

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KOLON ANASTOMOZU MODELİNDE, OLUŞTURULAN İSKEMİ
REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE SİMVASTATİNİN ETKİLERİ**

(Deneyisel Çalışma)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut AKARSU

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof.Dr.Oral SAYGUN

KIRIKKALE 2013

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi: 25/04 / 2013

Prof. Dr. Çağatay Erden Daphan

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi A.D. Başkanı

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Oral Saygun

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi A.D. Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Kuzey Aydınuraz

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi A.D. Öğretim Üyesi

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi eğitimim süresi boyunca emeğini, bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen, bundan sonraki hayatımda onu saygıyla anacağım bölüm başkanımız, değerli hocam sayın Prof. Dr. Çağatay E. Daphan'a,

Eğitim süresi boyunca aktardığı bilgi ve deneyimlerini asla unutmayacağım, yaşam felsefesine hayran olduğum, yeri geldiğinde bize baba şefkatiyle yaklaşan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Oral Saygun'a,

Hernekadar nöbetlerimiz çok yoğun geçse de disiplini, dik duruşuyla, gösterdiği sabırla tecrübelerini bizden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Kuzey Aydınuraz'a,

İlk üç yıllık eğitim sürem boyunca bilgi ve birikimlerine gıpta ettiğim, hastane dışında da özel şeyler paylaşabildiğim çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Fatih Ağalar'a,

Gece gündüz demeyip birlikte zaman geçirdiğimiz, kanaryadan sonra beni akvaryum işine sokan değerli hocam aynı zamanda ağabeyim sayın Yrd. Doç. Dr. Sedat Döm'e,

Eğitim sürecimin son aylarında tanıştığım ve bu süre içerisinde birçok başarılı operasyona dahil olduğumuz ablamız, sayın Uzm. Dr. Aybala Ağaç Ay'a,

Tezimin yapılmasında katkıları olan ve eğitim süresince bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan Prof. Dr. Canan Ağalar'a,

Tez çalışmam sırasında büyük katkı ve yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. Öğretim Üyesi Prof Dr. Üçler Kısa'ya ve Fizyoloji A.D. Başkanı Sayın Yard. Doç. Dr. Faruk Metin Çomu'ya,

Araştırmamda yardımcı olan Dr. Oktay Aydın, Dr. Mustafa Emirdoğan, Dr. İ. Tayfun Şahiner, Dr. Emine Ecemiş ve Dr . Fatma Benli Tanrıkulu'ya,

Stajyer Doktorlar: Canberk İnan, Osman Nuri Koyun, Banu Derim, Furkan Soy ve Hemşire Beyhan Küçükalpelli'ye,

Asistanlık sürem boyunca iyi kötü pek çok anıyı paylaştığım ve birlikte çalışmaktan büyük haz duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşire ve personeline,

Çalıştığım süre boyunca birçok şeyi paylaştığımız, değerli arkadaşlarım Dr. Hüseyin Özden ve Dr.Vural Sözen'e,

Kırıkkale'ye gelmeden tanıştığım, her mutlu ve üzüntülü günümde emeğini benden esirgemeyen değerli arkadaşım, tüm Türkiye'nin tanıdığı, kanarya ustası Yunus Akça'ya,

Değerli eşim ve ailesine,

Yıllardır emeğini, duasını benden esirgemeyen tüm aile fertlerime ve özellikle bu günü görmesini istediğim rahmetli canım babacığım MİKAIL AKARSU'ya (Ruhu şadolsun),

Beni seven tüm dostlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr.Mahmut AKARSU

ÖZET

Akarsu M, Deneysel Kolon Anastomozu Modelinde, Oluşturulan İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Simvastatinin Etkileri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2013

Kolon anastomozlarından sonra görülen kaçak oranı, gastrointestinal sistemin diğer lokalizasyonlarına göre daha yüksektir. İskemi-reperfüzyon hasarı anastomoz kaçaklarının önemli nedenlerindedir. İskemi-reperfüzyon hasar sonrasında yapılan kolon anastomozu üzerine, iskemi-reperfüzyon hasarının olumsuz etkilerini önlemek için, serbest oksijen radikalleri tarafından oluşturulan doku hasarını önlediği bilinen simvastatin kullanımının etkinliğini belirlemeyi amaçladık.

Bu amaçla çalışmada 40 adet Wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar; 0,5cm'lik kolon rezeksiyonu sonrası 5/0 polipropilen ile tek kat end-to-end kolokolik anastomoz yapılan grup (**grup1**), 10 dk süperior mezenterik arter (SMA) oklüzyonu yapıldıktan sonra, 60 dk reperfüzyon sağlanıp, rezeksiyon-anastomoz yapılan grup (**grup2**), süperior mezenterik arter (SMA) oklüzyonu yapıldıktan sonra reperfüzyon sağlanıp, rezeksiyon-anastomoz yapılan ve cerrahi sonrası 7 gün süre ile 10 mg/kg/gün simvastatin verilen grup (**grup3**) ve 7 gün aynı dozda simvastatin verildikten sonra SMA oklüzyonu sonrası rezeksiyon-anastomoz yapıp postoperatif yedi gün süre ile aynı dozda simvastatin verilen grup (**grup 4**) olarak 4 gruba ayrıldı (n=10).

Postoperatif tüm gruplardaki ratlar standart rat yemi ve su ile beslendi. Postoperatif 8. günde tüm ratlar sakrifiye edilerek, anastomozun 2 cm distali ve proksimalinden kolon rezeksiyonu yapıldı. Anastomoz iyileşmesi saptamak için patlama basıncı ölçüldü, anastomoz bölgesinin histopatolojik incelemesi yapıldı. Histopatolojik olarak Erlich ve Hunt a göre modifiye numerik skala kullanıldı. İnflamatuar hücre infiltrasyonu, vasküler gelişim, fibroblast proliferasyonu ve kollagen birikimi derecelendirildi.

Grupların anastomoz patlama basınçları sırasıyla en yüksekten, en düşüğe doğru 1-3-4-2 şeklindeydi. Grupların histopatolojik olarak incelenmesinde: yapılan istatistiksel analizlere göre vasküler oluşum, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibroblast proliferasyonu açısından anlamlı fark saptanmadı. Kollegen birikim açısından ise tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. İskemi reperfüzyon hasarında; simvastatin verilen sıçanlarda, simvastatinin anastomoz dayanıklılığını arttırdığı, benzer şekilde histopatolojik ve biyomekanik olarak da anlamlı düzeyde fark yarattığı görüldü.

Sonuç olarak klinik çalışmalarla desteklendiğinde, kolon anastomozlarında iskemi reperfüzyon hasarı sonrasında simvastatin verilmesi ile anastomoz güvenliğinin artacağını ve postoperatif morbidite ve mortalitenin azalacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: süperior mezenterik arter oklüzyonu, simvastatin, yara iyileşmesi, rat, iskemi-reperfüzyon.

ABSTRACT

Akarsu M, The Effects of Simvastatin on Experimental Colon Anastomosis Model in Ischemia-Reperfusion Injury, Speciality Thesis Kırıkkale University, Medical Faculty, Kırıkkale, 2013

The leakage rate after colonic anastomoses is higher than other localizations in the gastrointestinal tract. Ischemia-reperfusion injury is one of the important causes of anastomotic leakage. We aimed to search the effects of simvastatin that is known to prevent free oxygen radicals damages on tissues after ischemia- reperfusion in colonic anastomosis.

For this purpose, 40 Wistar albino rats were used. Rats are divided into 4 groups; in group 1, after 0.5 cm wide resection of the colonic segment a single-layer end-to-end colocolonic anastomosis with 5/0 polypropylene were performed, in group 2, after a 10 minutes of superior mesenteric artery occlusion and 60 minutes of reperfusion, resection and anastomosis were performed, in group 3, after superior mesenteric artery occlusion and reperfusion, resection and anastomosis were performed and rats were fed with simvastatin at the dose of 10 mg/kg/day for 7 days postoperatively, in group 4, the same dose of simvastatin was given for 7 days preoperatively, and after superior mesenteric artery occlusion and reperfusion, resection and anastomosis were performed and rats were fed with same dose of simvastatin for 7 days postoperatively (n=10).

All rats were fed with standard rat chow and water postoperatively for 7 days. Rats were sacrificed at the 8th postoperative day. Anastomosis including part of colon were resected. Anastomotic healing was measured by determining the bursting pressure. Histopathological examination of anastomosis was performed by using modified Erlich and Hunt numerical scale. Inflammatory cell infiltration, vascular development, fibroblast proliferation and collagen deposition were graded.

Groups are graded as 1-3-4-2 according to anastomotic bursting pressure respectively. Groups were not different in statistically according to vascular formation, inflammatory infiltration and fibroblast proliferation in hystopathological evaluation. Accumulation of collagen in all groups (2, 3 and 4) were significantly different compared to control group.

It's showed that simvastatin increases the anastomosis strength in the rats which receive simvastatin for ischemic reperfusion injury. Similarly the usage of simvastatin shows significant difference histopathologically and biomechanically.

As a conclusion, we think that, administration of simvastatin in colonic anastomosis after ischemia-reperfusion injury increases anastomosis strength and reduces the risks of postoperative morbidity and mortality. This hypothesis should be supported by other clinical studies.

Key words: superior mesenteric artery occlusion, simvastatin, wound healing, rats, ischemia-reperfusion.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	2
TEŞEKKÜR.....	3
ÖZET.....	6
ABSTRACT.....	8
İÇİNDEKİLER.....	10
RESİMLER.....	11
TABLolar VE GRAFİKLER.....	11
SİMGELER VE KISALTMALAR	12
1. GENEL BİLGİLER.....	14
2. GİRİŞ-AMAÇ.....	19
3. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI.....	20
4. DOKUDA MEYDANA GELEN BAŞLICA İSKEMİ -REPERFÜZYON HASARI.....	22
5. SİMVASTATİN	24
6. YARA İYİLEŞMESİ	28
7. GEREÇ VE YÖNTEM	33
8. DENEYİN YAPILIŞ AŞAMALARI.....	35
9. BULGULAR.....	39
10. ANASTOMOZ HATLARININ MİKROSKOPİK GÖRÜNÜMÜ.....	42
11. GRUPLARIN DOKU HİDROKSİPROLİN DÜZEYLERİ AÇISINDAN İNCELENMESİ.....	44
12. TARTIŞMA.....	46
13. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
14. KAYNAKLAR.....	50

RESİMLER

Resim	Sayfa
Resim :8.1-8.2	35
Resim : 8.3-8.4	36
Resim :8.5	37
Resim :8.6-8.7	38
Resim :10.1-10.2	42
Resim :10.3-10.4	43

TABLolar ve GRAFİKLER

Tablolar	Sayfa
Tablo.5.1 : HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin pleiotropik etkileri	27
Tablo 7.1 : Ehrlich ve Hunt'a göre modifiye numerik skala	34
Tablo 9.1 : Grupların anastomoz patlama basınç değerlerinin ayrıntılı gösterimi	39
Tablo 9.2 : Grupların anastomoz patlama basınç değerleri ortalaması	40
Tablo 11.1 : Grupların doku hidroksiprolin düzeyleri ortalama değerleri	44
Tablo 11.1.1 : Grupların doku hidroksiprolin düzeyleri	45

Grafikler	Sayfa
Grafik	
Grafik 9.1 : Grupların anastomoz patlama basınç değerleri ortalaması	41
Grafik 11.1.1 : Grupların doku hidroksiprolin düzeyleri ortalaması	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

SOR: Serbest oksijen radikali

İ-R: İskemi-reperfüzyon hasarı

HMG-CoA: 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A

SMA: Süperior mezenterik arter

İMA: İnferior mezenterik arter

ATP: Adenozin trifosfat

ADP: Adenozin difosfat

DNA: Deoksiribonükleik asit

LTB-4: Lökotrien B4

COX-2: Siklooksijenaz-2

CRP: C-Reaktif protein

e NOS: Endotelyal nitrik oksit sentetaz

MHCII: Majör histokompatibilite class II

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

PDGH: Platelet derivated growth factor

TGF: Transforming growth factor

EGF: Endothelial growth factor

OH-P: Hidroksi prolin

NO: Nitrik oksit

IL: İnterlökin

Th 1: T helper-1

Th 2: T helper-2

NK: Natural killer

ICAM-1: İntersülüler adezyon molekülü-1

cm: Santimetre

mg: miligram

kg: kilogram

dk: dakika

1. GENEL BİLGİLER

1.1.Kolon Anatomisi:

Kalın barsaklar ileumun son kısmından başlar anüse kadar uzanır. Ortalama uzunluğu 120-200 cm kadardır. Tüm gastrointestinal sistemin yaklaşık 1/5'ini oluşturur ve başlangıçtan itibaren çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan ibarettir. İnce barsaklardan haustra koli denilen boğumlar ve dış tabakasında yer alan apendiks epiploika denilen yağ kesecikleri ile ayrılır. Kolonun longitudinal kas liflerinin bir araya gelmesiyle tenya denilen üç adet bant oluşur (1).

Çekum; Kalın barsağın ilk parçasıdır. Boyu ortalama 4-8 cm ve genişliği 6-8 cm arasında değişmektedir. İleoçekal valvin hemen üstünden geçen yatay çizginin altında kalan kalın kısım çekum olarak adlandırılır.

Çıkan kolon; Çekumdan başlayıp karaciğer sağ alt yüzüne, fleksura kolika dextraya kadar uzanır ve 15-20 cm uzunluğa sahiptir.

Transvers kolon; Kolonun en uzun ve en mobil olan kısmıdır. Flexura kolika dextradan, fleksura kolika sinistraya kadardır.

İnen kolon; Flexura kolika sinistradan pelvis girimine kadar uzanan kolon kısmıdır. Ortalama uzunluğu 25-30 cm kadardır.

Sigmoid kolon; Pelvis üst açıklığı hizasından başlar ve 3. Sakral vertebranın ön yüzünde, rektum ile sonlanır. Ortalama uzunluğu 40 cm'dir ve S şeklinde kıvrım yapar.

Rektum; 3. Sakral vertebra seviyesinden başlar. Ortalama uzunluğu 12-15 cm'dir ve anal kanala kadar uzanır. Sakrumun konkavitesine uyacak şekilde konuşlanmıştır.

Anal kanal: Ortalama uzunluğu 2,5-4 cm kadardır (2,3).

Arteriyel dolaşım: Sağ kolon arteriyel beslenmesini, SMA sağlar. SMA, L1 seviyesinde trunkus çölyakusun distalinden, aortun ön yüzünden çıkar. Üç ana dal verir;

bunlar A.kolika media, A.kolika dekstra ve A.iliokolikadır. A.kolika media transvers kolonu beslenmesini sağlar, yan dalları ile sağ ve sol kolik arterle arasında anastomozları vardır.

A.kolika dekstra, A.kolika medianın SMA den ayrıldığı yerin 1-3 cm distalinden başlar ya da ileokolik arterle beraber SMA den çıkar. Hepatik fleksura ile beraber çıkan kolonun beslenmesini sağlar. A.ileokolika; çekum ve apendeküler arter dalı ile apendiksi besler. Kolonu besleyen arterleri arka dallar oluşturur ve bunlardan vasa rekti media ile kolon duvarına geçerler. Vasa rektiler iki dala ayrılır. Kısa dalı mezenterik yüzü, uzun dalı lateral ve antimezenterik kısmın beslenmesini sağlar.

Inferior Mezenterik Arter (İMA); Sol kolon arteryel beslenmesi İMA'dan sağlanır. İMA aort bifurkasyonunun 2-4 cm proksimalinden , renal arterlerin distalinden, L3 hizasından, aortun önyüzünden çıkar. A.kolika sinistra İMA ilk 3 cm'lik kısmından çıkar. Yukarı ve aşağı doğru uzanan iki dal verir. Üstteki dalı transvers kolon mezosunda seyrederek ve splenik fleksurada veya distal transvers kolon hizasında A.kolika media ile anastomozlaşır. Aşağı doğru uzanan dalı ise sigmoid mezokolon içinde ilerler. İnen kolonu besler ve sigmoid arterle anastomoz yapar. A.sigmoidea ise tek başına çıkabileceği gibi dallara ayrılarak da İMA ayrılabilir. A.rektalis süperior; İMA terminal dalıdır. S3 seviyesine kadar uzanır ve rektosigmoid bölgenin kanlanmasını sağlar.

Drummond'un marjinal arteri; Kolonun mezenterik sınırını paralel olarak takip eden, barsak duvarından 1-8 cm mesafedeki kollateralden oluşur. İleokolik, sağ, orta ve sol kolik arterlerin yaptığı kemerler periferde birleşir, kolonun mezenterik sınırı boyunca uzanıp, kolonda vasa rektaları oluşturur.

Riolan kavsi; Arteryel kemerlerden oluşan mezenterik köke yakın yerleşimli ve İMA A.kolika sinistrası ile SMA A.kolika mediası arasında yer alır.

Rektum ve anal kanalın arterleri: Süperior, inferior ve median sakral arterlerden oluşur. İMA terminal dalı; A.iliaka komunis sinistrayı çaprazladıktan sonra oluşan süperior rektal arterdir. Üst ve orta rektumu besler. Orta rektal arter; A.iliaca internadan çıkar. inferior rektal arter, internal pudental arterden çıkar. Öne ve mediale doğru ilerleyerek anal kanalın pektinat çizgi distalinde kalan alanı besler. Median sakral arter; aort bifurkasyonunun hemen altında çıkar ve periton arkasından alt lomber vertebraların, sakrumun ve koksiksin ön yüzünden aşağı doğru iner. Rektum arka duvarına birkaç küçük dal verir (2,3).

Venöz Dolaşım: Kolonun venleri arterlere yandaş olarak paralel dağılırlar ve aynı isimleri alırlar. Hepsi V.porta'ya dökülür. Anorektal bölgede V.pudenda interna, V.iliaca interna ve V.iliaca komunis yoluyla V.cava inferiora dökülen, V.rektalis inferior ve V.rektalis medius ile; portal venöz sisteme dökülen V.rektalis süperior arasında zengin anastomozlar mevcuttur. Tüm anal kanal ve rektumun alt bölgesindeki bu anastomoz önemli bir portokaval anastomozdur.

Lenfatik Drenaj: Kolon, submukoza ve muskularis mukozada lokalize lenfatik kanallarla çevrilidir.

Bu nedenle tümörler barsağı genellikle çepeçevre sarma eğilimindedir. Bu segmental oluşum tümörlerin longitudinal intramural yayılımını sınırlar. Submukozal ve serozal zonlara dairesel ilerlemeler, annüler lezyonlarla sonuçlanır. Lenfatikler de arterleri takip eder.

1. Epikolik lenf bezleri; Küçüktür ve hemen kolon duvarı üzerinde seröz membranın altında yer alır.

2. Parakolik lenf bezleri; Barsak duvarı ile marjinal arter arasında bulunur.

3. Mezokolik(intermezentrik) lenf bezleri; Kolonun esas damarlar SMA ve İMA boyunca uzanır.

4. Mezenter kökü (Principal) lenf bezleri: Süperior ve inferior mezenterik arter kökü etrafındaki ve aortik düğümler ile sol lomber düğümleri içerir. Rektum ve anal kanal lenf yolları, biri pektinat çizginin üstünde, biri de altında olmak üzere iki duvarda pleksus oluştururlar. Üst pleksus, arka rektum düğümlerinden süperior rektal arter boyunca bir düğüm zincirine ve İMA boyunca aortik ganglionlara drene olur. Orta ve inferior rektal arteri takip eden lenf ganglionlar ise hipogastrik ganglionlara ve pelvis yan duvarlarında bulunan iliaca interna lenf ganglionlarına drene olur. Rektum alt, anal kanal ve perineal derinin lenfatik drenajı her iki taraf inguinal lenf bezleri ve A.iliaca interna etrafındaki lenf bezlerine drene olmaktadır (2,3).

İnnervasyon:

Kolon, sempatik ve para sempatik otonomik sinirlerle innerve edilir. Sempatikler peristaltizimi inhibe eder ve sfinkterleri kasarlar. Parasempatikler tam tersi etkiye sahiptir. Altıncı torasik spinal segmentten çıkan sempatik lifler torasik splanknik sinirlerle çölyak

pleksusa ve buradan süperior mezenterik pleksusa geçerek sağ kolonu innerve eder (2). Sağ kolonun parasempatik innervasyonu ise sağ vagustan sağlanır. Sol kolonun sempatik innervasyonu ilk lumbal segmentten sağlanırken, parasempatikler rektumun her iki tarafında nevri erigentesleri oluşturan S2,3,4'ten gelir. Sakral parasempatikler, hipogastrik pleksuslarla splenik fleksura bölgesine çıkar (2,4).

Rektum, ürogenital organlarla birlikte innerve olur. Torakolomber segmentten çıkan sempatik lifler, inferior mezenterik arterin altında birleşerek inferior mezenterik pleksusu oluşturur. Aort bifurkasyonu altında süperior epigastrik pleksusa karışır (2,4). Hipogastrik sinir olarak ikiye ayrılıp pelvise iner. Genital organlar, rektum ve mesanenin sempatik innervasyonu hipogastrik sinirle olur. S2,3,4'ten çıkan parasempatik lifler, nevri erigentesleri oluşturur (5). Bu da rektumun önü ve yanında pelvik pleksusu oluşturan hipogastrik sinirle birleşir. Eksternal anal sfinkter ve levator ani kası internal pudental sinirle innerve olur. Eksternal sfinkter istemli olarak kasılır (4).

1.2. Histoloji:

Kolon dört tabakadan oluşur.

1. Tunika mukoza: Yüzey epiteli, kripta, lamina propria ve lamina muskularis mukozadan oluşur. Villus yoktur. Epitelyum basit kolumnar ve kuboidal yapıdadır. İntestinal bezler uzundur, çok sayıda goblet ve absorbtif hücre, az sayıda entero-endokrin hücre içerir. Ayrıca epitel hücreleri arasında T-lenfositler bulunur (4,6).

Lamina propriada damar, sinir, inflamatuvar hücreler (lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiyositler) ve fibroblastlar bulunur. Lenfatikler ise sadece alt 1/3'te bulunur.

İnce bir kas yapısında olan muskularis mukoza, mukozayı submukozadan ayırır.(4)

2. Tunika submukoza: Arteriol, venül ve lenfatikleri barındırır. Bunun yanında lamina propriada Meissner ve derin submukozal pleksuslar bulunur (4).

3. Tunika muskularis: İte sirküler, dışta longitudinal kaslar vardır. Longitudinal lifler üç yerde tenia kolileri oluşturur. Tunika muskularis, miyenterik pleksus olarak adlandırılan Auerbach pleksuslarını da içerir (4).

4. Tunika seroza: Peritondur. Apendiks, çekum, transvers kolon ve sigmoid kolon intraperitoneal iken, çıkan kolon, inen kolon ve rektumun bir kısmı ile anal kanal retroperitonealdir (4).

1.3. Kolonun fizyolojisi:

Kolonun depo, absorpsiyon, iletme ve defakasyon fonksiyonları vardır. Kolonda non propulsif ve propulsif kontraksiyonlar izlenir. Nonpropulsif kontraksiyonlar, izole sirküler kas kasılmaları olup kolonik transiti yavaşlatarak kolonik içeriği karıştırmaya ve içeriği mukoza ile daha çok temas ettirmeye yarar. (5) Propulsif kontraksiyonlar ise; kısa mesafeli, itici ve kütle hareketi oluşturan ya da uzun mesafeli itici kontraksiyonlardır. Kısa itici ve nonpropulsif kontraksiyonlar sağ kolonda daha belirgindir. Bu, sağ kolonda emilim için gereklidir (5). Emosyonel durum kolon hareketlerini etkiler. Heyecan ve saldırganlık motiliteyi artırırken, kaygı ve korku motiliteyi yavaşlatır. Yine, fiziksel aktivite ile motilite artarken uyku motiliteyi azaltır (5)

Kolon, içeriğinin %90'nını absorbe eder. Ortalama 1-2 litre su ile 200 mEq sodyum ve klor absorbe edilir. Bir günde jejenuma giren 8 litre sıvının 6.5 litresi ince barsaklardan emilirken, kolona geçen 1,5 litrenin 1.4 litresi kolondan emilir. Kalan 0.1 litre gaita olarak atılır. Kolon maksimum 5-6 litre sıvı absorbe edebilmektedir. Sağlıklı insanda bikarbonat ve potasyum ise kolondan sekrete edilir. Ayrıca kısa zincirli yağ asitlerinin kolondan pasif difüzyonu ile 5.400 kcal enerji elde edilebilmektedir (5).

Kolonik sıvı-elektrolit transportunu etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar; bakteriler, enterotoksinler, hormonlar, norotransmitterler ve laksatifler sayılabilir (5).

Doęumda steril olan kolon, birkaç saat içinde ağızdan anüse doğru kolonize olmaya başlar. Eriřkinde gaitanın yaklaşık 1/3'i canlı bakterilerden meydana gelir. Sayısal olarak 10^{10-12} /gr bakteri vardır. Anaerobikler 10000/1 oranında baskındır. Bakteri sayısını; lümen pH'sı (6.8-7.8), mukus, safra, beslenme, immün yetmezlik, anatomik bozukluklar ve antibiyotik kullanımı etkiler (5).

2. GİRİŞ ve AMAÇ

İskemi; organ veya dokuya perfüzyonu sağlayan kan akımındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişen, geriye dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre ve doku hasarına yol açmaktadır (7). İskemi sonrasında, dokuda kan akımının yeniden sağlanması (reperfüzyon) ve hücre içine molöküler oksijenin yeniden girmesiyle birlikte SOR hızlıca oluşmaktadır (8). Reperfüzyon gerçekleşen barsakta açığa çıkan SOR iskemi–reperfüzyon hasarında oluşan zararlı etkilere yol açar (9).

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olarak bilinen statinler, kolesterol ve lipid düzeylerini düşürücü etkilerinden dolayı günümüzde koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi hastalarında sıklıkla kullanılan ajanlardır. Aterosklerozlu hastalarda statin kullanımının mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (1,10). Statinler ayrıca antienflamatuvar, immünmodülatör, endotel fonksiyon düzeltici etkilere sahip olup prokoagülan aktivite ve trombosit fonksiyonları üzerine de olumlu etkilere sahiptir (2,10).

Cerrahide; nekrotizan enterokolit, inflamatuvar barsak hastalıkları, volvulus, pull-through ameliyatları, mezenterik vasküler hastalıklar, serbest pediküllü barsak flebi kullanımı ve barsak transplantasyonu gibi durumlarda iskemi-reperfüzyon hasarı oluşabilmektedir (9). İskemi–reperfüzyon hasarı sonrasında anastomoz kaçakları sık görülmekte ve oluşan bu anastomoz kaçakları önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (10-12).

Bu çalışmanın amacı; kolon anastomozlarında iskemi–reperfüzyon hasarının olumsuz etkilerini önlemede simvastatin kullanımının etkinliğini araştırmaktır.

Hipotez: Ratlarda, SMA oklüzyonu sonrasında oluşan iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede simvastatin etkili olur.

3. İSKEMİ -REPERFÜZYON HASARI

Dokulara kan akımını sağlayan damarların, bir pıhtı veya mekanik etkenle tıkanması sonucu dokunun beslenmesinin bozulmasına iskemi denir. Doku kanlanmasının ilaçlarla veya mekanik müdahalelerle yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir. İskemi, organ veya dokuyu perfüze eden kan akımındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişen geriye dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre ve doku zedelenmesine neden olmaktadır (7). İskemi sonrasında hücrelerde pek çok metabolik ve yapısal değişiklikler oluşur. Bunlardan bir tanesi; iskeminin hücrede oksidatif fosforilasyonu bozması, hücre içinde ATP ve fosfokreatin sentezinde azalmaya yol açmasıdır. Bu durum hücre membranının ATP bağımlı iyonik pompa fonksiyonunu bozarak hücreye daha fazla kalsiyum, sodyum ve su girmesine yol açar. İyonik pompa fonksiyonunun bozulmasıyla mitokondrial ve lizozomal harabiyet meydana gelir. Lizozomal proteolitik enzimlerin sitoplazmayı sindirmeleriyle hücre ölümü gerçekleşir. (15,14). İskemi sırasında, adenin nükleotidinin yıkımı da artar. Bu durum ise SOR prekürsörü hipoksantininin hücre içi birikimini artırmaktadır. İskemi sonrasında o bölgedeki kan akımının yeniden sağlanması (reperfüzyon) ve hücre içine moleküler oksijenin yeniden sunulması ile birlikte SOR türevleri hızla oluşur. İskemi aynı zamanda endotel hücrelerinde bazı proinflatuar gen ürünlerinin (lökosit adezyon molekülü, sitokinler vb.) ve biyoaktif bileşiklerin (endotelin, tromboksan A2 vb.) sentezini artırırken, bazı koruyucu gen ürünlerinin (yapısal nitrikoksit sentaz , siklooksijenaz-2) ve bu enzimlerin ürünlerinin (nitrik oksit prostasiklin) ekspresyon ve sentezini baskılamaktadır (9,13).

Geri dönüşsüz hücre hasarını önleyebilmek için organa ve dokuya yeniden kan akımı sağlanmalıdır.

Ancak reperfüzyonun gerçekleştirilmesi, iskemik dokularda, iskeminin dokuda ve organda oluşturduğundan daha fazla bir hasara yol açabilir (14). İntestinal kan akımının belirli bir süre kesilmesi veya azalması sonrasında yeniden normal akımın sağlanması durumunda, iskemi reperfüzyon hasarı meydana gelir (15,16). İntestinal iskemi reperfüzyon hasarı sonucunda reaktif oksijen türevlerinin üretildiği ve bunların iskemik hasarda önemli rol

oynadığı bilinmektedir (17). İskemi esnasında hücrel enerji depolarının tükenmesi, iskemik kaskat olarak bilinen olaylar zincirini tetikler.

İskemik dokunun reperfüzyonu ise bir taraftan iskemi sırasında kaybolan bazı fonksiyonlarının geri gelmesini sağlarken diğer taraftan oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumunu hızlandırarak daha fazla hasarlara yol açmaktadır (18). İskemi sırasında oksijen yokluğuna bağlı olarak mitokondrial elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon kapasitesi giderek azalır.

ATP sentezi durmasına karşın, ATP kullanımı ve ATP hidrolizi sonucu oluşan ADP düzeyi artar. (18,19). Hücre içi ATP düzeyindeki azalma, pentoz fosfat metabolik yolunu etkileyerek NADPH+H⁺ üretimini düşürür. Pentoz fosfat metabolik yolunda üretilen NADPH+H⁺'lar hücrede yağ asidi, redükte glutatyon, kolesterol ve steroid hormon sentezi gibi birçok biyosentetik yolda indirgeyici görev yapar. Pentoz fosfat yolu, dolayısıyla da NADPH+H⁺ üretimindeki azalma oksidatif stresi artırarak iskemi kaskatını genişletir. İskemi sırasında oksidatif mekanizmaların devreye girmesi, bu klinik problemin çözümünde antioksidanların kilit rol oynayabileceğini düşündürmüştür (20). Reperfüzyonun dokular üzerinde, iskemiden daha fazla zararlı olduğu ve bu zararların reperfüzyon süresi arttıkça daha da arttığı bilinmektedir (21).

Organizmada oksidatif mekanizmalar sonucu oluşan SOR'un aşırı üretimi veya vücuttaki oksidan/antioksidan dengesinin bozulması durumunda, protein, lipid, karbonhidrat ve nükleotid gibi biyomolekülleri etkileyerek zararlı etki göstermeye başlar. Özellikle çoklu doymamış yağ asitleri, SOR'un zararlı etkisinden daha çabuk etkilenir. Lipid yapısında bozukluk ve parçalanma lipid peroksidasyonuna neden olur. Membranlar çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin oldukları için SOR'un etkisine maruz kalır ve membranda yapı ve fonksiyon bozuklukları oluşturur (22,23).

4. DOKUDA MEYDANA GELEN BAŞLICA

İSKEMİ –REPERFÜZYON HASARI

Lipid peroksidasyonu: Reperfüzyon hasarının en önemli nedeni; artan serbest radikallerinin beyin hücresi, plazma ve organel membranları, vasküler endotel hücre membranı ve myelinde oluşturduğu lipid peroksidasyonudur. Radikal aracılı bir zincir reaksiyon mekanizması şeklinde gelişen lipid peroksidasyonu sırasında, doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerinde yeniden düzenlenme meydana gelir.

Lipid karboksilasyonu: Reperfüzyonda ortaya çıkan serbest radikallerin etkisi ile oluşan lipid radikali, dokuda artmış bulunan karbondioksit ile reaksiyona girerek lipid karboksil radikalini oluşturur. Karboksil radikali, lipid peroksidasyonu kadar yaygın olmasa da membran hasarına yol açar.

Protein oksidasyonu: Hücrenin protein yapıları, serbest radikallerin özellikle duyarlı aminoasitler ile direkt etkilemesi sonucunda hasara uğrar. Protein fonksiyonu için kritik pozisyonda olan aminoasitler, (Örn: enzimin aktif bölgesindeki aminoasitler) özellikle radikal hasarına duyarlıdır. Metionin, sistein gibi terminal sülfidril (-SH) grubu bulunduran amino asitler ile triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin gibi aromatik aminoasitler, oksidasyona en fazla maruz kalır. Oksidasyon sonucu proteinlerin sekonder ve tersiyer yapılarında oluşan değişiklik fonksiyonlarını etkilemektedir. Enzim veya reseptör fonksiyonuna sahip membran proteinleri, özellikle serbest radikallerin modifikasyonlarına duyarlı oldukları için protein oksidasyonu ile önemli hücresel ve membran fonksiyonlarını bozmaktadır.

DNA hasarı: Reaktif oksijen radikallerinin, hücrede saldırdığı bir diğer önemli makromolekül nükleik asitlerdir. Kalıtsal bilgiyi taşıyan DNA temel taşı olan nükleotidin yapısı içinde yer alan purin ve pirimidin bazları oksijen radikallerinin etkilediği bölgelerdir.

Nötrofil kaynaklı hücre hasarı: Nötrofiller salgıladıkları proteazlar (elastaz, jektinaz vb.) ile endotel hücre parçalanmasına neden olur.

Reperfüzyon döneminin en önemli mikrovasküler patolojisi olan kan akımının geri dönmemesi fenomeni (no reflow phenomen), aktive olmuş nötrofillerin yol açtığı ve nötrofillerin kapillerlerdeki agregasyonları ile kan akımının geri dönmesine engel olan kapiller tıkaçlar oluşturmaktadır. Salgıladıkları vazokonstrüktör ajanlar ve trombosit aktive edici faktör ile daha büyük damarlarda da (arteriyoller ve prekapiller damarlar) daralmaya neden olmaktadır. Bir araziidonik asit metaboliti olan LTB-4 salgılayarak, süperoksid anyon radikali üretimine ve nötrofillerin kemotaksisine neden olmaktadır. Böylece bir geri beslenme mekanizması ile toplanmış olan nötrofillerden salgılanan kemotaktik faktörler yeniden serbest radikal üretimine ve nötrofil infiltrasyonuna yol açmaktadır.

Oksidatif stresin prooksidan tarafında yer alan SOR, fizyolojik olan ve olmayan birçok süreçte oluşmakta ve oksijenin hem süperoksit, hidroksi, hidroperoksi, peroksi, alkoksi gibi radikal türevlerini, hem de serbest oksijen, ozon, hidrojen peroksit, hipoklorik asit, nitrik oksit ve peroksinitrit gibi radikal olmayan türevlerini kapsamaktadır. Başta mitokondriyal solunum zinciri olmak üzere, fagositik hücrelerdeki solunum patlaması, mikrozomal sitokrom P450 sistemi, sitoplazmik, peroksizomal, lizozomal ya da membrana bağlı oksidaz aktiviteleri gibi fizyolojik şartlarda gerçekleşen pek çok hücreyel süreç, SOR oluşumuna yol açmaktadır.

Diğer taraftan, hiperoksi durumu, iskemi, inflamasyon, ağır egzersiz, aromatik hidrokarbonlar, antineoplastik ajanlar, antibiyotikler, anestezipler, radyasyon, sigara dumanı ve hava kirliliği gibi çevresel faktörler de ya direk olarak ya da intraselüler metabolizma ve detoksifikasyon sırasında radikallere dönüşerek SOR düzeylerini etkilemektedirler.

Aerobik canlılarda, SOR oluşumuyla birlikte, SOR zararlı etkilerini önlemek amacıyla antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz gibi enzimler, vitaminler, tiyoller (enzim olmayan, yapılarına göre sınıflandırılabilen antioksidanlar) serbest radikallerin lipidlere, proteinlere, nükleik asitlere, hedef biyomoleküllere vereceği hasarı önleyen maddelerdir (24).

5. SİMVASTATİN

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinden olan simvastatin, ateroskleroz hastalarında kolesterol ve lipid düzeylerini düşürmede kullanılan bir ilaçtır (25). Lipid düzeylerini düşürmenin yanı sıra yapılan incelemelerde bu ajanların antiinflamatuvar, immünomodülatuar, endotel disfonksiyonunu düzeltici ve ayrıca prokoagulan aktivite ve trombosit fonksiyonları üzerine etkileri de olduğu gösterilmiştir (25,26).

Statinler yapı ve tiplerine göre çeşitli farklılıklar taşırlar. Elde edilişlerine göre iki grup statin vardır (27)

1) Doğal statinler

Mevastatin

Pravastatin

Lovastatin

Simvastatin

2) Sentetik statinler

Fluvastatin

Atorvastatin

Cerivastatin

Dalvastin

Rosuvastatin

Simvastatin, doğal statin olması, hidrofobik olup dokulara kolay geçmesi, etki süresinin uzun olması, karaciğerden oral alımı takiben diğer statinlere oranla ilk geçiş eliminasyonuna daha az uğraması gibi özelliklerinden dolayı günümüzde tercih sebebi olan statin grubundan birisidir. Bu olumlu etkilerinden dolayı çalışmamızda simvastatin kullanıldı.

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine '*pleiotropik etkiler*' adı verilmektedir. Bu etki ilacın primer ilaç metabolizması ile ilgili

olabileceği gibi, tamamen bağımsız da olabilir. Pleiotropik etki, olumlu ya da olumsuz olabilir.

Statinlerin bu pleiotropik etkileri şu şekilde gruplandırılabilir (25,26)

İmmünomodülatuar etkiler:

- Endotel fonksiyonları üzerine olan etkiler
- Antiinflamatuvar etki
- Fibrinolitik etki

5.1. İmmünomodülatuar Etki

Simvastatinin NK proliferasyonunu engelleyerek ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak immünomodülatuar etkileri olduğu gösterilmiştir (28-31). Statinlerin makrofajlar ve endotel hücrelerinin MHC II antijenlerinin ekspresyonunu engelledikleri gösterilmiştir. Statinlerin MHC II ekspresyonunu baskılamaları sonucu Th1 aktivasyonu azalmakta ve proinflamatuvar sitokin salınımı engellenmektedir (32). Aynı şekilde T hücre proliferasyonu ve IL-2 salınımı da azalmaktadır. Ancak, bu ilaçların tam tersi etkilerinin Th2 proliferasyonu üzerine benzer etkileri sonucu ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır (25-33).

5.2. Endotel Fonksiyonları Üzerine Olan Etkiler

HMG-CoA inhibitörlerinin endotel fonksiyonlarını düzeltici etkilerinin kısmen artmış eNOS aktivitesine, azalmış oksidatif strese, inflamatuvar süreçte azalmaya ve kısmen de trombojenik yanıtların inhibisyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. HMG-CoA inhibitörleri verildikten sonra endotel hücrelerinden vasküler tonus ve hücre proliferasyonunda rolü olan, aynı zamanda da güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 salınımında da azalma olmaktadır (34-36).

5.3. Antiinflamatuvar Etki

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin antiinflamatuvar özellikleri birçok farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. Statinler NO salınımını destekleyerek, lökosit epitel interaksiyonunu engellemektedirler. NO salınımının artması başta nötrofiller olmak üzere lökositlerin inflamasyon olan bölgeye infiltrasyonlarını baskılamaktadır. Statinler T hücrelerinin aktivasyonunu, monositlerin ve T hücrelerinin arteriyel duvara toplanmalarını

engellemektedirler. Ayrıca endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin (P-selektin ve ICAM-1) ve sitokinlerin (interlökin 6 ve 8) sentezlenmesini baskılandığı gösterilmiştir. Statin kullanımı ile proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde azalma görülmektedir (37). Bunun dışında HMG-CoA redüktaz inhibitörleri nükleer faktör kappa- β üzerinden etki ederek çeşitli kemoatraktant moleküllerin salınımını da azaltmaktadırlar. Statin tedavisi ile inflamasyonda önemli yeri olan, COX-2 sentezi de azalmaktadır. Adezyon ve infiltrasyon dışında statinler inflamatuvar hücrelerin matriks metalloproteazlarının üretimlerini de baskılamaktadır. Statinler bu şekilde hem vasküler hem de sistemik inflamasyonu baskılamaktadırlar. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri aynı zamanda CRP sentezini de baskılamaktadır. CRP akut faz reaktanı olup, karaciğerde proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak sentezlenmektedir ve endotel hücrelerde endotelial eNOS ekspresyonunu azaltarak endotel fonksiyonlarını bozmaktadır (26-31,38).

Rego ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada infekte yaralarda simvastatinin antiinflamatuvar özellikleri sayesinde anti bakteriyel bir ajan gibi davranarak yara iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir (39).

Pruefer ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel bir çalışmada, simvastatinin eksotoksin-lökosit-endotelial hücre etkileşmesine yön verip, stafilokokus aerous alfa toksininin etkisini azalttığı gösterilmiştir (40).

5.4. Fibrinolitik Etki

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin antitrombotik ve fibrinolitik özellikleri olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon sırasında endotel yüzeyinde trombomodülün ekspresyonu azalmakta, doku faktörü ekspresyonu artmaktadır; bu durum tromboza meyil yaratmaktadır (34-36). Ayrıca simvastatin kullanımının trombomodülün ekspresyonunu artırarak doku faktörü sentezini ve aktivitesini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (41-44). Simvastatinin yapılan çalışmalarda plazminojen aktivatör inhibitörü-1 seviyelerini azaltarak fibrinolitik etki ortaya çıkardığı gösterilmiştir (34-44). Bu şekilde hemostaz ve tromboz dengesini protromboza eğilimden fibrinolitik yöne doğru değiştirmektedir.

Tablo.5.1. HMG CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Pleiotropik Etkileri

Antiinflamatuvar	İmmünomodülatuar	Endotel Fonksiyonları Üzerine
<ul style="list-style-type: none">• Adezyon molekülleri ↓• Kemoatraktan Moleküller ↓• Proinflamatuvar transkripsiyon molekülleri ↓• Proinflamatuvar enzimler↓• İnflamatuvar serum belirleyicileri↓• Nükleer faktör kB aktivasyonu	<ul style="list-style-type: none">• Lenfoid hücre proliferasyonu ↓• Natuller killer aktivitesi ↓• MHC Class II antijenleri ↓• Organ rejeksiyonu ↓	<ul style="list-style-type: none">• Vazorelaksasyon ve antitrombotik etki• Endotelin üretimi ↓• eNOS aktivitesi ↑• Trombomodülin ekspresyonu ↑• Doku faktörü ↓• Plazminojen aktivatörü ↑• VonWillebrand faktörü ↓

Simvastatin, NO üretimi artırarak trombositler üzerine anti agregan etki göstermektedir.

6. YARA İYİ LEŞMESİ

Cilt ve mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması ya da kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerin geçici veya tamamen kaybolmasına yara denir. Yaranın iyileşmesi; yaralı dokunun yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesidir. İyileşme süreci yaranın anından itibaren başlar günler, aylar ve hatta yıllarca sürebilir (45,46).

Anastomoz; İki ayrı oluşum arasında geçit oluşturmak, iki ayrı oluşumu ağız ağıza birleştirmek, ağızlaştırmak anlamına gelir. Anastomoz iyileşmesinin temeline inildiğinde netice itibarı ile asıl olay yara iyileşmesidir. Ancak gastrointestinal sistemdeki yara iyileşmesi cilt ve mukozalardaki yara iyileşmesine benzer bazı siklulardan geçse de bir takım farklılıklar gösterir (47).

Genel olarak yara iyileşmesi temel olarak üç dönemden oluşur;

Hemostaz ve inflamasyon; Yaralanmadan hemen sonra başlar. İlk olarak yaralanan damardan olan kanama ile hemostatik süreç başlar ve oluşan pıhtı ile kanama durdurulur. Mast hücrelerinden salgılanan histamin ve serotonin gibi vazoaaktif maddelerin yardımıyla diapedez başlar. Travma sonrası yaralanan damardan çıkan trombositler hemostatik bir tıkaç oluşturur.

Özellikle granüositler pH düşmesine çok duyarlıdır. Yara bölgesinde vasküler staz ve lenfatiklerin tıkanması ile anoksi ve asidoz gelişir. Sonuçta granüositlerin parçalanması ile açığa çıkan proteazlar doku artıklarını sindirir. İyileşme tamamlanıncaya kadar monosit/makrofaj popülasyonu, aktif makrofajlar, granüositlerin yerine geçerek sayıları artar. Aktif makrofajların yara bölgesinde bulunması iyileşme için esastır.

Makrofaj konsantrasyonundaki erken dönemde meydana gelen artış, ortamdaki hücre artıklarının fagositozunu sağlar. Cerrahi travma ile aktive olan makrofajlar, fibroblastik proliferasyon ve transformasyonun yanında anjiogenezisi ve kollajen sentezini de uyaran bazı mitojen maddeleri serbestleştirmesini sağlar. Yara bölgesindeki mevcut venüllerin anjiogenik

uyarıya maruz kalması ile bu damarlardaki endotelial hücreler vasküler bazal membranı parçalayıcı enzimler salgılar.

Bu olaydan 24 saat sonra endotel hücreleri doğrudan veya dolaylı olarak anjiogenik uyarılar doğrultusunda göç ederler. Bunlar bölünüp farklılaşarak tubüler bir lümen oluşturur ve böylece vasküler ağın dallarını meydana getirirler. Yeni meydana gelen bu damarların bir kısmı sonradan geriler ve kaybolur. Doku travmasında en erken olaylardan biri de vasküler bütünlüğün bozulduğu yerde aktif trombositlerden salgılanan ve prostoglandin E2, E1 gibi dolaylı bir anjiogenik faktör olan TGF ile vasküler düz kas gelişimini uyararak platelet kaynaklı büyüme faktörüdür. Yara iyileşmesinde extrasellüler matriksin kompozisyonunda meydana gelen dramatik değişiklikler anjiogenezis olayına yeni bir görünüm kazandırmıştır. Başlangıçta matriksi oluşturan fibrin, normal tek tabaka diziliminde bir organizasyon bozukluğuna neden olur. Bu aşamada matriks yapısında bulunan hiyalürinik asit 5. ve 10. günler arasında yerini kondroitin sülfat ve dermatan sülfata bırakır. Yarada erken fazda extrasellüler matriksin major komponenti olan fibronektin, travmatize olan endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından sentez edilir. Matriksin ana maddelerinden biri olan kollajenin sentez ve yıkımı endotelial bazal membranın kompozisyonunu veya hücre matriks bağlantılarını değiştirerek anjiogenezisi kontrol eder. Sonuçta anjiogenezis, vasküler ekstrasellüler matriks birikimi ve modülasyonu ile kontrol edilir.

Normal koşullarda hipoksik olan yara bölgesinde doku oksijen parsiyel basıncının düşük olması anjiogenezis için önemli bir uyarı olup, neovaskülarizasyon ilerledikçe hipoksi azalır ve anjiogenik uyarı giderek ortadan kalkar (47-49).

Proliferasyon; Bu dönemdeki ana hücreler fibroblastlar ve endotel hücreleridir. Fibroblastlar yaralanma bölgesine çevre dokulardan gelirler. Endoteller ise yara kenarlarındaki sağlam venüllerden veya anjiogenez sonucu oluşan yeni kapillerlerden ortaya çıkarlar, proliferasyon fazından trombosit ve aktive makrofajlardan kaynaklanan sitokinler ve büyüme faktörleri sorumludur. Fibroblastların proliferasyonundan sorumlu başlıca büyüme faktörleri; PDGF ve EGF'dir.

Doku kaybı olan yaralarda sıvı kaybını engelleyen ve enfeksiyona karşı koyan epitel hücre sayısındaki artış önemlidir. Yaralanmadan birkaç gün sonra yara çevresindeki veya sağlam dokulardaki epitel hücreleri, yara içerisine doğru proliferasyon olarak reepitelizasyonu hızlandırır.

Yeni damar ve kapillerlerin oluşumu ile yara bölgesinin kanlanması artırılırken fibroblastların yara matriksinde kalıcı destek doku oluşturmasına imkan verilir. Kalıcı yara matriksinde temel yapı molekülleri kollajendir. Kollajen tüm canlı dokuların başlıca yapı proteindir. Kollajen molekülü hidroksiprolin ve hidroksilizin hidrosilasyonundan meydana gelir. Bu aminoasitlerin hidrosilasyonu için C vitamini gereklidir. C vitamini kollajen arası bağların sağlamlaştırılmasında da görev alır. Vücutta sentez edilebilen 19 tip kollajen mevcuttur ancak yarada en yüksek oranda bulunan kollajen Tip-1'dir. Skar dokusunda en çok Tip-1 daha az oranda Tip-4 kollajen bulunmaktadır.

Yara iyileşmesinde yaranın gücü ve skarlaşması primer olarak kollajen depolanması ile ilişkilidir. Kollajen yapımı yara iyileşmesinde 3-5. günlerde fibroblastlar tarafından başlatılır ve yaranın boyutuna bağlı olarak haftalar boyunca sürebilir. Kollajen birikimi yalnızca yapıma değil aynı zamanda kollajen yıkımına da bağlıdır. Kollajen parçalanması özellikle kollajenaz olmak üzere çinkolu metalloproteinaz enzim ailesi ile gerçekleşmektedir. Bu metalloproteinler yalnızca yara iyileşmesinde değil aynı zamanda normal embriyonik gelişimde dokunun modelini oluşturmada da önemlidir (47-49).

Matürasyon; Bu fazda, akut ve kronik inflamatuvar hücreler yavaş yavaş azalır, anjiogenez sonlanır ve fibroplazi biter. Yaralanmanın ilk haftasında sentezlenen kollajen, remodelizasyon fazında yerini daha çok stabil örgü halindeki kollajene bırakır. Lifler arasındaki kovalent bağlar artarak stabilizasyon sağlanır. Matürasyon fazı kollajenin dengeye ulaştığı süreç olarak tanımlanabilir. Yaralanmadan 2-3 hafta sonra kollajen birikimi en yüksek düzeyine ulaşır. Bu dönemde kollajen sentezi ve yıkımında artma ve azalmalar olmakla beraber total kollajen miktarı değişmez. Ancak gerilme kuvveti giderek artmaya başlar (47-49).

Anastomoz iyileşmesi; Anastomoz iyileşmesi kompleks bir mekanizma olup; inflamasyon, reepitelizasyon ve kollajen metabolizmasıyla ilgilidir. Anastomoz iyileşmesinin ilk aşaması; (primer inflamatuvar cevapta) sitokinlerin salınımı ve lökositlerin migrasyonu ile kollajen lizisi başlar. Anastomozdaki lokal bakteri kontaminasyonu, yaralanan mukoza sınırlarında reepitelizasyona ve sekonder inflamatuvar cevaba neden olur.

Sekonder inflamatuvar fazda da kollajen lizisi devam eder. Anastomozun gerilme kuvveti, kollajen lizisinin azalmasına, yeni kollajen sentezine, kollajen lifleri arasındaki köprülerin miktarına bağlıdır. Mukozal reepitelizasyon, sekonder inflamatuvar cevap ve

kollajen maturasyon hızı anastomoz iyileşmesinde en önemli faktörlerdir. Submukozal tabakada yerleşen kollajen fibrilleri anastomozun gerilme kuvvetini sağlar (49-51).

Kollajen fibrillerinin ortaya çıkmasıyla yaranın gerilim kuvveti artar. Gerilim kuvvetinin artmasındaki en önemli faktör; kollajen miktarının yanısıra intra ve inter moleküler bağların sayısıdır (49,50).

Yara iyileşmesinde görülen morfolojik ve kimyasal reaksiyonların en önemli sonucu; yara gerilim kuvvetinin normal değerlere ulaşmasıdır. İyileşmenin erken dönemlerinde epitel hücreleri, fibroblastlar ve fibrin-fibronektin kompleksi arasındaki adhezyon kuvveti en önemli faktörlerdir. Yaralanmadan 24 saat sonra fibroblastlardan kollajen sentezi başlar (49-51). Vasküler proliferasyon, cerrahiden 2-3 gün sonra başlar. Endotelial hücreler bir şerit halinde tomurcuklanır, bu olaya anjiogenezis veya neovaskülarizasyon denir. Tam gelişmemiş yeni damarlar başlangıçta küçük bir bazal membrana sahiptir. Akut inflamasyon dönemindeki gibi geçişe izin verildiği için, ekstraselüler alana proteinden zengin sıvı ve eritrositlerin sızması nedeniyle oluşan yeni granülasyon dokusu ödemlidir (52).

Neovaskülarizasyona paralel olarak bağ dokusu yaralanmalarında yara fibroblast göçü de olur ve kısa, şiddetli mitotik aktivite görülür. Fibroblastların kökeni tamamen açık değildir. İstirahatteki fibroblastlardan kaynaklanabileceği gibi, mezenkimal kök hücrelerinin değişimi ve proliferasyonu sonucunda buraya gelmiş olabilir. Fibroblastların yara iyileşmesindeki asıl işlevleri sekresyondur ve yaralanmadan 4-5 gün sonra bu hücreler hipertrofiye uğrarlar. Kaba endoplazmik retikulum miktarı ve golgi kompleksi artar. Bu fibroblastlar ekstraselüler matriks komponentlerinin sentezi ve sekresyonunda aktif hale gelirler (52).

Nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından yapılan kollajenazlar iltihap ve yara iyileşmesinde kollajenin parçalanmasında rol oynarlar. Parçalanma zedelenen alanda atıkların uzaklaştırılması ve defektin kapatılmasında gereken bağ dokusu onarımı için model oluşturmada yardımcıdır (50,52).

Gastrointestinal sistemdeki her yaralanmadan sonra kollajenaz yapımında artış gözlenmiştir. Bu artış yaralanma yerine lokalize kalmamakta, tüm gastrointestinal traktusta izlenmektedir. Bu da iyileşme sürecinin lokal kontrol mekanizması ile değil genel bir reaksiyon olduğunu göstermektedir. Kollajenazın gastrointestinal sistemin diğer bölümlerine

göre kolonda daha fazla yapıldığı ve bunun da kolon anastomozlarında kaçak olasılığını arttırabileceği öne sürülmüştür (49).

7. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için; Kırıkkale Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulundan 26.04.2012 tarihinde, 12/175 karar numarası ile onay alındı. Daha sonra Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezinde çalışma gerçekleştirildi.

Bu çalışmada 260-280 g ağırlığında 40 adet Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar deneysel çalışmadan 1 hafta önce laboratuara alındı ve 21 C° sıcaklıkta tutularak, su ve standart rat yemi ile beslendi. Bu çalışmada ratlar kontrol grubu 10 adet (1. grup), iskemi reperfüzyon grubu 10 adet (2. grup), iskemi reperfüzyon + postoperatif simvastatin grubu 10 adet (3. grup), iskemi reperfüzyon + preoperatif simvastatin grubu 10 adet (4. grup) şeklinde sınıflandırıldı.

Tüm ratlardan postoperatif dönemde karın içinden kültür alındı ve enfeksiyon hastalıkları laboratuvarında incelendi. Tüm ratlara intraperitoneal ketamin (Ketalar, 500 mg 10 ml flakon Pfizer; 90 mg/kg) ve ksilazin (Rompun, Bayer, Leverkusen, Almanya; 10 mg/kg) ile anestezi uygulandı. Ratların abdominal bölgeleri traş edilip betadinle boyandıktan sonra steril şartlarda yaklaşık 3 cm'lik orta hat insizyonla laparotomi yapıldı.

1. grup: 0,5 cm'lik kolon rezeksiyonu sonrası 5/0 polipropilen ile tek kat end-to-end kolokolik anastomoz yapıldı.

2. grup: SMA atravmatik klemp ile kapatılarak 10 dk süre ile iskemi oluşturularak, renk değişikliği gözlemlendi. Klempler kaldırılıp 60 dk reperfüzyon sağlandıktan sonra bu segmente 0,5 cm'lik kolon rezeksiyonu sonrası 5/0 polipropilen ile tek kat end-to-end kolokolik anastomoz yapıldı.

3. grup: SMA atravmatik klemp ile kapatılarak 10 dk süre ile iskemi oluşturuldu, renk değişikliği gözlemlendi. Klempler kaldırılıp 60 dk reperfüzyon sağlandıktan sonra bu segmente 0,5 cm'lik kolon rezeksiyonu sonrası 5/0 polipropilen ile tek kat end-to-end kolokolik anastomoz yapıldı. Cerrahi sonrası 7 gün süre ile oral yoldan 10 mg/kg/gün simvastatin verildi.

4. grup: Cerrahi işlem öncesi 7 gün süre ile oral yoldan 10 mg/kg/gün simvastatin verildi, 8. gün laparotomi yapıldı. SMA atravmatik klemp ile kapatılarak 10 dk süre ile iskemi oluşturuldu, renk değişikliği gözlemlendi. Klempler kaldırılıp 60 dk reperfüzyon sağlandıktan sonra bu segmente 0,5 cm'lik kolon rezeksiyonu sonrası 5/0 polipropilen ile tek kat end-to-end kolokolik anastomoz yapıldı. Cerrahi sonrası 7 gün süre ile oral yoldan 10 mg/kg/gün simvastatin verildi.

Postoperatif tüm gruplardaki ratlar standart rat yemi ve su ile beslendi. Postoperatif 8. günde tüm ratlar ilk cerrahi işlemdeki gibi cerrahiye hazırlanıp eski insizyon üzerinden karın boşluğu açıldı.

Anastomozun 2 cm distali ve proksimalinden kolon rezeksiyonu yapıldı. Anastomoz iyileşmesi saptamak için patlama basıncı ölçüldü, anastomoz bölgesinin histopatolojik incelemesi yapıldı. Histopatolojik olarak Erlich ve Hunt'a göre modifiye numerik skala kullanılarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu, vasküler gelişim, fibroblast proliferasyonu ve kollagen birikimi derecelendirildi (53).

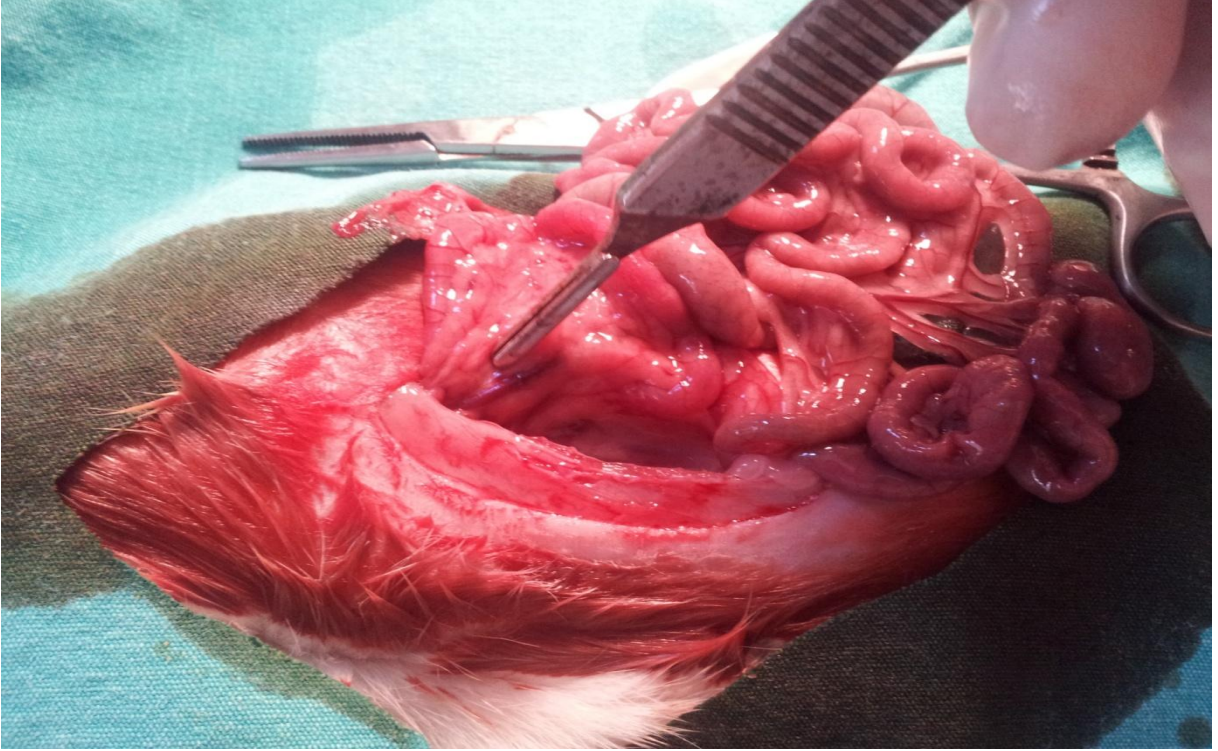
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows® 17.0 programı kullanıldı. Çalışmaya alınan örneklerin küçüklüğü göz önüne alınarak parametrik olmayan yöntemler; Kruskal Wallis Analizi, Mann Whitney U Test kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Grade 0	Yok
Grade 1	Arasına izlenen
Grade 2	Yer yer dağılım gösteren
Grade 3	Bol miktarda izlenen
Grade 4	Silme hücre ve fiber

Tablo 7.1: Ehrlich ve Hunt a göre modifiye numerik skala.

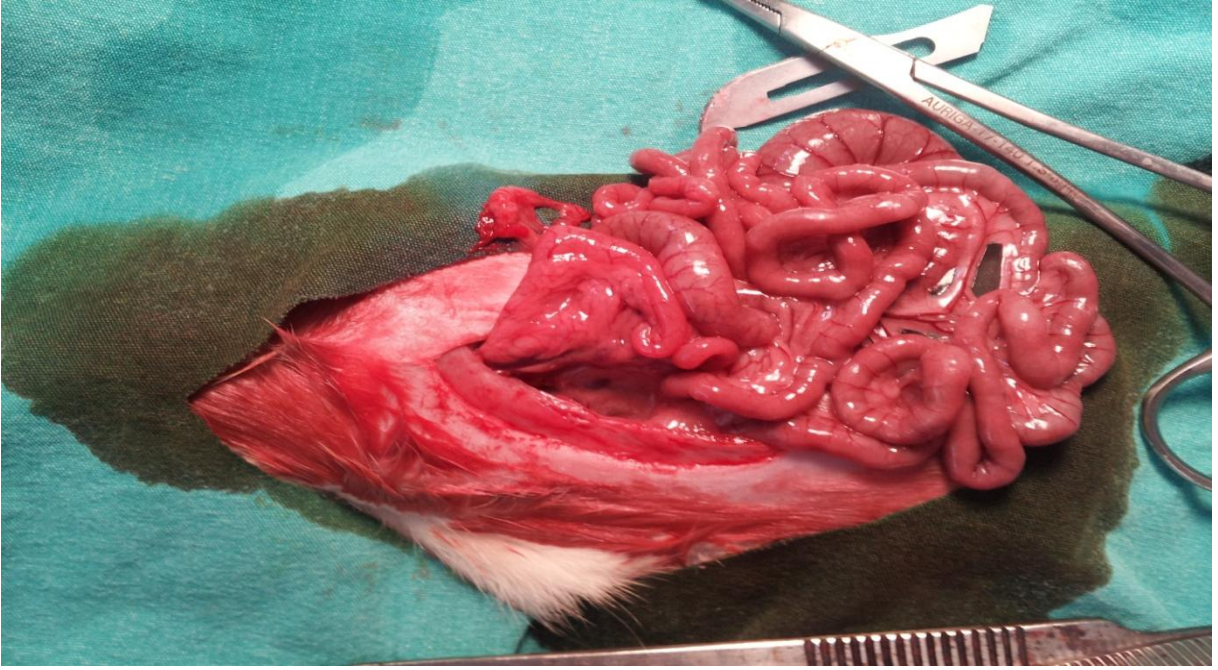
8. DENEYİN YAPILIŞ AŞAMALARI



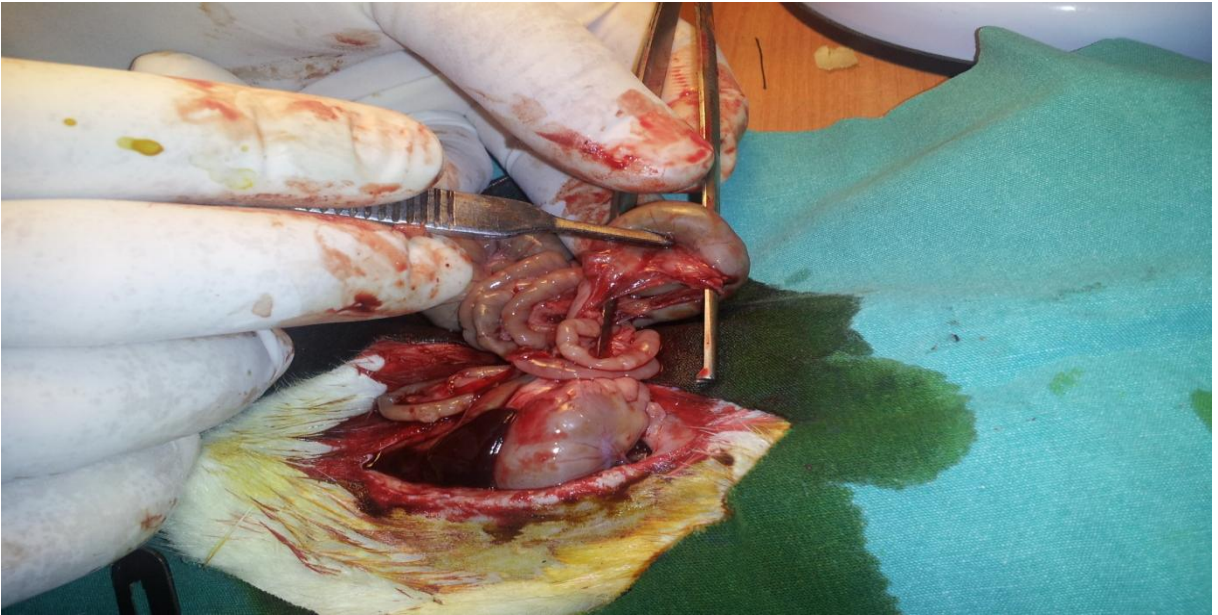
Resim 8.1 : SMA'nın ortaya konulması.



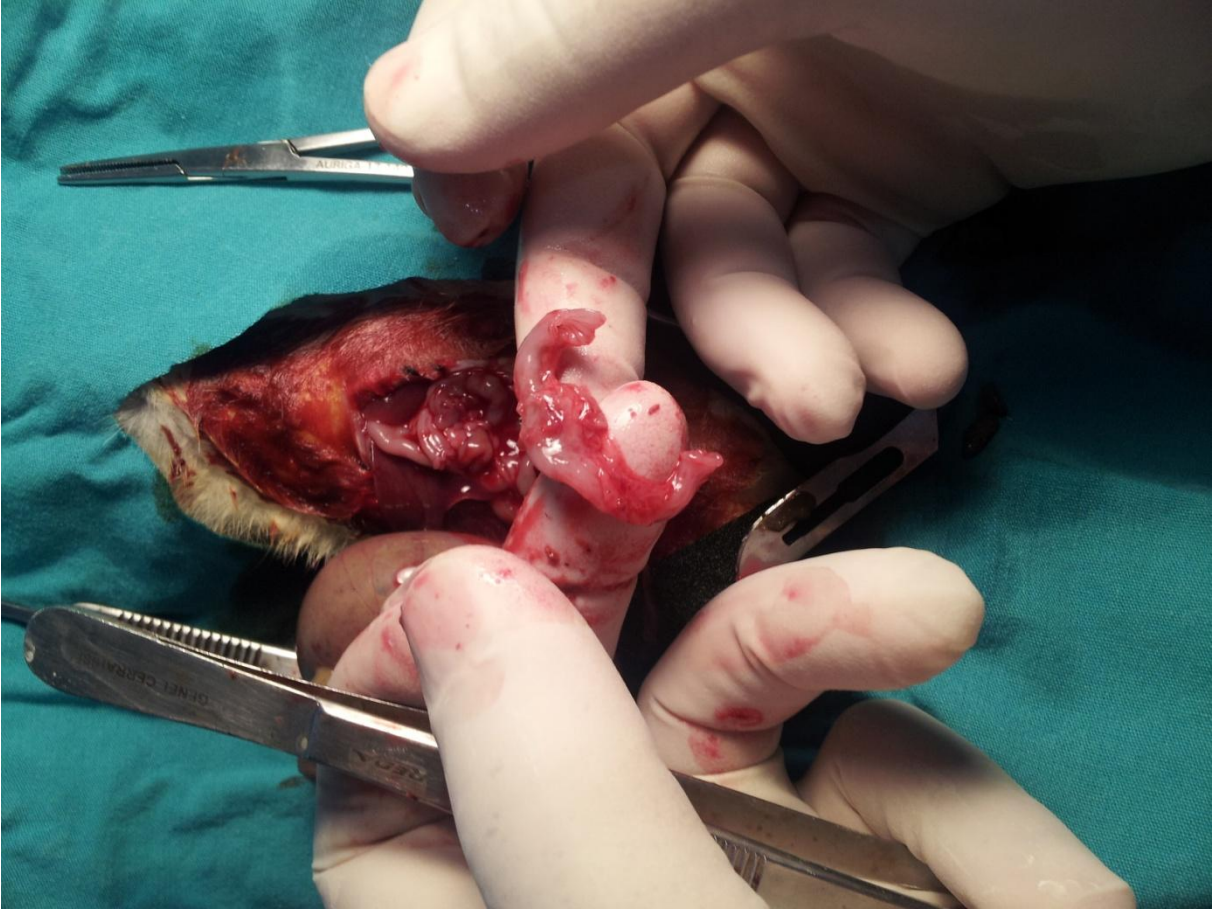
Resim 8.2: SMA klempenip barsaklarda iskemi oluşması.



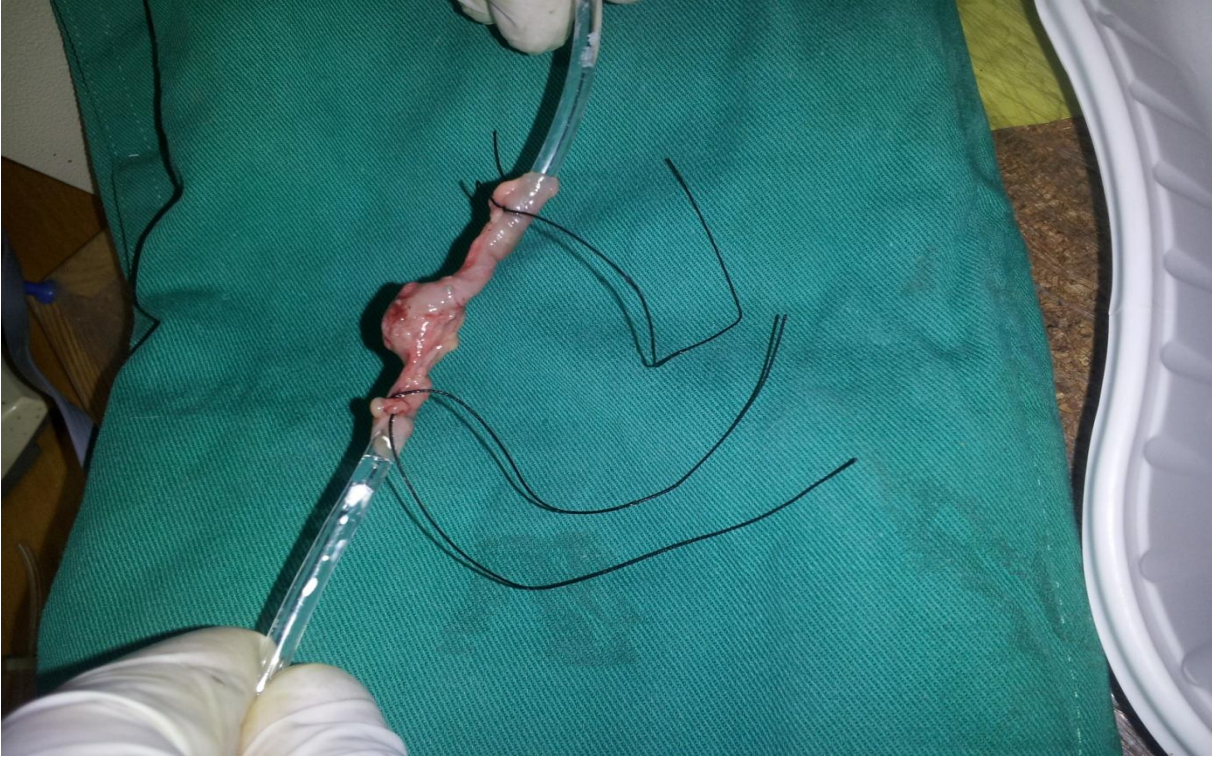
Resim 8.3: Reperfüzyon sonrası barsaklardaki görünüm.



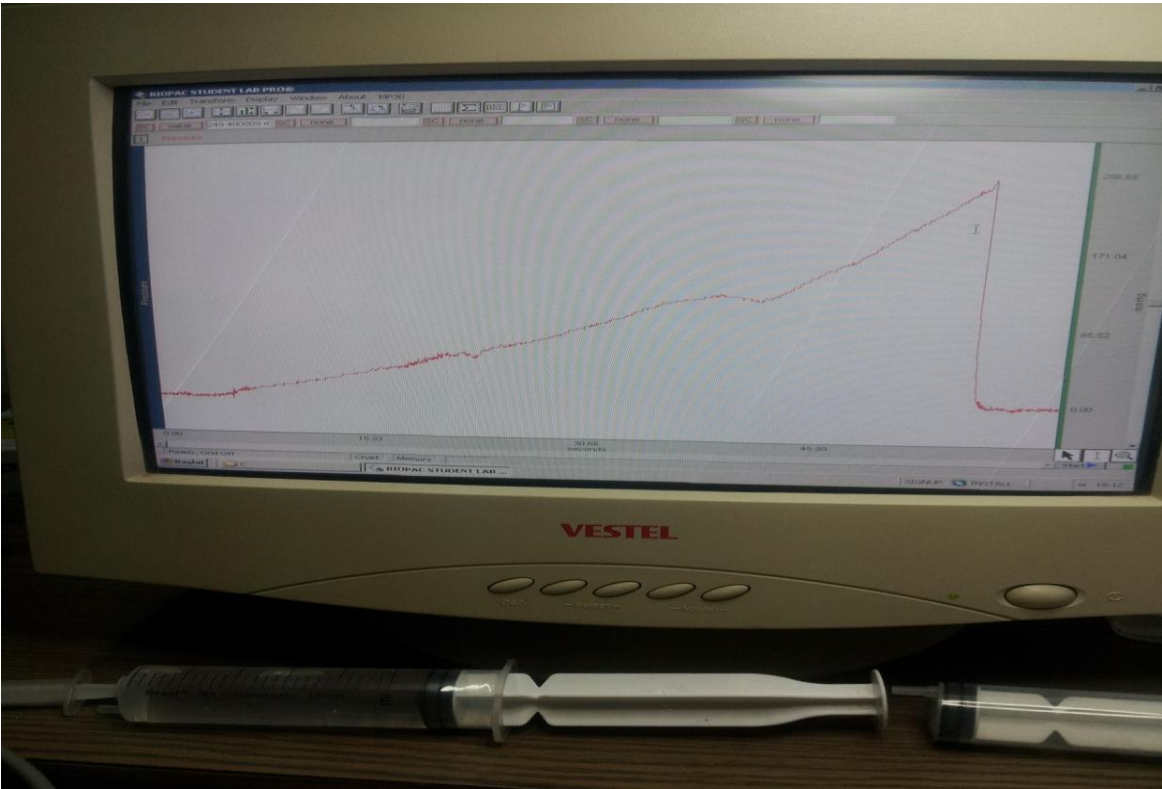
Resim 8.4: Kolona yapılan anastomozun görünümü.



Resim 8.5: Anastomoz bölgesinin çıkartılması.



Resim 8.6: Anastomoz alanının basınç pompasına bağlanması



Resim 8.7: Anastomoz patlama basıncının ölçümü.

9. BULGULAR

Grupların hiçbirinde kanama, anastomoz kaçağı, fistül, apse gibi komplikasyonlar gelişmedi. Operasyon sırasında ve erken postoperatif dönemde çeşitli nedenlerle ölen hayvanların yerine yenisi konuldu.

Grupların anastomoz patlama basınçlarının ortalama değerleri; grup 1 için 228.70 ± 22.62 mmHg, grup 2 için 171.40 ± 15.44 mmHg, grup 3 için 214.60 ± 20.32 mmHg ve grup 4 için 207.30 ± 16.02 mmHg olarak saptandı. Gruplar arasındaki anastomoz patlama basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Tablo 9.1. Grupların Anastomoz Patlama Basınç Değerlerinin Gösterimi

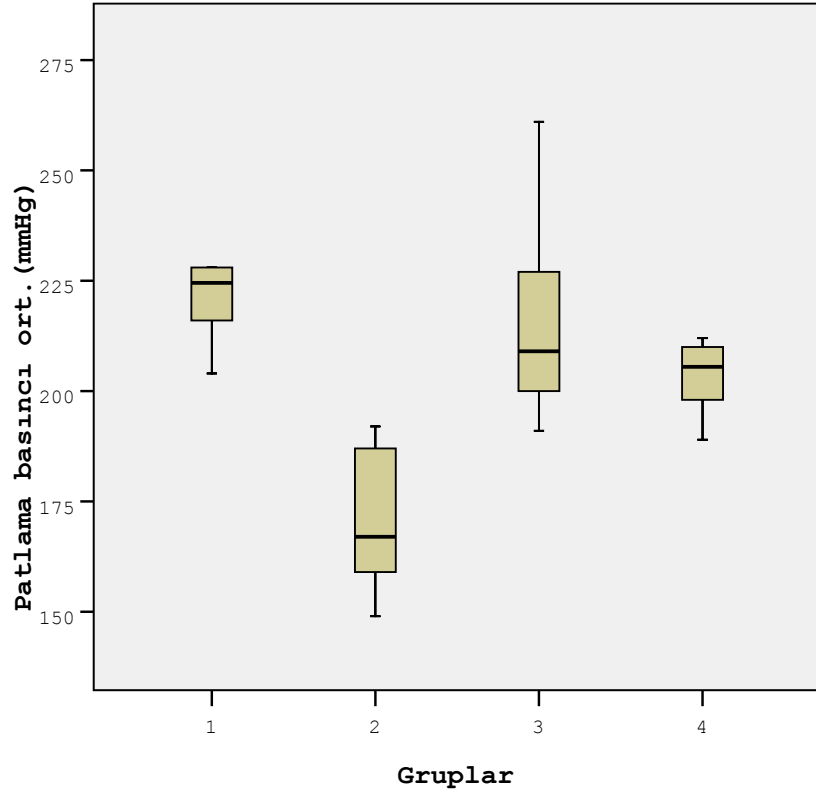
Ratlar	Grup 1 (mm/Hg)	Grup 2 (mm/Hg)	Grup 3 (mm/Hg)	Grup 4 (mm/Hg)
1	270	169	261	248
2	226	187	228	212
3	268	165	227	209
4	218	158	206	203
5	208	149	200	196
6	204	161	198	200
7	225	186	212	208
8	228	159	191	198
9	224	188	205	189
10	216	192	218	210

Tablo 9.2. Grupların Anastomoz Patlama Basınç Değerleri Ortalaması

	Grup 1 Ort.±S.D	Grup 2 Ort.±S.D	Grup 3 Ort.±S.D	Grup 4 Ort.±S.D	P
Anastomoz Patlama Basınçları (mmHg)	228.70±22.62	171.40±15.44	214.60±20.32	207.30±16.02	<0.001

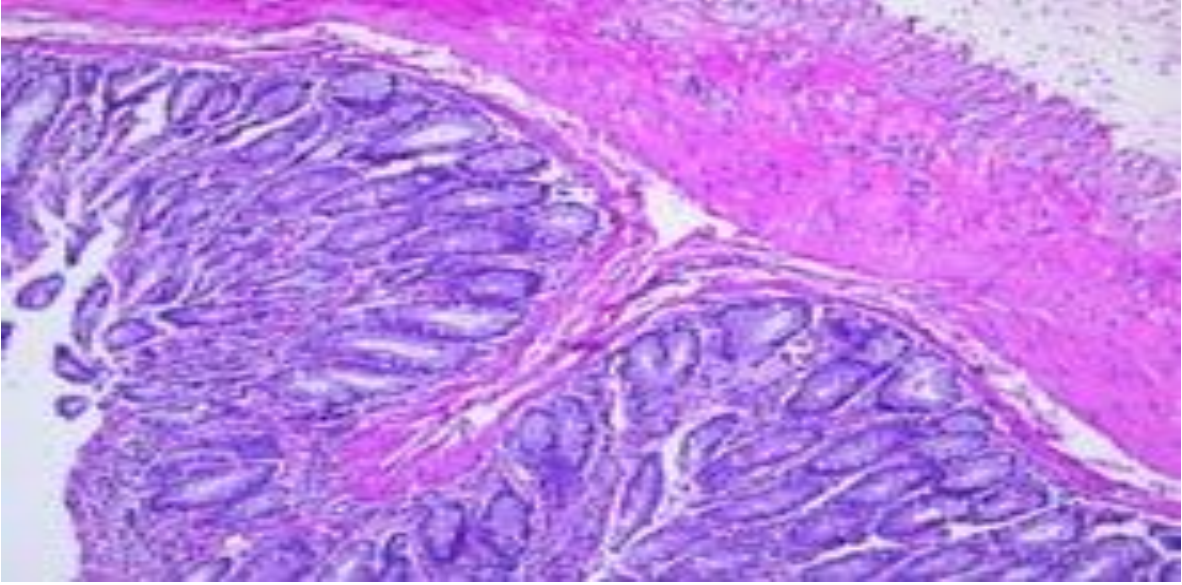
Kruskall-Wallis testi

Ortalama anastomoz patlama basınç değerleri gruplar arasında ikili eşleşmeler şeklinde incelendiğinde; grup 1 ile grup 3 arasında ve grup 3 ile grup 4 arasında ortalama anastomoz patlama basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.130$, $p=0.344$). Diğer tüm gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ortalama anastomoz patlama basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (grup 1 ile grup 2 arasında $p=0.001$, grup 1 ile grup 4 arasında $p=0.009$, grup 2 ile grup 3 arasında $p<0.001$ ve grup 2 ile grup 4 arasında $p<0.001$, Mann-Whitney U testi).

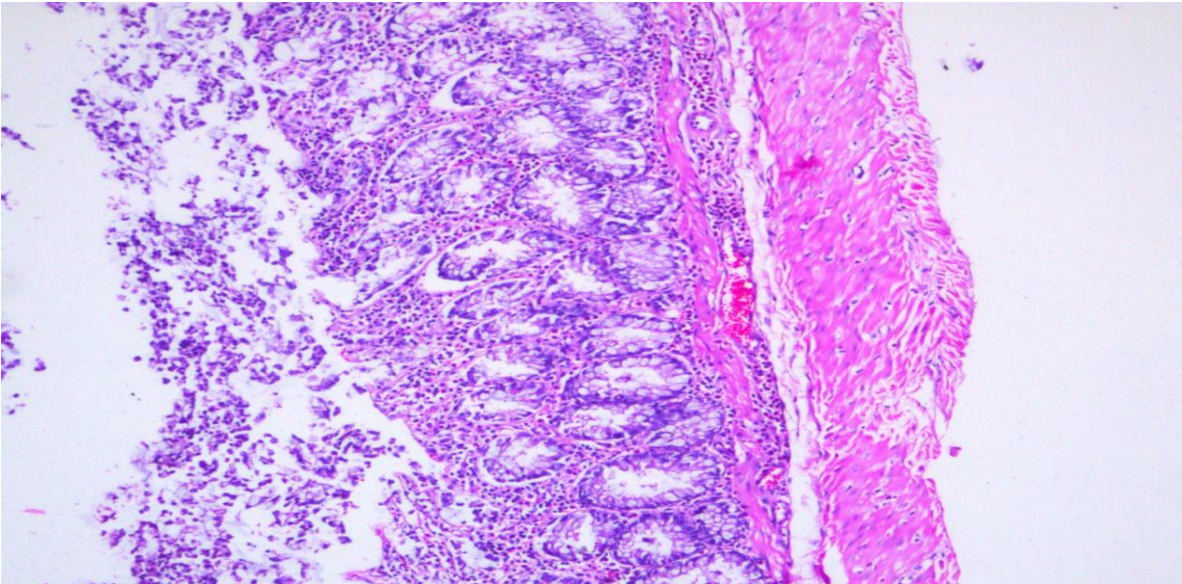


Grafik 9.1. Grupların Anastomoz Patlama Basınç Değerleri Ortalaması

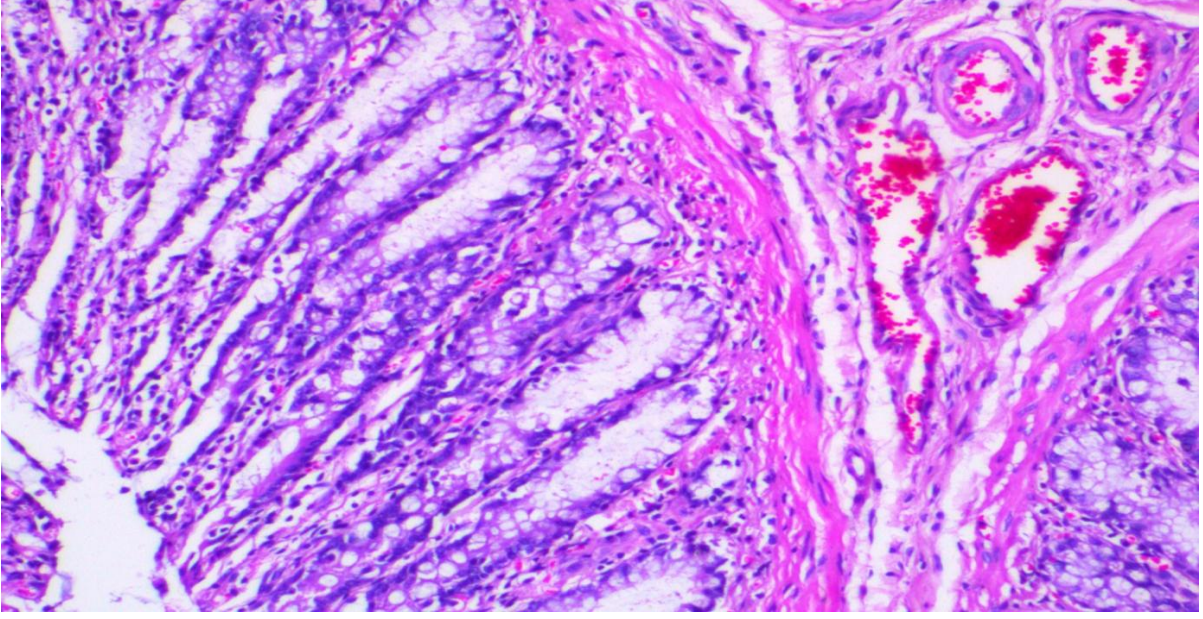
10. GRUPLARIN ANASTOMOZ HATLARININ MİKROSKOPİK GÖRÜNÜMÜ



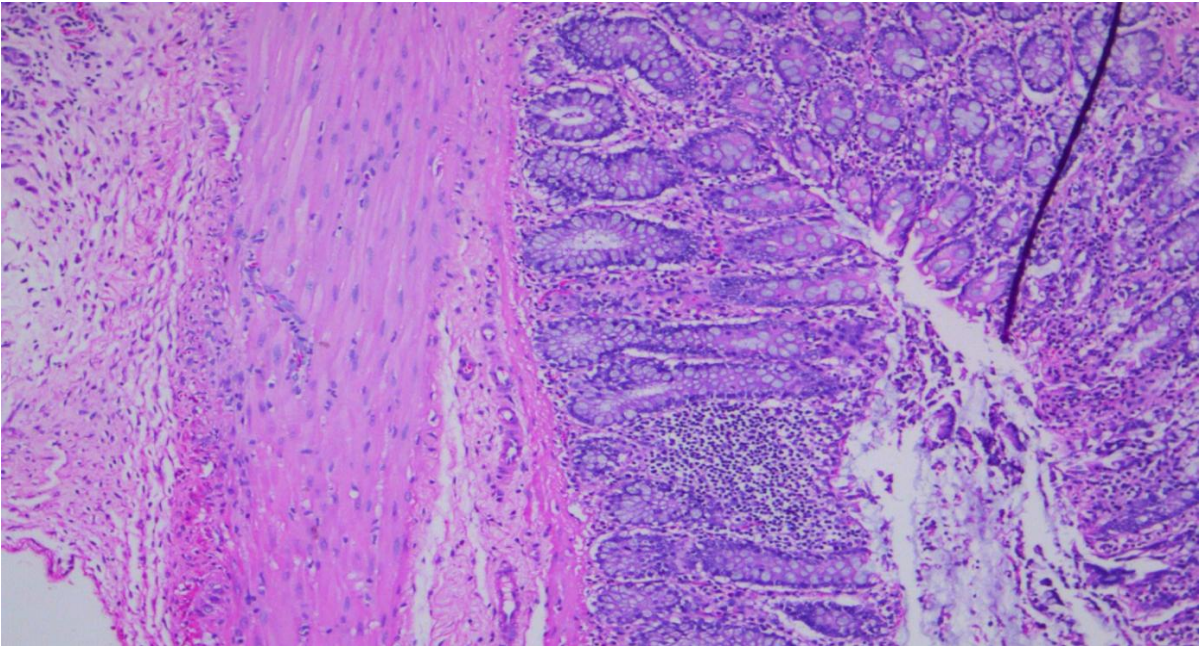
Resim 10.1: Grup 1'deki ratların anastomoz bölgesinin histopatolojik görünümü (kolajenden fakir, bol miktarda iltihabi hücre oluşumu, az sayıda vasküler oluşum ve fibroblast görülmekte).



Resim 10.2: Grup 2'deki ratların anastomoz bölgesinin histopatolojik görünümü (kolajen ve iltihabi hücre oluşumu önemsiz dağılım göstermekte, az sayıda vasküler oluşum, bol sayıda fibroblast izlenmekte).



Resim 10.3: Grup 3'deki ratların anastomoz bölgesinin histopatolojik görünümü (kolajen, vasküler oluşumdan zengin ve iltihabi hücreler önemsiz dağılım göstermekte, bol miktarda fibroblast izlenmekte).



Resim 10.4: Grup 4'teki ratların anastomoz bölgesinin histopatolojik görünümü (kolajen, vasküler oluşum ve iltihabi hücrelerden zengin, bol miktarda fibroblast)

11. GRUPLARIN DOKU HİDROKSİPROLİN DÜZEYLERİ AÇISINDAN İNCELENMESİ

Grupların doku hidroksiprolin ortalama değerleri; grup 1 için 10.93 ± 3.77 mg OH-P/g kuru doku, grup 2 için 5.19 ± 2.42 mg OH-P/g kuru doku, grup 3 için 10.43 ± 6.25 mg OH-P/g kuru doku ve grup 4 için 6.27 ± 3.53 mg OH-P/g kuru doku olarak saptandı. Gruplar arasındaki doku hidroksiprolin düzeyleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptandı ($p=0.013$).

Tablo 11.1. Grupların Doku Hidroksiprolin Düzeyleri Ortalama Değerleri

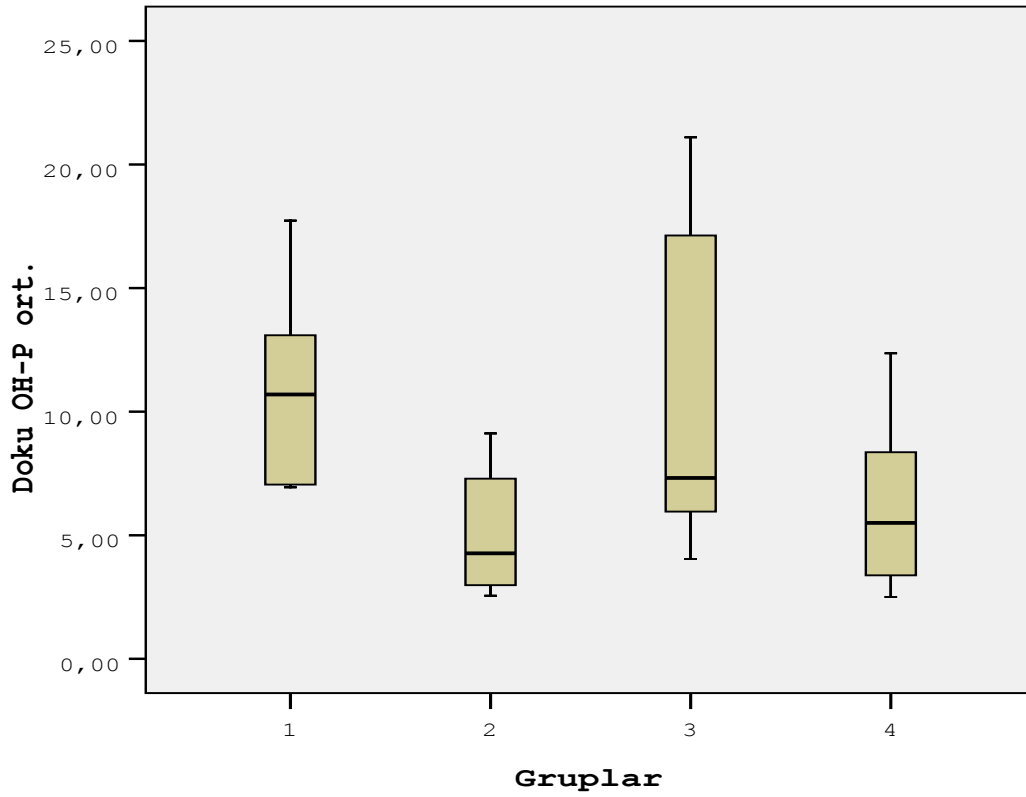
	Grup 1 Ort.±S.D	Grup 2 Ort.±S.D	Grup 3 Ort.±S.D	Grup 4 Ort.±S.D	P
Doku Hidroksiprolin Düzeyleri (mg OH-P/g kuru doku)	10.93±3.77	5.19±2.42	10.43±6.25	6.27±3.53	0.013

Kruskall-Wallis testi

Ortalama doku hidroksiprolin basınç değerleri gruplar arasında ikili eşleşmeler şeklinde incelendiğinde; grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 1 ile grup 4 arasında ortalama doku hidroksiprolin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.016$). Diğer tüm gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ortalama anastomoz patlama basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (grup 1 ile grup 3 arasında $p=0.650$, grup 2 ile grup 3 arasında $p=0.059$, grup 2 ile grup 4 arasında $p=0.650$ ve grup 3 ile grup 4 arasında $p=0.112$) (Mann-Whitney U testi).

Tablo11.1.1: Grupların Doku Hidroksiprolin Düzeyleri (mg OH-P/g kuru doku)

Ratlar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1	11.60	9.12	5.96	3.38
2	17.73	4.27	18.01	3.44
3	6.94	8.81	7.24	2.56
4	13.09	5.54	17.13	4.88
5	15.91	2.86	7.39	8.35
6	10.92	7.29	21.10	8.36
7	7.05	4.24	4.04	12.36
8	8.61	2.55	12.43	6.12
9	6.98	2.98	7.03	2.50
10	10.47	4.27	4.06	10.81
Ortalama	10.93	5.19	10.44	6.28



Grafik 11.1.1. Grupların Doku Hidroksiprolin Düzeyleri Ortalaması

12. TARTIŞMA

Anastomozun iyileşmesinde sistemik ve lokal faktörler rol oynar. Anemi, hipovolemi, düşük arteriyel pO₂, nötropeni, düşük O₂ saturasyonu, malnütrisyon, vitamin, çinko eksikliği, yüksek doz kortikosteroidler ve üremi anastomoz iyileşmesini azaltan sistemik faktörlerden birkaçıdır. Lokal faktörler olarak infeksiyonlar, intestinal içerikler, profilaktik antibiyotikler, sutürasyon teknikleri, sutür materyalleri, radyasyon ve mezenterik vasküler oklüzyon sayılabilir (10).

Kolonun lümeni içerisindeki mikroorganizma sayısı gastrointestinal sistemin diğer bölümlerindekinden daha fazladır (55-57). Birçok deneysel ve klinik çalışmada anastomoz iyileşmesini bozan ve kaçak oluşumuna neden olan çeşitli faktörler öne sürülmüştür. İ-R zedelenmesine maruz kalan intestinal segmentte anastomoz iyileşmesinin geciktiği ve bozulduğu gösterilmiştir (11,58). İ-R hasarında bu faktörlerden birçoğu yer almaktadır. İ-R sürecinde reaktif oksijen türevlerinin fazla miktarda oluştuğu ve bunların da özellikle reperfüzyonda arttığı, bu nedenle intestinal doku hasarının da reperfüzyonda geliştiği bildirilmektedir. Serbest oksijen radikalleri; sepsis, iskemi-reperfüzyon ve inflamasyon gibi olayların sonucunda oluşur. İskemi sırasında oksidatif mekanizmaların devreye girmesi ve bu klinik problemin çözümünde antioksidan sistemin kilit rol oynayabileceği düşünülerek simvastatinle ilgili bu çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada sıçanların postoperatif 8. gün kolon anastomoz patlama basınç değerleri incelendiğinde; en yüksek patlama basıncı kontrol grubunda (grup 1) saptandı. Kontrol grubuna en yakın patlama basıncı grup 3'te (postoperatif simvastatin verilen grup) saptandı. Preoperatif + postoperatif simvastatin verilen gruptaki (grup 4) patlama basıncı, postoperatif simvastatin verilen gruptakine (grup 3) göre daha düşük bulundu. Aynı etki doku hidroksprolin düzeylerinde de benzerlik gösterdi. Simvastatin verilen gruptaki yüksek patlama basıncı ve yüksek doku hidroksprolin düzeylerinin saptanması; büyük ihtimalle, simvastatinin antiinflamatuvar, immünomodülatuar, endotel disfonksiyonunu düzeltici ve

ayrıca prokoagulan aktivite ve trombosit fonksiyonları üzerindeki olumlu etkilerinden kaynaklanmaktadır (25,26).

Karadeniz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; kolon anastomozu üzerine simvastatin kullanmanın (bizim çalışmamızda olduğu gibi) yara iyileşmesi üzerine olumlu etki yaptığı ve yüksek kolon anastomoz patlama basıncı, yüksek doku hidroksiprolin düzeyi ile etkili olduğu gösterilmiştir (59).

Rego ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada; infekte yaralarda simvastatinin antiinflamatuvar özellikleri sayesinde antibakteriyel bir ajan gibi davranarak yara iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir (39). Pruefer ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir deneysel çalışmada, simvastatinin eksotoksin-lökosit-endotel hücre etkileşmesine yön verip, S.aerous alfa toksininin etkisini azalttığı gösterilmiştir (40). Bu da simvastatinin anastomoz bölgesindeki bakteri kolonizasyonunu azalttığı ve yara iyileşmesini hızlandırdırarak olumlu etki yaptığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda postoperatif dönemde simvastatin verilmesinin İ-R hasarını gerilettiği görülmektedir. Ancak preoperatif + postoperatif dönemde simvastatin vermenin aynı etkiyi göstermediği anlaşılmıştır. Bunun sebebinin statin kullanımı ile proinflamatuvar sitokinlerin azalmış olması kuvvetle muhtemeldir (37). Bunun dışında HMG-CoA inhibitörleri, nükleer faktör kappa- β üzerinden etki ederek çeşitli kemoatraktant moleküllerin salınımını da azaltmaktadır. Statin tedavisi ile inflamasyonda önemli yeri olan, COX-2 sentezi de azalmaktadır. Adezyon ve infiltrasyon dışında statinler, inflamatuvar hücrelerin matriks metalloproteinazlarının üretimlerini de baskılamaktadır. Statinler bu şekilde hem vasküler hem de sistemik inflamasyonu baskılamaktadır. HMG-CoA inhibitörleri aynı zamanda CRP sentezini de baskılamaktadır. CRP akut faz reaktanı olup, karaciğerde proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak sentezlenmektedir ve endotel hücrelerde endotel eNOS ekspresyonunu azaltarak endotel fonksiyonlarını bozmaktadır (26-31,38). HMG-CoA inhibitörleri verildikten sonra, endotel hücrelerinden vasküler tonus ve hücre proliferasyonunda rolü olan, aynı zamanda da güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 salınımında da azalma olmaktadır (34-36). Preoperatif dönemde simvastatin verilmesinin bu olumsuz etkilerinden dolayı, doku hidroksiprolin düzeyilerindeki artışa ve anastomozun iyileşmesine engel olduğunu düşünmekteyiz.

Deney sonucunda; oral yoldan simvastatin vermenin, iskemi reperfüzyon hasarında görülebilecek olumsuz etkileri azalttığı anlaşıldı. Mikroskopik görüntüler, anastomoz patlama basınç değerleri ve anastomoz bölgesindeki doku hidroksiprolin düzeyleri de bunu desteklemektedir. Preoperatif + postoperatif simvastatin verilmesi, iskemi reperfüzyon hasarını azaltma üzerine çok etkili olmamaktadır. Sadece postoperatif simvastatin vermenin daha etkili olduğu anlaşılmıştır.

13. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; SMA oklüzyonu sonrasında yapılan kolon anastomozunda, oral yoldan simvastatin verilmesinin anastomoz patlama basıncında ve doku hidroksprolin düzeyinde artış sağladığı gösterilmiştir. SMA oklüzyonu oluşturulan ve kolon anastomozu yapılan ratlarda; simvastatin verilen gruplarda, verilmeyen gruplara göre anastomoz patlama basınçları ve doku hidroksprolin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.001$). Bu bulgu da; antiinflamatuvar, immünomodülatuar, endotel disfonksiyonunu düzeltici, prokoagulan aktivite ve trombosit fonksiyonları üzerine etkileri gösterilmiş olan simvastatinin, yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığını kanıtlamaktadır.

Anastomoz bölgesindeki dokuların hücrel analizlerinin yapılması ve kollajen miktarının belirlenmesi simvastatin verilmesinin anastomoz üzerindeki etkinliğinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Bu amaçla yeni çalışmaların planlanması gelecekte daha detaylı verilerin oluşmasını sağlayacaktır.

14. KAYNAKLAR

1. Buğra D. Kolon, rektum, anal bölge anatomisi. Türkiye Klinikleri Cerrahi. Ed: Buğra D .İstanbul 2004; 9:1 -11.
2. Romolo JL. Embryology and anatomy af the colon. Shackelford's surgery of the alimentary tract. Ed: George D. Zuidema. 1996:4:3-16.
3. Temel Cerrahi 3. Baskı Ankara Güneş Kitabevi Ltd. TI. Ed: Sayek İ. 2004;1243-1251.
4. Kodner IJ, Birnbaum EH, Fry RD, Fleshman JW, Read TE. Colon, rectum and anus. Eds: Schwartz S, Sires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Principles of Surgery, New York, USA, The Mcgraw-Hill Companies 1999;400-438.
5. Menteş B, İrkörücü O. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. Kolon fizyolojisi, kolon rektum ve anal bölge hastalıkları. İstanbul 2004; 31-37
6. Mark Evers B. Townsend CM, Thompson JC. Small intestine. Schwartz S, Sires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, Principles of Surgery, New York, USA, The Mcgraw-Hill Companies 1999; 385-389.
7. Siemionow M, Arslan E. Ischemia/Reperfusion Injury. A review in relation to free tissue transfers. Microsurgery 2004;24:468-475.
8. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: A review of pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. Int J Cardiol. 1997; 58: 95-117.
9. Aydoğdu N, Kaymak K, Yalçın Ö. Sıçanlarda böbrek iskemi/reperfüzyon hasarında N-asetilsisteinin etkileri. Fırat Tıp Dergisi. 2005;4: 151-155.
10. Brasken P. Healing of experimental colon anastomosis. Eur J Surg.1991;566: 1-51
11. Kuzu M.A, Kösoy C, Kale İT, Tanık A. Reperfüzyon injury delays healing of intestinal anastomosis in a rat. Am Jour Surgery. 1998; 176: 348-351

12. Güzel S, Sunamak O, As A, Çelik V, Ferahman M. Et al. Effects of hyperbarik oxygen and pgg-glucan on ischemic colon anastomosis. *World J Gastroent.* 2006;12: 1421-1425.
13. Akgün Y, Batun S, Taçyıldız, Akkuş M, Ketani A. Deneysel mezenterik iskemi reperfüzyon modelinde değişik koruyucu ajanların etkilerinin biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi.* 1996; 4: 13-17.
14. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol.* 2000;190:255-266.
15. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology.* 2001; 94: 1133- 1138.
16. Cabeza J, Motilva V, Martin MJ, De La Lastra CA. Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemiareperfusion in rats. *Life Sci.* 2001; 68: 1405-1415.
17. Slavikova H, Lojek A, Hamar J, Duskova M, Kubala L. Total antioxidant capacity of serum increased in early but not late period after intestinal ischemia in rats. *Free Radic Biol Med.* 1998; 25: 9-18.
18. İşlekel H, İşlekel S, Güner G, Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischemia and reperfusion. *J Neurol Sci.* 2000; 7: 1984-2000.
19. Liu TZ, Stern A. Assessment of the role oxidative stress in human diseases. *J Biomed Lab Sci.* 1998;10: 12-28.
20. Gözükara EM. *Biyokimya.* Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. 2000;923-941.
21. Ekingen G, Ceran C, Demirtola A, Demiroğulları B. İnce barsak iskemi reperfüzyonunda reperfüzyon süresinin biyokimyasal değişiklikler ve anastomoz iyileşmesine etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2006;13: 7-12.
22. Kurtuluş H, Eskiocak S, Tütüncüler F, Başaran ÜN, Gülen. Sistemik hipoksi geliştirilmiş yenidoğan ratlarda N-asetilsistein uygulamasının etkileri. *Turkish Journal Of Biochemistry.* 2003;28: 40-44.
23. Kandilci HB, Gümüşel B. Akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarı ve iskemik ön koşullama. *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi.*2005;1: 35-49.

24. Yazıcı C, Köse K. Melatonin karanlığın antioksidan gücü. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü.Journal Of Health Sciences). 2004;13: 56-65.
25. Calabro P, Yeh ET. The Pleiotropic effects of statins. Current Opinion in Cardiology 2005; 20: 541-546.
26. Blanco-Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. Kidney International 2003; 63: 12-23.
27. Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of HMG-coa reductase. Pharmacological Research : The Official Journal of the Italian Pharmacological Society 1995; 31: 9-27.
28. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2005; 45: 89-118.
29. Leung BP, Sattar N, Crilly A Et Al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. Journal of Immunology 2003; 170: 1524-1530.
30. Solheim S, Seljeflot I, Arnesen H Et Al. Reduced levels of TNF Alpha in hypercholesterolemic individuals after treatment with pravastatin for 8 weeks. Atherosclerosis 2001; 157: 411-415.
31. Ferro D, Parrotto S, Basili S Et Al. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. Journal of the American College of Cardiology 2000; 36: 427-431.
32. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. Nature Medicine 2000; 6: 1399-1402.
33. Crisby M. Modulation of the inflammatory process by statins. Drugs of Today 2003; 39: 137-143.
34. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Mysliwiec M. Influence of simvastatin on aspects of thrombogenesis in CAPD patients. Peritoneal Dialysis International : Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2003; 23: 260-266.
35. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2005; 25: 287-294.

- 36.** Schmidt WM, Spiel AO, Jilma B Et Al. In-vivo effects of simvastatin and rosuvastatin on global gene expression in peripheral blood leucocytes in a human inflammation model. *Pharmacogenetics and Genomics* 2008; 18: 109-120.
- 37.** Kagami S, Kanari H, Suto a et al. HMG-Coa reductase inhibitor simvastatin inhibits proinflammatory cytokine production from murine mast cells. *International Archives of Allergy and Immunology* 2008; 146 Suppl 1: 61-66.
- 38.** Lefer DJ. Statins as potent antiinflammatory drugs. *Circulation* 2002; 106: 2041-2042.
- 39.** Rego AC, Araujo Filho I, Damasceno BP Et Al. Simvastatin improves the healing of infected skin wounds of rats. *Acta Cirurgica Brasileira / Sociedade Brasileira Para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia* 2007; 22 Suppl 1: 57-63.
- 40.** Pruefer D, Makowski J, Schnell M Et Al. Simvastatin inhibits inflammatory properties of staphylococcus aureus alpha-toxin. *Circulation* 2002; 106: 2104-2110.
- 41.** Bourcier T, Libby P. HMG coa reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000; 20: 556-562.
- 42.** Ludwig S, Dharmalingam S, Erickson-Nesmith S Et Al. Impact of simvastatin on hemostatic and fibrinolytic regulators in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005; 70: 110-118.
- 43.** Haslinger B, Goedde MF, Toet KH, Kooistra T. Simvastatin increases fibrinolytic activity in human peritoneal mesothelial cells independent of cholesterol lowering. *Kidney International* 2002; 62: 1611-1619.
- 44.** Djaldetti M, Salman H, Bergman M, Bessler H. Effect of pravastatin, simvastatin and atorvastatin on the phagocytic activity of mouse peritoneal macrophages. *Experimental and Molecular Pathology* 2006; 80: 160-164.
- 45.** Marks R, Dykes P, Mootley R. *Clinical sings and producedures in dermatology* 1.St Ed. London 1993;35
- 46.** Amold HL, Odom RB, James WD. *Andews disease of the skin, Clinical Dermatoloji*, 8th Ed. WB Saunders Company Philadelphia. 1990

47. Engin A. Yara İyileşmesi Ed: Engin A. Genel Cerrahi Tanı ve Tedavi İlkeleri. 1.Baskı . Ed: Ceylan İ. Cerrahi. 2000;132-144.
48. Törüner A. Yara iyileşmesi. Ed: Ceylan İ. Cerrahi.1996;126-129
49. Engin A. Yara iyileşmesi .Temel Cerrahi. Ed: Sayek İ. 1993 : 185
50. Madden J.W, Arem AJ. Wound healing: Biologic And Clinical Feature. Textbook of Surgery. Ed: Sabiston D.C W.B. Saunders Company Philadelphia. 1991:164
51. Törnqvist A, Blomquist P, Jiborn M, Zeder B. Anastomotic healing after resection of leftcolon stenosis effect on collagen metabolism and anastomotic strength. Dis Colon Rectum. 1990; 33: 217- 221.
52. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Basic Pathology. Fifth Edition W.B. Saunders Company. Çeviri Ed: Çevikbaş U. İstanbul 1994: 47-52.
53. Ehrlich HP, Hunt, Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. Ann Surg. 1983; 177:222-227.
54. Rolandelli RH, Koruda MJ, Settle RG Et Al. Effects of intraluminal infusion of short chain fatty acids on the healing of colonic anastomosis in the rat. Surgery. 1986; 100: 198
55. Choti MA. Obstruction of large bowel. Current Surgical Therapy. Ed: Cameron. 1995; 162
56. Williams N.S. Large bowel obstruction surgery of the anus, rectum and colon. Ed: Keighley M.R. B.W.B. Saunders Company Ltd. London 1993;1823.
57. Van Der Ham AC, Weijma IM, Van Ded Ingh H.F.G.M. Et Al. Effect of fibrin sealant on the healing colonic anastomosis in the rat. Br J Surg.1991; 78: 49.
58. Demiroğulları B, Sönmez K, Türkyılmaz Z. Et Al. Comparison of consequent small bowel anastomoses after transient ischemia and experimental study in rats. J Pediatr Surg.1998;33: 91-93.
59. G. Karadeniz Cakmak, O. Irkorucu, B. H. Ucan, A. U. Emre, B. Bahadır, C. Demirtas, O. Tascilar, K. Karakaya, S. Acikgoz, G. Kertis, H. Ankarali, H. Pasaoglu, M. Comert

Simvastatin improves wound strength after intestinal anastomosis in the rat *J. Gastrointest Surg.* 2009; 13(9):1707-16