



**T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
İNVAJİNASYON MODELİNDE METİLPREDNİZOLON
KULLANIMININ İSKEMİ HASARINA ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

**Dr. TOLGA PAMUK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Berat Dilek DEMİREL

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Büyük bir heves ve istekle başladığım çocuk cerrahisi asistanlığımın sonuna gelmiş bulunmaktayım. Burada geçirdiğim beş yıllık eğitim sürecimi tamamlarken, mesleğimin sorumluluklarının ve büyük özveri gerektirdiğinin bilincinde olarak meslek hayatıma devam edeceğimi belirtmek isterim.

Öncelikle çalışma disiplini, etiği, bilgi ve becerisiyle her zaman örnek aldığım, özenli ve dikkatli çalışmayı aşılayan, eğitimimde çok büyük emeği olan, bizlere her zaman sevgiyle ve değer vererek yaklaşan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Berat Dilek Demirel'e,

Uzmanlık eğitimi boyunca akademik deneyimleri ile beni yetiştiren hocalarım Prof. Dr. Mehmet Ender Arıtürk'e, Prof. Dr. Rıza Ferit Bernay'a, Prof. Dr. Ünal Bıçakcı ve Doç. Dr. Beytullah Yağız'a,

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hiçbir konuda yardımını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Sertaç Hancıoğlu'na,

Kısa bir süre de olsa birlikte çalışma imkanı bulduğum ve tecrübelerinden faydalanabildiğim için şanslı hissettiğim Uzm. Dr. Ayşe Bahar Edirne'ye,

Asistanlık sürecinde beraber olduğum, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, mutlu ve güzel anılar biriktirdiğim kardeşlerim Dr. Başak Dağdemir Ezber, Dr. Merve Çelenk, Dr. Elif Burcu Özbulut, Dr. Pelin Nur Cinel'e,

Beş yıllık asistanlık sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, işlerini titizlikle yürüten hemşire, teknisyen ve personellere,

Tez konum olan hayvan deneyi çalışması süresince destek aldığım Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Tez sürecime katkılarından dolayı hastanemiz patoloji anabilim dalı Dr. Öğr. Üyesi Sultan Çalışkan ve ekibine,

İstatistiksel analizlerdeki katkılarından dolayı Dr. Hatice Saraç'a,

Bugünlere gelmem için büyük fedakarlıklar yapan; beni sevgiyle, emekle yetiştiren, her zaman yanımda olan canım annem Saliye Pamuk ve canım babam Sebahittin Pamuk'a; ömrüm boyunca desteğini, sevgisini hissettiğim ve edeceğim sevgili ablam Efrüz Pamuk'a,

Eğitimim boyunca gösterdiği sabır ve fedakarlıkların karşılığını asla ödeyemeyeceğim biricik eşim Burcu Yavuz Pamuk'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

EKİM / 2023

Dr. Tolga PAMUK

BEYAN

Bu proje Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından PYO.TIP.1904.22.019 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan İnvajinasyonda Metilprednizolonun İskemi Hasarına Etkisinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

ÖZET

Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan İnvajinasyon Modelinde Metilprednizolon Kullanımının İskemi Hasarına Etkilerinin İncelenmesi

Amaç: Antiinflamatuvar etkisi olduğu bilinen metilprednizolon tedavisinin, invajinasyona bağlı olarak gelişen iskemik hasar üzerindeki histopatolojik etkilerinin değerlendirmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: 33 Wistar albino rat randomize üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunda laparotomi sonrası 8. saatte sekumun 20 cm proksimalindeki 4 cm'lik barsak segmenti eksize edildi. İnvajinasyon grubunda, sekumun 20 cm proksimalinde, proksimal barsak segmenti distalindeki barsak lümeni içine stile yardımıyla 2 cm itilerek invajinasyon oluşturuldu ve 8 saat sonra invajine segment eksize edildi. İnvajinasyon-metilprednizolon grubunda, invajinasyon oluşturulduktan 4 saat sonra metilprednizolon tedavisi uygulanıp, uygulama sonrası 4. saatte invajine segment eksize edildi. Spesmenler histopatolojik olarak ödem, apoptoz, lenfatik dilatasyon skorları ve Park/Chiu iskemi skorlama sistemine göre değerlendirildi. İstatistiksel analiz IBM SPSS programı ile yapıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Histopatolojik olarak değerlendirilen her parametre invajinasyon modeli oluşturulan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak ($p<0.05$) yüksekti. Ödem, apoptoz, lenfatik dilatasyon ve Park/Chiu iskemi skorları tedavi verilen ve verilmeyen invajinasyon gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık göstermezken ($p>0.05$) metilprednizolon tedavisi uygulanan ratlarda ödem skorları göreceli olarak daha düşüktü.

Sonuç: Ratlarda mekanik olarak oluşturulan invajinasyon modeli, medikal tedavilerin çalışılabileceği uygun bir deneysel yöntemdir. Klinik pratikte yaygın kullanımı ve ulaşılabilirliği olan metilprednizolonun, invajinasyonda gelişen iskemi hasarı üzerine olumlu/olumsuz direkt bir etkisi saptanmamıştır. Metilprednizolonun iskemik hasar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için farklı iskemi süreleri ve farklı metilprednizolon tedavi şemalarının kullanıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: İnvajinasyon, iskemi, metilprednizolon

ABSTRACT

Evaluating The Effect of Methylprednisolone on ischemic Injury In An Experimental Intussusception Model In Rats

Purpose: Our aim is to evaluate the impact of methylprednisolone, which is a well-documented anti-inflammatory agent, on the histopathological results of the ischemic injury caused by intussusception.

Materials and Method: 33 Wistar albino rats were randomly assigned to 3 different groups. In the Control Group, a laparotomy was performed without any intervention, and a 4 cm intestinal segment was excised 8 hours after laparotomy. In the Intussusception group, 2cm long intussusception was induced at the intestine 20 cm proximal to the caecum by telescopically introducing the proximal intestine into the distal intestine with the help of a proper size sound, and the intussuscepted segment was excised 8 hours later. In the Intussusception-methylprednisolone Group, methylprednisolone was administered 4 hours after induction of intussusception, and the intussuscepted segment was excised 4 hours thereafter. Excised specimens are evaluated histopathologically for edema, apoptosis, lymphatic dilation score, and Park/Chiu ischemia score. Statistical analyses are performed by SPSS software and a $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: All of the histopathological variables were significantly higher in the intussusception models than the Control Group ($p < 0.05$). Edema, apoptosis, lymphatic dilation, and Park/Chiu ischemia scores were not significantly different between intussusception groups with or without methylprednisolone treatment ($p > 0.05$), but edema scores were relatively lower in the methylprednisolone-administered rats.

Conclusion: The mechanical intussusception model in rats is a reproducible experimental technique to evaluate the results of medical interventions. Methylprednisolone, which is extensively used in daily practice as a commonly available drug, was found to have no obvious impact on the ischemic injury caused by intussusception. Further studies evaluating the impact of different methylprednisolone regimens with different ischemia durations are needed to evaluate the impact of methylprednisolone on ischemic injury.

KEYWORDS: Intussusception, ischemia, methylprednisolone

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür	i
Beyan	ii
Özet	iii
İngilizce Özet (Abstract)	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. İnvajinasyon	2
2.1.1. Klinik bulgular	4
2.1.2. Tanı	5
2.1.3. Tedavi	8
2.1.3.1. Radyolojik Redüksiyon	8
2.1.3.2. Cerrahi Tedavi	12
2.1.4. Neonatal İnvajinasyon	14
2.1.5. Çocuk ve Adolesanlarda İnvajinasyon	15
2.1.6. Post-operatif İnvajinasyon	15
2.2. İnvajinasyonda İskemi Hasarı	17
2.3. Metilprednizolon	19
3. Gereç ve Yöntem	21
3.1. Çalışma Yöntemi ve Etik Kurul Onayı	21
3.2. Deney Grupları	21
3.3. Cerrahi İşlem	22
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	26
3.5. İstatistiksel Analiz	29
4. Bulgular	30
4.1. Makroskopik Bulgular	30
4.2. Mikroskopik Bulgular	30
4.2.1. Ödem Bulguları	30
4.2.2. Lenfatik Dilatasyon Bulguları	31
4.2.3. Apoptoz Bulguları	31
4.2.4. İskemi Bulguları	33
5. Tartışma	36
6. Sonuç ve Öneriler	42
7. Kaynaklar	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

H&E : Hematoksilen – Eozin

İG : İnvajinasyon Grubu

İ+MPG : İnvajinasyon + Metilprednizolon Grubu

KG : Kontrol Grubu

ATP : Adenozin Trifosfat

ELAM-1 : Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü – 1

İCAM-1 : İntraselüler Adezyon Molekülü – 1

PAF : Platelet Activating Factor

ŞEKİLLER	Sayfa
Şekil 2.1 “Çilek jölesi” şeklinde rektal kanama	4
Şekil 2.2 İnvajinasyonda hava-sıvı seviyesi	5
Şekil 2.3 İnvajinasyonda izlenen “dance işareti” bulgusu	6
Şekil 2.4 İnvajinasyonda ultrasonografide görülen “hedef işareti” bulgusu	6
Şekil 2.5 İnvajinasyonda bilgisayarlı tomografide görülen “hedef işareti” bulgusu	7
Şekil 2.6 İnvajinasyonda “dolma defekti” görüntüsü	7
Şekil 2.7 İnvajine segmentte iskemi	13
Şekil 2.8 İnvajinasyonun şematik görünümü	18
Şekil 3.1 Ratlarda cerrahi hazırlık	22
Şekil 3.2 Kontrol grubu	23
Şekil 3.3 İnvajinasyon grubu	24
Şekil 3.4 İnvajinasyon + metilprednizolon grubu	25 - 26
Şekil 4.1 Apoptotik cisimciklerin histopatolojik görünümü	33
Şekil 4.2 İskemi histopatolojik görünümü (Park/Chiu Skor 1-3)	34
Şekil 4.3 İskemi histopatolojik görünümü (Park/Chiu Skor 4-7)	35

TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1 Deney Grupları	21
Tablo 3.2 Ödem Skolama Sistemi	27
Tablo 3.3 Apoptoz Skolama Sistemi	27
Tablo 3.4 Lenfatik Dilatasyon Skolama Sistemi	28
Tablo 3.5 İskemi Skolama Sistemi (Park/Chiu)	28
Tablo 4.1 Gruplar Arası Ödem Skolaması	30
Tablo 4.2 Gruplar Arası Lenfatik Dilatasyon Skolaması	31
Tablo 4.3 Gruplar Arası Epitelyal Apoptoz Skolaması	32
Tablo 4.4 Gruplar Arası Lamina Propriyada Apoptoz Skolaması	32
Tablo 4.5 Gruplar Arası Park/Chiu Skolaması	33

GİRİŞ ve AMAÇ

İnvajinasyon pediatrik yaş grubunda sık karşılaşılan, acil müdahale gerektiren cerrahi akut karın nedenlerinden birisidir. İnvajinasyon iki bağırsak segmentinin iç içe geçmesi sonucu oluşur. Klinik tablo, vasküler değişiklikler, inflamasyon, ödem, barsak tıkanıklığı ve barsakta iskemiyeye doğru ilerler. Gelişecek olan iskemik hasar, hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olabilecek nekroz ve perforasyonla sonuçlanabilir. Bu nedenle invajinasyon hastalarının tedavisi acildir (1).

Klinik olarak karın ağrısı, kusma gibi çocukluk çağında sık karşılaşılan ve gastroenterit gibi daha masum nedenlerle de oluşabilecek ortak semptomlar nedeniyle invajinasyon hastalarında hastaneye başvuru gecikebilir ya da başvurduğu merkezde tanı alsa bile tedavi için ulaşacağı merkeze uzaklık nedeniyle zaman kaybı yaşanabilir. Bu durum invajine segmentte ilerleyici bir iskemik hasar oluşturabilir.

İnvajinasyon tanısı almış bir hastada dokudaki ödemi azaltarak, müdahale endikasyonu var ise müdahaleye kadar geçen sürede gelişebilecek iskemik hasarı önlemek veya azaltmak amacıyla ya da konservatif izleme alınan bir hastada kendiliğinden redüksiyona katkıda bulunması amacıyla antiödem ve antienflamatuar etkinliği olduğunu bildiğimiz metilprednizolonun, invajinasyona bağlı olarak gelişen iskemi hasarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı (2).

GENEL BİLGİLER

2.1. İNVAJİNASYON

İnvajinasyon, proksimal bir barsak segmentinin daha distaldeki barsağın lümeni içine teleskopik olarak girmesidir. Bebeklerde ve çocuklarda rektal kanamanın ve barsak tıkanıklığının en önemli nedenidir. Bebeklerde, 3-24 ay arasında, barsak tıkanıklıklarının en sık nedenidir (3). Vakaların yaklaşık %82'sinde ileum kolonun içine girmiştir. Geri kalan %15'i ileoileal, %2-3'ü de kolokolonik tiptedir. Kolokolonik invajinasyon paraziter enfestasyonların yaygın olduğu ülkelerde daha sık görülür. İdiyopatik invajinasyonun ise klasik olarak daha çok 5-10 aylar arasında görüldüğü bilinmektedir (4,5).

Tüm invajinasyon olgularının yarısı bir yaşından, %63-95'i ise iki yaşından küçük çocuklardır. Olguların %10-25 kadarı da 2-5 yaş arasında yer alır. Tüm dünyada görülebilen bir hastalık olan invajinasyonun görülme sıklığı bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte, Nijerya ve Çin'den yayınlanmış makalelerde bir yılda görülen hasta sayısının dünya ortalamasının çok üstünde olduğu dikkat çekmektedir (6, 7). Kesin olmamakla birlikte invajinasyon sıklığının ortalama 1000 çocukta 1-4 arasında değiştiği sanılmaktadır. Erkek/kız oranı 3/1-2' dir. Özellikle gastroenteritlerin daha yaygın olduğu ilkbahar ve yaz aylarında ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının daha yaygın olduğu kışın en soğuk günlerinde, invajinasyon olgularına daha sık rastlanılmaktadır. Ancak bunun nedeni bilimsel olarak kanıtlanmış değildir. Klasik invajinasyonda belirgin bir etyolojik faktör yoktur ve buna "idiyopatik invajinasyon" adı verilir. Bu tip invajinasyonun etyolojisinde, gıda değişikliğini takiben oluşan Peyer plağı hipertrofisinin, adenovirüslere bağlı üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında oluşan mezenter lenfadenopatisinin ve rotavirüs gastroenteritinin rolü olduğu sanılmaktadır (8, 9).

İdiyopatik invajinasyonun ortaya çıkışında bazı yapısal özelliklerin rolünün olduğu da öne sürülmüştür (10). Bunlar arasında:

- 1) İleoçekal bölgedeki peristaltik hareketlerde bir koordinasyon bozukluğunun olmasıdır. Çekum ve çıkan kolon sadece sempatik sinir lifleri tarafından innerve edilirken, ileum hem sempatik hem de parasempatik innervasyona sahiptir.
- 2) Küçük yaştaki bebeklerin birçoğunda çekumun mobil olması veya %15 oranında eşlik eden rotasyon anomalisinin varlığı invajinasyonu tetikleyebilir.
- 3) Yaşamın ilk yılı içinde terminal ileum bölgesindeki Peyer plakları diğer yaşlara göre çok daha belirgindir ve öncü neden (*leading point*) görevi üstlenebilirler.
- 4) Bebeklerde ileum ve kolon arasındaki çap farkı daha büyük çocuklara nazaran minimal olduğundan ileumun kolon içerisine ilerlemesi daha kolaydır.
- 5) İleoçekal kapakçık çekum içerisine doğru uzandığından kapakçığın kendisi bir öncü neden haline gelebilir.
- 6) İleoçekal bölgedeki mezenterin anatomik yapısı invajinasyon için bir anatomik engel oluşturmamaktadır.

Tüm olguların %2-12'sinde invajinasyona yol açan bir öncü neden vardır (11, 12). Öncü neden olasılığı yaşla birlikte artar.

Öncü nedenler;

- Meckel divertikülü (en sık)
- Peutz-Jeghers polipleri veya Juvenil polipler
- İleum duplikasyonları
- Lenfoma
- Lösemi
- Hemofili, travma veya Henoch-Schönlein purpurasına bağlı submukozal hematomlar
- Hemanjiom ve lenfanjiomlar
- İleumda papiller lenfoid hiperplazi

İnvajinasyon; Poliarteritis nodoza, kistik fibrozis, Crohn hastalığı ve nefrotik sendromla birlikte olabilmektedir (13, 14).

2.1.1. Klinik Bulgular

İdiyopatik invajinasyon, sıklıkla iyi beslenmiş, şişman bebeklerde görülür. Klasik olarak ana belirti ve bulgular; kusma, karın ağrısı, rektal kanama, letarji ve karında kitle palpe edilmesidir. Hastalığın başlangıç bulguları, ani başlayan huzursuzluk, bebeğin bacaklarını karnına çekerek ağlaması ve mide içeriğini kusmasıdır. Bebek 10-20 dakika gibi kısa aralıklarla aniden ağlar. Ağrı oldukça şiddetlidir. Bebek kolik atak sırasında ter içinde kalır, rengi solar (15).

Karın ağrısı olguların %83'ünde mevcuttur. Başlangıçta ağrı atakları arasında bebek tamamen normaldir. Karın ağrıları dışında kalan zamanda bebeğin yorgun bir şekilde uykuya daldığı görülür. Letarjinin nedeni büyük olasılıkla sıvı-elektrolit kaybıdır. Ancak bu durumun bazı endojen nöroaktif maddelere bağlı olduğunu bildiren ve "invajinasyon ensefalopatisi" olarak adlandıranlar da vardır (16).

Kusma özgül olmayan bir belirtidir. İnvajinasyonlu bebeklerin %85'inde kusma mevcuttur. Önce mide içeriği sonra da tabloya barsak tıkanıklığının eklenmesiyle safralı kusma görülür. İnvajine olan barsak segmentinin lenfatik ve venöz dolaşım bozukluğunu, bir süre sonra da arteriyel dolaşım bozukluğu takip eder ve rektal kanamaya neden olur. Rektal kanama, olguların %10'unda ilk belirtidir ve kanın kolon mukusu ile karışması nedeniyle "çilek jölesi" şeklinde tanımlanır (Şekil 2.1). İlk 24 saat içerisinde hastaneye başvuran bebeklerin üçte birinde, gecikmiş olguların ise üçte ikisinde karın ağrısı, kusma ve rektal kanama bir aradadır (10).



Şekil 2.1 “Çilek jölesi” şeklinde rektal kanama (17).

Fizik bakıda kusmaya bağlı dehidratasyon bulguları (halsizlik, turgor-tonus azalması, fontanel çöküklüğü, ağız mukozası kuruluğu), karında distansiyon, sağ üst kadranda transvers kolon boyunca ele gelen sucuk tarzında bir kitle olabilir. Olguların %10-15'inde bu kitle palpe edilemeyebilir. Rektal tuşede mukusla karışık kan tespit edilir. Bazen invajine barsak segmenti rektumdan dışarı prolabe olabilir. Karında hassasiyet, ateş, taşikardi, takipne ve lökositoz olması gangren, perforasyon ve peritonitin varlığını gösterir. Her 10 bebekten birinde invajinasyonun belirti ve bulgularından önce diyare vardır. Bu durum tanıda gecikmeye ve ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Ölüm nedeni hipovolemi ve sepsistir (18).

2.1.2. Tanı

Laboratuvar Çalışmaları;

Dehidratasyona bağlı sıvı elektrolit bozuklukları görülebilir. Direk karın grafisinde herhangi bir barsak tıkanıklığında görülebilecek hava-sıvı seviyeleri vardır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 İnvajinasyonda hava-sıvı seviyesi (19).

Barsak halkalarının karının ortasından toplanmış olması ve sağ alt kadranda gaz miktarının azalmış olması “dance işareti” invajinasyon lehine yorumlanabilecek (Şekil 2.3) dikkat çekici radyolojik bulgulardır (20).

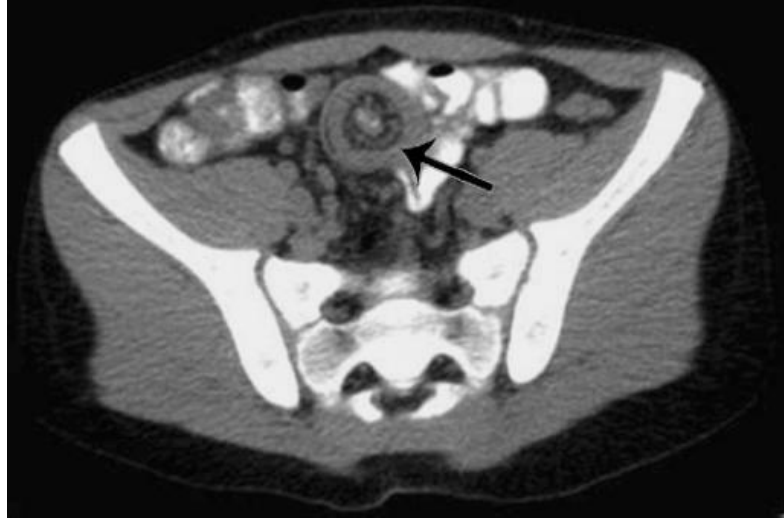


Şekil 2.3 İnvajinasyonda “dance işareti” bulgusu (21).

Deneyimli bir radyoloğun varlığında ultrasonografi ile invajinasyonların neredeyse %100’ünün tanınması mümkündür. Ultrasonografik tipik görüntüler “hedef işareti”, “öküz gözü”, “iç içe geçmiş iki halka” veya “yalancı böbrek” olarak adlandırılmıştır. Hedef işareti transvers kesitte görünür ve arada hiperekoik bir halkanın bulunduğu iki düşük ekojeniteye sahip halka şeklindedir. Yalancı böbrek görünümü uzunlamasına kesitte dikkat çeker. Hedef işareti bilgisayarlı tomografide de görüntülenebilir (22, 23) (Şekil 2.4 - 2.5).



Şekil 2.4 İnvajinasyonda ultrasonografide görülen “hedef işareti” bulgusu (24).



Şekil 2.5 İnvajinasyonda bilgisayarlı tomografide görülen “hedef işareti” bulgusu (25).

Öncü nedene bağlı invajinasyonlar hava veya hidrostatik basınçla nadiren redükte olabilirler (%15-20). İnvajinasyonun tanı ve tedavisinde ultrasonografi yanı sıra tipik invajinasyon olgularında doğrudan kolon grafisi ile hem tanının kesinleşmesi hem de tedavisi sağlanabilir (26, 27) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 İnvajinasyonda “dolma defekti” görüntüsü (28).

2.1.3. Tedavi

Klinik belirti ve bulguların invajinasyonu düşündürdüğü bebeklerde sindirim kanalının dekompresyonu için nazogastrik sonda takılır. Ardından tam kan sayımı, serum elektrolitleri gibi rutin laboratuvar testleri yapılırken intravenöz sıvı desteğine başlanır. Ardından hastanın kliniği göz önüne alınarak kontrendikasyonu yoksa radyolojik redüksiyon uygulanır. Rektal kanama ve tekrarlayan invajinasyonlar radyolojik redüksiyon için kontrendikasyon değildir.

Radyolojik Redüksiyon Kontrendikasyonları:

- Peritonit bulguları olması
- Perforasyon/pnömoperitoneum bulguları olması
- Yeterli resüsitasyona rağmen unstabil hemodinamik durum

2.1.3.1. Radyolojik Redüksiyon

İnvajinasyonda cerrahi tedavi radyolojik redüksiyon yöntemleriyle sonuç alınamayan olgulara ya da başvuru merkezde radyolojik redüksiyon şansının olmadığı durumlara saklanmalıdır. İnvajinasyonun radyolojik redüksiyon yöntemleriyle tedavisi çok eski tarihlere dayanır. Bu konudaki en eski kayıt 1876 yılında Hirschsprung'a aittir. Redüksiyonu suyla yapan Hirschsprung 1871- 1904 yılları arasında tedavi ettiği 107 hastasını yayınlamıştır (29).

Bu seride cerrahi tedavi mortalitesi %80 iken, suyla redüksiyon yapmış olduğu olgularda %35'tir. 1926'da Avustralya'dan Hipsley, o yıllarda floroskopi imkanı olmadığından redüksiyon amacıyla genel anestezi altında serum fizyolojik kullanmıştır (30). Onun serisindeki cerrahi mortalite %8, serum fizyolojikle redüksiyonun mortalitesi %5 olmuştur. Floroskopinin kullanıma girmesi ile dünyanın çeşitli merkezlerinde aynı anda invajinasyonun tanı ve tedavisinde baryum kullanılmaya başlanmıştır (31).

Radyolojik redüksiyon sırasında, deneyimli bir radyolog, çocuk cerrahi ile birlikte çalışır. Hastada peritonit, perforasyon olduğu düşünülüyor veya hasta klinik olarak stabil değilse radyolojik redüksiyondan vazgeçilmelidir.

Geçmiş yıllarda redüksiyon girişiminden önce bebeğin sedatize edilmesi ve/veya kolonun düz kaslarında gevşemeye yol açan bir ajan olan glukagon verilmesinin redüksiyon şansını artırdığına inanılırken çift kör çalışmalarda glukagonun redüksiyonun başarısına katkısının olmadığı gösterilmiştir (32). Sedasyonun redüksiyonu kolaylaştırdığı konusunda da çelişkili rapor ve görüşler mevcuttur. Hatta redüksiyonun genel anestezi altında yapılmasını önerenler dahi olmuştur (33). Bu konuda sedasyonu gereksiz bulan yazarlar bebeğin lavman sırasında ağlamasının ve ıkınmasının redüksiyona olumlu bir etkisi olduğu düşünseler de son yapılan çalışmalarda midazolam ile sedatize edilen hastalardaki redüksiyon başarısının (%75) sedasyon uygulanmayan hastalara göre (%32) daha yüksek olduğunu göstermektedir (34, 35).

Redüksiyon işlemi genellikle soğuk bir ortam olan radyoloji bölümünde gerçekleştiğinden, bu süreçte bebeğin hipotermi ve hipovolemiden korunmasına özen gösterilmelidir.

Radyolojik Redüksiyon Yöntemleri:

- Ultrasonografi Eşliğinde Hidrostatik Redüksiyon
- Floroskopi Eşliğinde Baryumla Redüksiyon
- Floroskopi Eşliğinde Pnömatik Redüksiyon

Ultrasonografi Eşliğinde Hidrostatik Redüksiyon

Hidrostatik redüksiyonlarda rektum içine foley kateter yerleştirilir. Ilık serum fizyolojik kendi ağırlığı ile akacak şekilde lavman düzeneği 100-120 cm yükseklikte ayarlanır. Lavman cihazının 100 cm'den yüksek olmaması konusundaki standart

protokol 1948 yılındaki Rawitch ve McCune'un çalışmasına dayanmaktadır (36). Sağlıklı bir bebeğin kalın barsağının patlama basınç eşiği 300-600 mmHg arasındadır. 100 cm yükseklikten kolona dolan serum fizyolojik 74 mmHg, 120 cm yükseklikten aktığında ise 88 mmHg basınç oluşturmakta ve bu değerler de emniyet sınırları içinde kalmaktadırlar. Bu nedenle standart yüksekliğin mutlaka 100 cm olması gerekli değildir. Ancak yine de çalışma 100 cm ile başlamalı sonra redüksiyonun durumuna göre 120 cm'ye doğru çıkılmalıdır. İşlem sırasında bazı yazarlar karın palpasyonu yapılmamasını söylerken, bazıları da hafif bir masajın redüksiyona katkıda bulunacağını ifade etmektedirler. Redüksiyona başladıktan sonra serum fizyolojik kolon içerisinde ilerler ve sonunda bir noktada takılır. Bu noktada kolon lümeni içindeki ileum segmenti hedef tahtası şeklinde görülür. Çalışma süresi 45 dakikayı aşmayacak şekilde redüksiyon denendikten sonra ileuma geçiş görülmezse işlemin sonlandırılarak kolonun boşalmasına izin verilmelidir. İlk redüksiyon girişimi başarısız olsa bile, invajine segment boyutlarında azalma varsa, peritonit bulgusu gelişmemiş ve klinik stabilizasyon devam ediyorsa işlem 3 kez daha tekrarlanabilir. İşlemler arasında en az 30 dakika beklenmeli ve hastanın klinik stabilizasyonu yakın takip edilmelidir. Başarılı bir redüksiyon serum fizyolojinin ileuma en az 5-10 cm geçmesi ile tamamlanır. Redüksiyonun hemen ardından bebek klinik olarak da rahatlar(37).

Redüksiyonun başarı oranı bir çalışmada %85 olarak bildirilmiştir. Bu oranı, radyoloğun deneyim düzeyi, hekimin zaman kaybetmeden teşhis koyması, öncü nedenin mevcut olmaması ve çocuğun yaşı belirler. İlk 24 ay içerisinde radyolojik redüksiyon şansı yaşla birlikte artmaktadır. 3-6 ay arasında olguların %46'sında cerrahi redüksiyon gerekirken bu oran 19-24 ay arası bebeklerde %6'ya düşmektedir. Rektal kanama varlığı invajinasyonun gecikmiş olduğunu gösterir. Bu bebeklerde radyolojik redüksiyonun başarı oranı %10- 20 arasındadır.

Öncü nedene bağlı olarak gelişen invajinasyonlarda redüksiyon başarılı olmuş olsa bile invajinasyonun kısa bir süre içinde tekrarlaması mümkündür. Bu yüzden, redüksiyonun ardından hastanın en az 48 saat gözlem altında tutulması gerekir (38, 39).

Hidrostatik redüksiyon da pnömatik redüksiyon da benzer şekilde yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranlarına sahiptir (40). Floroskopi işleminde hastanın radyasyona maruz kaldığı ve olası perforasyon durumunda periton boşluğuna kaçan baryum nedeniyle hastanın morbidite ve mortalitesinin artacağı göz önüne alındığında, ultrasonografi eşliğinde hidrostatik redüksiyon diğer yöntemlerden bir adım öndedir (41,42).

Floroskopi Eşliğinde Baryumla Redüksiyon

Hidrostatik redüksiyon ılık serum fizyolojik yerine kontrast madde kullanılarak floroskopi eşliğinde de benzer şekilde yapılabilir. İşleminde sulandırılmış baryum veya tercihen suda çözünen kontrast bir madde kullanılır. Hidrostatik redüksiyonlar sırasında oluşabilecek perforasyonlar nedeniyle kontrast madde olarak baryum yerine suda çözünebilir maddelerin kullanılması perforasyona bağlı mortaliteyi azaltır. Kontrast maddenin kolonda ilerlemesinin durduğu nokta floroskopide dolma defekti olarak karşımıza çıkar.

Öncü nokta olasılığının daha yüksek olduğu 3 aydan küçük bebeklerde ve 4 yaşından büyük çocuklarda bu lezyonun tanımlanabilmesi amacıyla baryumla redüksiyon avantajlı olabilir (43).

Floroskopi Eşliğinde Pnömatik Redüksiyon

1980'li yıllara kadar invajinasyonun tanı ve tedavisinde standart bir işlem olan baryumla redüksiyon yöntemi kullanılırken daha sonra floroskopi eşliğinde hava ile redüksiyon denenmeye başlanmıştır. Kullanılan cihaz bir ucunda tansiyon aletinde olduğu gibi şişirme balonu ve manometre olan kapalı devre bir lavman tüpünden ibarettir. Rektuma verilecek havanın basıncı küçük bebeklerde 80 mmHg'yi daha büyük çocuklarda da 120 mmHg'yi aşmamalıdır. Floroskopi altında havanın terminal ileuma geçtiğinin görülmesi redüksiyonun başarılı olduğunun kanıtıdır. Hava ile redüksiyonun avantajları; daha çabuk ve daha temiz olması, radyasyona maruz kalınan süreyi kısaltması ve perforasyon oluşsa bile karın boşluğunun baryumla

kirlenmemesidir. Hava ile redüksiyonun süresi ortalama 4 dakikanın altında olmalıdır. Olumsuz yanları ise, redüksiyonun tamamlanmış olduğunun veya perforasyon gelişip gelişmediğinin her zaman anlaşılamamasıdır. Redüksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı hakkında şüphede kalınıyorsa durum baryum lavmanı ile kontrol edilmelidir (44, 45).

Redüksiyon ister radyolojik ister cerrahi yapılmış olsun invajinasyon %2-20 oranında tekrarlayabilir. Nüks olguların %30-64'ünde ilk 72 saat içinde, geri kalanında 6 ay hatta 36 ay içinde ortaya çıkmaktadır. Aynı hastada birden çok nükslerle karşılaşılabilir. Böyle bir durumda başlangıç tedavisi yine radyolojik redüksiyon yöntemleri olmalıdır. Tekrarlayan olguların ancak %10'unda başta fark edilememiş öncü nedenle karşılaşılmaktadır (46).

2.1.3.2. Cerrahi Tedavi

Radyolojik redüksiyonun kontrendike olduğu hastalar ile yeterli radyolojik redüksiyon denenmesine rağmen başarılı olunamayan hastalar, nazogastrik dekompresyon, intravenöz sıvı-elektrolit desteği ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle genel durumları düzeltilir düzeltilmez ameliyata alınmalıdır (47).

Cerrahi Tedavi Endikasyonları:

- Peritonit bulguları olması
- Perforasyon/pnömoperitoneum bulguları olması
- Yeterli resüsitasyona rağmen unstabil hemodinamik durum
- Radyolojik redüksiyonun başarısız olması

Bebeklerde ilk manuel redüksiyon 1871'de Hutchinson tarafından yapılmıştır. Sağ alt kadrandan transvers bir kesi genellikle yeterli bir görüş sağlar. Karın içi perforasyon açısından ve barsaklar kan dolaşımı açısından çabucak gözden geçirilir. İnvajine barsağa ait kitle karnın sağında çıkan kolon içindedir. Bazen de anestezinin

etkisiyle invajinasyonun kendiliğinden redükte olduğu görülebilir. İnvajine barsak kitlesinin bir süre avuç içinde fazla sıkılmadan nazıkçe tutulması ödem ve vasküler dolgunluğu azaltarak redüksiyonu kolaylaştırır. İnvajine segment hiçbir şekilde proksimale doğru çekilmemelidir. Bunun yerine invajine barsak en uç noktasından proksimale doğru yavaşça sağılmalı yani geri itilmelidir. Redüksiyon tamamlandıktan sonra geniş serozal defektler oluşmuşsa bunlar onarılmalıdır. Redüksiyon sağlandıktan sonra barsaklar kan dolaşımının yeterliliği bakımından dikkatle izlenmelidir. Lümen içinde olası öncü nedenler aranmalıdır. Şüpheli bölgeler sıcak serum fizyolojikle ıslatılmış kompreslere sarılarak bir süre beklenmelidir. Dolaşımın yetersiz olduğu düşünülüyorsa redüksiyon yapılmış bile olsa ilgili segmentin rezeksiyonundan kaçınılmamalıdır (48) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 İnvajine segmentte iskemi (17).

Operasyon laparoskopik olarak da yapılabilir. Ancak hastanın ince bağırsak anslarında obstrüksiyona bağlı, kalın bağırsağında ise denenmiş radyolojik redüksiyona bağlı dilatasyonların olabileceği unutulmamalıdır. Uzun segment invajinasyonların sol kadrana uzanım gösterebileceği de düşünülerek çalışma portlarının yeri belirlenir. Genellikle göbekten 1 çalışma portu, sol kadrandan 2 adet çalışma portu yerleştirilir. Açık cerrahide olduğu gibi karın içi patolojiler hızlıca değerlendirilerek invajine segment bulunur. Laparoskopik olarak invajine segmentin proksimale doğru sağılması her zaman açık cerrahideki kadar kolay olmayabilir. Bu durumda göbek insizyonu vertikal olarak genişletilerek açık cerrahiye geçilebilir.

Karın içi önceden oluşmuş perforasyon nedeniyle kirli ve inflame ise rezeksiyonun ardından barsak uçları primer anastomoz yerine geçici bir dönem için dışarı açılabilir. Ameliyat sonrası karşılaşılabilecek komplikasyonlar, barsak yapışıklığı anastomoz kaçağı, intraabdominal apse, yara enfeksiyonu, şok, yaygın damar içi koagülasyon ve solunum sistemiyle ilgili sorunlardır. Günümüzde dinamik sıvı-elektrolit tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotikler, yoğun bakım desteği ile invajinasyon mortalitesi %1'in altındadır (49).

2.1.4. Neonatal İnvajinasyon

Yenidoğanlarda barsak mezenterinin inceliği ve gevşekliğine ve barsak pasajının da hızlılığına rağmen invajinasyon nadirdir. Yine de daha sık görüldüğü yaş grubu 6 ay-2 yaş arası olmasına rağmen invajinasyonla yenidoğan döneminde, hatta intrauterin dönemde de karşılaşılabılır. İntrauterin dönemlerdeki invajinasyonların nekroz ve nekrotik dokunun aseptik rezorbsiyonuyla intestinal atreziyle sonuçlandığı öne sürülmüştür. İntrauterin invajinasyonun barsak atrezilerinin öncüsü olduğunu iddia eden yazarlar vardır. Son yıllarda giderek daha fazla rapor edilen neonatal invajinasyonun yenidoğan dönemindeki intestinal obstrüksiyonların %3'ü, invajinasyonların da %0,3'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir. Barsak peristaltizm paternleri nedeniyle neonatal invajinasyon prematürelde daha sık görülmektedir. Semptomlar, kusma, abdominal distansiyon ve rektal kanama olsa da (olguların %75'inde), bunlar klasik invajinasyonda olduğundan daha az belirgindir. Karında kitle bebeklerin çok küçük bir kısmında vardır. Bebek huzursuzdur, beslenmeyi reddediyordur. Olguların %25'i ince barsak düzeyinde %75'i ileoçekal bölge invajinasyonudur. Süt çocuğu döneminin klasik invajinasyonlarından farklı olarak neonatal invajinasyonlarda ileal, çekal duplikasyon, polip, hamartom gibi öncü nedenlerin sıklığı %25-75'tir (50).

Çekilecek ayakta direkt karın grafisinde hava-sıvı seviyeleriyle karakterize intestinal obstrüksiyon vardır. Taniya ultrasonografi de yardımcı olabilir. Neonatal invajinasyonlar hem bir öncü neden içerme olasılığının yüksekliği hem de çoğunlukla ileoçekal bölgede görüldüklerinden kolon lavmanı baryum yerine suda çözünen bir

kontrast maddeyle çok dikkatli şekilde yapılmalıdır. Ancak, neonatal invajinasyonlarda, hem redüksiyon olasılığının düşüklüğü hem de perforasyon riskinin yüksekliği nedeniyle tedavide hidrostatik redüksiyon tavsiye edilmemektedir. Neonatal invajinasyonu olan bebeklerin tedavisine başka nedenlerle abdominal sepsisi ve intestinal obstrüksiyonu olan bebeklerde yapıldığı gibi, önce nazogastrik dekompresyon, sıvı elektrolit desteği ve antibiyotik tedavisi ile başlanır (26).

Neonatal invajinasyonlarda tedavi cerrahidir. Ameliyat sırasında öncü neden olan ileoçekal invajinasyonların manuel redüksiyonu perforasyonla sonuçlanır. Bu nedenle invajine segmentin rezeksiyonu ve uç uca anastomoz daha doğru bir seçimdir. Manuel redüksiyon jejunal ve ileal invajinasyonlarda denenebilir. Perforasyon varsa ve karın içi kirliyse ameliyat çeşitli enterostomi yöntemlerinden birisiyle sonlandırılmalıdır (51).

2.1.5. Çocuk ve Adolesanlarda İnvajinasyon

Süt çocukluğu döneminden sonra görülen invajinasyonların klinik belirti ve bulguları klasik invajinasyona göre daha değişkendir. En belirgin şikayet kramp tarzında tekrarlayan karın ağrısıdır. Rektal kanama daha azdır. Kronik invajinasyonun tek belirtisi bazen karında huzursuzluk, iştahsızlık ve kilo kaybı olabilir. Olguların %50-75'inde bir öncü neden mevcut olduğundan hidrostatik redüksiyonun başarı şansı %15 civarındadır. Yine de peritonit, perforasyon ve sepsis bulgularına sahip olmayan çocuklarda hidrostatik redüksiyon denenebilir. Redüksiyon sağlandığı ve boşalma grafilerinde öncü neden görüntülenebildiği takdirde çocuğun durumu düzeldikten sonra laparoskopi veya laparotomi yapılmalıdır (52, 53).

2.1.6. Post-operatif İnvajinasyon

Değişik nedenlerle yapılan laparotomilerden (özellikle retroperitoneal bölge ameliyatlarından), hatta bazen inguinal herni onarımı, torakotomi veya servikal lenf nodu biyopsisi gibi karın dışı ameliyatlardan sonra invajinasyonla karşılaşılabilir. Buna post-operatif invajinasyon denir. Tüm invajinasyonların %1.5-6'sı post-operatif

invajinasyondur. Bazı kaynaklara göre post-operatif invajinasyonun sıklığı 200-1000 laparotomide 1'dir ve ameliyat sonrası ilk ay ve özellikle ilk 8-10 gün içinde ortaya çıkan barsak tıkanıklıklarının %12 'sinin nedenidir. Olguların %90'ında invajinasyonun ameliyattan çok kısa süre sonra ortaya çıkması post-operatif invajinasyonu diğer tıkanıklık nedenlerinden ayıran en belirgin özelliktir. Klasik invajinasyondan en önemli farkı ise genellikle 1 yaşından büyük çocuklarda görülmesi ve invajinasyonun ince barsak segmentleri arasında oluşmasıdır. Olguların çoğunluğunda invajinasyon tek bir noktada %5'indeyse aynı anda birden çok noktada mevcuttur. Post-operatif invajinasyonun nedeni bilinmemektedir. Laparotomi sonrasındaki düzensiz peristaltik hareketlere bağlı olduğu sanılır. Normal sayılabilecek bir ameliyat sonrası dönemin ardından aniden kusma ile gaz ve dışkı çıkartamama görülür. Bu durum uzamış ameliyat sonrası ileus ile karışabilir (54).

Fizik muayenede ileokolik invajinasyondaki gibi belirgin bir kitle yoktur. Olsa bile mobil olduğundan ele gelmeyebilir. Çocuğun karnı duyarlı olsa bile bu durum geçirilmiş ameliyata bağlı kesinin ağrısından ayırt edilemeyebilir veya ona yorumlanabilir. Nazogastrik dekompresyona rağmen rahatlama meydana gelmez. Bir süre sonra taşikardi, ateş ve lökositozun ortaya çıkması da önce yara enfeksiyonu veya intraabdominal apse gibi olasılıkları düşündürür. Bu nedenle post-operatif invajinasyonların tanısının koyulması için geçen süre 3-20 gün (ortalama 10 gün) arasında değişmektedir. Bu süre içinde invajine barsak segmentinin dolaşımının bozulması yüksek bir olasılıktır (55).

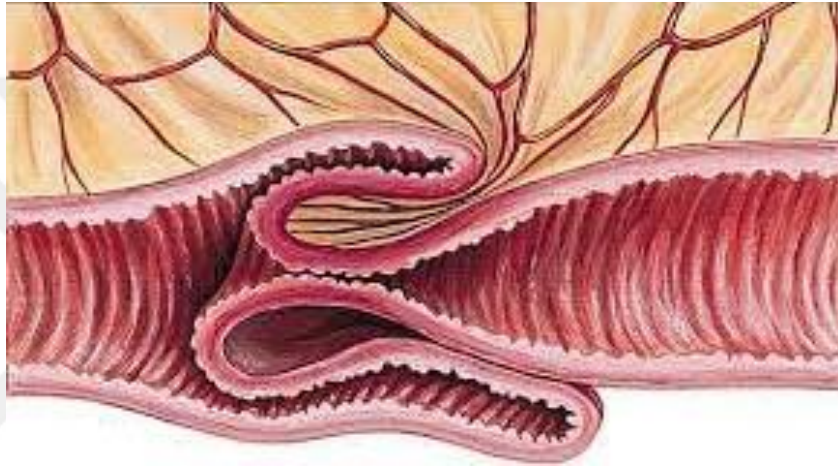
Tanı post-operatif invajinasyon olasılığının düşünülmesiyle konulabilir. Çekilen direkt karın grafisinde nonspesifik intestinal obstrüksiyon bulguları mevcuttur. Bu tip invajinasyon, her zaman ileum veya jejunum seviyesinde olduğundan bu hastalarda kolon grafisi çekilmesinin tanı açısından bir yararı yoktur. Tedavide laparotomi ile manuel redüksiyon yapılır. Genellikle rezeksiyona ihtiyaç duyulmaz (56).

2.2. İNVAJİNASYONDA İSKEMİ HASARI

İskemi, başka bir deyişle dokuya gelen kan miktarının azalması, klinik tıpta en sık görülen hücre zedelenmesi nedenidir. Artan iskemi süresi ise hücrelerde nekroz ile sonuçlanır. Anaerobik glikoliz ile enerji üretiminin devam edebildiği hipoksinin aksine; iskemide, glikoliz için gereken maddelerin ortama getirilmesinde de aksama vardır. Bu yüzden iskemide maruz kalan dokuda, glikoliz için gerekli maddelerin tükenmesi sonucu veya normalde kan akımıyla uzaklaştırılması gereken metabolitlerin dokuda birikmesi sonucu anaerobik glikoliz de durur. Dolayısıyla anaerobik glikolizle de enerji elde edilemeyen iskemide, dokular hipoksiden daha hızlı zedelenir. Hücrelerde adenosin trifosfat (ATP) üretiminin düşmesi, enerjiye bağımlı hücre sistemlerinin yetmezliğine neden olur. İyon pompalarının etkilenmesi sonucu hücreler şişer, glikojen depolarının boşalması ve laktik asit birikimiyle hücre içi pH azalır ve protein sentezinin azaldığı görülür. İskemide bağlı olarak hipoksi devam ederse ATP eksikliği derinleşir ve hücrenin tümü organelleriyle birlikte belirgin olarak şişer. İskemi ortadan kaldırılırsa tüm bu değişiklikler geri dönüşümlüdür. İskemi devam ederse geri dönüşsüz zedelenme ve nekroz meydana gelir. Geri dönüşsüz zedelenmede, organel ve plazma membranlarında ağır hasar olduğu görülür. Hücre ölümü genellikle nekroz yoluyla ancak, apoptozun da katkısı vardır. Apoptoz; ölmekte olan hücrelerin kendi proteinlerini parçalayabilen enzimlerin aktifleştirdiği, sıkı biçimde düzenlenmiş, programlanmış hücre ölümüdür. Apoptotik hücrenin plazma membranı sağlam kalır ancak uğradığı değişim sonucu fagositler için hedef durumuna gelir. Ölü hücre, içindekiler çevreye yayılmadan hızla ortadan kaldırıldığından, bu yolla hücre ölümü konakta inflamatuvar bir yanıtı neden olmaz. Apoptozun gerçekleşebilmesi için ATP'ye ihtiyaç vardır. Bu özellikleriyle apoptoz nekrozdan ayrılır. Kimi zaman apoptoz ve nekroz birlikte görülür ve bazı patolojik uyarılar ile başlatılan apoptoz nekroza ilerleyebilir (57).

İnvajinasyon sonrası proksimal barsak segmentine ait mezenterin distal barsak segmenti içerisinde sıkışmasından dolayı (Şekil 2.8) invajinasyondan sonraki süreçte vasküler değişiklikler, inflamasyon, ödem, barsak tıkanıklığı ve iskemide doğru ilerler (1). Başlangıçta, sıkışan mezenter nedeniyle vasküler ve lenfatik sistemde kısmi bir

obstrüksiyon ve buna bağlı iskemi ve hücre zedelenmesi başlar. İskemi ve hücre zedelenmesi inflamatuvar cevabı başlatır. İnflamatuvar yanıtla beraber zedelenme alanlarında lökosit göçü, plazma sıvı ve proteinlerinin damar dışına çıkışı ve burada birikimiyle birlikte lenfatik dilatasyon ve ödem meydana gelir. İnflamatuvar yanıt ve buna bağlı olarak artan lenfatik dilatasyon ve ödem vasküler obstrüksiyonu ilerleterek iskemi artırır ve dokular daha hızlı bir şekilde nekroza ilerler (57).



Şekil 2.8 İnvajinasyonun şematik görünümü (58).

İnvajinasyonla ilgili yapılan bir deneysel çalışmada; 2 cm'lik barsak segmentinde 4 saatlik süreyle invajinasyona maruziyet sonrası dokudaki etkilenme histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve lamina propriyada dağılma, ülserasyon ve kanamaya varan iskeminin ileri evre histopatolojik değişikliklerinin meydana geldiği gösterilmiştir (59). Benzer bir çalışmada da 8 saatlik invajinasyona maruziyet sonrası makroskopik değerlendirmede mezenterde vasküler pulsasyonun kaybolduğu, etkilenen segmentin zedelendiği ve gri renk aldığı, dokunun belirgin olarak ödemli olduğu, mikroskopik değerlendirmede ise alana çok sayıda inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu görülmüştür (60).

2.3. METİLPREDNİZOLON

Metilprednizolon, antiinflamatuvar ve immünomodüle edici özelliklere sahip sentetik bir kortikosteroiddir. Hangi etkene (mekanik etkenler, kimyasal etkenler, mikroorganizma, ısı, immünolojik etken gibi) bağlı olursa olsun inflamasyonu inhibe eder. İnflamasyonun histolojik belirtileri olan lokal ödem ve lökositlerin inflamasyon alanına migrasyonunu inhibe eder. Özellikle, inflamasyonun yararlı bir savunma mekanizmasından ziyade zararlı bir engel oluşturduğu durumlarda ilaç olarak tercih edilirler.

Antiinflamatuvar etki mekanizmaları:

- 1- Akut inflamasyonda, nötrofillerin, monositlerin ve makrofajların inflamasyon alanında salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi altında hasar alanına migrasyonu önemli rol oynar. Nötrofiller ve diğer hücrelerin kandan dokuya geçmesi için önce postkapiller venüllerin çeperine yapışmaları gerekir. Bunun için lökosit yüzeyindeki bağlayıcı İntegrin moleküllerinin ve endotel hücre yüzeyindeki endotelial lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) ve intraselüler adezyon molekülü-1 (İCAM-1)'in sayısının artırılması gereklidir. Glukokortikoidler, ELAM-1 ve İCAM-1 moleküllerinin sentezini inhibe ederler. Ayrıca, aktive edilmiş monositler ve makrofajlar tarafından salgılanan, kemotaktik ve vazoaaktif nitelikteki etkileri nedeniyle bu hücrelerin damar dışına migrasyonunu artıran arasıdonik asid metabolitlerinin (prostoglandin, tromboksanlar ve lökotrienler) oluşumunu azaltırlar. Bütün bu etkiler sonucu inflamasyon hücrelerinin damar dışına migrasyonu engellenir.
- 2- Önemli bir inflamasyon mediatörü olan nötrofil, eozinofil, monosit, trombosit ve diğer hücreler tarafından salınan trombosit aktive edici faktörün (platelet activating factor, PAF) hem sentez ve salınımını hem de efektör hücreler üzerindeki etkisini inhibe ederler.

- 3- İnflamasyon hücreleri fibrin ve diğer proteinleri eriterek lökositlerin inflamasyon alanına girmelerini kolaylaştırır. Glukokortikoidler; nötrofiller tarafından doku plazminojeni aktivatörü salgılanmasını inhibe edip fibrinolizi azaltırlar.
- 4- Glukokortikoidlerin inflamasyon hücrelerinde lizozim membranını stabilize etmelerinin antiinflamatuvar etkilerine katkıda bulunduğu ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. Lizozomlar proteolitik enzimlerin depolandığı hücre organelleridir. İnflamasyon oluşumunda bunların parçalanmalarının ve içindeki hidrolitik enzimlerin hücre içine ve çevresine yayılmasının katkısı vardır.

Metilprednizolon tüm bu etkileri ile inflamatuvar hücrelerin sayısını ve aktivitelerini azaltır ve kapiller permeabiliteyi düşürerek ödem oluşumunu en aza indirir (61). Ödem invajinasyonda iskemiye hızlandıran önemli bir parametredir. Ödeme bağlı olarak invajine segmentin dolaşımı gittikçe daha fazla bozulacağı için iskemi ve nekroz hızlanacaktır.

İskemiye maruz kalan barsak dokusunda geri dönüşü olmayan hasarlar meydana geldiğinde, hücreler nekroz ya da planlanmış hücre ölümüne yani apoptoza ilerler. İskemiye maruz kalan doku histopatolojik olarak incelendiğinde, apoptoza ait apoptotik cisimcikler ve kapiller permeabilite artışına sekonder lenfatik dilatasyon görülür. Metilprednizolonun ödemi ve lenfatik dilatasyonu azalttığı ve dolaylı olarak apoptoz ve nekrozu azalttığını gösteren literatürde birçok çalışma mevcuttur. Çelik ve arkadaşları, omurilik yaralanmasında inflamatuvar parametrelerin metilprednizolon verilen grupta farklı olduğunu ve bu grupta iskemi nekrozun azaldığını göstermişlerdir (62). Goto ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma ise, turnike iskemisinde, metilprednizolonun iskemi süresince yararlı etki sağlayacağını düşündürmüştür (63).

Tüm bu bilgiler dahilinde iskemide etkili olduğunu bildiğimiz, güvenilirliği kanıtlanmış antiinflamatuvar bir ajan olan metilprednizolonun invajinasyona bağlı oluşan barsak iskemisindeki etkisini değerlendirmek istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ETİK KURUL ONAYI

Bu proje Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından PYO.TIP.1904.22.019 proje numarası ile desteklenmiştir ve projeye Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik kurulundan 2022/50 kabul no ile 22.09.2022 tarihinde onay alınarak başlanmıştır.

Proje kapsamındaki denekler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiş ve cerrahi işlemler bu merkezde gerçekleştirilmiştir. Bu proje kapsamındaki histopatolojik değerlendirmeler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.2. DENEY GRUPLARI

Çalışma ortalama ağırlıkları 250 ± 50 g olan, dişi 33 adet Wistar tipi albino ratla yapıldı. Ratlar uygun kafeslerde ve $23 \pm 2^\circ$ C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde takip edildi. Ratlar için özel üretilmiş pelet yem ile beslenen ratların istedikleri kadar su içmelerine izin verildi. Ratların beslenmesi, bakımı ve deneysel çalışmalar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen ratlar rastgele Kontrol grubu (KG: Grup 1), İnvajinasyon grubu (İG: Grup 2) ve İnvajinasyon + Metilprednizolon grubu (İ+MPG: Grup 3) olmak üzere her grupta 11 adet rat olacak şekilde üç eşit gruba ayrıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1 Deney Grupları (n=rat sayısı)

	Laparotomi	İnvajinasyon	4. saat Metilprednizolon	8. saat Örnekleme
Grup 1 (KG)	11	-	-	11
Grup 2 (İG)	11	11	-	11
Grup 3 (İ+MPG)	11	11	11	11

3.3. CERRAHİ İŞLEM

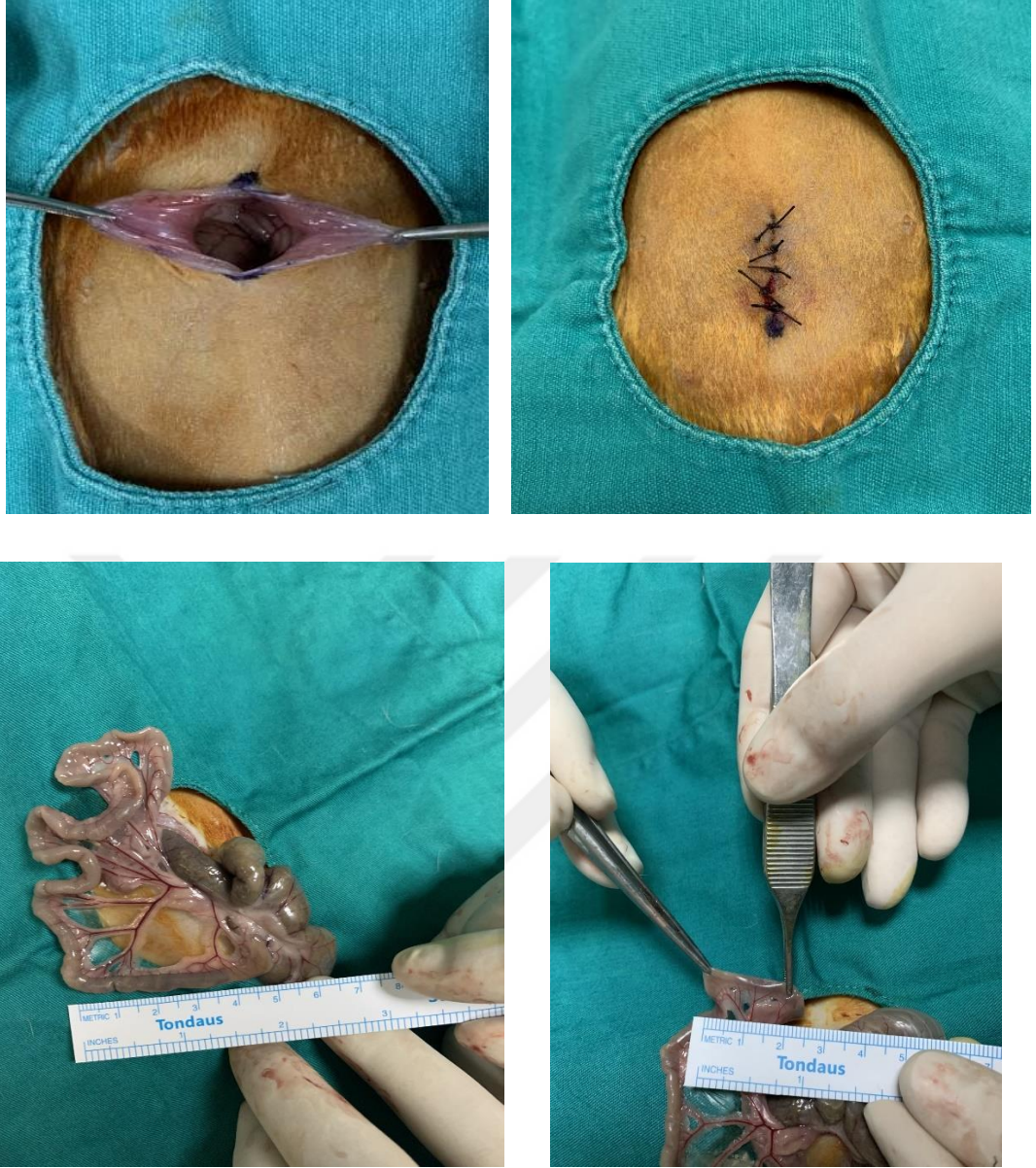
On iki saatlik açlığın ardından tüm ratlara cerrahi öncesi ve sakrifiye edilmeden önce olmak üzere iki kez derin anestezi uygulandı. Anestezi için intraperitoneal yolla 5 mg/kg Xylazin (Rompun®, Bayer) ve 50 mg / kg Ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer) karışımı kullanılarak genel anestezi sağlandı. İnsizyon yeri Povidon iyot (Konix®, Turkuaz) ile silinip steril örtümü takiben standart 2cm insizyon için işaretlenerek cerrahiye hazırlandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Ratlarda cerrahi hazırlık

Kontrol grubu (Grup 1):

Bu gruptaki ratlara laparotomi uygulandı. Cerrahi prosedür uygulanmadan 10 dakika beklenerek insizyon emilmeyen ipek (İpek, Doğsan) sütürler ile kapatıldı. 8 saat sonra sekumun 20 cm proksimalinden 4 cm'lik segment eksize edilerek histopatolojik çalışmalar için %10'luk formalin solüsyonunda, numaralandırılmış şişelere ayrıldı. Ardından ratlar uygun şartlarda sakrifiye edildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Kontrol grubu

İnvajinasyon grubu (Grup 2):

Sekumun 20 cm proksimalinde, proksimal barsak segmenti daha distaldeki barsak lümeni içerisine kılavuz tel yardımıyla itilerek 4 cm'lik barsak segmentinden 2 cm'lik invajinasyon oluşturuldu. İnvajine segment 5.0 poliglaktin (Vicryl®, Ethicon) sütür ile sabitlenerek laparotomi insizyonu kapatıldı. 8 saat sonra bu 4 cm'lik segment eksize edilerek histopatolojik çalışmalar için %10'luk formalin solüsyonunda, numaralandırılmış şişelere ayrıldı. Ardından ratlar uygun şartlarda sakrifiye edildi (Şekil 3.3).

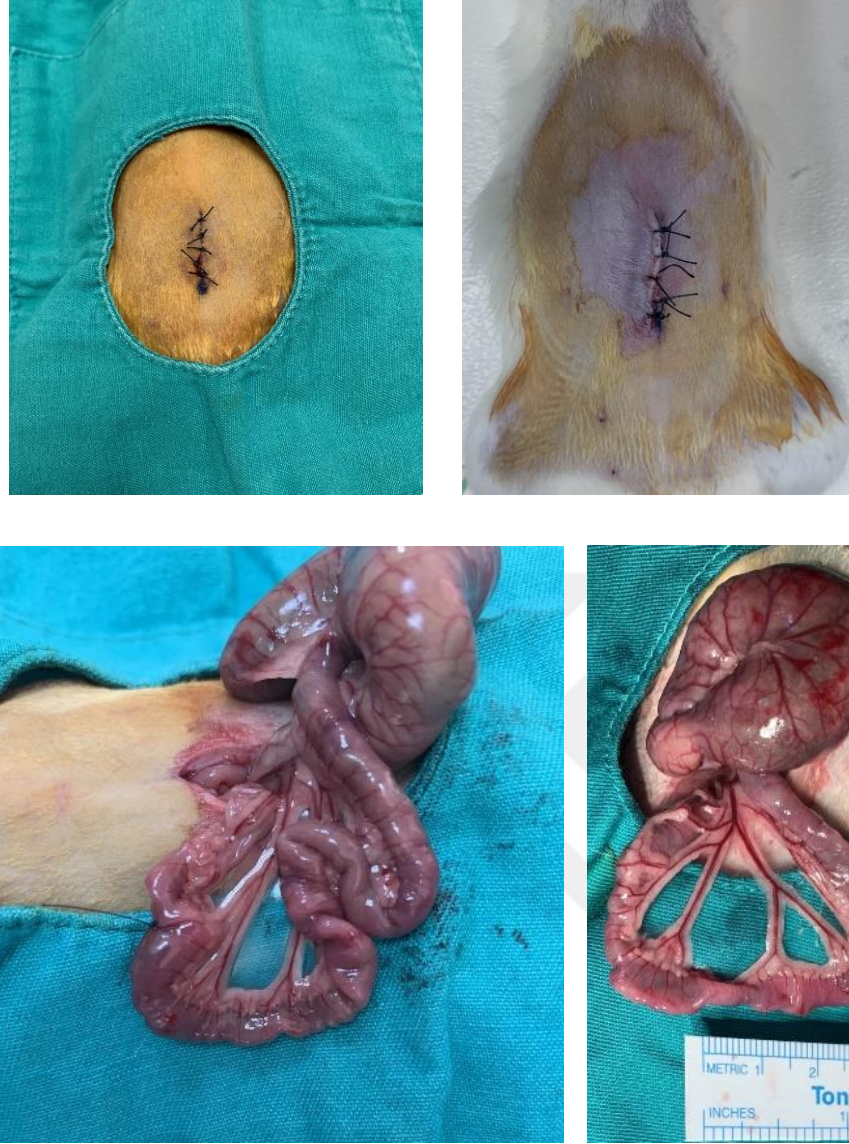


Şekil 3.3 İnvajinasyon grubu

İnvajinasyon + Metilprednizolon grubu (Grup 3):

Sekumun 20 cm proksimalinde, proksimal barsak segmenti daha distaldeki barsak lümeni içerisine kılavuz tel yardımıyla itilerek 4 cm'lik segmentten 2 cm'lik invajinasyon oluşturuldu. İnvajine segment 5.0 suture ile sabitlenerek laparotomi insizyonu kapatıldı. 4 saat sonra 10mg/kg metilprednizolon sodyum süksinat (Precort-Liyo®, Koçak) intraperitoneal olarak uygulandı. 4 saat sonra bu 4 cm'lik segment eksize edilerek histopatolojik çalışmalar için %10'luk formalin solüsyonunda, numaralandırılmış şişelere ayrıldı. Ardından ratlar uygun şartlarda sakrifiye edildi (Şekil 3.4).





Şekil 3.4 İnvajinasyon + metilprednizolon grubu

3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Ratlardan rezeke edilen invajine barsak segmentleri, antimezenterik yüzden açıldıktan sonra mukozal yüzeyleri makroskopik olarak değerlendirildi. Makroskopik değişiklikler varsa bu alanlardan, yoksa invajine segmentteki 4 cm'lik alanı içerecek şekilde, barsak duvarından 0,5 cm aralıklarla 2 adet horizontal kesit alındı ve %10'luk formalin solüsyonunda fikse edildi. Fiksasyon sonrasında, doku takip işlemi ve parafin

içine bloklama yapıldı. Bloklardan 4 µm kalınlıklarda kesitler alındı ve hematoksilin-eozin (H&E) ile boyandı. H&E boyalı preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Değerlendirmede, Park/Chiu iskemi skorlama sistemi yanı sıra literatürdeki bazı çalışmalardan yola çıkarak ödem, apoptoz ve lenfatik dilatasyon için göreceli bir skorlama sistemi kullanıldı (64, 65, 66) (Tablo 3.2 – 3.3 – 3.4 – 3.5).

Tablo 3.2 Ödem Skorlama Sistemi

	Ödeme ait histopatolojik bulgular
0	Ödem yok
1	Hafif ödem (Lamina propriyada hücreler arasında hafif ayrılma)
2	Orta şiddette ödem (Lamina propriyada hücreler arasında orta şiddette ayrılma)
3	Şiddetli ödem (Lamina propriyada hücreler arasında belirgin ayrılma)

Tablo 3.3 Apoptoz Skorlama Sistemi

	Epitelyal apoptoza ait histopatolojik bulgular
0	Villus boyunca epitelde tek tük apoptotik cisimcik görülmesi
1	Villus epitelinde, özellikle tepe kısımlarında, hafif artmış apoptotik cisimciklerin varlığı
2	Villus epiteli boyunca artmış apoptotik cisimcikler
3	Belirgin artmış apoptotik cisimcikler
	Lamina propriyada apoptoza ait histopatolojik bulgular
0	Lamina propriyada apoptotik cisimcik yok
1	Villusların bir kısmında tek tük apoptotik cisimcik varlığı
2	Villusların birkaçında artmış apoptotik cisimcik varlığı
3	Villusların çoğunda artmış veya az sayıda villusta belirgin artmış apoptotik cisimcik varlığı

Tablo 3.4 Lenfatik Dilatasyon Skorlama Sistemi

	Lenfatik dilatasyona ait histopatolojik bulgular
0	Lenfatik kanallarda dilatasyon yok
1	Lenfatik kanallarda dilatasyon var

Tablo 3.5 İskemi Skorlama Sistemi (Park/Chiu)

	İskemiye ait histopatolojik bulgular
Chiu	
0	Normal mukoza
1	Villus uçlarında subepitelyal boşluk
2	Subepitelyal boşlukta epitel hafif kaldıracak şekilde genişleme
3	Epitel altında belirgin subepitelyal ayrılma
4	Epiteli dökülmüş villuslar, lamina propriyada sellülarite artışı ve dilate kapillerler
5	Ülserasyon, hemoraji ve lamina propriyada dağılma
Park	
6	Kript distorsiyonu
7	Transmukozal infarktüs
8	Transmural infarktüs

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmelerde “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS 22.0) programı kullanıldı. Grupların ödem, apoptoz, lenfatik dilatasyon ve iskemi skorları belirlenip gruplar arasındaki farkların saptanmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı gruplar arasındaki farkların saptanmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. “p” değeri 0.05’den küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

Power analizde %80 güçle ve 0,05 tip 1 hata düzeyiyle istatistiksel anlamlılık bulunabilmesi için her bir gruba en az 11 denek alınması gerekli olduğu saptanmıştır.



BULGULAR

4.1. MAKROSKOPİK BULGULAR

KG'deki ratlar makroskopik olarak normal barsak görünümüne sahipti. İG ve İ+MPG' de yer yer submukozal kanamalar gözlendi. Hiçbir ratta aşikar olarak gangrenöz/nekrotik görünüm, perforasyon veya aşikar renk değişikliği gözlenmedi.

4.2. MİKROSKOPİK BULGULAR

4.2.1. Ödem Bulguları

KG'deki 11 ratın hiçbirinde ödem görülmezken, İG'deki 11 ratın tamamında lamina propriyada hücreler arasında hafif açılmaya neden olan ödem mevcuttu. İ+MPG'deki 4 ratta ödem görülmezken, 6 ratta hafif ödem, 1 ratta ise orta şiddette ödem mevcuttu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Gruplar Arası Ödem Skorlaması

	0	1	2	3
KG	11	-	-	-
İG	-	11	-	-
İ+MPG	4	6	1	-

(n=rat sayısı)

Grupların ödem skorları karşılaştırıldığında, KG ile İG arasında ($p=0.000$) ve İ+MPG arasında ($p=0.002$) anlamlı fark bulundu. İG ile İ+MPG karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.138$).

4.2.2. Lenfatik Dilatasyon Bulguları

KG'deki 11 ratın hiçbirinde lenfatik dilatasyon görülmezken, İG'de 7, İ+MPG'de da 7 ratta lenfatik dilatasyon mevcuttu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Gruplar Arası Lenfatik Dilatasyon Skorlaması

	0	1
KG	11	-
İG	4	7
İ+MPG	4	7

(n=rat sayısı)

Grupların lenfatik dilatasyon skorları karşılaştırıldığında, KG ile İG arasında ($p=0.002$) ve İ+MPG arasında ($p=0.002$) anlamlı fark bulundu. İG ile İ+MPG karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark yoktu ($p=1.000$).

4.2.3. Apoptoz Bulguları

Epitelyal Apoptoz

KG'deki 11 ratın hiçbirinde epitelde apoptotik cisimcik görülmezken, İG'nin tamamında villus epiteli tepe kısmında hafif artmış apoptotik cisimcikler mevcuttu. İ+MPG'de ise 1 ratta epitelde apoptotik cisimcik görülmezken, 8 ratta villus epiteli tepe kısmında hafif artmış apoptotik cisimcik, 2 ratta ise epitel boyunca artmış apoptotik cisimcik mevcuttu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Gruplar Arası Epitelyal Apoptoz Skorlaması

	0	1	2	3
KG	11	-	-	-
İG	-	11	-	-
İ+MPG	1	8	2	-

(n=rat sayısı)

Grupların epitelyal apoptoz skorları karşılaştırıldığında KG ile İG arasında ($p=0.000$) ve İ+MPG arasında ($p=0.000$) anlamlı fark bulundu. İG ile İ+MPG karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.545$).

Lamina Propriyada Apoptoz

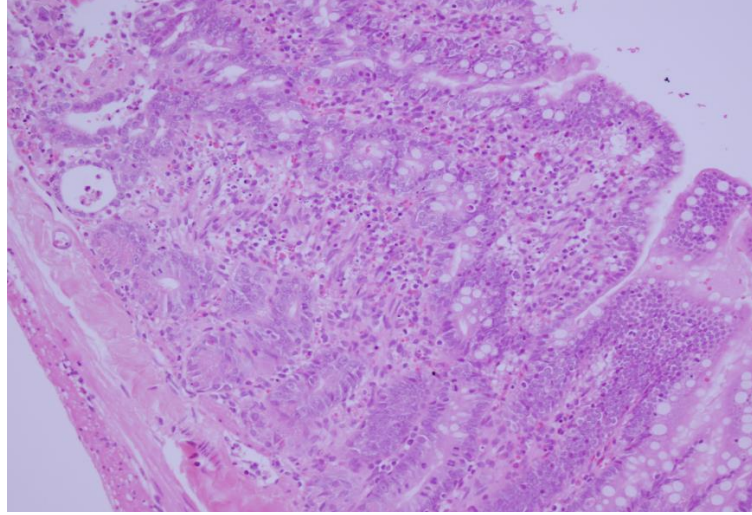
KG 'deki 11 ratın hiçbirinde lamina propriya hücrelerinde apoptotik cisimcik görülmezken, İG'de 7 ratta villuslarda tek tük apoptotik cisimcik, 4 ratta villusların birkaçında artmış apoptotik cisimcik mevcuttu. İ+MPG'de ise 1 ratta apoptotik cisimcik görülmezken, 3 ratta villuslarda tek tük apoptotik cisimcik, 6 ratta villusların birkaçında artmış apoptotik cisimcik, 1 ratta ise villusların çoğunda artmış apoptotik cisimcik mevcuttu (Tablo 4.4) (Şekil 4.1).

Tablo 4.4 Gruplar Arası Lamina Propriyada Apoptoz Skorlaması

	0	1	2	3
KG	11	-	-	-
İG	-	7	4	-
İ+MPG	1	3	6	1

(n=rat sayısı)

Grupların lamina propriya hücrelerinde apoptoz skorları karşılaştırıldığında, KG ile İG arasında ($p=0.000$) ve İ+MPG arasında ($p=0.000$) anlamlı fark bulundu. İG ile İ+MPG karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.275$).



Şekil 4.1 Villus epitelinde hafif artmış apoptotik cisimcikler (Skor:1), villuslarda lamina propriyada belirgin artmış apoptotik cisimcikler (Skor: 3), H&E, x200.

4.2.4. İskemi Bulguları

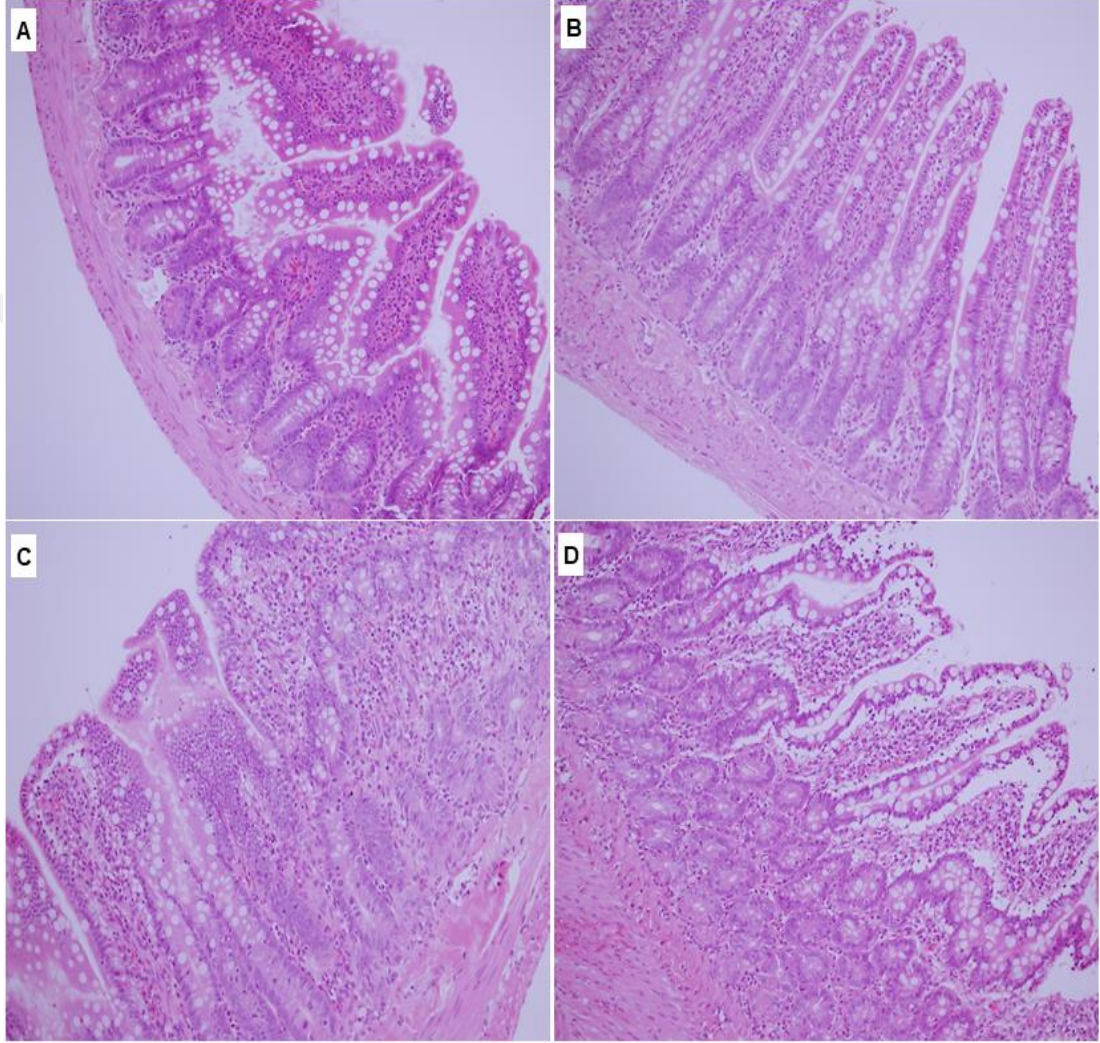
KG'deki 11 ratın tamamı normal mukozal villusa sahipken, İG'de 6 ratta subepitelyal boşluk gelişimi, 2 ratta artmış supepitelyal boşluk, 1 ratta lamina propriyada sellülarite artışı, 2 ratta ise lamina propriyada dağılma mevcuttu. İ+MPG'de ise 3 ratta normal mukozal villus, 1 ratta subepitelyal boşluk gelişimi, 3 ratta artmış supepitelyal boşluk, 2 ratta belirgin subepitelyal ayrılma, 1 ratta lamina propriyada dağılma, 1 ratta ise transmukozal infarktüs mevcuttu (Tablo 4.5) (Şekil 4.2-4.3).

Tablo 4.5 Gruplar Arası Park/Chiu Skorlaması

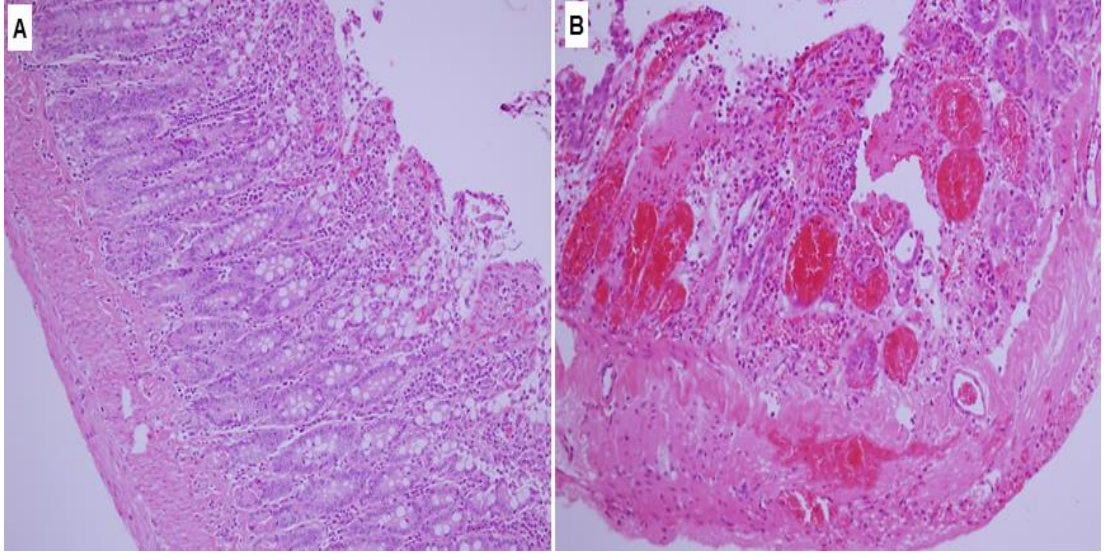
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
KG	11	-	-	-	-	-	-	-	-
İG	-	6	2	-	1	2	-	-	-
İ+MPG	3	1	3	2	-	1	-	1	-

(n=rat sayısı)

Grupların Park/Chiu Skorları karşılaştırıldığında, KG ile İG arasında ($p=0.000$) ve İ+MPG arasında ($p=0.001$) anlamlı fark bulundu. İG ile İ+MPG karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.973$).



Şekil 4.2 A: Normal ileum mukozası, B: Villus uçlarında subepitelyal boşluk (Park/Chiu Skor: 1), C: Subepitelyal boşlukta epiteli hafif kaldıracak şekilde genişleme (Park/Chiu Skor: 2), D: Epitel altında belirgin subepitelyal ayrılma (Park/Chiu Skor:3), H&E, x200.



Şekil 4.3 A: Epiteli dökülmüş villuslar, lamina propriyada sellülarite artışı ve dilate kapillerler (Park/Chiu Skor: 4), B: Sağ kısımda ülserasyon, hemoraji ve lamina propriyada dağılma (Park/Chiu Skor: 5) ve sol kısımda transmukozal infarktüs (Park/Chiu Skor: 7), H&E, x200.

TARTIŞMA

İnvajinasyon, çocuk yaş grubunda cerrahi akut karın nedenlerindendir. Güncel tedavide öncelikle cerrahi dışı redüksiyon yöntemleri denenmekte, düzelmediği durumlarda cerrahi olarak redüksiyon yapılmaktadır. Cerrahi gereken olgularda eğer intestinal dolaşım yeterli ise redüksiyon yeterli olmakla beraber, ileri iskemi gelişen olgularda rezeksiyon ve anastomoz gerekmektedir. İnvajinasyon sonrası dokuyu iskemiye götüren klinik tablonun bir an önce düzeltilerek barsak kaybının önlenmesi tedavide temel amaçtır. Cerrahi dışı redüksiyon yöntemleri veya cerrahi tedavi uygulanana kadar geçen süreçte progresyonun yavaşlatılması veya engellenmesi uygun tedavi yaklaşımıdır.

İnvajinasyonla ilgili literatür değerlendirmesi yapıldığında çalışmaların çoğunun klinik çalışmalar ve deneyimler olduğu görülmektedir. Ancak hastaların birçok etyolojik ve epidemiyolojik farklılıkta olması, saptanan invajine segmentin yeri ve uzunluğunun aynı olmaması gibi nedenlerle hastalara uygulanabilecek medikal tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi çok da güvenilir olmamaktadır. Bu durum invajinasyon modeli oluşturulan deneysel çalışmaların gerekliliğini önemli kılmaktadır. Literatür değerlendirmesinde çocukluk çağında sıklıkla karşılaşılan bir akut batın nedeni olan invajinasyon ve medikal tedavi denemeleriyle ilgili yeterli deneysel çalışma olmadığını gördük.

Wang ve arkadaşları ratlara 10mg/kg lipopolisakkariti intraperitoneal yoldan vererek 6 saat sonra invajinasyon oluşturmuştur (67). Bu çalışmada deneklerin %40'ında invajinasyon oluşturabilmişlerdir. Türkyılmaz ve arkadaşları da lipopolisakkarit ile invajinasyon modeli oluşturmuşlar ancak deneklerin %30'unda invajinasyon elde edebilmişlerdir (68). Bu model deneklerin tamamında invajinasyon oluşturulamaması ve medikal tedavide kullanılacak ajan ile lipopolisakkarit arasında oluşabilecek ilaç etkileşim problemleri nedeniyle medikal tedavi araştırmaları için uygun görülmemiştir.

Spiro ve arkadaşları 5 gün süreyle günde 2 kez amoksisilin klavulanik asit veya azitromisini gastrik lavaj ile vererek antibiyotiğe bağımlı mezenter lenfadenopati oluşturmak suretiyle invajinasyon modeli elde etmişlerdir. Sonuç olarak antibiyotik verilen ratların %38-54'ünde invajinasyon oluşmuştur (69). Benzer şekilde bu yöntemde de deneklerin tamamında invajinasyon sağlanamaması, invajinasyon oluşturma süresinin uzun olması nedeniyle hangi denekte ne zaman invajinasyon başladığının bilinmemesi, invajinasyon oluşturmak için kullanılacak olan antibiyotiğin medikal tedavide uygulanmak istenilen ajanla oluşabilecek ilaç etkileşim problemleri nedeniyle uygun invajinasyon modeli olarak değerlendirilmemiştir.

Akman ve arkadaşları invajinasyonda reperfüzyon hasarını araştırdıkları çalışmalarında direkt mekanik yolla invajinasyon modeli oluşturmuşlardır. Laparotomi uygulanan ratlarda, stile yardımıyla, sekumun 20 cm proksimalinde, 2 cm'lik segmentte invajinasyon oluşturulmuş ve spontan redüksiyonun önüne geçmek amacıyla sütür ile tespit edilmiştir. İnvajinasyon grubunda ratlar 4 saat iskemiye maruz bırakılmıştır. 4 saatin sonunda histopatolojik değişiklikler Chiu iskemi skorlamasına göre değerlendirilmiş ve lamina propriada dağılma, ülserasyon ve hemorajiye varan (Chiu evre:5) histopatolojik değişikliklerinin meydana geldiği gösterilmiştir (59). Wu ve arkadaşları da benzer bir çalışmada Kirschner teli yardımıyla ileoçekal invajinasyon modeli oluşturmuşlardır. 8 saatlik invajinasyona maruziyet sonrası makroskopik değerlendirmede mezenterde vasküler pulsasyonun kaybolduğu, etkilenen segmentin zedelendiği ve gri renk aldığı, dokunun belirgin olarak ödemli olduğu, mikroskopik değerlendirmede ise alana çok sayıda inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu görülmüştür (60). Bu iki deney modelinde de deneklerin tamamında invajinasyon oluşturulabilmiştir.

Çalışmamızda model oluşturduğumuz ratların tamamında invajinasyon elde edecek şekilde direkt mekanik yolla invajinasyon modeli kullandık. Histopatolojik olarak ödem, lenfatik dilatasyon, apoptoz ve iskemi skorlanarak yapılan değerlendirme sonrası; invajinasyon oluşturulan ve oluşturulmayan ratlar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmesi invajinasyon modelinin uygunluğunu ve çalışmalarda güvenle kullanılabileceğini doğruladı.

Akman ve arkadaşlarının 4 saat invajinasyona maruziyet sonrası elde ettikleri iskemi hasarı ratlarda 4 saatlik invajinasyon ile çok ileri evre olmasa bile, iskemi hasarının oluştuğunu düşündürmüştür. Çalışmamızda ayrıca Park/Chiu iskemi skorlama sistemi kullanarak iskemi hasarının Akman ve arkadaşlarının çalışmasında kullandığı Chiu skorlama sisteminde belirtilmeyen daha ileri evrelerini ortaya koymayı amaçladık. Wu ve arkadaşlarının çalışmasında ise 8 saat invajinasyona maruziyet mevcuttu. Ancak bu çalışmada histopatolojik olarak herhangi bir skorlama sistemi kullanılmamıştı. Makroskopide mezenterde vasküler pulsasyonun kaybolduğu, etkilenen segmentin zedelendiği ve gri renk aldığı, dokunun belirgin olarak ödemli olduğu belirtilen çalışmada 8 saat maruziyet sonrası iskemi hasarının ileri evrelerinin elde edilebildiği söylenebilir. Biz çalışmamızda şiddetli ödemin eşlik ettiği iskeminin ileri evrelerini ortaya koymak adına ratları 8 saat invajinasyona maruz bıraktık.

İnvajinasyonda meydana gelen inflamasyon, invajine segmentte ödem artışı ile birlikte hem spontan redüksiyonu zorlaştırmakta hem de iskeminin şiddetini artırmaktadır. Bu bağlamda inflamasyonu baskılayanın iskemi hasarının şiddetini azaltacağı gibi spontan redüksiyon ihtimalini de artıracakını söyleyebiliriz. Bilinen en kuvvetli antiinflamatuvar ajanlar glukokortikoidlerdir. Metilprednizolon ise etkisi prednizolon, hidrokortizon ve kortizona göre daha çabuk başlayan bir glukokortikoiddir. Haughey ve arkadaşlarının sıçanlarda metilprednizolon dağılımını değerlendirdiği çalışmada 10mg/kg metilprednizolon uygulanmasının ardından 5 dakika içerisinde serumda pik seviyeye ulaştığı gösterilmiştir (70). Çalışmamızda iskemik hasarı en aza indirmek amacıyla antiinflamatuvar ve antiödem etkinliği olduğunu bildiğimiz, kullanımı kolay ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ajan olan metilprednizolonun iskemik hasarı önlemedeki etkisinin ratlar üzerinde değerlendirilmesini amaçladık.

Literatürde metilprednizolonun antiinflamatuvar etkisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Ancak invajinasyona bağlı iskemi hasarının önlenmesinde metilprednizolonun etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Modelimizin invajinasyon tanısı konmuş bir pediatrik hastayı yansıttığı ve tedavinin

tanı aldıktan sonra başlanacağı düşünüldüğünde; invajinasyon başlangıcından tanı alana kadar geçen süreyi deneysel modelimize yansıtmak gerekmektedir. Akman ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bu sürenin belirlenmesine referans niteliğinde olup 4 saat invajinasyona maruziyet sonrası ileri evreler olmasa bile iskemi hasarını oluşturduğu ve ödem kliniğinin başladığı düşünülebilir. 8 saat invajinasyon uygulamayı kararlaştırdığımız modelimizde, iskemi hasarının başladığı ancak ileri evre iskemi hasarının oluşmadığını bildiğimiz kliniğe ödemin yansıdığı düşünülebilecek 4. saatte metilprednizolon verilmesinin uygun olduğu görülmektedir.

Bourbon ve arkadaşları kardiyopulmoner bypass cerrahisinde iskemi hasarının enflamatuvar süreç ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bir dizi çalışma yüksek dozda (30mg/kg) metilprednizolon tedavisinin sistemik inflamatuvar yanıtı azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte, yüksek dozlarda steroidler, metabolik asidoz ve hiperglisemi gibi anormal metabolik tepkilere neden olabilir. Bourbon ve arkadaşları yaptığı çalışmada 5mg/kg ve 10mg/kg tek doz metilprednizolonun sistemik inflamatuvar yanıt üzerine etkisini değerlendirmiştir. Sonuç olarak tek bir düşük doz metilprednizolonun (10 mg/kg), proinflamatuvar sitokin salınımını ve oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumunu inhibe ederek, inflamatuvar reaksiyonu azalttığını göstermişlerdir (71). Bu çalışmayı da referans alarak modelimizde etkin ve güvenli olduğunu bildiğimiz tek doz 10mg/kg metilprednizolonu 4. saatte uyguladık.

Dokuların metabolik işlevlerini sürdürebilmeleri için oksijene ihtiyaçları vardır. Dokulara gelen oksijen azaldığında, ATP üretimi azalır ve depolanmış olan ATP hızla tükenmeye başlar. Yetersiz ATP, başta ATP'ye bağımlı iyon kanalları olmak üzere hücre işlevlerinin bozulmasına ve zamanla hücrelerin nekrozuna neden olur. İnvajinasyonda klinik tablo vasküler değişiklikler, inflamasyon, ödem, barsak tıkanıklığı ve iskemi şeklinde ilerler. İskemiye bağlı olarak dokuda histopatolojik değişiklikler meydana gelir. İnvajine dokuda iskemiye ait ve iskeminin artmasına neden olacak histopatolojik değişiklikler için çeşitli skorum sistemleri mevcuttur. Bu kapsamda çalışmamızda Park/Chiu iskemi skorum sistemi yanı sıra apoptoz skorum sistemi, ödem skorum sistemi ve lenfatik dilatasyon skorum sistemleri kullanılmıştır.

Akman ve arkadaşları yapmış olduğu direkt mekanik invajinasyon modelinde 10 rattan oluşan invajinasyon grubunda 4 saat maruziyet sonrası Chiu evre 5'e varan iskemi hasarı elde edebilmişlerdir. Wu ve arkadaşları ise benzer şekilde 8 saat maruziyet sonrası ratlarda makroskopik vasküler pulsasyonun kaybolduğunu, etkilenen segmentin zedelendiğini ve gri renk aldığını, dokunun belirgin olarak ödemli olduğunu belirttiler. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 11 rat invajinasyon modeline 8 saat maruz bırakılmasına karşın invajinasyon grubunda Park/Chiu evre 5'den daha fazla iskemi hasarı görülmemiştir. Benzer şekilde mikroskopik olarak ödem skorlamasına bakıldığında ise invajinasyon grubundaki tüm ratlarda hafif ödem mevcuttu. Hiçbir ratta orta veya şiddetli ödem görülmemiştir. Wu ve arkadaşlarının 8 saatte elde ettiği makroskopik olarak belirgin ödem 8 saatlik çalışma sonucunda elde edilememiştir. Yine ratların bir kısmında lenfatik dilatasyon görülmesi ve apoptotik cisimciklerin az sayıda oluşu ratlarda 8 saatlik invajinasyon iskemisine bağlı hasarın ileri evrelerde olmadığını göstermektedir. Kliniğe orta ve şiddetli ödem yansımadığı için iskemi hasarı daha fazla artmamıştır.

Çalışmamız metilprednizolonun antiinflamatuvar süreç üzerinden invajinasyon kliniğinde meydana gelecek olan ödemi azaltmak suretiyle invajinasyona bağlı iskeminin vermiş olduğu hasara etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu nedenle invajinasyon grubunda orta ve/veya şiddetli ödemin oluşturulduğu bir modelde metilprednizolonun etkisini değerlendirmek doğru yaklaşım olacaktır. Çalışmamızda mikroskopik inceleme sonrası 8 saat iskemiye maruz bırakılan invajinasyon grubunda 11 ratın tamamında hafif şiddette ödem görülmesi, metilprednizolon grubunda beklenen etkinin minimal düzeylerde olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın metilprednizolon grubunda istatistiksel olarak fark görülmemesine karşın 4 ratta hiç ödem görülmemesi ve benzer şekilde iskemi hasarı skorlamasına bakıldığında invajinasyon grubunda 11 ratın hiçbirinde normal mukoza görünümü (evre 0) yokken metilprednizolon grubunda 3 ratta normal mukoza görünümü (evre 0) olması, istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen kliniği olumlu yönde etkileyeceğini düşündürmektedir.

Apoptoz pek çok fizyolojik veya patolojik olayda izlenen programlı hücre ölümüdür. Nekroz ise programlı hücre ölümü olan apoptozdan farklı olarak rastgele, kontrolsüz gerçekleşen bir süreç olup inflamasyonla sonuçlanan patolojik hücre ölümüdür. Steroidler antiapoptotik etkileri için kullanılırlar. Ancak steroid kullanımı ile ilişkili apoptoz artışı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Özenci ve arkadaşlarının kortikosteroide bağlı apoptoz ile ilgili çalışmasında 8 hafta boyunca haftada 1 kez 10mg/kg metilprednizolon uygulanan ratlarda kondrosit apoptozisi olduğu görülmektedir (72). Çalışmamızda ise metilprednizolon grubundaki ratlara tek doz 10 mg/kg metilprednizolon uygulanmış olup, apoptoz skorları açısından invajinasyon grubu ile karşılaştırıldığında arasında anlamlı fark yoktu. Ancak invajinasyon uygulanan bu iki grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında apoptoz skorları açısından anlamlı fark mevcuttu. Bu durum, meydana gelen apoptozisin steroid bağımlı olmayıp, invajinasyon sonrası oluşan iskemi hasarı nedeniyle oluştuğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak ratlarda mekanik olarak oluşturulan invajinasyon modeli, medikal tedavilerin çalışılabileceği uygun bir deneysel yöntemdir. Klinik pratikte yaygın kullanımı ve ulaşılabilirliği olan metilprednizolonun, invajinasyonda gelişen iskemi hasarı üzerine olumlu/olumsuz direkt bir etkisi saptanmamıştır. Metilprednizolonun iskemik hasar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için farklı iskemi süreleri ve farklı metilprednizolon tedavi şemalarının kullanıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Bir stile yardımıyla barsak segmentlerinin iç içe geçirilmesi ile deneklerin tamamında deneysel olarak direkt mekanik yolla etkin bir invajinasyon modeli oluşturulabildiği doğrulanmıştır.
- 2) Bu etkin deneysel yöntem, invajinasyon tedavisinde kullanılabilecek tüm medikal ajanlarla yapılabilecek tüm çalışmalara öncül olabilir.
- 3) Bu yöntemle oluşturulan invajinasyon modeline 8 saatlik maruziyet sonrası mikroskopik olarak hafif şiddette ödem elde edilmektedir.
- 4) Deneysel olarak oluşturulan invajinasyon modelinde şiddetli ödem ve ileri evre iskemi elde edilmek isteniyorsa maruziyet süresinin 8 saatten daha fazla olması gerekebilir.
- 5) İnvajinasyona bağlı oluşan iskemi hasarının önlenmesi amacıyla kullanılan metilprednizolon, hafif şiddette ödemin eşlik ettiği iskemi hasarı üzerinde histopatolojik olarak yapılan skorlamayı istatistiksel olarak değiştirmemektedir.
- 6) İnvajinasyonda iskemi hasarına metilprednizolonun etkisinin tam olarak değerlendirilmesi ve klinikte kullanım alanı bulabilmesi için iskemiye maruziyet süresini artırarak yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lampl BS, Glaab J, Ayyala RS, Kanchi R, Ruzal-Shapiro CB. Is Intussusception a Middle-of-the-Night Emergency? *Pediatr Emerg Care*. 2019 Oct;35(10):684-686. doi: 10.1097/PEC.0000000000001246. PMID: 28742637.
2. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30285357.
3. Mayell MJ. Intussusception in infancy and childhood in Southern Africa. A review of 223 cases. *Arch Dis Child*. 1972 Feb;47(251):20-5. doi: 10.1136/adsc.47.251.20. PMID: 5018654; PMCID: PMC1647973.
4. Stevenson RJ. Non-neonatal intestinal obstruction in children. *Surg Clin North Am*. 1985 Oct;65(5):1217-34. doi: 10.1016/s0039-6109(16)43736-9. PMID: 3904044.
5. Hutchison IF, Olayiwola B, Young DG. Intussusception in infancy and childhood. *Br J Surg*. 1980 Mar;67(3):209-12. doi: 10.1002/bjs.1800670314. PMID: 7362964.
6. Guo JZ, Ma XY, Zhou QH. Results of air pressure enema reduction of intussusception: 6,396 cases in 13 years. *J Pediatr Surg*. 1986 Dec;21(12):1201-3. doi: 10.1016/0022-3468(86)90040-0. PMID: 3794988.
7. Dennison WM, Shaker M. Intussusception in infancy and childhood. *Br J Surg*. 1970 Sep;57(9):679-84. doi: 10.1002/bjs.1800570912. PMID: 5471320.
8. MacMahon B. Data on the etiology of acute intussusception in childhood. *Am J Hum Genet*. 1955; 7: 430.

9. Clarke EJ Jr, Phillips IA, Alexander ER. Adenovirus infection in intussusception in children in Taiwan. JAMA. 1969 Jun 2;208(9):1671-4. PMID: 4305625.
10. Pang LC. Intussusception revisited: clinicopathologic analysis of 261 cases, with emphasis on pathogenesis. South Med J. 1989 Feb;82(2):215-28. PMID: 2916150.
11. Chan YF, Roche D. Adenomyoma of the small intestine in children. J Pediatr Surg. 1994 Dec;29(12):1611-2. doi: 10.1016/0022-3468(94)90237-2. PMID: 7877049.
12. González J, Marco A, Andújar M, Iñiguez L. Myoepithelial hamartoma of the ileum: a rare cause of intestinal intussusception in children. Eur J Pediatr Surg. 1995 Oct;5(5):303-4. doi: 10.1055/s-2008-1066232. PMID: 8555137.
13. Cohen DM, Conard FU, Treem WR, Hyams JS. Jejunojejunal intussusception in Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1992 Jan;14(1):101-3. doi: 10.1097/00005176-199201000-00019. PMID: 1573498.
14. Crawshaw PA, Watson AR, Rance CH. Intussusception nephrosis and Drash syndrome. Eur J Pediatr. 1991 Sep;150(11):813-4. doi: 10.1007/BF02026719. PMID: 1959548.
15. Jona JZ. Idiopathic colo-colic intussusception. J Pediatr Surg. 1986 May;21(5):449-50. doi: 10.1016/s0022-3468(86)80520-6. PMID: 3712202.
16. Goetting MG, Tiznado-Garcia E, Bakdash TF. Intussusception encephalopathy: an underrecognized cause of coma in children. Pediatr Neurol. 1990 Nov-Dec;6(6):419-21. doi: 10.1016/0887-8994(90)90012-p. PMID: 2073304.
17. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Arşivinden.

18. Zorludemir Ü, Yücesan S. ve Olcay I. Invajinasyon. 168 hastanın klinik değerlendirilmesi. *Pediatric Cerrahi Dergisi*. 1987; 2: 81-89.
19. Hwang J, Yoon HM, Kim PH, Jung AY, Lee JS, Cho YA. Current diagnosis and image-guided reduction for intussusception in children. *Clin Exp Pediatr*. 2023 Jan;66(1):12-21. doi: 10.3345/cep.2021.01816. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35798026; PMCID: PMC9815940.
20. Lee JM, Kim H, Byun JY, Lee HG, Kim CY, Shinn KS, Bahk YW. Intussusception: characteristic radiolucencies on the abdominal radiograph. *Pediatr Radiol*. 1994;24(4):293-5. doi: 10.1007/BF02015462. PMID: 7800456.
21. Aygün F, Aydın P, Emre Ş, Uzunoğlu S, Saltık S, Çam H (2016). İnvajinasyon ensefalopatisi: nadir bir olgu sunumu. *Türk Pediatri Arşivi*, 51(3), 169 - 172.
22. Sarihan H, Ding H, Abes M, Cay A, Serce K. Invajinasyon tanısında ultrasonografinin yeri. *Pediatric Cerrahi Dergisi*. 1996; 10 (1-2): 32-35.
23. Parienty RA, Lepreux JF, Cruson B. Sonographic and CT features of ileocolic intussusception. *Am J Radiol*. 1981; 136: 608.
24. Badour M, Hammed A, Baqla S. Lethargy as an initial symptom of intussusception secondary to Meckel's diverticulum in a 2.5 year-old girl: Case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Jul 18;68:102562. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102562. PMID: 34377446; PMCID: PMC8329513.
25. Kloss BT. Meckel's diverticulum-induced ileocolonic intussusception. *Int J Emerg Med*. 2010 May 14;3(3):203. doi: 10.1007/s12245-010-0178-8. PMID: 21031048; PMCID: PMC2926877.
26. Ong NT, Beasley SW. The leadpoint in intussusception. *J Pediatr Surg*. 1990 Jun;25(6):640-3. doi: 10.1016/0022-3468(90)90353-b. PMID: 2359000.

27. Poznanski AK. Why I still use barium for intussusception. *Pediatr Radiol*. 1995;25(2):92-3. doi: 10.1007/BF02010313. PMID: 7596672.
28. Esposito, F., Ambrosio, C., De Fronzo, S. et al. Fluoroskopi-guided hydrostatisk minskning av intussusception i spädbarnsåldern: rollen av farmakologisk premedicinering. *Radiol med* 120, 549–556 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11547-014-0486-9>
29. Young DG. Intussusception. In O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL et al (eds): *Pediatric Surgery*, Mosby, St. Louis. 1998; 185-1198.
30. Hipsley P. Intussusception treatment by hydrostatic pressure: Based on an analysis of 100 consecutive cases so treated. *Med J Aust*. 1926; 2: 201-206.
31. Ravitch MM. Intussusception in infancy and childhood. An analysis of seventy seven cases treated by barium enema. *N Engl J Med*. 1958; 259: 1058.
32. Hoy GR, Dunbar D, Boles ET Jr. The use of glucagon in the diagnosis and management of ileocolic intussusception. *J Pediatr Surg*. 1977 Dec;12(6):939-44. doi: 10.1016/0022-3468(77)90604-2. PMID: 592074.
33. Grasso SN. Transabdominally manually assisted reduction of pediatric intussusception. Reappraisal of this historical technique. *Radiology*. 1994; 191: 777.
34. Giacalone M, Pierantoni L, Selvi V, Morabito A, Baldazzi M, Lima M, Lanari M, Masi S, Incerti F, Fierro F, Basile M, Lo Piccolo R, Catania VD, Bettini I, Parri N. Midazolam premedication in ileocolic intussusception: a retrospective multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2022 Sep;181(9):3531-3536. doi: 10.1007/s00431-022-04524-6. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732982.
35. Alford BA, McIlhenny J. The child with acute abdominal pain and vomiting. *Radiol Clin North Am*. 1992; 30: 441.

36. Ravitch MM, McCunc RM. Reduction of intussusception by barium enema. *Ann Surg.* 1948; 128: 904.
37. Marks RM, Sieber WK, Girdany BR. Hydrostatic pressure in the treatment of ileocolic intussusception in infants and children. *J Ped Surg.* 1966; 1: 566.
38. Kim Y, Rhu J. Intussusception in infancy and childhood. Analysis of 385 cases. *Int Surg.* 1989; 74: 114.
39. Ein SH, Shandling B, Reilly BJ. Hydrostatic reduction of intussusceptions caused by lead points. *J Pediatr Surg* 21; 1986; 883-886.
40. Rohrschneider WK, Troger J. Hydrostatic reduction of intussusception under US guidance. *Pediatr Radiol.* 1995; 25: 530.
41. Demirel BD, Hancıoğlu S, Dağdemir B, et al. Ultrasonography-guided hydrostatic reduction of ileocolic intussusception in childhood: First-line option for management of primary and recurrent cases. *Acta Chirurgica Belgica.* 2021 Mar;1-14. PMID: 33750282.
42. Aksöyek S, Boneval C. Çağlayan S ve ark. İnvajinasyonda pnömatik redüksiyon. *Pediatric Cerrahi Dergisi*, 1992; 6:85-89.
43. Stringer DA, Ein SH. Pneumatic reduction. Advantages, risks and indications. *Pediatr Radiol.* 1990; 20: 475-477.
44. Palder SB, Ein SH, Stringer DA. Intussusception. Barium or air. *J Pediatr Surg.* 1991; 26: 271.
45. Stringer DA, Ein SH. Pneumatic reduction. Advantages, risks and indications. *Pediatr Radiol.* 1990; 20: 475-477.

46. Fecteau A, Flageole H, Nguyen LT. Recurrent intussusception. Safe use of hydrostatic enema. J Pediatr Surg. 1996; 31: 859-861.
47. Auldish AW. Intussusception in a children's hospital review of 203 cases in seven years. Austr N Z J Surg 1970; 40:136.
48. Ein SH, Daneman A Intussusception. In Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR (eds). Operative Pediatric Surgery. New York, McGraw-Hill, 2003; 647-655.
49. Sönmez K, Türkyılmaz Z, Demiroğulları B, Karabulut R, Numanoğlu VK, Başaklar AC, Kale N. Invaginasyon Deneyimlerimiz. Pediatrik Cerrahi Dergisi. 2002; 16(3): 112-116.
50. Yoo RP, Touloukian RJ. Intussusception in the newborn. A unique clinical entity. J Ped Surg. 1974; 9: 495.
51. Blair GK, Lee Jt, Dimmick JE: Postoperative intussusception in a premature infant. J Ped Surg. 1990; 25: 1194.
52. Rees BI, Lari J. Chronic intussusception in children. Br J Surg. 1976; 63: 33.
53. Reijnen JM, Joosen HJM, de Boer HHM. Diagnosis and treatment of adult intussusception. Am J Surg. 1989; 158: 25.
54. Olcay I, Zorludemir U. Idiopathic postoperative intussusception. 1989; 44: 86-87.
55. Brown PM, Thomfeldt R. Intussusception in the early post-operative period. Am J Dis Child. 1964; 107: 297.

56. Holcomb GW, Ross AJ, O'Neill JA. Postoperative intussusception Increasing frequency or increasing awareness?. *South Med J*. 1991; 84: 1334-1339.
57. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mithchell RN. Robbins Temel Patoloji. 8. Baskı. Philadelphia, Saunders, 2007; 1-58.
58. <https://www.tipacilar.com/invajinasyon/>
59. Akman H, Somuncu S, Dikmen Z, et al. Protective effect of selenium on intussusception-induced ischemia/reperfusion intestinal oxidative injury in rats. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2010; 40(3): 391-7.
60. Wu MJ, Chen M, Sang S, Hou LL, Tian ML, Li K, Lv FQ. Protective effects of hydrogen rich water on the intestinal ischemia/reperfusion injury due to intestinal intussusception in a rat model. *Med Gas Res*. 2017 Jun 30;7(2):101-106. doi: 10.4103/2045-9912.208515. PMID: 28744362; PMCID: PMC5510290.
61. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı. Ankara, Hacettepe Taş, 2002; 1221-51.
62. Celik F, Göçmez C, Kamaşak K, Tufek A, Guzel A, Tokgoz O, Fırat U, Evliyaoğlu O. The comparison of neuroprotective effects of intrathecal dexmedetomidine and metilprednisolone in spinal cord injury. *Int J Surg*. 2013;11(5):414-8. doi: 10.1016/j.ijssu.2013.03.008. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23542594.
63. Goto H, Benson KT, Katayama H, Tonooka M, Tilzer LL, Arakawa K. Effect of high-dose of methylprednisolone on tourniquet ischaemia. *Can J Anaesth*. 1988 Sep;35(5):484-8. doi: 10.1007/BF03026896. PMID: 3168132.

64. Günther C, Neumann H, Neurath MF, Becker C. Apoptosis, necrosis and necroptosis: cell death regulation in the intestinal epithelium. *Gut*. 2013 Jul;62(7):1062-71. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301364. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22689519.
65. Jilling T, Lu J, Jackson M, Caplan MS. Intestinal epithelial apoptosis initiates gross bowel necrosis in an experimental rat model of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2004 Apr;55(4):622-9. doi: 10.1203/01.PDR.0000113463.70435.74. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14764921.
66. Subramanian S, Geng H, Tan XD. Cell death of intestinal epithelial cells in intestinal diseases. *Sheng Li Xue Bao*. 2020 Jun 25;72(3):308-324. PMID: 32572429; PMCID: PMC7755516.
67. Wang P, Liu B, Ou H, Tong L, Yang J, Tang C. Nitric oxide synthase/nitric oxide pathway mediates intussusception pathogenesis in rats. *Chin Med J*. 1999;112:1016.
68. Türkyılmaz Z, Karabulut R, Gülen Ş, Demiroğulları B, Özen I, Sönmez K, Başaklar A, Kale N. Role of nitric oxide and cyclooxygenase pathway in lipopolysaccharide-induced intussusception. *Pediatr Surg Int*. 2004; 20:598-601.
69. Spiro DM, Schmidt JM, Arnold DH, Cartner SC, Yagmurlu A. Antibiotic-induced mesenteric adenopathy in an intussusception mouse model: a randomized, controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jul;41(1):39-43. doi: 10.1097/01.mpg.0000161041.80953.9e. PMID: 15990628.
70. Haughey DB, Jusko WJ. Analysis of methylprednisolone, methylprednisone and corticosterone for assessment of methylprednisolone disposition in the rat. *J Chromatogr*. 1988 Sep 9;430(2):241-8. doi: 10.1016/s0378-4347(00)83159-x. PMID: 3235500.

71. Bourbon A, Vionnet M, Leprince P, Vaissier E, Copeland J, McDonagh P, et al. The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:932-8.
72. Özenci AM, Aslan T, Şahin Z, Özbey Ö, Acar N, Üstünel İ. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;47(6):430-435.

