



T. C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

KOLONOSKOPİ ÖNCESİ BAĞIRSAK TEMİZLİĞİ İÇİN KULLANILAN;
POLİETİLEN GLİKOL”, “MONOBAZİK SODYUM FOSFAT” VE “SENNOZİT
A-B KALSİYUM” SOLÜSYONLARININ KOLON MUKOZASI VE SERUMDA
TAS/TOS DEĞERLERİ İLE SERUM IL-6 ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KIYASLANMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Safa Cihan COŞKUN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Enver KUNDUZ

HAZİRAN- 2025

İSTANBUL

T. C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KOLONOSKOPİ ÖNCESİ BAĞIRSAK TEMİZLİĞİ İÇİN KULLANILAN;
POLİETİLEN GLİKOL”, “MONOBAZİK SODYUM FOSFAT” VE “SENNOZİT
A-B KALSİYUM” SOLÜSYONLARININ KOLON MUKOZASI VE SERUMDA
TAS/TOS DEĞERLERİ İLE SERUM IL-6 ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KIYASLANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Safa Cihan COŞKUN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Enver KUNDUZ

Bu tez Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi Tarafından
20240202 kodlu proje ile desteklenmiştir.

HAZİRAN- 2025

İSTANBUL

ii

TEZ ONAY FORMU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Safa Cihan Coşkun' un, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “ **KOLONOSKOPİ ÖNCESİ BAĞIRSAK TEMİZLİĞİ İÇİN KULLANILAN; POLİETİLEN GLİKOL**”, “**MONOBAZİK SODYUM FOSFAT**” VE “**SENNOZİT A-B KALSİYUM**” **SOLÜSYONLARININ KOLON MUKOZASI VE SERUMDA TAS/TOS DEĞERLERİ İLE SERUM IL-6 ÜZERİNE ETKİLERİNİN KIYASLANMASI ”** başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Enver KUNDUZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi: 17. 06. 2025

Savunma Tarihi: 17. 06. 2025

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “ Kolonoskopi Öncesi Bağırsak Temizliği İçin Kullanılan; Polietilen Glikol”, “Monobazik Sodyum Fosfat” Ve “Sennozit A-B Kalsiyum” Solüsyonlarının Kolon Mukozası Ve Serumda TAS/TOS Değerleri İle Serum Il-6 Üzerine Etkilerinin Kıyaslanması ” başlıklı bu çalışmayı tüm süreç boyunca danışmanım Doç. Dr. Enver KUNDUZ sorumluluğunda tamamladığımı, kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Safa Cihan COŞKUN

TEŞEKKÜR

Öncelikle, bana bu zorlu ama hayırlı doktorluk mesleğini , cerrahi disiplin içerisinde gayret gösterebilmeyi nasip eden, işimi çok sevdiren Rabbime sonsuz şükür ederim. İnsanlığa faydalı olma niyetimi, bir hayat gayesi hâline getirme fırsatı verdiği için ne kadar hamd etsem azdır.

Tıp Fakültesi öğrenim hayatım boyunca, içerisinde bulunduğum ihtisas alanı olan genel cerrahi kliniğindeki süreçte, bana sadece bilgi değil; aynı zamanda adanmışlık, disiplin, ehliyet, tevazu, meslek ahlakı ve insan sevgisiyle örnek olan tüm hocalarıma ; başta çok kıymetli Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Adem AKÇAKAYA hocam ve tez danışmanım çok kıymetli Doç.Dr.Enver KUNDUZ abim olmak üzere , meslek hayatımın unutulmaz, çok değerli, ellerinde büyüdüğümüz diğer hocalarımdan; Prof.Dr.Ertan Bülbüloğlu, Doç. Dr. Hasan DAGMURA, Prof.Dr.Yeliz Emine ERSOY, Doç. Dr. Erkan YARDIMCI, Doç. Dr. Hüseyin Kazım BEKTAŞOĞLU, Prof. Dr. Sabahattin DESTEK, Doç. Dr. Fatma Ümit MALYA, Doç. Dr. Emin DALDAL, Prof. Dr. Kamuran Cumhuri DEĞER, Prof. Dr. Halil COŞKUN, Prof. Dr. Hasan TAŞÇI, Prof. Dr. İsmail OKAN, Op. Dr. Naim MEMMİ, Op. Dr. Harika SALEPÇİOĞLU, Op. Dr. Abdullah KUT, Op. Dr. Süleyman ATALAY, Op. Dr. Vasıf MEMMEDOV, Op. Dr. Ulvi ABDULLAYEV, Op. Dr. Elif TUNCAY ve Op. Dr. Adem CÖMERT hocalarıma bir bir şükranlarımı sunuyor ve herbirinin ellerinden öpüyorum.

Tezimin deney planlama ve yapım aşamasında engin bilgileri ve fikirleriyle yol gösterip, öğrencilik hayatı boyunca imrendiğimiz ve takdir ettiğimiz, inancı ile mesleğin, çok güzel bir şekilde harmanlamış Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT'e; tezimin biyokimyasal deneylerinde destekleri için Arş. Gör. Dr. Zeynep Özman'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca biyoistatistik bilim dalından Dr.Özlem hocama derin teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca çalışma fırsatı bulduğum, çok değerli kıdemli abilerim, ablalarım ve kıymetli asistan doktor kardeşlerime; poliklinik, servis ve ameliyathanede birlikte çalıştığımız, her zaman destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm ekip arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca yaşadığım her zorluk, beni sadece daha sabırlı değil; daha olgun, daha bilimsel, daha anlayışlı, daha detaycı, daha eleştirel, daha bilgili bir insan yaptı. Bu nedenle yaşadığım zorluklar olsa da , bu uzun eğitim sürecimin ve stresli tez maratonunun kazandırdığı herşey için rabbime teşekkür ederim.

Bu süreçte , dualarını eksik etmeyen ve hep arkamda dimdik duran kıymetli babam Aytekin COŞKUN, ve canım annem Dolunay COŞKUN ‘ a , çalışma hayatımda her zaman bir adım önde bir örnek olan değerli abim Emin COŞKUN’a, çok değerli kardeşim Ahmet Hakan COŞKUN ve biricik kardeşim Zeynep COŞKUN’a en derin sevgi ve minnetlerimi sunarım. Onların duası olmasa, bugün burada olamazdım.

Ve canım eşim Nurdan Nigar COŞKUN ve biricik kızım Nesibe Bahar COŞKUN’a dünya hayatını bana cennet kılan evimin saadetini sağlayan kıymetlilerime ayrı ayrı şükranlarımı sunuyor, gözlerinden öpüyorum.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	iii
BEYAN FORMU.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ÖZET.....	xvi
ABSTRACT.....	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Kolon Anatomisi ve Fizyolojisi	5
2.1.1 Kolon Anatomisi.....	5
2.1.1.1 Çekum.....	7
2.1.1.2 Apendiks.....	8
2.1.1.3 Çıkan Kolon	8
2.1.1.4 Transvers Kolon	9
2.1.1.5 İnen Kolon.....	9
2.1.1.6 Sigmoid Kolon	10
2.1.1.7 Rektum	10
2.1.1.8 Anal Kanal.....	12
2.1.1.9 Kolonun Damarları, Lenfatik Drenajı ve Sinirleri.....	15
2.1.1.9.1 Kolonun Arterleri.....	15
2.1.1.9.2 Kolonun Venleri.....	16
2.1.1.9.3 Kolonun Lenfatik Nodal Drenajı.....	17
2.1.1.9.4 Kolonun Sinir Sistemi ve İnnervasyonu.....	17
2.1.2 Kolon Fizyolojisi.....	18
2.2 Kolonoskopi Cihazı ve Tarihçesi.....	21

2.3 Kolonoskopi Endikasyonları ve Kontraendikasyonları	25
2.3.1 Kolonoskopi Endikasyonları.....	25
2.3.2 Kolonoskopi Kontraendikasyonları.....	27
2.4 Kolonoskopi Komplikasyonları.....	27
2.5 Kolonoskopide Bağırsak Temizliği.....	28
2.6 Bağırsak Temizliğinin Değerlendirilmesi ve Skorlanması.....	28
2.6.1 Boston Bağırsak Temizliği Skoru (BBPS)	28
2.7 Kolonoskopide Bağırsak Temizliği İçin Kullanılan Ajanlar.....	29
2.7.1 Oral Laksatifler	30
2.7.1.1 Kütle etkisi ile hacim oluşturanlar	30
2.7.1.2 Stimulant laksatifler	30
2.7.1.3 Dışkı yumuşatıcılar	31
2.7.1.4 Ozmotik laksatifler	31
2.7.1.5 Polietilen Glikol.....	33
2.7.1.6 Monobazik Sodyum Fosfat.....	33
2.7.1.7 Sennozit A-B Kalsiyum.....	34
2.7.2 Rektal Lavmanlar.....	35
2.8 Serbest Radikaller ve Oksidatif Metabolizma	37
2.8.1 Oksidan Biyokimya ve Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri	39
2.8.2 Antioksidan Biyokimya	41
2.8.2.1 Enzimatik Antioksidanlar.....	41
2.8.2.2 Non-Enzimatik Antioksidanlar.....	42
2.9 Oksidatif Stres ve Oksidatif Hasar Kavramı	43
2.9.1 Oksidatif Stres ve Ölçümü	44
2.9.1.1 TOS (Total Oksidan Kapasite)	44
2.9.1.2 TAS (Total Antioksidan Kapasite)	45
2.9.1.3 OSI (Oksidatif Stres İndeksi).....	45
2.10 IL-6 (İnterlökin-6)	45
2.10.1 IL-6 ve Kolon Mukoza İlişkisi.....	46
2.10.2 IL-6 ve Oksidatif Stres.....	46

3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1 Etik Kurul Onamı.	47
3.2 Hasta Seçimi.	47
3.2.1 Çalışmaya dahil etme kriterleri.....	47
3.2.2 Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	48
3.3 Hastaların İşlem Öncesi Hazırlık Aşaması ve Numunelerin Toplanması.....	48
3.4 Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar.....	50
3.5 Biyokimyasal Analiz	51
3.6 İstatistiksel Analiz.....	52
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ.....	70
7. KAYNAKÇA.....	71

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

SMA: Süperior Mezenterik Arter

İMA: İnfierior Mezenterik Arter

İMV: İnfierior Mezenterik Ven

SMV: Süperior Mezenterik Ven

SV: Splenik Ven

S2-S4: Sakral 2. Sinir ve 4. Sinir

T8: Torakal 8. Sinir

L2:Lubmal 2. Sinir

BT: Bilgisayarlı Tomografi

K2: Vitamini

B7: B7 vitamini

B9: B9 vitamini

ACh:Asetikolin

NE: Nöroepinefrin (NE)

SE: Seratonin

DOP:Dopamin

VİP: Vazoaktif İntestinal Polipeptid

MS: Milattan Sonra

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CCD: Charge Coupled Device-Yük Bağlaşımli Cihaz

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

DNA: Deoksiriboz nükleik asit

BBPS:Boston Bağırsak Temizliği Skorlaması

PEG: Polietilen Glikol

NaP: Sodyum Fosfat

Pico:Sodyum Pikosülfat

NH3: Amonyak

NH4: Amonyum

CO₂: Karbondioksit
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
RNS: Reaktif Nitrojen Türleri
H₂O: Su molekülü
NO: Nitrik Oksit
MDA: Malondialdehit (MDA)
4-HNE: 4-Hidroksinonenal
O₂^{-•}: Süperoksit Anyonu
H₂O₂: Hidrojen Peroksit
OH•: Hidroksil Radikali
¹O₂: Singlet Oksijen
NO•: Nitrik Oksit
ONOO⁻: Peroksinitrit
HO₂/O₂⁻ Süperoksit Radikali
HO•: Hidroksil Radikali
UV: Ultraviyole
(-CH₂-): Metilen Grubu
Fe²⁺: Demir İyonu
8-OHdG: 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin
RNOS: Reaktif Nitrojen Oksit Türleri
Q10: Koenzim Q
GSH: Redükte Glutasyon
Cu: Bakır elementi
LPO: Lipid Hidroksiperoksidaz (LPO)
Trx: Tiyoredoksin (Trx)
TOS: Total Oksidan Seviye
TAK: Total Oksidan Kapasite
TAS: Total Antioksidan Seviye
TAK: Total Antioksidan Kapasite
8IsoP: 8-izoprostan

ABTS: 2-2'-Azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

IL-6: İnterlökin-6

Crp: C-Reaktif Protein

Wbc: White Blood Cell- Beyaz Kan Hücresi

TLR: Toll benzeri reseptörler

LPS: Lipopolisakkaritler

TLR4: Toll benzeri reseptörler -4

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa B

İBD/İBH: İltihabi Bağırsak Hastalıkları

USA: United States of America

Rpm: Dakika Devir Sayısı

MAK: Minimum Alveoler Konsantrasyon

Mg: Miligram

Mcg: Mikrogram

°C: Celcius Derece Santigrat

µL: Mikrolitre

mL: Mililitre

ELİSA: Enzyme-Linked İmmünosorbent Assay

Min/Maks: Minimum - Maksimum

Ort: Ortalama

ss: Standart Sapma

ASA: The American Society of Anesthesiologists

Δ: Delta İşareti

Gİ: Gastrointestinal

PMN: Polimorfonükleer Nötrofilleri

SOD: Süperoksit Dismutaz (SOD)

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

F2-isoPs: F2-izoprostan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pelvik fasyaların rektumla ilişkisini gösteren görsel

Şekil 2: Mezorektum ve çevre dokuların aksiyal kesit görüntüsünün şematik olarak gösterimi

Şekil 3: Rektum ve anal kanalın koronal kesitinin şematik gösterimi

Şekil 4: Anal taban kasları ve rektumun lateral gösterimi

Şekil 5: Rektum ve anal kanalın arteriyal beslenmesinin şematik gösterimi

Şekil 6: Süperior Mezenterik Arter (SMA) ve İnferior Mezenterik Arter (İMA) damarlarının birleştiği ark yapıları ve özel isimlendirmeleri

Şekil 7: 2000’li yıllara kadar olan endoskopik anlamda devrim niteliğindeki temel icatlar

Şekil 8: 1970’lerin sonundan itibaren gelişerek 1980’li yıllarda olgunlaşan videokolonoskop

Şekil 9: Endoskopi ve kolonoskopinin gelişimine dair şematik gösterim

Şekil 10: Modern kolonoskopi cihazının şematik gösterimi

Şekil 11: Fenton Reaksiyonu

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Kolonoskopi işlemi endikasyonları

Tablo 2: BBPS Puanlama Tablosu

Tablo 3: Oral laksatif çeşitleri

Tablo 4: Sulu lavman uygulama miktarlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 5: Oksidatif stres ile ilişkilendirilmiş klinik patolojilerin tablosu

Tablo 6: Endojen ve Eksojen Antioksidanlar tablosu

Tablo 7: Solüsyonların sayısal dağılımı ve yüzdeleri

Tablo 8: Hastaların kullandıkları solüsyon gruplarına göre demografik verileri

Tablo 9: BBPS skorlarının tüm popülasyona göre ortalaması ve dağılımı

Tablo 10: Hastaların kullandıkları solüsyon gruplarına göre Boston Bağırsak Temizliği Skorlamasının istatistiksel dağılımı ve veriler arası değerlendirme tablosu

Tablo 11: Solüsyonlara göre BBPS skor dağılımı grafiksel gösterimi

Tablo 12: ASA (Amerikan Anestezistler Derneği) skorlarının solüsyonlara göre kıyaslanması

Tablo 13: Kliniğe başvuru şikayetlerinin tüm popülasyona göre dağılımı ve yüzdeleri

Tablo 14: Kolonoskopi bulgularının tüm popülasyona göre dağılımı ve yüzdeleri

Tablo 15: Kolonoskopi işlemi esnasında alınan biyopsi sonuçlarının tüm popülasyona göre dağılımı ve yüzdeleri

Tablo 16: Solüsyon gruplarına göre, alınan 1. kanların serumdaki IL-6, OSI, TAS ve TOS değerlerinin kıyaslanması

Tablo 17: Solüsyon gruplarına göre, alınan 2. kanların serumdaki IL-6, OSI, TAS ve TOS değerlerinin kıyaslanması

Tablo 18: Solüsyon gruplarına göre IL-6 (Δ), OSI (Δ), TAS (Δ), TOS (Δ) değerlerinin istatistiksel dağılımı ve kıyaslandığı tablo

Tablo 19: Solüsyon gruplarına göre Oksidatif Stres İndeksi (OSI (Δ)) değerlerinin dağılımı ve kıyaslandığı tablo

Tablo 20: Solüsyon gruplarına göre IL-6 ng/L (Δ) değerlerinin dağılımı ve kıyaslandığı tablo

Tablo 21: Solüsyon gruplarına göre kolonoskopi esnasında alınan sigmoid kolon mukozal doku örneğinden çalışılan Total Oksidan Kapasite (TOS) değerlerinin dağılımı ve kıyaslandığı tablo

Tablo 22: Solüsyon gruplarına göre sigmoid kolon mukozal doku örneğinden çalışılan OSI, TAS ve TOS değerlerinin dağılımı ve kıyaslandığı tablo

Tablo 23: OSI (Δ) değerinin; yaşa, ASA skoruna ve BBPS skoruna göre korelasyonunun değerlendirildiği tablo

Tablo 24: CRP değerinin hastalardan alınan ilk kanlardan çalışılan IL-6, TAS, TOS ve OSI neticeleri ile korelasyonunun tablosu

Tablo 25: WBC değerinin hastalardan alınan ilk kanlardan çalışılan CRP, IL-6, TAS, TOS ve OSI neticeleri ile korelasyonunun tablosu

**KOLONOSKOPİ ÖNCESİ BAĞIRSAK TEMİZLİĞİ İÇİN KULLANILAN;
POLİETİLEN GLİKOL”, “MONOBAZİK SODYUM FOSFAT” VE “SENNOZİT
A-B KALSİYUM” SOLÜSYONLARININ KOLON MUKOZASI VE SERUMDA
TAS/TOS DEĞERLERİ İLE SERUM IL-6 ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KIYASLANMASI**

ÖZET

Amaç: Kolonoskopi, başta kolorektal kanser olmak üzere birçok bağırsak hastalığının tanısı, takip ve tedavisi sürecinde uygulanan girişimsel bir işlemdir. Bağırsak mukozasının sağlıklı incelenebilmesi için kolonoskopi öncesinde mekanik bağırsak temizliği sağlanmalıdır. Eskiden, sıkı bir katı gıda almaksızın beslenme diyeti ile birlikte bol musluk suyu alımı ile sağlanmaya çalışılan bağırsak temizliği, yeni solüsyonların kullanıma başlanması ile daha kolay ve etkin yapılabilir hale gelmiştir. Literatürde bu solüsyonların; etkinliği, temizlik becerisi, serum elektrolit düzeyi üzerine etkisi ve klinik yan etki profilleri açısından yapılan çalışmalar mevcut olsa da, serum ve bağırsak mukozası üzerinde oksidatif stres ve birlikte pro-inflamasyon etkilerine dair yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dizayn edilen bu çalışmamızda, kolonoskopi öncesi bağırsak temizliğinde kullanılmakta olan; Polietilen Glikol 3350 (PEG), Monobazik Sodyum Fosfat (NaP) ve Sennozit A-B Kalsiyum preparatlarının serum ve bağırsak mukozası üzerindeki oksidatif stres düzeyi ve pro-inflamatuvar sitokin düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların, solüsyon kullanım öncesi - sonrası venöz kanlarından ve sigmoid kolon mukozasından alınan örneklerde, oksidatif stres belirteçlerinden; Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçülmüş ve pro-inflamatuvar sitokin İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleri analiz edilmiş, Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesapla bulunmuştur. Oksidatif stres ile indüklenmiş DNA hasarının kronik dönemde pre-kanseröz etki gösterebilmesi nedeni ile, kalın bağırsak hastalıklarının, başta

maligniteler ve iltihabi bağırsak hastalıkları olmak üzere oksidatif stres ile ilişkisinin araştırıldığı makalelerin sayısı son dönemde giderek artmaktayken, bağırsak temizliği için kullanılan solüsyonların oksidatif stres ve inflamasyon açısından güvenilirliğinin araştırılması da önemli hale gelmiştir.

Gereç ve Yöntem: Kolonoskopi planlanmış ve çalışmaya dahil edilen 76 olgu rastgele olarak üç gruba ayrılmış ve her grup farklı bir solüsyon kullanılarak bağırsak temizliği işlemine tabi tutulmuştur. Olgulardan, solüsyon kullanım öncesinde ve solüsyon tüketiminden sonra iki kez kübital venöz kan örneği alınmış; ayrıca kolonoskopi esnasında sigmoid kolon mukozasından biyopsi numunesi alınmıştır. Elde edilen serumda; Beyaz Kan Hücre Sayısı (WBC), C-Reaktif Protein(CRP), TAS, TOS, OSI ve IL-6 düzeyi; dokuda ise TAS, TOS, OSI değerleri ölçülmüştür. Ölçümler ELISA ve spektrofotometrik analiz yöntemleriyle gerçekleştirilmiş, veriler SPSS programı ile analiz edilmiştir. Önce ve sonra alınan serum numunelerin değişim analizleri “ Δ ” (delta) olarak ifade edilmiştir.

Bulgular: Serumda ölçülen; IL-6 (Δ), TAS (Δ), TOS (Δ) ve OSI (Δ) değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Sigmoid kolon mukozal doku örneklerinde TOS değerleri kıyaslandığında solüsyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ($p = 0,043$) olsa da alt grup analizlerindeki fark, istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşamamıştır ($p > 0,05$). Doku TOS değerleri arasındaki anlamlılığa en yakın fark Sennozit A-B Kalsiyum ve Monobazik Sodyum Fosfat ($p=0,054$) arasında Monobazik Sodyum Fosfat lehine olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan serum örneklerindeki; CRP, WBC ve IL-6 düzeyleri gibi klasik inflamasyon belirteçleri ile oksidatif stres belirteçleri arasında korelasyon çalışılmış olup herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca, hastalardan Boston Bağırsak Temizliği Skorlaması (BBPS) ve ASA (Amerikan Anestezi Derneği) skorlaması hesaplanmış olup, skorlama sonuçları ile oksidatif stres parametrelerine yönelik bir etki veya korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). BBPS skorları; PEG, NaP ve Sennozit A-B Kalsiyum için sırasıyla (ort \pm ss) $6,1 \pm 1,63$, $6,04 \pm 1,39$, $6,17 \pm 1,37$ olarak bulunmuştur.

Sonuç: Elde edilen veriler doğrultusunda, kullanılan üç bağırsak hazırlık solüsyonunun serumdan ölçülen sistemik oksidatif stres düzeyleri veya pro-inflamatuar yanıt üzerine belirgin bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Doku TOS düzeyleri kıyaslandığında, solüsyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olsa da alt grup analizlerindeki fark, istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşamamıştır. Doku TOS düzeyleri arasındaki anlamlılığa en yakın fark NaP ve Sennozit A-B Kalsiyum arasında NaP lehine doku oksidasyonunun daha fazla olması lehine değerlendirilmiştir. Ayrıca, solüsyonlar arası BBPS skorları arasında fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak, kısa süreli kullanımda solüsyonların benzer güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, bağırsak temizliğinde kullanılan solüsyonların biyokimyasal etkilerinin dikkate alınması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler : Bağırsak Hazırlığı, Kolon Temizliği, Polietilen Glikol, Sodyum Fosfat, Sennozit A-B Kalsiyum, Oksidatif Stres, IL-6

**KOLONOSKOPİ ÖNCESİ BAĞIRSAK TEMİZLİĞİ İÇİN KULLANILAN;
POLİETİLEN GLİKOL”, “MONOBAZİK SODYUM FOSFAT” VE “SENNOZİT
A-B KALSİYUM” SOLÜSYONLARININ KOLON MUKOZASI VE SERUMDA
TAS/TOS DEĞERLERİ İLE SERUM IL-6 ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KIYASLANMASI**

ABSTRACT

Objective: Colonoscopy is an interventional procedure for the diagnosis, follow-up and treatment process of many bowel diseases especially the colorectal cancer. In order to ensure a good mucosal visualization during the procedure, bowel preparations is needed. In the past times, bowel cleansing was done using a strict liquid diet and drinking lots of tap water. But with the usage of new solutions, the colonoscopy procedure has become easier and more effective. Although there are numerous studies in the literature about these solutions’ effectiveness, cleaning ability, effects on serum electrolyte levels, and clinical side effects, it has not seen any research about their effect on oxidative stress and inflammation in the serum and colonic tissue.

In this study, we aimed to investigate the effects of three common bowel preparation solutions—Polyethylene Glycol 3350 (PEG), Monobasic Sodium Phosphate (NaP), and Sennoside A-B Calcium—on oxidative stress and pro-inflammatory cytokine levels in serum and colonic mucosa. Blood samples were taken from the patients before and after using the solutions and the sigmoid colon mucosal sample was taken during the colonoscopy from each patient. Both oxidative stress markers —Total Oxidant Status (TOS), Total Antioxidant Status (TAS) — and pro-inflammatory cytokine Interleukin-6 (IL-6) were measured from the serum and colonic mucosal TOS, TAS levels are measured. The Oxidative Stress Index (OSI) was calculated. Because the DNA damage induced by oxidative stress may have a precancerous effect in the long term, interest in the relationship between the oxidative stress and bowel diseases—especially cancers and

inflammatory bowel disease—has increased in the literature nowadays. So, it is now important to evaluate the safetiness of bowel cleansing solutions in terms of oxidative stress and inflammation.

Materials and Methods: A total of 76 patients who were planned for colonoscopy were randomly divided into three groups, and each group used a different bowel cleansing solution. Two cubital venous blood samples were taken from each patient before and after using the solution. Also, a biopsy sample was taken from the sigmoid colon during the colonoscopy. In the serum, White Blood Cell (WBC) count, C-Reactive Protein (CRP), TAS, TOS, OSI, and IL-6 levels were measured. In the tissue, TAS, TOS, and OSI were measured. The results were calculated with using ELISA and spectrophotometric methods, and the data were analyzed with SPSS software program. Changes in serum samples before and after were shown as “ Δ ” (delta) marker.

Results: There was no statistically significant difference in IL-6 (Δ), TAS (Δ), TOS (Δ), and OSI (Δ) levels between the three groups ($p > 0.05$). In the colon tissue samples, a significant difference was found in TOS levels between the solutions ($p = 0.043$), but subgroup analyses did not reach statistical significance ($p > 0.05$). The closest difference to significance was between Sennoside A-B Calcium and Monobasic Sodium Phosphate ($p = 0.054$), with NaP showing a higher level of tissue oxidation. There was no correlation between classical inflammation markers (CRP, WBC, IL-6) and oxidative stress markers ($p > 0.05$). Also, Boston Bowel Preparation Scores (BBPS) and ASA (American Society of Anesthesiologists) scores of the patients were calculated. No relationship or impact was found between these scores and oxidative stress parameters ($p > 0.05$). The BBPS scores for PEG, NaP, Sennoside A-B Calcium were respectively 6.1 ± 1.63 , 6.04 ± 1.39 , 6.17 ± 1.37 (mean \pm SD).

Conclusion: Based on the results, none of the three bowel preparation solutions had an obvious effect on systemic oxidative stress or pro-inflammatory response in the serum. Although there was a statistically significant difference in tissue TOS values in the colon mucosa, subgroup differences were not significant. The closest significant difference in tissue TOS was found between NaP and Sennoside A-B Calcium, with NaP causing more

oxidation. No difference was found in BBPS scores between the three groups. As a conclusion, although the solutions seem to have similar safety profiles for short-term use, the biochemical effects of these preparations should still be considered when choosing a bowel cleansing method.

Keywords: Bowel Preparation, Colon Cleansing, Polyethylene Glycol, Sodium Phosphate, Sennoside A-B Calcium, Oxidative Stress, IL-6



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolonoskopi, kalın bağırsağın anüsten itibaren ince bağırsakların son kısmını da içerecek bir gözlemlemeye yapabilmemize imkan veren, başta kolorektal kanser olmak üzere, çeşitli bağırsak hastalıklarının tanı, tedavi ve takip süreçlerinde kullanılmakta olan bir endoskopik prosedürdür. Tanısal ve tedavi amaçlı olarak yapılan bu işlem öncesinde bağırsak mukozasındaki patolojilerin sağlıklı bir şekilde vizüalize edilerek değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun için kolonoskopi işlemi öncesinde bağırsak temizliği yapılmaktadır. Eskiden, sıkı bir katı gıda almaksızın beslenme diyet ile birlikte bol musluk suyu tüketimi üzerinden bağırsak temizliği yapılırken günümüzde bağırsak temizliği için geliştirilmiş bağırsak temizliği solüsyonları mevcuttur. Güncel olarak kolonoskopi öncesi hazırlık için en sık kullanılan bağırsak temizleme solüsyonlarından olan Polietilen Glikol (PEGDİN TOZ ®), Monobazik Sodyum Fosfat (FLEET FOSFO-SODA®) ve Sennozit A+B (X-M DIET ®) bu amaçla kullanılan solüsyonlardandır. Kolonoskopi öncesi yapılan bağırsak temizliklerinin %20 civarında başarısız olduğu bildirilmiştir (1). Bunun sebepleri arasında birçok etmen sayılabilmektedir. Hasta uyumsuzluğu, ilacın volüm yükü fazla olması, Demans ve Alzheimer gibi nörolojik kondisyonlar, ilacın tolere edilemiyor olma durumu, preperatın tadı ile alakalı sorunlar, işlem öncesi yanlış diyet uygulamaları, preperatların kullanım talimatlarına uygun kullanılmaması gibi birçok sebeple yetersiz kolon temizliği gözlenebilmektedir (1–6).

Literatürde bağırsak temizleme solüsyonlarının birbirine farklı noktalardaki üstünlükleri açısından yapılmış çalışmalar mevcuttur (7, 8). Özellikle bağırsak temizliğinde Boston Skorlaması, Ottawa Skorlaması gibi temizlik skorlamaları üzerinden başarı düzeyi (9), işlem sonrasında elektrolitler üzerine etkileri, ilacı tolere etme durumu (kusma, bulantı, kolik ağrı vb.), klinik şikayet oluşturma durumları(10–12) gibi doğrudan klinik yan etki profilleri ve laboratuvar parametrelerindeki yan etkilerine yönelik çalışmalar da yapılmaktadır. Fakat kolon temizliğinde kullanılan ajanların serum ve

bağırsak mukozası üzerine olan etkileri üzerine yeterli çalışma literatürde bulunmamaktadır. Özellikle bu solüsyonların, oksidatif stres hasarı oluşturma potansiyelleri üzerine yapılmış karşılaştırmalı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Vücudumuzda oksidatif biyokimya kompleks bir yapı içermektedir. Bu kompleks yapının anlaşılabilmesi için birkaç kavramın tanınması gerekmektedir. Bunlardan birisi “reaktif molekül” kavramıdır. Reaktif moleküller, kimyasal yapısı nedeniyle diğer maddelerle kolayca reaksiyona girme eğiliminde olan, genellikle dış kabuğunda eşleşmemiş elektronlar bulunan, bu haliyle son derece kararsız bir molekül olup diğer çevre dokularla hızlıca reaksiyona girerek kararlı bir yapı kazanmaya çalışan moleküllerdir (13). Başlıca iki grupta incelenen reaktif moleküller ROS (Reaktif Oksijen Türleri) ve RNS (Reaktif Azot Türleri) olarak ifade edilmektedir (14, 15).

ROS ve RNS gibi radikaller normal fizyolojimizde bir denge halinde tutulup kararlı miktarda üretildiğinde faydalı etkileri mevcuttur. Örneğin ROS hücre içi sinyal yollarının iletiminde önemli görevleri olan moleküller olduğu gibi (16), bağışıklık sistemimizin temel taşlarından olan makrofaj ve dentritik hücreler, bakterileri fagosite etme sırasında ROS türevlerini kullanırlar (15, 17). Fakat radikallerin dengenin tersine fazla miktarda üretilmeleri, DNA, hücre membranı, enzim yapıları ve proteinler gibi vücudun temel yapıtaşlarını hasara uğrattırlar (18). Özetle, reaktif moleküller, az miktarda olduklarında hücre sinyallemesi ve savunma sistemlerinde görev alırlar; ancak fazla üretildiklerinde hücre yapısına zarar vererek DNA, protein ve yağların bozulmasına yol açabilirler. Bu durum “oksidatif stres” olarak adlandırılır ve kanser, kalp hastalıkları gibi birçok kronik hastalıkla ilişkilidir. Vücut, bu zararlı etkileri dengelemek için antioksidan sistemlere sahiptir.

Oksidatif stres indüklenmiş DNA hasarının kronik dönemde prekanseröz etki gösterebilmesi nedeni ile, kalın bağırsak hastalıklarının, başta maligniteler ve iltihabi bağırsak hastalıkları olmak üzere oksidatif stres ile ilişkisinin çalışıldığı makalelerin sayısı son dönemde giderek artmaktadır. Gastrointestinal (GI) sistem, Reaktif Oksijen Türevleri (ROS) varlığı açısından önemli bir bölgedir (19). Mukozanın koruyucu bir bariyer görevi mevcut olsa da internal veya eksternal bazı faktörler nedeni ile mukozal oksidatif stres artışı tetiklenebilir. Bu da polimorfonükleer nötrofilleri (PMN'ler) ve makrofajları, daha

fazla oksidatif strese katkıda bulunan inflamatuvar sitokinler ve diğer araçları üretmek üzere aktive ederek inflamasyona neden olabilir. Bhattacharyya ve ark. (20), birçok gastrointestinal sistem patolojisinin; örneğin İBH, ülser, kolon maligniteleri gibi kondisyonların oksidatif stres ile ilişkili olduğunu ifade etmiş (21), Roessner ve ark. (22), İBH'daki kronik inflamasyonun, kalıcı oksidatif strese; bunun da displaziye zemin hazırladığını ifade etmiştir. Birçok oksidatif biyobelirteç vardır ki bunlar arasında: Malondialdehid (MDA), Lipid hidroksiperoksidaz (LPO), 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), tiyoredoksin (Trx), total oksidatif stres (TOS), 8-izoprostan (8IsoP) ve daha birçok belirteç sayılabilir (23). Oksidatif stres durumunu etkileyen biyobelirteçlerin belirlenmesi, meme kanseri, prostat kanseri vb. birçok kanser hastalarında prognoz ve risk değerlendirmesi için yararlı olabileceği düşünülmektedir (24).

IL-6, başlıca bağışıklık sistemi hücreleri tarafından üretilerek, özellikle enfeksiyonlara, yaralanmalara veya inflamasyona (iltihaba) karşı yanıt olarak salınan; karaciğerden C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin salınmasında, ateş oluşmasında, hem akut hem de kronik inflamatuvar yanıtların yönetilmesinde rol oynayan temel uyarıcı bir tür sinyal proteindir (25). IL-6, molekülünün kolon mukozası ile de yakından bir ilişkisi mevcuttur. Özellikle iltihabi bağırsak hastalıkları (İBD) üzerinde yapılan bir çalışmada mukozal IL-6 düzeylerinin aktif hastalık döneminde, inaktif dönem veya normal kontrollerden daha yüksek düzeyde bulunması; tedavinin başlaması ile klinik iyileşmeye paralel olarak IL-6 düzeylerinin azalması, İBD hastalarındaki IL-6'nın önemini vurgulamaktadır (26). Ayrıca ülseratif kolitli hastalarda, kolon mukozal örneğinde IL-6'nın makroskobik inflamasyon derecesi ile iyi bir korelasyon gözlenmesi de takip ve tedavide önemli bir biyobelirteç olduğunu destekler niteliktedir (26).

İnflamasyon ile oksidatif stres yakın ilişkili konseptlerdir. Birbirine sebep olabileceği gibi birbirinin yanıtını abartılı hale getirebilecek bir ortam hazırlayabilir. Oksidatif stresin uzaması da karsinojenik mekanizmaları tetikleyebilir. Bu nedenle inflamasyonun biyobelirteci olarak IL-6 kullanılarak eş zamanlı oksidatif stresin ölçülmesine yönelik araştırmalar yapılagelmiştir ve genel olarak korelasyon lehine sonuçlar bildirilmiştir (27, 28).

Polietilen Glikol, Monobazik Sodyum Fosfat ve Sennozit A-B Kalsiyum solüsyonlarını kullanacağımız, üç gruba ayırdığımız hastalarda, solüsyon alım öncesi-sonrası serum ve mukozal TAS/TOS değerleri ile serum IL-6 değerlerini kıyaslayarak bir değerlendirme yapılması hedeflenmiştir. Bu çalışmamızda, solüsyonların sistemik ve lokal (mukozal) düzeydeki oksidatif strese ve sistemik inflamasyon düzeylerine yönelik etkileri gözlemlenerek, solüsyon kullanımları sonrası gereklilik halinde kişinin antioksidan takviyeleri ile desteklenmesi yönünde bir ihtiyacın gerekebileceği gösterilmiş olacaktır. Ayrıca oluşacak oksidatif stres hasar düzeyine göre kolonoskopistlerin solüsyon tercihine yönelik bir etki oluşturması beklenebilecektir. Bir diğer ve en önemli husus ise, bu çalışmanın, ilaç yan etkisi araştırmalarına destek verme yönünden literatüre anlamlı bir katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1 Kolon Anatomisi ve Fizyolojisi

2. 1. 1 Kolon Anatomisi:

Anüsten başlayarak, ileoçekal bileşkeye uzanan; çekum, apendiks vermiformis, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalı ihtiva eden lümenli organa kolon ismi verilmektedir. Genel hatları ile özetlenecek olursa, asandan kolon, sağ lateral bölgeden sağ hipokondriyak bölgeye doğru süperiora doğru seyreder ve transvers kolona bükülerek sağ kolik fleksura (hepatik fleksura) ismini alır. Transvers kolon antero-inferiora doğru bir kavis alarak sol hipokondriak bölgeye ulaşır ve burda bükülerek sol fleksura (splenik fleksura) ismini alır ve inen kolon olarak aşağı doğru seyreder. Sol lateral karın boyunca seyrettikten sonra iliak bölgede sigmoid kolona dönüşür. Sigmoid kolon alt pelvis tabanına doğru iner ve yaklaşık 3. sakral vertebral korpus anterioru düzeyinde rektum olarak devamlı hale gelir. Rektum, pelvik diyafram (pelvik taban) düzeyine gelince anal kanala dönüşerek kolonik ansların son kısmını oluşturmuş olur (29).

Kolonik anslar, özellikle de sigmoid kolon “appendices epiploicae” olarak isimlendirilen yağ doku yastıkçıkları ile karakteristik bir anatomik yapı barındırmış olur. Ayrıca, haustra ve tenia coli isimli yapıların varlığı ile ince bağırsak anslarından ayırt edici özellikler barındırmış olur (30). Fakat, “appendices epiploicae” isimli omental yağ dokularının çekum, apendiks ve rektumda gözlenmediğini bilmekte yarar vardır (29). Örneğin, kolonun ayırıcı yapılarından bir diğeri olan tenia coli, bant şeklinde apendiks tabanından rektosigmoid bileşke sonuna kadar uzanan longitudinal kas doku liflerinin kümelenerek oluşturduğu şeritlere verilen isimdir. Tenia Coli isimli bu yapılar, aslında kolonun, bağırsağa sakküler şekli vermek adına kolonun uzunluğundan yaklaşık 30 cm kısa şekilde yaratılmıştır. Apendiks ve rektum kısımları, tenia coli'lerin mevcut olmadığı bir diğer bağırsak kısımlarındandır (31). Üç çeşit tenia coli, kolonun eksternal yüzeyi boyunca yerleşmiştir. Bunlar; omental tenia (omentum ile tutunan), mezokolik tenia (mezokolon

yüzünde yerleşimli), libera tenya (antimezenterik yüze bakan) olarak üç adettir. Tenya koliler, kolonun duvarını gerer ve kasıldığında kolonun çevresel kasları (sirküler kaslar) ile birlikte çalışarak haustralara ortaya çıkmasına neden olur. Yani, tenyaların kasılması, haustralara bu karakteristik sakküler şeklinde kolonik segmenter görünümü yapısına neden olur. Haustral kontraksiyonlar, kimusun varlığı ile birlikte aktive olması suretiyle kimus içeriğinin diğer haustral segmente iletmesine, ayrıca kimusun karıştırılarak suyun emilmesine yardım etmiş olur (32). Sigmoid kolon “S” şeklinde olup tüm kolonun anatomik anlamda en dar segmenti olup (33), antimezenterik yüzde iki adet, mezenterik sınırdaki ise bir adet tenya coli yapısı mevcuttur. Sirküler ve longitudinal kas tabakaları distale doğru özellikle sigmoid kolonda giderek kalınlaşır proksimal rektum düzeyine gelince tenyalar birleşir. Sigmoid rezeksiyon yapılırken distal sınırın belirlenmesi için bu anatomik ayırım önem arzeder (34).

Ülseratif Kolit gibi bazı hastalıklarda erken dönemde kolonik haustralarda kalınlaşma ödeme bağlı olarak gözlenirse de, kronik dönemde haustra yapısı kaybolmaktadır (35). Kolonun sirküler ve longitudinal kas yapılarının anatomik yapısı, özellikle ileri yaşlarda divertiküler hastalık patogenezinin araştırılmasında ve anlaşılmasında da önem kazanmıştır. Divertiküler hastalığın oluşma mekanizması üzerinde en araştırılan hususlar duvarının yapısal anormallikleri, kolonik hareket bozuklukları, diyetle lifin rolü gibi nedenlerdir (34). Tenya coli'nin kasılması sırasında kolonun farklı bölgelerinde basınç farklılıkları oluşur. Bu basınç farkları özellikle kolonun en dar segmenti olan sigmoid kolon gibi çapı azalmış segmentlerde divertikül oluşumuna neden olabileceği ifade edilmiştir (36).

Kolonik segmentlerin periton dahili veya harici olmak üzere ayrılması bir diğer önemli sınıflamadır. Mesela, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolon intraperitoneal yapıda organlardır. Çekum, intraperitoneal olarak lokalize olsa da özellik olarak mezenterden yoksundur. Tüm yüzler itibarıyla periton tarafından çevrilir. Asandan kolon, inen kolon, rektum ve anal kanal retroperitoneal organlar olarak tasnif edilebilir (30).

Ortalama olarak 1-1.5 metre invivo ölçülmüş kalın bağırsak uzunluğu olduğu ifade edilebilir. Ayrıca, ince bağırsak anslarının iç çapı ortalama 2.5 cm iken, bu sayı kalın bağırsakta 4.8 cm olarak kendini gösterir. Çapın önemi şu yüzden önemlidir; çekumun

çapı en geniş segment olup, sigmoid kolona doğru devam edildikçe giderek bu çap azalır fakat rektuma gelindiğinde tekrar artmaya başlar. Sonra distal 1/3 lük kısım da genişleyerek rektal ampullayı oluşturur (37).

Kolonun mezenteri, visceral periton isimli iki yaprak şeklinde tabaka ile örtülmüş olan; retroperitoneal yapılardan ileri doğru kolona uzanım gösteren; adipöz doku, bağ doku, damarlar, sinirler ve lenfatiklerin oluşturduğu yapıya verilen isimdir. Mezenter, kolonun tüm segmentlerinde aynı uzunlukta değildir. Özellikle, çekumun mezenteri kısa olmakla beraber sağ ve sol kolik fleksuralarda benzer bir durum söz konusudur. Çıkan kolon retroperitona fiksedir fakat transvers kolonda durum farklı olup, burda kolon serbest ve mobil haldedir. Distale doğru geldikçe, inen kolon, iliak krest seviyesine kadar retroperitona fikse halde izlenir. Devamında ismini alacağı sigmoid kolonun da mezenterik boyları, yerleşimine göre farklılık arz etmektedir. Mesela; pelvise yaklaştıkça kısalan mezenter, rektosigmoid bileşke düzeyinde pratik olarak kaybolur. Rektumda ise durum biraz daha farklıdır. Rektum üst, orta ve alt üçte birlik kısımlardan oluşur. Proksimaldeki üçte birlik kısım ön ve yan taraflarda peritonla, orta üçte birlik kısım ise sadece ön tarafında periton ile kaplıdır. Distal üçte birlik kısımda ise peritondan söz edilmez çünkü peritonun altında kalmış olur (29).

2. 1. 1. 1 Çekum

Çekum, kalın bağırsağın ileoçekal valv ismi verilen ileum ile kolonun bağlantı noktasından sonra kolonun ilk girişi sayılan, poş yapıda ve tabanında apendiks bulunan bir kolon segmentidir. Çekumun boyutu genellikle 8 cm uzunluğunda ve 7 cm çapındadır. Distale doğru kolon çapı azalır. Çekum genellikle visceral peritonla örtülüdür. İleoçekal valv, sirküler bir kas yapısında olup, ince bağırsağın içeriğinin kalın bağırsağa boşaltılmasını düzenler. Eğer düzgün çalışmaz ise, kalın bağırsakta tıkanıklık oluşarak “closed loop” tabir edilen iki ucu kapalı bir ans şeklinde bir obstrüksiyona neden olabilir.

2. 1. 1. 2 Apendiks

Apendiks, çekumun genellikle posteromedialinde yerleşimli, uzunluğu ortalama 6-10 cm civarında olan tübüler bir kolonik uzantıdır. Yerleşimi, boyutu, hastalıklarının etiyojisi çeşitli olup, akut iltihaplanması durumuna “akut apandisit” hastalığı ismi verilmektedir. Bu durumda tedavi olarak gerçekleştirilen “appendektomi” ameliyatı, en sık yapılan acil genel cerrahi prosedürlerden biridir (29). Pelvik, retroçekal, preileal, retroileal veya subçekal yerleşimleri olabileceği gibi üç yaşına gelindiğinde normal yetişkin boyutuna ulaştığı (38) ifade edilir. Yaşlanma ile birlikte lenfoid dokunun azalması ve atrofi ile birlikte normal boyutlarında azalma ifade edilmiştir (39). Klinik anlamda önemli bir organdır. En sık gözlenen hastalığı sayılan “akut apandisit” tablosu, temelde apendiks lümeninin obstrükte olması neticesiyle oluşan bir klinik tablodur. Sebepleri arasında; lenfoid hiperplazi, tümör, fekalit varlığı, intestinal parazit ve benzeri obstrüktif etmenler yatar. Çocuklarda hastalığın en sık sebebi lenfoid hiperplazi iken, yetişkinlerde fekalit, tümör, enfeksiyonlar daha baskındır. Lüminal obstrüksiyonla birlikte mukusla dilate olan apendiks, inflame olmaya ve bakterilerin kolonize olması ile birlikte enfekte olmaya başlar. İleoçekal arterden köken alan apendiküler arteri tromboze olması ile birlikte doku iskemisi başlar ve gangrenöz bir enfeksiyon gelişir. E. coli gibi aerob bakterilerin yanında iskemi ile birlikte bacterioides fragilis, peptostreptokoklar gibi anaerob enfeksiyonlara zemin hazırlanır. Nihayetinde appendektomi işlemi ile birlikte uygun antibiyoterapi ile tedavi sağlanmış olur (40).

2. 1. 1. 3 Çıkan Kolon

Uzunluğu 10 ile 20 santim uzunluğunda değişkenlik gösteren, yalnız ventral ve lateral yüzü posterior peritonla kapı retroperitoneal bir kolon segmentidir. Karaciğer ile kranial yüzey komşuluğu sonrasında, duodenumun hemen üzerinde yer alan hepatik fleksura ismini alarak transvers kolon olarak devam eder ve burda periton ile örtülüdür (41). Hepatik fleksuranın posterioru, sağ böbreğin inferolaterali ile direkt temaslıdır. Arkada, iliakus, iliolumbar ligament, kuadratus lumborum, perirenal yağlı planlar, Gerota

fasya, ilioinguinal ve iliohipogastrik sinirlerle ilişkili olduğu gibi, sağ üreter ve gonadal damarların da bulunması nedeni ile kolon cerrahisinde dikkat edilmesi gereken yapılar ihtiva eder (42). Arka duvarı, karın duvarına nisbeten sabitlenmiştir ve Toldt'un beyaz çizgisi denen peritoneal refleksiyon ile laterale sabitlenmiştir (43).

2. 1. 1. 4 Transvers Kolon

İntraperitoneal yerleşimli bir kolon segmenti olan, ortalama 50 cm boyutunda (44) olan transvers kolon, en mobil, en uzun kolonik segmenttir. Büyük omentumun bir parçasını oluşturan gastrokolik ligament, mide ile transvers kolon arasındaki yağlı omental plana verilen isimdir ve omental bursa'nın (lesser sac) anterior duvarını örter (45). Transvers mezokolon isimli, kökü pankreas alt sınırı boyunca yerleşmiş mezenterik bağlantısı mevcuttur ve proksimali hepatik fleksura ile başlayıp distalde splenik fleksura ile devam eder. Frenokolik ligamanlar ile diyafram bağlantıları olan, sağ fleksuraya göre daha az mobil olan splenik fleksura segmenti, transvers kolonun inen kolon ile bağlantı noktasıdır (30). Transvers kolonun proksimal üçte ikilik kısmı boyunca süperior mezenterik arterin orta kolik dalı ile beslenmekle birlikte distal üçte birlik kısmı inferior mezenterik arterin sol kolik arterden beslenir. Özellikle süperior mezenterik arter ve inferior mezenterik arterin oluşturdukları kollateral ağ yapısı, kolonun arterleri başlığı ile daha detaylı incelenecektir.

2. 1. 1. 5 İnen Kolon

Yaklaşık 25 cm uzunluğunda olan bu kolonik segment; splenik fleksuradan başlayıp aşağı doğru devam eder. Posteriorunda böbrek alt polü mevcut olup, iliak krete kadar iner ve psoas majörün önünde seyrederek mediale kıvrılıp sigmoid kolon olarak devam etmektedir (46). Anterioru ve lateral kısımları periton ile kaplı olan aslen retroperitoneal olan bir kolonik segmenttir. Çıkan ve inen kolonların arka duvar adezyonları nisbeten avaskülerdir ve kolon mobilizasyonu için doğru plan açısından bu durum önem arzeder (47).

2. 1. 1. 6 Sigmoid Kolon

S şeklinde, ortalama 25-40 cm uzunluğu olan (48), intraperitoneal bir kolon segmentidir ve kolonun en dar bölgesidir. Bazı önemli yapılar sigmoid kolon posterior komşuluğunda izlenir. Lateralden mediale; genitofemoral sinir, sol gonadal damarlar, obturator sinir, üreter ve sol internal iliak damarlar bu yapılara örnektir. Posteromedial olarak seyrederek orta hatta iner, sakral 3. vertebral seviyede rektuma haline gelir (49–51). Ayrıca proksimal rektuma doğru sigmoid kolonun ihtiva ettiği tenia coli yapıları birleşerek sigmoid kolon rektum sınırı belirlenmesinde önemli bir dönüm noktası oluşturur (34).

2. 1. 1. 7 Rektum

Rektum ortalama 12 cm uzunluğunda olup, sakral 3. vertebral seviyeden sakral konkaviteyi doldurur pelvik diyaframı (puboanalis, puborektalis) geçerek sonlanır ve anal kanal olarak devam eder. Sigmoid kolonun sakral promontorium hizasında aşağı yönelerek dönen kısma rektosigmoid köşe adı verilir. Rektumun üst üçte birlik kısmı anterior ve lateralden periton ile kaplı olsa da çoğunluğu ekstraperitoneal sayılır (52). Houston valvleri ismi verilen rektumun mukozal tranvers katlantılar mevcut olup, proksimal ve distali sağda, orta katlantı ise solda yer alır. Bu katlantılar cerrahi mobilizasyon sonrası anostomoza hazırlanırken kaybolurlar ve yaklaşık 5 cm lik uzama sağlarlar (53). Rektum alt, orta, üst şeklinde üç bölümde incelenir. Alt üçte birlik kısmı ampulla olarak isimlendirilir. Peritoneal yapılarla önemli anatomik ilişkileri mevcuttur. Örneğin, proksimal rektum, anterior ve lateral yüzeylerde peritonla örtülü olduğu gibi orta rektum yalnızca anterior yüzeyinde peritonla örtülüdür. Distal rektum ise periton refleksiyon seviyesinin altındadır. Bu nedenle; rektum cerrahisinde peritonun anterior refleksiyonunun sınırı, orta rektum seviyesi için doğru bir gösterge olarak kullanılır (54). Peritoneal refleksiyon; anterior ve posteriora, kadın ve erkek olma durumuna göre farklılık arzeder. Ortalama peritoneal refleksiyon sınırı; anal girimden yukarı hizalandığında 9. cm

anteriorıda, 15. cm posteriorıda kadınlarda iken, erkeklerde 10. cm anteriorıda, 15, 5. cm posteriorıda ifade edilmiştir (55). Anorektal halka ("anorektal ring") ile rektosigmoid bileşke arasında kısım da rektum olarak başka bir şekilde tanımlanabilir. Distalde kalan anal kanal sınırları ise Anal girim ("anal verge") ile anorektal ring arası mesafe olarak anatomik tanımlaması yapılır. Cerrahi anlamda ise, anal girimin 12-15 cm yukarısına kadar olan kısım rektum olarak tanımlanır. Uluslararası tanımlamada ise, anal girimden sırasıyla (0. cm-5. cm), (5. cm-10. cm), (10. cm-15. cm) olacak şekilde sırasıyla alt-orta-üst rektum tümörleri olarak sınıflandırılma yapılmıştır (52). Mezorektum, rektumun viseral mezenteridir ve posteriorıda en kalın olup anteriora doğru inceler.

Bir diğer rektum anatomisinin bileşeni de fasya yapılarıdır. Anteriorıda rektogenital fasya (Denonvillier Fasyası) mevcut olduğu gibi, presakral fasya (parietal endopelvik fasya) olarak sakrum ön yüzü boyunca yayılan fasya yapısı mevcuttur. Ayrıca,

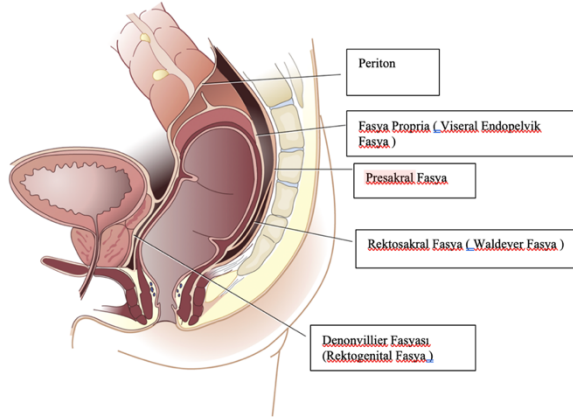


FIG. 52.10 Fascial relationships of the rectum. (From Gordon PH, Nivatvongs S, ed. *Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus*. 2nd ed. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1999:10.)

Şekil 1: Pelvik fasyaların rektumla ilişkisini gösteren görsel (56)

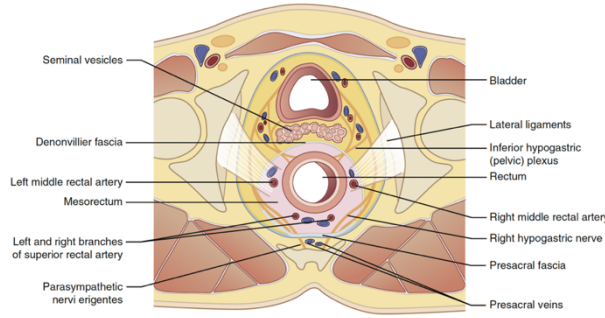


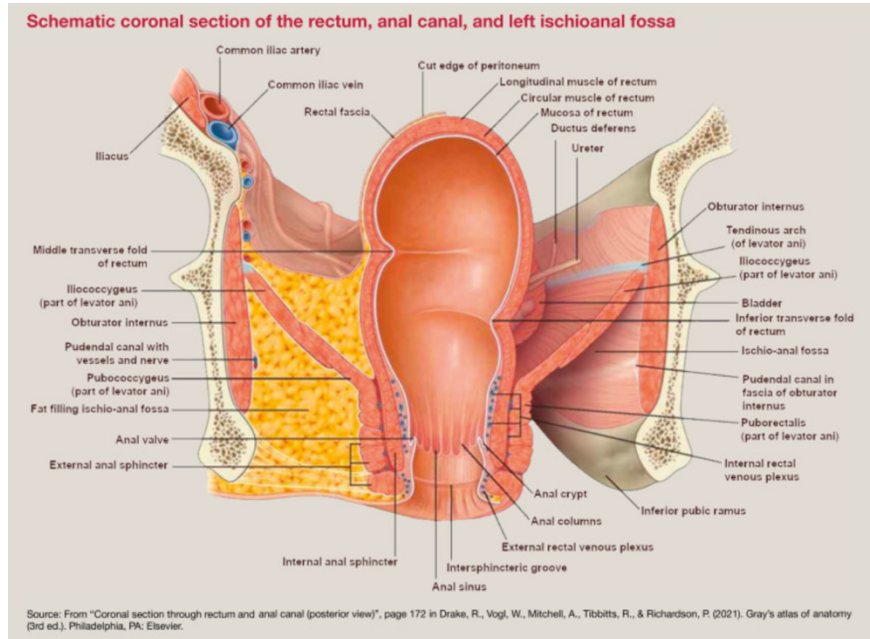
FIG. 52.11 Cross-section of mesorectum and surrounding structures. (From Netz U, Galanduk S. *Clinical anatomy for procedures involving the small bowel, colon, rectum and anus*. In: Fischer JE, Ellison EC, Upchurch Jr, GR, et al., eds. *Fischer's Mastery of Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer; 2019.)

Şekil 2: Mezorektum ve çevre dokuların aksiyal kesit görüntüsünün şematik olarak gösterimi (57)

rektosakral (Waldeyer Fasya) olarak isimlendirilen bir diğer fasya da presakral fasya ile fasya propria (viseral endopelvik fasya) arasında S4 seviyesinde bağlantı sağlar ve rektosakral fasyanın abdominal yaklaşımla diseke edilmesi ile retrorektal boşluğa girilmiş olur (53).

2. 1. 1. 8 Anal Kanal

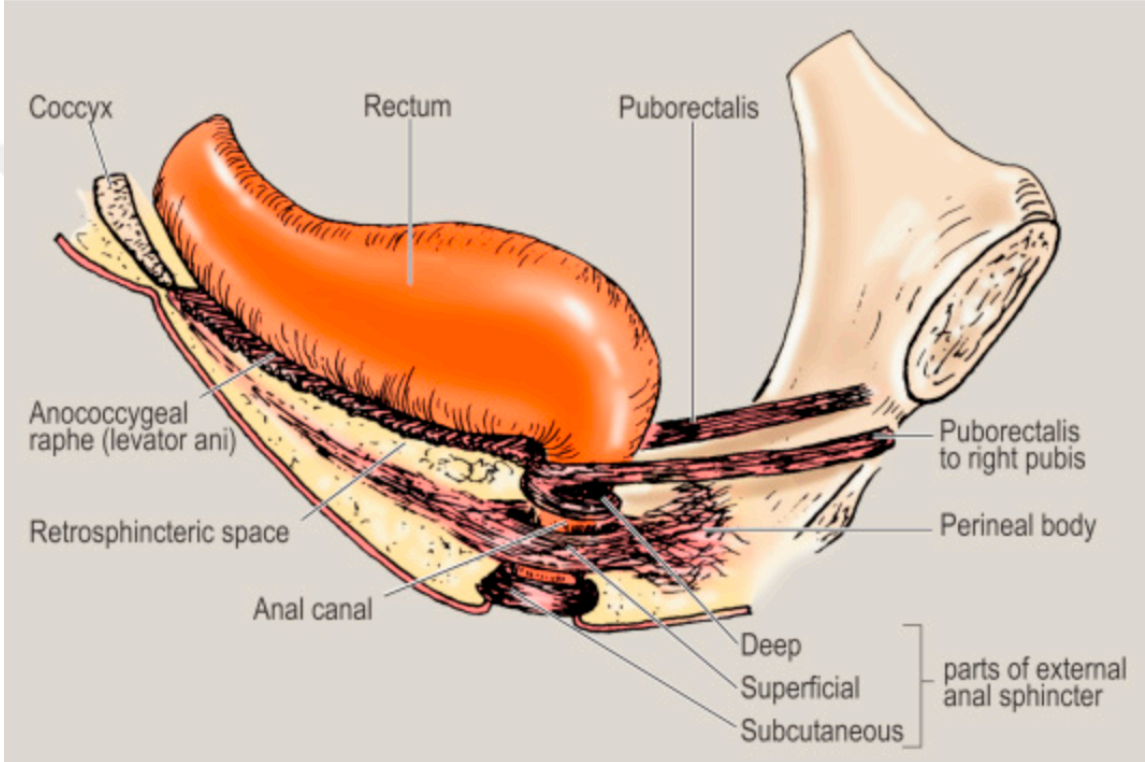
Anal kanal, anatomik ve cerrahi anal kanal olmak üzere iki farklı tanım içermektedir. Anatomik anal kanal, dentat çizgi ile başlayıp anal verge düzeyinde sonlanır. Cerrahi anal kanal ise anorektal halka ile anal verge arasındaki bölmeyi ifade eder (58). Cerrahi anal kanal, yaklaşık 4 cm uzunluğundadır (59). Rektumundan anal kanala geçiş, puborektalis kasının askı şeklinde, bağırsağı destekleyerek anorektal halkayı meydana getirmesiyle gerçekleşir. Anorektal halka, dış anal sfinkter ve puborektalis kaslarından oluşur. Anal kenar (anal verge) olarak isimlendirilen bir hat vardır ki, anal kanalın sonu olarak kabul edilir. Anatomik anal kanal ise dentat veya pektinat çizgi olarak isimlendirilen, tüm cerrahi anal kanalın üçte biri altında yer alan, proksimalinde kolümnar epitel, distalinde keratinize olmamış skuamöz hücreli epitel sınırını ayıran çizgi ile anal kenar (anal verge)



Şekil 3: Rektum ve anal kanalın koronal kesitinin şematik gösterimi (54)

arasında tayin edilmiştir. Dentat çizgi ile anal kenar arasındaki epitel anoderm olarak da isimlendirilir ve ağrıya oldukça duyarlı bir bölgedir (54, 60)

Bir diğer anatomik yapı ise dentat çizgi hizasında bulunan Morgagni sütunlarıdır. Bu düzeyde anal gland yapıları fizyolojik olarak, anal kript ismi verilen poş benzeri açıklıklara drene olur. Burdaki tıkanıklığa bağlı gelişen iltihabi reaksiyonlar; anal kriptit, apse ve fistüle dek çeşitli klinik bir tablolar oluşturabilmektedir (61).



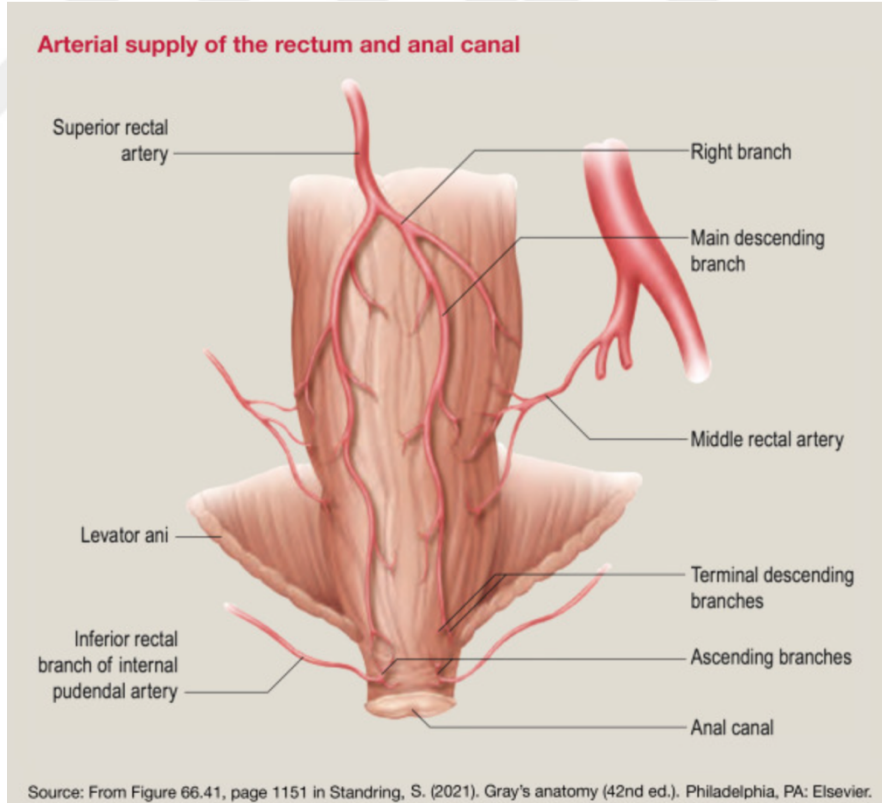
Şekil 4: Anal taban kasları ve rektumun lateral gösterimi (62)

Anal kanal, pelvik taban düzeyinin tümüyle altında kalmaktadır. Levator ani kası, pelvik taban olarak bilinen geniş bir tabaka oluşturan üç ayrı çift kasta oluşur: puborektalis, pubokoksigeus ve iliokoksigeus. Bu kas demetleri cinsel işlevin doğru çalışması, defekasyon ve idrar çıkışına destek olması ve organlara destek vazifesi görmesi açısından önemli fonksiyonları olan bir kas grubu olarak tanımlanmıştır (63).

Anal anatomide bir diğer önemli yapı da iç anal sfinkter (internal sfinkter) ve dış anal sfinkter (eksternal sfinkter) olmak üzere iki temel sfinkter yapısıdır. İç anal sfinkterler, dış anal sfinkterinin distal kenarının 1 cm proksimalinde sonlanmış bir dairesel

kas yapısı olup; hem sempatik, hem parasempatik uyarılar alan, yaklaşık 3 mm kalınlığında düz kas yapısında bir kas demetidir. Eksternal sfinkter ise, üç komponenti olan bir sirküler çizgili kas demetidir. Derin kısmı, dairesel bir kas demeti olup levator ani ile posterolateral olarak iç içe geçerek devam eden, anorektal halkayı oluşturan kısımdır. Yüzeysel kısmı, koksiks ile perineal gövde arasında uzanan, eliptik bir kas demeti yapısında kemik yapı ile bağlantısı olan kısımdır. Subkütan kısmı ise en yüzeyde bulunan, intersfinkterik olukta palpe edilen kısımdır. Pudental dalların somatik sinir lifleri ile innervasyonu mevcut olan çizgili bir kas demetidir (64).

Anal kanalın, dentat çizgi üzerine kalan kısmı süperior rektal damarlardan beslenirken, dentat çizgi altında kalan kısmı, internal iliak kaynaklı pudental damarın inferior rektalis arteri ile beslenmektedir. Venöz drenaj da benzer şekildedir. Lenf akımı ise, dentat çizgi yukarısında internal illiak lenf nodlarına drene olmakla birlikte, dentat çizgi aşağısında yüzeysel inguinal lenf nodlarına drene olmaktadır (54).



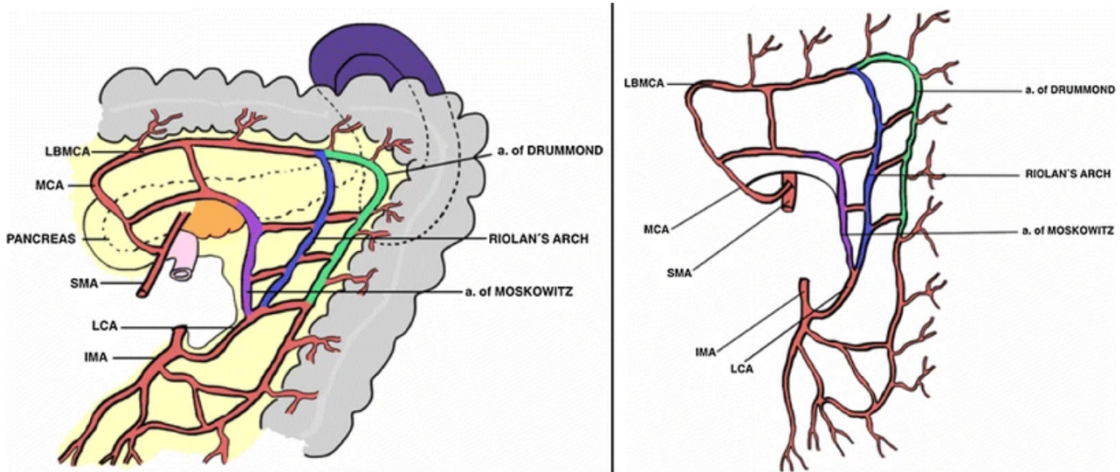
Şekil 5: Rektum ve anal kanalın arteryal beslenmesinin şematik gösterimi (54)

2. 1. 1. 9 Kolonun Damarları ve Lenfatik Drenajı

2. 1. 1. 9. 1 Kolonun Arterleri:

Kolon, temelde iki adet arterden beslenmektedir: süperior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter. Çekum, apendiks, çıkan kolon, transvers kolonun proksimal 2/3 lük kısmı süperior mezenterik arterin dalları olan; ileokolik dal, sağ kolik dal ve orta kolik dal tarafından sulanmaktadır. Transvers kolonun distal 1/3 lük kısmı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve proksimal anal kanal ise baskın olarak inferior mezenterik arter tarafından sulanmakta olup bu damarın ilgili segmentlerine göre; sol kolik dal, sigmoid dal ve süperior rektal dal olarak temelde üç dala ayrıldığı bilinmektedir.

Süperior mezenterik arter ile inferior mezenterik arter arasında bazı önemli anastomozlar vardır. Bu yapılar özellikle kolon cerrahisi esnasında splenik fleksura mobilizasyonu ve rezeksiyonu esnasında daha da önem arz eden yapılardır. Bu arterler arasındaki anastomozların en distalde kolon marjinine yakın bölgede seyreden anastomoz arkını “Drummond Marjinal Arteri “ olarak tanımlamak mümkündür. Proksimalinde seyreden “Riolan Ark’ı” ve en proksimalde izlenen ve literatürde daha nadir bahsi geçen



Şekil 6: Süperior Mezenterik Arter (SMA) ve İnfierior Mezenterik Arter (İMA) damarlarının birleştiği ark yapıları ve özel isimlendirmeleri (65)

mezokolonun bazalinden geçen, pankreasın ventral sınırı üzerinde seyreden “Moskowitz Arteri” bu bölgedeki kolonik anostomozların perfüzyonunu korumada bilinmesi gereken önemli kollateral yapılar olarak karşımıza çıkar. Özellikle, kolon tümör cerrahisinde splenik fleksuranın medial yaklaşımla mobilizasyonunda bu kolleteral yapıları ile alakalı bilinmesi gereken önemli hususlar vardır. Eğer, preoperatif görüntülemelerde Drummond arteri varlığı izlenmiş ise, avasküler bölge geniş bir şekilde güvenli zon olarak diseke edilebilirken, Moskowitz arteri ve Riolan arkı varyasyonu varlığında medialden laterale açılan pencere diseksiyonunda iatrojenik kanama ihtimalleri açısından dikkatli olunması gerekir (65–67). Moskowitz arteri varlığının bir diğer önemli özelliği de mezokolona yakın olması dolayısıyla, splenik fleksuranın tam mobilizasyonu sağlanması isteniyorsa ligate edilmesi gerekliliğidir (68, 69). Fakat bu durumda iskemik demarkasyonun proksimale uzanma sınırı artmış olur. Ayrıca yaralanması durumunda bu bölgede yapılacak anostomozun kaçak açısından risk oluşturabileceği bilinmesi gereken bir husus olacaktır. Eğer low anterior rezeksiyon ve sol kolon cerrahisi yapılacak ise, Moskowitz arter varyasyonu mevcut ise ve korunacak ise, bu sefer anostomozun gergin olma ihtimalini göz önünde bulundurmak faydalı olacaktır (65).

2. 1. 1. 9. 2 Kolonun Venleri:

Kolonun venöz drenajı primer olarak hepatik portal ven aracılığı ile karaciğere olmaktadır. Hepatik portal ven, süperior mezenterik ven (SMV) ile inferior mezenterik venin (İMV) drene olduğu splenik ven (SV) tarafından oluşur. Rektumun venöz drenajında ise kısımlara göre farklılıklar mevcuttur. Üst rektum süperior anorektal venler üzerinden İMV’ye drene olurken, orta rektum direkt olarak internal iliak venlere drene olur. Alt rektum ve anal kanal venöz drenajı ise, pudental internal ven üzerinden internal iliak vene drene olur. Bu sayede alt ve orta rektal venöz drenaj portal dolaşıma katılmadan iliak sistem üzerinden caval venöz sisteme dökülür. Rektum bölümlerinin venöz drenajının farklı olması, rektum kanserlerinin prognoz, yayılma paterni, nüks ile ilişkilendirilmesine dair farklılıkları beraberinde getirmektedir. Üst rektum kanserlerinin karaciğere metastaz riskinin daha fazla olması, alt rektum kanserlerinin lokal nüks, genel

sağ kalım, izole akciğer metastazı açısından daha yüksek riskli olması venöz ve lenfatik drenajının farklı olması ile de yakından ilişkili olduğu literatürde ifade edilmektedir (70).

2. 1. 1. 9. 3 Kolonun Lenfatik Nodal Drenajı:

Kolonun lenfatik drenajı, arterler boyunca seyredir. Bu sebeple çekum, çıkan kolon, proksimal transvers kolonun lenf nodal drenajı süperior mezenterik arter boyunca; distal transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektum ise inferior mezenterik arter boyunca seyreden bir lenfatik sisteme drene olur. Kolik nodlar ise yerleşim yerlerine göre isimlendirilir. Dört ana başlıkta ifade edebileceğimiz nodlar şu şekilde sınıflandırılır: epiploik nodlar, parakolik nodlar, intermediate nodlar ve preterminal nodlar. Epiploik nodlar kolonun serozal yüzeyinde, bazen omental epiploikler içerisinde de görebileceğimiz nodlardır. Kolonun medial sınırlarında perikolik yerleşimli nodlar “parakolik nodlar” olarak ifade edilir. Intermediate nodlar ise ilgili segmenti besleyen arterin ismi ile anılır (ileokolik nod, sağ kolik nod, sol kolik nod) Preterminal (proksimal) nodlar ise SMA ve İMA boyunca uzanırlar. Bunlar da pre-aortik lenf nodlarına drene olurlar (29). Nodların da yerleşimine, boyutuna, yaşla ilişkili özelliklerine göre bazı farklılıklardan bahsedilmiştir. Çıkan kolon mezosunda yerleşimli nodların sigmoid kolondakilerden daha büyük olduğu, sağ kolonun mezosunun daha fazla lenf nodu içerdiği, ileri yaşlarda lenf nod sayısı ve muhtemelen boyutunda daha azalma olduğu literatürde ifade edilmiştir (71, 72).

Kolorektal kanserlerde lenf nodu tutulumu evreleme açısından ve prognoz göstergesi olması açısından önem arzeder. Bu nedenle hastaların çıkarılan piyesteki lenf nodu sayısının 12 ve üzerinde olması, 12 ‘nin altında olan hastalara göre rekürens ve ölüm oranını önemli ölçüde azalttığı ifade edilmiştir (73, 74).

2. 1. 1. 9. 4 Kolonun Sinir Sistemi ve İnnervasyonu

Kolon ve rektumun innervasyonu diğer gastrointestinal sistem elemanları gibi hem enterik sinir sistemi hem de otonom sinir sistemi tarafından regüle edilmiştir. Enterik sinir

sistemi, bağırsakların hareketleri, sıvı ve elektrolit salgısı ile kan akışını düzenlenmesi gibi görevler üstlenmiştir. Fizyoloji kısmında daha detaylıca ele alınacak bu konu, özetlenecek olursa, enterik sinir sistemi Myenterik pleksus (Auerbach pleksusu) ve Submukozal pleksus (Meissner pleksusu) olmak üzere ikiye ayrılan bir sinir sistemidir. Temel fonksiyonu bağırsak motilitesinin (peristaltizmin) düzenlenmesi olan Myenterik pleksus (Auerbach pleksusu) longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yerleşmiştir. Submukozal pleksus (Meissner pleksusu) olarak isimlendirdiğimiz, kolonun sekresyon, absorpsiyon ve kan akışının düzenlenmesi gibi görevleri olan otonomik sinir ağı, kolonun submukozasında yerleşmiştir.

Santral sinir sisteminin kolon üzerinde parasempatik ve sempatik sinirler aracılığı ile etkinliği mevcuttur. Parasempatik innervasyon, kolonda sindirimi hızlandıran ve rahatlatan etkiler gösterir. Kolonun parasempatik innervasyonu, vagus siniri ve pelvik sinirler aracılığıyla gerçekleşir. Vagus siniri (10. kranial sinir): Kolonun proksimal kısmına (çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun ilk 1/3 'lük kısmı) parasempatik sinyaller gönderir. Vagus siniri, kolondaki peristaltik hareketleri ve sekresyonları artırarak sindirimi teşvik eder. Pelvik sinirler (S2-S4 spinal segmentleri); Distal kolon (transvers kolon son 1/3 lük kısmı, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum) pelvik sinirlerden gelen parasempatik sinyallerle innerve edilir. Bu sinirler defekasyon refleksinde önemli rol oynamaktadır ve kolonun distal kısmındaki peristaltizmi artırmakla görevlidir. Kolonun sempatik sinir sistemi ise sindirim fonksiyonlarını baskılar ve kolondaki kasları gevşetir. Sempatik innervasyon, göğüs ve lomber spinal sinirlerden (T8-L2) derive olmaktadır.

2. 1. 2 Kolon Fizyolojisi:

Kolon sindirim sisteminin önemli bir bileşenidir. Ortalama 5 fit (152. 4 cm) uzunluğunda ve yaklaşık 5 cm genişlikte bir organ olup birçok duruma göre uzunluğu değişebilen, sindirim sisteminin yaklaşık beşte birlik kısmını oluşturur (32, 75). Kolonun uzunluğu üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin 295 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada Bilgisayarlı Tomografi (BT) kolanjiyografik olarak üç boyutlu ölçülen kolon

uzunluğuna göre kadın cinsiyet ve kronik konstipasyonu olan hastalarda kolon daha uzun olduğu tesbit edilmiştir (76).

Kolon, temel olarak sindirimi tamamlanmış besinlerin rezidüel içeriklerinden su içeriğinin emilerek tekrar sisteme geri kazandırılmasında görevli bir organdır. Sadece su değil, bunların yanında çeşitli mineraller, bazı B ve K vitamin derivasyonları (Kolonik bakterilerce sentezlenen K2 vitamininin bir kısmı kolondan emilir (77). Ayrıca B7 ve B9 vitaminleri fizyolojik dozlarda kolondan emildiği ifade edilir (78). Bunlar kolonun absorpsiyon görevlerinden sayılabilir. Ayrıca dışkının komprese bir hale gelmesinde, potasyum ve klorürün salınmasında, peristaltizmin devamında anal kanala fekal içeriğin taşınmasında görevlidir (30).

Kolona gelene kadar besinlerin çoğu, suyun yaklaşık %90 lık bir kısmı ince bağırsaklardan emilmiş olur. Yaklaşık 1. 5 sıvı içerik günlük olarak ileoçekal valv ismi verilen ileum ile çekumun bağlantı noktasından geçerek sağ kolona giriş yapar. Sağ kolonda sıvı ve elektrolitler emilmeye başlar. Yaklaşık 1. 4 litre sıvı kolonda emilerek feçes için 100 ml kalmış olur (79). Sağ kolonda, bakteriler tarafından besinlerin ve liflerin polisakkaridaz enzimleri ile sindirilmesinden sonra ortaya çıkan kısa zincir yağ asidleri ile absorpsiyon stimülasyonu oluşur. Nöroendokrin hücrelerin, çeper distansiyonu ile uyarılarak seratonin salgılaması ile duyu nöronları üzerinden peristaltizm uyarılır. Ayrıca purgatif olmayan düşük amplitdl kasılmalar, kolonik içeriğin karışmasına sebep olup emilimi arttırmaya yardımcı olurken, büyük amplitdl kontraksiyonlu purgatif kasılmalar itme gücü oluşturarak feesin hareketini sağlar (80).

Kolonun anatomik yapısı, dıştan içe; seroza, longitudinal düz kas tabaka, sirküler düz kas tabaka, submukoza ve mukoza tabakası olarak incelenebilir. Msklaris propriya, sirküler ve longitudinal kasların birlikte oluşturduğu kolonun gerçek kas tabakasını ifade eder. Buna ilaveten, msklaris mukoza olarak isimlendirilen mukoza tabakasının derin katmanlarında yerleşen düz kas lifleri mevcuttur. Bu kas liflerinin asli vazifesi bağırsağın peristaltik hareketlerini sağlamak değildir. Daha çok lümene enzim, mukus ve sekresyonların salınması, ayrıca villus ve kriptaların hareketini destekleyerek emilime yardımcı olması gibi düzenleyici fonksiyonları vardır. Bağırsakların kendine özgü bir sinir sistemi ağı ile kontrol edildiği bilinmektedir. Submukoza tabakasına baktığımızda ise

myenterik pleksus (Auerbach's) ve submukozal pleksus (Meissner's) olarak iki adet sinir ağı mevcut olduğunu görürüz. Myenterik pleksus, ana olarak gastrointestinal hareketlerin, peristaltizmin sağlanması için, submukozal pleksus ise daha çok lokal kan akımının ayarlanması, sekresyonların düzenlenmesi gibi vazifeleri için kolon submukozasına yerleştirilmiştir. Bağırsaklardaki bu izole enterik sinir sistemleri bağımsız olarak da çalışabilir fakat sempatik ve parasempatik sinirler ile yaptığı aksonal bağlantılar ile güçlü bir şekilde inhibisyon ve aktivasyon uyarıları alabilir (81).

Kolon mukozası incelendiğinde, yüzeyde tek katlı kolumnar epitel hücreler ile sıralı olduğunu görürüz. "tight-junctions" yapıları ile birlikte birbirine sıkıca bağlı olan bu epitelyal tabakanın altında lamina propria isimli bağ dokudan zengin bir tabaka ile karşılaşırız. Hemen altında ise mükölaris mukoza ile isimlendirilen katman gözlenir. Asıl mukozal katlantılar mükölaris propriyadaki kas liflerinin kontraksiyonu ile oluşsa da, yüzeyel mukozal deformasyonlardan mükölaris mukoza da sorumlu olabilir. Normal sağlıklı kolon mukozası kript adı verilen, lümene bakan ağız açıklığı oluşturan nisbeten derin yapılı glandüler formasyon yapısında gözlenir. Kript formasyonlarının gözlenmediği başlıca alanlar arasında, ileoçekal valv bölgesi, skuamöz epitele doğru geçiş oluşturan anorektum ve lenfoid mukozal koleksiyon alanları sayılabilir (82).

Kolon mukozasının hücresel elemanları arasında; absorbtif hücreler (kolumnar veya küboid tek hücreli epitel), goblet hücreleri, paneth hücresi, enterokromaffin hücreleri sayılabilir. Temelde, absorbtif hücreler su ve minerallerin emiliminde görev alırken, goblet hücreleri mukus üretimi ve sekresyonunda görev alır. Nükleer yapısı ve çekirdek boyutları üzerinden temel histolojik ayrımı yapılan bu iki hücre grubu daha çok apikal, lümene bakan kısımda konumlandırılmıştır. Enterokromaffin hücreleri ve paneth hücreleri ise kript şeklindeki glandüler yapı formasyonunda daha bazelde yer alır. Daha çok bağırsak hareketlerini düzenleyen hormonların salınmasında enterokromaffin (nöroendokrin veya enteroendokrin hücre subtipi) hücreler görev aldığı gibi, Paneth ismi verilen hücreler kript bazallerinde intestinal kök hücreleri ile bitişik olarak yerleşmiş olup; antimikrobial peptitlerin salınması ile birlikte bağırsak immünitesinin ve mikrobiomunun korunmasında önemli rolü mevcuttur. Ayrıca, fagositoz yeteneği, ağır metallerin uptake

edilmesi, bariyer fonksiyonu görmesi ile enfektif tablolardan savunmada önemli bir görev üslenmektedir (82, 83)

Enterik nöronlardan salınan 25 ten fazla nörotransmitter tanımlanmıştır (asetikolin (ACh), nöroepinefrin (NE), seratonin (SE), dopamin (DOP), vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) vs.). Asetilkolin gastrointestinal hareketliliği neredeyse her zaman uyarıcı nörotransmitter madde olup, nöroepinefrin ise epinefrin gibi neredeyse her zaman gastrointestinal inhibitör görevi üstlenen nörotransmitterlerden olup adrenal medulladan sekrete edildikten sonra intestinal trakta kan damarları ile ulaşırlar. Diğer nörotransmitterlerin inhibitör ve aktivatör fonksiyonları daha karışık yapıdadır. Myenterik pleksuslar sadece uyarıcı nöronlar olmayıp, duyu nöronları ile alınan uyarılara göre inhibitör fonksiyonları olmasına örnek olarak; pilorik sfinkter, ileoçekal valv, internal anal sfinkter gibi düz kasları gevşeten uyarıların sağlanması için inhibitör nörotransmitterler kullanılır ki mide boşalması, dışkılama olması gib pasaj devamlılığı sağlanması gereken durumlar normal fonksiyonunu yerine getirebilsin (81).

Dışkılama fizyolojisinde, anüs ve rektum kompleks bir takım fizyolojik değişiklikler gösterir. Normalde anüs ve rektum boştur. Rektal içerik ile birlikte doluluk hissi alındıktan sonra (sınır yaklaşık 100 ml) rektal kontraksiyon ile birlikte sfinkterler gevşer. Proksimal anal kanala gelen fekal içerik defekasyon dürtüsünü arttırarak yalnız eksternal sfinkter ve puborektalis kası tarafından durdurulur. Uygun zamanda, diyafram ve karın kaslarının kontraksiyonu ile birlikte intraabdominal basınç arttırılır ve pelvik taban kasları puborektalis kas dahil gevşer. Anal sfinkter de gevşeyerek defekasyon oluşur (80)

2. 2 Kolonoskopi Cihazı ve Tarihçesi

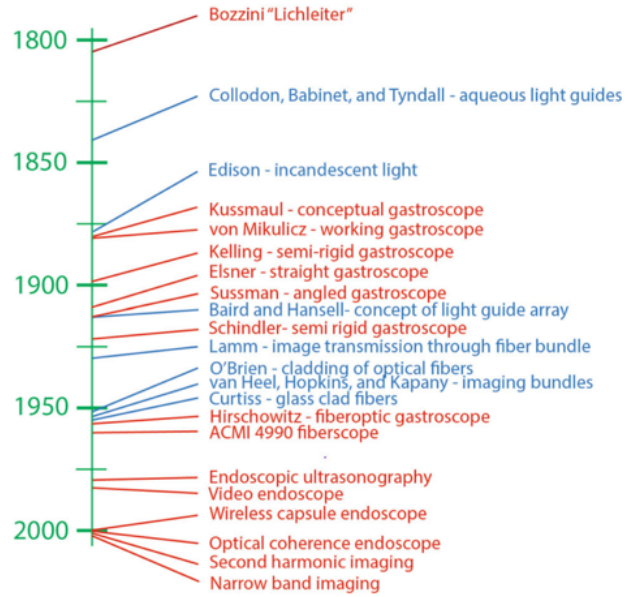
Kolonoskopi, kalın bağırsağın anüsten itibaren ince bağırsakların son kısmını da içerecek bir gözlemlemeye yapabilmemize imkan veren endoskopik bir prosedür olarak ifade edilebilir. Kolonoskopi tarihçesini öğrenmek için öncelikle insanlığın, vücudun görünmeyen iç kısımlarını inceleme ve keşf etme arzusunun bilinen en eski uygulamalarının bilinmesi gerekir. Bu uygulamalar için antik yunan dönemindeki Pompei

kalıntılarındaki vajinal spekulum benzeri enstrümanların keşfi, Babil Talmudu'nda Milattan Sonra (MS) 500. yılda buna benzer enstrümanların varlığının ifade edilmesi ile konunun geniş çaplı bir tarihi altyapısı olduğunu ortaya koymaktadır (84). Günümüzde endoskopinin babası (84, 85) olarak tarif edilen Philipp Bozzini, 1804 yıllarında ilkel anlamda tasarlamış olduğu Lichtleiter veya “ Işık Kondüktörü” isimli geliştirdiği cihazı ile kolonoskopinin modern anlamda gelişiminde öncülük eden önemli bir isim olarak kabul görmekte olup, üst, orta ve zemin kısımlarından oluşan Lichtleiter isimli cihaz, üretra, vajen gibi diğer vücut kısımlarını incelemek amacı ile icad edilmiştir (86). Açılı ayna, ışık kaynağı olarak mum, alüminyum içeren tüp şeklinde kanallar ihtiva eden bu cihaz olarak iç organların distal kısımlarını incelemek amaçlı kullanılmıştır (84). Kussmaul'ın 1868 de rijit bir tüp yardımıyla mide iç kısmını inceleyebilmiş olması çok başarılı sonuçlar vermese de (87), görüntüleme yöntemlerinde giderek gelişme izlenmiştir. 1881 yılında ilk sigmoidoskopi uygulaması diyebileceğimiz çalışma ışığın refleksiyonunu sağlayan bir lamba eşliğinde yapılmıştır (86). Daha sonrasında son yüzyılın en önemli teşhis araçlarından fiberoptik endoskopların bulunması ile hızlı bir dönüşüm başlamıştır (88). 1960 yıllarının başlarına kadar endoskopi çoğunlukla rijit sigmoidoskoplar ile sınırlı olsa da (88) benzer şekilde Rudolf Schindler tarafından 1930 yıllarında semi-rijit gastroskopi serisi (89), fiberoptik endoskopi öncesi endoskopi tarihinde önemli gelişmelerden sayılmıştır. 1961 yılında fiberoptik mekanizma, geleneksel sigmoidoskopa kıyasla önemli bir ilerleme sayılabilecek bir aşama olarak, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Halk Sağlığı Servisi'nin kanser kontrol programı çerçevesinde, boyutu 50 cm olan esnek bir sigmoidoskopta kullanılmıştır (90). 1969 yılında ilk modern kolonoskopi deneyimlerinden biri gerçekleşmiştir. Tokyo' da tasarlanmış Dr. Niwa ve Dr. Yamagata imzalı bir kolonoskop ile New York'taki Beth Israel Tıp Merkezi'nde Dr. Wolff ve Dr. Shinya, tarafından modern kolonoskopi deneyimi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, bu dönemlerde yapılan Dr. Shinya tarafından geliştirilmiş halka şeklinde snare koter ile polipektomi işlemi, flexibl fiberoptik cihazların tanıdan tedaviye geçişinde öncü çalışmalarından sayılmıştır (91, 92). Fiberoptik teknolojinin kamera ile bütünleşmesi ile birlikte 1970'lerin sonundan itibaren gelişerek 1980'li yıllarda olgunlaşan videokolonoskop halini almıştır ve tüm kolonun terminal ileum dahil

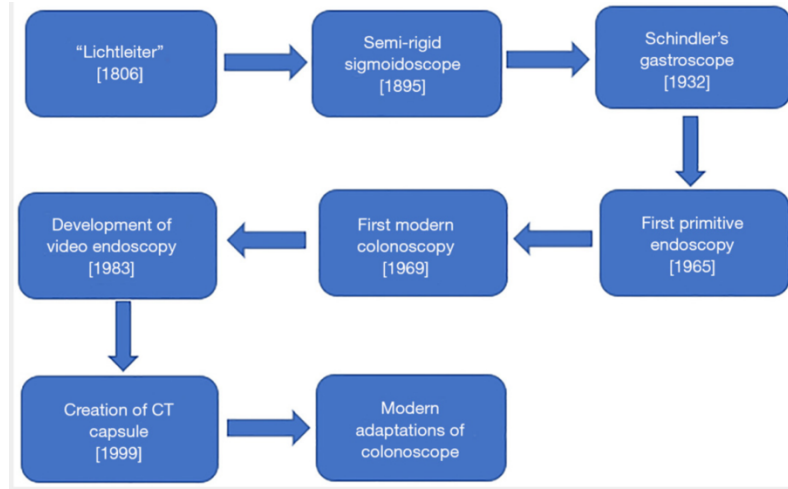
görülmesine olanak sağlamıştır (93). Türkiyede 1970 'li yıllardan itibaren gastroenterologların öncülüğünde kullanılmaya başlanan gastroskopi, ERCP ve kolonoskopi uygulamaları olsa da, cerrahların endoskopi girişimleri daha geç dönemlere denk gelmektedir. Prof. Ali Akyüz ve ekibi tarafından 1987 yılında ilk cerrahi endoskopi ünitesi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinde kurulmuştur ve halen cerrahi endoskopi kliniklerinin öncülerinden biri olarak çalışmaktadır (94, 95).

“Standart” modern kolonoskoplar, teknolojinin hız kazanması ile birlikte uygun ışık kaynakları, esnek ancak torca dayanıklı şaftlar, sağlam fiber optikler, dört yönlü açılı kontrolü, kameraya çarpan ışığı elektronik sinyale dönüştüren görüntü sensörlerinin (CCD'ler) piyasaya sürülmesi gibi bir dizi uluslararası yeniliklerin doğumu ile birlikte son halini almıştır (96)

Şekil 7: 2000’li yıllara kadar olan endoskopik anlamda devrim niteliğindeki öncü icatların diyagram halindeki görseli (88)



Şekil 8: 1970’lerin sonundan itibaren gelişerek 1980’li yıllarda olgunlaşan videokolonoskop (93)



Şekil 9: Endoskopi ve kolonoskopinin gelişimine dair şematik gösterim (86)

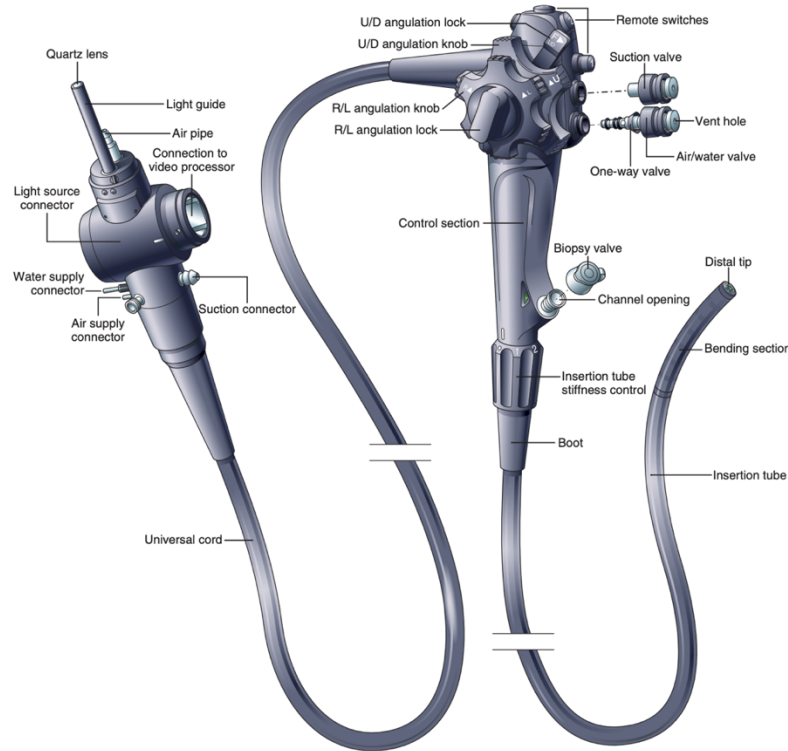


FIG 3.1 Components of the endoscope. D, down; L, left; R, right; U, up.

Şekil 10: Modern kolonoskopi cihazının şematik gösterimi (97)

Modern endoskoplar, içi lümenli organların görülmesini sağlamak amacı ile icad edilmiş, fiberoptik yapıda, şarj kablolu fleksibl enstrümanlar olup geniş bir yelpazede kullanılan

genel bir ismi ifade eder. Endoskop tanımı; gastroskop, kolonoskop gibi temel iki enstrümanın yanında, kapsül endoskop, koledokoskop, ekoendoskop vb. gibi daha ileri düzey enstrümanların tümüne birden kapsayan bir tariftir. Endoskopların üç ana bileşeni; kontrol bölümü, tüp (şaft) ve distal uç olarak özetlenebilir. Genelde sol el ile kontrol edilen kontrol kısmı en çok yönlü kısım olarak tanımlanabilir. Bu bölmede, 2 adet çark bulunur, büyük olan çark, distal ucun yukarı aşağı kıvrımını sağlarken, küçük diğer çark sağ ve sol aksta hareketi sağlar. Bu bölmede, iki adet düğme bulunur. Biri aspirasyon için iken, diğer düğme hem hava vermeyi sağlarken, hem de kameranın lensini yıkamaya yarar. Kontrol bölümünde bir yerleştirme kanalı mevcuttur ki, burdan kement, biyopsi forsepsi, koter gibi aksesuarların gönderilmesini sağlar. Ayrıca bu kanaldan su ile tazyikli yıkama sağlanabilir (97).

Kolonoskoplar yaklaşık 160-170 cm uzunluğunda aletlerdir. Tüp kısmı şaft olarak da ifade edilmekle birlikte şaftın ucunda görülen ışık, fiber optik kablolardan geçerek kontrol kısmına bağlanır, ve burdan da "göbek bağı" adı verilen (universal cord) aracılığıyla bir görüntüleme konsoluna bağlanır. Fiber optik bağlantılar, görüntülerin renkli bir monitöre gösterilmesini sağlar ve bu monitör görüntüleme için endoskopistin önüne yerleştirilir (98)

Uç kısmı ise lensin bulunduğu bölümdür. Lensin arkasında CCD (Yük bağlaşımlı cihaz) ismi verilen fotonları elektronlara dönüştürerek görüntü yakalayan ışığa duyarlı entegre bir devre bulunmaktadır ki, bu da yakalanan görüntülerin aktarımı için temel bir teknik bileşendir.

2. 3 Kolonoskopi Endikasyonları ve Kontraendikasyonları

2. 3. 1 Kolonoskopi Endikasyonları

Kolonoskopi, başta kolorektal kanser olmak üzere, çeşitli bağırsak hastalıklarının tanı, tedavi ve takip süreçlerinde kullanılmakta olan bir endoskopik prosedürdür. Tanısal ve tedavi amaçlarının yanında acil ve elektif durumlar için endikasyonlar farklılık arz etmektedir. Tarama amaçlı yapılacak olan kolonoskopilerde ise risk grubuna göre (orta ve

yüksek) işlem zamanlama süreleri farklılık arz eder. Bir diğer husus da, ilk kolonoskopi (indeks) ve takip (surveillance) kolonoskopi kavramlarının bilinmesidir. Bazı temel endikasyonlar ve çeşitleri aşağıda listelenmiştir.

İşaretler/semboller
Alt gastrointestinal kanama ve açıklanamayan demir eksikliği anemisi
Alt gastrointestinal semptomlar (örneğin kronik ishal)
Tarama/gözetim
Kolon polipi
Kolon kanseri
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Terapötik
Polipektomi
Lezyonun lokalizasyonu
Yabancı cisim çıkarılması
Sigmoid volvulusun dekompresyonu
Kolon psödoobstrüksiyonunun dekompresyonu
Darlıkların balon dilatasyonu
Kanayan veya stenozlu neoplazmların palyatif tedavisi
Perkütan endoskopik çekostomi tüpünün yerleştirilmesi

Tablo 1: Kolonoskopi işlemi endikasyonları (99)

Kolonoskopi taraması için kişilerin ortalama mı yoksa artmış risk grubunda olma durumu belirlenir. NCCN 2024 kılavuzuna göre ortalama risk grubu kişiler 45 yaşında kolonoskopi taramasına başlanmalıdır. Ortalama risk grubu kişiler şu grubun harcindeki kişiler olarak nitelenebilir; 45-75 yaş arasında olup, inflamatuvar bağırsak hastalık hikayesi olmayan, kistik fibröz ve herhangi bir çocukluk çağı malignitesi olmayan, kolorektal kanser ve kolorektal kanser aile öyküsü olmayan, genetik kolorektal kanser gen mutasyonu olmayan, adenom veya sesil polip lezyon geçmişi olmayan, ailede hikayesinde konfirme edilmiş ileri evre adenom geçmişi olmayan (yüksek grade displazi >1cm, tübülovillöz veya villöz histoloji) veya ileri evre sesil polipoid lezyon olmayan kişiler ortalama risk grubunda sayılırlar. Bu sayılanlar ise “artmış risk ” grubunda sayılırlar ve takip kolonoskopilerin sıklığı değişkenlik arz eder (100)Ortalama risk grubundaki kişilerde, kolorektal kanser taramaları kolonoskopi, fekal immünohistokimya, çoklu hedefli dışkı DNA taraması (multitargeted stool DNA), gaytada gizli kan, bt kolonografi

ve fleksibl sigmoidoskopi testleri ile araştırılabilir. Her birinin tanısal anlamda değeri olmakla birlikte altın standart yöntem kolonoskopidir. Eğer kolonoskopi tam yapılmış, yeterli bir bağırsak hazırlığı yapılmış ise polip görülmediği takdirde 10 yılda bir tekrarlama, polip varlığında ise boyut, histopatoloji ve cerrahi sınır durumlarına göre 1, 3, 5, 7-10 yıllar arasında değişken bir takip sıklığı yapılır. Malignite saptanması durumunda ise cerrahi rezeksiyon gündeme gelir (100).

2. 3. 2 Kolonoskopi Kontraendikasyonları

Kolonoskopi işleminin kontraendikasyonları genel olarak kolonun inflame, frajil dokuda olduğu durumlarda ve işlemin bağırsak duvarına hasar verme riski yüksek olduğu kondisyonları kapsar. Bir diğer temel durum ise, hastanın anestezi almasına müsaade etmeyecek hemodinamik olarak instabil durumlar (miyokard enfarktüsü vb.) olarak ayırım yapılabilir. Toksik megakolon, akut divertikülit, fulminan kolit gibi yoğun iltihabi durumlara ilaveten, peritonit hali, kolonik anostomoz halinin basınçla riske gireceği durumlar kontraendikasyonlar arasında sayılabilir ve inflamatuvar fazın geçmesi amacı ile genellikle 1. 5 ay beklenmesi sonrasında kolonoskopi uygulaması önerilmektedir (101).

2. 4 Kolonoskopi Komplikasyonları

Kolonoskopi işlemi, genel olarak güvenli bir işlem olmakla birlikte işlem sonrası kanama, perforasyon ve mortalite gibi komplikasyonları olabilir. Yapılan işlemin niteliğine göre (polipektomi, endoskopik submukozal rezeksiyon) komplikasyon riskleri farklılık arzede bilse en sık gözlenen komplikasyonlar; kanama, perforasyon olmakla birlikte anesteziye bağlı (allerji vs.) ayrıca gözlenebilen komplikasyonlar oluşabilir. Hatta ölümlerle dahi sonuçlanabilir. Post-kolonoskopik kanama, perforasyon ve ölüm oranları havuzlanmış prevelanslar göze alındığı zaman sırasıyla; 0.26%, 0. 05% ve 0. 0029% olarak bildirilmiştir (102). Ayrıca, yıllık kolonoskopi sayısı 141 den az yapılan merkez ile 379 dan fazla yapılan merkez arasındaki komplikasyon sıklığının 141 den az yapılan merkezde daha çok olmasını ifade eden bir çalışma (103), kolonoskopi deneyimin önemini vurgular

nitelikte olmuştur. Bu sebeple kolorektal kanser taramasında kalite güvencesine yönelik avrupa kılavuzları kolonoskopistin en az yıllık 300 işlem yapmasını önermektedir (104). Genel cerrahlar ile gastroenterologlar arasında komplikasyon karşılaştırması yapılan bir yayında da hemoraji ve diğer komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunmaması (105), deneyimin, branştan daha ön planda bir önemi olduğunu gösterir niteliktedir.

2. 5 Kolonoskopide Bağırsak Temizliği

Kolonoskopi işlemi, NCCN 2024 klavuzuna göre ortalama risk grubuna sahip bireyler için 45 yaşında, tarama amaçlı, bir patoloji saptanmama durumunda her 10 yılda bir yapılması gereken endoskopik bir prosedürdür (106). Fakat kolonoskopinin doğru ve etkili bir biçimde olduğundan emin olabilmemiz için işlem öncesi yapılması gereken bağırsak temizliğinin başarılı ve efektif olması gerekmektedir (107).

2. 6 Bağırsak Temizliğinin Değerlendirilmesi ve Skorlanması

Kolon temizliğin yeterli olarak sağlandığının bazı belirteçleri literatürde ifade edilmiştir. “Çekal entübasyon oranı”, “adenom saptama oranı” (2) gibi işlem kalitesinin literatürde belirtilmiş göstergeleri olduğu gibi bağırsak temizliği için geliştirilmiş “Boston Bağırsak Temizliği Skorlaması (BBPS)” ve “Ottawa Bağırsak Temizliği Skorlaması” gibi skorlamalar literatürde kolon temizliğinin belirteçleri olarak kullanılmıştır (108).

2. 6. 1 Boston Bağırsak Temizliği Skoru (BBPS)

BBPS skorlama sistemi ilk kez, 2009 yılında Edwin J Lai tarafından Boston Üniversitesi Tıp Merkezi’nde geliştirilmiş olup kolonoskopi sırasında bağırsak temizliğinin kalitesini değerlendirmek için kullanılan standart bir skorlama sistemidir. Bu sistemde üç kolon segmentinin (sağ kolon, transvers kolon, sol kolon) temizliğinin “kirli” kolondan “temiz” kolona dek 0 puan dan 3 puana dek ayrı ayrı puanlanarak (0-9) arasında toplam bir skor belirlenir ve kolonoskopinin diagnostik güvenilirliği belirlenmiş olur. Bu

skorlamaların diğer faydaları arasında ise; araştırmalarda standartlaştırma ve kolonoskopi incelemesinin yeterliliğini belirleyerek takip kolonoskopi tarihinin belirlenmesinde fayda sağlama olarak özetlenebilir (9, 109, 110). 633 tarama kolonoskopisi yapılan bir çalışmada ortalama BBPS puanı 6, 0 olarak saptanmıştır (109).

BBPS Puanlama Tablosu

Kolon Segmenti	0	1	2	3
Sağ				
Transvers				
Sol				

Tablo 2: **BBPS Puanlama Tablosu (109)**

- 0 = Katı dışkı nedenli mukoza net gözlenmeyen
- 1 = Opak sıvı ve yer yer artık dışkı var. Mukoza yer yer gözüküyor.
- 2 = Az miktarda küçük dışkı parçaları izleniyor ve/veya opak sıvı izleniyor. Kolon segmentinin mukozası iyi görülüyor.
- 3 = Kalıntı leke, küçük dışkı parçaları veya opak sıvı izlenmeden iyi bir şekilde izlenen tüm kolon mukozal segmentleri

2. 7 Kolonoskopiye Bağırsak Temizliği İçin Kullanılan Ajanlar

Kolonoskopi öncesi yapılan bağırsak temizliklerinin %20 civarında başarısız olduğu bildirilmiştir (1). Bunun sebepleri arasında, preperatın yetersiz olması, ilacın volüm yükü ve yaşlılık gibi nedenler ile tolere edilemiyor oluşu, preperatın tadı ile alakalı sorunlar, işlem öncesi yanlış diyet uygulamaları, preperatların kullanım talimatlarına uygun kullanılmaması gibi birçok sorun ifade etmek mümkün olmakla birlikte oral veya rektal enema yoluyla kullanılan birçok preperatların; etkinlik, yan etki profili, tolerabl olması, uygulanması riskli grupların olması gibi parametreler üzerinden birçok geniş popülasyonlu kişiye kapsayan çalışmalar yapılmıştır (1–6).

2. 7. 1 Oral Laksatifler

Laksatifler, bir diğer ifade ile dışkı yumuşaması için kullanılan; bitkisel preparatlar, ilaçlar, gıdalar olarak tanımlanabilir. Laksatifler, birçok amaçla kullanılır. Örneğin kronik kabızlık (konstipasyon) tedavisinde, opioid bağımlı konstipasyonda, yoğun bakımda profilaktik amaçlı, sirozda hepatik ensefalopati tedavisinde, kolonoskopi öncesi bağırsak temizliğinde, İBH hastalarında semptom rahatlaması sağlama amacı ile vb. birçok klinik durumda ağızdan veya rektal yolla kullanılan laksatifler mevcuttur (111) Bunlardan bazıları bitki ekstraktı, doğal gıda formunda kullanılabildiği gibi, sentetik olarak üretilmiş ilaç formasyonları da mevcut laksatifler vardır. Kullanım şekli itibariyle oral laksatifler ve lavmanlar (enema) olarak iki kullanım şekline ayrabileceğimiz laksatiflerin temel sınıflandırması, kütle etkisi ile hacim oluşturma, stümulant etki, dışkı yumuşatma ve ozmotik etki üzerinden laksatif etki sağlayan gruplar olmak üzere dört ana grupta incelenmektedir.

2. 7. 1. 1 Kütle Etkisi İle Hacim Oluşturanlar

Kepek, psilyum tohumu, metilselüloz vb. bu ajanlar, bağırsaklarda emilimi genel olarak olmayan (non-absorbable), doğal veya sentetik lifler içeren, içerisine su çekerek hacim etkisi ile dışkı yumuşatıp ayrıca bu suretle bağırsakları uyararak müshil etkinliği gösteren maddelerdir. Kalın bağırsaklarda bakterilerce fermentasyona uğrayarak gaz açığa çıkarırlar. Fakat yeterli su alımı olmaz ise tıkaçıcı bezoar etkinliği de gösterebilir. Şişkinlik ve bağırsak obstrüksiyonu gibi klinik tablolara yol açabilir. Bu nedenle dikkatli kullanılmaları gerekir. Bol su tüketimi olduğu takdirde, güvenli maddeler olup uzun dönem kullanımına elverişlidir (111, 112).

2. 7. 1. 2 Stimulant Laksatifler

En sık bilinenlerden; senna (**X-M** ®), bisakodil (**Bekunis** ®), sodyum pikosülfat (**PİCOPREP** ®), dokuzat sodyum, cascara, castor yağı olan stimulant laksatifler,

mukozaya direkt etki ederek, bağırsak hareketlerini stimüle ederek intestinal ve özellikle kolonik düz kaslarının kontraksiyonunu uyarak etki eden moleküllerdir (113). Etkileri daha hızlı olup kramp tarzında karın ağrıları sık karşılaşılan yan etkilerindedir. Özellikle bisakodil, senna ve pikosülfat gibi ilaçların anti-absorbtif sekretuar özellikleri de vardır (114). Ayrıca bu stimulant ilaçların, enterik sinir sistemine uzun vadede zararlı etkileri tartışmalı olup, herhangi bir hasara yol açmadığını ifade eden makaleler de mevcuttur (115, 116). Bu preparatlar, kolonoskopi öncesi kolon temizliğinde sık kullanılan preparatlardan olup literatürde buna yönelik oldukça fazla karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışmalar yer almaktadır (111, 112).

2. 7. 1. 3 Dışkı Yumuşatıcılar (*Fecal Softeners*)

Bilinenler arasında; yer fıstığı yağı (arachis oil), sıvı parafin, dokuzat sodyum, mineral yağı (mineral oil) mevcut olan dışkı yumuşatıcılar; dışkıyı yağlayıcı ve yüzey aktif madde (sürfaktan) etkisiyle yumuşatarak etki gösterirler ve dışkının su içeriğini artırarak kolay dışkılama sağlarlar. Diğer laksatiflere göre kronik kabızlık ile mücadelede daha zayıf etkileri vardır. Dokuzat sodyum, hem stimulan hem yumuşatıcı etkisi birlikte olan bir preparattır (112).

2. 7. 1. 4 Ozmotik Laksatifler

Sık bilinenlerde Laktüloz (**Duphalac** ®, **Osmolak** ®), makrogol 4000 (polietilen türevi molekül) (**Dulcosoft** ®), Polietilen glikol 3350 (**Golitely** ®, **Pegdin Şase** ®), magnezyum tuzları (**Magnesie Calcinee** ®), sodium sitrat, sodyum fosfat (**Fleet Fosfosoda** ®) gibi moleküller ozmotik laksatiflerin temel içerikleridir.

Ozmotik laksatifler, genel olarak lümen sıvı çekerek dışkının su içeriğini arttıran moleküllerdir. İnorganik tuz formasyonları, sodyum, magnezyum ve fosfat tuz deriveleri, bazı disakkaritler (laktüloz), polietilen gibi su çekme kapasitesi yüksek moleküller vb. moleküller ozmotik laksatiflerin büyük çoğunluğunu oluşturur (112) Genel olarak yan etki profili az olan, fakat özellikle sodyum fosfat (**Fleet Fosfosoda** ®) gibi elektrolit imbalansı

yan etkileri ciddi sorunlara yol açabilecek şiddetli ozmotik etkiler (117) nedeni ile doz ayarlaması dikkatli yapılması gereken ilaçlardır (111). Pratikte en sık kullanılan ajanlardan laktüloz (**Duphalac**®, **Osmolak**®), ince bağırsaklarda emilmeyen bir disakkarit molekül olup, kolonda bakterilerce fermantasyona uğrayıp monosakkaritlerine ve organik asitlere ayrışır. Azalan pH ile birlikte, kolonda intralüminal osmolalite artışı olur ve gaz oluşur (metan gazı, hidrojen, CO₂). Bu asidik ortam ozmotik etki oluşturur. Ozmotik etki tetiklenir ve lümen su çekilir (118). Ayrıca bağırsaklarda amonyağın (NH₃), amonyuma (NH₄) dönüşümünde rol alarak amonyağın sistemik dolaşıma emilimini engellemiş olur, bu sayede hepatik ensefalopati tedavisinde kullanılmaktadır (119). Laktülozun en sık yan etkisi, şişkinlik, gaz şikayetleridir (114). Cochrane veritabanlı bir meta-analizde kronik konstipasyon hastalarında PEG (polietilen glikol) preparatının, laktülozdan birçok açıdan (haftalık dışkı sıklığı, dışkı formu, karın ağrı semptom rahatlığı) daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (120). Tablo halinde ifade etmek gerekirse laksatifler etkileme süreleri açısından daha detaylı bir şekilde aşağıdaki gibi gösterilebilir.

Oluşmuş Dışkıyı Yumuşatma (1-3 gün)	Yumuşak, Yarı Akışkan Dışkı (6-12 saat)	Sulu Dışkı (2-6 saat)
Hacim artırıcı ajanlar:	Düşük doz salin laksatifler:	Yüksek doz salin laksatifler:
- Diyet lifi	- Magnezyum hidroksit	- Magnezyum sitrat
- Metilselüloz	- Magnezyum sülfat	- Magnezyum sülfat
- Psilyum	- Sodyum fosfat	
- Kalsiyum polikarbofil	Difenilmetan türevleri:	Diğer ajanlar:
Dokuzat tuzları:	- Fenolftalein	- Hint yağı
- Sodyum, potasyum veya kalsiyum tuzları	- Bisakodil	- Polietilen glikol-elektrolit preparatları
Laktüloz:	Antrakinon türevleri:	
- Sorbitol	- Senna	
Polietilen glikol	- Cascara sagrada	

Tablo 3: Oral laksatif çeşitleri (121, 122)

2. 7. 1. 5 Polietilen Glikol 3350 (PEG)

Polietilen Glikol 3350, kolon temizliği için sık kullanılan preperatlar arasında yer alan ozmotik bir laksatif türevidir (123). 1859 yıllarına dayanan bir molekül tarihçesi olan, etilen glikol moleküllerinin eter bağı ile birbirine bağlanarak oluşan hidrofilitik yapıdaki PEG (Polietilen Glikol) moleküllerinin (124), laksatif amacı ile kullanılmasının altında yatan birçok sebep vardır. Suda çözünebilen, bir molekülü 100 su molekülünü hidrojen bağları ile bağlayabilen, bağırsaktan emilimi neredeyse olmayan, bağırsaklarda enzimatik olarak parçalanmayıp bakteriler tarafından metabolize edilmeyen bir molekül olup molekül ağırlığı düşük iken sulu, molekül ağırlığı arttıka mumsu bir katılık kazanması gibi özellikleri mevcuttur (124, 125). Piyasada 4 litrelik solüsyon halinde preperatları (Örn:Golitely) daha yaygın olarak kullanım halinde olan yüksek volümlü ve ozmotik anlamda dengeli bir solüsyondur ve bu nedenle elektrolit imbalansına sebep olmaması açısından tercih edilen bir preperattır (126). Polietilen glikol, ayrıca bağırsaktan emilmez ve bağırsak lümenine damar yatağından sıvı çekmediği için de elektrolit bozukluğu yapmadığı ifade edilir (127). Piyasada toz formları da mevcut (Örn: Pegdin Toz) olan polietilen glikol 3350 preperatlarının, özellikle yaşlı ve uyumsuz hastalarda kolon temizliği için yüksek volümün intolerasyonu nedeni ile toz formu kullanılmaktadır (128, 129). Toz formlarından Pegdin Toz (Polietilen glikol 3350) preperatı 227. 1 gram polietilen glikol 3350 içerir ve yardımcı madde olarak; anhidrus sodyum sülfat, sodyum bikarbonat, sodyum klorür, potasyum klorür içermektedir. Çalışmamızda kullandığımız preperat bu şekilde bir içerik ihtiva eder.

2. 7. 1. 6 Monobazik Sodyum Fosfat (NaP)

Sodyum fosfat solüsyonları, seruma göre hipertonic karakterde ozmotik laksatif türevi moleküllerdir. Bu sayede lümeninde ozmotik gradyent oluşturarak suyun translokasyonuna ve bu sayede peristaltizmi arttırarak bağırsak boşalmasına neden olur (130). Polietilen glikol ile arasında yapılan karşılaştırma çalışmaları literatürde genişçe mevcut olup; klinik başarı, tolerasyon, bağırsak temizleme becerisi, yan etki profili gibi

parametrelerdeki farklar gündeme getirilmiştir (10–12). Sodyum fosfat, ozmotik etkili hipertonic bir molekül olup, bağırsak temizliğinde kullanılmak üzere üretilen FLEET PHOSPHO-SODA (45ml) solüsyon formu mevcuttur. İçerisinde Monobazik Sodyum Fosfat 21,6 g, Dibazik Sodyum Fosfat 8,1 g ihtiva eden bu solüsyonları, içerisindeki fosfat yükü ve ozmotik etkisi nedeni ile bazı durumlarda dikkatli kullanmak gerekmektedir (117). Sodyum fosfat, ince bağırsaktan bir kısmen emilmekle birlikte yüksek hacimde kullanıldığında lakstatif etkisi artmaktadır. Örneğin 45ml sodyum fosfat, 1,8 Lt sıvı ve dışkı üretimine sebep olabilir. Bu nedenle, elektrolit imbalansı, hipernatremi, hiperfosfatemiye bağlı hipokalsemi, hipovolemi, akut böbrek yetersizliği gibi riskleri taşımakta olduğu; 18 yaş altı, yaşlı, konjestif kalp yetmezliği ve bozulmuş renal fonksiyon durumlarında kullanılmaması gerektiği klavuzlarda ve literatürde ifade edilmiştir (130)

2. 7. 1. 7 Sennozit A+B Kalsiyum

Sennazoitler, doğada sinameki (*Cassia senna*) bitkisinden elde edilen bir antrakinon türevi olan, aslında bir ön ilaç (prodrug) olup kolonda aktif metabolitlerine (Rhein Antronu) bakterilerce dönüştükten sonra mukozalara direkt temas ederek etkisini ortaya çıkaran moleküllerdir. Bu sayede peristaltizm uyarılması ve su ve elektrolit absorpsiyonu azaltması üzerinden etki gösteren, beta-glikozit yapıda hidrofilik yapısından ötürü, ince bağırsaktan emilmeden geçerek kolona ulaşarak etki eden bu moleküller (131)(132–134), aslında stimulan bir laksatif grubundan sayılır.

Sennazoit moleküllerinin aktif metabolitleri olan rhein antronların bir diğer etki mekanizması da literatürde şu şekilde ifade edilmiştir: Senna molekülleri makrofajlardan prostoglandin E2 sentezi uyarır, bu sayede prostoglandinlerin oluşturduğu parakrin etki ile kolon mukozasında aquaporin kanalları down regüle olur ve lümen sıvı absorpsiyonu azalır (135).

Senna stimulan bir laksatif olması nedeni ile kramp tarzında ağrılarının nedeni olabilir. Ayrıca idrar renginde değişiklikler, hipokalemi, ve uzun süre kullanımında melanozis koli görülebileceği literatürde ifade edilmiştir (112).

(X-M DIET 1. 5 mg/mL) ticari ismiyle 75, 125 ve 250 ml lik formları olan, her 5 ml de 7. 5 mg Sennozit A+B Kalsiyum içeren sıvı çözelti şeklinde solüsyon formları bağırsak temizliği öncesi kullanılan yaygın preperatlardan bir tanesi olarak kullanımı mevcuttur.

2. 7. 2 Rektal Lavmanlar (Enemas)

Lavmanlar, anüs yoluyla rektum ve kolon içerisine akışkan formda ilaçların verilerek bağırsak içeriğinin boşaltılmasını veya yıkanmasını amaçlayan bir uygulama şeklidir. Aynı zamanda bazı hastalıkların tedavisinde rektal yolla verilen bazı sıvı ilaçlar, enema formu olarak da verilebilmektedir. Temel kullanım amaçları arasında; daha önceden bahsedildiği şekliyle kronik kabızlık (konstipasyon) tedavisi, opioid bağımlı konstipasyon, kolonoskopi öncesi bağırsak temizliği, çocuklarda gelişen akut konstipasyon vb. konstipasyon giderici amaçlarla kullanılabilirdiği gibi (111), kolonun inflamatuvar hastalıkları (İnflamatuvar bağırsak hastalığı, Mesalamin) anorektal bölge hastalıklarının tedavisinde (anal fissür, hemoroid) laksatif etkili fakat anti-inflamatuvar etkenler ihtiva eden enemalar kullanılabilir. Lavman uygulamalarının, temelde seçilecek ajan ve uygulama şeklinde dikkat edilecek hususlar olarak iki önemli noktası vardır.

Literatürde, lavman ajanları olarak uygulanan birçok çözelti vardır. Sodyum fosfat lavman (**E. S. ENEMA®**, **K. R. ENEMA®**), sıvı sabun, doküzat, mineral yağı, kahve, magnezyum sitrat, süt-şeker pekmez karışımı (milk and molasses), yer fıstığı yağı, gliserin, laktüöz, polietilen lavmanlar kullanılmaktadır (136)(137).

Lavmanların uygulama şekli olarak; mahremiyeti sağlamak için kapalı bir ortam tercih edilmelidir. Lavman uygulaması sonrasında tuvalete kolayca erişilebilir bir ortamda olunmalıdır. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda (Sims pozisyonu), sağ bacağın karna çekildiği pozisyonda tutulmalıdır. Kayganlaştırıcı (lübrikant) ile birlikte künt uçlu bir uygulama tüpü olmalıdır. Uygulamaya geçilmeden önce mutlaka anal bölgede herhangi bir anomali, fissür, fistül, hemoroid, tıkaçıcı bir kitlesel oluşum vb. patolojik durumlar dökümanente edilmelidir. Bu tüp, 5 cm anal bölge içerisine yerleştirildikten sonra

mümkünse ısıtılmış sıvı solüsyon (soğuk olduğu zaman kramp şeklinde ağrılara sebebiyet verebilir) içeri gönderilir. Solüsyon en az 15 dk bağırsaklar içerisinde bekletildikten sonra dışkılama uygun olacaktır (138). Verilecek miktar lavmanın türüne göre, düşük volümlü lavman 500 cc altı, yüksek volümlü lavman 500-1000 cc olarak ifade edilebilir. Başka bir tabloda ifade etmek gerekirse;

Yaş Grubu	Verilecek Sıvı Mikrarı
Bebekte	50- 150 ml veya daha az
Oyun çocuğu ve okul öncesi çocukta	300 ml veya daha az
Okul çağı çocukta	500- 750 ml
Yetişkinde	500- 1000 ml

Tablo 4: Sulu lavman uygulama miktarlarının yaş gruplarına göre dağılımı (139)

Fosfat içeren lavmanların özellikle dikkatli kullanılması gerekmektedir. Çünkü, ozmotik etkisi ile lümene su çeken bu lavmanlar, içerdığı fosfat yükü nedeni ile kolondan emilerek hiperfosfatemi ve hipokalsemiye yol açabilir (140).

Süt-Şeker pekmezi karışımı lavmanların pediatrik yaş grubunda oldukça iyi sonuçlar verdiğini ifade eden yayınlar vardır. 79 pediatrik konstipasyon hastasında süt-şeker pekmezi lavmanının, oral polietilen 3350 laksatif solüsyonuna kıyasla erken dönemde semptom rahatlaması açısından daha üstün olduğu gözlenmiştir (141)(142).

Yüksek volümlü lavmanlardan musluk suyu, sabun köpüğü ve polietilenli lavaj solüsyonlarının kıyaslandığı bir çalışmada 24 hastalık bir çalışmada rekal biyopsiler de alınmış. Değerlendirme sonucunda musluk suyu ve sabun köpüğünün daha rahatsız ve konforsuz olduğu ayrıca rektal biyopsilerde epitel kaybının daha fazla olduğu gözlenmiştir (143).

Sodyum fosfatlı solüsyonlar nisbeten düşük volümlü olmalarına rağmen, elektrolit imbalansı ve kolonik mukozal iritasyon gibi nedenlerden ötürü dezavantajları mevcuttur (143–145). Stanford Üniversitesi, kolorektal cerrahi öncesi bağırsak temizliği için 65 yaş altında 2 Fleet Fosfosoda (sodyum fosfat), 65 yaş üzerinde 4 literlik Golitely (polietilen glikol 3350) solüsyonlarını önermektedir (146).

2. 8 Serbest Radikaller ve Oksidatif Metabolizma

Vücudumuzda oksidatif biyokimya kompleks bir yapı içermektedir. Öncelikle belirli kavramların anlaşılması (oksidan, antioksidan, radikal, oksidasyon, redüksiyon, oksidatif stres, ROS, RNS) ile oksidasyon metabolizmasını anlayabilmek mümkün hale gelir (147).

Atomların en dıştaki orbitalleri tam dolu halde iken veyahut boş iken kararlı yapı gösterdiği gibi eşleşmemiş bir elektron ihtiva ettiği durumlarda bu yapılar kararsız ve reaktif formda olmaktadır. Bundan dolayı çevre atomlarla ve yapılarla hızlı ve etkili şekilde iyi veya kötü anlamda ilişki kurma özellikleri söz konusu olur (148). Örneğin oksijen, yaşamımızın en temel elementlerinden birisidir. Soluma yoluyla inhale ettiğimiz oksijen moleküllerinin temel fonksiyonu, hücrelerdeki mitokondrilerde enerji üretimini sağlamaktır. Oksijen normal şartlarda, mitokondrilerde enerji üretimi esnasında dört elektron ile indirgenerek H₂O (su) molekülü oluşturur. Fakat bu enerji üretimi esnasında yetersiz indirgenme (yetersiz elektron alımı) sonucunda bazı yan ürünler meydana gelmektedir. Bir diğer ifade yetersiz indirgenen (yetersiz elektron alan) oksijen molekülleri, dış kabuklarında eşleşmemiş bir elektron taşıdığı için son derece kararsız ve reaktif olan radikal moleküllere dönüşürler (13). Bu moleküllere reaktif oksijen türevleri (ROS) ismi verilir. Ayrıca benzer şekilde oluşan yan ürünlerden olan reaktif nitrojen türevleri (RNS) de bir diğer ana radikal moleküller grubunu oluşturur (14, 15). Çoğu ROS mitokondriyal solunum zinciri sırasında üretilir, fakat ortamın oksijenden fakir olduğu hipoksik durumlarda mitokondriyal solunum zincirinde diğer reaktif nitrojen türlerini (RNS) üretebilen nitrik oksit (NO) üretilmiş olur (149, 150). RNS moleküllerinin bir özelliği de aşırı lipid peroksidasyonunu indüklemesi neticesinde reaktif aldehitler-

malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi önemli radikaller üretilmiş olur (150, 151).

Başlıca ROS türevleri arasında; Süperoksit Anyonu ($O_2^{\bullet-}$), Hidrojen Peroksit (H_2O_2), Hidroksil Radikali (OH^{\bullet}), Singlet Oksijen (1O_2) sayılabileceği gibi, RNS türevleri arasında da Nitrik Oksit (NO^{\bullet}) ve Peroksinitrit ($ONOO^-$) sayılabilir (152).

Serbest radikaller, atomik veya moleküler orbitallerde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren moleküller veya moleküler parçalar olarak da tanımlanabilir (13). Oksijen molekülü, tek elektron ile indirgenirse, süperoksit radikali (HO_2/O_2^-); çift elektron ile indirgenirse, hidrojen peroksit radikali H_2O_2 ; üç elektron ile indirgenirse hidroksil radikali HO^{\bullet} meydana gelir (153).

ROS ve RNS gibi radikaller normal fizyolojimizde bir denge halinde tutulup kararlı miktarda üretildiğinde faydalı etkileri mevcuttur. Örneğin ROS hücre içi sinyal yollarının iletiminde önemli görevleri olan moleküller olduğu gibi (16), bağışıklık sistemimizin temel taşlarından olan makrofaj ve dentritik hücreler, bakterileri fagosite etme sırasında ROS türevlerini kullanırlar (15, 17). Fakat radikallerin dengenin tersine fazla miktarda üretilmeleri, DNA, hücre membranı, enzim yapıları ve proteinler gibi vücudun temel yapıtaşlarını hasara uğratırlar (18).

Radikallerin vücutta oluşum mekanizmalarına bakıldığı zaman birçok faktör meydana çıkmaktadır. Bu faktörler “ endojen faktörler “ ve “ekzojen “ faktörler olarak ikiye ayrılmaktadır. Radikallerin oluşmasındaki endojen faktörlerden bazıları şunlardır: mitokondriyal elektron transport zinciri, sitokrom P 450, fagositoz reaksiyonu, otooksidasyon reaksiyonları, enzim reaksiyonları, lipid peroksidasyonları sayılabilir. Eksojen kaynaklı radikallerin oluşmasında ise başlıca; sigara, kirlilik, pestisitler, çözücüler, ilaçlar, alkol, UV, iyonize radyasyon, stres, petrokimya ürünleri sıralanabilir (148, 152, 154).

2. 8. 1 Oksidan Biyokimya ve Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

Serbest radikaller yüksek reaktiviteleri nedeni ile biyomoleküllerle etkileşime girerek hücrenel hasara neden olurlar. Bu hasar, hücre membranı, proteinler, DNA ve mitokondrileri etkileyerek çeşitli patolojik süreçleri tetikleyebilir. Örneğin Hidroksil radikali (OH•), süperoksit anyonu (O₂^{-•}) ve peroksinitrit (ONOO⁻) gibi reaktif oksijen ve azot türleri (ROS, RNS), proteinlerin yan zincirleriyle doğrudan etkileşime girer ve mitokondriyal enzimlerin, hücre iskeletinin ve hücre yüzey reseptörlerinin işlevini bozabilir (15). Örneğin Hidroksil Radikali (OH•), şeker, aminoasit, nükleotit, protein vb neredeyse yaşayan bir hücrenin tüm komponentleri ile reaksiyona girebilecek bir reaktif yapıdadır (154) Bu nedenle bazı yayınlarda bilinen en reaktif oksijen radikali olduğu ifade edilmiştir (155). Hidroksil radikali hücre zarındaki doymamış yağ asitlerinin metilen (-CH₂-) gruplarındaki zayıf C-H bağlarını hedef alır ve burdan elektron kopararak lipid radikali oluşturur. Bu da zincirleme bir lipid peroksidasyon reaksiyon zincirini başlatır (156).

Hidrojen peroksit kendisi bir radikal olmayıp serbest radikallerin üretilmesinde oldukça önemli bir bileşendir. Hidrojen peroksit varlığında, miyeloperoksidaz hipokloröz asit ve singlet oksijen üretir; bu reaksiyon, fagositlerin bakterileri öldürmesi için çok önemlidir. Ayrıca hidrojen peroksitin en önemli özelliklerinden bir tanesi, Fe²⁺ (demir iyonu) ile reaksiyona girerek hidroksil radikali oluşmasına sebep vermesidir. Bu reaksiyon 1894 te Fenton tarafından tanımlandığı için “ Fenton Reaksiyonu “ olarak anılmaktadır (154, 157).



Şekil 11: Fenton Reaksiyonu (154)

Eksojen faktörlerlere örnek vermek gerekirse, ultraviyole ışık maruziyeti neticesinde cildimizde singlet oksijen ve diğer reaktif oksijen türleri meydana gelebilir. Ayrıca Sigara dumanı birçok toksin ihtiva ettiği gibi serbest radikaller de içermektedir.

Bazı ilaçların (parasetamol, bleomisin, antrasiklinler, paraquat) da serbest radikal üretimi ile alakalı olduğuna dair literatür bilgileri mevcuttur (154, 158–161).

Oksidatif stres, kanser dahil birçok patolojinin; yaşlanma, diyabet, Alzheimer, ateroskleroz, romatolojik bazı hastalıklar ve benzeri birçok hastalığın oluşumu ve ilerlemesi ile güçlü bir ilişki içinde olduğu doğrulanmıştır (150). Epidemiyolojik çalışmalar kronik oksidatif stres ile kanser arasında güçlü bağ kurmasının (16) yanında, kanserin başlangıcı, gelişimi ve progresyonunda ROS moleküllerinin rolünü birçok deneysel çalışma doğrulamıştır (162, 163). Normal hücrel metabolizmada hücrel sinyal yollarında önemli roller oynayan ROS molekülleri oynar aşırı üretildiğinde üretimi genetik ve mitokondriyal DNA’da hasara, mutasyonlara ve sinyal iletiminde bozulmalara yol açabilir. Özellikle hidroksil radikali, DNA’daki pürin ve pirimidin bazlarını modifiye ederek hasara neden olur. Bu süreçte, 8-hidroksi-2’-deoksiguanozin (8-OHdG) gibi DNA hasar göstergeleri oluşur ve artan mutagenез riskiyle doğrudan ilişkilidir (164)(16).

Hastalık	Kanser
Akut solunum sıkıntısı sendromu	Mesane Kanseri
Yaşlanma	Beyin Tümörü
Alzheimer	Meme kanseri
Ateroskleroz	Rahim ağzı kanseri
Kanser	Mide Kanseri
Kalp-Damar Hastalıkları	Karaciğer Kanseri
Diyabet	Akciğer Kanseri
İltihaplanma	Melanom
İnflamatuar Eklem Hastalığı	Multipil myeloma
Nörolojik Hastalık	Lösemi
Obezite	Lenfoma
Parkinson	Ağız Kanseri
Akciğer fibrozu	Yumurta kansi
Romatizmal eklem iltihabı	Pankreas kanseri
Vasküler Hastalık	Prostat Kanseri
	Sarkom

Tablo 5: Oksidatif stres ile ilişkilendirilmiş klinik patolojilerin tablosu (150)

(8-OHdG), DNA’ ya yönelik saldırının en yaygın kullanılan parmak izi sayılabileceği gibi karsinogenez ilerlemesinde güçlü rol oynamaktadır (165, 166). Meme

karsinomlarında, 8-OHdG'nin meme primer tümörlerinde malign olmayan meme dokusuna kıyasla 8 ila 17 kat arttığı bildirilmiştir (150, 162, 163).

2. 8. 2 Antioksidan Biyokimya

"Antioksidan" tabiri, en genel anlamıyla reaktif oksijen türleri (ROS) ve/veya reaktif nitrojen oksit türleri (RNOS) tarafından biyomoleküllere (çoğunlukla proteinler, lipitler ve DNA) verilen hasar düzeyini minimize etmek için doğrudan veya dolaylı anlamda faaliyet gösteren moleküller olarak tanımlanır. Fakat her antioksidan molekül insan sağlığı için mutlak yararlı değildir. Bazen antioksidan moleküller de çeşitli şartlarda pro-oksidan karakter gösterebilir. Ayrıca besinlerde bulunan diyet formdaki her antioksidan, işlevsel halde olmayabilir. Örneğin, "selenyum" bir "antioksidan besin" olarak kabul edilir, ancak selenit veya selenat formundaki diyet selenyumu işlevsel bir antioksidan değildir. Antioksidan mekanizmalar sanıldığından daha özgün fizyolojik mekanizmalar içermektedir (167).

Antioksidan moleküller, genel olarak enzimatik antioksidanlar ve non-enzimatik antioksidanlar (zincir kırıcı antioksidanlar, metal bağlayıcı proteinler) olarak iki ayrı grupta incelenebilir. Fakat organizmanın antioksidan yükünün çoğunu enzimatik antioksidanlar çektiğinin bilinmesinde fayda vardır (168).

2. 8. 2. 1 Enzimatik Antioksidanlar

1- Süperoksit dismutazlar

2- Katalaz

3- Glutatyon peroksidaz

4- Serüloplazmin

Katalaz; hücre içinde peroksizomlarda bulunan, katalaz enzimi aracılığı ile hidrojen peroksitin suya ve oksijene dönüştürülmesinde en önemli etki gösteren enzim

antioksidandır. Glutatyon peroksidaz, aktive olması için selenyuma gereksinim duyan, karaciğerde ana olarak bulunan ve hidrojen peroksiti ortamdan uzaklaştıran bir diğer enzimdir. Süperoksit dismutazlar ise süperoksiti dönüştürerek ortamdan uzaklaştırmaktadır (169).

2. 8. 2. 2 Non-Enzimatik Antioksidanlar

Zincir kıran antioksidanların ise en temel örneği lipid peroksidasyonudur. Bu reaksiyonlar iki şekilde sonlanabilir, biri radikaller birleşerek stabil moleküller hale gelir, yada zincir kırıcı antioksidan moleküller ile radikaller nötralize edilir (170).

Zincir kıran antioksidanların lipid fazı ve aköz (aqueous) fazlarda aktif olan moleküller vardır. Lipid fazın en bilinen zincir kıran antioksidanları arasında; Vitamin E (alfa tokoferol), Vitamin A, Ubiquinol, Q10 (Koenzim Q), Polifenolik antioksidanlar sayılabilir. Aköz fazın en bilinen antioksidan molekülleri arasında; Vitamin C, urat, ürik asit, albümine bağlı bilirubin, redükte glutatyon (GSH) sayılabilir (171). Bir diğer antioksidan etkili grup olan Metal bağlayıcı proteinler (ferritin, transferrin, laktoferrin, serüloplazmin) ise antioksidan savunma sisteminin bir diğer önemli parçası olarak görev yapan proteinlerdir. Bu moleküller, demir (Fe) ve bakır (Cu) gibi molekülleri bağlarlar ve bu metallerin Hidroksil Radikali gibi radikallerin üretilmesini sağlayan reaksiyonların önüne geçerler. Örneğin serbest Fe +2 demiri bağlayarak Fenton reaksiyonuna girmesini bloke ederler (169, 172). Aşağıdaki listede daha geniş bir şekilde antioksidan moleküller ifade edilmiştir:

ENDOJEN ANTIÖKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTIÖKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTIÖKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin
EKSOJEN ANTIÖKSİDANLAR		
VİTAMİN EKSOJEN ANTIÖKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTIÖKSİDANLAR	
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (alloptürinol, oksiptürinol, pterin aldehit, tungsten)	
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kal-siyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar)	
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Sitokinler (TNF ve IL-1)	
	Barbitüratlar	
	Demir şelatörleri	

Tablo 6: Endojen ve Eksojen Antioksidanlar tablosu (173)

2. 9 Oksidatif Stres ve Oksidatif Hasar Kavramı

Oksidatif stres kavramı olarak 1985 yılında Helmut Sies tarafından formülize edilmiş olup redoks (oksidasyon – redüksiyon) biyolojisi ile birlikte ele alınmıştır (168). Redoks biyokimyasının kurucularından sayılan Helmut Sies, oksidatif stresi şu şekilde tanımlamıştır: oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine bir dengesizliktir ki redoks sinyalizasyonunun ve kontrolünün bozulmasına ve/veya moleküler hasara yol açar (174). Bir diğer tanıma göre oksidatif stres, radikal türlerinin üretimi ile antioksidan defans mekanizması arasında ciddi bir dengesizliktir (175). “Oksidatif hasar “ tabiri bir başka kavram olarak kullanılmaktadır. Oksidatif hasar, “radikal türlerinin canlı organizmaların bileşenlerine verdiği biyomoleküler hasar “ olarak tanımlanmıştır. Fakat, artmış oksidatif hasar seviyeleri veya oksidatif hasar biyobelirteç

seviyelerinin yükselmesi, her zaman “oksidatif stres” artışından kaynaklanmaz. Bazen tamir ve yerine koyma sistemlerinin başarısızlıklarını da temsil edebilir (175).

Birçok oksidatif biyobelirteç vardır, bunlar arasında: Malondialdehid (MDA), Lipid hidroksiperoksidaz (LPO), 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), tiyoredoksin (Trx), total oksidatif stres (TOS), 8-izoprostan (8IsoP) ve daha birçok belirteç sayılabilir (23). Oksidatif stres durumunu etkileyen biyobelirteçlerin belirlenmesi, meme kanseri, prostat kanseri vb birçok kanser hastalarında prognoz ve risk değerlendirmesi için yararlı olabileceği düşünülmektedir (24).

2. 9. 1 Oksidatif Stres Ölçüm

Oksidatif stres ve antioksidan durum göstergesi olan birçok parametre mevcuttur. Fakat parametrelerin tümünü eş zamanlı ölçmek mümkün değildi. Bundan dolayı genel oksidan ve antioksidan durumu niteleyecek ve niceleyecek testlerin arayışına girilmiştir (176). Türk bilim insanı Prof. Dr. Özcan Erel tarafından geliştirilen metotlarla; Total Antioksidan Kapasite (TAK; TAS) ve Total Oksidan Kapasite (TOK; TOS) belirteçleri neticesinde bu ölçümler mümkün olabilmıştır. Bu parametrelerin ölçüm doğruluğu ve geçerliliği gösterilmiş, ucuz, tam otomatik, kolorimetrik, stabil ve değerli bilgiler veren testler olarak güncel literatürde kullanılmaktadır (177).

2. 9. 1. 1 TOS (Total Oksidan Kapasite)

Oksidatif kapasitesi ölçülen numunede mevcut bulunan oksidanlar, ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyonla oksitler. Asidik ortamda ferrik iyonlar, kromojen ile renkli bir kompleks meydana getirirler. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede mevcut bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilişkilidir. Değişen renk durumuna göre absorbans değişimi 530 nm’de ölçülür. TOS ölçümü hidrojen peroksit ile kalibre edilir. Sonuçlar mikromolar hidrojen peroksit equivalent / Litre olarak verilir(176, 177).

2. 9. 1. 2 TAS (Total Antioksidan Kapasite)

Ölçüm yapılan antioksidan moleküller, koyu mavi-yeşil renkli ABTS (2-2'-Azino-bis (3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) çözeltisini, renksiz ABTS formuna doğru değiştirir. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğundaki değişim, numunede mevcut bulunan toplam antioksidan molekül miktarı ile ilişkilidir. Değişen renk yoğunluğuna göre absorbans değişimi 660 nm'de ölçülür. TAS ölçümü; geleneksel olarak Trolox Equivalent şeklinde isimlendirilen, E vitamini analogu olan veyahut Askorbik asit Equivalent şeklinde isimlendirilen, C vitamini analogu, stabil bir antioksidan standart çözümü tarafından kalibre edilir. Sonuçlar mmol Trolox ve mmol Askorbik asit Equivalent / Litre olarak verilir (176, 178).

2. 9. 1. 3 OSI (Oksidatif Stres İndeksi)

OSI, TOS ve TAS oranına dayalı olarak vücuttaki oksidatif stresin derecesini gösteren bir indekstir. TOS/TAS oranlanarak bulunur.

2. 10 IL-6

İnflamasyon sırasında kandaki seviyelerinde belirgin değişiklikler meydana gelen akut faz proteinleri, inflamatuvar süreçlerin biyobelirteçleri olarak görev yapar. Bunlar, hem akut hem de kronik inflamatuvar yanıtların yönetilmesinde rol oynayan, karaciğer kaynaklı önemli proteinlerdir. İnterlökin-6 (IL-6), bu proteinlerin sentezlenmesini başlatan temel sitokin olarak işlev görür (25).

Pozitif akut faz proteinleri arasında prokalsitonin, C-reaktif protein başta olmak üzere hepsidin, fibrinojen, ferritin, serum amiloid A yer alır. Negatif akut faz proteinleri arasında; albümin, prealbumin, transferin, retinol bağlayıcı protein ve antitrombin gibi moleküller mevcuttur (179, 180). IL-6'nın bir diğer özelliği, makrofajlar, Toll benzeri reseptörler (TLR) aracılığıyla bakteriyel ürünleri tanıyıp, inflamatuvar sürecin aktivasyonunu düzenler. TLR4, özellikle gram-negatif bakterilere ait lipopolisakkaritleri

(LPS) tanıyarak sinyal yollarını harekete geçirir. Bu süreç, NF-κB transkripsiyon faktörünün aktive olmasıyla sonuçlanır ve IL-6 üretiminin artmasına neden olur. IL-6'nın yükselmesi, diğer akut faz proteinlerinin sentezlenmesini de teşvik eder. Doku zedelenmesi ve travma, benzer şekilde akut faz reaksiyonunu tetikleyerek inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur. IL-6'nın düzensiz ve sürekli sentezi, otoimmünite ve kronik inflamasyonun üzerinde patolojik bir etki oynadığı ifade edilmektedir (25, 181).

2. 10. 1 IL-6 ve Kolon Mukoza İlişkisi

IL-6 kolon mukozası ile de ilişkilidir. Özellikle iltihabi bağırsak hastalıkları (İBD) üzerinde yapılan bir çalışmada mukozal IL-6 düzeylerinin aktif hastalık döneminde, inaktif dönem veya normal kontrollerden daha yüksek düzeyde bulunması; tedavinin başlaması ile klinik iyileşmeye paralel olarak IL-6 düzeylerinin azalması, İBD hastalarındaki IL-6'nın önemini vurgulamaktadır. Ayrıca ülseratif kolitli hastalarda kolon mukozal örneğinde IL-6'nın makroskobik inflamasyon derecesi ile iyi bir korelasyon gözlenmesi de takip ve tedavide önemli bir biyobelirteç olduğunu destekler niteliktedir (26).

2. 10. 2 IL-6 ve Oksidatif Stres

İnflamasyon ile oksidatif stres yakın ilişkili konseptlerdir. Birbirine sebep olabileceği gibi birbirinin yanıtını abartılı hale getirebilecek bir ortam hazırlayabilir. Oksidatif stresin uzaması da karsinojenik mekanizmaları tetikleyebilir. Bu nedenle inflamasyonun biyobelirteci olarak IL-6 kullanılarak eş zamanlı oksidatif stresin ölçülmesine yönelik araştırmalar yapılmıştır ve genel olarak korelasyon lehine sonuçlar bildirilmiştir (27, 28).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Etik Kurul Onamı

Etik Kurul Onamı, 27. 02. 2024 tarihinde, E. 142585 sayılı klinik araştırmalar için etik kurul onayı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

3. 2. Hasta Seçimi

şubat 2024 – şubat 2025 başlangıç ve bitiş tarihi olmak üzere prospektif randomize bir çalışma dizayn edilmiştir. Planlamada; tarama ve tetkik amacı ile yapılan, İBH ve kolon kanseri tanısı almamış olan, kolonoskopi yaptırma amacı ile Bezmialem Üniversitesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi'ne başvuran gelen hastalar randomize olarak 3 gruba ayrılmıştır. Her grup için ayrı bir bağırsak temizliği solüsyonu kullanılmıştır. Toplam 76 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup; 29 kişi Polietilen Glikol 3350 (PEGDİN TOZ. DİNÇSA, Türkiye), 23 kişi Monobazik Sodyum Fosfat (FLEET PHOSPHO-SODA 45ml. Recordati, , USA), 24 kişi Sennozit A-B kalsiyum solüsyonun (X-M DİET 1, 5 mg/ml 250ml. Avixa, Türkiye) solüsyonunu kullanarak başarılı bir şekilde kolonoskopi işlemlerini tamamlamış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Her hastadan anestezi hazırlığı, kan alınması ve kolonoskopi işlemleri için detaylı aydınlatılmış onamlar alınmıştır.

3. 2. 1. Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Rutin kolonoskopi tarama hastaları
- Anal fistül varlığı
- Anal fissür varlığı
- Hemoroid şikayeti olan hastalar
- Sağlıklı gönüllüler

- Erkek ve kadın erişkinler (18 yaş – 85 yaş arası)
- Kronik kabızlık şikayeti ile başvuran hastalar
- Makattan kanama şikayeti ile başvuran hastalar
- Muayenede selim anorektal bölge hastalığı şüphesi olan hastalar

3. 2. 2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

İltihabi bağırsak hastaları

Gastrointestinal sistem malignite tanılı hastalar

Divertikülit hastaları

Chron hastaları

Ülseratif Kolit hastaları

Kolon kanseri tanılı hastalar

Kolonoskopide ülserovejetan kitle saptanan hastalar

3. 3. Hastaların İşlem Öncesi Hazırlık Aşaması ve Numunelerin Toplanması

Her gruptaki kişiden aydınlatılmış onam alındıktan sonra rutin anestezi hazırlığı için istenen hemogram, seroloji ve biyokimya testleri için alınan kübital venöz kan esnasında çalışmamız için ekstradan 5 ml venöz kan, sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alınmıştır. Alınan kan örnekleri 3000 rpm (dakika devir sayısı) devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Daha sonrasında santrifüj işlemi ile elde edilen serumlar 2 cc lik ependorf tüplerine aktarılmıştır. Numunelerin çalışma gününe kadar -80°C santigrat düzeyinde hastanemizin biyokimya labratuvarında saklamaya alınmıştır.

Sonrasında gruplardaki her bir hasta, kolonoskopiden 1 gün önce kendisine reçete edilmiş, randomize edilerek belirlenmiş solüsyonu aşağıda tarif edildiği gibi kullanması söylenmiştir :

1. GRUP (FLEET PHOSPHO-SODA 45ml. Recordati, USA): Kolonoskopi işleminden önceki gün saat 17. 00 de 45 ml sodyum fosfat solüsyonu (monobazik sodyum fosfat, 2. 4gr ve dibazik sodyum fosfat solüsyon, 0. 9gr/5

mL) 300 ml su veya tanesiz berrak sıvı, meyve suyu ile tüketilecek. Saat 20.00 de aynı şekilde 45 mL solüsyon tüketilecek. Gece yarısından sonra oral alım kapatılacak

2. GRUP: (PEGDİN TOZ. DİNÇSA, Türkiye) (59 gr/ L polietilen glikol, 5. 4gr /L sodyum sülfat, 0. 7gr /L potasyum klorid, 1. 38 gr /L sodyum klorid ve 1. 59 gr /L sodyum bikarbonat) saatte 1-2 litre tüketecek şekilde tümüyle tüketilecek. Gece yarısından sonra oral alım kapatılacak
3. GRUP (X-M DİET. Avixa, Türkiye) 1, 5 mg/ml 250ml. : Sennozit A-B kalsiyum solüsyonun (7. 5 mg sennozit A+B /5mL, 4, 4mg /5mL sodyum, 0. 67gr/5mL Sorbitol) yarısını (125ml) öğlen 13:00 de 300 ml su, meyve suyu veya tanesiz berrak sıvı ile, öğleden sonra 18:00 de kalan 125 ml sennozit solüsyonunu benzer şekilde 300 cc sıvı içecekler ile karıştırıp alınacak. Gece yarısından sonra oral alım kapatılacak

Hastalar solüsyonları tarif edildiği gibi kullandıktan sonra kolonoskopi yapılması için Endoskopi ünitesine alınmıştır. Hastalar sedyeye alınmıştır. Hastalara damar yolu açmadan önce tez çalışma hastası olarak öncesinde belirlenmiş olduğu, Endoskopi Ünite Sekreterleri, Hemşiresi ve Kolonoskopist tarafından birlikte teyit edildikten sonra hastalardan damar yolu açmadan önce kübital bölgeden venöz kandan 5 ml kan, sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alınmıştır. Alınan kan örnekleri 3000 rpm (dakika devir sayısı) devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Daha sonrasında santrifüj işlemi ile elde edilen serumlar 2 cc lik ependorf tüplerine aktarılmıştır. Numunelerin çalışma gününe kadar -80°C santigrat düzeyinde hastanemizin biyokimya labratuvarında saklamaya alınmıştır. Bu esnada hastanın indüksiyonu için anestezi hekimi ve teknikeri hastaya damar yolu açmıştır. Anestezi indüksiyonunda 0. 2 mg/kg IV propofol, 1 mcg/kg IV fentanil, 0. 6mg/kg IV rokuronyum bromür kullanılmıştır. İşlem esnasında her hastadan sağlıklı gözlenen sigmoid kolon mukozasından forceps ile soğuk kesi biyopsisi alınmıştır. Kolonoskopi işlem esnasında komplikasyon ve kanama olmadığı gözlendikten sonra işlem tamamlanmıştır. Hastalarda yeterli uyanıklık elde edildikten sonra hastalar uyandırma ünitesine transfer edilmiştir.

Kolonoskopi esnasında çalışma için sigmoid kolon sağlıklı mukozadan forseps yardımı ile alınan biyopsi numunesi herhangi bir sf veya formol solüsyonuna konmadan direkt saf olarak biyopsi kabına yerleştirilmiştir. Alınan doku numunesi, işlem sonrasında üniteden alınarak biyokimya labratuvarına götürülmüştür. Burada 2 cc lik ependorf tüplerine konarak vakit kaybı yaşanmadan -80 °C santigrat biyokimya dolabına numune kaldırılarak çalışma gününe kadar beklemeye alınmıştır.

3. 4. Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar

Cihazlar

Hassas Terazi (DAIHAN SCIENT)
-86°C Ultra Derin Dondurucu (Haider)
-20°C Derin dondurucu (Ugur)
Santrifüj (Hermle Z 32 HK)
Mikroplaka Okuyucu (Thermo Varioskan)
Bilyeli Homojenizatör (Retsch MM 400)

Sarf Malzemeler

1000 µL pipet ucu (ISOLAB)
200 µL pipet ucu (ISOLAB)
10 µL pipet ucu (ISOLAB)
96 kuyucuklu plaka (SPL)
Jelli sarı kapak biyokimya tüpü (BD Vacutanier)
Eppendorf tüpü 2 mL (ISOLAB)

Kimyasallar

Phosphate Buffered Saline (PBS) (WISSENT MULTICELL)
Coomassie Brilliant Mavisi
ABTS (2, 2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (Sigma)
Askorbik Asit (Sigma)
Hidrojen peroksit (Sigma)
Sodyum asetat (Sigma)
Ksilenol orange (Sigma)

Sülfirik asit (Sigma)

Kitler

IL-6 ELISA Kit (Elabscience)

3. 5. Biyokimyasal Analiz

Doku homejenizasyonu için -80°C santigrat sıcaklıkta saklanan bütün haldeki doku örnekleri oda sıcaklığına getirilerek üzerine 500 uL pH 7. 4 1XPBS eklenmiştir. Sulandırılan dokular bilyeli homojenizatör cihazı ile homojenize edilmiştir. Homojenatlar 10000 x g'de 4°C'de 10 dakika santrifüj edilerek, oluşan süpernatant alınarak farklı eppendorf tüplerine bölüştürülmüştür. Homojenize edilmiş doku örneklerinde protein tayini Bradford Assay yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem Coomassie Brilliant Blue G-250 boyasının proteinlerin asidik ve bazik gruplarıyla etkileşerek renk değiştirmesine dayanmaktadır. Tayin için sığır serum albumin (BSA) protein standartı olarak kullanılacaktır. 2mg/ml BSA içeren standart çözeltisi hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltileri seri dilüsyonlar sırasıyla 1, 5mg/ml - 1mg/ml - 0, 75mg/ml - 0, 50 mg/ml - 0, 25mg/ml - 0, 125mg/ml konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. 96'lık plate üzerinde kuyucuklara 5µL örnek ve standart eklenecek üzerine 250µL Coomassie Brilliant Blue G-250 boyası ilave edilip 10 dakika çalkalayıcıda ışık görmeyecek şekilde inkübe edilmiştir. Inkübasyon sonrası plate 595 nm'de variöskan cihazında (Thermo Scientific) fotometrik ölçüm yapılmıştır. TOS ölçümü Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntem ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Bu yöntemde numunede bulunan oksidanlar ferröz iyonodianisidin kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ferrik iyonlar asidik ortamda "xylenol orange" ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla orantılı olarak oluşan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülerek TOS sonuçları belirlenmiştir. TAS ölçümü yine Erel tarafından geliştirilen güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçebilen bir metod ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Bu yöntemde TAS düzeyi ölçülürken Fe+2 -o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini

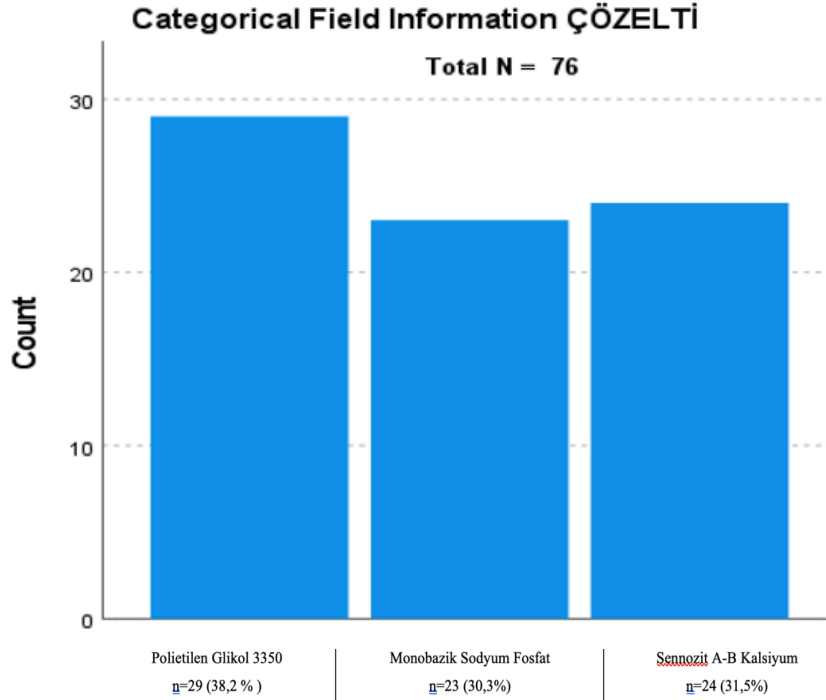
oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidin molekülüyle reaksiyona girer ve kahverengi-sarı renkli dianisidil radikalleri oluşur. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırır. Ancak örneklerdeki antioksidan bileşikler bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu azaltmaktadır. Bu düşüş otomatik analizlerde spektrofotometrik olarak ölçülerek TAS sonuçları belirlenmiştir. Daha sonra TOS TAS'a oranlanarak oksidatif stres indeksi (OSI) değerleri hesaplanmıştır. Serum numunelerindeki IL-6 sitokin düzeyleri ticari kit kullanılarak enzim bağlantılı immünosorbent assay (ELISA) yöntemi ile tespit edilmiştir. Yöntem üretici firmanın kit protokülüne uygun olarak gerçekleştirilmiş olup ELISA Okuyucu cihazı (Thermo Scientific) kullanılarak ölçülmüştür.

3. 6. İstatistiksel Analiz

Betimsel istatistikler medyan (minimum – maksimum), ortalama \pm standart sapma, frekans ile yüzde olarak gösterilmiştir. Tip-I hata oranı $\alpha = 0, 05$ olarak alınmıştır. Verilerin analizinde öncelikle parametrik test varsayımlarının sağlanıp sağlanmadığı değerlendirilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlanan ikili grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Parametrik olmayan koşullarda ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi tercih edilmiştir. Üç ve daha fazla bağımsız grubun medyanlarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulanmış ve anlamlı fark saptanan durumlarda grup içi farkların belirlenmesi amacıyla Dunn-Bonferroni düzeltilmiş post-hoc test kullanılmıştır. Gruplar arası normal dağılan veriler için ANOVA ve Tukey HSD testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare testi kullanılırken, hücre frekanslarının düşük olduğu çok kategorili tablolarda Fisher-Freeman-Halton testi tercih edilmiştir. Veriler arasındaki ilişkiyi tesbit etmek için Spearman korelasyon katsayısı da kullanılmıştır. IBM SPSS 28. V programı analiz için kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Şubat 2024 ile Şubat 2025 arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi Sekreterliği'ne başvurup, tarama ve ileri tetkik amacı ile kolonoskopi yaptıran 76 adet hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar İBH (iltihabi bağırsak hastalığı) ve kolon kanseri tanısı almamış olan hastalardan seçildi. 76 adet hasta kolonoskopi öncesinde farklı 3 adet bağırsak temizliği solüsyonu kullanacak şekilde randomize edildi. 29 (%38, 2) kişi Polietilen Glikol 3350 (PEGDİN TOZ. DİNÇSA, Türkiye), 23 (%30, 3) kişi Monobazik Sodyum Fosfat (FLEET PHOSPHO-SODA 45ml. Recordati, , USA), 24 (%31, 5) kişi Sennozit A-B kalsiyum solüsyonun (X-M DİET 1, 5 mg/ml 250ml. Avixa, Türkiye) solüsyonunu kullanarak başarılı bir şekilde kolonoskopi işlemlerini tamamlamış hastalar çalışmaya dahil edildi.

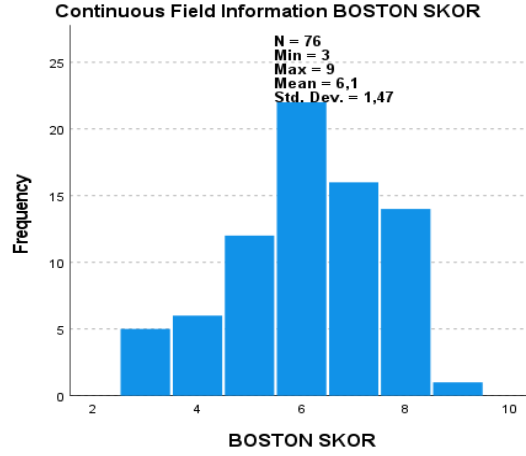


Tablo 7: Solüsyonların sayısal dağılımı ve yüzdeleri.

	1 = Polietilen Glikol 3350 (NaP) n=29 (38, 2 %) X Ort. ±ss/n-% Medyan (min- maks)	2= Monobazik Sodyum Fosfat (PEG) n=23 (30, 3%) Ort. ±ss/n-% Medyan (min-maks)	3= Sennozit A-B Kalsiyum n=24 (31, 5%) Ort. ±ss/n-% Medyan (min-maks)	p değeri
Yaş	55, 68 ± 15, 4 58 (24-81)	51, 34 ± 16, 56 52 (18-82)	45, 37 ± 12, 55 44, 5 (23-71)	0, 050 1-2: 0, 554 1-3: 0, 039 2-3: 0, 362
Cinsiyet	11 E (37, 9%) 18 K (62, 1%)	15 E (65%) 8 K (35%)	13 E (54%) 11 K (46%)	0, 143
Diyabet Varlığı (DM) (+)19 (25%) (-) 57 (75%)	(+) 6 (8%) (-) 23 (92%)	(+) 8 (10, 5%) (-) 15 (89, 5%)	(+) 5 (6, 5%) (-) 19 (93, 5%)	0, 431
Hipertansiyon Varlığı (+) 23 (30, 2%) (-) 53 (69, 8%)	(+) 9 (11, 8%) (-) 20 (26, 4%)	(+) 10 (13, 2%) (-) 13 (17, 1%)	(+) 4 (5, 2%) (-) 20 (26, 3%)	0, 134

Tablo 8: Hastaların kullandıkları solüsyon gruplarına göre demografik verileri.

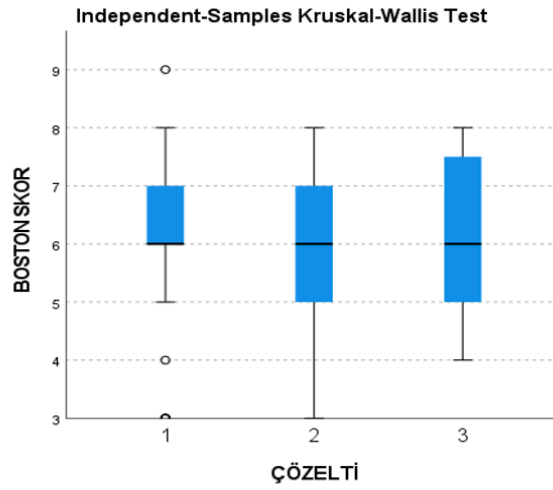
Değerlendirilen hastaların ortalama yaşı 51, 1 ± 15 iken en genç hasta 18 yaşında, en yaşlı olan ise 82 yaşında idi. Gruplara göre dağılımlar ise şu şekildeydi: Polietilen Glikol 3350 grubu ortalama yaşı 55, $68 \pm 15, 4$ medyan yaş 58 (24-81), Monobazik Sodyum Fosfat grubu ortalama yaş 51, $34 \pm 16, 56$ iken medyan yaş 52 (18-82), Sennozit A+B Kalsiyum grubu ortalama yaş 45, $37 \pm 12, 55$ iken medyan yaş 44, 5 (23-71) olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak NaP grubu ortalama yaşı Sennozit grubuna göre fazla gözlendi ($p < 0, 05$). Polietilen Glikol 3350 kullanan hastalar 29 kişi (38, 2 %) (11 erkek 37, 9%, 18 kadın 62, 1%) olmakla birlikte Monobazik Sodyum Fosfat ile temizlik yapılan hastalar 23 kişi (30, 3%) idi ve bu grubun demografik dağılımı 15 erkek (65%) ve 8 bayan (35%) idi Diğer grup hastalar ise bağırsak temizliği için Sennozit A-B Kalsiyum kullanan hastalar idi. Bu grupta ise 24 (31, 5%) kişi mevcut olmakla birlikte 13 (54%) erkek ve 11 (46%) kadın hastadan oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet açısından herhangi bir fark yoktu ($p > 0, 05$). Her üç grup hastalar kolon kanseri tanısı almış ve İBH tanısı almış hastalardan dışlandığı için diyabet ve hipertansiyon açısından değerlendirildi. Toplamda hastaların 19 (25%) 'unda diyabet mevcut idi ve 23 (30, 2%) tanesinde HT mevcut idi. Bu hastalıklar açısından solüsyon grupları arasında fark yoktu ($p > 0, 05$) (Tablo 7-8).



Tablo 9: BBPS skorlarının tüm popülasyona göre ortalaması ve dağılımı

	Polietilen Glikol 3350 n=29 (38, 2 %) <u>Ort. ±ss/n-% Medyan</u> <u>(min-maks)</u>	Monobazik Sodyum Fosfat n=23 (30, 3%) <u>Ort. ±ss/n-% Medyan</u> <u>(min-maks)</u>	Sennozit A-B Kalsiyum n=24 (31, 5%) <u>Ort. ±ss/n-% Medyan</u> <u>(min-maks)</u>	p değeri
Boston Bağırsak Temizliği Skorlaması (BBPS)	6. 1±1. 63 6 (3-9)	6. 04 ± 1, 39 6 (3-8)	6. 17 ±1, 37 6 (4-8)	0, 934

Tablo 10: Hastaların kullandıkları solüsyon gruplarına göre Boston Bağırsak Temizliği Skorlamasının istatistiksel dağılımı ve veriler arası değerlendirme tablosu.



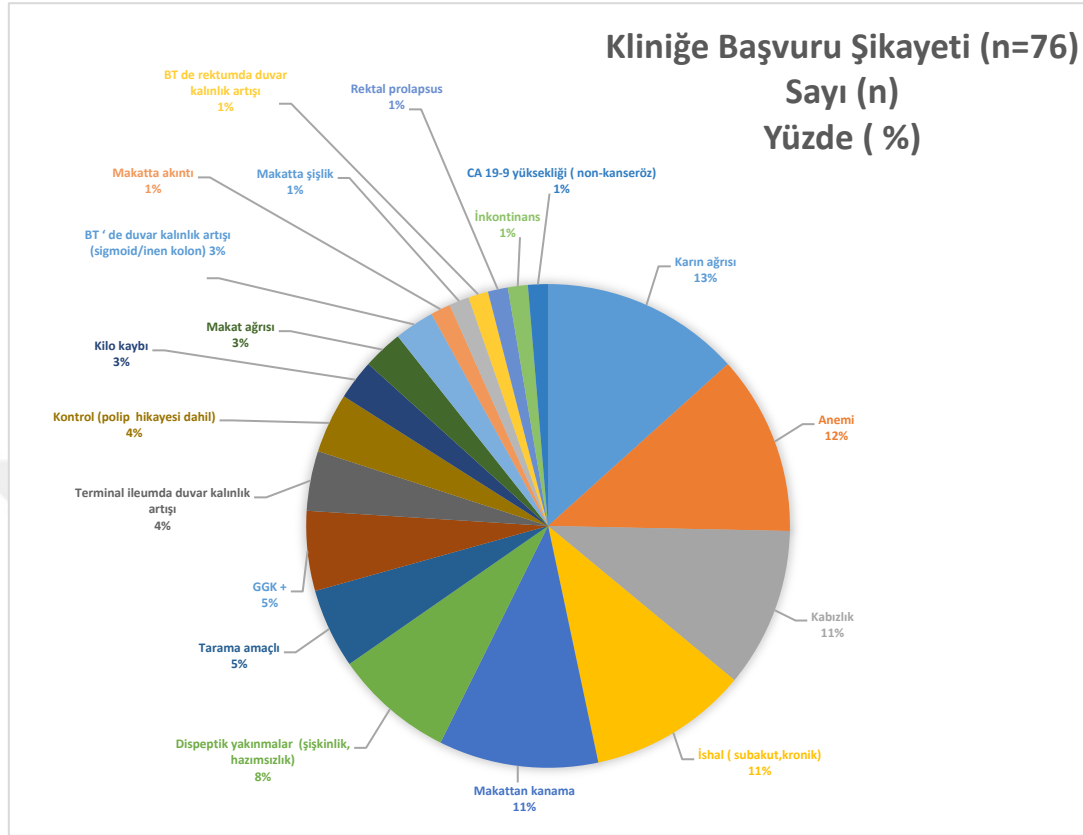
Tablo 11: Solüsyonlara göre BBPS skor dağılımı grafiksel gösterimi.

Her üç grup solüsyon grubundaki hastaların kolonoskopi bulgularına göre, kolon temizliğinin ölçülmesinde objektif bir skorlama sistemi olan Boston Bağırsak Temizliği Skorlaması (BBPS) ‘ na göre puanlaması yapıldı. Polietilen Glikol 3350 grubu hastalarda puan ortalaması 6.1 ± 1.63 , median değeri 6 (3-9) iken, Monobazik Sodyum Fosfat grubundaki hastalarda ortalama puan skoru 6.04 ± 1.39 , median değeri 6 (3-8) idi. Sennozit A-B Kalsiyum grubu hastalarda ise puan ortalaması 6.17 ± 1.37 , median değeri 6 (4-8) olarak hesaplandı. Gruplar arasında temizlik başarısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9-10-11).

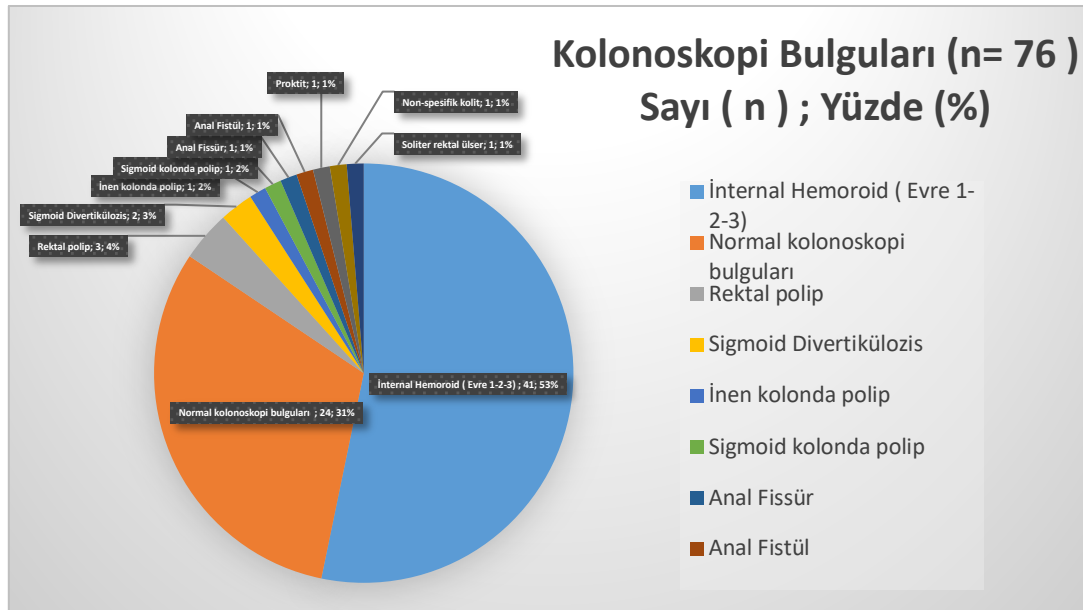
	Polietilen Glikol 3350 n=29 (38, 2 %) <u>Ort. \pmss/n-%</u> <u>Medyan</u> <u>(min-maks)</u>	Monobazik Sodyum Fosfat n=23 (30, 3%) <u>Ort. \pmss/n-%</u> <u>Medyan</u> <u>(min-maks)</u>	Sennozit A-B Kalsiyum n=24 (31, 5%) <u>Ort. \pmss/n-%</u> <u>Medyan</u> <u>(min-maks)</u>	p değeri
ASA skoru	$2,07 \pm 0,75$ 2 (1-4)	$1,87 \pm 0,81$ 2 (1-3)	$1,7 \pm 0,62$ 2 (1-3)	0,238

Tablo 12: ASA (Amerikan Anestezistler Derneği) skorlarının solüsyonlara göre kıyaslanması.

Kolonoskopi işlemi öncesi anestezi değerlendirmesinde kullanılan ASA (Amerikan Anestezistler Derneği) skorlaması açısından solüsyon grupları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 12).



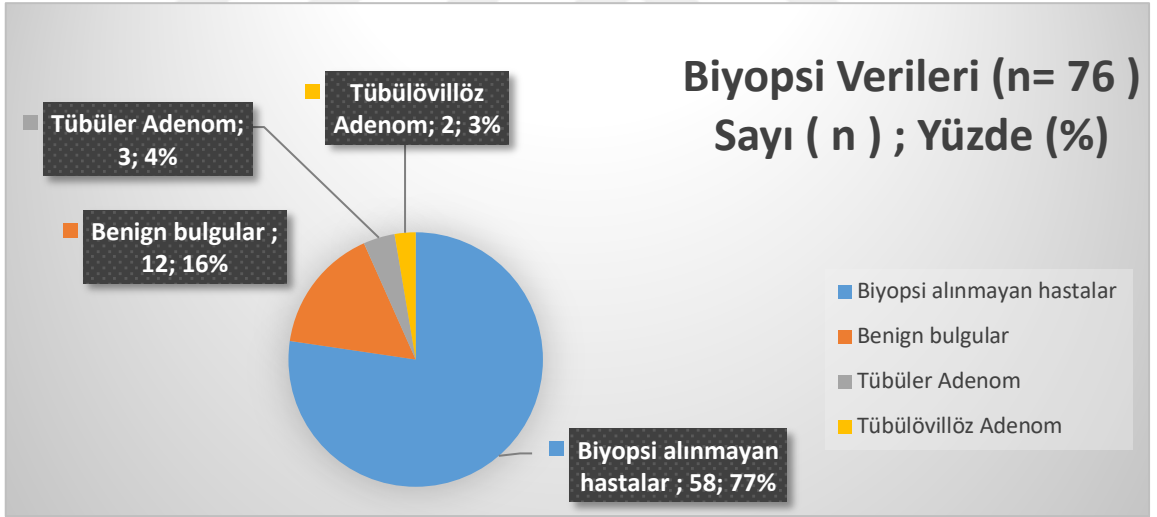
Tablo 13: Kliniğe başvuru şikayetlerinin tüm popülasyona göre dağılımı ve yüzdeleri.



Tablo 14: Kolonoskopi bulgularının tüm popülasyona göre dağılımı ve yüzdeleri.

Hastaların (n=76) kolonoskopi yaptırılmalarının gerekçeleri olarak hazırlanan tabloda en sık karın ağrısı şikayeti ile 10 (13, 2%) yapılan kolonoskopileri sırasıyla anemi tetkiki 9 (11. 8%), kabızlık 8 (10. 5%), subakut veya kronik ishal şikayeti 8 (10. 5%), makattan kanama 8 (10. 5%), dispeptik yakınmalar 6 (7. 9%) izlenmekteydi. Diğer bening şikayetleri neticesinde hastaların yapılan kolonoskopi tetkik sonuçlarında herhangi bir malignite ve İBH hastalığı saptanmadı (Tablo 13).

Hastaların kolonoskopi bulguları tablo halinde gösterilmiştir. 76 hastanın kolonoskopi bulgularına göre yapılan değerlendirmede en sık gözlenen bulgu 41 (53%) hastada internal hemoroidal hastalık (evre I-II-II) oldu. Bunu takiben en sık gözlenen bulgu rektal polip 3 (4%), sigmoid divertiküler hastalık 2 (3%), inen kolon polibi 1 (2%), sigmoid kolon polibi 1 (2%), anal fissür 1 (1%) ve diğer bening durumlar izlenmekteydi (Tablo 14).



Tablo 15: Kolonoskopi işlemi esnasında alınan biyopsi sonuçlarının tüm popülasyona göre dağılımı ve yüzdeleri.

Hastaların alınan biyopsi sonuçları tablodaki gibi şematize edilmiştir. Alınan biyopsi sonuçlarından 12 (16%) tanesi bening inflamatuvar bulgular iken, 3 (4%) ‘ ü tübüler

adenom, 2 (3%) ‘ si tübülövilöz adenom olarak raporlanmış olup diğer 58 (77%) hastadan biyopsi gerektiren bir durum gözlenmemiştir (Tablo 15).

Bu çalışmanın temel amaçlarından olan; üç farklı bağırsak temizliği solüsyonunu doku ve venöz kan serumundaki oksidatif stres parametrelerine ve IL-6 düzeylerine yönelik bir karşılaştırma olduğu için hastaların sonuç istatistikleri dizaynı şu şekilde planlanmıştır; “ 1 numaralı kan “ grupları hastaların anestezi hazırlığı için işlem öncesi tetkikleri yapılırken hastalardan alınan ilk kanları temsil etmektedir. “2 numaralı kan “ olarak ifade edilen kan grupları ise, hastaların bağırsak temizliği solüsyonlarını tükettikten sonra kolonoskopi ünitesinde hastaların anestezi amaçlı ilaç indüksiyonlarını almadan hemen öncesinde alınan kanlarını temsil etmektedir. “Doku” grubu ise hastaların kolonoskopi esnasında sağlıklı sigmoid kolon mukozasından alınan doku numunesinin homojenize edildikten ve yukarıda detaylı bahsi geçen biyokimyasal tetkikler sonrasında ölçülen oksidatif stres parametrelerine ve IL-6 düzeylerine yönelik rakamsal değerleri temsil etmektedir. “ Δ “ (delta) ile gösterilmiş kan grubu ise hastaların “2. kan” sonuçları ile “1. kan” sonuçları arasındaki rakamsal farkı temsil etmektedir. Tabloda gösterildiği şekilde, farklı gruplardaki tüm hastadan alınan 2. Kan ve 1. Kan sonuçlarının farkları “ Δ “ (delta) şeklinde ifade edilmiş olup IL-6, OSI, TAS ve TOS değerleri sayısal olarak ölçülmüştür.

	Polietilen Glikol 3350 n=29 (38, 2 %) Ort. \pm ss Medyan (min-maks)	Monobazik Sodyum Fosfat n=23 (30, 3%) Ort. \pm ss Medyan (min-maks)	Sennozit A-B Kalsiyum n=24 (31, 5%) Ort. \pm ss Medyan (min-maks)	p değeri
IL-6 ng/L (1)	152 \pm 147, 4 93, 1 (54-651)	158, 97 \pm 200, 65 97, 45 (34, 5-1000)	142 \pm 154, 38 103, 65 (52, 27-835, 45)	0, 958
OSI Arbitrary unit A. U (1)	2, 92 \pm 4 1, 36 (0, 25-19, 13)	3, 57 \pm 3, 28 2, 37 (0, 18-12)	2, 2 \pm 2, 4 1, 67 (0, 04-10, 02)	0, 133
TAS mmol Askorbik asit Equiv /L (1)	1, 07 \pm 0, 25 1, 07 (0, 49-1, 55)	1, 148 \pm 0, 2 1, 2 (0, 66-1, 65)	0, 97 \pm 0, 3 1, 01 (0, 37-1, 61)	0, 171
TOS mmol Askorbik asit Equiv /L (1)	2, 74 \pm 2, 91 1, 47 (0, 21-10)	4, 13 \pm 3, 8 2, 76 (0, 14-14, 3)	2, 24 \pm 2, 1 1, 86 (0, 03-7, 17)	0, 099

Tablo 16: Solüsyon gruplarına göre, alınan 1. kanların serumdaki IL-6, OSI, TAS ve TOS değerlerinin kıyaslanması.

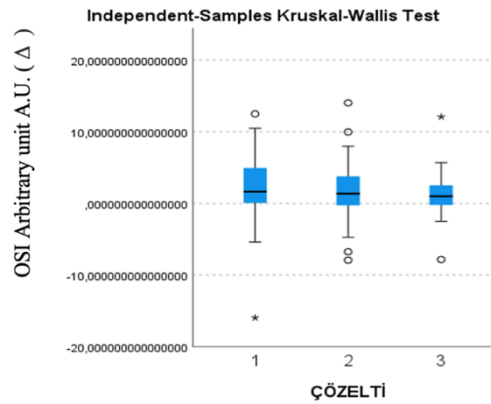
	Polietilen Glikol 3350 n=29 (38, 2 %) Ort. ±ss Medyan (min-maks)	Monobazik Sodyum Fosfat n=23 (30, 3%) Ort. ±ss Medyan (min-maks)	Sennozit A-B Kalsiyum n=24 (31, 5%) Ort. ±ss Medyan (min-maks)	p değeri
IL-6 ng/L (2)	144, 24±135, 8 90, 7 (53, 38-682)	123± 131, 95 76, 45 (48, 7-682)	136± 177 97, 35 (39, 75-942, 3)	0, 464
OSI Arbitrary unit A. U (2)	5, 1± 3, 79 3, 81 (1-13, 1)	5, 2±4, 48 3, 25 (0, 69 - 14, 9)	3, 66± 3, 07 2, 46 (0, 73- 12, 1)	0, 305
TAS mmol Askorbik asit Equiv /L (2)	1, 39± 0, 27 1, 36 (0, 86-2, 24)	1, 53± 0, 29 1, 48 (0, 93-2, 22)	1, 30± 0, 19 1, 39 (0, 9-1, 76)	0, 136
TOS mmol Askorbik asit Equiv /L (2)	7, 23± 5, 73 5, 44 (1, 1-22, 48)	8, 49± 7, 8 4, 82 (0, 64-27, 5)	5, 1± 4, 74 3, 36 (0, 8-18, 5)	0, 236

Tablo 17: Solüsyon gruplarına göre, alınan 2. kanların serumdaki IL-6, OSI, TAS ve TOS değerlerinin kıyaslanması.

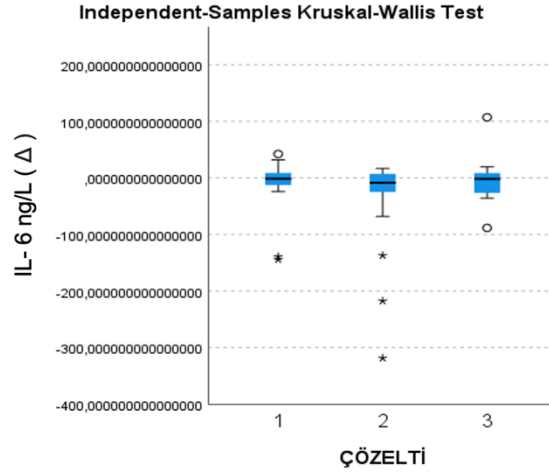
Solüsyonlar arası değerlendirme yapıldığı zaman 1. kanların ve 2. Kanların serum IL-6, OSI, TAS ve TOS seviyeleri arasında istatistiksel anlamda solüsyonlar arası bir fark tespit edilememiştir ($p>0, 05$) (Tablo 16-17).

	Polietilen Glikol 3350 n=29 (38, 2 %) Ort. ±ss Medyan (min-maks)	Monobazik Sodyum Fosfat n=23 (30, 3%) Ort. ±ss Medyan (min-maks)	Sennozit A-B Kalsiyum n=24 (31, 5%) Ort. ±ss Medyan (min-maks)	p değeri
IL-6 ng/L (Δ)	-7, 8. ±40, 38 -1, 455 (-144, 25 - 42)	-35, 9. ±81, 7 -8, 6 (-318, 5 - 16, 6)	-5, 93. ± 34 -1, 85 (-88, 5-106, 9)	0, 303
OSI Arbitrary unit A. U (Δ)	2, 21 ± 5, 49 1, 61 (-15, 98 - 12, 4)	1, 69± 4, 973 1, 33 (-7, 94 - 14)	1, 36± 3, 5 0, 977 (-7, 85 - 12, 06)	0, 724
TAS mmol Askorbik asit Equiv /L (Δ)	0, 31± 0, 27 0, 28 (-0, 05- 1, 17)	0, 387 ± 0, 238 0, 335 (0, 03 - 0, 985)	0, 41± 0, 32 0, 361 (-0, 144 - 1, 1)	0, 225
TOS mmol Askorbik asit Equiv /L (Δ)	4, 48± 6, 39 2, 605 (-5, 27- 21, 709)	4, 36± 8, 32 2, 48 (-9, 47-22, 05)	2, 91± 4, 77 1, 756 (-4, 26-18, 465)	0, 759

Tablo 18: Solüsyon gruplarına göre IL-6 (Δ), OSI (Δ), TAS (Δ), TOS (Δ) değerlerinin istatistiksel dağılımı ve kıyaslandığı tablo

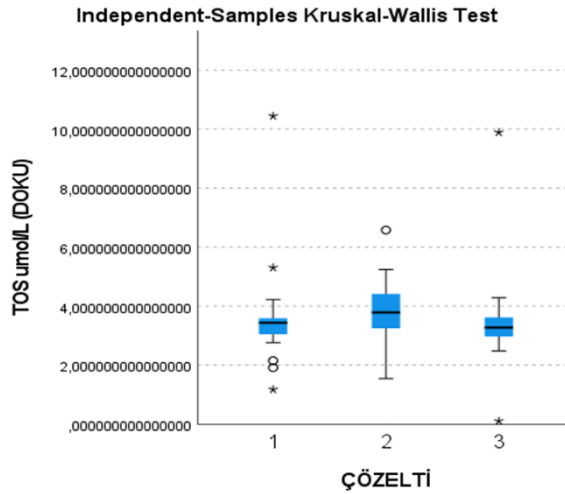


Tablo 19: Solüsyon gruplarına göre Oksidatif Stres İndeksi (OSI (Δ)) değerlerinin dağılımı ve kıyaslandığı tablo.



Tablo 20: Solüsyon gruplarına göre IL-6 ng/L (Δ) değerlerinin dağılımı ve kıyaslandığı tablo.

Sonuç olarak, her üç solüsyon kullanan hasta gruplarında, serumdan ölçülen oksidatif stres seviyelerinin ve serum IL-6 seviye değişimlerinin [IL-6 (Δ) (p=0, 303), OSI (Δ) (p=0, 724), TAS (Δ) (p=0, 225), TOS (Δ) (p=0, 759)] aralarında bir fark gözlenmediği tespit edilmiştir (p > 0, 05). Bu verilere dayanarak solüsyonların, vücutta oksidatif strese ve pro-inflamasyona yönelik etkileri kıyaslandığında solüsyonlar arası herhangi bir farklılık tespit edilmediği ifade edilebilir (Tablo 18-19-20-21).



Tablo 21: Solüsyon gruplarına göre kolonoskopi esnasında alınan sigmoid kolon mukozal doku örneğinden çalışılan Total Oksidan Kapasite (TOS) değerlerinin dağılımı ve kıyaslandığı tablo.

	Polietilen Glikol 3350 n=29 (38, 2 %)	Monobazik Sodyum Fosfat n=23 (30, 3%)	Sennozit A-B Kalsiyum n=24 (31, 5%)	p değeri
	Ort. ±ss Medyan (min-maks)	Ort. ±ss Medyan (min-maks)	Ort. ±ss Medyan (min-maks)	
OSI Arbitrary unit A. U (Doku)	7, 75 ± 4, 638 7, 56 (0, 616 - 17, 59)	7, 80 ± 5, 00 6, 94 (1, 06 - 21, 74)	7, 816 ± 5, 57 6, 762 (0, 07 - 25, 65)	0, 969
TAS mmol Askorbik asit Equiv /L (Doku)	0, 796± 1, 080 0, 465 (0, 165 - 4, 62)	0, 853± 0, 994 0, 474 (0, 21- 4, 48)	0, 75± 0, 836 0, 468 (0, 147 - 4, 12)	0, 845
TOS umol H2O2 Equiv /L (Doku)	3, 55± 1, 51 3, 43 (1, 17- 10, 4)	3, 82± 1, 09 3, 78 (1, 54- 6, 57)	3, 44± 1, 58 3, 27 (0, 105 - 9, 88)	0, 043

Tablo 22: Solüsyon gruplarına göre sigmoid kolon mukozal doku örneğinden çalışılan OSI, TAS ve TOS değerlerinin dağılımı ve kıyaslandığı tablo.

Dokular arasında TOS değerleri kıyaslandığında çözeltiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ($p = 0 < 0, 05$) olsa da alt grup olarak ikili karşılaştırmalarda çözeltiler arasındaki fark net olarak ortaya konamamıştır ($p > 0, 05$) Fakat doku TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılığa en yakın fark Sennozit A-B Kalsiyum ve Monobazik Sodyum Fosfat ($p=0, 054$) arasında Monobazik Sodyum Fosfat lehine olarak değerlendirilmiştir (Tablo 22).

	Tüm Hastalar n=76		P değeri
	Ort. ±ss/n-%	Medyan (min-maks)	
OSI Arbitrary unit A. U (Δ)	1, 79± 4, 73	1. 52 (-)	
YAŞ	51, 1 ± 15, 4	53 (18-82)	0, 897
ASA	1, 9 ± 0, 74	2 (1-4)	0, 076
BBPS	6, 11±1, 47	6 (3 - 9)	0, 087

Tablo 23: OSI (Δ) değerinin; yaşa, ASA skoruna ve BBPS skoruna göre korelasyonunun değerlendirildiği tablo.

Bir diğer değerlendirme ise, OSI (Δ) ile, yaş, ASA skoru, BBPS skorları arasında bir ilişkiye yönelik değerlendirmedir. Bunun sonuçlarına bakıldığında zaman yaş, ASA skoru ve, BBPS skorunun OSI (Δ) değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 23).

	n=76		p değeri
	<u>Ort. \pm ss</u>	<u>Medyan (min-maks)</u>	
CRP mg/L	9,238 \pm 17,45	3,4 (0,2 - 96)	
IL-6 ng/L (1)	150,1 \pm 165,18	98,9 (34,5 - 1000)	0,630
TAS mmol Askorbik asit Equiv /L (1)	1,065 \pm 0,28	1,045 (0,37-1,65)	0,528
TOS umol H ₂ O ₂ Equiv /L (1)	3,01 \pm 3,06	2,03 (0,03- 14,3)	0,874
OSI Arbitrary unit A. U (1)	2,92 \pm 3,36	1,95 (0,04 - 19,13)	0,844

Tablo 24: CRP değerinin hastalardan alınan ilk kanlardan çalışılan IL-6, TAS, TOS ve OSI neticeleri ile korelasyonunun tablosu.

	n=76		p değeri
	<u>Ort. \pm ss</u>	<u>Medyan (min-maks)</u>	
WBC 10 ³ /uL	7,18 \pm 2,18	6,7 (4-13)	
CRP mg/L	9,238 \pm 17,45	3,4 (0,2 - 96)	0,287
IL-6 ng/L (1)	150,1 \pm 165,18	98,9 (34,5 - 1000)	0,112
TAS mmol Askorbik asit Equiv /L (1)	1,065 \pm 0,28	1,045 (0,37-1,65)	0,474
TOS umol H ₂ O ₂ Equiv /L (1)	3,01 \pm 3,06	2,03 (0,03- 14,3)	0,153
OSI Arbitrary unit A. U (1)	2,92 \pm 3,36	1,95 (0,04 - 19,13)	0,142

Tablo 25: WBC değerinin hastalardan alınan ilk kanlardan çalışılan CRP, IL-6, TAS, TOS ve OSI neticeleri ile korelasyonunun tablosu.

Tablo 24 ve Tablo 25’ te gözlemlendiği WBC (Beyaz Kan Hücre Sayımı) ve CRP (C-Reaktif Protein) değerleri ile IL-6, TAS, TOS ve OSI değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif veya negatif herhangi bir anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 24, 25).

5. TARTIŞMA

Ülkemizde kolonoskopi öncesi bağırsak temizliği için sık kullanılan Polietilen Glikol, Monobazik Sodyum Fosfat ve Sennozit A-B Kalsiyum solüsyonları üzerine dizayn ettiğimiz bu çalışmamızda, bahsedilen solüsyonlarının kolon mukozası ve serumda TAS/TOS değerleri ile serum IL-6 üzerine etkilerinin kıyaslanarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir ki bu çalışmamızın amacı şu şekilde özetlenebilir: Bağırsak temizliği, kolonoskopi işleminden bir gün önce, bu amaçlı üretilmiş solüsyonların tüketilmesi ile gerçekleştirilen rutin bir hazırlık sürecidir. Eski dönemlerde sıkı bir katı diyeti ile birlikte bol sıvı tüketim üzerinden bağırsak temizliği yapılırken günümüzde bağırsak temizliği için geliştirilmiş bağırsak temizliği solüsyonları mevcuttur. Güncel olarak kolonoskopi öncesi hazırlık için en sık kullanılan bağırsak temizleme solüsyonlarından olan Polietilen Glikol (PEGDİN TOZ ®), Monobazik Sodyum Fosfat (FLEET FOSFO-SODA®) ve Sennozit A+B (X-M DIET ®) bu amaçla kullanılan solüsyonlardır. Literatürde bağırsak temizleme solüsyonlarının birbirine farklı noktalardaki üstünlükleri açısından yapılmış çalışmalar mevcuttur (7, 8). Özellikle bağırsak temizliğinde Boston Skorlaması, Ottawa Skorlaması gibi temizlik skorlamaları üzerinden başarı düzeyi (9), işlem sonrasında elektrolitler üzerine etkileri, ilacı tolere etme durumu (kusma, bulantı, kolik ağrı vb.), klinik şikayet oluşturma durumları açısından (10–12) literatürde çalışmalar yer almaktadır. Çünkü kolonda iyi bir temizlik yapılması yanında, kullanılan bağırsak temizliği solüsyonların yan etki profillerinin araştırılmasına yönelik çalışmalar da önem arzeden çalışmalardır. Yan etki profillerine; istenmeyen klinik ve labratuvar yan etkileri dışında sayılabilecek bir husus da oksidatif stres üzerine olan etkileri olduğu düşünülmüştür. Çünkü oksidatif stres indüklenmiş DNA hasarının kronik dönemde prekanseröz etki gösterebilmesi nedeni ile, kalın bağırsak hastalıklarının, başta maligniteler ve iltihabi bağırsak hastalıkları olmak üzere oksidatif stres ile ilişkisinin çalışıldığı makalelerin sayısı son dönemde giderek artmaktadır. Gastrointestinal (GI) sistem, ROS varlığı açısından önemli bir bölgedir. Mukozanın koruyucu bir bariyer görevi mevcut olsa da internal veya eksternal bazı faktörler nedeni ile mukozal oksidatif stres artışı tetiklenebilir. Bu da polimorfonükleer nötrofilleri (PMN'ler) ve makrofajları, daha fazla oksidatif strese katkıda bulunan inflamatuvar sitokinler ve diğer araçları üretmek

üzere aktive ederek inflamasyona neden olabilir. Bhattacharyya ve ark. (20), birçok gastrointestinal sistem patolojisinin; örneğin İBH, ülser, kolon maligniteleri gibi kondisyonların oksidatif stres ile ilişkili olduğunu ifade etmiş (21), Roessner ve ark. (22), İBH daki kronik inflamasyonun, kalıcı oksidatif strese; bunun da displaziye zemin hazırladığını ifade etmiştir.

Birçok oksidatif biyobelirteç vardır, ki bunlar arasında: Malondialdehid (MDA), Lipid hidroksiperoksidaz (LPO), 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), tiyoredoksin (Trx), total oksidatif stres (TOS) ve 8-izoprostan (8IsoP) sayılabilir (23). Oksidatif stres durumunu etkileyen biyobelirteçlerin belirlenmesi, meme kanseri, prostat kanseri vb birçok kanser hastalarında prognoz ve risk değerlendirmesi için yararlı olabileceği düşünülmektedir (24).

Ellidağ ve ark. (182), 79 kişilik bir çalışma dizayn etmiş (40 kolorektal kanserli, 39 sağlıklı gönüllü) olup serum TAS, TOS, OSI değerlerini incelemiştir. Kolorektal kanserli hastaların OSI ve TOS değerleri, sağlıklılara göre anlamlı derecede yüksek, TAS seviyeleri anlamlı derece düşük gözlenmiştir ($p < 0.0001$ ve $p = 0.03$).

Oksidatif stres; antimetabolit, antikanser gibi kemoterapötik ilaçlarda daha çok araştırılan bir husustur. Örneğin Deavall ve ark. (183) tarafından yapılan bir derlemede birçok ilaç değerlendirmeye alınmış olup özellikle Doksorubisin, Azotiyopurin, Sisplatin gibi ilaçların ROS üretimini artırarak ilaca bağlı oksidatif hasarın indüklenmesi ilgili bulgular ortaya konulmuştur. Yan etki profili daha belirgin olan kemoterapötik ilaçlar, immünsüpresan, antiromatizmal ilaçlar vb. ilaçlar üzerinde oksidatif stres hasarı üzerinden çalışmalar yapılmış olsa da bağırsak temizliği solüsyonlarının kullanımının oksidatif stres üzerine etkisine dair çalışmalara çok az rastlanmaktadır. Bu nedenle dizayn edilmiş çalışmamızda her bir solüsyon grubu (Polietilen Glikol 3350 (PEGDİN TOZ®), Monobazik Sodyum Fosfat (FLEET FOSFO-SODA®) ve Sennozit A+B (X-M DIET®) için, solüsyon tüketimi öncesi ve sonrası serum TAS, TOS, OSI ve IL-6 seviyeleri ve doku TAS, TOS, OSI çalışılmıştır, “(Δ)” gösterimi ile de solüsyonların kullanımının serum TAS, TOS, OSI ve IL-6 düzeylerinde oluşturduğu fark hesaplanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde solüsyon grupları arasında TAS (Δ), TOS (Δ), OSI (Δ) ve IL-6 (Δ) değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Aynı

parameterler, solüsyon grubunun kendi içinde de değerlendirmeye alınmış olup parametrelerin seviyelerinde herhangi bir istatistiksel anlamlı artış ortaya koyamamıştır ($p > 0, 05$). Buna ek olarak, sigmoid kolon mukozal dokudan çalışılan doku TOS değerleri kıyaslandığında ise, çözelti grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0, 043$) Fakat alt grup olarak ikili karşılaştırmalarda çözeltiler arasındaki fark net olarak ortaya konamamıştır ($p > 0, 05$). Fakat doku TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılığa en yakın fark Sennozit A-B Kalsiyum ve Monobazik Sodyum Fosfat ($p=0, 054$) arasında saptanmıştır. Örneklem sayısı çoğaltıldığı takdirde, bağırsak temizliği için Monobazik Sodyum Fosfat kullanımının, Sennozit A-B Kalsiyum kullanımına göre kolon mukozasında daha çok oksidatif stres hasarının gösterdiği yorumunu yapabilmek mümkün olabilir. Çalışmamıza en yakın çalışma olarak Coskun ve ark. (184) tarafından yapılmış olup; 30 albino cins sıçandan oluşan çalışmada, sodyum fosfat ve polietilen solüsyonları verilen ratların solüsyon alımından 8 saat sonra kolonik mukozaları histolojik açıdan ve dokudan ölçülen oksidatif stres belirteçleri olarak incelemeye alınmıştır. Malonilaldehid (MDA), Süperoksit dismutaz (SOD), ve Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) seviyeleri çalışılmıştır. Sodyum fosfat ve Polietilen grubundaki sıçanlarda doku MDA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanması yüksek oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca sodyum fosfat tarafından indüklenen doku hasarı ve oksidatif stresin polietilen grubuna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.

İnflamasyon ile oksidatif stres arasındaki ilişkili önemli bir konudur. Birbirine sebep olabileceği gibi birbirinin yanıtını abartılı hale getirebilecek bir ortam hazırlayabilirler. Oksidatif stresin uzaması da karsinojenik mekanizmaları tetikleyebilir. Bu nedenle inflamasyonun biyobelirteci olarak IL-6 kullanılarak eş zamanlı oksidatif stres biyobelirteç seviyeleri arasındaki korelasyonlara yönelik araştırmalar yapılmıştır ve korelasyon lehine birçok sonuçlar bildirilmiştir (27, 28).

Bayazit ve ark. (185) tarafından yapılan bir çalışmada 34 esrar bağımlısı hastada, kontrol sağlıklı gruba göre IL-6 ve OSI değerleri korele şekilde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İl'yasova ve ark. (186) tarafından yapılan çalışmada 60 adet kardiyovasküler açıdan yüksek riskli hasta grubu arasında serum IL-6, CRP ve oksidatif biyobelirteçlerden idrar (F2-isoPs) seviyeleri arasında korelasyon çalışılmıştır. IL-6 ile korele olmasa da CRP

seviyeleri ile pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Soyalp ve ark. (187) tarafından ratlar üzerinde pankreatit modeli tasarlanmış olup serum OSI, TNF-alfa, IL-6 ve prokalsitonin seviyelerinin pankreatit şiddeti ile orantısal olarak arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise serum oksidatif stres parametleri (TOS, OSI) ile serum WBC, CRP, IL-6 değerleri kıyaslanmış olup solüsyonlar arasında ve solüsyonların kendi içerisinde bu parametrelerin korelasyonu olmadığı gözlenmiştir ($p > 0,05$). Fakat örneklem sayısının az olması, veyahut örneklemin herhangi bir kronik hastalık grubu özelinde olmaması nedeni ile bu değerler arasında bir korelasyon bulunamaması, öngörülebilir bir durum olarak kabul edilmiştir.

Lawrance ve ark. (188) yapmış olduğu 634 hastalık randomize klinik olduğu çalışmada Sodyum Fosfat (NaP) solüsyonunun Polietilen Glikol (PEG) solüsyonuna göre alınan rektal biyopsi numunesinde 10 kat daha fazla akut mukozal inflamasyona yol açtığı gözlenmiştir. Bir diğer çalışmada ise Chlumska ve ark. (189) tarafından NaP ve PEG, kolonik mukozal biyopsi materyalleri üzerinden histolojik değerlendirme yapılmış. Fokal aktif kolit halinin NaP grubunda daha çok gözlendiği ve kolonik mukozal hasara yol açma açısından PEG solüsyonuna kıyasla daha dezavantajlı olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise inflamasyon belirteci olarak serum IL-6 değeri kullanılmış olup NaP, PEG ve Sennozit solüsyonları arasında solüsyon alım öncesi-sonrası serum IL-6 düzeyleri çalışılmıştır. Her üç solüsyon grubu için de solüsyon alım öncesi – sonrası ve solüsyonlar arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Fakat çalışmamızın bir dezavantajı, alınan biyopsi materyallerinde doku IL-6 düzeyleri ve histolojik incelemelerin ölçümlenememiş olmasıdır. Ayrıca örneklem sayısının az olması da bu konuda daha geniş çaplı değerlendirmelerin yapılmasına ihtiyaç oluşturmaktadır.

Kılıç ve ark. (190) tarafından 26 psöriyazisli hastaya 8 hafta boyunca metotreksat tedavisi vererek TAS, TOS, OSI değerleri incelenmiştir. Tedavi öncesi-sonrası bu değerler arasında anlamlı değişim gözlenmemiştir. Bu sonuçların, tedavinin kısa olması (8hf) veyahut metotreksatın kümülatif dozda verilmemesi nedeni ile olabileceği ifade edilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kısa süreli kullanım (24 saatlik dilim içerisinde), kümülatif bir etkinlik olmaması nedeni oksidatif stres parametrelerinde belirgin farklılık izlenememesi makul olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın diğer

amaçları kapsamında sayılabilecek bir husus da, kullandığımız farklı solüsyonlar arası kolon temizliği başarısı açısından yapılan değerlendirmedir. Gunay ve ark. (191) tarafından yapılan toplam 600 hastalık bir çalışmada 200'er kişi şekilde bölünen polietilen glikol, sennozit A+B kalsiyum ve monobazik sodyum fosfat solüsyon grupları arasında bağırsak temizliği ve tolerasyon değerlendirilmiştir. BBPS skorları sırasıyla ortalama (5. 84), (5. 88), (4. 8) olarak değerlendirilmiş ve monobazik sodyum fosfat grubunun BBPS skoru daha düşük gözlenmesine ilaveten hastaların, tat, koku ve bulantı nedeni ile daha az tolere ettiği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise sırasıyla BBPS skorları ortalama (6. 1), (6. 17), (6. 04) izlenmiş olup bağırsak temizliği düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0, 05$). Çalışmamızda solüsyonların tat, tolerasyon ve rahatsızlık oluşturabilme durumları açısından incelenmemiş olması bir dezavantaj oluşturmuştur.

Hastalarımızın kolonoskopi yaptırmalarına gerekçe olarak çalışmamızda en karın ağrısı şikayeti ile 10 (13, 2%), sırasıyla anemi tetkiki 9 (11. 8%), kabızlık 8 (10. 5%), subakut veya kronik ishal şikayeti 8 (10. 5%) olarak gözlenmiş olup en sık gözlenen bulgular 41 (53%) hastada internal hemoroidal hastalık (evre I-II-II) olmuştur. Bunu takiben normal kolonoskopi bulguları grubu 24 (31%) iken diğer sıklık rektal polip 3 (4%) ve sigmoid divertiküler hastalık 2 (3%) grubunda gözlenmiştir. Bojuwoye ve ark. (192) tarafından 350 hastalık bir Nijerya çalışmasında kolonoskopik inceleme sebebi olarak en sık hematokezya 150 (38. 9%) iken, sırasıyla malignite şüphesi 98 (25. 5%) ve karın ağrısı 28 (7. 3%) olmuştur. Bu çalışmadaki kolonoskopik bulgular arasında da en sık normal kolonoskopik bulgular 116 (30. 1%) iken, hemoroidal hastalık 127 (32. 9%), kolorektal polip 70 (18. 2%), divertikülozis 46 (11. 9%), rektal tümör 43 (11. 2%) ve kolon tümörü 32 (8. 3%) izlenmiştir. En sık şikayetlerin ve bulguların farklı olması, çalışmamızın dışlama kriterlerindeki hususlardan kaynaklı farklılıklar olduğu düşünülmüştür. Ayrıca örneklem büyüklüğümüzün azlığı da, kolonoskopi yaptırma sebeplerinin ve bulgularının farklı olmasına yönelik yorumlamaları sınırlayan bir durumdur.

Oksidatif stres, hem lokal mukozal hasarın hem de sistemik inflamasyonun önemli bir göstergesi olabilir. Ancak çalışmamızda serum ve doku OSI (TOS /TAS) değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuç, kolonoskopi öncesi bağırsak hazırlığında

kullanılan solüsyonların, uygun şekilde ve klinik protokollere uygun süre ve dozda kullanıldığında, sistemik oksidatif stres oluşturmadığına yönelik bir işaret sayılabilir. Nitekim benzer şekilde, çalışmamızda IL-6 düzeylerinde de anlamlı bir fark gözlenmemiştir. IL-6, akut faz yanıtını tetikleyen temel sitokinlerden biri olup, mukozal hasarın sistemik inflamasyona yol açması durumunda düzeyinin yükselmesi beklenir. Bu artışın gözlenmemesi, solüsyonların genel olarak sistemik inflamatuvar yanıtı neden olmadığını da düşündürmektedir.

Çalışmamızda ayrıca CRP ve WBC gibi klasik inflamasyon parametreleri ile oksidatif stres ve IL-6 arasında da korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu, inflamatuvar sürecin lokal sınırlı kaldığını ve sistemik yayılım göstermediğini daha da desteklemektedir. Çalışmamız hem doku, hem de serum üzerinde bir değerlendirme imkanı sunması çalışmanın güçlü yönlerinden sayılabilir fakat; farklı yaş gruplarında, eşlik eden hastalıkları (örneğin diyabet, böbrek hastalığı) olan bireylerde solüsyonların etkilerinin karşılaştırılması, sadece akut dönem verileri göstermesi, histolojik düzeyde inceleme yapılamamış olması ve örneklem sayısının az olması çalışmanın zayıf yönlerinden sayılabilir. Bağırsak temizliği solüsyonlarının işlem öncesinde kısa bir süre kullanımı dışında genel olarak kronik bir ilaç maruziyeti oluşturmaması, toksik dozda alım olmaması, kümülatif bir etki oluşturmaması gibi nedenlerle oksidatif stres açısından birbirlerine üstünlükleri olmadığı ifade edilebileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ

Elde edilen veriler doğrultusunda, kullanılan üç bağırsak hazırlık solüsyonunun serumdan ölçülen sistemik oksidatif stres düzeyleri veya pro-inflamatuar yanıt üzerine belirgin bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Doku TOS düzeyleri kıyaslandığında, solüsyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olsa da alt grup analizlerindeki fark, istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşamamıştır. Doku TOS düzeyleri arasındaki anlamlılığa en yakın fark NaP ve Sennozit A-B Kalsiyum arasında NaP lehine doku oksidasyonunun daha fazla olması lehine değerlendirilmiştir. Ayrıca, solüsyonlar arası BBPS skorları arasında fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak, kısa süreli kullanımda solüsyonların benzer güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, bağırsak temizliğinde kullanılan solüsyonların biyokimyasal etkilerinin dikkate alınması önem arz etmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, Dominitz JA, Kaltenbach T, Martel M, et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: Recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer. Vol. 109, *American Journal of Gastroenterology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 1528–45.
2. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Vol. 45, *Endoscopy*. 2013. p. 142–50.
3. Leszczynski AM, MacArthur KL, Nelson KP, Schueler SA, Quatromoni PA, Jacobson BC. The association among diet, dietary fiber, and bowel preparation at colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2018 Oct;88(4):685–94.
4. Sulz MC, Kröger A, Prakash M, Manser CN, Heinrich H, Misselwitz B. Meta-Analysis of the Effect of Bowel Preparation on Adenoma Detection: Early Adenomas Affected Stronger than Advanced Adenomas. *PLoS One*. 2016;11(6):e0154149.
5. Occhipinti V, Soriani P, Vavassori S, Annunziata ML, Bagolini F, Cavallaro F, et al. Risk factors for inadequate bowel preparation in patients using high- and low-volume cleansing products. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Feb 8;35(2):159–66.
6. Amitay EL, Niedermaier T, Gies A, Hoffmeister M, Brenner H. Risk Factors of Inadequate Bowel Preparation for Screening Colonoscopy. *J Clin Med*. 2021 Jun 21;10(12):2740.
7. Oliveira L, Wexner SD, Daniel N, DeMarta D, Weiss EG, Noguerras JJ, et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 1997 May;40(5):585–91.
8. Martínek J, Hess J, Delarive J, Jornod P, Blum A, Pantoflickova D, et al. Cisapride does not improve precolonoscopy bowel preparation with either sodium

- phosphate or polyethylene glycol electrolyte lavage. *Gastrointest Endosc.* 2001 Aug;54(2):180–5.
9. Calderwood AH, Schroy PC, Lieberman DA, Logan JR, Zurfluh M, Jacobson BC. Boston Bowel Preparation Scale scores provide a standardized definition of adequate for describing bowel cleanliness. *Gastrointest Endosc.* 2014 Aug;80(2):269–76.
 10. Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, Prentice RS, Da Costa LR, Beck IT. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 1990 Apr;85(4):422–7.
 11. Cohen SM, Wexner SD, Binderow SR, Nogueras JJ, Daniel N, Ehrenpreis ED, et al. Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparing precolonoscopy bowel cleansing methods. *Dis Colon Rectum.* 1994 Jul;37(7):689–96.
 12. Frommer D. Cleansing ability and tolerance of three bowel preparations for colonoscopy. *Dis Colon Rectum.* 1997 Jan;40(1):100–4.
 13. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993;49(3):481–93.
 14. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007 Jan;39(1):44–84.
 15. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008 Jun;4(2):89–96.
 16. Klaunig JE. Oxidative Stress and Cancer. *Curr Pharm Des.* 2019 Mar 15;24(40):4771–8.
 17. Nathan C, Cunningham-Bussel A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol.* 2013 May 25;13(5):349–61.
 18. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine.* Oxford University Press; 2015.

19. Zuo L, Sybert DC, Clark AD, Xu Z, Garrison DE, He F. Redox Mechanism of Reactive Oxygen Species in Gastrointestinal Tract Diseases. In: *Gastrointestinal Tissue*. Elsevier; 2017. p. 21–7.
20. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):329–54.
21. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):329–54.
22. Roessner A, Kuester D, Malfertheiner P, Schneider-Stock R. Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathol Res Pract*. 2008 Jul;204(7):511–24.
23. Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, Uzunboy S, Çapanoğlu E, Apak R. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *J Pharm Biomed Anal*. 2022 Feb;209:114477.
24. Ahmadzadeh A, Khodayar MJ, Salehcheh M, Nazari Khorasgani Z, Matin M. Evaluation of the Total Oxidant Status to the Antioxidant Capacity Ratio as a Valuable Biomarker in Breast Cancer Patients. *Rep Biochem Mol Biol*. 2023 Jul;12(2):277–83.
25. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. *Physiology, Acute Phase Reactants*. 2025.
26. Mitsuyama K, Sasaki E, Toyonaga A, Ikeda H, Tsuruta O, Irie A, et al. Colonic Mucosal Interleukin-6 in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 1991;50(2):104–11.
27. Liu J, Li H, Guo Z, Xiao X, Viscardi A, Xiang R, et al. The changes and correlation of IL-6 and oxidative stress levels in RAW264. 7 macrophage cells induced by PAHs in PM2. 5. *Environ Geochem Health*. 2024 Feb 28;46(2):61.
28. Zorlu M, Şekerci A, Tunç M, Güler EM, Gülen B, Karatoprak C, et al. Evaluation of the relationship between vitamin D level and adropin, IL-1 β , IL-6, and oxidative status in women. *Turk J Med Sci*. 2022 Aug;52(4):1197–206.

29. Susan Standring. Large Intestine. In: Gray's Anatomy [Internet]. 42nd ed. 2021. p. 1185–204. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20170037291>
30. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, Lobo S. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Large Intestine. 2024.
31. Bazira PJ. Anatomy of the caecum, appendix, and colon. *Surgery (Oxford)*. 2023 Jan;41(1):1–6.
32. Azzouz LL, Sharma S. Physiology, Large Intestine. 2024.
33. Szmulowicz U. Anatomy and Physiology of the Pelvic Digestive Organs. In: *Posterior Pelvic Floor Abnormalities*. Elsevier; 2011. p. 1–40.
34. Hobson KG, Roberts PL. Etiology and Pathophysiology of Diverticular Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2004 Aug;17(3):147–53.
35. Gore RM. Colonic contour changes in chronic ulcerative colitis: reappraisal of some old concepts. *American Journal of Roentgenology*. 1992 Jan;158(1):59–61.
36. Stollman N, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *The Lancet*. 2004 Feb;363(9409):631–9.
37. Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract – revisited. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Jun 2;49(6):681–9.
38. Searle AR, Ismail KA, Macgregor D, Hutson JM. Changes in the length and diameter of the normal appendix throughout childhood. *J Pediatr Surg*. 2013 Jul;48(7):1535–9.
39. Sisik A, Kudas I, Basak F, Hasbahceci M. Is the increased incidence of pathologically proven acute appendicitis more likely seen in elderly patients? A retrospective cohort study. *The Aging Male*. 2021 Jan 1;24(1):1–7.
40. Lotfollahzadeh S, Lopez RA, Deppen JG. Appendicitis. 2024.
41. Chiva LM, Magrina J. Abdominal and Pelvic Anatomy. In: *Principles of Gynecologic Oncology Surgery*. Elsevier; 2018. p. 3–49.
42. Yeung TM, Stocchi L, Mortensen NJ. Anatomy and Embryology of the Colon. In: *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. Elsevier; 2013. p. 1680–702.

43. Kelley MP, Efron J, Fang SH, Safar B, Gearhart S. Operative Anatomy of the Colon, Rectum, and Anus. In: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set. Elsevier; 2019. p. 1662–75.
44. Phillips M, Patel A, Meredith P, Will O, Brassett C. Segmental colonic length and mobility. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015 Sep;97(6):439–44.
45. Chebil O, Arnoux PJ, Behr M. Mechanical characterization of human gastrocolic ligament until failure. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2015 Jul 4;13(2):e106-15.
46. Yeung TM, Stocchi L, Mortensen NJ. Anatomy and Embryology of the Colon. In: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. Elsevier; 2013. p. 1680–702.
47. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Surgery (Oxford)* [Internet]. 2014;32(4):155–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931914000210>
48. Harkins JM, Sajjad H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Sigmoid Colon. 2024.
49. Standring, S. (2016) *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* Gray's Anatomy Series 41st edn. : Elsevier Limited.
50. Koeppen, B. M. and Stanton, B. A. (2009) *Berne & Levy Physiology, Updated Edition E-Book.* Elsevier Health Sciences.
51. Földi, M. , Földi, E. , Strößenreuther, R. and Kubik, S. (2012) *Földi's Textbook of Lymphology: for Physicians and Lymphedema Therapists.* Elsevier Health Sciences.
52. Terzi MC. (2012). Total Mezorektal Eksizyon. Terzi MC (Ed.). *Temel ve Klinik Cerrahi – Cerrahi Teknik (Bölüm 19. 2. 2).* Türk Cerrahi Derneği. Elektronik Kitap: <http://www.tcdcerrahi.org/fulltext.php?id=648>. Eri im:20. 10. 2013. .
53. Townsend CM, Daniel Beauchamp R, Mark Evers B, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice.*
54. Bazira PJ. Anatomy of the rectum and anal canal. *Surgery (Oxford).* 2023 Jan;41(1):7–14.
55. Najarian MM, Belzer EG, Cogbill TH, Mathiason MA. Determination of the Peritoneal Reflection Using Intraoperative Proctoscopy. *Dis Colon Rectum.* 2004 Dec;47(12):2080–5.

56. Gordon P, Nivatvongs S. Fascial relationships of the rectum. In: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus . 2nd ed. 1999. p. 10.
57. Josef E. Fischer. Cross-section of mesorectum and surrounding structures . In: E. Christopher Ellison GRUJr, SGJCGVSK; assistant editors, PKHSNHGMTiao, editor. Fischer's mastery of surgery. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
58. Lee JM, Kim NK. Essential Anatomy of the Anorectum for Colorectal Surgeons Focused on the Gross Anatomy and Histologic Findings. *Ann Coloproctol*. 2018 Apr;34(2):59–71.
59. Nivatvongs S, Stern HS, Fryd DS. The length of the anal canal. *Dis Colon Rectum*. 1981 Nov;24(8):600–1.
60. Lee JM, Kim NK. Essential Anatomy of the Anorectum for Colorectal Surgeons Focused on the Gross Anatomy and Histologic Findings. *Ann Coloproctol*. 2018 Apr;34(2):59–71.
61. de Parades V, Zeitoun JD, Atienza P. Cryptoglandular anal fistula. *J Visc Surg*. 2010 Aug;147(4):e203-15.
62. Mahadevan V. Anatomy of the rectum and anal canal. *Surgery (Oxford)* [Internet]. 2017;35(3):121–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931916302204>
63. Gowda SN, Bordoni B. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Levator Ani Muscle. 2024.
64. Bell D, Wong A. Anal sphincter. In: Radiopaedia. org. Radiopaedia. org; 2015.
65. kolono
66. Santhanam A. The Meandering Mesenteric Artery. *Dis Colon Rectum*. 2006 Feb;49(2):285–6.
67. Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management of mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol*. 2006 May 28;12(20):3243–7.
68. Kim HJ, Kim CH, Lim SW, Huh JW, Kim YJ, Kim HR. An extended medial to lateral approach to mobilize the splenic flexure during laparoscopic low anterior resection. *Colorectal Disease*. 2013 Feb 25;15(2).

69. Benseler V, Hornung M, Iesalnieks I, von Breitenbuch P, Glockzin G, Schlitt HJ, et al. Different approaches for complete mobilization of the splenic flexure during laparoscopic rectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Nov 25;27(11):1521–9.
70. Augestad KM, Keller DS, Bakaki PM, Rose J, Koroukian SM, Øresland T, et al. The impact of rectal cancer tumor height on recurrence rates and metastatic location: A competing risk analysis of a national database. *Cancer Epidemiol.* 2018 Apr;53:56–64.
71. Ahmadi O, McCall JL, Stringer MD. Does senescence affect lymph node number and morphology? A systematic review. *ANZ J Surg.* 2013 Sep;83(9):612–8.
72. Ahmadi O, McCall JL, Stringer MD. Mesocolic Lymph Node Number, Size, and Density. *Dis Colon Rectum.* 2015 Aug;58(8):726–35.
73. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph Node Evaluation and Survival After Curative Resection of Colon Cancer: Systematic Review. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2007 Mar 21;99(6):433–41.
74. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic Treatment of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2008 May;134(5):1296-1310. e1.
75. Kararli TT. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. *Biopharm Drug Dispos.* 1995 Jul 11;16(5):351–80.
76. Utano K, Nagata K, Honda T, Kato T, Lefor AK, Togashi K. Bowel habits and gender correlate with colon length measured by CT colonography. *Jpn J Radiol.* 2022 Mar 11;40(3):298–307.
77. Hollander D, Muralidhara KS, Rim E. Colonic absorption of bacterially synthesized vitamin K2 in the rat. *Am J Physiol.* 1976 Feb;230(2):251–5.
78. Yang Y, Ke Y, Liu X, Zhang Z, Zhang R, Tian F, et al. Navigating the B vitamins: Dietary diversity, microbial synthesis, and human health. *Cell Host Microbe.* 2024 Jan;32(1):12–8.

79. Do C, Evans GJ, DeAguero J, Escobar GP, Lin HC, Wagner B. Dysnatremia in Gastrointestinal Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2022 May 13;9.
80. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. 8th ed. SAUNDERS ELSEVIER ; 2012. 282 p.
81. Hall JE, Hall ME. General Principles of Gastrointestinal Function—Motility, Nervous Control, and Blood Circulation . In: Guyton and Hall, *Textbook of Medical Physiology* . 14th ed. Elsevier ; 2021.
82. Levine DS, Haggitt RC. Normal Histology of the Colon. *Am J Surg Pathol*. 1989 Nov;13(11):966–84.
83. Wallaey C, Garcia-Gonzalez N, Libert C. Paneth cells as the cornerstones of intestinal and organismal health: a primer. *EMBO Mol Med*. 2023 Feb 8;15(2).
84. Ramai D, Zakhia K, Etienne D, Reddy M. Philipp Bozzini (1773–1809): The earliest description of endoscopy. *J Med Biogr*. 2018 May 6;26(2):137–41.
85. Engel RME. Philipp Bozzini—The Father of Endoscopy. *J Endourol*. 2003 Dec;17(10):859–62.
86. Gangwani MK, Aziz A, Dahiya DS, Nawras M, Aziz M, Inamdar S. History of colonoscopy and technological advances: a narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:18.
87. Niwa H. The History of Digestive Endoscopy. In: *New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy*. Tokyo: Springer Japan; p. 3–28.
88. Kaunitz JD. The Fruits of Fiber: The Invention of the Flexible Fiberoptic Gastroscope. *Dig Dis Sci*. 2014 Nov 6;59(11):2616–8.
89. Natalin RA, Landman J. Where next for the endoscope? *Nat Rev Urol*. 2009 Nov;6(11):622–8.
90. Gregg JA, Garabedian M. Colonoscopy. *Surgical Clinics of North America*. 1971 Jun;51(3):661–5.
91. Lee A, Tutticci N. Enhancing polyp detection: technological advances in colonoscopy imaging. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;6:61–61.
92. Wolff WI. Colonofiberoscopy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1971 Sep 13;217(11):1509.

93. Sivak M V. , Fleischer DE. Colonoscopy with a VideoEndoscope™: preliminary experience. *Gastrointest Endosc.* 1984 Feb;30(1):1–5.
94. Karahan O, Cingi A. *Gastrointestinal Sistem Endoksopisi* . Ankara : BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. ; 2016.
95. TOKMAK S, TORUN S. ERCP'nin tarihçesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2021 May 14;20(1):1–2.
96. Brown GJE, Saunders BP. Advances in colonic imaging: technical improvements in colonoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Aug;17(8):785–92.
97. Kohli DR, Baillie J. How Endoscopes Work. In: *Clinical Gastrointestinal Endoscopy.* Elsevier; 2019. p. 24-31. e2.
98. Schmidt TD. Colonoscopy. In: *Encyclopedia of Gastroenterology.* Elsevier; 2004. p. 449–56.
99. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015 Jan;81(1):31–53.
100. Ness RM, Llor X, Abbass MA, Bishu S, Chen CT, Cooper G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1. 2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024 Sep;22(7):438–46.
101. Stauffer CM, Pfeifer C. *Colonoscopy.* 2025.
102. Reumkens A, Rondagh EJA, Bakker MC, Winkens B, Masclee AAM, Sanduleanu S. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *American Journal of Gastroenterology.* 2016 Aug;111(8):1092–101.
103. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E, et al. Bleeding and Perforation After Outpatient Colonoscopy and Their Risk Factors in Usual Clinical Practice. *Gastroenterology.* 2008 Dec;135(6):1899-1906. e1.
104. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2013;45(2):142–50.
105. Hassan S, Ahmed Z, Kennedy KF, Chhabra R. Sa1080
GASTROENTEROLOGISTS VERSUS SURGEONS VERSUS THEIR

- TRAINEES: A COMPARISON OF THE QUALITY OF SCREENING COLONOSCOPY AND COMPLICATIONS RATES. *Gastrointest Endosc.* 2019 Jun;89(6):AB168.
106. Ness RM, Llor X, Abbass MA, Bishu S, Chen CT, Cooper G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1. 2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2024 Sep;22(7):438–46.
 107. Zhang Y, Wang L, Wu W, Zhang S, Zhang M, She W, et al. Predictors of inadequate bowel preparation in older patients undergoing colonoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2024 Jan;149:104631.
 108. KastenberG D, Bertiger G, Brogadir S. Bowel preparation quality scales for colonoscopy. *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 14;24(26):2833–43.
 109. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc.* 2009 Mar;69(3):620–5.
 110. Massinha P, Almeida N, Cunha I, Tomé L. Clinical Practice Impact of the Boston Bowel Preparation Scale in a European Country. *GE Port J Gastroenterol.* 2018;25(5):230–5.
 111. Bashir A, Sizar O. *Laxatives.* 2025.
 112. Aronson JK, editor. *Laxatives.* In: *Meyler’s Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition)* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2016. p. 488–94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444537171009604>
 113. Gordon M, MacDonald JK, Parker CE, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016 Aug 17;2018(8).
 114. Bharucha AE, Wald A. Chronic Constipation. *Mayo Clin Proc.* 2019 Nov;94(11):2340–57.
 115. Dufour P, Gendre P. Ultrastructure of mouse intestinal mucosa and changes observed after long term anthraquinone administration. *Gut.* 1984 Dec 1;25(12):1358–63.

116. Kiernan JA, Heinicke EA. Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neuroscience*. 1989 Jan;30(3):837–42.
117. Hookey LC, Depew WT, Vanner S. The safety profile of oral sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy in adults. *Gastrointest Endosc*. 2002 Dec;56(6):895–902.
118. Mukherjee S, Patel P, John S. Lactulose. 2025.
119. Wijdicks EFM. Hepatic Encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2016 Oct 27;375(17):1660–70.
120. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Jul 7;
121. Charles R. Craig, Robert E. Stitzel. GENERAL PRINCIPLES OF PHARMACOLOGY. In: Lisa M. Gangarosa, Donald G. Seibert, editors. *Modern Pharmacology With Clinical Applications*. 6th ed. 1982. p. 470.
122. American Medical Association. *AMA Drug Evaluations* . 6th ed. Chicago: W. B. Saunders; 1986.
123. Ichijima R, Suzuki S, Esaki M, Sugita T, Ogura K, Kusano C, et al. Efficacy of macrogol 4000 plus electrolytes in bowel preparation for colonoscopy in patients with chronic constipation. *BMC Gastroenterol*. 2021 Dec 19;21(1):387.
124. Fordtran JS, Hofmann AF. Seventy Years of Polyethylene Glycols in Gastroenterology: The Journey of PEG 4000 and 3350 From Nonabsorbable Marker to Colonoscopy Preparation to Osmotic Laxative. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):675–80.
125. Hammer HF, Hammer J, Gasche C. [Polyethylene glycol (Macrogol)--an overview of its use in diagnosis and therapy of gastrointestinal diseases]. *Wien Klin Wochenschr*. 2000 Jan 28;112(2):53–60.
126. Arora M, Okolo PI. Use of Powder PEG-3350 as a Sole Bowel Preparation: Clinical Case Series of 245 Patients. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2008 Jul;4(7):489–92.

127. Tüzün Y, Beyaz C, Yakut M, Yılmaz Ş, Bayan K, Dursun M, et al. Konstipasyonlu bireylerin kolonoskopi hazırlığında polietilen glikol ile sodyum fosfatın etkinlik ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması. *Endoskopi Gastrointestinal* [Internet]. 2009;17(1):23–7. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/endoskopi/issue/5534/74936>
128. Hsu CW, Imperiale TF. Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc.* 1998 Sep;48(3):276–82.
129. Ness RM, Manam R, Hoen H, Chalasani N. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jun;96(6):1797–802.
130. Balaban DH. Guidelines for the Safe and Effective Use of Sodium Phosphate Solution for Bowel Cleansing Prior to Colonoscopy. *Gastroenterology Nursing.* 2008 Sep;31(5):327–34.
131. Leng-Peschlow E. Effect of Sennosides and Related Compounds on Intestinal Transit in the Rat. *Pharmacology.* 1988;36(1):40–8.
132. Wexner SD, Force T, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a Task Force From The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc.* 2006 Jun;63(7):894–909.
133. Akın FE, Yürekli ÖT, Tahtacı M, Ersoy O. Sennoside A+B Is as Effective as Polyethylene Glycol in Preparation for Small Intestine Capsule Endoscopy. *Turk J Gastroenterol.* 2024 May;35(5):360–5.
134. Manukyan MN, Tolan K, Severge U, Attaallah W, Kebudi A, Cingi A. Prospective Randomized Comparison of Oral Sodium Phosphate and Sennoside A+B Calcium Lavage for Colonoscopy Preparation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011 Apr;21(2):90–3.
135. Kon R, Ikarashi N, Nagoya C, Takayama T, Kusunoki Y, Ishii M, et al. Rheinanthrone, a metabolite of sennoside A, triggers macrophage activation to

- decrease aquaporin-3 expression in the colon, causing the laxative effect of rhubarb extract. *J Ethnopharmacol*. 2014 Feb;152(1):190–200.
136. Anderson J, Furnival RA, Zhang L, Lunos SA, Sadiq Z, Strutt JR, et al. A Comparison of the Efficacy of Enema Solutions in Pediatric Emergency Department Patients. *J Emerg Med*. 2019 Oct;57(4):461–8.
137. Isaacs LL. Coffee Enemas: A Narrative Review. *Altern Ther Health Med*. 2021 May;27(3):46–9.
138. Peate I. How to administer an enema. *Nursing Standard*. 2015 Dec 2;30(14):34–6.
139. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi. LAVMAN UYGULAMA TALİMATI. In 2016 [cited 2025 Jun 16]. p. 2. Available from: https://hastane.ksu.edu.tr/depo/belgeler/HB.TL.24%20LAVMAN%20UYGULAMA%20TAL%C4%B0MATI_1711101041262681.pdf
140. Sédaba B, Azanza JR, Campanero MA, Garcia-Quetglas E, Muñoz MJ, Marco S. Effects of a 250-mL enema containing sodium phosphate on electrolyte concentrations in healthy volunteers: An open-label, randomized, controlled, two-period, crossover clinical trial. *Current Therapeutic Research*. 2006 Sep;67(5):334–49.
141. Wallaker K, Fortuna E, Bradin S, Macy M, Hassan M, Stanley R. Milk and Molasses Enemas: Clearing Things Up. *J Emerg Nurs*. 2014 Nov;40(6):546–51.
142. Miller MK, Dowd MD, Friesen CA, Walsh-Kelly CM. A Randomized Trial of Enema Versus Polyethylene Glycol 3350 for Fecal Disimpaction in Children Presenting to an Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2012 Feb;28(2):115–9.
143. Schmelzer M, Schiller LR, Meyer R, Rugari SM, Case P. Safety and effectiveness of large-volume enema solutions. *Applied Nursing Research*. 2004 Nov;17(4):265–74.
144. Meisel JL, Bergman D, Graney D, Saunders DR, Rubin CE. Human rectal mucosa: proctoscopic and morphological changes caused by laxatives. *Gastroenterology*. 1977 Jun;72(6):1274–9.

145. Knobel B, Petchenko P. Hyperphosphatemic Hypocalcemic Coma Caused by Hypertonic Sodium Phosphate (Fleet) Enema Intoxication. *J Clin Gastroenterol*. 1996 Oct;23(3):217–9.
146. Stanford Health Care. Bowel Preparation for Colorectal Surgery [Internet]. [cited 2025 Jun 16]. Available from: <https://stanfordhealthcare.org/medical-treatments/c/colorectal-cancer-surgery/what-to-expect/colorectal-surgery-bowel-prep.html>
147. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015 Apr;4:180–3.
148. Gutteridge JMC. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact*. 1994 Jun;91(2–3):133–40.
149. Poyton RO, Ball KA, Castello PR. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2009 Sep;20(7):332–40.
150. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010 Dec;49(11):1603–16.
151. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003 Apr;3(4):276–85.
152. Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc*. 1998;75(2):199–212.
153. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015 Oct 25;6(3).
154. Young IS. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001 Mar 1;54(3):176–86.
155. Prior RL. Oxygen radical absorbance capacity (ORAC): New horizons in relating dietary antioxidants/bioactives and health benefits. *J Funct Foods*. 2015 Oct;18:797–810.

156. Cao H, Xiong SF, Dong LL, Dai ZT. Study on the Mechanism of Lipid Peroxidation Induced by Carbonate Radicals. *Molecules*. 2024 Mar 2;29(5).
157. Tatsuzawa H, Maruyama T, Hori K, Sano Y, Nakano M. Singlet Oxygen ($^1\Delta_gO_2$) as the Principal Oxidant in Myeloperoxidase-Mediated Bacterial Killing in Neutrophil Phagosome. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Sep;262(3):647–50.
158. Faure H, Mousseau M, Cadet J, Guimier C, Tripier M, Hida H, et al. Urine 8-Oxo-7, 8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine vs. 5-(Hydroxymethyl) Uracil as DNA Oxidation Marker in Adriamycin-Treated Patients. *Free Radic Res*. 1998 Jan 7;28(4):377–82.
159. Wilhelm J, Frydrychová M, Vizek M. Hydrogen peroxide in the breath of rats: the effects of hypoxia and paraquat. *Physiol Res*. 1999;48(6):445–9.
160. Kapiotis S, Sengoelge G, Hermann M, Held I, Seelos C, Gmeiner BMK. Paracetamol Catalyzes Myeloperoxidase-Initiated Lipid Oxidation in LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov;17(11):2855–60.
161. Weijl NI, Cleton FJ, Osanto S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. *Cancer Treat Rev*. 1997 Jul;23(4):209–40.
162. Guyton KZ, Kensler TW. Oxidative mechanisms in carcinogenesis. *Br Med Bull*. 1993;49(3):523–44.
163. Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, Koshikawa N, Yamaguchi A, Imanishi H, et al. ROS-Generating Mitochondrial DNA Mutations Can Regulate Tumor Cell Metastasis. *Science (1979)*. 2008 May 2;320(5876):661–4.
164. Forcados GE, James DB, Sallau AB, Muhammad A, Mabeta P. Oxidative Stress and Carcinogenesis: Potential of Phytochemicals in Breast Cancer Therapy. *Nutr Cancer*. 2017 Apr 3;69(3):365–74.
165. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*. 2000 Mar;21(3):361–70.
166. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochemical Journal*. 1996 Jan 1;313(1):17–29.

167. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem.* 1993 Jul 3;215(2):213–9.
168. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180–3.
169. Young IS. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001 Mar 1;54(3):176–86.
170. Halliwell B. How to characterize an antioxidant: an update. *Biochemical Society Symposia.* 1995 Nov 1;61:73–101.
171. Stone WL, Pham T, Mohiuddin SS. *Biochemistry, Antioxidants.* 2025.
172. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni S. What an andrologist/urologist should know about free radicals and why. *Urology.* 2006 Jan;67(1):2–8.
173. Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). ANTIOKSİDANLAR. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1(1), 65–65.*
<https://doi.org/10.24880/maevfd.260790>
174. Sies H. Oxidative stress. In: Fink. George, editor. *Encyclopedia of Stress.* 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 45–8.
175. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2007 Nov 1;35(5):1147–50.
176. Savaş HB. Oksidatif Stres Ve Antioksidan Durum. In: Savaş HB, editor. *Klinik Biyokimyada Kanıta Dayalı Yaklaşım.* 2019. p. 19–36.
177. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005 Dec;38(12):1103–11.
178. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004 Apr;37(4):277–85.
179. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011 Jan;3(1):118–27.
180. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B.* 2005 Nov 1;6(11):1045–56.

181. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Oct 1;6(10):a016295–a016295.
182. Ellidag HY, Bulbuller N, Eren E, Abusoglu S, Akgol E, Cetiner M, et al. Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? *Gut Liver.* 2013 Nov;7(6):675–80.
183. Deavall DG, Martin EA, Horner JM, Roberts R. Drug-induced oxidative stress and toxicity. *J Toxicol.* 2012;2012:645460.
184. Coskun A, Uzunkoy A, Duzgun SA, Bozer M, Ozardali I, Vural H. Experimental sodium phosphate and polyethylene glycol induce colonic tissue damage and oxidative stress. *Journal of British Surgery.* 2001 Jan 1;88(1):85–9.
185. Bayazit H, Selek S, Karababa IF, Cicek E, Aksoy N. Evaluation of Oxidant/Antioxidant Status and Cytokine Levels in Patients with Cannabis Use Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* 2017 Aug 31;15(3):237–42.
186. Il'yasova D, Ivanova A, Morrow JD, Cesari M, Pahor M. Correlation between two markers of inflammation, serum C-reactive protein and interleukin 6, and indices of oxidative stress in patients with high risk of cardiovascular disease. *Biomarkers.* 2008 Jan 8;13(1):41–51.
187. Soyalp M, Yalcin M, Oter V, Ozgonul A. Investigation of procalcitonin, IL-6, oxidative stress index (OSI) plasma and tissue levels in experimental mild and severe pancreatitis in rats. *Bratislava Medical Journal.* 2017;118(03):137–41.
188. Lawrance I, Willert R, Murray K. Bowel cleansing for colonoscopy: prospective randomized assessment of efficacy and of induced mucosal abnormality with three preparation agents. *Endoscopy.* 2011 May 4;43(05):412–8.
189. Chlumská A, Krekulová L, Mukeninabl P, Zámečník M. Mucosal changes after a polyethylene glycol bowel preparation for colonoscopy are less than those after sodium phosphate. *Cesk Patol.* 2011 Jul;47(3):130–1.
190. Kılıc S, Emre S, Metin A, Isikoglu S, Erel O. Effect of the systemic use of methotrexate on the oxidative stress and paraoxonase enzyme in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2013 Aug 10;305(6):495–500.

191. Gunay E, Abuoğlu H. Comparison of the Efficacy of Polyethylene Glycol, Sennoside and Sodium Phosphate in Bowel Preparation Before Colonoscopy. *Turkish Journal of Colorectal Disease*. 2018 Dec 31;28(4):177–81.
192. Bojuwoye MO, Bamidele OF, Okonkwo K, Adeyeye A, Aliyu AM, Oyeleke GK, et al. The Indications and Findings at Colonoscopy in a Tertiary Hospital in North-Central Nigeria: A Seven-Year Review. *West Afr J Med*. 2021 Sep 30;38(9):885–91.

