ile sağlanabilmesi ön görüldü.

L-Karnitin'in mevcut antiinflamatuvar ve antioksidan özelliğinden faydalanılarak, meydana gelen yapışıklıkları azaltmaya yardımcı olabileceği düşünüldü.

Amaç: Bu çalışmada antiinflamatuvar, antioksidan ve yapılan deneysel araştırmalarda yara iyileşmesine olumlu etki göstermiş olan L-Karnitin'in ratlarda deneysel olarak gerçekleştirilen adezyon üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada 30 adet dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Sham, serum fizyolojik ve L-Karnitin grupları oluşturuldu. Anestezi sonrası Sham grubuna batın insizyonu yapıldı, çekum antimezenterik serozasına bistüri ile abrazyon ve serozal peteşi uygulandı, ek işlem yapılmadan batın kapatıldı. Serum Fizyolojik grubunda cerrahi işlem sonrası batın 2 ml serum fizyolojik NaCl %0.9 ile yıkandı ve batın kapatıldı. L-Karnitin grubunda cerrahi işlem sonrası 100 mg/kg L-Karnitin periton içine tatbik edildi ve batın kapatıldı. Postoperatif 14.gün ratlara doğal beslenme ve barınma koşullarına uygun

olarak bakıldı. 14.gün sakrifiye edilen ratlardan elde olunan doku örnekleri hem makroskopik hem de mikroskopik olarak incelendi.

Bulgular: Makroskopik ve mikroskopik incelemede, Nair Skorlama sistemine göre skorlama yapıldı. İstatiksel değerlendirmelerde veriler SPSS versiyon 17.0 paket programından yararlanıldı ve istatik verileri non-parametrik testlerden Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Sonuç: Makroskobik değerlendirildiğinde (Nair skorlamasına göre) gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Histopatolojik olarak çıkarılan dokular inflamasyon, vaskularizasyon ve mezotelyal proliferasyon parametreleri açısından değerlendirildi. Tüm gruplar arasında karşılaştırdığımızda her 3 parametredede anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p>0,05$). Sadece Histolojik açıdan Fibrozis oluşumuna göre karşılaştırıldığında Abrazyon grubu ve Serum Fizyolojik grubu L-Karnitin grubunun arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Anahtar kelimeler: Karın içi yapışıklık, L-Karnitin

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Introduction: Intra-abdominal adhesions that develop after abdominal surgeries are an important problem for both the patient and the physician. These adhesions that develop in the abdomen can cause symptoms such as abdominal pain and nausea that impair patient comfort, as well as cause more serious obstructions that require surgery, resulting in high costs, loss of work force, morbidity and mortality.

It was planned to search for effective medication in the removal of postoperative adhesions in the abdomen. It was envisaged to reduce the morbidity and mortality-increasing effect of intra-abdominal adhesion, to prevent relaparotomy, and to provide this with an intraoperative medication.

It was thought that L-Carnitine may help reduce adhesions that may occur in the abdomen with its anti-inflammatory and anti-oxidant properties.

Objectives: In this study, it was aimed to investigate the effect of L-Carnitine, which has an anti-inflammatory, anti-oxidant and positive effect on wound healing in experimental studies, on the experimentally performed brid in rats.

Method: 30 female wistar albino rats were used in the study. Sham, SF and L-Carnitine groups were formed. After anesthesia, an abdominal incision was made in the Sham group, serosalpetechiae and abrasion were performed

on the antimesenteric serosa of the cecum with a scalpel, the abdomen was closed without any additional procedure. After the surgical procedure in the SF group, the abdomen was washed with 2 ml of saline NaCl 0.9% and the abdomen was closed. In the L-Carnitine group, 100 mg/kg L-Carnitine was administered intraperitoneally instead of physiological saline, and the abdomen was closed. The rats were cared for 14 days postoperatively, in accordance with natural feeding and housing conditions. Tissue samples obtained from rats sacrificed on the 14th day were examined both macroscopically and microscopically.

Results: Scoring was done according to the Nair scoring system in macroscopic and microscopic examination. In statistical evaluations, the SPSS version 17.0 package program was used, and statistical data were compared using the Kruskal Wallis test, one of the non-parametric tests.

Conclusion: When evaluated macroscopically (according to Nair scoring), no significant difference was found between the groups. Histopathologically removed tissues were evaluated in terms of inflammation, vascularization and mesothelial proliferation parameters. When we compared between all groups, no significant differences were found in all 3 parameters ($p > 0.05$). When compared according to the formation of Fibrosis only in terms of histology, the statistical difference between the Abrasion group and the Serum Physiological group and the L-Carnitine group was found to be significant ($p < 0.05$).

Keywords: Intra-abdominal adhesion, L Carnitine.

İçindekiler

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	vi
İçindekiler.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER	ix
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. YAPIŞIKLIKLAR.....	3
2.1.1. Yapışıklık gelişiminin patofizyolojisi (Şekil 1).....	5
2.1.2. Periton anatomisi.....	7
2.1.3.1. Periton histolojisi	10
2.1.3.2. Periton fizyolojisi	10
2.1.4. Karın içi yapışıklıkların etyolojisi:	12
2.1.6. Adezyonları önlemek için kullanılan yöntemler:.....	14
2.2. L-KARNİTİN.....	17
2.2.1. L-Karnitin'in antioksidan etkisi	20
2.2.2. L-Karnitin'in antiinflamatuvar etkisi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR.....	26
4.1. Makroskopik adezyon değerlendirmesi.....	26
5. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI.....	30
5.1. Histolojik yöntemler:	30
5.2. Mikroskopik adezyon değerlendirmesi	33
6. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME.....	36
7. TARTIŞMA.....	40
8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
9. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR VE SİMGELER

ATP	Adenozintrifosfat
CAT	Karnitin asetiltransferaz
IL-1	Interlökin-1
IL-6	Interlökin-6
KoQ10	Ko enzim Q 10
PAA	Plazminojen Aktivatör Aktivitesi
PGE2	Prostaglandin E2
PPARs	Peroksizom Proliferatör Aktif Reseptör
SF	Serum Fizyolojik
TGF-β	Transforme Edici Büyüme Faktörü- β
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
tPA	Doku plazminojen aktivatör

TABLolar

Tablo 1: Nair skalasına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması	26
Tablo 2: Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skorlaması	26
Tablo 3: Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması	26
Tablo 4: Grupların makroskopik skorlanması	27
Tablo 5: Mikroskopik Değerlendirme Skalası	31
Tablo 6: Grupların mikroskopik skorlanması	32

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil 1: Peritoneal adezyon oluşum mekanizması	7
Şekil 2: L-Karnitin molekülünün kimyasal yapısı	18

Resim 1: Abdominal kavitenin ve peritonun transvers kesitte görünümü (Sobotta atlasından alınmıştır)9

Resim 2: Orta hatta laparotomi23

Resim 3: Çekuma bistüri ile abrazyon oluşturulması24

Resim 4: Grade 1 adezyonError! Bookmark not defined.

Resim 5: Grade 2 adezyonError! Bookmark not defined.

Resim 6: Grade 3 adezyonError! Bookmark not defined.

Resim 7: Grade 4 adezyonError! Bookmark not defined.

Resim 8: Fibrozis. K1, A1, S1, L1 scale bar 200µm; K2, A2, S2, L2 scale bar 50µm üstteki fotoğrafların insetleri. Kollajen lifler (ok işaretleri).33

Resim 9: Vaskülarizasyon. K1, A1, S1, L1 scale bar 200µm; K2, A2, S2, L2 scale bar 50µm üstteki fotoğrafların insetleri. Kapillerler (ok işaretleri).33

Resim 10: Mezotel proliferasyonu. K1, A1, S1, L1 scale bar 200µm; K2, A2, S2, L2 scale bar 50µm üstteki fotoğrafların insetleri. Mezotel hücreleri (ok işaretleri).34

Resim 11: Hemoraji. K1, A1, S1, L1 scale bar 200µm; K2, A2, S2, L2 scale bar 50µm üstteki fotoğrafların insetleri. Hemoraji alanları (ok işaretleri).34

Resim 12: İnflamasyon. K1, A1, S1, L1 scale bar 200µm; K2, A2, S2, L2 scale bar 50µm üstteki fotoğrafların insetleri.35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Batın ameliyatlardan sonra gelişen adezyonlar intestinal tıkanıklıklara sebep olabilir ve bu durum hem hasta hem de cerrahlar için önemli bir problem oluşturmaktadır. Bu yapışıklıklar; ameliyat süresini arttırması ve batında organların yaralanma riskini arttırması nedeni ile önemli bir sorundur. Barsak obstrüksiyonların en önemli nedeni daha önce geçirilmiş ameliyata bağlı gelişen adezyonlar tespit edilmiştir (1).

Yapılan araştırmalarda; karın ameliyatlarından sonra adezyonlara bağlı barsak tıkanıklığı oranı %32 civarında bildirilmiştir (2). Jinekolojik hastalarda geçirilmiş ameliyata bağlı oluşan pelvik yapışıklıklar, intestinal tıkanıklık, karın ağrısı ve infertilite gibi ciddi sorunlara neden olabilir. Pelvik adezyonlar, pelvik inflamatuvar hastalık, geçirilmiş pelvik cerrahi, yabancı cisimler ve pelvik apseli geçirilmiş apandisit kaynaklanır. Pelvik organların peritoneal yüzeylerine yapışıklıklar gelişir (3).

Batın içinde enfeksiyonlara bağlı peritonda oluşan iskemik alanın fibrinolitik aktivitenin azalması nedeniyle karın içi yapışıklıkların oluşmasına sebep olabileceği tespit edilmiştir.

Yapılan postmortem bir çalışmada; daha önce bir kez karın içi operasyon geçirmiş olguların %67 sinde, birden fazla operasyon geçirilmiş olguların ise %93 ünde adezyona rastlanıldığı bildirilmiştir (4).

Adezyonlar barsak tıkanıklıkları, infertilite, kronik ağrı, dispareni, ektopik gebelik gibi komplikasyonlarla beraber reoperasyonlarda ameliyat süresinde ve kanama miktarında artma ile komşu organ yaralanmaları gibi yan etkilere de sahiptir.

Ameliyata bağlı gelişen karın içi yapışıklıkları önlemek için birçok deney ve çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda; postoperatif karın içi yapışıklıkların önlenmesi amacıyla ameliyat sırasında dokulara daha titiz

davranmalı, uygun cerrahi teknik ve mümkünse minimal invaziv cerrahi uygulanmalı, barsakların kurummasını önlemek için ıslak batın kompres kullanmalı, oluşan periton defektlere mümkünse az sütür kullanmalı ve tüm bu önlemler karın içi yapışıklıkların gelişmemesi için etkili olabileceği tespit edilmiştir (5).

Bu önlemlerin dışında karın içi yapışıklıkların önlemede bugüne kadar birçok farmakolojik madde ve fiziksel bariyerler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır ve çoğunda da anlamlı pozitif sonuçlar alınmıştır. Fakat hiçbir maddenin adezyonu önlemede tam etkili olduğunu ispatlanamamıştır.

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların gelişimini azaltmak için kortikosteroidler (6), non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (7), kalsiyum kanal blokerleri (8), antibiyotikler (9), fibrinolitik ajanlar(streptokinaz ve ürokinaz) (10), vitaminler, antioksidanlar ve çeşitli ilaçlar denenmiştir. Fakat bunların yapışıklıklar üzerindeki etkinliği tam olarak kanıtlamadığından klinik olarak yaygın kullanılmamaktadırlar.

Bu çalışmanın amacı ratlarda deneysel olarak gerçekleştirilen brid üzerine, antioksidan ve antiinflamatuvar olduğu bilinen L-Karnitinin etkisini araştırmaktır.

Şimdiye kadar bu amaçla hiç kullanılmamış olan L-Karnitinin adezyonların gelişimi üzerine olan etkisini incelemeyi planladık. Çalışmamızın temel amacı karın içi yapışıklıkların önlenmesi veya en azından azaltabilmesiydi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YAPIŞIKLIKLAR

Karın içi organlar ve diğer dokular arasında gelişen fibröz bantlara yapışıklık (adezyon, brid) denir. Karın içi yapışıklık oluşumun en önemli nedeni olarak cerrahi girişimden sonra oluşan peritoneal travmalar suçlanmaktadır (11). Adezyonların sebepleri arasında geçirilmiş bir karın içi enfeksiyonu da olabilir. Fakat günümüzde antibiyotik profilaksisinin yapışıklık oluşumunda kısmi bir azalma sağladığı öne sürülmektedir.

Karın içi yapışıklıkları birçok patolojiye sebep olabilir ve onlardan en önemlisi intestinal tıkanıklıklardır. Barsak tıkanıklığının dışında karın içi yapışıklıklar ;açıklanamayan karın ağrısına, intesinal disfonksiyona, infertiliteye ve birçok klinik problemlere sebep olabilir. Batı ülkelerinde barsak tıkanıklığının en sık sebebi arasında daha önce geçirilmiş operasyona bağlı karın içi yapışıklıkların olduğu tespit edilmiştir. Türkiyede Kebudi ve arkadaşlarının yaptığı 5 yıllık bir çalışmada; intestinal tıkanıklıkların %16 sında adezyonların neden olduğu tespit edilmiştir (12).

Adezyona bağlı barsak tıkanıklığının semptomları ileus klinik tablosu ile karşımıza çıkabilir. Bunlar; kolik tarzında karın ağrısı, bulantı, kusma, batında distansiyon, azalmış barsak sesleri, azalmış gaz-gaita çıkışıdır. Bu klinik tablonun mutlaka tedavi edilmesi gerekir. Medikal olarak; hastalara dekompresyon amaçlı nazogastrik sonda takılır, oral yoldan gıda alımı kesilir, mobilizasyon önerilir ve intravenöz sıvı ve elektrolit desteği verilir. Hastaların yaklaşık yarısı verilen bu konservatif tedavi yöntemine cevap verir. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

Adezyona bağlı daha önce geçirilmiş olan barsak tıkanması atakları, bu hastalarda acil operasyon ihtiyacını artırmaktadır. Adezyona bağlı barsak tıkanıklıklarının %30'unda strangülasyon sonucu dolaşım bozukluğu meydana

gelir. Yaşlılarda ve birden fazla ameliyat geçiren hastalarda yapışıklıklar daha sık görülür. Bir ameliyatta cerrahi tekniğinin çok iyi olması dahi tek başına adezyon oluşumunu engellemediği iyi bilinmektedir. Adezyonlar, başarısız cerrahi tedavinin ana nedenlerinden biridir, karın şikayetlerinden bağırsak tıkanıklığına kadar çok çeşitli klinik semptomlara neden olur ve tekrarlanan cerrahi zaman alıcı ve tehlikeli hale getirir (13).

Karın içi yapışıklıkların oluşumunu en çok etkileyen faktörler; geçirilmiş ameliyatlara ve ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlardır. Yapışıklık oluşumunda sebep olan bazı diğer etkenler ise; ameliyatta kullanılan yabancı cisimler (mesh gibi), eldiven pudrası, dikiş materyalleri, batın içerisinde dökülmüş safra taşları, enfeksiyonlar, travma, iskemi, intestinal içerik, veya hastanın alınan radyoterapiye bağlı nedenler sebep olabilir. Karın içi yapışıklıkların oluşumunda radyoterapinin etkili olduğu, birçok araştırmada tespit edilmiştir (14).

Karın içi adezyon oluşumunda rol oynayan birçok risk faktörü olabilir ve bunların arasında; geçirilmiş ameliyat sayısı, hastanın yaşı, hastanın genel sağlık durumu (kronik hastalıkları), cerrahi müdahalenin hangi barsak segmentine yapılmış olması, diğer karın içi organlara eşzamanlı yapılan müdahaleler risk faktörleri olarak sayılmıştır. Bu risk faktörlerinden iki veya daha fazlasının hastada bulunmasının, ameliyat sonrası komplikasyon oranını artırdığı tespit edilmiştir (15).

1919 yılında Hertzler AE ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda peritonun iyileşmesinin cildin iyileşmesinden farklı olduğu gösterilmiştir. Ciltte oluşan defektlerde iyileşme yara kenarlarından epidermisin epitelize olması ile meydana gelirken; peritonda ise mezotel yara yüzeyi boyunca yapışan epiteliyal hücre adacıklarından gelişiyor. Böylece periton defekti onarılır. Bu nedenle peritonda oluşan büyük ve geniş defektler küçük defektlerle aynı hızda ile iyileşme gösterir (16).

Peritonun iyileşme peryodu dört basamak halinde özetlenebilir:

I. Periton zedelendikten sonra PGE2 ve histamin sekresyonu ile damar geçirgenliğinin artışı meydana gelir.

II. Damarların geçirgenliğine artışı nedeniyle periton boşluğunda proteinden zengin seroanginöz bir eksuda birikmeye başlar ve kısa zaman içinde pıhtılaşır. Peritonda zedelenmiş bölgesinde bu fibrinöz yapı yapışır ve inflamatuvar hücreler zedelenme bölgesinde infiltrasyon olur.

III. İnflamatuvar hücreler fibrinöz yapının eritilerek yıkım ürünleri halinde emilmesine neden olur. Bu emilim gerçekleştirmek için plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) yüksek düzeyde olması gerekir. İnaktif plazminojeni, PAA plazmin haline çevirir. Plazmin fibrini sonuçta absorbe olacak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Fibrinolitik aktivite peritoneal zedelenmeden 3 gün sonra başlar ve 8. günde en üst seviyeye ulaşır. Fibrinin tamamıyla yıkıldığı durumlarda iyileşme olur.

IV. Peritoneal iyileşme 48 saat sonra başlar, mezotelyal hücreler 5 gün içerisinde tek tabaka ile oluşan peritoneal defekti mezotelyal hücreler ile örtülmüş olur (17).

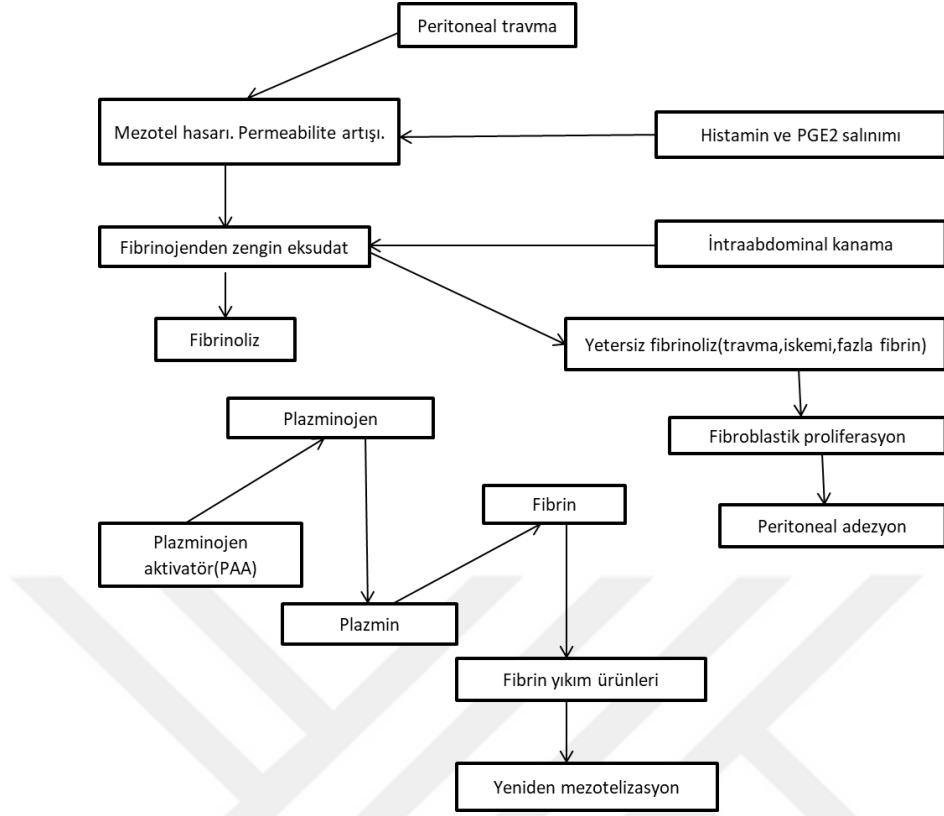
2.1.1. Yapışıklık gelişiminin patofizyolojisi (Şekil 1)

Ameliyat sonrası peritonda oluşan travma ve adezyon oluşumunun anlamak için mezotelyal hücrelerin fonksiyonunu incelemek gerekiyor. Peritonda oluşan defekt epitelizasyon şekli ve fibrin birikimi ile ciltten farklı iyileşir. Serozada oluşan defekt, hasara uğrayan mezotelyum koagülasyon mekanizmasını aktive eder. Üzerindeki defekt fibrin tabakası ile örtülür. Peritonun iyileşmesi fibrin oluşumu ve fibrin yıkımı ile olur fakat bunların arasında dengesizlik olursa sonuç olarak adezyon oluşumu meydana gelir. Fibrin yaralanan dokuya eritrosit, trombosit ve lökositlere yapışmasına sebep olur. Mezotelyal hücreler yara

bölgesine gider ve oluşan fibrin fibrinolizise uğrar. Mast hücreler tarafından salgılanan PGE2 ve Histamin damar permeabilitesini artar ve fibrin oluşmaya başlar. PAA inhibitörler artar ve fibrinolitik aktivite azalır. Sonuç olarak fibroz yapıdan yapışıklıklar ortaya çıkar (18).

Peritonu örten yüzeyel tabaka mezotelyum yapışık oluşumuna önemli rol oynar. Peritonun hızlı iyileşmesi veya yapışıklık oluşumu travmaya uğrayan peritoneal yüzeyin büyüklüğüne göre önemlidir. Cerrahi girişimden sonra hasarlanmış periton enflamasyon mekanizmasını aktive eder ve yara bölgesinde çok mediyatör salgılanır ve mezotelyal hücreler ve fibrin peritonun iyileşmesine çok önemli rol oynarlar (19,20).

Yaralanan periton 48 saat sonra iyileşmeye başlar, fibrin yıkılır ve adezyona neden olmaz. Fakat bu dengenin bozulması ile adezyonlar oluşur. Travmadan sonra peritonun üzerine fibrin birikimi olur. Oluşan fibrin tamamen yıkılmazsa fibroz adezyonların gelişimine yol açabilir.



Şekil 1:Peritoneal adezyon oluşum mekanizması

Adezyonların patofizyolojik gelişme mekanizması ile mezotel defektlerinin onarılma mekanizmasının aynı olduğunu düşünülmektedir. Yara yerinde fibrinolitik faktörlerin salınması ile fibrin yıkımı gerçekleşir. Sonra doku plazminojen aktivatör (tPA) düzeyinde azalma meydana gelir. Aynı zamanda tPA'nın etkisini ortadan kaldıran plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ) tip 1 ve tip 2 düzeylerinde artış meydana getirerek fibroblast hücrelerini aktif hale getirir bu süreç fibrosisle sonuçlanır (21).

2.1.2. Periton anatomisi

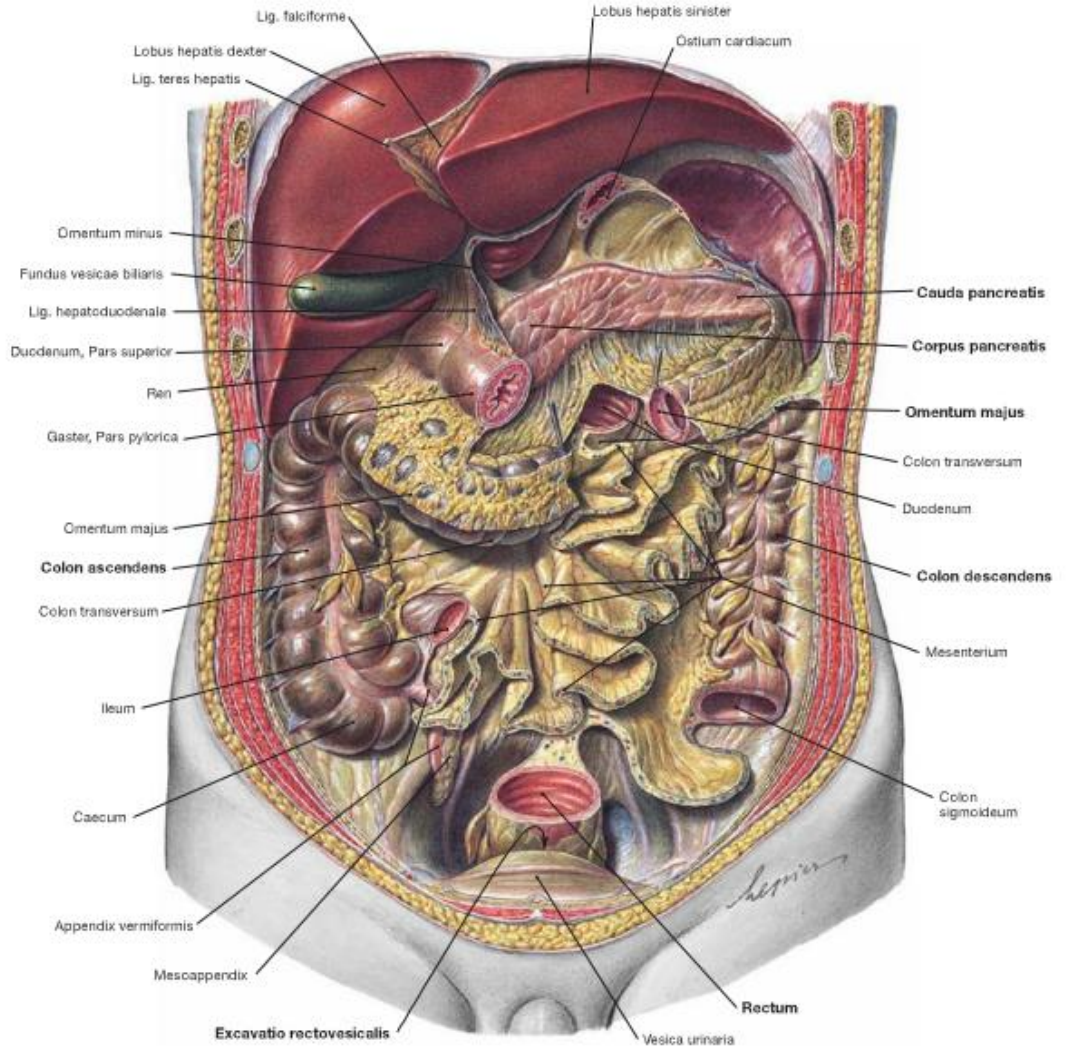
Periton yaklaşık 2 m² büyüklüğünde ve insan vücudunda en büyük seröz zarıdır. En yüzeyde mezotelyum tabakası bulunur ve onun altında kan ve lenfatik damarlarla zengindir. Periton yarı geçirgen bir membrandır ve yüksek

derecede sekresyon ve absorpsyon özeliği olduğu için sıvı maddeler verildiğinde hızlı kana geçer.

Periton (Resim1), karın boşluğunu kaplayan seröz zardır. İnce bir fibröz doku tabakası tarafından desteklenen ve embriyolojik olarak mezodermden üretilen mezotel hücrelerinden oluşur. Periton, karın organlarını desteklemeye hizmet eder ve sinirlerin, kan damarlarının ve lenfatiklerin geğişi için bir kanal görevi görür. Periton ince olmasına rağmen aralarında potansiyel boşluk bulunan 2 tabakadan oluşur. 2 katman arasındaki periton boşluk bulunur. Bu boşluk yukarda diyafragma, yanlarda lateral karın kasları, önde ön karın kasları, arkada sırt kasları ve kaburgalar ile sınırlanmıştır. Peritoneal boşlukta sürtünmeyi önleyen ve katmanların ve organların serbestçe kaymasını sağlayan yaklaşık 50 ila 100 ml seröz sıvı içerir. Dış tabaka, karın ve pelvik duvarlara bağlanan parietal peritondur. İç visseral tabaka intraperitoneal boşlukta yer alan iç organları sarar. Periton boşluğu tarafından örtülen organları ve yapılar intraperitoneal veya retroperitoneal olabilir (22).

Paryetal periton, abdominopelvik duvarın iç yüzeyini kaplar. Embriyodaki somatik mezodermden elde edilir. Karın duvarının çizdiği bölge ile aynı somatik sinir beslemesini alır; bu nedenle, parietal peritondan gelen ağrı iyi lokalize edilmiştir. Parietal periton basınca, ağrıya, laserasyona ve sıcaklığa duyarlıdır. Visseral periton, abdominal iç organların çoğunu kaplamak için invajine olur. Embriyodaki splanknik mezodermden türetilir. Visseral periton, kapsadığı iç organlarla aynı otonom sinir kaynağına sahiptir. Paryetal peritondan farklı olarak, visseral peritondan gelen ağrı zayıf bir şekilde lokalize edilir ve visseral periton sadece gerilmeye ve kimyasal tahrişe karşı hassastır. Visseral peritondan gelen ağrı, iç organları innerve eden sinir lifleri ile aynı duyusal ganglionlar ve omurilik segmentleri tarafından sağlanan deri bölgelerine (dermatomlar) atıfta bulunur. İntraperitoneal organlar, hem anterior hem de posterior olarak kaplayan visseral periton tarafından sarılır. Örnekler arasında mide, karaciğer ve dalak bulunur. Retroperitoneal organlar visseral periton ile ilişkili değildir; sadece paryetal peritonla kaplıdırlar ve bu periton sadece ön yüzeylerini kaplar. Embriyolojik gelişimlerine göre iki alt gruba ayrılabilirler:

Öncelikle retroperitoneal organlar gelişmiştir ve parietal peritonun dışında kalmaktadır. Özofagus, rektum ve böbreklerin tümü öncelikle retroperitonealdir. İkincil olarak retroperitoneal organlar başlangıçta intraperitonealdi ve mezenter tarafından askıya alındı. Embriyogenez boyunca, mezenterleri karın arka duvarı ile kaynaştıkça retroperitoneal hale geldiler. Bu nedenle erişkinlerde sadece ön yüzeyleri periton ile kaplıdır. Sekonder olarak retroperitoneal organların örnekleri, çıkan ve inen kolonu içerir (23).



Resim 1: Abdominal kavitenin ve peritonun transvers kesitte görünümü (Sobotta atlasından alınmıştır)

2.1.3. Periton histolojisi ve fizyolojisi:

2.1.3.1. Periton histolojisi

Mikroskopik incelendiğinde periton hücrelerinin sitoplazmasında granüllü endoplazmatik retikulum ve golgi aparatına sahip olduğunu görülür ve bu peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresiyon özeliğini işaret eder.

Epitel : Yunancadan kökenli "epithelos" (üzerinde örtü) anlamına gelir. Epiteli oluşturan hücrelere epitelyum hücreler denir. Epitelin hücreleri embriyonun üç germinatif tabakalardan köken alır; ektoderm, mezoderm ve endoderm.

Mezotel: Mezotel, embriyonik mezodermden üretilen epitelyal bir yapıdır. Kalp, akciğerler ve bağırsaklar dahil olmak üzere bir dizi farklı organın gelişiminde önemli bir rol oynar. Serozal mezotelyum, bağırsak duvarlarında bulunan peritonun visseral tabakasıdır. Bağırsak gelişiminin erken evrelerinde primordiyumu endoderm, splanknik mezoderm, vasküler bir pleksus ve sonunda enterik pleksusun nöronlarına ve glialarına yol açan nöral krest kaynaklı hücrelerden oluşur (24).

Bağ dokusu: Mezotelyumun altında makrofajlardan zengin bağ dokusu, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Subserozada yağ dokusu ve elastik lifler bulunduğunu saptanmıştır.

2.1.3.2. Periton fizyolojisi

Peritonun sekresyonu en önemli maddesi fosfolipidlerdir. Bu fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, sfingomielin ve fosfotidil etanolamin. Bu fosfolipidlerin fonksiyonu kayganlık oluşturma özeliğidir.

Travma ve enfeksiyon gibi stres durumlarda fosfolipidler prostoglandin ve lökotrien fosfolipaz ve benzer mekanizmalarla kolay yıkılabilirler. Ameliyat lambaları yüksek ısı ile lipid peroksidasyon yoluyla fosfolipidlerini yaktığı bilinmektedir. Bu yıkımı önlemek için ameliyat sırasında organların serozal yüzeylerin ıslak batın kompreslerle örtülmesi önerilir. Fosfolipidler dışında; albumin, kolesterol, hiyaluronik asit, globulin ve asit fosfataz salgılanır.

Periton sıvısında; lenfositler, makrofajlar, polimorf nüveli lökositler ve bol miktarda mast hücreleri bulunur ve çoğu antibakteriyel özeliğe sahiptir. Periton boşluğu normal sterildir, fakat enfeksiyon durumlarda sıvının hacmi artırır ve en çok nötrofillerden olmak üzere tüm hücrelerin sayısı artar.

Periton boşluğu erkeklerde dış ortama kapalıdır, kadınlarda peritoneal kaviteyi fallop tüplerde küçük bir açıklık nedeniyle dış ortama açıktır. Peritonun yüzeyi mezotel hücrelerle örtülüdür. Mezotelyal hücreler ve desmozomlar intersellüler bağlarla birbirine bağlanmış bir tabaka oluşturur. Mezotelyumun altında elastik lifler, yağ, makrofajlar içeren bağ dokusu ve kolajen bulunur. Elastik liflerin rolü peritonun hareketliğini sağlamaktadır.

Diyaframdaki lenfatikler, sıvıyı periton boşluğundan boşaltan ve vasküler sisteme geri döndüren özel bir sistem oluşturur. Sıvı, diyaframın kas lifleri arasından subperitoneal lenfatik lakunaya girer; lakün, sırasıyla lenfatik endotel, bir kollajen lif tabakası, pencerele ince bir elastik doku tabakası ve peritoneal mezotelyum içeren bir bariyerle periton boşluğundan ayrılır. Lakünaya ulaşmak için periton sıvısı, laküner çatının küboidal mezotelyal hücreleri arasında yer alan stomalardan geçer. Mezotelyal stomaların ve altındaki lenfatik lakünlerin dağılımı farklı türlerde değişiklik gösterse de, stomalar diyaframa özel görünmektedir ve periton boşluğundan absorpsiyon için ana drenaj kanalları olarak hizmet edebilir. Klinik olarak tümör hücrelerinin, patojenlerin ve toksinlerin periton boşluğundan kaçışını sağlayabilirler. Kan nakli, maligniteleri tedavi etmek için intraperitoneal kemoterapi ve kronik böbrek yetmezliği tedavisinde periton diyalizi için erişim sağlayabilirler. Lakünlerden sıvı, diyafragmatik plevranın altındaki toplayıcı lenfatiklere ulaşmak için intrinsik lenfatikler yoluyla diyaframı geçer. Hem intrinsik hem de toplayıcı lenfatikler

kapakçıklar içerir. Toplayıcı lenfatikler, mediastinal lenf nodlarından süzöldükten sonra lenfleri büyük damarlara taşıyan retrosternal (parasternal) lenfatik gövdelere drene olur (25).

2.1.4. Karın içi yapışıklıkların etyolojisi:

Karın içi yapışıklıkların oluşmasında peritonun ince olması ve travma gibi hasarlara oldukça duyarlı olması büyük rol oynar ve hızlı re-epitelizasyona uğramasında önemlidir. Peritoneal re-epitelizasyonu 7. günde tamamlanır

Adezyon oluşumu araştırılmış ve fibrinojenden aktive edilmiş fibrin jel matriks ile başlatıldığı anlaşılmıştır. Hasarlı olan peritonun üzerinde bu fibrin jel matriks yapışkan beyaz madde olarak görünmektedir. Periton yüzeyleri fibrin jel ile kaplanınca birbirlerine doğru bantlar uzanırlar. Fibrin fibrinolizise uğramazsa adezyon oluşturur.

Travma, iskemi ve enfeksiyon durumlarında, mezotelyumun fibrinolitik aktivitesinin azalmasına bağlı fibrin yapımı ve fibrinöz yapışıklık oluşumu artar.

a. Cerrahiye bağlı doku travması:

Cerrahiye bağlı serozal travmalarda 12 saat geçtikten sonra hasarlı bölgede inflamasyon hücreleri fibroblastlar tarafından oluşturulan fibrin ağ arasında birikmeye başlar. Birinci gününde zedelenmiş peritonun yüzeyinde fibrin; makrofaj, mezotelyal ve mezenkimal hücrelerle görülür. Üçüncü günde yara yüzeyinde mezenkimal hücrelerin sayısı artar, 5-7 günlerin arasında mezotelyal hücrelerin bir katman oluşturmasıyla yüzey iyileşmesi tamamlanır.

Peritonun mezotelyal tabakası termal, elektrik, mekanik ve hipoksik hasara çok duyarlıdır. Travmada mezotelyal tabakanın altında bağ dokusu parçalanır ve inflamatuvar yanıtı başlar. Fibrinolitik aktiviteyi azaltınca adezyon oluşumunu hızlandırır.

b. Yabancı cisimler:

Ameliyat sırasında yabancı cisimlerin varlığı, fibröz bantların ve ameliyat sonrası intraperitoneal adezyonların gelişmesine neden olur. Pudralı eldivenlerden dökülen pudra, kullanılan suture materyalleri, kullanılan örtü ve tamponlardan dökülen parçalar veya sindirim sisteminden çıkan materyaller karın içi yapışıklıkların büyük bir kısmından sorumlu olduğunu tespit edilmiştir (26).

c. İskemi:

Ameliyat sırasında peritonda oluşan iskemi adezyon oluşumuna yol açtığını tespit edilmiştir. Oluşan adezyonların ince barsak tıkanıklığına sebep olabileceği kanıtlamıştır. İnce barsak tıkanıklığı bazen mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmesi gereken hayatı tehdit eden bir durum olabilen barsak iskemisine yol açabilir (27).

2.1.5. Peritoneal fibrinolitik sistem:

Periton yüzeyinde oluşan hasardan sonrası inflamasyon sonucu ile adezyon oluşmaya başlar. Oluşan periton defekti birkaç gün içinde fibrin ve inflamatuvar hücreler ile örtülür. Fibrin, plazminojenin fibrinolizisten sorumlu plazmine dönüşümünde rol oynayan plazminojen aktivite aktivatör (PAA) ile 3-5 gün içinde fibrinolizisle ortadan kalkar.

a. Büyüme faktörleri:

Mezotelyum hasar onarımında; lenfositler, makrofajlar, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumu büyüme faktörlerini sentezlerler. Bunlar arasında; Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), IL-1, Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β), ve TNF mezotel onarımında rol oynarlar.

b. Peritoneal defektler:

Yapılan birçok çalışmalarda ratlara herhangi bir müdahale yapılmazsa karın içi yapışıklıkların gelişimi hemen hiç rastlanmadığını tespit edilmiş. Fakat oluşturulan periton defektlerinin ipekle onarılmış deneklelerin yaklaşık %90'ında yapışıklık meydana geldiği izlenmiştir.

c. Peritoneal sütürler:

Peritoneal defektlerin onarımı sırasında kullanılan sütürler yabancı cisim olduğu için adezyon oluşma riskine artırır. Kullanılan sütürlerden peritonda oluşan mikroskopik porlarda bakterilerin yerleşmesine uygun zemin oluşur ve enfeksiyona bağlı karın içi yapışıklıkların riskini artırdığı tespit edilmiştir.

2.1.6. Adezyonları önlemek için kullanılan yöntemler:

Karın içi yapışıklıkların azaltmak amacıyla bir çok çalışma yapılmış, çok yöntemler ve birçok farmakolojik maddeler kullanılmıştır. Bu yapışıklıkları engellemek için üç yöntem önerilir;

1. Cerrahi teknikler
2. Farmakolojik maddeler
3. Fizik bariyerler

2.1.6.1. Cerrahi teknik :

Operasyon sırasında periton; mekanik, hipoksik ve termal hasara karşı çok hasarlı olduğunu kanıtlanmıştır. Sonuç olarak hasarlardan peritonun en yüzeysel tabakası mezotelyum kaybına neden olur. Mezotelyumun altında bağ dokusu ve kan ve lenfatik damarlar bulunur ve dolayısıyla hemen inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur ve böylece fibrinolitik aktiviteyi azaltıp adezyon oluşumunu hızlandırır. İyi bir cerrahi teknik kullanımı adezyon oluşma riskini azaltır.

Karın içi yapışıklıkların önlenmesi için uygun cerrahi teknik kullanılmalı, laparoskopik yöntemler daha fazla yaygınlaştırılmalı. Yaralanan dokulara hemostaz yapılmalı ve batın içinde kan bırakılmamalıdır. Karın içinde iskemik doku ve granülom oluşturabilecek dikişler çok uzun bırakılmamalı. Peritoneal defekti gerginlik oluşturmadan onarılmalı ve onarmak için kullanılacak dikişler en az reaksiyon vereninden, en incesinden seçilmeli ve mümkünse aşırı dikiş materyali kullanılmamalıdır. Barsakların ameliyat sırasında su kaybetmesine ve kurummasına izin verilmemeli ve önlemek için ıslak ılık batın kompresleri kullanılmalıdır.

Cerrahlar, dokulara titiz ve nazik davranmalı ve iyi hemostaz sağlanan cerrahi teknikleri hem laparotomide hem de laparoskopik ameliyatlarda mutlaka uygulamalıdır. Pudrasız eldiven kullanımı, mümkünse reaksiyonu az olan suture materyallerinin kullanımı ve diğer etkili önleyici yöntemler cerrahlar tarafından kullanılmalıdır; barsakların şiddetli travmaya uğramasını önlemeli, geniş cerrahi kesilerden ve gereksiz diseksiyonlardan kaçınılmalı, oluşan serozal hasarlanmayı atravmatik suture ile onarılması önerilir.

2.1.6.2. Farmakolojik maddeler:

Karın içi yapışıklıkların oluşumunu engellemek için uzun yıllardır birçok çalışma yapılarak çok farklı farmakolojik ajanlar kullanılmıştır. Adezyonların oluşumu engellemek için en fazla çalışma yapılan farmakolojik ajanlar: kortikosteroid ilaçlar (6), antiinflatuar ilaçlar (7), kalsiyum antagonistler (8), antibiyotikler (9), fibrinolitik ajanlar (10) v.s. Bu ajanlarla yapılmış çalışmaların çoğunda anlamlı pozitif sonuçlar alınmıştır fakat hiçbir maddenin adezyonların önlenmesinde tam etkili olduğunu ispatlanamamıştır o yüzden klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.1.6.3. Fizik bariyerler :

Karın içi yapışıklıkların gelişmesini önlemek için kullanılan fizik bariyerler iki gruba ayrılır; makromoleküller solusyonlar ve mekanik bariyerler. Karın içi yapışıklıkların önlenmesinde kullanılan fiziksel bariyer bazı özelliklere sahip olmalıdır; yara iyileşmesine negatif etkisi olmamalı, ekonomik olmalı, steril ve enfeksiyona neden olmamalıdır, kimyasal olarak sağlığa zarar vermemeli, karsinogenik olmamalı, alerjiye yol açmamalı, enflamasyon veya yabancı cisim reaksiyona yol açmamalı, remezoeptelizasyon safhasında dayanıklı olmalı ve kullanımı kolay olmalıdır. (28).

2.2. L-KARNİTİN

L-Karnitin 1905 yılında Krimberg ve Gulewitsch tarafından sığır eti üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda keşfedilmiştir. Latince kökenli "carnis" et anlamına gelir o yüzden Karnitin olarak adlandırılmıştır.

İnsan organizması karnitini lizin ve metiyoninden sentezleyebilir. Ancak insan beslenmesindeki en önemli karnitin kaynağı ettir. Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda merkezi bir rol oynar ve bunların mitokondri iç zarından taşınmasına aracılık eder. Asetil-CoA'nın karnitin ile intramitokondriyal reaksiyonu yoluyla, CoA'nın daha iyi kullanılabilirliğini destekler. Bu mekanizma, mitokondriyal matris içinde patolojik kısa zincirli yağ asitleri biriktiğinde büyük önem taşıyor gibi görünmektedir. Karnitin eksikliği doğuştan veya edinilmiş olabilir. Bu nedenle miyopati her zaman belirgin bir klinik semptomdur. Sekonder karnitin eksikliği, aralıklı hemodiyaliz altındaki üremik hastalarda en sık görülür (29).

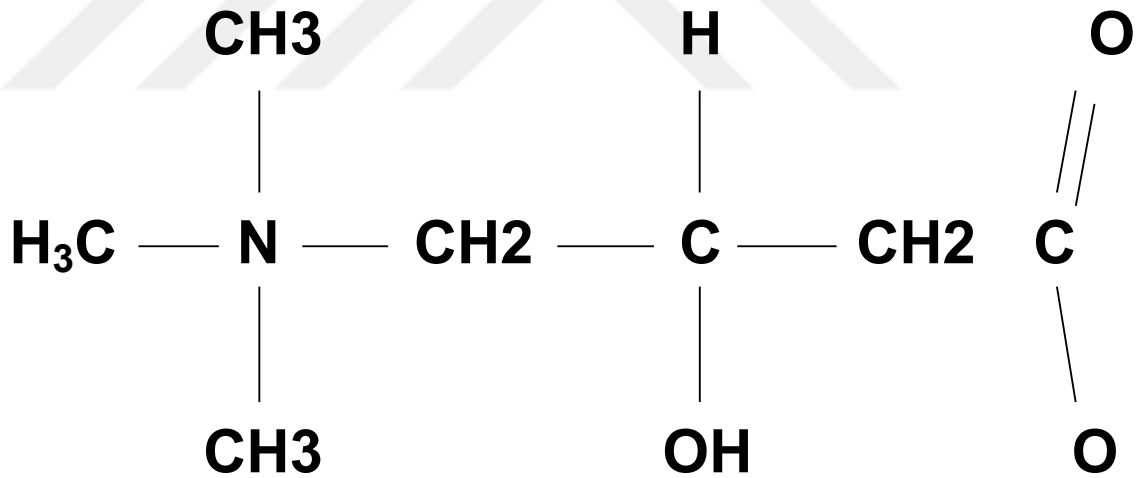
Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin karnitin palmitoiltransferaz yoluyla sitozolden mitokondriyal matrise taşınması yoluyla enerji üretmek için β -oksidasyonunda önemli rol oynayan vitamin benzeri bir maddedir. Karnitinin D ve L formları mevcuttur. Dokularda yalnızca L formu sentezlenir ve sadece bu formun metabolik aktivitesi mevcut. L-Karnitin (Şekil 2), uzun zincirli yağ asidinin mitokondriye girişini kolaylaştırarak oksidasyon ve müteakip enerji üretimi için substrat sağlar. Yağ asitleri, beyin dışındaki tüm dokularda bir enerji substratı olarak kullanılır (30).

Karnitin (β -hidroksi- γ -trimetilamonyum bütirat), enerji metabolizmasında önemli bir rol oynayan hidrofilik bir amindir. L Karnitin mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu için gereklidir ve endojen olarak sentezlenebilir veya diyetle alınabilir. L Karnitinin organik katyon taşıyıcısı OCTN2, karnitini vücutta tutmak ve enerjilerinin çoğunu yağdan alan kalp ve iskelet kasına yeterli miktarda tedarik sağlamak için gereklidir. OCTN2 taşıyıcısının işlevini bozan mutasyonlar, yaşamın erken dönemlerinde hipoketotik hipoglisemi ile veya

yaşamın ilerleyen dönemlerinde kardiyomiyopati ve kardiyak aritmiden ani ölümle ortaya çıkabilen durumlardan korumaktadır (31).

Karnitin asetiltransferaz (CAT) enzimi için yüksek bir eğilim gösterir ve bu nedenle kolayca propiyonil-koenzim A'ya ve serbest karnitine dönüştürülür. L-Karnitin serbest radikaller temizleyicisi, antioksidan ve DNA bölünmesine koruyucu etkisi saptanmıştır. Kalbe karşı hücre membranını stabilize ederek antiiskemik etkisi sahip olduğu bildirilmiştir (32). Karnitin glikolitik yolağı aktive ettiğini saptanmış ve böylece mitokondride enerji üretimini artırır ve aynı zamanda yara iyileşmesini başarılı bir şekilde arttırdığı tespit edilmiştir (33).

İnce barsak ve karaciğer dışındaki çoğu doku, L-Karnitini dolaşım sisteminden alırlar. Günümüzde de, yapılan birçok araştırmalarda L-Karnitinin kırmızı et beyaz etten daha fazla miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. İnsanlarda L-Karnitinin kanda kas dokularına göre normalde daha düşük konsantrasyona yaklaşık 0,03 ila 0,05 mM arasında bulunur (34).



Şekil 2: L-Karnitin molekülünün kimyasal yapısı

Bizim çalışmamızda L-Karnitinin mevcut antiinflamatuvar ve antioksidan özelliğinden faydalanılarak, meydana gelen yapışıklıkları azaltmaya yardımcı olabileceği düşünüldü.

Oksidatif stres, antioksidanların etkisiyle karşı konulamayan reaktif oksijenli türlerin aşırı üretimi olarak tanımlanır, ancak aynı zamanda hücre redoks dengesinin bozulması olarak da tanımlanır. Antioksidan kavramı, mevcut sınıflandırma kriterlerinin tartışılmasıyla birlikte tanımlanır: enzimatik ve non-enzimatik, endojen ve ekzojen, birincil ve ikincil, suda çözünür ve yağda çözünür, doğal veya sentetik. Birincil antioksidanlar, esas olarak zincir kırıcılarıdır ve radikal türleri hidrojen bağıışı ile temizleyebilirler. İkincil antioksidanlar, oksijen söndürücüler, peroksit ayrıştırıcılar, oksidatif enzim inhibitörleri veya UV radyasyon emicilerdir. Her bir antioksidan sınıfının (endojen ve ekzojen) en önemli temsilcilerinin, hücrede oksidatif hasara yol açan belirli faktörleri önleme veya inhibe etme konusundaki spesifik etki mekanizması olduğunu saptanmıştır (35).

L Karnitin , superoksid dismutaz (SOD) enzimini indükleyerek antioksidan aktivite göstermektedir. Yapılan bir çalışmada iskemik inmenin akut fazı sırasında L Carnitine uygulamasının, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleriyle bağlantılı fonksiyonel ve nörolojik sonuçları iyileştirmede yardımcı olduğunu tespit edilmiştir (36).

Serbest radikal hasarı, kardiyovasküler ve inflamatuvar hastalıklar, katarakt ve kanser gibi birçok kronik sağlık sorununun etiolojisine katkıda bulunur. Antioksidanlar, radikal oluşumunu önleyerek, onları temizleyerek veya ayrışmalarını teşvik ederek serbest radikal kaynaklı doku hasarını önler. Endojen antioksidan savunma sistemlerine ek olarak, diyet ve bitki kaynaklı antioksidanların tüketimi uygun bir alternatif gibi görünmektedir (37).

L-Karnitin, enerji üretimindeki görevi ve faydalarından ötürü, sporcularda yaygın kullanılan bir ajandır. L-Karnitin en çok; yaşlanmayı geciktirme, hafızanın (özellikle Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklardan korunmada) geliştirilmesi, kalp hastalıklarının engellenmesinde koruyucu olarak, perifer damar hastalıklarının ve kronik böbrek yetmezliğinin, sinirsel rahatsızlıklar ve depresyonun tedavilerinde, obezite çalışmaları ve diyabet tedavisi, sperm

olgunluğu ve hareketliliğini geliştirme ile sporcu sağlığı ile ilgili konularda destekleyici tedavi amacıyla kullanımı yaygındır (38).

2.2.1. L-Karnitin'in antioksidan etkisi

Antioksidan sistem, serbest radikallere karşı organizmanın en önemli silahıdır. Bu sistem süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler ve antioksidan moleküller (vitamin E, vitamin C, vitamin A, L-Karnitin) oluşturur. Oksidan hasar sonucu oluşmuş bozuk yapıları ortadan kaldıran lipolitik enzimler (fosfolipazlar), proteolitik enzimler (proteaz ve peptidazlar) ve DNA tamir enzimleri (nükleazlar) ise sekonder savunma mekanizmasını meydana getirirler. Sekonder savunmanın görevi oksidan hasara uğrayan hücrenel yapıları ortadan kaldırmaktır (39).

Bu çalışmada antioksidan etkisi olan ve vücutta endojen olarak üretebilen L-Karnitin'in postoperatif meydana gelen adezyonlara karşı koruyucu etkisinin olabileceği düşünölmüştür.

İn vivo ve in vitro çalışmaları, L karnitin'in çeşitli hücreleri oksidatif hasara karşı etkili bir şekilde koruyabildiğini bildirdi. Böylece L Karnitin'in, özellikle hidrojen peroksit ve süperoksit radikalini ve ayrıca şelat geçiş metali iyonlarını yakalama kapasitesi nedeniyle, farklı in vitro analizlerde etkili bir antioksidan ajan olduğu bulunmuştur. L Karnitin'in H₂O₂ kaynaklı toksisiteye karşı koruyucu etkisi göstermiştir (40).

İnsanlarda ve deneysel modellerde L Karnitin, faydalı olabilecek birkaç aktiviteye sahiptir. Yağ asidi peroksidasyonunu tüketerek serbest radikal üretimi azalır; mitokondriyal zarların fosfolipid bileşimini eski haline getirir; asetil gruplarının daha yüksek mevcudiyeti yoluyla sitoplazmik asetil-koenzim A konsantrasyonunu artırarak, mitokondriyal solunum ve monoamin-oksidadz aktivitesinin artmasına ve böylece histamin metabolizmasının artmasına neden olarak mitokondride hücrenel enerjiyi geliştirir ve fosfolipid seviyelerini düzenleyerek insölin benzeri büyüme faktörü azaltarak hücre zarı akışkanlığını

stabilize eder. L Karnitin, hücresel ölümü ve apoptozu önlediğini tespit edilmiştir(41).

2.2.2. L-Karnitin'in antiinflamatuvar etkisi

Olugbodi ve ark. bir çalışmada ratlarda oluşan testis torsiyonu L karnitinini antioksidan ve antiinflamatuvar etkisini araştırmıştır. Sonuçları, hem kısa süreli hem de uzun süreli testiküler torsiyonu bir inflamatuvar yanıtı, oksidatif stresi ve histomimari değişikliği indüklediğini göstermiş. Kesin olarak, çalışmada L Karnitin antiinflamatuvar etkisi ile testis hasarı üzerinde hem kısa hem de uzun vadeli koruyucu etkileri olduğunu göstermiş. Bu, antiinflamatuvar yanıtı modüle etme ve antioksidan sistemi geliştirme, böylece testis içindeki serbest radikallerin seviyelerini azaltma ve oksidatif stres kaynaklı hasarları önleme yeteneğine bağlandığını ispatlanmıştır (42).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

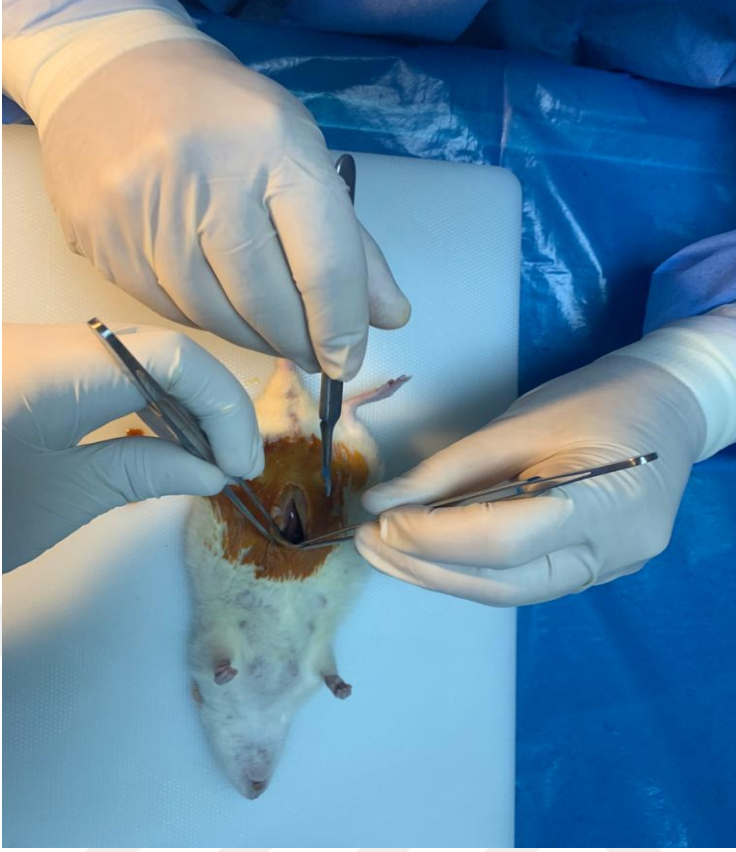
Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 30 adet dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar %50 nem 20 ± 2 °C sıcaklığa sahip odalarda barındırılmıştır. Sıçanlar ad libitum su ve yem ile beslenmiştir. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 25.02.2022 tarih ve 2022/02/04 karar numarası ile etik kurul izni alınmıştır. Histopatolojik incelemeler ve değerlendirmeler Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Bu proje 4125 proje numarası ile Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Yapışıklık modeli oluşturulması

Deney hayvanları 3 gruba 10 adet her grupta olacak şekilde rastgele ayrıldı.

1. Grup A : Abrazyon oluşturan Sham grubu (n=10)
2. Grup S : Abrazyon + % 0,9 NaCl (Serum Fizyolojik) uygulanan grubu (n=10)
3. Grup L : Abrazyon + L-Karnitin uygulanan grubu (n=10)

Tüm sıçanlar çalışmadan önce karın ön duvarı tıraş edildi. Ağırlıkları tartılarak 70mg/kg Ketamin, 7 mg/kg Ksilazin uygulanarak anesteziye girmesi sağlandı. Daha sonra sıçanların karın kısmı povidon iyodür ile dezenfekte edildi. Operasyon bölgesinin üzerine cerrahi örtü serildi. Karın ön duvarında 12 numara bistüri kullanılarak yaklaşık 3 cm uzunluğunda vertikal kesi oluşturuldu(Resim2).



Resim 2: Orta hatta laparotomi

Batın duvarı katları uygun anatomik planda geçilerek intraperitoneal alana ulaşıldı. Çekum dışarı alındı, bisturi yardımı ile anti mezenterik yüzde serozal abrazyon ve peteşi oluşturuldu (Resim 3).



Resim 3: Çekuma bistüri ile abrazyon oluşturulması

1. Grup A: (Sham Grubu, n=10): A grubundan A1 ve A2 deney hayvanlarına sadece laparotomi uygulandı. A grubunda kalan 8 deney hayvanına ise laparotomi+abrazyon yapıldı. Laparotomi ve abrazyon uygulanma sonrası karın duvarı devamlı sûtür yöntemi 2/0 yuvarlak prolen ile kapatıldı.

2. Grup S: (Serum Fizyolojik Grubu, n=10): Laparotomi ve abrazyon uygulanma sonrası batın 2 ml serum fizyolojik NaCl %0.9 ile yıkandı ve karın duvarı devamlı sûtür yöntemi 2/0 yuvarlak prolen ile kapatıldı.

3. Grup L: (L-Karnitin Grubu, n: 10): Laparotomi ve abrazyon uygulanma sonrası batın 100mg/kg L-Karnitin ile yıkandı ve karın duvarı devamlı sûtür yöntemi 2/0 yuvarlak prolen ile kapatıldı.

Cilt tekrar povidon iyodür ile temizlenip yara koruyucu sprey uygulandı. Sıçanlar anesteziden çıkana kadar anestezide sonrası hipotermiye bağılı ölümü engellemek için sıcak ışık kaynağı altında bekletildi. Hayvanlar 15 günlük süre

boyunca canlılık, yara yeri enfeksiyon yara iyileşmesini takip etmek için izlendi. Kontrol grubundan A1 ve A2 deney hayvanlarına laparotomi sonrası herhangi bir işlem yapılmadığı için istatistik incelemeye dahil edilmedi. Deney hayvanlarının takibi süresince S grubundan 2 sıçan, L grubundan 1 sıçan exitus oldu. Yapışıklık modeli oluşturulmasından 15 gün sonra ratların ağırlıkları tartılarak 70 mg/kg Ketamin, 7 mg/kg Ksilazin uygulanarak anesteziye girmesi sağlandı,relaparotomi yapılarak Nair Skorlama Sistemi ile makroskopik değerlendirme yapıp; histopatoloji değerlendirme için peritoneal alanda adezyon gözlenen dokular çıkarılıp %10 luk formaldehit solüsyonu içerisine konuldu. Tüm işlemler bittikten sonra rattlara 150 mg/kg Ketamin verildi ve servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildiler.

4. BULGULAR

4.1. Makroskopik adezyon değerlendirmesi

Tablo 1: Nair skalasına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması

Grade	Yapışıklık Bantlarının Tanımı
0	Hiç yapışıklık yok
1	Organlar arasında veya organ ile karın duvarı arasında yalnız bir yapışıklık bandının olması
2	Organlar arasında veya organlar ile karın duvarı arasında iki adet bant olması
3	Organlar arasında veya organlar ile karın duvarı arasında ikiden fazla bant olması veya karın duvarına yapışıklık olmaksızın tüm barsakların kitle oluşturması
4	Yapışıklık bantlarının sayısı ve yaygınlığına bakılmaksızın bir organın karın duvarına yapışık olması

Tablo 2: Yapışıklık şiddetine göre karın içi yapışıklıkların skrolaması

Grade	Yapışıklık Bantların Tanımı
0	Yapışıklık yok
1	İnce ve vasküler yapışıklık olması
2	Kalın ve vasküler yapışıklık olması
3	Organ ve dokuların birbirine yapışması şeklinde yapışıklık olması

Tablo 3: Tutulan alanın yaygınlığına göre karın içi yapışıklıkların skorlaması

Grade	Yapışıklık Bantlarının Tanımı
0	Yapışıklık yok
1	Yapışıklık travmatize alanın %25'inden az bir alanı kaplıyorsa
2	Yapışıklık travmatize alanın %26-50'sini kaplıyorsa
3	Yapışıklık travmatize alanın %50'sinden fazlasını kaplıyorsa

Tablo 4:Grupların makroskopik skorlanması

RAT	Grup Adı	Yaygınlığına Göre	Şiddetine Göre	Yapışıklık Oluşumu
A	A1	0	0	0
	A2	0	0	0
	A3	1	2	3
	A4	1	2	3
	A5	1	2	3
	A6	1	2	3
	A7	0	0	0
	A8	1	1	2
	A9	1	2	3
	A10	1	1	2
S	S1	1	2	3
	S2	1	2	3
	S3	1	1	2
	S4	1	2	3
	S5	1	2	3
	S6	1	2	3
	S7	1	1	2
	S8	1	2	4
	S9	*	*	*
	S10	*	*	*
L	L1	0	0	0
	L2	0	0	0
	L3	1	2	3
	L4	1	1	2
	L5	0	0	0
	L6	2	2	3
	L7	0	0	0
	L8	1	2	3
	L9	1	2	3
	L10	*	*	*

(*) Eksitus olan ratlar



Resim 4: Grade 1 adezyon



Resim 5: Grade 2 adezyon



Resim 6: Grade 3 adezyon



Resim 7: Grade 4 adezyon

5. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

5.1. Histolojik yöntemler:

Çekum ve çevresindeki periton dahil, yapışıklıkları içeren doku örnekleri ışık mikroskobik inceleme için ilk olarak % 10' luk Neutral Buffer formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Doku örnekleri kasetlere konularak akar su altında 2 saat süresince yıkandı. Suyun uzaklaştırılması için dokular artan derecelerde alkol serilerinden (%60, %70, %80, %90, %96 %100) geçirildiler. Sonrasında dokular parlatılmaları amacıyla ksilolden geçirildi ve ardından erimiş parafine gömüldüler.

Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen kesitlere tüm gruplar için Histokimyasal Boyama: H&E, Masson Trichrome Boyama yöntemleri uygulandı.

5.1.1. Hematoksilen-Eosin boyama yöntemi:

Tüm deney gruplarına ait barsak dokusu bloklarından lamlara 200 µm aralıklarla 4 µm kalınlığında 3 kesit alındı. Kesitler 60°C etüvde 60 dakika bekletildikten sonra, 3x10 dakika ksilole alınarak parafinden arındırılmaları sağlandı. Daha sonra lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip (%100, %96, %90, %70), 1 dakika akar suda yıkandıktan sonra, Harris Hematoksilen'de 2 dakika boyandı ve 2x2 dakika akar suda yıkandılar. %1 Amonyak-Su karışımına batırılıp tekrar 1 dakika akar suda yıkandı. Lamlar 2 dakika Eozin de bekletilip artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %96, %100), 2x1 dakika ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı.

5.1.2. Histokimyasal boyama(Masson's Trichrome) yöntemi

Deney gruplarından alınan kesitler 60°C etüvde 60 dakika bekletildikten sonra, 3x10 dakika ksilole alınarak parafinden arındırılmaları sağlandı. Daha sonra lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip (%100, %96, %80,

%70).1 dakika akarsuda yıkandıktan sonra, Weigert's Iron Hematoxylin 5 dakika boyandı. Picric acid 5 dakika bekletilip 3x1 dakika akar suda yıkandı. Lamlar 5 dakika Biebrich Scarlet-Acid Fuchsin Solüsyonunda boyandı. Distile su ile 2x1 dk yıkandı. Phosphotungstic/Phosphomolybdic Acidfor 5 dakika bekletildi. Aniline Blue Solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Distile su ile 2x1 dk yıkandı. Artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %96, %100), 2x1 dakika ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı.

Masson'sTrichrome Stain Kit

Marka: Biotica

Catalog Number:04-010802

5.2. Histopatolojik inceleme:

Işık mikroskopik inceleme grupları bilmeyen iki Histolog tarafından yapıldı. Fibrozis (Resim 7), vaskülarizasyon (Resim 8), mezotelyal hücre proliferasyonu (Resim 9) ve hemoraji (Resim 10) var/yok (1/0) olarak, inflamasyon (Resim 11) ise 0=submukozada inflamatuvar hücre yok, 1= barsakta sınırlı yaygın hücreler, 2=barsakta lenfoid nodüller, 3= barsak dışında büyümüş lenf nodu şeklinde 0-3 arasında skorlanarak, tüm preparatın incelenmesi ile, önceki çalışmalardan modifiye edilerek değerlendirildi (43).

Tablo 5: Mikroskopik Değerlendirme Skalası

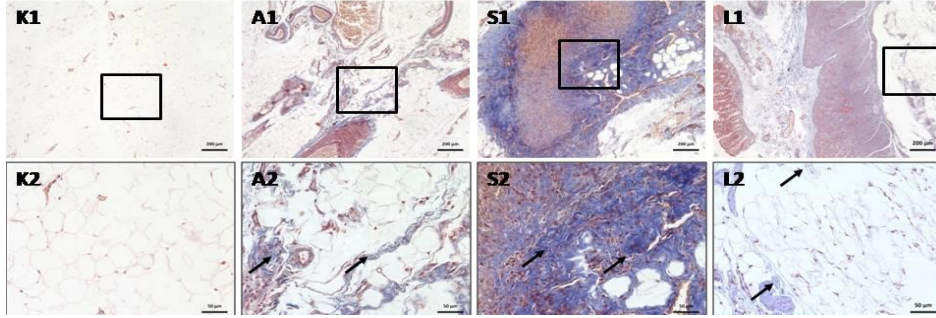
Grup	Fibrozis		Vaskülker Konjesyon		Mezotelyal Proliferasyon		Hemoraji		İnflamasyon			
	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	0	1	2	3
A	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	0	1	2	3
S	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	0	1	2	3
L	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	0	1	2	3

Tablo 6: Grupların mikroskopik skorlanması

Grup	Rat adı	Inflam	Fibrosis	Vasc	Mez prolifer	Hemoraji
S	S1	0	1	0	0	1
	S2	0	1	1	0	1
	S3	1	1	1	0	1
	S4	3	1	1	1	1
	S5	1	1	1	0	0
	S6	1	1	1	0	1
	S7	1	1	1	0	1
	S8	1	1	1	0	1
	S9	*	*	*	*	*
	S10	*	*	*	*	*
A	A1	0	0	0	0	1
	A2	0	0	0	0	1
	A3	1	1	1	0	0
	A4	0	1	1	0	1
	A5	3	1	1	0	1
	A6	1	1	1	0	1
	A7	1	1	1	0	1
	A8	1	1	0	0	1
	A9	3	1	1	0	1
	A10	1	1	1	0	0
L	L1	0	0	0	0	1
	L2	1	0	1	0	0
	L3	1	1	1	1	1
	L4	1	1	1	0	0
	L5	1	0	1	0	1
	L6	0	1	1	1	0
	L7	1	0	0	1	0
	L8	1	1	1	0	1
	L9	1	1	1	0	0
	L10	*	*	*	*	*

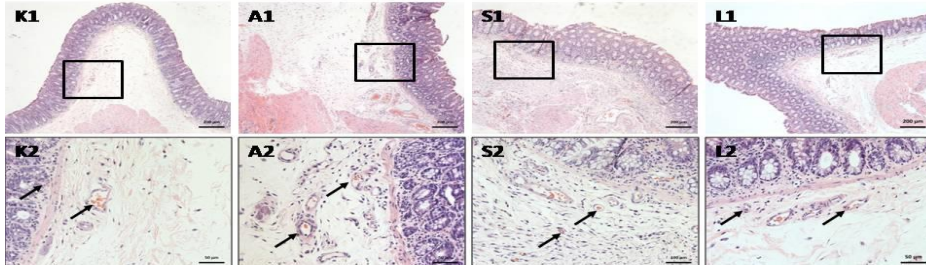
(*) Eksitus olan ratlar

5.2. Mikroskopik adezyon değerlendirmesi



Resim 4:Fibrozis. K1, A1, S1, L1 scale bar 200µm; K2, A2, S2, L2 scale bar 50µm üstteki fotoğrafların insetleri. Kollajen lifler (ok işaretleri).

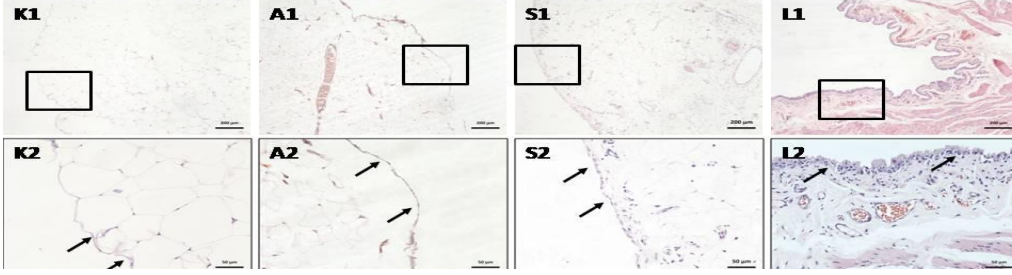
K= Kontrol grubu, A= Abrazyon grubu, S=SF grubu, L= L-Karnitin grubu. Masson trikrom boyama.



Resim 5:Vaskülarizasyon. K1, A1, S1, L1 scale bar 200µm; K2, A2, S2, L2 scale bar 50µm üstteki fotoğrafların insetleri. Kapillerler (ok işaretleri).

K= Kontrol grubu, A= Abrazyon grubu, S=SF grubu, L= L-Karnitin grubu.

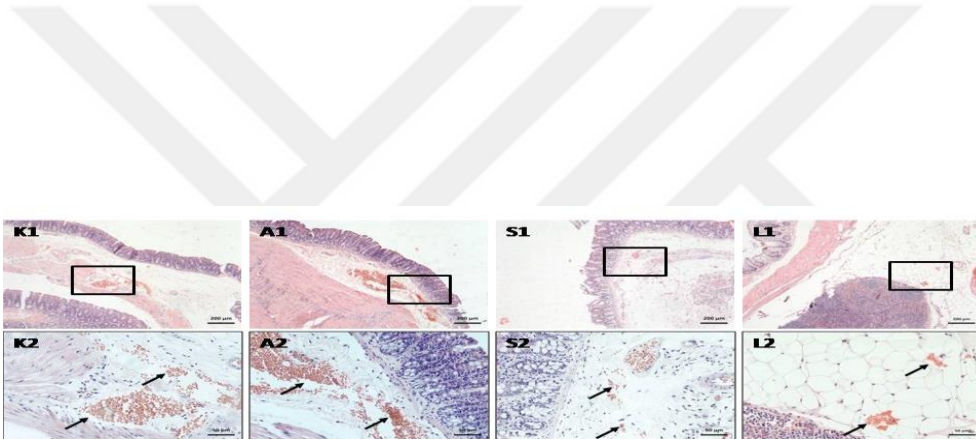
Hematoksilen-Eozin boyama.



Resim 6:Mezotel proliferasyonu. K1, A1, S1, L1 scale bar 200µm; K2, A2, S2, L2 scale bar 50µm üstteki fotoğrafların insetleri. Mezotel hücreleri (ok işaretleri).

K= Kontrol grubu, A= Abrazyon grubu, S=SF grubu, L= L-Karnitin grubu.

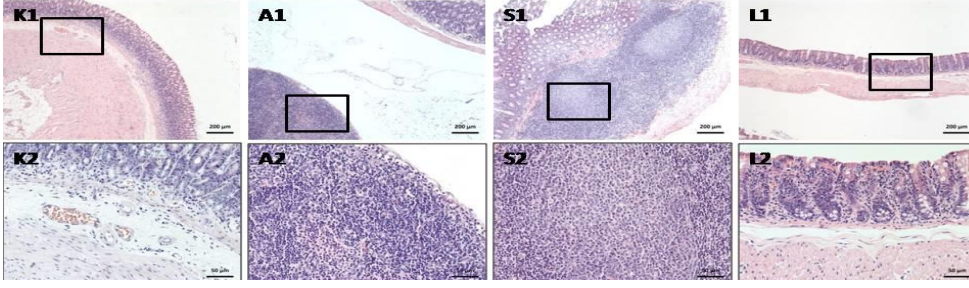
Hematoksilen-Eozin boyama.



Resim 7:Hemoraji. K1, A1, S1, L1 scale bar 200µm; K2, A2, S2, L2 scale bar 50µm üstteki fotoğrafların insetleri. Hemoraji alanları (ok işaretleri).

A= Abrazyon grubu, S=SF grubu, L= L-Karnitin grubu.

Hematoksilen-Eozin boyama.



Resim 8: İnflamasyon. K1, A1, S1, L1 scale bar 200µm; K2, A2, S2, L2 scale bar 50µm üstteki fotoğrafların insetleri.

K= Kontrol grubu grade 1 inflamasyon, A= Abrazyon grubu grade 3 inflamasyon, S=SF grubu grade 2 inflamasyon, L= L-Karnitin grubu grade 0 inflamasyon.

Hematoksilen-Eozin boyama.

6.İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızın istatistik verileri non-parametrik testlerden Kruskal Wallis testi kullanılarak ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İstatiksel değerlendirmelerde veriler SPSS versiyon 17. 0 paket programından yararlanıldı. Elde edilen veriler tablolarda denek grupları, aritmetik ortalama \pm standart sapma ve median değer olarak belirtilmiştir. $p < 0,05$ 'in altında elde edilen veriler anlamlı olarak değerlendirildi.

Nair sınıflamasına göre karın içi yapışıklıkların yapışıklık oluşumuna göre skrolama verileri.

Gruplar	Ortalama \pm Standart Sapma	Median(Min-Max)	P
Abrazyon(A)	2,38 \pm 1,06	3,00 (0-3)	0,23
Serum Fizyolojik(S)	2,75 \pm 0,46	3,00 (2-3)	
L-Karnitin (L)	1,56 \pm 1,50	2,00 (0-3)	

Nair Skorlamasında yapışıklıkların yaygınlığına göre karşılaştırıldığında; Abrazyon, Serum Fizyolojik, L-Karnitin grupları arasında istatistikel fark anlamlı bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Nair sınıflandırılmasında karın içi yapışıklıkların yaygınlığına göre skorlama verileri:

Gruplar	Ortalama \pm Standart Sapma	Median(Min-Max)	P
Abrazyon(A)	0,88 \pm 0,35	1,00 (0-1)	0,27
Serum Fizyolojik(S)	1,00 \pm 1,00	1,00 (1-1)	
L-Karnitin (L)	0,67 \pm 0,70	1,00 (0-2)	

Nair Skorlamasında yapışıklıkların yaygınlığına göre karşılaştırıldığında; Abrazyon, Serum Fizyolojik, L-Karnitin grupları arasında istatistikel fark anlamlı bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Nair sınıflandırılmasında karın içi yapışıklıkların şiddetine göre skorlama verileri.

Gruplar	Ortalama±Standart Sapma	Median(Min-Max)	P
Abrazyon(A)	0,75±0,46	1,00 (0-1)	0,23
Serum Fizyolojik(S)	0,87±0,35	1,00 (0-1)	
L-Karnitin (L)	0,44±0,52	0,00 (0-1)	

Nair Skorlamasında yapışıklıkların şiddetine göre karşılaştırıldığında; Abrazyon, Serum Fizyolojik, L-Karnitin grupları arasında istatistikel fark anlamlı bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Histolojik açıdan İnflamasyon oluşumuna göre skorlama verileri.

Gruplar	Ortalama±Standart Sapma	Median(Min-Max)	P
Abrazyon(A)	1,37±1,06	1,00 (0-3)	0,46
Serum Fizyolojik(S)	1,00±0,92	1,00 (0-3)	
L-Karnitin (L)	0,77±0,44	1,00 (0-1)	

Histolojik açıdan İnflamasyon oluşumuna göre karşılaştırıldığında; Abrazyon, Serum Fizyolojik, L-Karnitin grupları arasında istatistikel fark anlamlı bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Histolojik açıdan vaskülarizasyon oluşumuna göre skorum verileri.

Gruplar	Ortalama±Standart Sapma	Median(Min-Max)	P
Abrazyon(A)	0,87±0,35	1,00 (0-1)	0,82
Serum Fizyolojik(S)	0,87±0,35	1,00 (0-1)	
L-Karnitin (L)	0,77±0,44	1,00 (0-1)	

Histolojik açıdan Vaskülarizasyon oluşumuna göre karşılaştırıldığında; Abrazyon, Serum Fizyolojik, L-Karnitin grupları arasında istatistikel fark anlamlı bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Histolojik açıdan mezotelyal proliferasyon oluşumuna göre skorum verileri.

Gruplar	Ortalama±Standart Sapma	Median(Min-Max)	P
Abrazyon(A)	1,00±1,00	1,00 (1-1)	0,17
Serum Fizyolojik(S)	0,12±0,35	0,00 (0-1)	
L-Karnitin (L)	0,33±0,50	0,00 (0-1)	

Histolojik açıdan Mezotelyal proliferasyon oluşumuna göre karşılaştırıldığında; Abrazyon, Serum Fizyolojik, L-Karnitin grupları arasında istatistikel fark anlamlı bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Histolojik açıdan hemoraji oluşumuna göre skorum verileri.

Gruplar	Ortalama±Standart Sapma	Median(Min-Max)	P
Abrazyon(A)	0,75±0,46	1,00 (0-1)	0,15
Serum Fizyolojik(S)	0,87±0,35	1,00 (0-1)	
L-Karnitin (L)	0,44±0,52	0,00 (0-1)	

Histolojik açıdan Hemoraji oluşumuna göre karşılaştırıldığında; Abrazyon, Serum Fizyolojik, L-Karnitin grupları arasında istatistikel fark anlamlı bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Histolojik açıdan Fibrozis oluşumuna göre skora verileri.

Gruplar	Ortalama±Standart Sapma	Median(Min-Max)	P
Abrazyon(A)	1,00±1,00	1,00 (1-1)	0,01
Serum Fizyolojik(S)	1,00±1,00	1,00 (1-1)	
L-Karnitin (L)	0,55±0,52	1,00 (0-1)	

Histolojik açıdan Fibrozis oluşumuna göre karşılaştırıldığında; Abrazyon, Serum Fizyolojik, L-Karnitin grupları arasında istatistikel fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çekum ve çevresindeki periton dokusunda Fibrozis açısından L Karnitin grubu ile diğer gruplar arasında istatistikel fark anlamlı bulunurken ($p<0,05$), inflamasyon, vaskülarizasyon, mezotel proliferasyonu, hemoraji açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

7. TARTIŞMA

Batın içi organları ve batın duvarı örten periton tek katlı mezotelial hücrelerinden oluşan pürüzsüz şeffaf bir zardır ve herhangi bir sebepten (mekanik, iskemik, kimyasal, enfektif, inflamatuvar, vb) dolayı hasar görmesi sonucunda peritoneal adezyonlar meydana gelmektedir.

Travmatize olan periton fibrin eksüdasyonu ile karakterize bir enflamatuvar eksüdatif reaksiyonla başlar. Eğer bu fibrinöz eksüda reabsorbe edilirse adezyon oluşmaz. Bu aşamadan sonra fibrinolizis ön plana çıkarsa normal iyileşme süreci başlar. Eğer fibrinolizis engellenirse fibrin formasyonları oluşur ve yapışıklık gelişir.

Miller ve ark. Karın oluşan karın içi yapışıklıklara bağlı ince barsak obstrüksiyonu tanısıyla tedavi gören hastalarda ve daha önce geçirilmiş ameliyatı %24 kolorektal cerrahi, %22 jinekolojik ameliyatlara, %15 herniorafi ve %14 apendektomi olduğunu bildirmişlerdir. İlk başvuruda hastaların % 36'sı ameliyatla tedavi edilmiş. Başvuru sayısı arttıkça nüks oranı artmış, başvurular arasındaki süre azalmıştır. Ameliyat olmadan tedavi edilen hastalarda yeniden yatış oranı % 34 iken, cerrahi olarak tedavi edilenlerde yüzde % 32 olarak tespit edilmiştir (44).

Başka bir çalışmada Williams ve ark. 329 hasta daha önce operasyon geçirilmiş ve barsak tıkanıklığı nedeniyle takip edilen ikinci kez operatif olarak tedavi edilen hastalarda nüks sıklığı daha düşük ve nüks için daha uzun bir

zaman aralığı olduğunu saptanmış; ancak, ameliyatsız tedavi edilen hastalardan daha uzun hastanede kalış süreleri de saptanmış. Erken ve geç ince barsak obstrüksiyonu olan hastalar arasında tedavi tipi veya insidans veya önceki cerrahi tipi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (45).

Batın ve pelvik ameliyatlarda kullanılan cerrahi kompresler iltihaba ve yapışıklığa neden olur. PVC örtüler, cerrahi kompreslerin aksine inflamasyon ve yapışıklığa neden olmaz, bu da abdominopelvik ameliyatlarda yapışıklığa bağlı komplikasyonları önemli ölçüde azaltabildiğini saptanmıştır.

Yapışıklık oluşumunda kollajen sentezi 3.günde başlar ve 14. günde en üst düzeye çıkmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda kollajen sentezinin en üst düzeyde olduğu 14.günde yapışıklık skorlarının değerlendirilmesi yapılmıştır.

Ameliyat sırasında dokuları ve organları korunarak, yabancı cisimlerin peritonla teması azaltılarak, dikkatli bir hemostaz sağlayarak, pudrasız eldiven kullanılarak ve sütür seçimine dikkat edilerek karın içi yapışıklıkların gelişimi en aza indirilebilir.

Laparoskopik cerrahinin gelişmesi, laparotomiye kıyasla daha az doku hasarı meydana getirmesi sebebiyle, adezyon önlenmesinde major gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir.

Bu önlemlerin dışında karın içi yapışıklıkların önlemede bugüne kadar birçok farmakolojik madde ve fiziksel bariyerler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır ve çoğunda da anlamlı pozitif sonuçlar alınmıştır, fakat hiçbir maddenin adezyonu önlemede kesin ve tam etkili olduğu ispatlanamamıştır.

Ameliyat sonrası oluşan karın içi adezyonların gelişimini azaltmak için L Karnitin anti-inflamatuar ve anti-oksidan madde olarak birçok çalışmalarda gösterilmiştir. Wang ve ark. L Karnitin, aterosklerozlu sıçanların miyokardiyumundaki kan lipidini ayarlayarak ateroskleroz gelişimini baskılamak

için inflamatuvar faktörlerin ve antioksidasyonun ekspresyonlarını inhibe ettiğini tespit edilmiştir (46).

Bor-Jen Lee ve ark. Yapılan bir çalışmada, koroner arter hastalığı olan hastalarda L-Karnitin takviyesi yapılmıştır (LC, 1000 mg/d) ve antiinflamatuvar etkisini incelenmiştir. 12 haftalık L Karnitin takviyesinden sonra, koroner arter hastaların enflamasyon belirteçleri (C-reaktif protein, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü- α) düzeyleri önemli ölçüde düştüğünü ölçülmüştür. L Karnitin'in koroner arter hastalar'da antioksidan ve antiinflamasyon etkisi olduğunu saptanmıştır (47).

L Karnitin bazı çalışmalarda dokularda radyoprotektif etkisi gösterilmiştir. Dökmeci ve ark. deneysel çalışmasında, ratlara L Karnitin gavaj yolu ile verilmiş ve ardından radyoterapi tüm vücut ışınlaması yapılmıştır. Bu çalışmada L Karnitin kemik iliğindeki olumsuz etkileri önlediğini gösterilmiştir(48).

Sezen ve ark. Yapılan bir çalışmada intraperitoneal L Karnitin uyguladıktan sonra ratlara radyoterapi verilmiştir. Ratlarda L Karnitin uygulanması, beyin ve retinal hasarların şiddetini önemli ölçüde azalttığını ve beyindeki süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin aktivitesini artırdığını tespit edilmiştir. Sonuç olarak mevcut çalışmanın bulguları, L-Karnitin antioksidan ve radyo-koruyucu rollerini desteklemektedir (49).

Yuan ve ark. yaptığı bir deneysel çalışmada L-Karnitin ince barsaklarda iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında barsak mukozanın hasarının azaltılması olumlu etki göstermiş ve bakteriyel translokasyon seviyelerinin düşürülmesi ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasının inhibe edilmesi tespit edilmiştir (50).

Literatür incelendiğinde L-Karnitin çalışmamızdakine benzer biçimde peritoneal adezyon gelişimine olan etkisinin araştırıldığı bir makaleye rastlanılmamıştır.

Biz çalışmamızda ratlarda çekal abrazyon oluşturduktan sonra karın içi yapışıklığa L-Karnitin'nin etkisini araştırdık. Çalışmada ratlar 3 gruba ayrılmış olup, ilk laparotomiden 14 gün sonrası yeniden laparotomi uygulanmıştır.

Makroskopik olarak yapışıklık değerlendirilmesi Nair skorlamasına göre yapılmıştır. Makroskopik olarak tüm gruplarda en yüksek skor 4, en düşük skor 0 olarak gözlemlendi. Makroskopik olarak tüm gruplar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Histopatolojik olarak ise çıkarılan dokular hemoraji, enflamasyon, vaskularizasyon ve mezotelyal proliferasyon parametreleri açısından değerlendirildi. Tüm gruplar arasında karşılaştırdığımızda her 4 parametrede anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Histopatolojik açıdan Fibrozis oluşumuna göre karşılaştırıldığında Abrazyon grubu ve Serum Fizyolojik grubu L-Karnitin grubunun arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Postoperatif gelişen karın içi yapışıklıkların önlenmesi için farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Çeşitli cerrahi teknikler, farmakolojik ajanlar ve fiziksel bariyerler ile yapışıklık oluşumunun azaltılabileceği gösterilse de hiçbir yöntem tamamen başarılı olmamıştır.

Bizim çalışmada L-Karnitinin brid üzerindeki etkisini araştırıldı. L-karnitinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı çeşitli alanlarda kullanıldığını gösteren deneysel ve klinik çalışmalar mevcut olup, bu çalışmada da karınıçi yapışıklıkların önlemesine olumlu etkileri saptanmıştır. Postoperatif 14.günde histopatolojik açıdan fibrozis oluşumuna göre azaldığını görülmüştür($p<0,05$).

L-Karnitinin karın içi adezyonlarını azaltma rolünü ortaya koyabilmek için birkaç deneysel ve klinik araştırmalarla desteklenmesi gerekir.

9. KAYNAKLAR

1. Zorluoğlu A YT, Skoru N, Kaya E, Őavkın B, Kızıl A. Adheziv incebarsak tıkanıklığı. Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi 1991(1):1-5.
2. McEntee G, Pender D, Mulvin D, McCullough M, Naeeder S, Farah S, Badurdeen MS, Ferraro V, Cham C, Gillham N. Current spectrum of intestinal obstruction. Journal of British Surgery. 1987;74(11):976-80.
3. Drollette CM, Badawy S. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. The Journal of reproductive medicine. 1992;37(2):107-21; discussion 21.
4. Weibel M-A, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery: a postmortem study. The American Journal of Surgery. 1973;126(3):345-53.
5. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. The European Journal of surgery Supplement:= Acta chirurgica Supplement. 1997(577):32-9.
6. Glucksman DL, Warren WD. The effect of topically applied corticosteroids in the prevention of peritoneal adhesions. An experimental approach with a review of the literature. Surgery. 1966;60(2):352-60.
7. Oh SH, Kim JK, Song KS, Noh SM, Ghil SH, Yuk SH, Lee JH. Prevention of postsurgical tissue adhesion by anti-inflammatory drug-loaded pluronic mixtures with sol-gel transition behavior. Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials. 2005;72(3):306-16.
8. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Sanchez I, Sueldo C. Reduction of primary postoperative adhesion formation under calcium channel blockade in the rabbit. Journal of Surgical Research. 1990;48(1):42-5.
9. Kayaoglu HA, Ozkan N, Yenidogan E, Koseoglu RD. Effect of antibiotic lavage in adhesion prevention in bacterial peritonitis. 2013.

10. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JBM, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertility and sterility*. 2000;74(2):203-12.
11. Scott-Coombes DM, Vipond M, Thompson J. General surgeons' attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 1993;75(2):123.
12. Kebudi A, İşgör A, Kaya A, Yetkin G. Akut mekanik intestinal obstrüksiyon. 1995.
13. DeCherney AH. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surgical Clinics of North America*. 1997;77(3):671-88.
14. Marks G, Mohiudden M. The surgical management of the radiation-injured intestine. *The Surgical Clinics of North America*. 1983;63(1):81-96.
15. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol*. 2011;17(41):4545-53.
16. Hertzler AE. *The Peritoneum*: C. V. Mosby Company; 1919.
17. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *The Journal of reproductive medicine*. 1996;41(1):35-41.
18. Fukasawa M, Yanagihara DL, Rodgers KE. The mitogenic activity of peritoneal tissue repair cells: control by growth factors. *Journal of Surgical Research*. 1989;47(1):45-51.
19. Kovacs EJ. Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunology today*. 1991;12(1):17-23.
20. Montz F, Shimanuki T, DiZerega G. Postsurgical mesothelial reepithelialization. *Reproductive surgery: Year Book Medical Publishers, Chicago*; 1987. p. 31-47.
21. Reijnen M, Bleichrodt R, Van Goor H. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. *Journal of British Surgery*. 2003;90(5):533-41.

22. Kalra A, Wehrle CJ, Tuma F. Anatomy, abdomen and pelvis, peritoneum. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
23. O'Neill K. The Peritoneum 2018 [38]:
Eriřim:[[https://teachmeanatomy.info/abdomen/areas/peritoneum/.](https://teachmeanatomy.info/abdomen/areas/peritoneum/)]
Erişim tarihi: 10.04.2023
24. Hiriart E, Deepe R, Wessels A. Mesothelium and malignant mesothelioma. Journal of developmental biology. 2019;7(2):7.
25. Abu-Hijleh MF, Habbal OA, Moqattash ST. The role of the diaphragm in lymphatic absorption from the peritoneal cavity. Journal of anatomy. 1995;186(Pt 3):453.
26. Duron JJ, Olivier L. Foreign bodies and intraperitoneal post-operative adhesions. Journal of Long-term Effects of Medical Implants. 1997;7(3-4):235-42.
27. Vassiliu P, Ntella V, Theodoroleas G, Mantanis Z, Pentara I, Papoutsis E, Mastoraki A, Arkadopoulos N. Successful management of adhesion related small bowel ischemia without intestinal resection: A case report and review of literature. World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology. 2019;10(2):29.
28. DiZerega G, Campeau J. Use of instillates to prevent intra-peritoneal adhesions: crystalloids and dextran. Infertil Reprod Med Clin North Am. 1994;5:43-7.
29. Böhles H. Carnitine--biochemistry and clinical aspects. Infusionstherapie und Klinische Ernährung. 1985;12(2):60-9.
30. Li J-M, Li L-Y, Zhang Y-X, Jiang Z-Y, Limbu SM, Qiao F, Degrace P, Chen L-Q, Zhang M-Li, Du Z-Y. Functional differences between L- and D-carnitine in metabolic regulation evaluated using a low-carnitine Nile tilapia model. British Journal of Nutrition. 2019;122(6):625-38.
31. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2016;1863(10):2422-35.
32. Vanella A, Russo A, Acquaviva R, Campisi A, Di Giacomo C, Sorrenti V, Barcellona ML. L-propionyl-carnitine as superoxide scavenger,

antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biology and Toxicology*. 2000;16:99-104.

33. Tellioglu AT, Yilmaz T, Alagözlü H, Tekdemir I, Karabag O. The effect of carnitine on random-pattern flap survival in rats. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;108(4):959-62.

34. Bieber L. Carnitine. *Annual review of biochemistry*. 1988;57(1):261-83.

35. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*. 2015;97:55-74.

36. Mazdeh M, Abolfathi P, Sabetghadam M, Mohammadi Y, Mehrpooya M. Clinical evidence of acetyl-L-carnitine efficacy in the treatment of acute ischemic stroke: a pilot clinical trial. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022.

37. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*. 2010;4(8):118.

38. Dökmeçi D AM. Karnitinin antioksidan etkisi. *Demet Sağ Bil Tıp Derg*. 2004;2(8):28-36.

39. Davies K, Goldberg A. Oxygen radicals stimulate intracellular proteolysis and lipid peroxidation by independent mechanisms in erythrocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 1987;262(17):8220-6.

40. Ribas GS, Vargas CR, Wajner M. L-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders. *Gene*. 2014;533(2):469-76.

41. Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnoxicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia. *Journal of andrology*. 2004;25(5):761-70.

42. Olugbodi JO, Samaila K, Lawal B, Anunobi OO, Baty RS, Ilesanmi OB, Batiha GE-S. Computational and preclinical evidence of anti-ischemic properties of L-carnitine-rich supplement via stimulation of anti-inflammatory

and antioxidant events in testicular torsed rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021.

43. Akyol C, Sozener U, Ozgun A, Karabork A, Kuzu I, Cakmak A, Erkek AB, Erdemli E, Kuzu MA. Comparison between the intraoperative use of polyvinyl chloride cover and surgical compresses for preventing postoperative adhesions. *European Surgical Research*. 2013;50(1):44-55.

44. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon P. Natural history of patients with adhesive small bowel obstruction. *British journal of surgery*. 2000;87(9):1240-7.

45. Williams SB, Greenspon J, Young HA, Orkin BA. Small bowel obstruction: conservative vs. surgical management. *Diseases of the colon & rectum*. 2005;48:1140-6.

46. Wang S, Xu J, Zheng J, Zhang X, Shao J, Zhao L, Hao J. Anti-inflammatory and antioxidant effects of acetyl-L-carnitine on atherosclerotic rats. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2020;26:e920250-1.

47. Lee B-J, Lin J-S, Lin Y-C, Lin P-T. Antiinflammatory effects of L-carnitine supplementation (1000 mg/d) in coronary artery disease patients. *Nutrition*. 2015;31(3):475-9.

48. Dokmeci D, Akpolat M, Aydogdu N, Uzal C, Doganay L, Turan F. The protective effect of L-carnitine on ionizing radiation-induced free oxygen radicals. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Sciences*. 2006;33(2):75-83.

49. Sezen O, Ertekin MV, Demircan B, Karslıoğlu İ, Erdoğan F, Koçer İ, Çalık İ, Gepdiremen A. Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced brain and retinal damages. *Neurosurgical review*. 2008;31:205-13.

50. Yuan Y, Guo H, Zhang Y, Zhou D, Gan P, Liang DM, Chen JY. Protective effects of L-carnitine on intestinal ischemia/reperfusion injury in a rat model. *Journal of clinical medicine research*. 2011;3(2):78.