

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

KOLON ANASTOMOZU YAPILAN RATLARDA NİZATİDİNİN
ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MİKAİL POLAT

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÇAĞATAY E. DAPHAN

KIRIKKALE

2011

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

KOLON ANASTOMOZU YAPILAN RATLARDA NİZATİDİNİN
ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MİKAİL POLAT

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÇAĞATAY E. DAPHAN

KIRIKKALE

2011

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

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

Tez savunma tarihi: 05/09/2011

Prof. Dr. Çağatay E. Daphan
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi A.D. Başkanı
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Oral Saygun
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi A.D.
Üye

Doç. Dr. Kuzey Aydınuraz
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi A.D.
Üye

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi eğitim sürem boyunca üstün bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. H. Fatih Ağalar'a şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca büyük katkıları olan, tezimin belirlenmesinden sonuçlanana kadar katkı ve yardımlarını esirgemeyen, sabırla yol gösteren, deneyim ve tecrübelerinden her zaman yararlandığımız hocam Sayın Prof. Dr. Çağatay E. Daphan'a teşekkür ederim.

Cerrah olarak yetişmemde büyük emekleri olan Sayın Doç. Dr. Oral Saygun'a ve Sayın Doç. Dr. Kuzey Aydınuraz'a minnetlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında katkı ve yardımları olan Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Yrd. Doç. Dr. Faruk Metin Çomu'ya, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Üçler Kısa'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili Dr. Merve Cansu Güler'e ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım Yrd. Doç. Dr. Şener Balas'a, Dr. Sedat Döm'e, Dr. İ. Tayfun Şahiner'e, asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr.Mikail Polat

ÖZET

Polat M. , Kolon anastomozu yapılan ratlarda nizatidinin, anastomoz iyileşmesine etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2011

Anastomoz iyileşme yetersizliği hastanede kalış süresi ve mortaliteyi artırmaktadır. Histamin vazodilatasyonla mezenterik kan akımını artıran bir mezenterik bölgesel kan akımı düzenleyicisidir. Histamin 2 (H2) reseptör antagonistleri (Nizatidin) histaminin vazodilatör etkisini inhibe eder.

Otuz Wistar ratı; K (Kontrol) ve N (nizatidin) olarak 2 gruba ayrıldı. Preoperatif yedi gün ,N grubuna (15 rat) 2mg/kg/gün intraperitoneal nizatidin (AXID İV ampul 100 mg/4ml, LILLY) verildi; K grubu (15 rat) aynı miktar subkutan salin aldı. İntraperitoneal ketamin, xylasine ile genel anestezi altında orta hat insizyonla batin açıldı. Pelvik refleksiyonun 2-4 cm proksimal seviyede sol kolon transekte edilerek tek katmanlı uç-uca anastomoz yapıldı.

Karın postoperatif 7. gün açıldı. Kalın barsak mukozası kan akımı, lazer doppler ile ölçüldü. Anastomoz bölgesi rezeke edildi, anastomoz patlama basıncı ve hidroksprolin düzeyleri ölçüldü.

Anastomoz patlama basıncı, ıslak ve kuru ağırlık değerleri ve su yüzdeleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). Hidroksprolin düzeyi ve doppler ölçümü (anastomozun distalinde ve anastomozda); K grubunda, N grubuna göre yüksek bulundu ($p<0,05$).

Bu çalışma, bağırsak kan akımı üzerine ilaçların etkilerini değerlendirme için daha fazla zemin sağlamıştır. Bu bulguların başka çalışmalar tarafından desteklenmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: Anastomoz, nizatidin, patlama basıncı, doppler.

ABSTRACT

Polat M. , Effect of the nizatidin upon healing anastomosis in rats whose colon anastomosis is done. Department of General Surgery, Kırıkkale University Medical School, Specializasyon Thesis, Kırıkkale, 2011

Failure of anastomotic healing is associated with increased hospital stay and mortality. Histamine is one of the regulators of mesenteric blood flow, leading to vasodilatation and increasing the regional blood flow in the mesentery. Histamine 2 (H₂) receptor antagonists (nizatidine) inhibit the vasodilatory effects of histamine .

Thirty wistar rats are divided into 2 groups, as K (control) and N (nizatidine). Two mg/kg/day nizatidine (AXID IV flacon 100 mg/4ml ,LILLY) was given to N group (15 rat) intraperitoneally while the K group (15 rats) received the same amount of saline subcutaneously for seven days preoperatively. Under general anesthesia with intraperitoneal ketamine + xylazine, abdomen was opened with a midline incision. Left colon was transected at a level of 2-4 cm proximal to pelvic reflection and then one layer end-to-end anastomosis was performed.

Abdomen was opened at postoperatif 7th day. The blood flow is measured with laser doppler in the mucosa of the large bowel. Anastomotic region was resected and anastomotic bursting pressure and hydroxyproline levels were measured.

There were no statistically significant differences between the groups in anastomotic bursting pressure, wean weight and wet weight and water percentage levels values ($p>0,05$). Hydroxyproline and doppler levels (distal anastomosis and anastomosis) in K group were significantly higher than group ($p< 0.05$).

This study provides the basis for further evaluation of the effects of drugs on gut blood flow. These findings should be supported by other studies.

Key words: Anastomosis, nizatidine, bursting pressure, doppler.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar ve GRAFİKLER	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolon Cerrahisininin Tarihçesi	3
2.2. Kolon Anatomisi	4
2.3. Yara İyileşmesi	6
2.3.1. Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi	9
2.4. Gastrointestinal Sistem Anastomoz Kaçağı Risk Faktörleri	11
2.5. Doku perfüzyon ölçümü	15
2.6. Barsak patlama basıncı	17
2.7. Nizatidin	18
3. YÖNTEM ve GEREÇLER	25
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	48
7.REFERANSLAR	49

SİMGELER ve KISALTMALAR

ml: Mililitre

mm: Milimetre

NO: Nitrik oksit

cAMP: Siklik adenzin mono fosfat

GPCR: G protein eşleyici reseptör

IFN- γ : İnterferon gama

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

FU: Florourasil

GH: Büyüme hormonu

EGF: Epidermal büyüme faktör

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktör

PGI₂: Prostaglandin

TXA₂: Tromboksan A₂

HETE: Hidroperoksi ökosatetraenoik asit

INOS: İntakt nitrik oksit sentetaz

K: Kontrol

N: Nizatidin

P.B. :Patlama basıncı

IL -1 : İnterlökin - 1

IL-6 : İnterlökin - 6

TNF α : Tümör nekroz faktörü – α

PDGF : Trombositten salınan büyüme faktörü

TGF- β : Transforming büyüme faktörü β

C3a : Kompleman 3 a

C5a : Kompleman 5 a

TGF- α : Transforming büyüme faktörü α

FGF : Fibroblast büyüme faktörü

LDPM: Lazer doppler perfüzyon monitörü

IL-2 : İnterlökin – 2

DNA : Deoksiribonükleik Asit

ATP : Adenozin Trifosfat

PAF : Trombosit aktive edici faktör

PMN : Polimorfonükleer Lökosit

CoQ : Koenzim Q

ŞEKİLLER

Şekil:

Şekil 3.1: Anastomoz yapılacak kolon segmenti

Şekil 3.2: Anastomoz yapılan kolon segmenti

Şekil 3.3: Anastomoz üzerinden barsak duvarı doppler ölçümü

Şekil 3.4: Doppler cihazı ve probu (kalibre haldeyken)

Şekil 3.5: Anastomoz bölgesini içeren kolon segmenti

Şekil 3.6: Anastomoz segmentinin basınç ölçümü

Şekil 3.7: Basıncı ölçülecek rezeke edilen anastomotik kolon segmenti

Şekil 3.8: Kolonik basınç ölçümü için infüzyon pompası

Şekil 3.9: Ölçümü yapılan kolon segmentine ait patlama basıncı eğrisinin monitörizasyonu

TABLolar ve GRAFİKLER

Tablo:

Tablo 2.5.1: Histidinin metabolizması

Tablo 2.5.2: Histamin reseptörleri ve etkileşimleri

Tablo 2.5.3: Histamin reseptör blokörleri

Tablo 2.5.4: Histamin reseptörlerinin organ ve dokular üzerindeki etkileri

Tablo 2.5.5: H2 reseptör antagonistlerinin etkileri ve tedavi endikasyonları

Tablo 2.5.6: H2 reseptör antagonistleri ve yan etkileri

Tablo 2.5.7: H2 Reseptör blokörleri ve etkileşimleri

Tablo 4.1: OH-prolin (yaş ve kuru dokuda), patlama basıncı, yaş ağırlık, kuru ağırlık, su yüzdesi, doppler (anastomoz üzeri ve anastomoz distali) değerleri

Tablo 4.2: OH-prolin (yaş ve kuru dokuda), patlama basıncı, yaş ağırlık, kuru ağırlık, su yüzdesi, doppler (anastomoz üzeri ve anastomoz distali) değerleri

Tablo 4.3: Deney gruplarında temel istatistiksel değerler

Tablo 4.4: Tüm deney gruplarının temel istatistiki değerleri

Grafik:

Grafik 3.1: Ölçümü yapılan kolon segmentine ait patlama basıncı eğrisi

Grafik 4.1: OH-prolin yaş doku değerleri

Grafik 4.2: OH-prolin kuru doku değerleri

Grafik 4.3: Doppler (anastomoz distali) akım değerleri

Grafik 4.4: Doppler akım değerleri (anastomoz üzeri)

Grafik 4.5: Patlama basıncı değerleri.

Grafik 4.6: Yaş ağırlık değerleri

Grafik 4.7: Kuru Ağırlık değerleri

Grafik 4.8: Su yüzdesi değerleri

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanserler endüstriyel toplumlarda 2. en sık görülen kanser türüdür. Kolon kanseri hastalarının %25 ile %40'ı lokal hastalık; %12 ile %28'inde peritoneal implantlar ve %40'ında da karaciğer metastazı olup; karaciğer ve peritoneal implant varlığı rezeksiyonun endike olup olmadığının değerlendirilmesini gerektirmektedir (1,2). Solomon ve arkadaşlarının raporunda kolorektal kanserli hastaların %15'inde barsak yüzeyi veya peritoneal yüzeyde, sitolojide kanser hücrelerine rastlandığı değerlendirilmiştir (3). Stage 2 ve 3 hastalıkta adjuvan veya neoadjuvan kemoradyasyon ile kombine cerrahi rezeksiyon yapılmaktadır. Kombine modalite ile hastalısız sağkalım ve beklenen yaşam süresi artmaktadır (3,4).

Anastomoz kaçağı kolorektal cerrahinin major komplikasyonu olup totalde %0-30 arasında görülür (5). Anastomoz iyileşmesindeki yetersizlik hastanede kalma süresini, mortaliteyi ve morbiditeyi artırmaktadır (6,7). Yapılan birçok çalışmada farklı sonuçlar olmasına karşın klinik olarak anastomoz kaçak oranı %2.1-%14.9 arasında seyretmektedir (6,8). Fatal seyredebilen anastomoz kaçağı perioperatif bakımdan barsağın durumu ve cerrahi teknik gibi faktörlere bağlıdır (9).

Anastomoz kaçağı ileorektal anastomozlarda fazla görülmektedir (10). Stapler ile yapılan anastomozlarda anastomoz kaçağı %4-%20 arasında görülür (11). Elektif rektal anastomozlarda kaçak görülme sıklığı %12-%19 arasındadır (12). Sağ hemikolektomi sonrası kaçak %0.5 ile %7 arasındadır (13). Bir çalışmada kolon kanseri için yapılan cerrahi sonrası kaçak insidansı %8 ile %10 arasında bildirilmiştir (14).

Kolon anastomoz iyileşmesi inflamasyon, kemotaksis, hücre proliferasyonu diferansiyasyon, remodeling ile olur. Remodeling için konnektif doku kollajen sentezi gerekir. Fagositoz, kemotaksis, migrasyon, proliferasyon, adezyon, diferansiyasyon gibi değişik sellüler aktivitelerle iyileşme olur (15,16,17).

Anastomoz iyileşmesi deri iyileşmesi ile benzerlikler gösterir (18). İyileşmede temel faz inflamatuvar fazdır (19). Yine anastomoz iyileşmesi inflamasyon, fibroplazi ve maturasyon fazları ile peptid büyüme faktörleri ve kollajen döngüsünden oluşup (9,20,21), lokal enerji metabolizmasından, ekstrasellüler matriks sentezinden (fibronektin, laminin, kollajen tip1 (%68), tip3 (%20), tip5 (%12)) etkilenmektedir (20,22,23).

Kollajen, barsak duvar dayanıklılığını sağlayan önemli bir moleküldür ve kollajen fibrilleri barsağın submukozasında predominanttır (24,25). Doku hidroksprolin düzeyi dokunun iyileşme prosesinin iyi bir göstergesidir (26,27).

İntestinal anastomoz sonrası ileum ve kolonda kollajen sentezi operasyondan 2 gün sonra başlamaktadır (28). Kollajen sentezi, ince barsakta kalın barsağa göre daha erken başlamaktadır (29). Yara iyileşmesinde anastomoz konstrüksiyonu operasyondan 2 gün sonra fibroblastlardan kollajen sentezi yoluyla olmaktadır (30).

Plateletlerden salınan mediatörler vasıtası ile düz kas ve fibroblastlar tarafından kollajen sentezi başlar (31). Literatürlerde in vivo kollajen sentezinin uyarılmış spesifik aktivitesinin (hidroksprolin) ölçümünün operasyon sonrası ilk 4 gün farklı olmadığı görülmüştür (32).

Anastomozun in vivo doku kuvvetinin kantitatif ölçümü patlama basıncıyla ve doku hidroksiprolin düzeyi ile değerlendirilebilir (33-36). Perianastomotik doku hidroksiprolin düzeyi anastomoz iyileşmesi düzeyini yansıtan kollajenin göstergesidir (37). Yine doku perfüzyonu splanknik kan akımının yeterlilik derecesini gösterip, ölçümü doku kanlanması hakkında fikir verebilir.

Anastomoz kaçağı kendini klinikte dehisans ve fistül olarak gösterebilir. Acil ve elektif kolorektal cerrahi sonrası görülebilen anastomoz kaçağı lokal ve genel faktörlerden etkilenir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, perioperatif transfüzyon, serum albumin seviyesi, kortikosteroid kullanma, barsak obstrüksiyonu, anastomoz gerginliği ve kan desteği çok önemli faktörlerdir (21).

Son 20 yılda katküt, monoflaman ve absorbable farklı sütür materyalleri kullanılmıştır.

Yaralanma sonrası açığa çıkan subendotelial kollajene trombositler yapışıp granüller sekrete edilir ve trombosit agregatlar oluşur (38). Platelet agonistleri; kollajen bağımlı agregasyonu sonucu salınan fosfolipaz A2 ile PIP2'ye cevap olarak trombin, PAF, TXA2 salınımını artırır (39,40).

Histamin H2 reseptör antagonistleri platelet agregasyonunu azaltmaktadır (41). TXA2 sentezi; kollajen oluşturan degradasyon ve PIP2 aşamalarına bağımlıdır (42,43). Histamin değişik inflamatuvar reaksiyonlara bağımlı olarak koagülasyon kaskadı ve immün reaksiyonlarda önemli rol oynamaktadır (44,45). Histamin doku iyileşmesinde önemli faktördür (37).

Histamin mezenterde vazodilatasyon ve bölgesel kan akımı artışı yaparak mezenterik kan akımını düzenleyen bir faktördür (46). H2 reseptör antagonistleri histaminin vazodilatasyon etkisini inhibe etmektedir (46). Anastomoz iyileşmesinde doku kan desteği önemlidir (47). Histamin yine malign ve normal dokuda angiogenez ve proliferasyonda önemli role sahiptir (48).

Nizatidin H2 reseptör antagonisti olup duodenal ülser, peptik ülser, gastrik mukozal travma, gastroözofageal reflüde tedavi ve profilaksiste kullanılan bir maddedir (49-53). Nizatidin farmakodinamik ve farmakokinetik profilleri diğer H2 reseptör blokörleri ile benzerdir. Nizatidin güvenli ve etkinliğini klinik farmakolojik olarak değerlendirmek için pediatrik ve adultlarda birçok çalışma yapılmıştır (54-59).

Bu çalışmanın amacı kolon anastomozu yapılan ratlarda nizatidin, anastomoz iyileşmesine etkisinin araştırılmasıdır.

Hipotez: Kolon anastomozu yapılan ratlarda nizatidin, anastomoz iyileşmesini olumsuz etkilemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Kolon Cerrahisinin Tarihçesi

Son 3 asırda gelişim gösteren ve peritoneal kontaminasyon riski yüksek kolonda yapılan cerrahi prensipler değişerek gelişim göstermektedir.

Kolon cerrahisi 1710'da Alexis Litre'nin anal atrezisi olan yenidoğana kolostomi açmasıyla başlamıştır. 1776'da Pillore çekostomi ameliyatı yapmış, Lembert 1926'da barsak dikişini tanımlamış, Reybart ilk başarılı kolon rezeksiyonu ve anastomozunu yapmıştır (60,61). Cushing 1889'da, Connel 1892'de barsak dikişlerini tanımlamışlardır (62,63). Halsted 1887'de barsakta sirküler dikiş adlı yazı yazmış, dikişlerin yapışıklık açısından lümeninden geçmemesi; serozadan serozaya dikişin anastomoz açısından olanaksız olduğunu, yalnızca submukozanın kesik barsak uçlarını beraber tutacak tabaka olduğunu belirtmiştir. Anastomozda aşırı inverte etmenin anastomozu olumsuz etkileyeceğini, fazla dokunun nekroze olarak infeksiyonu artıracak olduğunu belirtmiştir.

Gambree 1951'de tek sıra içe dönük dikiş tanımlamıştır (64). Getzen ve arkadaşları 1966'da daha az zaman alan daha basit ve yara iyileşmesinin daha iyi olduğunu ileri sürdüğü ancak daha fazla darlık oluşturduğu görülen dışa dönük anastomoz tekniğini tanımlamıştır (65-67).

İçe doğru yapılan anastomozların daha güvenli olduğu görülmüştür (66-72). Anastomozlarda tek sıra dikişler güvenlidir (60). Çift sıra anastomozun ödem, inflamasyonla doku nekrozu yaptığı ve mikroapse yaptığı görülmüştür (74). Goligher iki sıra dikişli anastomozu, Irwin iki yöntemin farksız olduğunu bildirmiştir (75-77). Everett yukarı kolorektal anastomozlarda fark olmadığını aşağı anastomozlarda tek sıra dikişin üstün olduğunu göstermiştir (78).

Stapler tekniği 1908'de Hutl ve Fisher tarafından kullanılmıştır (79). İlk sigmoidektomi 1833'te, uçuca anastomozda buton uygulanması 1892'de Murphy tarafından yapılmıştır. 1889'da kolonik rezeksiyon mortalitesi %60'dı. Çekorektal anastomozu ilk defa 1931'de Ogilvie tanımlamıştır.

Geçen yüzyılda özofajektomi sonrası rekonstrüksiyon için mide, kolon, jejunum, cilt flepleri kullanılmıştır. İlk sirküler stapler anastomozu 1960'da Sovyetler birliğinde yapılmıştır (80,81).

Amerikan yapımı stapler 1977'de çıkmış 1978'de ilk raporu yayınlanmıştır (82). Günümüzde sirküler stapler aşağı rektal anastomozları daha kolay hale getirmiştir (83-86). Waxman kolorektal stapler uygulaması yayını 1983'te yapmıştır (144).

Kolorektal cerrahide ilk laparoskopik sağ hemikolektomi 1990'da Jacobb ve arkadaşları tarafından; ilk laparoskopik sol hemikolektomi aynı yıl Fowler ve White tarafından ve 1992'de de ilk laparoskopik proktokolektomi yine Fowler ve White tarafından yapılmıştır (79).

Sackier ve Coller 1992'de laparoskopik abdominoperineal rezeksiyonu yaptılar (146). Hartmann teknik olarak 1879'da uygulanmış ilk olarak Henry Hartmann tarafından 1921'de sigmoid kanserli hastada sigmoid kolon rezeksiyonu, uç kolostomi, rektal güdüğün kapatılması olarak ifade edilmiştir (88).

2. 2. Kolon Anatomisi

Gastrointestinal kanalın embriyonik gelişimi gebeliğin 4. haftasına kadar sürer. İlkel barsak endodermden türeyerek üç segmente ayrılır: Ön barsak, orta barsak, arka barsak. Kolon rektum ve anüsü orta barsak ve arka barsak oluşturur (89).

Orta barsak, ince barsak, çıkan kolon ve proksimal transvers kolona dönüşürken kan akımını superior mezenterik arterden alır. Gebeliğin altıncı haftasında orta barsak karın boşluğunun dışına fıtıklaşır ve daha sonra saat yönünün aksine süperior mezenterik arterin etrafında 270 derece rotasyon yaparak gebeliğin onuncu haftasında karın içindeki son durumunu alır (89).

Arka barsak, distal transvers kolon, inen kolon, rektum ile proksimal anüsü oluşturur, bunlar da kan akımını inferior mezenterik arterden alır. Gebeliğin 6. haftasında arka barsağın en distal ucu yani kloaka, ürorektal septum ile ürogenital sinüs ve rektum olarak ikiye ayrılır (89).

Distal anal kanal ektodermden türer ve kan akımını internal pudental arterden alır. Dentat çizgi endodermal arka barsağı, ektodermal distal anal kanaldan ayırır (89).

Kolonun ortalama boyu 90-150 cm arasındadır ve ileoçekal valvden rektuma uzanır. Çıkan kolon, inen kolon ve splenik, hepatik fleksura retroperitonealdir. Kolon duvarı içten dışarı mukoza, submukoza, iç sirküler kas tabakası, dış longitudinal kas tabakası ve serozadan oluşur. Kolondaki dıştaki longitudinal kas 3 adet tenya koliyle ayrılır. Bunlar proksimalde apendiks, distalde de rektum hizasında birbirine yaklaşır, burada dış longitudinal kas tabakası tüm rektum etrafını sarar.

Barsak mukozası glanduler özellikte olup pektinat çizgiden sonra mukoza önce tek katlı silindirik sonra sırası ile küboid ve çok katlı yassı epitele döner.

Distal rektumda içteki düz kas tabakası birbiriyle birleşerek internal anal sfinkteri oluşturur (89). Çekum kolonun en geniş çaplı ve muskuler tabakası en ince bölümüdür.

Kolonun kan akımı değişkenlik gösterebilir. Genelde superior mezenterik arter dallanarak terminal ileum ve proksimal çıkan kolonu kanlandıran ileokolik arteri, çıkan kolonu kanlandıran sağ kolik arteri ve transvers kolonu besleyen kolika media arterini verir. İnfierior mezenterik arter dallanarak inen kolonu besleyen sol kolik arteri, sigmoid kolonu kanlandıran birkaç sigmoid dalı ve proksimal rektumu kanlandıran süperior rektal arteri verir. Her arterin uç dalları komşu arterlerin uç dallarıyla anastomoz yapar (90,91). Drummond'un uç arteri ve riolan arkusu süperior ve inferior mezenterik arterler arasında bağlantılıdır.

Superior rektal arter, inferior mezenterik arterin uç dalından oluşur ve üst rektumu kanlandırır. Orta rektal arter, internal iliak arterden çıkar, inferior rektal arter inferior pudental arterden çıkar ki inferior pudental arter de internal iliak arterin dalıdır. Rektumun venöz drenajı arterlerine paralel seyreder. Superior rektal ve inferior mezenterik ven ile portal sisteme drene olur. Orta rektal ven internal iliak vene drene olur. İnfierior rektal ven internal pudental vene bu da internal iliak vene drene olur. Morgagni kolonlarının derinlerinde bulunan submukozal pleksus, hemoroidal pleksusu oluşturur ve her üç vene de drene olur (89).

Kolonun lenfatik drenajı muskularis mukoza içindeki lenfatik ağdan kaynaklanır. Lenfatik damarlar ve lenf düğümleri reyonel damarları takip eder. Lenf düğümleri barsak duvarında, büyük mezenterik arterler civarında ve süperior ve inferior mezenterik arterlerin kaynaklandığı yerde bulunur.

Sentinel lenf düğümleri belli bir kolon segmentini drene eden ilk 1-4 lenf düğüdür ki kolon kanserinde ilk metastaz yerleridir. Kolon ve proksimal rektumun lenfatik drenajı paraaortik lenfatiklerle cisterna chyli'ye, distal rektum ve anal kanalın lenfatik drenajı paraaortik ve lateral lenfatiklerle internal iliak sisteme ve superfisyal inguinal lenf nodlara olmaktadır (90,91).

Kolonun sempatik ve parasempatik innervasyonu vardır, bunlar arterlere paralel seyreder. Sempatik sinirler T6-T12 ve L1-L3'den çıkarlar. Çıkan kolon ve transvers kolonun parasempatik innervasyonu vagus siniri ile olmaktadır. İnen kolonun parasempatik sinirleri S2-S4 sakral sinirlerinden gelip nervi erigentesi oluşturur (89).

2. 3. Yara iyileşmesi:

Yara, canlı dokudaki anatomik, fizyolojik ve fonksiyonel devamlılığın bozulması olup, iyileşme ise bir dizi hücreyel, biyokimyasal olayın yeni doku oluşması ile sonuçlanmasıdır. İyileşme; inflamasyon, kollajen sentezi ve maturasyon ile olur.

İnflamasyon: Erken migrasyon ve proliferasyon dönemi olarak ikiye ayrılır. Vazokontrüksiyon ve hemostazı takiben medyatörlerle vazodilatasyon ve permeabilite artışı olur. Mediyatörlerden histamin salınır ki histamin; arteriol, venül ve kapillerden, albumin ve fibrinojenin geçirgenliği artırır. Histaminden daha potent olan serotonin; hepatic ve pulmoner endoteden salınıp trombosit ve mast hücrelerince depolanır (92).

Trombositler endotele yapışınca fosfolipaz A2'yi aktive eder. Araşidonik asit serbestleşir. Araşidonik asitten, siklooksijenaz aktivitesi ile prostaglandinler (PGG2 ,PGH2, PGE2, PGF2 α , PGD2 ,PGI2 ,TXA2) sentezlenir. Travma ile salınan Faktör12, kallikreini aktive eder bu da alfa 2 globulinden kinin dönüşümünü aktive eder. Kininler inflamasyonun klinik belirtilerini yaparlar. Travma alanına gelen trombositlerdeki granüllerde bulunan faktörler lökosit, fibroblast ve monosit kemotaksisinden sorumludur.

Yara bölgesine göç eden lökositler, serbest radikaller, endoperoksitler ve inflamatuvar basamakta salınan mediyatörleri salar. Yara alanındaki vasküler staz ve lenfatik obstrüksiyon anoksi yapar. Lökositlerden salınan proteazlar doku artıklarını sindirir. Erken dönemde artan makrofajlar, fibroblastik proliferasyon, transformasyon, anjiogenez ve kollajen sentezi için mediyatör salar (92).

Anjiogenez: Doku travmasında erken dönemde trombositlerden salınan PGE1, PGE2, TGF- β vasküler düz kas gelişimini sağlar. Ekstrasellüler matrikteki hyalüronik asit yerini 1 hafta sonra kondroitin sülfat ve heparan sülfata bırakır. Matriksten, fibronektin salınır. Anjiogenez, vasküler ekstrasellüler matriks tarafından biçimlendirilir.

Travmadan 36-72 saat sonra fibroblastlar oluşur. Erken dönemde fibronektin salar. İntersellüler ve hücre matriks arası fibronektin-fibrin kompleksi oluşur. Miyofibroblastlar çevre dokuya yapışır. Fibroblastlar yaraya göç ederken aynı zamanda yeni damar oluşumu ile hareket kolaylığı olur. Aktif makrofaj ve plateletler ile anjiogenik faktörler salınır (92).

İyileşmede esas rolü bağ doku oynar ki ara maddesi kollajen, retikülin, elastin ve proteoglikandan oluşur. Kollajen fibriller dokuyu gerilmeye karşı koruyan proteinik fibrillerdir. Kollajen asidofilik bir proteindir. Vücuttaki tüm proteinlerin %30'unu oluşturur.

Tropokollajenler birleşerek kollajen mikrofibrillerini, mikrofibriller de birleşerek kollajen fibrillerini oluşturur. Kollajen fibrilleri bükülebilir ancak çekilince uzatılamazlar. Çekilmeye dayanıklıdırlar. Tip1 kollajen: deri, kornea, tendon, kemikte; tip2 kollajen: kıkırdakta, tip3 kollajen: düz kas, damar duvarında, tip4 kollajen: bazal membranda, tip5 kollajen: plasenta bazal membranında bulunur. Kollajenin 1. aminoasidi glisin, 2. aminoasidi prolin, 3. aminoasidi hidroksiprolindir. Kollajen fibroblast içinde intrastoplazmik flamanlar halinde oluşur ve salınır.

Aminoasit sıralarının farklı olduğu 3 farklı kollajen vardır. Daha çok fetal dermiste bulunan tip3 kollajen, tip1 kollajene değişir. Normal yarada tip3 kollajen 1/3 oranındayken maturasyonda iyice azalır (92).

Ekstrasellüler matris yıkımı metalloproteinazlarla olur. Kollajenin rezorpsiyonu ekstrasellüler kollajenazlarla olur. Fibroblastlarca oluşturulan kollajenazlar doğal fibrilleri parçalar. Kollajenaz hızı epitelyum ve mezenşimal hücre etkileşimi ile olur.

Yaranın 5-7. Gününde kontraksiyon süreci başlar 39. güne kadar devam eder. Kontraksiyon, aktin filamentlerinden zengin myofibroblastlarca sağlanır.

Epitelizasyon: Bazal membran epidermise destek olup dermisen stabilitesini hemidesmozomlarla sağlar. Hemidesmozomlardan bazal membrandaki lamina densa ve lamina lusidaya moleküler bağlantılar vardır. Lamina densada tip4 kollajen, proteinler ve proteoglikanlarla destek oluşturur. Yaralanmadan sonra, saatler, günler içinde üstte pıhtı, altta dermis rezidüel epitelyum hareketi ile reepiteliasyon olur.

Bazal membran intakt ise yara kapanması kolaydır. Epitel hücreleri hareketli hücrelerdir. Hareket epitelyal boşluk örtülünceye veya çevre komşu hücrelerle temas sağlanıncaya kadar devam eder (93).

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler: Yara sıvısında makrofajlarca arjinaz salınır. TGF- β , IL4, arjinaz aktivitesini artırır; indüklenebilir nitrik oksit sentetazı azaltırlar. Yara iyileşmesinde zamanla İNOS ve NO sentezi azalır. İNOS inhibisyonu yara gerim kuvvetini azaltır.

İnflamasyonda histamin artması, kan akımını ve anjiogenez ile fibroplaziyi artırıp iyileşmeyi hızlandırır. Travmayla histidin dekarboksilaz artar. Histidin ve karnozin artar.

Polipeptid yapıda olup hücre hareketini artıran mitojen büyüme faktörleri; büyüme hormonu (GH), insülin, epidermal büyüme faktörü (EGF), insüline benzer büyüme faktörü (IGF1-IGF2), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve TGF- β 'dir. Travmadan 24 saat sonra somatomedin IGF1 fibroblast replikasyonunda etkin olmaya başlar.

Travmaya cevap olarak nekroze doku resorbe olmakta proteolitik madde etkisini sınırlanmaktadır. Bu inflamasyonla olur. Kortikosteroidler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar bu faza etkilidir. Böylece yara gerim kuvveti azalır, epitelyum ve kapiller proliferasyon yavaşlar. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve aspirin sadece kontraksiyonu etkiler epitelizasyon ve kapiller proliferasyonu etkilemezler (95).

Diyabette de yara gerim kuvveti ve hidrokisprolin düzeylerinde azalma olmaktadır. Nitekim yara sıvısında NO azalmaktadır.

Protein kalori beslenme bozukluğu, inflamasyon aşamasını uzatır. Fibroplaziyi proteoglikan ve kollajen sentezini olumsuz etkiler. Yara iyileşmesinde özellikle metionin önemlidir. Metionin sistine döner ki sistin, kollajen sentezinde kofaktördür. Protein eksikliğinde 7. hafta düzeyinde iyileşme gecikmesi olur. Kolon anastomozlarında doku ayrılma direncinin protein eksikliğinde 1. haftanın sonunda yarıya indiği görülmüştür (95).

Hipovolemi, hipoksi, ileri hemoglobin eksikliği, demir eksikliği, çinko eksikliği, C vitamini eksikliği, A vitamini eksikliği, radyoterapi, kemoterapi, infeksiyonlar yara iyileşmesini olumsuz etkiler (91).

Normal memeli derisindeki kollajenin %90'ını tip1 kollajendir. Yaralanmanın 24-72 saatinde tip3 kollajen hakimken, erişkin fibroblastlarca tip1 kollajen yapılır.

Yara sıvısında yüksek laktat vardır. Laktat ve hipoksi makrofajları; anjiogenetik faktör yapımı için uyarır. Arteriyel oksijen, hücre hareketi için önemlidir.

Hiperbarik oksijen tedavisi ve laktat, fibroblast proliferasyonunu, epidermopoezi uyarrır. Sistemik oksijen verilmesi yara iyileşmesini hızlandırıp infeksiyonu azaltmaktadır (92).

2. 3. 1. Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi

Kolon anastomozu iyileşmesi aslında başka bir yerdeki yara iyileşmesinden pek farklılık göstermez. Yara iyileşmesi üç evreden oluşur. Birinci evrede yarada fibroblast, mukoprotein ve epitelyal hücre göçü olur. İkinci evre olan fibroblastik fazda kollajen, glukoprotein ve mukopolisakkarit sentezi olur. Kollajen oluşumu ve çapraz bağlı moleküllerin remodelingi ile sonuçlanan üçüncü evrede yara kuvveti artar (79,88).

Anastomoz iyileşmesini hipoksi, C vitamini eksikliği; kollajen sentezinde önemli olan lizin ve prolinin hidrosilasyonunu önleyerek olumsuz etkiler (93). Sarılık fibroplaziyi engelleyerek (94), glukokortikoidler fibroblastların yarada çoğalmasını engelleyerek (95), çinko eksikliği de hiperplazi ve kollajen sentezini engelleyerek, anastomoz iyileşmesini olumsuz etkiler (96). Yara bölgesindeki kollajen, yarayı çevreleyen erişkin kollajene daha sonra bağlanır. Bu bağlamda intestinal anastomozlarda 5. günde yaranın ayrılma direncini aşan bir kuvvet uygulandığında, ayrılma insizyonda olurken; postoperatif 14-21. günde ayrılma insizyonun lateralinde olur (97).

Altmış yaş üzerinde kolon anastomoz iyileşmesi gençlere göre daha güç olmaktadır. Kolorektal anastomoz kaçak oranı bu yaşlarda vitamin eksikliği ve malnütrisyon daha yaygın olduğundan daha yüksektir (98).

Protein eksikliği, vücut ağırlığının %34'ünün kaybına neden olan malnütrisyon, kolon anastomoz iyileşmesini bozar (99,100). Anemi ve kan hacminin %10'unun 20 dakika süreyle düşük kalması kolonik damarlardaki vazokonstrüksiyona neden olur; bu da kolonik kan akımını %28 azaltır (101,102).

Preoperatif uygulanan radyoterapi 2 hafta süre ile anastomoz iyileşmesini bozmaktadır (103). Travmatik özellikte olup ve profilaktik antibiyotik kullanılmayan kolon anastomozlarında kaçak riski sepsis nedeniyle yüksektir (104,105). Kolonda daha fazla kollajenaz yapıldığı için ki mukoza tarafından yapılır, kolon anastomozu sonrası kollajen yapım yıkımına bağlı diğer gastrointestinal bölümlere göre daha fazla anastomoz kaçağı olur (106).

Postoperatif 4-6 gün kollajenin %40'a yakını yıkılır, yeni kollajen sentezi 5-6 gün sonra normal düzeye gelir (107). Kolon anastomoz açılmasını önlemek için anastomozu infeksiyon varlığında yapmamak gerekir ki infekte yaralarda doku ve bakteri kollajenazları bulunur (108,109).

Kolon anastomoz işleminde etrafa bakteri bulaşı olur, miktarı fazla olmadıkça bu bakteriler periton tarafından etkisiz hale getirilir (110). Yapılan bir çalışmada kolon anastomozu etrafına plastik kılıf geçirilmiş hayvanlarda mortal peritonit gelişmiştir (110,111). Aşağı kolorektal anastomozlarda kaçak nedeni peritonun koruyucu bu etkisinin olmamasındandır.

Bazı otörler aşağı rektal anastomozların omentum sargısı ile sarılmasının daha iyi sonuçları olduğunu bildirmişlerdir (112,113). Barsak dokusunda submukoza sütür tutma kapasitesi ve gastrointestinal sistemde en fazla gerilme kuvveti olan bölümdür. Bu bölümde postoperatif 7. gün fibronektin, laminin, kollajenin maksimum seviyede olduğu görülmüştür (114,115,116).

Serilerde sol kolon rezeksiyonlarının sağ kolona göre daha az mortal seyrettiği görülmektedir (117).

Drenaj gereçlerinin anastomoz iyileşmesini bozduğu bilinmekle birlikte bir çalışmada lateks drenlerin anastomoz iyileşmesini olumsuz etkilediği, silastik polivinilklorid ve teflonun iyileşmeyi bozmadığı görülmüştür (118).

Preoperatif barsak temizliği ve antibiyotik kullanımı (preoperatif kısa süreli neomisin, eritromisin veya cotrimoxazol ve metronidazol kullanımı etkili bulunmuştur (infeksiyonu azaltır)) (119,120,121). Gaita bulaşı anastomozu olumsuz etkiler (122). Kanlanması başarısız kolonun yaşama olasılığının antibiyotiklerce arttığı görülmüştür (123).

İyi bir anastomozda olması gereken; yeterli kanlanma, anastomozda gerginlik olmaması, uygun dikiş kullanımı, barsak dekompresyonu, anastomoz distalinde obstrüksiyon olmaması gibi faktörler sağlansa bile bazen anastomoz kaçağı olabilir. Bu incebarsak neovaskülarizasyonunun kolonunkine göre daha iyi olması ve kollajenaz aktivitesinin az olmasıyla açıklanmıştır (Wise ve ark) (124). Kolonik iyileşmede inflamatuvar faz ince barsağa göre daha uzun sürer (125,126).

Barsak rezeksiyonu ile barsakta sırasıyla vazokonstrüksiyon, vazodilatasyon ve permeabilite artışı olur. Oluşan ödemli dokuya yapılan dikiş barsakta iskemik nekroz yapabilir (114).

Anastomoz bölgesinde makrofaj azalması, kolorektal lümende aerobik ve anaerobik mikroorganizma içeriği, barsak mukozasındaki eversiyon ve inversiyonla, mukozal hücrelerin granülasyon dokusu oluşturamaması anastomoz iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (114,127,128).

2. 4. Gastrointestinal Sistem Anastomoz Kaçağı Risk Faktörleri

Gastrointestinal kanalın değişik bölümlerinde sekresyon ve absorpsiyon için özelleşmiş epitelyum hücreleri vardır. Kanal içten dışa doğru mukoza (tek katlı epitelyum tabakası, lamina propria, muskularis mukoza), muskularis propria ve serozadan oluşur. Epitel tabaka lümenine sıvı elektrolit, enzim, mukus ve hücreler arası boşluğa kimyasal araçları salgılar. Diğer epitelyum hücreleri besinlerin, su ve elektrolitlerin emilimi için başkalaşmıştır.

Kan damarları, lenf nodları, lamina propriada bulunur. Muskularis mukoza emilim ve sekresyon alanlarını değişikliğe uğratır. Kas tabakası ise içte sirküler, dışta longitudinal iki ince düz kas katmanından oluşmuştur. Submukoza, elastin ve kollajen yanı sıra bezler ve kalın kan damarlarını içerir. Submukozada ayrıca sinir ağı bulunur. Bu tabakaya submukozal pleksus, Meissner pleksusu denir (129).

Sirküler tabakanın kasılması lümenin çapını azaltır. Longitudinal tabakadaki kasılma kanalda segmental kısalma yapar. Sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında myenterik pleksus ya da Auerbach pleksusu denen sinir ağı bulunur.

İnvaziv kalın barsak tümörlerinin çoğu alt sigmoid kolon ve üst rektumda bulunur (Gillespie ve ark. 1979). Sütür hattı sızıntısı hastalar için korkunç sonuçlara neden olabilir. Antimikrobiyal ajanlar dikiş hattı kaçağını ortadan kaldırırsa da büyük ölçüde azaltmıştır. Diğer şüpheler malign doku eksizyonunun yeterliliği ve malign hücrelerin sütür hattına implante olmasıdır. Birçok cerrah bu son iki maddeye tam olarak inanmamaktadır (130).

Kolorektal anastomoz sızıntısı 4 faktörden etkilenmektedir: pelvis şekli, infeksiyon, dikiş tekniği, kan akımı.

Pelvis şekli: Anastomoz hattı kavisli posterior duvardaki derin presakral alandadır. Burada oluşacak koleksiyon enfekte olursa, kan ve eksuda çok kolay birikir ve doğal olarak oluşan apse dikiş hattını bozar.

Kolon içeriği ve infeksiyon: Dışkının kuru ağırlığının % 40'ını bakteriler oluşturur. Bunun %97'si zorunlu anaeroblardır (Moore 1976). Antimikrobiyal profilaksi olmadan abdominal yaralarda %50 oranında enfeksiyon beklenebilir (Tüylar ve ark. 1977). Marks ve arkadaşları (1978) bunun nedeninin rektal mukoza üzerindeki yüksek oksijen gerilimi ve mikroorganizmaların tipinin yarısının aerob yarısının anaerob olduğunu bulmuştur.

Geniş spektrumlu metronidazole nontoksik sefalosporin ve sefuroksimin eklenmesiyle yara yeri infeksiyonu oranı düşmüştür. Bir çalışmada metronidazol-sefuroksim kombinasyonun 21 ardışık olguda radyolojik olarak görülen iki anastomoz kaçağı üzerine olan başarılı etkileri ilk bakışta görülmüştür. Ne yazıkki bu iyileşmenin devam etmediği görülmüştür. Çünkü antimikrobiyal profilaksi sütür hattı kaçağını önlemede değil sonuçlarını hafifletmede etkilidir (136).

Anastomozlarda stapler cihazlarının genel kullanımı ve sütür teknikleri hakkında tartışmalar vardır. Staplerle operasyon yapmak şüphesiz daha hızlı, daha kolay ve özellikle aşağı anastomozlarda daha yararlıdır, belki de birçok cerrahın elinde operasyonun kapsamını genişletmektedir.

Overy ve arkadaşları (1980) Rus staplerlerinin radyolojik kaçak oranlarını değiştirmediklerini bildirmiştir. Bireysel sonuçlar iyi olsa da stapler sonuçları el dikiş oranlarına göre daha iyidir.

Stapler çok iyi ve tutarlı anastomoz yapar ve cerrahların farklı becerilerinin neden olduğu varyasyonları büyük oranda eler. Ancak 1975 yılında Aberdeen Matheson & Irving tarafından el dikişinin başarılı sonuçları bildirilmiştir.

Amerikan staplerleri çoğu durumda kullanılmaktadır. Stapler operasyonu daha hızlı ve kolay yapmasına rağmen sütür hattı kaçağı üzerine olan etkisi el dikişinden farklı değildir.

Sol kolonun esas görevi sekresyon ya da absorpsiyondan çok depolamadır. İskemik kolit hemen hemen sol kolon ile sınırlıdır. Bailey ve arkadaşları (1979) diyabetik dijital amputasyonda peroperatif dönemdeki yüksek hemoglobin seviyesinin başarısı ve düşük hemoglobin seviyesinin yetersizliği arasındaki farkları rapor etmiştir. Aslında kanın oksijen taşıma kapasitesini arttırmak dokulara sunulan oksijeni azaltır çünkü yüksek viskozite mikrosirküler akımda intrakapillerlerde tromboza eğilimi artırır. 1970'de Gruber'in köpeklerde yaptığı çalışma gösterdi ki hematokrit %35 olduğunda (hemoglobin: 11) dokulara sunulan oksijen maksimum olur ve sonra keskin bir düşüş gösterir.

Gastrointestinal sistemde anastomoz iyileşmesinde etkin lokal faktörler; canlı doku kenarları varlığı, kan akımının yeterli olması, anastomoz gerginliğinin olmaması, bakteriyel kirlenme, barsak dekompresyonudur (129).

Genel faktörler; üremi, sarılık, ilaçlar, immün yetmezlik, kan transfüzyonu, hipovolemi, nütrisyon, sepsis, diyabet, KOAH gibi sistemik hastalıklardır.

Diyabet: Yara gerim kuvvetinde ve hidroksprolin düzeyinde azalma olup, gerim kuvvetindeki azalma A vitamini ile giderilebilir. Sorunlar insülin tedavisi ile kısmen düzelir. Diyabette yarada nitrik oksit miktarı azalır.

Beslenme: Tam beslenme matür kollajenin resorpsiyonuna engel olmaktadır (130). Protein kalori malnutrisyonu inflamasyon aşamasını uzatıp fibroplaziyi, proteoglikan ve kollajen sentezini olumsuz etkiler. Yara iyileşmesinde metionin önemli bir faktördür ki metionin, sistine çevrilir. Sistin kollajen sentezinde kofaktördür.

Protein eksikliğinde 7. hafta düzeyinde iyileşmede gecikme olur. Çinko eksikliği, hücre çoğalması, fibroblast hiperplazisi ve kollajen sentezini bozar (96). Demir ve askorbik asidi kofaktör olarak kullanan prolin hidrokstilazın katalize ettiği reaksiyonla hidroksprolin elde edilir. Hipovolemi ve hipoksi dışında hemoglobin düşüklüğünün yara iyileşmesini yavaşlattığına ait delil yoktur. A vitamini ve demir eksikliği yara iyileşmesini olumsuz etkiler.

Oligemi ve hipoksi: Prolin, lizin hidrokstilasyonu ve kollajen sentezi için oksijen önemlidir. Oksijen eksikliği kollajen sentezinde mikrozomal evrede lizin ve prolin hidrokstilasyonunu engeller. Yara iyileşme sorunu volüm kaybından olmaktadır. Hipokside kollajen yıkımı, kollajen sentezine nazaran hızlıdır.

Yara sıvısında laktat seviyesi yüksektir. Laktat ve hipoksi makrofajlardan anjiogenetik faktör salar ve endotel proliferasyonu olur. Arteriyel parsiyel oksijen basıncı hücre hareketi ve çoğalması için gereklidir. Kemoterapi: Sitotoksik ilaçlar malign tümörlü hastalarda yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Sisplatin ve 5-FU yara iyileşmesinde gecikme yapmazken, metotreksat ve vinblastin yara gerim kuvvetinde azalma oluşturur.

Radyoterapi: Preoperatif radyoterapi uygulanması yara iyileşmesinin inflamasyon aşamasında 2 hafta süre ile inflamatuvar hücre sayısında azalma yapar (103). Kapiller ve fibroblastik proliferasyonda azalma yapar. Kollajen sentezi ve maturasyonunda bozulma ve hücrel konsantrasyonda düşüklük yapar. Önerilen radyoterapi operasyondan 3 hafta sonraki sürede yapılırsa yara iyileşmesi minimal etkilenir.

Enfeksiyon: Sellülit ve apse iyileşmeyi bozan başat faktörlerdir. Yaradaki parsiyel oksijen basıncı azalması iyileşmeyi bozar. Hipoklorit, povidoniodin yara iyileşmesini bozarlar.

Kan transfüzyonu: İmmünite baskılanıp sepsis ihtimalini artırır (131).

Alkol ve sigara: Nikotin, doku oksijenasyonunu ve kollajen sentezi ile doku gerilim kuvvetinin azalmasını sağlar.

Operasyon şekli: Genel yaklaşım, acil durumlarda primer rezeksiyon ve anastomozdan kaçınılması yönünde olmasına rağmen, kolorektal yaralanmalarda proksimal kolostomi yapılmadan primer kapatma çoğu olguda güvenli bulunmuştur (132,133). Madden lokal ve diffüz peritonitli hastalarda primer rezeksiyonu tercih etmiştir (134). Büyük travmatik operasyon sonrası kaçak olasılığı sepsisten dolayı fazladır. Profilaktik antibiyotik verilerek bu azaltılır (98,104,105). Benign nedenli operasyonlarda acil ve malign nedenli operasyonlara göre daha az anastomoz kaçağı olur (135,137).

Cinsiyet: Erkeklerde pelvis şeklinden dolayı daha fazla anastomoz kaçağı olur (136,138,139).

Anastomoz şekli: Kolorektal anastomozlarda daha fazla kaçak bildirilmiştir (137,140-142).

Kortikosteroidler: Yaralanmaya verilen iltihabi yanıtı durdurup fibroblastların göçüne engel olur.

Sarıklık: Fibroplaziyi azaltarak yara iyileşmesini bozar (94).

Büyüme faktörleri: Büyüme hormonu (GH), insülin, epidermal büyüme faktörü (EGF), insüline benzer büyüme faktörü (IGF1-IGF2), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TGF- β ekili büyüme faktörleridir. Travmadan 24 saat sonra somatomedin, IGF1, fibroblast replikasyonunda etkin olmaya başlar.

İlaçlar: Kanlanması az kolonik segmentte yaşama olasılığı antibiyotik kullanımı ile artar (123).

Yaş: 60 yaş üzeri hastalarda kolorektal anastomoz kaçağı genç hastalara göre daha fazla olmaktadır (98). Bunun nedeni vitamin eksikliklerinin bu yaşlarda daha fazla olmasıdır.

Drenler: Cerrahi drenler yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Bir çalışmaya göre lateks drenlerin anastomoz kaçağı yaptığı; silastik, polivinil klorid ve teflonun yara iyileşmesini bozmadığı görülmüştür (118).

Omentum: Bazı otörler aşağı rektal anastomozları sızıntıya engel olduğu için omentumla sarmışlardır (112,113).

Anemi: Hafif ve orta derecede normovolemik anemi yaraya oksijen taşınımını engellemektedir. Eşlik eden beslenme bozukluğunda artan viskozite nedeniyle oksijen taşınımı azalır.

Barsak hazırlığı: Preoperatif barsak temizliği ve antibiyotik kullanımı enfeksiyonu azaltır ve yara iyileşmesinde olumlu etkilidir (119,120). Gaita içeren segmentlerde kaçağa rastlanmıştır (122).

Sütür materyalleri: Kolon anastomozlarında devamlı dikiş, tek tek konulara göre kollajen yapım ve yıkımını artırır (143). Dikiş malzemelerinden nonabsorbable olanlar, katkıle yapılanlara nazaran daha güvenliyen; poliglikolik asid dikişlerle, kromik katkıle arasında fark yoktur (144). İnfeksiyon varlığında plain ve kromik katkıleler çok fazla reaksiyon oluşturur. Dikiş materyalleri fizik özellikleri etrafta oluşturacağı infeksiyonda önemli olup infeksiyon geliştiiyse, naylon gibi monoflaman tabiatlı dikişler daha az reaksiyon yapar (145).

2. 5. Doku perfüzyon ölçümü

Dokularda nütrisyon ve oksijenasyon; hücre düzeyinde, sirkülasyon ve perfüzyon gibi temel fizyolojik prosesle olmaktadır. İskemi ve perfüzyon yetersizliği de dokunun dejenerasyonu ve ölümüne yol açar (146). Mezenterik arterin sınırlı perfüzyonu; kötü distal barsak kan akımı ile yarattığı duysal sinyallerle ağrı gibi klinik bulgular verirken barsak duvarında yarattığı değişikliklerle biyokimyasal bulgulara yol açar (147). Birçok çalışmada, çeşitli hastalıkların patogeneğinde iskeminin göreceli katkısını gözlemek için doku perfüzyon ölçümleri yapılmıştır. Yine ilaç tedavilerinin yararını veya ilaç yan etkilerinin barsağın bir bölümünü etkileme derecesini, segmentin perfüzyonunun izlenmesi ile değerlendirmek mümkün olmuştur.

Gastrointestinal sistem kan desteği çölyak arter, süperior mezenterik arter, inferior mezenterik arterden saplanır. Bireyler arası barsak damarlanmalarının anatomik varyasyonu nedeniyle; iskemide, akut ve kronik arteriyel yetmezlik durumunda kişiler arasında farklı klinik bulgular olabilir. Prekapiller sfinkterdeki açılıp kapanma ile barsak perfüzyonu sağlanır. Birçok çalışma, perfüzyon otoregülasyonunu; endotelial hücre fonksiyonunu gösteren lazer doppler perfüzyon monitörü (LDPM) ile açıklamaya çalışmıştır (148).

Peptik ülser ve inflamatuvar barsak hastalıklarında abdominal organlarda mikrovasküler patolojiler farklılık gösterir (ülseratif kolit ve crohn gibi). Polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ve fibrozis gibi barsak duvarındaki immünolojik ve bakteriyel değişiklikler, mikrovasküler değişiklikler ile olur. Kolitlerde erken aşamada perfüzyon artarken, geç dönemde perfüzyon azalır. Bu çeşitli hayvan modellerinde gösterilmiştir (148). İnflamatuvar barsak hastalığındaki ağrı ve iskemi mekanizması, vazodilatasyon kapasitesinin azalmasıdır (149). Crohn hastalarında kronik vasküler değişikliklerle barsak duvarında; mikroiinfarksiyon inflamasyon ve fibrozis gibi granüloamatöz değişiklikler olmaktadır (150).

Lazer doppler perfüzyon monitörünün (lazer doppler perfüzyon velosimetri, lazer doppler flowmetri) temeli; canlı dokulara gönderilen ışınların ve dokulardan yansıyan monokromatik lazer ışığının, spektrumundaki değişikliklerini analiz etme prensibine dayanır.

LDPM total kapiller mikrosirkülasyonu ifade eden; arteriol, venül ve şantın kan perfüzyonunu verir. Konuyla ilgili 1975'de Stern ve arkadaşları tarafından yapılan, parmak ucundaki ışık saçılmalarını ve mikrovasküler refleksleri araştırdığı çalışma ile rapor edilmiştir (151).

LDPM'de fiberoptik prob ile gönderilen ışık demeti, dokudaki hareketli kan hücrelerinin yarattığı dalga boyu değişiklikleri, statik doku yapıları üzerinden doppler ile ölçülür (152). Dalgaboyu değişikliğinde dağılımın frekansı ve büyüklüğü, doğrudan hareket eden hücre sayısına bağlıken; hücrelerin hareket yönlerinden bağımsızdır (151).

Kapiller alanda hareket eden kan hücrelerinin %50 birim hacminde milimetrekareye düşen frekans değişiminin; dokuda absorbe olan fotonlardan geri saçılmış miktarı ölçülür (153). Kan hücrelerinden saçılan ışık hızı doppler'de ölçülür (154).

LDPM'de ölçülen değer birimi PU (perfüzyon ünitesi) olarak ifade edilir. Kan hücrelerinin konsantrasyonu ve lokal volümü perfüzyonun göstergesidir (154). Genel olarak PU değeri dokudaki gram başına düşen ml kan akımına dönüştürülemez, fakat özel kalibrasyonlarla bu mümkün olabilir.

Vektör velositesi birimi mm/sn'dir. Araştırılan dokudaki dalga boyunun penetrasyonu, çap ve separasyon gibi faktörlerce belirlenir.

Penetrasyon derinliğine, kapiller yatağın yapısı ve yoğunluğu da etki eder. Günümüzde tipik doppler probu, alıcı ve iletici, 0.25 mm fiberlerden oluşan, 780 nm dalgaboylu lazer kullanılarak tasarlanmıştır. 1980'li yıllarda gastrointestinal kanalda transmural ölçüm değerlendirmelerde LDPM kullanılmıştır (155,157).

Ancak 90'lı yıllarda gastrointestinal sistemde LDPM ile mukoza ve submukozada, mikrosirkülasyon ölçümü için ideal bir yöntem olduğunda fikir birliği sağlanmıştır. Cihaz kalibrasyonu ölçümde istikrar, ölçümler arası doğrusalılık için yapılmalıdır. Cihazın optik özellikleri ve dokudaki kan damarlarının heterojen yapısı nedeniyle kalibrasyon için farklı cihazlar arası altın standart yoktur.

Köpek mide ve barsak duvarı LDPM elektromanyetik sinyal ölçümü ile toplam kan akımı ölçülebilmektedir (155,158,159-161). Bu çalışmalardan birisinde de mide mukozasının kan akımı otoregülasyonunu göstermek için diğer katmanlardan bağımsız, kan akımı gösterilebilmiştir (160).

LDPM noninvaziv, mikrovasküler kan akımı ölçümü olan doku perfüzyonunu araştırma yöntemi arayışından çıkmıştır. LDPM klinikte kolayca kullanılabilir ancak limitleri iyi bilinmelidir. Optimal sonuç alabilmek için çevre ve sıcaklık (termoregülasyon üzerine önemli bir faktördür) gibi fiziksel faktörler ile prob pozisyonu ve harekete hassasiyeti dikkate alınmalıdır. Lazer Doppler probu hassas bir hareket dedektörü olduğu için yabancı kaynak gürültüleri, solunum hareketleri gibi mekanik titreşimlerden etkilenir.

Son 20-25 yıl içinde LDPM ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalar insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Gastrointestinal sistemde farklı yerlerde çalışılmıştır. Özellikle daha karmaşık yapısı olan üst gastrointestinal sistemde çalışmalar yapılmaktadır. Bir çalışmada üst gastrointestinal traktta veya kardiyovasküler sistemde (162), septik şok (163), portal hipertansif gastropati (164,165) ve hepatik sirozda (166,167) ilaç etkisinin cerrahi prosedürde mukozal perfüzyona etkisi gösterilmiştir (168) .

Gastroenterolojide multimodal katater 2002'de Drewes ve arkadaşları tarafından tanıtılmış, özofagus duvarı boyunca stres ve gerginlik Liao ve arkadaşları tarafından çok katmanlı bir çalışma ile gösterilmiştir (169). Harekete duyarlı lazer Doppler, hızlı değişimlere hassas bir yöntem olup, perfüzyon izleme amaçlı ortaya çıkmış ve mikrovasküler kan akımı ölçümünü zararsız, gerçek zamanlı ve sürekli ölçme imkanı vermiştir.

Barsak patlama basıncı :

Cerrahi sonrası yara iyileşmesinde en önemli sonuç yara gerilim kuvvetinin normal doku düzeyine gelmesidir. Gerilim kuvvetini epitelyum hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri ve fibrin-fibronektin kompleksi arasındaki kohezyon kuvveti oluşturur. Kollajen oluşumu ile gerilim kuvveti artar.

Yara gerilim kuvveti (tensile strength) yara kenarlarında santimetrekare alana kilogram olarak uygulanan kuvvetle ölçülür. Yara kenarlarının ayrılmaya direnci eş uzunlukta cilt yaralarında farklıdır (97). Ödemli dokudaki gerilim kuvveti normal dokunun yarısı kadardır.

Postoperatif 4-6. gün yara gerilim kuvveti gittikçe artar ve 14. günde yara gerilim kuvveti maksimum olup fasyada postoperatif 50. günde normal gerilimin ancak %50'sine ulaşılır. Gerilim kuvveti ayrılma direncinin artmasında önemli etkidir ki bu yaradaki kollajen miktarından ziyade kollajen molekülü içi ve dışındaki kovalan bağların artması ile olur.

Kolonik patlama basıncı ve hidrokspirolin düzeyi kantitatif anastomotik iyileşme prosesini oluşturur (170,171). Patlama basıncı kolon anastomozunun kuvvetini gösteren mekanik parametrelerdendir. Yine kolon anastomozunun iyileşme parametrelerinden biyokimyasal gösterge olarak kollajen öncüsü perianastomotik doku hidrokspirolin düzeyi kullanılabilir (172). Sonuç olarak anastomoz iyileşme hızının göstergesi olarak perianastomotik hidrokspirolin düzeyi ve kolonik patlama basıncı beraber kullanılabilir.

Anastomotik iyileşme değerlendirilmesinde patlama basıncı ve ayrılma (kopma) kuvveti (breaking strength) kullanılan iki mekanik parametredir (173). Ayrılma kuvveti anastomoza direkt longitudinal güç uygulanarak barsak duvarı direnci ölçülerek değerlendirilir. Weiber ve arkadaşları kolon anastomoz formasyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında ayrılma kuvvetinin 2. günden 4. güne kadar sabit olduğunu ölçmüştür (174).

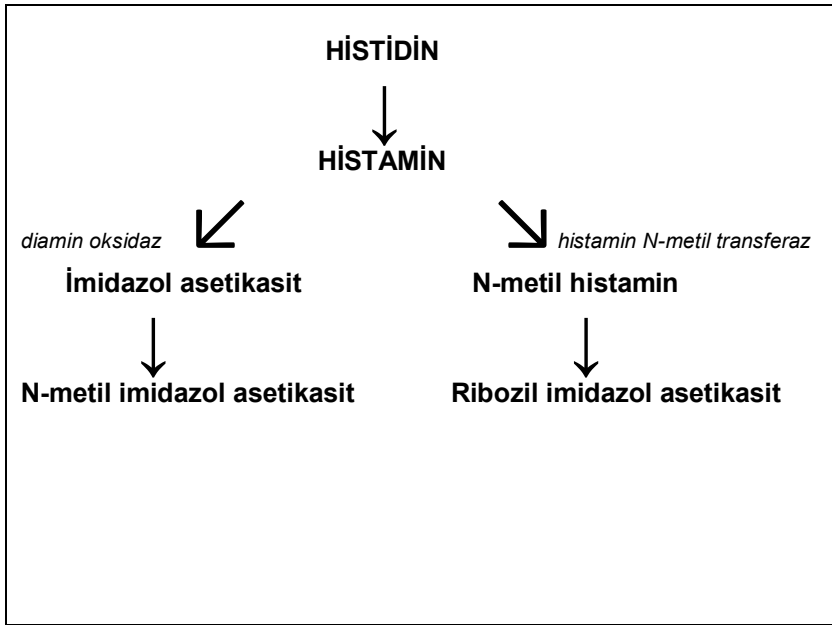
Ayrılma kuvveti uygulanan cerrahi teknikten çok etkilenmektedir. Ayrılma basıncı stereomikroskop altında anastomoz segmentinde; anastomoz rüptürü olana kadar tensiyometre cihazı ile barsak duvarına güç uygulanarak ölçülmektedir.

İn situ anastomoz segmentinde patlama basıncı ölçümü için intraluminal plastik kataterle sıvı infüzyonu uygulanır; transduserle ölçülen basınç trasesi bilgisayarda kaydedilebilir. Kolonik anastomozun rüptüre olduğu andaki maksimum basınç patlama basıncını verir (175,176).

2. 5. Nizatidin

Histamin molekülü 1911 de bulunmuş daha sonra alerjik hastalıklarda rol aldığı anlaşılmıştır. Etkileri ve yan etkileri açısından bireyler arasında farklılıklar gösterir. Histamin; histidin dekarboksilaz aracılığı ile histidinden oluşur. Histamin vücutta mast hücrelerinde ve bazofillerde bulunur. Hücre içinde polisülfat ve heparinle birleşik haldedir. Histamin salınımı, toksin, soğuk, immün olaylarca başlatılabilir. Mast hücre üzerindeki IgE reseptörü antijenik uyarıyla histamin salınmasını sağlar. Yine histamin inflamasyon ve immünmodülasyonda rol alır. Histamin sentezi ve metabolitleri görülmektedir (Tablo 2.5.1).

HİSTİDİN METABOLİZMASI :



Tablo 2.5.1: Histidinin metabolizması

İlk antihistaminik F929 molekülü olup 1937'de bulunmuştur (177). Yetmiş yıl önce fenbenzamin, pirlamin, difenhidramin, tripelennamin antihistaminikleri bulundu. 70'li yıllarda H2 antihistaminikler bulundu. 80'li yıllarda H3 reseptör agonist ve antagonistleri bulundu. Son yıllarda tanımlanan H4 reseptörlerle son 10 yılda antihistaminiklerin reseptör etkileşimleri konusundaki bilgilerimiz artmıştır.

Histamin arterioler ve prekapiller sfinkterde H1-H2 aracılı vazodilatasyon yapar (NO aracılı), sistolik ve diyastolik basıncı düşürür ve nabzı artırır. H2 reseptörleri aracılığı ile kalpte kontraktiletiyi artırırken bu etkiyi H1 azaltır. İleumda H1 aracılı kontraksiyon, bronş düz kasında H1 aracılı bronkokonstrüksiyon, gastrik paryetal hücrelerde H2 reseptör aracılı intrasellüler cAMP ve kalsiyum artışı ile asit salınımını artırır. Tablo 2.5.2'de histamin reseptörleri ve etkileri görülmektedir.

HİSTAMİN RESEPTÖRLERİ VE ETKİLERİ

Alt tipi	Dağılımı	Etkileri	Reseptör sonrası olay	Agonist	Antagonist
H1	Düz kas, Endotel, Beyin, Atrium kası	Düz kas kasılması, Nöral stimülasyon, Atrial kontraktilite azalması , Vazodilatasyon, Vasküler permeabilite azalması	IP3↑, DAG ↑	2- Histamin, 2-Metil histamin	Mepiramin, Tiproloidin
H2	Gastrik mukoza, Kalp kası, Mast hücresi, Beyin	Gastrik stimülasyon , Kalp kontraksiyonu artışı, Vazodilatasyon	cAMP↑	Dimaprit, İpromidin, Metil histamin, Betazol,	4-Ranitidin, Tiyotidin
H3	Presinaptik: Beyin miyenterik pleksus	Presinaptik modülasyon	cAMP↓	R-α metil histamin, İmetit, İmmepip	Tiyoperamid, Klobenprobit İyodofenpropit
H4	Eosinofiller, Nötrofiller, CD4 hücreler	Presinaptik modülasyon	cAMP↓	Klobenprobit, İmetit,	Tiyoperamid Klozapin

Tablo 2.5.2: Histamin reseptörleri ve etkileri

Histamin malign ve normal dokularda proliferasyon ve anjiogenezde önemli role sahiptir (180). H2 reseptör antagonistleri histaminin ilgili dokulardaki vazodilatasyon özelliğini inhibe etmektedir (178). Tablo 2.5.3'de histamin reseptör blokörleri görülmektedir.

Histamin reseptör blokörleri

H1 reseptör blokörleri	H2 Reseptör blokörleri
1.Kuşak Antihistaminikler Etanolaminler: Difenhidramin, Dimenhidrinat, Doksilamin, Karbinoksamin, Klemastin Alkilaminler: Fenramin türevleri, Tiproloidin Piperazin türevleri: Buklizin, Hidroksizin, Meklizin, Siklizin Fenotiazinler: Prometazin Diğer: Azatadin, Dimetinden, Feniltoksolamin, Mebidrolin, Siproheptadin	Famotidin, Nizatidin, Ranitidin, Simetidin
2.Kuşak Antihistaminikler Piperidinler: Feksofenadin, Terfenadin Diğer: Akrivastin, Astemizol, Desloratadin, Loratadin, Mizolastin, Setirizin	

Tablo 2.5.3: Histamin reseptör blokörleri görülmektedir.

Histamin, serotonin (5-hidroksitriptamin), asetilkolin, epinefrin, norepinefrin, dopamin gibi moleküller amin hormonlar içinde yer alır. Hepsisi pozitif yüklü amin grubu içerir. G protein bağlantılı reseptörlere sahiptirler. İnsanda 4 tip histamin reseptörü olup (H1-H4), herbiri farklı genlerce kodlanırlar.

Bu reseptörler 7 heliksin oluşturduğu integral membran familyasındandır (177). Reseptör, akseptör kısmı ucunda, hücre içi kısmında alfa, beta, gama trimerlerinin meydana getirdiği G protein kompleksi vardır (181,182).

H1reseptörleri: 3. kromozomun kısa kolunda kodlu olup fosfolipaz-C bağlantılı GPCR ailesi üyesidir.

H2 reseptörleri: 5. kromozomun uzun kolunda kodlu olup cAMP artışı yapar. H2 Reseptör antagonistlerinin başlıcaları; burinamid, simetidin, ranitidin, famotidindir. Bu ilaçlar; kolinerjik ilaçlar ve vagal uyarı ile olan gastrik asit salınımını azaltır. Duodenal ve gastrik ülser, Zollinger-Ellison sendromu gastroözefageal reflüde de kullanılır. Gastrointestinal sistemde barsak duvarı mast hücreleri ve bazofillerde yer alır (183).

Histamin, eksojen bradikinin tarafından oluşturulan kasılmaları inhibe etmediğinden bu inhibitör etkinin direkt olarak değil, enterik nöronlar aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (184). Travma ile vasküler subendotelyal kollajen açığa çıkar. Kollajenle birleşen trombositlerden salınan granüller etkisiyle agregasyon artar. H2 reseptör antagonistleri platelet agregasyonunu azaltır (185).

Histaminin proinflamatuvar mediatörlerle inflamatuvar cevap ve koagülasyon kaskadında immün reaktif görevi vardır (180,186). H2 reseptör antagonistleri histaminin aktive ettiği IL-4, IL-5, IFN- γ seviyesini düşürür (157). IL-4 fibroplazide; IFN- γ ise fibroblast proliferasyonunda ve her ikisi de yara iyileşmesinde önemli komponentlerdir (180). Simetidin H2 reseptör antagonisti olup, NO seviyesini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir (187). NO, fagositoz ve antimikrobiyal etki ile yara iyileşmesinde önemli rol oynar (187). H2 reseptör antagonistleriyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

H3 reseptörleri: 7. kromozomun kısa kolunda kodlu olup yalnızca beyinde bulunur, sinirlerde histamin için presinaptik reseptör işlevi vardır (188). Bu reseptör otoreseptördür (189). H3 reseptörleri myenterik pleksusta, kolinerjik ve nonadrenerjik nöronlarda bulunur (190).

H3 reseptörleri serebral kortekste histamin içeren sinir terminallerinde inhibitör otoreseptörler olarak tanımlanmıştır (191). Ancak hem santral (192) hem periferik dokularda (193) H3 stimülasyonu ile çeşitli nörotransmitterlerin salıverilmesinin inhibe edildiği de gösterildikten sonra kobay gastrointestinal sisteminde H3 ligandlarının bağlanma bölgeleri tesbit edilmiştir (194).

H4 reseptörler: Geni 18q11.2 kromozomu üzerinde kodludur (188). Hücre membranında istirahatteki reseptör kapalı iken agonist etkilidir. Reseptörü açıkken antagonist etkilidir. Antagonist molekül reseptörle bağlandığında aktivasyon olmaz yani antagonistin etkinliği, reseptörle ne kadar iyi kompetisyona girdiğine bağlıdır (181).

Histamin rejyonel mezenterik kan akımını vazodilatasyon ile artırır ve mezenterik kan akımı regülatörüdür (178). Normal ve patolojik barsak dokusunda vazodilatasyon yapıcı etki ile histamin hemostatik kontrolde rol alır (179). Şekil 2.5.4'de histamin reseptörleri etkileşimleri görülmektedir.

Histamin reseptörlerinin organ ve dokular üzerindeki etkileri

	Reseptör tipi	Etkileri	Fizyopatolojik olaylar
Kardiyovasküler sistem	H1	Vazodilatasyon(NO↑), Kapiller permeabilite artışı↑, P-selektin↑, Vazodilatasyon (adenilat siklaz-sAMP), -dromotrop, +inotrop, +kronotrop	Hipotansiyon, Lökosit migrasyonu↑ , Ödem , Aritmi
	H2	Vazodilatasyon, +inotrop, +kronotrop	Hipotansiyon, Aritmi
	H3	-Kronotrop, Noradrenalin salınımı↓	
Akciğerler	H1	Bronkokonstrüksiyon , Spazmojenik, Kapiller permeabilite↑	
	H2	Brokodilatasyon, PGE↑, Katekolamin↑, Mukus salgısı artar	
	H3	Asetilkolin↑, Bronkodilatasyon	
Barsaklar	H1	Kontraksiyon	
	H2	Kontraksiyon	
	H3	H1 etkisini antagonize eder	
S.S.S (hipotalamus, korteks, beyincik, substantia nigra)	H1	IP3, Glukojenoliz	Taşikardi , Uyanıklık, Antidiürez
	H2	Adenilat siklaz -cAMP↑	Prolaktin↓
	H3	Histamin↓, Serotonin↓	Migren, Kusma, Hipertansiyon
Otonom S.S.	H3	Noradrenerjik ileti↓ Vazodilatasyon	
Cilt	H1+H2	Kapiller Permeabilite↑	Ciltte vazodilatasyon , Eritem, Ödem
Lenfositler	H2	Lenfosit fonksiyonlarında↓	Tip II, Tip IV alerjik reaksiyonlar

Tablo 2.5.4: Histamin reseptörlerinin organ ve dokular üzerindeki etkileri

Nizatidin mide paryetal hücrelerindeki histamin H2 reseptörlerine karşı reversible kompetitif inhibitör bir moleküldür (195). Nizatidin etkisi ve güvenilirliği yetişkinlerde iyi karakterize edilmiştir (196-199). Etki mekanizması sınıfındaki diğer ilaçlar gibidir.

Gastrik asit sekresyonu, histaminin etkisini kompetitif inhibisyona girerek engeller (200,201). Nizatidin yirmiden fazla ülkede kırk milyon insanda endikasyonu olan hastalıklarda kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından duodenal ve gastrik ülser, eroziv ve ülseratif özofajit tedavisinde ve yetişkinlerde gastroözofageal reflüde kullanımı onaylanmıştır (202). Tablo 2.5.5'de H2 reseptör blokörlerinin tedavi endikasyonları görülmektedir.

H2 reseptör antagonistlerinin etkileri ve tedavi endikasyonları:

Farmakodinamikleri	Midede bazal ve nokturnal asit ve pepsin salgısı↓, intrinsik faktör↓, cAMP↓, Simetidin ve ranitidin CYP450 inhibe eder, Simetidin antiandrojenidir. Simetidin, ranitidin, nizatidin; etanolün gastrik 1. geçiş metabolizmasını inhibe eder. Ranitidin asetaminofenin glukuronidasyonunu inhibe eder ve plasenta ve süte geçer
Tedavide kullanılışları	Duodenal ülser, Gastrik ülser, Gastroözofageal reflü, Zollinger Ellison sendromu, Erosif özofajit, Stres ülseri ve kanama, Sistemik mastositozis, Bazofil lösemi, Asit aspirasyon sendromu (Mendelson sendromu) Karsinoid sendromu, Hirsütizm

Tablo 2.5.5: H2 reseptör antagonistlerinin etkileri ve tedavi endikasyonları görülmektedir.

Nizatidine farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri açısından oldukça benzer H2 reseptör antagonistleri vardır (simetidin, ranitidin ve famotidin) (203). Ancak nizatidinin sitokrom p450 aktivitesinin inhibisyonu üzerindeki etkisi simetidine göre daha düşüktür ve simetidin ve ranitidinle karşılaştırıldığında ilaca bağlı pankreatit yapma riski daha düşüktür (204,205). Tablo 2.5.6'da H2 reseptör antagonistleri ve yan etkileri görülmektedir.

H2 reseptör antagonistlerinin yan etkileri:

Simetidin	Baş ağrısı, Yorgunluk, Diyare, Kas ağrısı, Ürtiker, Kabızlık, Konfüzyon , Deliryum , Halüsinasyon, Paranoid psikoz, Jinekomasti, İmpotans, Pansitopeni, Aplastik anemi, Sitokrom P450 inhibisyonu, Hepatotoksik etki, kreatin ↑, Bradikardi, Aritmi, Kalp durması
Ranitidin	Pansitopeni, Aplastik anemi, Reversible hepatit, Bradikardi
Famotidin	Reversible anormal karaciğer enzimleri, Diyare, Baş dönmesi, Uykusuzluk, Baş ağrısı, İsilik, Konstipasyon, kusma, Eklem ağrısı
Nizatidin	Reversible anormal karaciğer enzimleri, Trombositopeni, Hepatotoksik, Ürtiker , Terleme

Tablo 2.5.6: H2 reseptör antagonistleri ve yan etkileri görülmektedir.

Nizatidinin yarılanma ömrü 1-2 saat olup plazmada 5 saat etkin düzeyde kalmaktadır (206). Oral yolla alındıktan sonra iyi absorbe olur zira biyoyararlanımı %70'in üzerindedir.

Oral yolla alındıktan sonra 30 dakika arasında 3 saat arası pik plazma konsantrasyonuna ulaşır (207). Mide yanması şikayeti olan gastroözofageal hastalarda çok etkilidir (208).

Erişkinlerde nizatidin N-oksidasyon, S-oksidasyon ve N-demetilasyon ile metabolize olur ve tek doz için yaklaşık %20 ile %35 arasında elimine edilir. Parenteral dozun yaklaşık %65-85'i idrarda glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyona uğrayarak değişmeden atılır (209).

Çocuklarda yapılan kohort çalışmalarında elde edilen bilgilere göre nizatidin yarı ömrü (1.2 saat) yetişkinlerde daha önce yapılan çalışmalarda bulunan değerlere (1.1 - 1.6 saat) benzerdir (180). Bir çalışmada çocuklarda hesaplanan nizatidin plazma klirensi ve kararlı durum hacmi (1.2 L/saat/kg ve 3.2 L/kg) yetişkinlerde yapılan çalışmalarda karşılaştırılmış ve daha yüksek bulunmuştur (180).

Farmakokinetik parametreler değerlendirildiği zaman ve C max için doz normalize edildiğinde nizatidin meyve ve sebze sularıyla birlikte alınırsa biyoyararlanımının %30 azaldığı görülmüştür. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda solid nizatidin oral biyoyararlanımının yaklaşık %70 olduğu görülmüştür (210). Nizatidin yetişkinlerde total vücut suyunda dağılım hacmi iyidir ama geniş doku lokalizasyonunda gerçeği yansıtmaz (211).

N-demetillenmiş metabolitlerin biyotransformasyonunun kapsamının daha önce yetişkinlerde yapılan çalışmalarda elde edilen verilerden potansiyel olarak farklı olduğu bulunmuştur. Erkeklerde 14C-nizatidin uygulandığı zaman N-desmethylnizatidin için total dozun yaklaşık %7'si hesaplanmıştır (209). Bu tekniğin doğruluğunu in vivo olarak incelemek için ilacın erkeklerdeki metabolizması şimdiki çalışmadaki farmakokinetik karakteriyle tam olarak karşılaştırılamamıştır.

Zamana karşı plazma konsantrasyonu pediatrik olgularda N-desmethylnizatidin için farmakokinetik parametreler sınırlı da olsa nizatidin biyotransformasyonu için yaşa bağımlı bazı perspektifler sunmaktadır.

Nizatidin etki profiline göre plazma konsantrasyon değeri ve farmakokinetiği yetişkin ve çocuk hastalarda benzerdir (211).

Plazma nizatidin konsantrasyonu postdoz dönemde 12 saat boyunca EC50 için %49.8 olan bazal asit çıktısı inhibisyonunu (aralık: %39.5 - %58.1) ve %21 olan uygun EC90 değerini (aralık: %12.1 - %24.3) aşmıştır. Böylece, farmakokinetik verilerimizle desteklenen pediatrik hastalarda 5-6 mg/kg oral doz nizatidinle istenilen farmakolojik etkiler birleştirilmiştir (213,214).

Nizatidin etki mekanizması göz önüne alındığında infant ve çocuklardaki EC50 değerinin yetişkinlerde daha önceden yapılan farmakodinamik çalışmalarda farklı olmadığı bulunmuştur (212).

Nizatidin etki profiline göre plazma konsantrasyon değeri ve farmakokinetiği yetişkin ve çocuk hastalarda benzerdir. Buna göre, farmakokinetik verilerimiz ilaç birikimini önlemek için 12 saat arayla 5 mg/kg oral doz nizatidin verilmesini gerektiğini göstermiştir.

Zamana karşı plazma konsantrasyonu H2 reseptör antagonistlerinin beklenen farmakolojik etkileri ile uyumludur (2). Tablo 2.5.7'de nizatidin ve diğer H2 reseptör antagonistlerinin biyoyararlanımları, yarılanma süreleri, eliminasyonları ve yan etkileri görülmektedir.

H2 Reseptör blokörleri ve etkileşimleri

	Biyoyararlanım	t 1/2	Eliminasyon	İlaç etkileşimi
Simetidin	%30-80	1.5-2.3	Renal	CYP1A2 ,2C9, 2D6 ve 3A4 ile katabolize olan ilaçların metabolizmasını inhibe eder.
Ranitidin	%30-88	1.6-1.9	Renal	
Famotidin	%37-45	1.1-1.4	Renal	
Nizatidin	%75-100	1.2-1.6	Renal	

Tablo 2.5.7: H2 Reseptör blokörleri ve etkileşimleri görülmektedir.

3. YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D. Laboratuvar'ında yürütüldü. Kırıkkale Üniversitesi Yerel Etik Kurul'unun 12.05.2011 tarihli ve 11/200 numaralı onayını aldı.

Deney grupları:

Bu çalışmada ratlar; Kontrol (K) ve Nizatidin (N) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her grup için 15'er rat kullanıldı.

I. Grup (K Grubu): Genel anestezi altında 15 adet ratın sol kolonları (şekil 3.1) transekte edilerek uç uca anastomoz yapıldı (şekil 3.2). Postoperatif 7. günde ratların barsak duvarı doppler ölçümlerini takiben (şekil 3.3), sakrifiye edilerek anastomoz bölgesi ortada kalacak şekilde kolon transekte edildi (şekil 3.7). Deney sırasında bu ratlardan ölen olmadı.

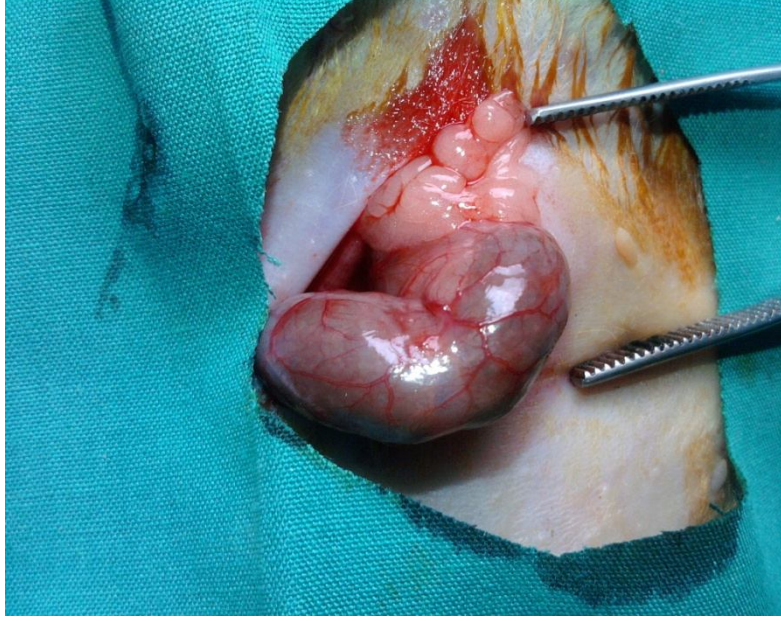
II. Grup (N Grubu): Postoperatif 7. günde ratların barsak duvarı doppler ölçümlerini takiben (şekil 3.3), sakrifiye edilerek anastomoz bölgesi ortada kalacak şekilde kolonları transekte edildi (şekil 3.7). Ratlar sakrifiye edildikleri güne kadar günlük tek doz Nizatidin almaya devam ettiler. Deney sırasında bu ratlardan ölen olmadı.

Cerrahi girişim:

Her iki grup ratlara intraperitoneal ketamin (Ketalar, 500mg, 10ml, flakon, Pfizer; 90 mg/kg) ve ksilazin (Rompun, Bayer, Leverkusen, Almanya; 10 mg/kg) ile anestezi uygulanıp ratların abdominal bölgeleri traş edilip betadinle boyandıktan sonra median insizyon yapıldıktan sonra pelvik refleksiyonun 4 cm süperiorunda, sol kolon transekte edilip (şekil 3.1), 6/0 prolenele 3mm aralıklı, 10 seromuskuler dikişle end-to-end anastomoz yapıldı (şekil 3.2), abdomen 3/0 ipek ile suture edildi.

Postoperatif 7. gün tüm ratlara intraperitoneal ketamin (Ketalar, 500mg, 10ml, flakon, Pfizer; 90 mg/kg) ve ksilazin (Rompun, Bayer, Leverkusen, Almanya; 10 mg/kg) ile anestezi uygulanıp ratların abdominal bölgeleri betadinle boyandıktan sonra median insizyon yapıldıktan sonra anastomoz yapılan kolonik segmente yönelik splanknik kan akımı ölçümleri, laser doppler mikrovasküler perfüzyon monitörü ve doku probu (OxyLab LDF, Oxford Optronix limited, Oxford, UK) (şekil 3.3; şekil 3.4) ile yapıldı.

Sonrasında ratlar yüksek doz ketamin ile sakrifiye edilip anastomoz ortada olacak şekilde 5 cm'lik kolon segmenti transekte edildi (şekil 3.7).



Şekil 3.1: Anastomoz yapılacak kolon segmenti.

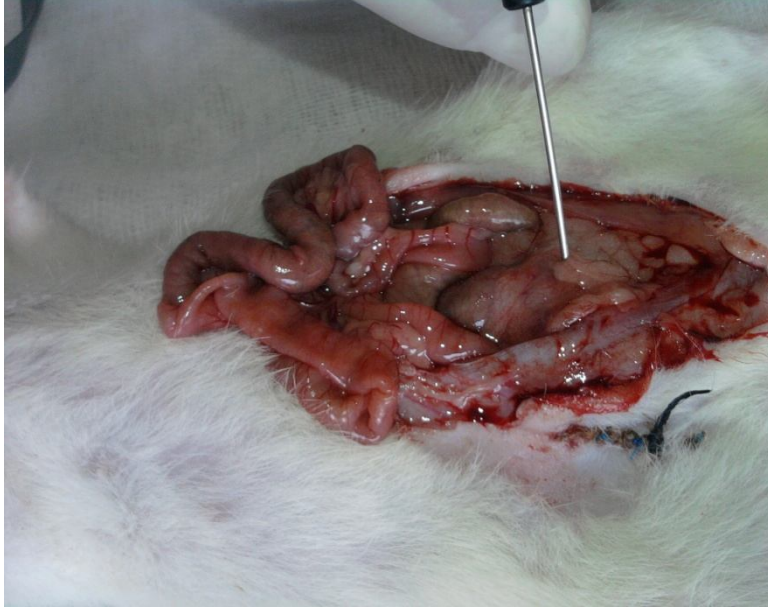


Şekil 3.2: Anastomoz yapılan kolon segmenti

Anastomoz üzeri ile anastomoz distali barsak duvar doppler ölçümü:

Canlı ratlarda postoperatif 7. gün tüm ratlara intraperitoneal ketamin (Ketalar, 500mg, 10ml, flakon, Pfizer; 90 mg/kg) ve ksilazin (Rompun, Bayer, Leverkusen, Almanya; 10 mg/kg) ile anestezi

uygulanıp ratların abdominal bölgeleri betadinle boyandıktan sonra median insizyon yapıldıktan sonra anastomoz yapılan kolonik segmente (şekil 3.5) yönelik splanknik kan akımı ölçümleri (Şekil 3.3) laser doppler mikrovasküler perfüzyon monitörü ve doku probu (OxyLab LDF, Oxford Optronix limited, Oxford, UK) ile yapıldı (Şekil 3.4). Ölçümler hem anastomoz distalinden hem de anastomoz üzerinden yapıldı.



Şekil 3.3: Anastomoz üzerinden barsak duvarı doppler ölçümü



Şekil 3.4: Doppler cihazı ve probu(kalibre haldeyken)

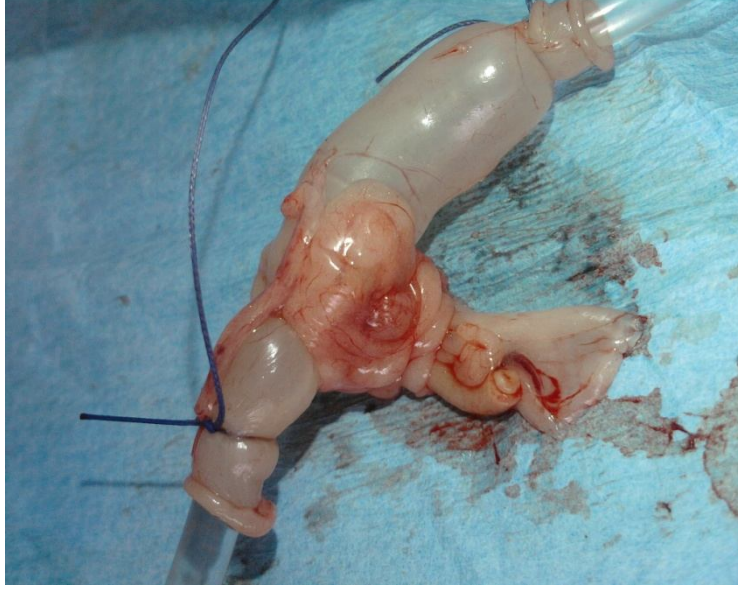
Anastomoz patlama basıncı:

Postoperatif 7. gün tüm ratlara intraperitoneal ketamin (Ketalar, 500mg ,10ml, flakon, Pfizer; 90 mg/kg) ve ksilazin (Rompun, Bayer, Leverkusen, Almanya; 10 mg/kg) ile anestezi uygulanıp ratların abdominal bölgeleri betadinle boyandıktan sonra medyan insizyon yapıldıktan ve anastomoz üzeri ve distali barsak doppler akım ölçümleri yapıldıktan (şekil 3.3) sonra ratlar yüksek doz ketamin ile sakrifiye edilip anastomoz ortada olacak şekilde 5cm'lik kolon segmenti transekte edildi (şekil 3.7). Bir ucu 2/0 poliglaktin ile bağlanıp, diğer ucu 16 gauge katater ile infüzyon pompasına bağlanarak kataterden 2 ml/dk hızında izotonik tuz solüsyonu infüze edildi (şekil 3.8).

İntraluminal basınç, anastomotik bölgeden kaçak olana kadar ölçüldü ve kaçak olduğu anda ölçülen basınç anastomoz patlama basıncı olarak kaydedildi (şekil 3.6). Tüm basınçlar monitörize edildi (şekil 3.9). Grafik 3.10'da ölçümü yapılan kolon segmentine ait patlama basıncı eğrisi görülmektedir.



Şekil 3.5: Anastomoz bölgesini içeren kolon segmenti .



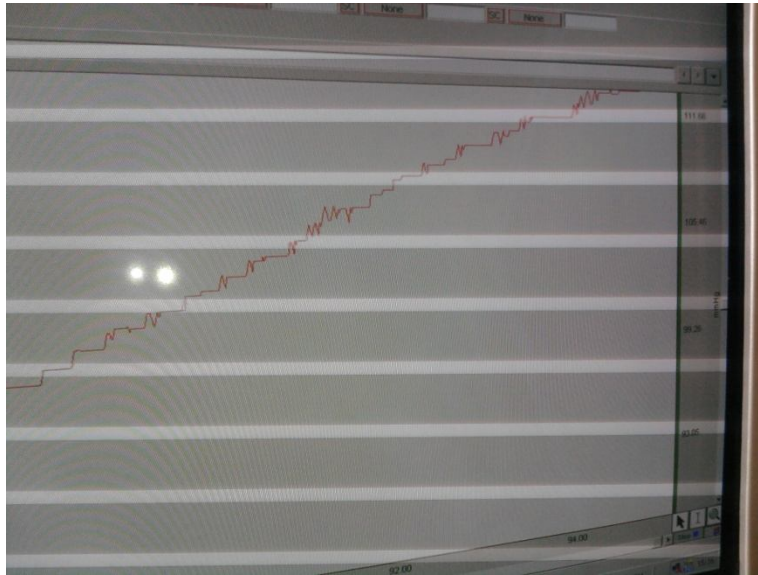
Şekil 3.6: Anastomoz segmentinin basınç ölçümü



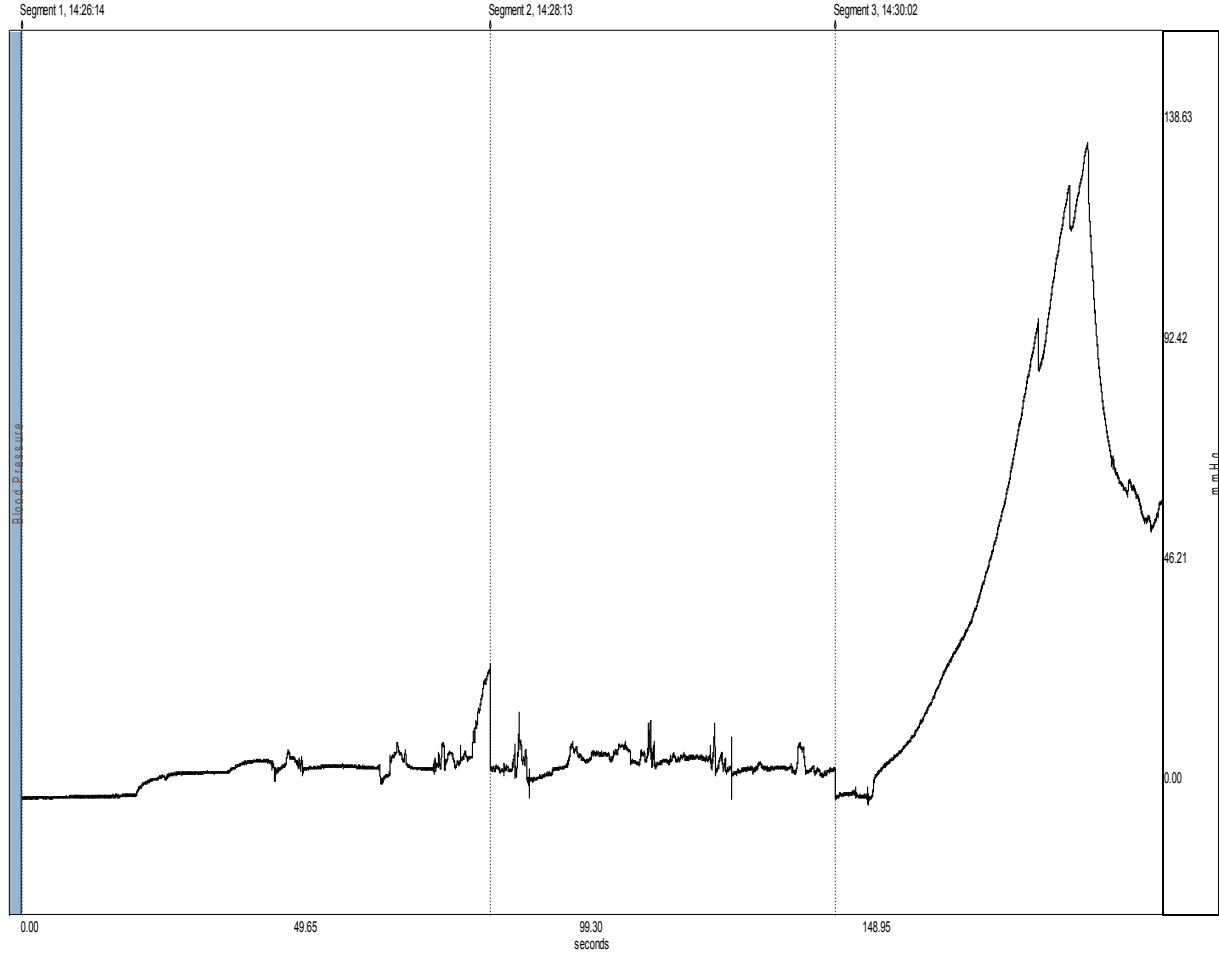
Şekil 3.7: Basıncı ölçülecek, rezeke edilen anastomotik kolon segmenti



Şekil 3.8: Kolonik basınç ölçümü için infüzyon pompası



Şekil 3.9: Ölçümü yapılan kolon segmentine ait patlama basıncı eğrisinin monitörizasyonu



Grafik 3.10: Ölçümü yapılan kolon segmentine ait patlama basıncı eğrisi

Yaş ağırlık, kuru ağırlık, su yüzdesi, OH-prolin ölçümü:

Anastomoz bölgesinden alınan doku örnekleri tartıldı ve yaş ağırlıkları ölçüldü. Daha sonra 60 °C'de 3 gün bekletilerek kurutuldu. Tekrar tartılarak kuru ağırlıklar tespit edildi. Yaş ağırlık ve kuru ağırlık farkının yaş ağırlığa bölünmesiyle su yüzdesi bulundu. Dokular 7 N hidroklorik asit (HCL) içerisinde 110 °C 'de 8 saat hidrolize edildikten sonra hidroksiprolin seviyesi belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme: Sonuçların değerlendirilmesi için Mann Whitney U Testi uygulandı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Anastomoz bölgesini içeren kolon segmentlerinde anastomoz patlama basıncı ölçüldü. Splanknik perfüzyon, dopplerle ölçüldü. Anastomoz bölgesinden alınan dokulardan yaş ağırlık, kuru ağırlık, su yüzdesi ve OH-prolin (yaş ve kuru dokuda) değerleri ölçüldü (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

NİZATİDİN GRUBU RATLARDA ÖLÇÜM DEĞERLERİ

PARAMETRELER	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14	N15
OHProlin Yaş(mg)	0,04	0,04	0,01	0,00	0,01	0,02	0,04	0,04	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,04	0,04
OHProlin Kuru(mg)	0,29	0,19	0,60	0,01	0,06	0,12	0,15	0,17	0,18	0,11	0,10	0,07	0,07	0,17	0,18
Doppler (Anas.distali)	53,52	44,25	67,89	59,52	21,52	53,39	59,37	44,39	44,38	71,36	45,38	49,51	47,64	53,44	51,55
Doppler (Anas.üzeri)	31,56	19,58	47,23	23,13	11,14	46,82	31,73	31,75	31,59	46,91	35,94	29,87	41,66	62,19	23,67
P.B(mmHg)	260,7	126,1	168,5	157,7	150,6	265,0	160,6	176,3	192,0	196,5	198,5	141,4	181,3	147,4	151,0
Yaş ağırlık(gr)	0,72	1,15	0,96	1,18	0,78	0,82	1,08	1,41	0,86	1,07	0,99	1,10	0,98	0,89	1,16
Kuru ağırlık(gr)	0,11	0,26	0,27	0,24	0,15	0,18	0,29	0,37	0,17	0,29	0,24	0,37	0,29	0,23	0,25
Su yüzdesi(%)	84,72	77,39	71,90	79,66	80,76	78,04	73,14	73,75	80,23	72,89	75,75	66,36	70,40	74,15	78,44

Tablo 4.1: OH-prolin (yaş ve kuru dokuda), patlama basıncı, yaş ağırlık, kuru ağırlık, su yüzdesi, doppler (anastomoz üzeri ve anastomoz distali) değerleri. (N: Nizatidin, P.B: Patlama Basıncı)

KONTROL GRUBU RATLARDA ÖLÇÜM DEĞERLERİ

PARAMETRELER	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	K10	K11	K12	K13	K14	K15
OHProlin Yaş(mg)	0,11	0,06	0,05	0,03	0,04	0,08	0,04	0,05	0,03	0,02	0,04	0,05	0,03	0,06	0,04
OHProlin Kuru(mg)	0,51	0,26	0,29	0,18	0,23	0,36	0,20	0,26	0,13	0,10	0,26	0,25	0,17	0,26	0,21
Doppler (Anas.distali)	56,79	44,18	63,62	60,52	58,85	68,39	56,37	68,93	56,38	72,53	75,49	71,43	37,41	67,22	59,65
Doppler (Anas.üzeri)	48,32	37,45	57,82	38,49	37,73	52,37	34,59	57,19	52,77	57,73	45,94	68,87	35,61	68,55	63,47
P.B(mmHg)	133,7	202,9	220,0	158,9	245,8	225,3	186,2	243,6	183,9	190,2	209,9	209,8	199,9	180,5	116,2
Yaş ağırlık(gr)	1,6	1,37	1,6	1,35	0,98	1,20	1,35	0,99	1,14	1,15	1,00	0,23	1,10	0,17	0,17
Kuru ağırlık(gr)	0,37	0,33	0,27	0,26	0,19	0,27	0,30	0,21	0,29	0,28	0,18	0,28	0,22	0,29	0,26
Su yüzdesi(%)	76,87	75,91	83,12	80,74	80,61	77,50	77,77	78,78	74,56	75,65	82,00	77,23	80,00	75,21	77,77

Tablo 4.2: OH prolin (yaş ve kuru dokuda), patlama basıncı, yaş ağırlık, kuru ağırlık, su yüzdesi, doppler (anastomoz üzeri ve anastomoz distali) değerleri. (K: Kontrol, P.B: Patlama Basıncı)

Kontrol Grubu ve Nizatidin deney gruplarının istatistiki ortalama değerleri:

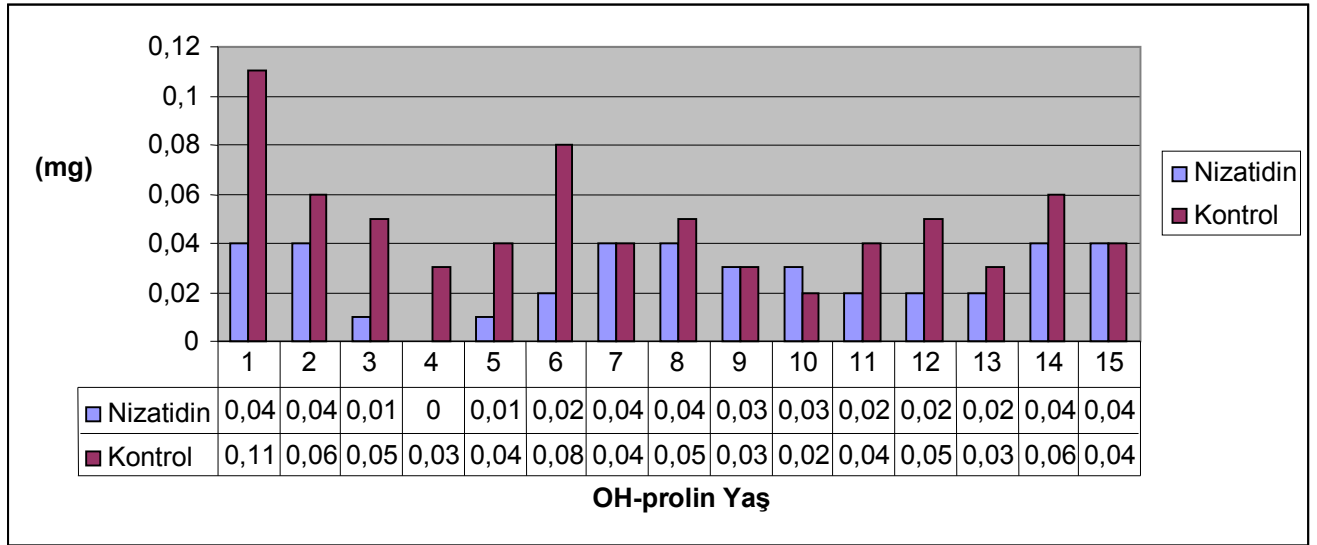
Parametre	Grup	N	Mean (SD)
OH-prolin(Yaş)	N	15	10,87 *
	K	15	20,13
OH-prolin(Kuru)	N	15	11,20 *
	K	15	19,80
Doppler(Anas.distali)	N	15	11.60 *
	K	15	19.40
Doppler(Anas.üzeri)	N	15	10.47 *
	K	15	20.53
Patlama basıncı(mmHg)	N	15	13,00 #
	K	15	18,00
Yaş ağırlık(mg)	N	15	13,60 #
	K	15	17,40
Kuru ağırlık(mg)	N	15	14,03 #
	K	15	16,97
Su yüzdesi(%)	N	15	13,07 #
	K	15	17,93

Tablo 4.3: Deney gruplarında temel istatistiksel değerler (K: Kontrol, N: Nizatidin).

* $p < 0,05$: Doku hidroksiprolin düzeyi (yaş ve kuru dokuda) ve doku doppler akım ölçümleri N grubu ratlarda, K grubu ratlara göre istatistiki anlamlı fark oluşturmuştur. N grubu ratlarda değerler daha düşük çıkmıştır (Tablo 4.3).

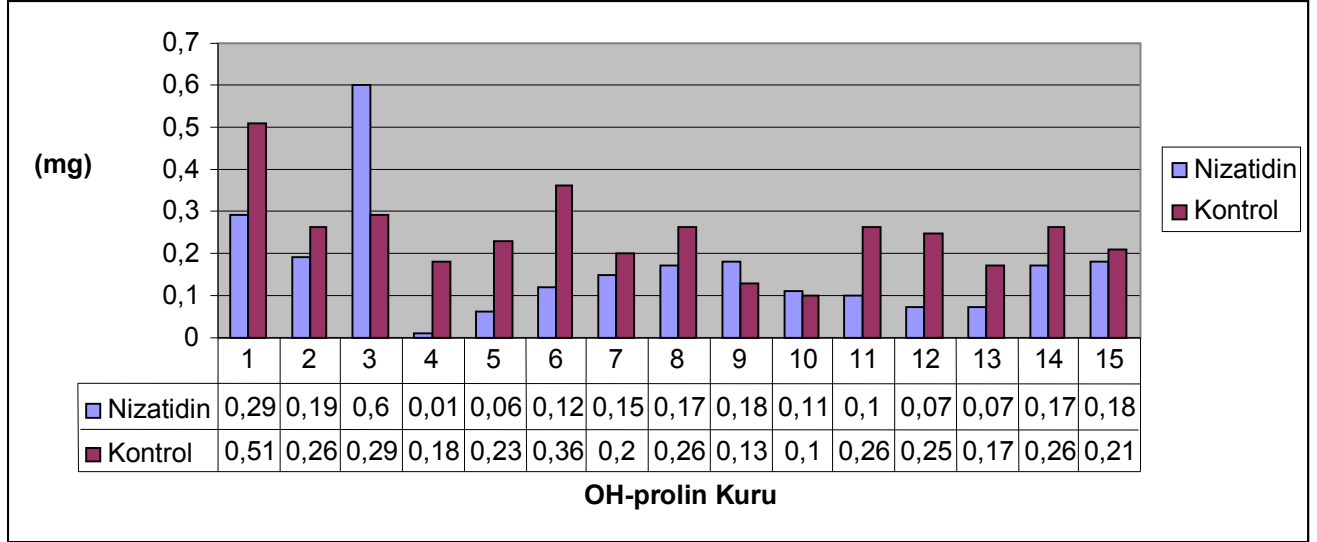
$p > 0,05$: Anastomoz patlama basıncı, yaş doku ve kuru doku ağırlıkları ile doku su yüzdeleri arasında N ve K grubu ratlar arasında istatistiki fark yoktur (Tablo 4.3).

Anastomoz patlama basınçları, yaş ağırlık, kuru ağırlık değerleri için istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede K ve N grupları arasında, yaş doku OH-prolin değerleri arasında önemli istatistiksel fark bulunmuştur. Grafik 4.1'de görüldüğü gibi kontrol grubunun yaş doku OH prolin ortalaması, nizatidin grubuna göre yüksek bulunmuştur (Grafik4.1).



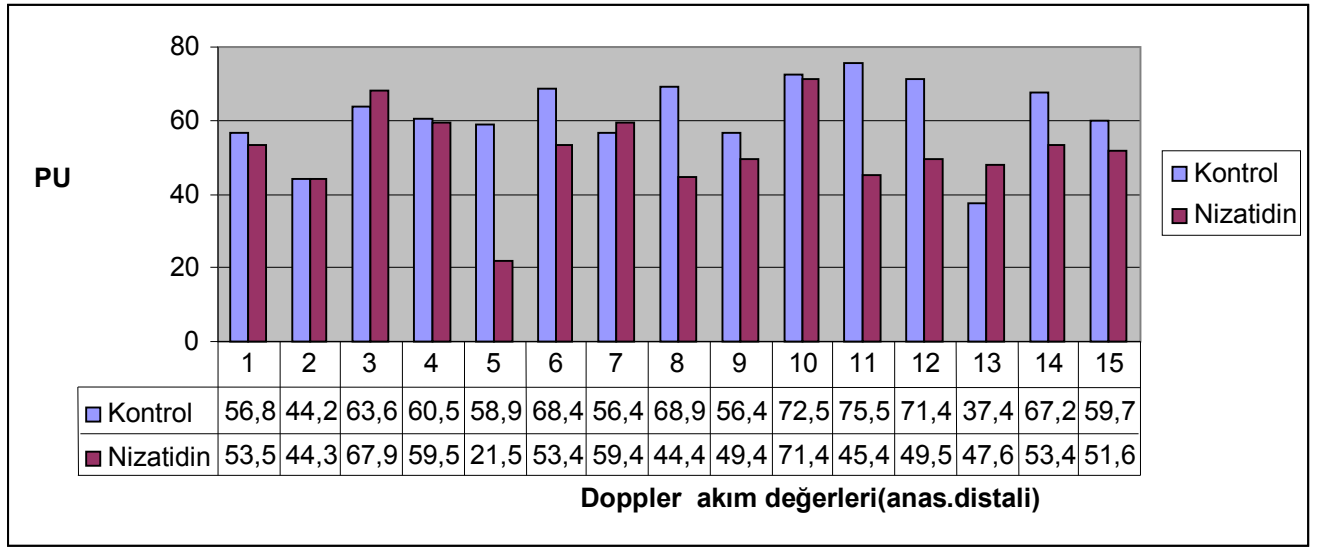
Grafik 4.1: OH-prolin yaş doku değerleri.

Benzer şekilde kuru doku OH-prolin değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Kontrol grubu ratlarda, kuru doku OH-prolin değerleri; nizatidin grubundaki ratlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Grafik4.2).



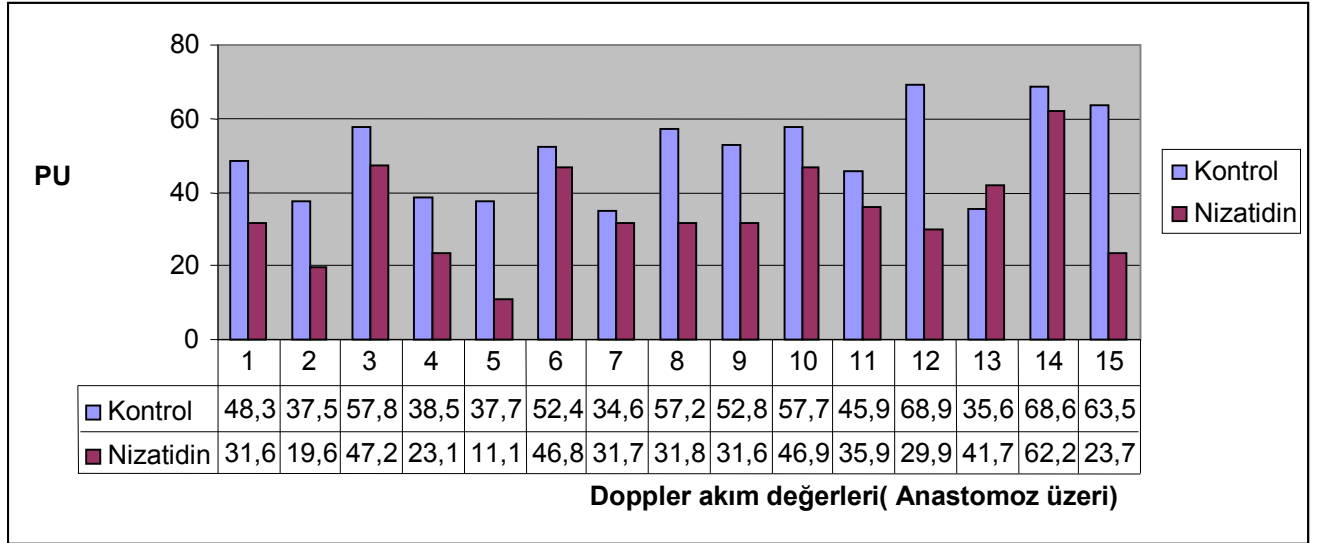
Grafik 4.2: OH-prolin kuru doku değerleri.

Deney gruplarında doppler (anas. distali) sonuçları istatistik olarak incelenmiştir. Yapılan analiz sonucu kontrol grubu ratlarda doppler akım ölçüm değerleri (anas. distali); nizatidin grubu ratlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Grafik4.3).



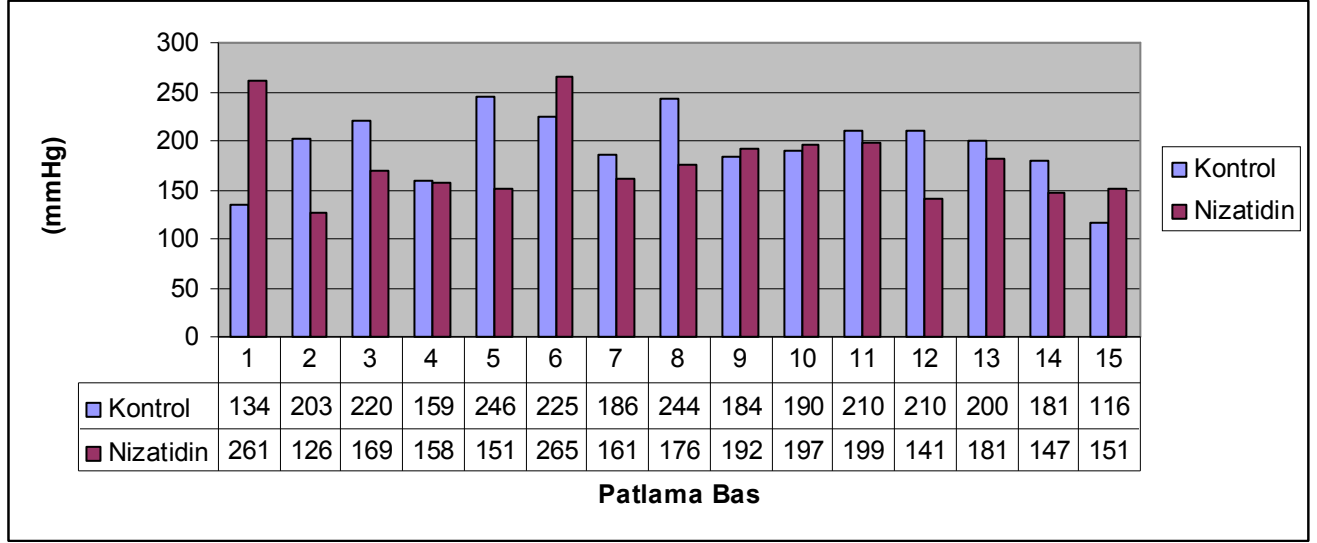
Grafik 4.3: Doppler (anastomoz distali) akım değerleri.

Deney gruplarında doppler (anas.üzeri) sonuçları istatistiksel olarak incelenmiştir. Yapılan analiz sonucu kontrol grubu ratlarda doppler akım ölçüm değerleri (anas. üzeri); nizatidin grubu ratlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Grafik4.4).



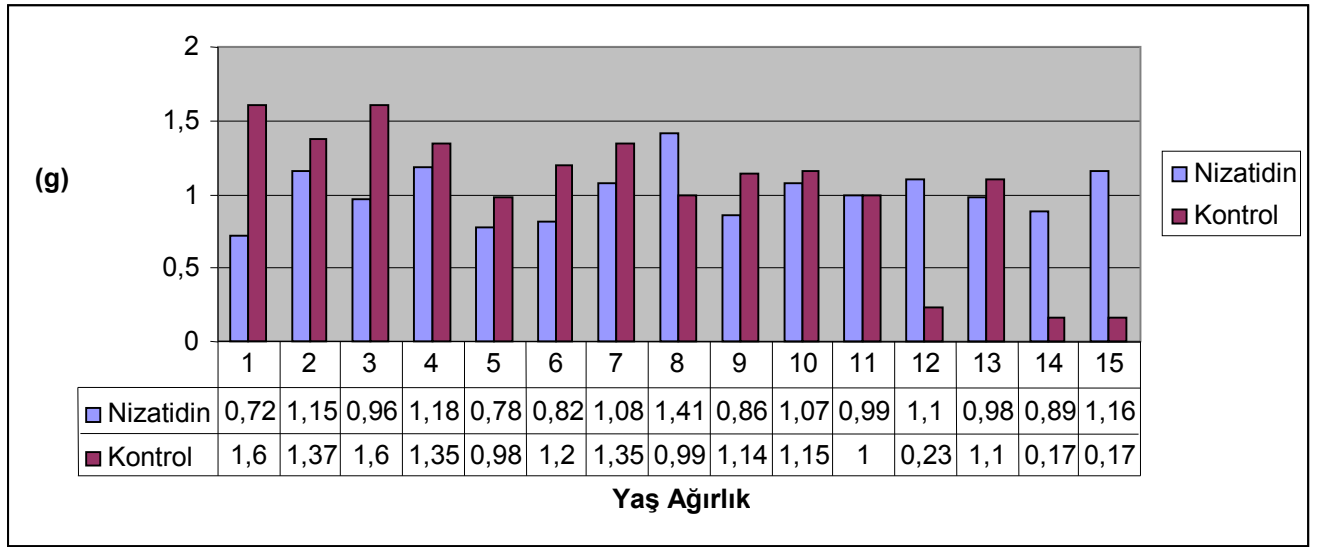
Grafik 4.4: Doppler akım değerleri (anastomoz üzeri)

Deney gruplarında kolonik patlama basınçları sonuçları istatistiksel olarak incelenmiştir. Yapılan analiz sonucu kontrol grubu ratlarda ortalama patlama basınçları değerleri, nizatidin grubu ratlara göre yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak fark yaratmamıştır (Grafik4.5).



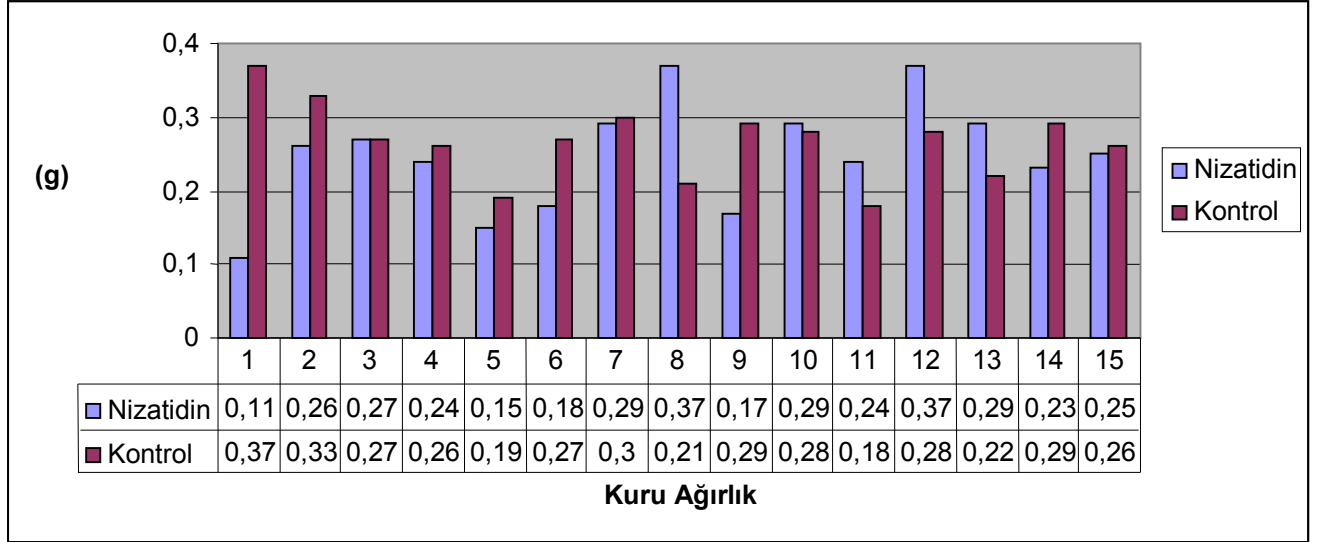
Grafik 4.5: Patlama basıncı değerleri.

Deney gruplarında kolon doku yaş ağırlıkları sonuçları istatistiksel olarak incelenmiştir. Yapılan analiz sonucu kontrol grubu ratlarda ortalama kolon dokusu yaş ağırlık değerleri, nizatidin grubu ratlara göre yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak fark yaratmamıştır (Grafik4.6).



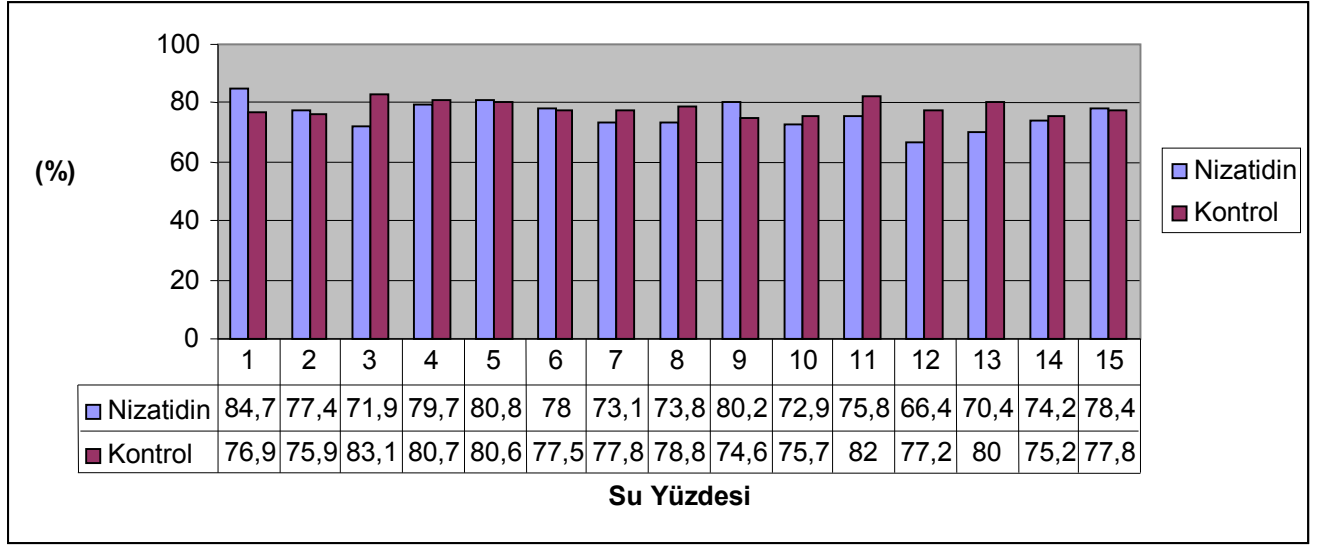
Grafik 4.6: Yaş ağırlık değerleri.

Deney gruplarında kolonik doku kuru ağırlık sonuçları istatistiksel olarak incelenmiştir. Yapılan analiz sonucu kontrol grubu ratlarda kolon doku kuru ağırlık değerleri, nizatidin grubu ratlara göre yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak fark yaratmamıştır (Grafik4.7).



Grafik 4.7: Kuru ağırlık değerleri.

Deney gruplarında kolonik doku su yüzdeleri sonuçları istatistiksel olarak incelenmiştir. Yapılan analiz sonucu kontrol grubu ratlarda ortalama su yüzdesi değerleri, nizatidin grubu ratlara göre yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak fark yaratmamıştır (Grafik4.8).



Grafik 4.8: Su yüzdesi değerleri.

Deney gruplarında temel istatistiksel değerler.

	OHprolin (yaş)	OHprolin (Kuru)	Patlama Basıncı	Yaş ağırlık(gr)	Kuru ağırlık(gr)	Su yüzdesi (%)	Doppler (anas. distali)	Doppler (anas. üzeri)
Mann-Whitney U	43,000	48,000	75,000	84,000	90,500	76,000	54,000	37,000
Wilcoxon W	163,000	168,000	195,000	204,000	210,000	196,000	174,000	157,000
Z	-2,953	-2,682	-1,555	-1,183	-,916	-1,514	-2,426	-3,132
P	,003	,007	,120	,237	,360	,130	,015	,002

Tablo 4.4: Tüm deney gruplarının temel istatistiksel değerleri.

Deney gruplarında tablo 4.4'de görüldüğü gibi yaş kolon dokusunda OH Prolin değerleri açısından kontrol grubunda $p < 0.05$ olup, nizatidin grubuna göre daha yüksek çıkmış ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Deney gruplarında tablo 4.4'de görüldüğü gibi kuru kolon dokusunda OH Prolin değerleri açısından kontrol grubunda $p < 0.05$ olup, nizatidin grubuna göre daha yüksek çıkmış ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Deney gruplarında tablo 4.4'de görüldüğü gibi kolon dokusunda patlama basınçları değerleri açısından $p > 0.05$ olup, nizatidin ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Deney gruplarında tablo 4.4'de görüldüğü gibi yaş kolon dokusu ağırlık değerleri açısından $p > 0.05$ olup, nizatidin ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Deney gruplarında tablo 4.4'de görüldüğü gibi kuru kolon dokusu ağırlık değerleri açısından $p > 0.05$ olup, nizatidin ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Deney gruplarında tablo 4.4'de görüldüğü gibi kolon dokusunda su yüzdesi değerleri açısından $p > 0.05$ olup, nizatidin ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Deney gruplarında tablo 4.4'de görüldüğü gibi kolon dokusunda yapılan anastomozun distalindeki doppler ölçüm değerleri açısından, kontrol grubunda $p < 0.05$ olup, nizatidin grubuna göre daha yüksek çıkmış ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Deney gruplarında tablo 4.4'de görüldüğü gibi kolon dokusunda yapılan anastomozun üzerindeki doppler ölçüm değerleri açısından, kontrol grubunda $p < 0.05$ olup, nizatidin grubuna göre daha yüksek çıkmış ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç olarak yapılan istatistiksel değerlendirmede tüm gruplarda yaş ve kuru kolon dokusu OH prolin düzeyleri ve kolonik anastomoz distali ile kolonik anastomoz üzeri doppler akım ölçüm değerleri kontrol grubunda yüksek çıkmıştır ($p < 0,05$). İstatistiksel olarak anlamlıdır. Kolon patlama basınçları, yaş ağırlık, kuru ağırlık ve su yüzdesi anlamında gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Anastomoz iyileşmesi vücudun diğer bölgelerindeki yara iyileşmesine benzer (18). Yine anastomoz iyileşmesi inflamasyon, fibroplazi ve maturasyon fazları ile peptid büyüme faktörleri ve kollajen döngüsünden etkilenip (9,21), lokal enerji metabolizmasından, ekstrasellüler matriks sentezinden (fibronektin, laminin, kollajen tip1 (%68) - tip3 (%20) - tip5 (%12)) etkilenmektedir (15,16).

Yara iyileşmesini beslenme bozuklukları, dokunun kanlanma bozukluğu, yaş, üremi, diabet, travma, radyasyon gibi faktörler etkilemektedir (232). Çalışmamızda cerrahi girişimle yara iyileşme modeli oluşturduk. İnen kolonda kolokolonik anastomoz yaparak nizatidinin anastomoz iyileşmesine etkisini incelemeyi amaçladık. Kollajen yıkımının yapımından fazla olması, anastomoz bölgesinde fekal kirlenme olması, yetersiz yeni damar oluşumları anastomoz mukavemetini olumsuz etkiler. Çalışmamızda doku kan sunumunun değerlendirilmesinde doppler akım ölçümü yapılmıştır. Nizatidin grubunda anastomoz distali ve anastomoz üzerinde doppler akımları, kontrol grubuna göre daha düşük gözlemlenmiştir. Bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Anastomoz iyileşmesi mekanik, histopatolojik, biyokimyasal yöntemlerle incelenebilir. Mekanik yöntemlerde anastomoz patlama basıncı ile kopma mukavemetine bakılırken; biyokimyasal değerlendirmede kollajen sentez ve kantitatif düzeyine bakılır. Çalışmamızda konuyla ilgili araştırmalarda sık kullanılması nedeniyle anastomoz kuvveti göstergesi olarak patlama basıncı ile biyokimyasal ölçüt olarak hidroksiprolin düzeyleri ve doku kan sunumunu gözlemleyebilmek için doku doppler akımları değerlendirildi. Nizatidin grubu ile kontrol grubu anastomoz patlama basıncı değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Kollajen, barsak duvar dayanıklılığını sağlayan önemli bir moleküldür ve kollajen fibrilleri barsağın submukozasında predominanttır (34). Doku hidroksiprolin düzeyi dokunun iyileşme prosesinin iyi bir göstergesidir (185). Yara iyileşmesinde inflamatuvar faz, temel teşkil eder (187). Anastomoz iyileşmesi de yara iyileşmesi aşamalarına benzer süreçlerden geçer (16).

Cerrahi sonrası yara iyileşmesinde en önemli sonuç yara gerilim kuvvetinin normal doku düzeyine gelmesidir. Gerilim kuvvetini, epitelyum hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri ve fibrin-fibronektin kompleksi arasındaki kohezyon kuvveti oluşturur. Kollajen oluşumu ile gerilim kuvveti artar.

Yara gerilim kuvveti (tensile strength) yara kenarlarında santimetrekare alana kilogram olarak uygulanan kuvvetle ölçülür. Gerim kuvveti değişmez. Yara kenarlarının ayrılmaya direnci eş uzunlukta cilt yaralarında farklıdır (188). Ödemli dokudaki gerilim kuvveti normal dokunun yarısı kadardır. Anastomoz iyileşme kusuru ile komplike olan anastomoz ayrılması süreci kolorektal cerrahinin mortalite ve morbiditeyi artıran önemli olgularındandır (6,8).

Patlama basıncı ve doku hidroksiprolin düzeyi ile doku kan akımı düzeyi göstergesi olan doppler akımı anastomoz iyileşmesi değerlendirmesinde kullanılacak direk ve indirek yöntemlerdir (6,21,36). Patlama basıncı, kolon anastomoz gerim kuvvetini gösteren mekanik bir parametredir.

Perianastomotik doku kollajen içeriğinin göstergesi hidroksiprolin düzeyi ise yine anastomoz iyileşmesinde kullanılacak biyokimyasal parametrelerdir (35).

Dokularda nütrisyon ve oksijenasyon; hücre düzeyinde, sirkülasyon ve perfüzyon gibi temel fizyolojik prosesle olmaktadır. İskemi ve perfüzyon yetersizliği de dokunun dejenerasyonuna ve ölümüne yol açar (146). Mezenterik arterin sınırlı perfüzyonu; kötü distal barsak kan akımı ile yarattığı duyuşal sinyallerle ağrı gibi klinik bulgular verirken barsak duvarında yarattığı değışikliklerle biyokimyasal bulgulara yol açar (147).

Birçok çalışmada, çeşitli hastalıkların patogeneğinde iskeminin göreceli katkısını gözlemek için doku perfüzyon ölçümleri yapılmıştır. Yine ilaç tedavilerinin yararını veya ilaç yan etkilerinin barsağın bir bölümünü etkileme derecesini, segmentin perfüzyonunun izlenmesi ile değerlendirmek mümkün olmuştur. LDPM'de fiberoptik prob ile gönderilen ışık demeti, dokudaki hareketli kan hücrelerinin yarattığı dalga boyu değışiklikleri, statik doku yapıları üzerinden doppler ile ölçülür (152).

LDPM noninvaziv, mikrovasküler kan akımı ölçümü olan doku perfüzyonu araştırma yöntemi arayışından çıkmıştır. LDPM klinikte kolayca kullanılabilir ancak limitleri iyi bilinmelidir. Optimal sonuç alabilmek için çevre ve sıcaklık (termoregülasyon üzerine önemli bir faktördür) gibi fiziksel faktörler ile prob pozisyonu ve harekete hassasiyeti dikkate alınmalıdır.

Lazer doppler probu hassas bir hareket dedektörü olduğu için yabancı kaynak gürültüleri, solunum hareketleri gibi mekanik titreşimlerden etkilenir.

Histamin (H2) reseptör antagonistleri cerrahi girişim öncesi; asit aspirasyon sendromu profilaksisinde de kullanılmaktadır (207,208). Bu gruptan simetidin, famotidin, ranitidin kullanılmaktadır. Mide sıvı pH'ını artırmaktadırlar. Nizatidin yirmiden fazla ülkede kırk milyon insanda endikasyonu olan hastalıklarda kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından duodenal ve gastrik ülser, eroziv ve ülseratif özofajit tedavisinde ve yetişkinlerde gastroözofageal reflüde kullanımı onaylanmıştır (202).

Nizatidine farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri açısından oldukça benzer H2 reseptör antagonistleri vardır (simetidin, ranitidin ve famotidin) (203). Bununla birlikte preoperatif nizatidin kullanılan yetişkinlerde bir çalışmada, yarattığı etki ile mide volümünü azalttığı ve mide pH'ını artırdığı değerlendirilmiştir (206). Bu etkinin grubun diğer ilaçlarına nazaran nizatidine daha belirgin olduğu dikkat çekmiştir (207,208).

Nizatidin H2 reseptörlerini yüksek selektif bloke eden bir ilaç olup, ranitidinle kıyaslandığında oral alımı takiben pik plazma konsantrasyonuna iki saatte ulaşmaktadır. Biyoyararlanım ranitidine %50 iken; nizatidine ise %71'dir (130,203).

Ranitidinle kıyaslandığında rebound mide sekresyon artışı nizatidine daha azdır (215). Nizatidin ilaç metabolizmasında; sitokrom P450 etkileşimi minimal olduğundan erkek veya kadın hormon fonksiyonlarına veya fertilitateye olumsuz etkisi yoktur (130,216,217). Simetidin aksine warfarin, lignokain, diazepam, klordiazepoksit, lorazepam, metoprolol, teofilin ile ilaç etkileşimi nizatidine yoktur (218-221).

Nizatidin mide mukus salgısına etkisi yoktur (222). Bu karakteristiği, ilacın avantajlarındanır.

Nizatidin klinik pratikte reflü özofajit, peptik ülerde kullanılmaktadır (223-225). Bu amaçla yetişkinlerde günde 300 mg nizatidin kullanımı yeterli olmaktadır (223-225). Bu da 6 mg/kg doza denk düşmektedir.

Bir çalışmada 6 mg/kg doz nizatidin kullanımında hiçbir önemli yan etkiye rastlanmamış olmakla birlikte ilacın farmakokinetik ve morfolojik özellikleri nedeniyle başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Diğer antihistaminiklerle karşılaştırıldığında nizatidinin antisekretuar etkisi daha kısa sürede olmaktadır. Bu 150 mg veya 300 mg nizatidin doz alımını takiben sekiz saatte olmaktadır (226,227). Bir çalışmada ameliyat sabahı ve öncesi akşamı alınan 3 mg/kg nizatidinin çocuklarda aspirasyon pnömonisi riskini azalttığı tespit edilmiştir (213). Aynı etki ameliyat sabahı alınan 6 mg/kg nizatidinle de sağlanmıştır (213).

Nizatidin aspirasyon riski doğabilecek zor entübasyon gibi durumlarda çocuklarda kullanımı faydalı olmakla birlikte pediatrik hastalarda ilaç etkinliği optimal doz ve ilaç güvenliğiyle ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Nizatidinin olumlu bu özellikleri yanında ayaktan takip edilen ve yatarak takip edilen birçok hastada kullanılan bu preparat cerrahi kliniklerinde ince ve kalın barsak girişimi geçiren hastalarında da yaygın kullanılmaktadır. Anastomoz iyileşmesine etkisi değişik çalışmalarla değerlendirilmiştir.

Çocuk popülasyonunda nizatidinin etki incemesi için dikkatli ve güvenli bir premedikasyon değerlendirmesi yapılmalıdır. Preoperatif nizatidin alan çocuklarda ortalama mide volümünün daha düşük; mide pH'nın daha yüksek ve aspirasyon pnömonisi riskinin daha az olduğu görülmüştür (201).

Nizatidin, mide paryetal hücrelerindeki H₂ reseptörlerine karşı reversible kompetitif inhibitör bir moleküldür (195). Nizatidinin etkisi ve güvenilirliği yetişkinlerde iyi karakterizedir (196,199). Etki mekanizması sınıfındaki diğer ilaçlar gibidir. Gastrik asit sekresyonunu, histaminin etkisini kompetitif inhibisyona girerek engeller (200,201).

Histamin immün reaksiyonlarda, koagülasyon kaskadında ve inflamatuvar cevapta rol alır (10,38). Histamin H₂ reseptörleri ile immün sistem etkilemesini hücre proliferasyonu ile yapar. H₂ reseptör antagonistleri IL-4, IL-5 ve IFN- γ seviyelerini düşürür (10).

Yara iyileşmesinde IL-2 ve T lenfositleri rol almaktadır (228). Kan transfüzyonu; IL-2 ve T lenfositleri baskılayarak immünsüpresan etkilidir. Endotel hücre ve fibroblastlarda, immün komponent hücre yüzeylerinde spesifik histamin reseptörleri tespit edilmiştir. Histamin reseptör antagonistlerinin; sepsis, travma ve kan transfüzyonu ile tetiklenen immünsüpresyonda faydalı etkileri vardır (230,231).

IL-4 ve IFN- γ fibroplazi ve fibroblast proliferasyonunda rol alır. Simetidin, inflamasyonda seviyesi artan nitrik oksit seviyesini azaltır (38). Nitrik oksit, fagositoz fonksiyonunda rol alması özelliği ile yara iyileşmesinde antimikrobiyal aktivitede etkindir (25).

Çok yeni bir ranitidin çalışmasında anastomoz gerimini etkilemediği görülmüş fakat hayvan deneylerinde düşük septik komplikasyonlara rastlanmıştır. Başka bir çalışmada famotidinin patlama basıncı ve perianastomotik kollajen düzeyini azalttığı görülmüştür (207).

Çalışmamızda nizatidinin, kolonik anastomozun stabilitesinin mekanik göstergesi olan, patlama basınçları ve yaş doku ağırlıkları ile kuru ağırlık düzeylerinde istatistiki anlamlı farklılık yaratmadığı görülmüştür. H₂ reseptör blokörü alan ratlarda anastomoz üzeri ve distalinde iki ayrı bölgeden yapılan doppler akım ölçüm değerleri ve doku hidroksiprolin düzeyleri istatistiki açıdan anlamlı fark yaratmıştır. H₂ reseptör blokörü alan ratlarda değerlerin düşük çıktığı ve H₂ reseptör blokörünün anastomoz iyileşmesini olumsuz etkilediği görülmüştür.

Görülmektedir ki histamin yara iyileşmesinde etkin olup yapılan çalışmalarda anastomoz iyileşme parametrelerinden biri veya birkaçını etkileyerek yara iyileşmesine etki yapmaktadır. Granülasyon dokusunu meydana getiren diğer hücre ve matriks proteinlerinin ölçülmesi , anastomoz segmentinin başka gerilim kuvveti ölçüm teknikleriyle de değerlendirilmesi, ayrıca kollajen subtiplerinin de ölçülerek nizatidinin anastomozdaki iyileşme sürecini nasıl etkilediğinin başka çalışmalarla ortaya konulması gerekmektedir.

Anastomoz iyileşme göstergelerinden patlama basıncını yansıtabilecek başka parametrelerle de yeni çalışmalara ihtiyaç olup çalışmaların edinilen bulgulara dayanarak hastalarda sonuçlarının ne olacağının değerlendirilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Anastomoz iyileşmesi mekanik, biyokimyasal, histolojik kriterlerle değerlendirilebilir. Bu çalışmada kolon anastomozu yapılan ratlarda nizatidinin anastomoz iyileşmesine etkisi incelenmiştir. Normal ve patolojik barsak dokusunda histamin, vazodilatasyon etkili olup mezenterik kan akımı regülatördür. H2 reseptör blokörü nizatidin, histaminin mezenterdeki vazodilatasyon etkisini inhibe eder. Çalışmamızda anastomoz iyileşmesini, mekanik parametrelerden patlama basıncı ile biyokimyasal parametre olan hidroksiprolin ile değerlendirdik. Patlama basıncı, anastomoz kuvvetinin zirvede olduğu 7. günde ölçülmüştür. Nizatidin alan grup ile kontrol grubunda anastomoz patlama basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Nizatidin kolon anastomozunda doku hidroksiprolin (yaş ve kuru) düzeyini ve doppler akım değerlerini kontrol grubuna göre daha aşağıya düşürmüştür.

Sonuç olarak nizatidin deneklerde, kolokolonik anastomozlardan sonra anastomoz iyileşmesine olumsuz etkilerde bulunup anastomoz komplikasyonlarının görülme olasılığını artırması beklenebilir. Granülasyon dokusunu meydana getiren diğer hücre ve matriks proteinlerinin ölçülmesi, anastomoz segmentinin başka gerilim kuvveti ölçüm teknikleriyle, biyokimyasal ve histolojik yöntemlerle değerlendirilmesi, ayrıca kollajen alttıplerinin de ölçülerek, nizatidinin anastomozdaki iyileşme sürecini nasıl etkilediğinin başka çalışmalarla ortaya konulması gerekmektedir.

7. REFERANSLAR

1. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: patterns of failure and survival. *J Clin Oncol* 1988; 6: 106-118.
2. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34: 1278-1292.
3. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984; 3: 303-324.
4. Ersoy E, Akbulut H, Moray G. Effects of oxaliplatin and 5-fluorouracil on the healing of colon anastomoses. *Surg Today* 2009; 39: 38-43.
5. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large bowel cancer: a multicentre study. *BMJ* 1980; 281: 411-414
6. Månsson P, Zhang XW, Jeppsson B, Thorlacius H. Anastomotic healing in the rat colon: comparison between a radiological method, breaking strength and bursting pressure. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 420-5.
7. Shashidharan M, Lin KM, Ternent CA, Smyrk TC, Thorson AG, Blatchford GJ, et al. Influence of arginine dietary supplementation on healing colonic anastomosis in the rat. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1613-7.
8. Egger B, Inglin R, Zeeh J, Dirsch O, Huang Y, Büchler MW. Insulin-like growth factor I and truncated keratinocyte growth factor accelerate healing of left sided colonic anastomoses. *Br J Surg* 2001; 88: 90-8.
9. Efron DT, Most D, Shi HP, Tantry US, Barbul A. Modulation of growth factor and cytokine expression by nitric oxide during rat colon anastomotic healing. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 393-9.
10. Lipska MA, Bisset IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006 Jul; 76 (7): 579-85.
11. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* 1997 Aug; 185 (2): 105-13.
12. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J* 1980; 281: 411-414.
13. Lipska MA, Bisset IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006 Jul; 76 (7): 579-85.
14. Fielding FP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large bowel cancer: a multicentre study. *BMJ* 1980; 281: 411-4.

15. Chithra P, Sajithlal GB, Chandrakasan G. Influence of Aloe vera on collagen characteristics in healing dermal wounds in rats. *Molec Cellular Biochem* 1998; 181: 71-6.
16. Khalili TM, Navarro RA, Middleton Y, Marguiles DR. Early postoperative enteral feeding increases anastomotic strength in a peritonitis model. *Am J Surg* 2001; 182: 621-4.
17. Chitra P, Sajithlal GB, Chandrakasan G. Influence of aloe vera on the healing of dermal wounds in diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 1998; 59: 195-201.
18. Mast BA. Healing in other tissues. *Surg Clin N Am* 1997; 77: 529-47.
19. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin N Am* 1997; 77: 509-28.
20. Chithra P, Sajithlal GB, Chandrakasan G. Influence of Aloe vera on collagen characteristics in healing dermal wounds in rats. *Molec Cellular Biochem* 1998; 181: 71-6.
21. Kiyama T, Tajiri T, Tokunaga A, Yoshiyuki T, Barbul A. Tacrolimus enhances colon anastomotic healing in rats. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 308-13
22. Hingh IH, de Man BM, Lomme RM, van Goor H, Hendriks T. Colonic anastomotic strength and matrix metalloproteinase activity in an experimental model of bacterial peritonitis. *Br J Surg* 2003; 90: 981-988
23. Stumpf M, Cao W, Klinge U, Klosterhalfen B, Kasperk R, Schumpelick V. Collagen distribution and expression of matrix metalloproteinases 1 and 13 in patients with anastomotic leakage after large-bowel surgery. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 386: 502-6.
24. Thomson HJ, Busuttill A, Eastwood AN, Elton RA. Submucosal collagen changes in the normal colon and in diverticular disease. *Int. Jr. Colorectal Dis* 1987; 2: 208-13.
25. Graham MF, Diegelmann RF, Elson CO, et al. Collagen content and types in the intestinal strictures of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 257-65.
26. Hananel N, Gordon PH. Effect of 5-fluorouracil and leucovorin on the integrity of colonic anastomoses in the rat. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 886-890.
27. Brown GL, Curtsinger LJ, White M, Mitchell RO, Pietsch J, Nordquist R, von Fraunhofer A, Schultz GS. Acceleration of tensile strength of incisions treated with EGF and TGF-beta. *Ann Surg* 1988; 208: 788-794.
28. Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses. IV. Effect of suture technique on collagen metabolism in the colonic wall. *Am J Surg* 1980; 139: 398 -405.
29. Hendriks Th, Vereecken THLB, Hesp WLEM, Schillings PHM, de Boer HHM. Loss of collagen from experimental intestinal anastomoses: early events. *Exp Mol Pathol* 1985; 42: 411-8.
30. Hesp WLEM, Hendriks Th, Schillings PHM, Lubbers EJC, de Boer HHM. Histological features of wound repair: a comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Br Jr Exp Pathol* 1985; 66: 511-8.
31. Ross R, Bowen-Pope DF, Raines EW. Platelet-derived growth factor and its role in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond [Biol]* 1990; 327: 155-69.

32. Jonssen K, Jiborn H, Zederfeldt B. Comparison of healing in the left colon and ileum. Changes in collagen content and collagen synthesis in the intestinal wall after ileal and colonic anastomoses in the rat. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 537-41.
33. Månsson P, Zhang XW, Jeppsson B, Thorlacius H. Anastomotic healing in the rat colon: comparison between a radiological method, breaking strength and bursting pressure. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 420 -5.
34. Kiyama T, Onda M, Tokunaga A, Yoshiyuki T, Barbul A. Effect of early postoperative feeding on the healing of colonic anastomoses in the presence of intra-abdominal sepsis in rats. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 S: S 54-58.
35. Maney JW, Katz AR, Lehmann K, et al. Biofragmentable bowel anastomosis ring: comparative efficacy studies in dogs. *Surgery* 1988; 103: 56-62.
36. Seyer-Hansen M, Andreassen TT, Cristensen H, Oxlund H. Effect of experimental diabetes and growth hormone administration on the strength of colonic anastomoses in rats. *Eur Surg Res* 1999; 31: 419-8.
37. Hendricks T, Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 891-901.
38. Lapetina EG. Phosphoinositides and receptor mechanisms, in Putney JW Jr (4): *Receptor Biochemistry and Methodology*. New York NY Liss 1986; 7: 271.
39. Ranoff BW, Murphy P, Sequin EB. Thrombin-induced phosphodiesteratic cleavage of phosphatidylinositol bisphosphate in human platelets. *J Biol Chem* 258: 2076, 1983.
40. Siess W, Siege FL, Lapetina EG. Arachidonic acid stimulates the formation of 1,2-diacylglycerol and phosphatidic acid in human platelets. Degree of phospholipase C activation correlates with protein phosphorylation, platelet shape change, serotonin secretion and aggregation. *J Biol Chem* 1983; 258: 11236.
41. Horton MA, Amos RJ, Jones RJ. The effect of histamine H2 receptor antagonists on platelet aggregation in man. *Scand J Haematol* 1993; 31: 15-9.
42. Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet/connective tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* 1967; 2: 495.
43. Gerrard JM, White JG. The influence of aspirin and indomethacin on the platelet contractile wave. *Am J Pathol* 1976; 82: 513.
44. Ashida Y, Denda M, Hirao T. Histamine H1 and H2 receptor antagonists accelerate skin barrier repair and prevent epidermal hyperplasia induced by barrier disruption in a dry environment. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 261-5.
45. Hunter RP, Short CR, McClure JR, Koch CE, Keowen ML, Vansteenhout JL, et al. Cimetidine inhibits nitric oxide associated nitrate production in a soft-tissue inflammation model in the horse. *J Vet Pharmacol Therap* 1999; 22: 136-47.
46. Shahinian HK, Ferguson MK, Michelassi F. Effect of histamine receptor antagonists on rat mesenteric microcirculation. *J Surg Res* 1987; 42: 703-7.

47. Johnston BM, Owen DAA. Histamine, histamine antagonists and regional blood flow. *European J Pharmacol* 1997; 44: 355-63.
48. Ashida Y, Denda M, Hirao T. Histamine H1 and H2 receptor antagonists accelerate skin barrier repair and prevent epidermal hyperplasia induced by barrier disruption in a dry environment. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 261-5.
49. Vandenplas Y, Hegar B. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in infants and children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 593–603.
50. Mezoff AG, Balistreri WF. Peptic ulcer disease in children. *Pediatr Rev* 1995; 16: 257–65.
51. Kelly DA. Do H2 receptor antagonists have a therapeutic role in childhood? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 270–6.
52. George DE, Glassman M. Peptic ulcer disease in children. *Gastrointest Endoscopi Clin North Am* 1994; 4: 23–37.
53. Behrens R, Hofbeck M, Singer H, et al. Frequency of stress lesions of the upper gastrointestinal tract in paediatric patients after cardiac surgery: effects of prophylaxis. *Br Heart J* 1994; 72: 186–9.
54. Spiegel JE, Thoden WR, Pappas K, et al. A double-blind, placebo controlled study of the effectiveness and safety of nizatidine in the prevention of postprandial heartburn. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1594–9.
55. Thomson AB, Mahachai V, Bailey RJ, et al. Twice daily nizatidine or ranitidine is superior to once daily dosing in elevating 24 hrs intragastric pH in patients with duodenal ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 1171–6.
56. Cloud ML, Offen WW. Nizatidine versus placebo in gastroesophageal reflux disease: a 6-week, multicentre, randomised, double-blind comparison. *Br J Clin Pract Suppl* 1994; 76: 11–9.
57. Cloud ML, Offen WW, Robinson M. Nizatidine versus placebo in gastro-oesophageal reflux disease: a 12-week, multicentre, randomised, double-blind study. *Br J Clin Pract Suppl* 1994; 76: 3–10.
58. Ikawa K, Nishina K, Maekawa N, et al. Effects of oral nizatidine on preoperative gastric fluid pH and volume in children. *Br J Anaesth* 1994; 73: 600–4.
59. Simeone D, Caria MC, Miele E, et al. Treatment of childhood peptic esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial of nizatidine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 51–5. 62
60. Lembert A. Memoire sur l'enterorrhaphic avec le description d'un procede nouveau pour pratiquer cette operation chirurgicale. *Rep G Gen D'Anat Physiol Path* 1826; 2: 100.
61. Reybard JF. Memoires sur une cancreuse affectant l's iliague du colon: ablation de la tumeur et de l'intestine , reunion directe et immediate des deux bouts de cet organe, guarison (Rap de Joebrt – de Lamballe). *Bell Acad Natl* 1843 Med; 9: 1031.
62. Cushing HW. Right angle continuous intestinal suture. *Medical and Surgical Reports of the Boston City Hospital Boslon* 1889, Little Brown and Co.
63. Connell ME. An experimental contribution looking to an improved technique in enterorrhaphy, whereby the number of knots is reduced to two or even one. *M. Record* 1892; 42: 335.

64. Gambie LP. A simple layer open intestinal anastomosis applicable to the small as well as the large intestine. *West J Surg* 1951; 59: 1.
65. Getzen LC, Roe RD, Holloway CK. Comparative study of intestinal anastomotic healing in inverted and everted closures. *Surg Gynec Obst* 1966; 123: 1219.
66. Brolin RE, Ravitch MM. Studies in intestinal healing: Effect of pharmacologically induced peristalsis on fresh intestinal anastomoses in dogs. *Arch Surg* 1980; 115: 339.
67. Goligher JC, Morris C, McAdam WAF, De Dombal FT, Johnston D. A controlled trial of inverting versus everting intestinal suture in clinical large-bowel surgery. *Br J Surg* 1970; 57: 817.
68. Trueblood HW, Nelsen TS, Kohatsu S, Oberhelman HA. Wound handling in the colon: Comparison of inverted and everted closures. *Surgery* 1969; 65: 919.
69. Yale CE, Van Gemert JV. Healing of inverted and everted intestinal anastomoses in germ free rats. *Surgery* 1971; 69: 382.
70. Loeb MJ. Comparative strength of inverted, everted and end-on intestinal anastomoses. *Surg Gynec Obst* 1967; 125: 301.
71. McAdams AJ, Meikle G, Medina R. An experimental comparison of inversion and eversion colonic anastomoses. *Dis Col Rec* 1969; 12: 1.
72. Rusca JA, Bornside GH, Cohn I. Everting versus inverting gastrointestinal anastomoses: Bacterial leakage and anastomotic disruption. *Ann Surg* 1969; 169: 727.
73. Matheson NA, Irving AD. Single layer anastomosis after rectosigmoid resection. *Br J Surg* 1975; 62: 239.
74. Hamilton JE. Reappraisal of open intestinal anastomoses. *Ann Surg* 1967; 165: 917.
75. Goigher JC, Lee PWG, Simpkins KC, Lintott DJ. A controlled comparison of one and two-layer techniques of suture for high and low colorectal anastomoses. *Br J Surg* 1977; 64: 609.
76. Irvin TT, Edwards JP. Comparison of single-layer inverting, two-layer inverting, and everting anastomoses in the rabbit colon. *Br J Surg* 1973; 60: 453.
77. Irvin TT, Goligher JC, Johnston D. A randomized prospective clinical trial of single-layer and two-layer inverting intestinal anastomoses. *Br J Surg* 1973; 60: 457.
78. Everett WG. A comparison of one layer and two layer techniques for colorectal anastomosis. *Br J Surg* 1975; 62: 135.
79. Cohen IK, Moore CD, Diegelmann RF. Onset and localization of collagen synthesis during wound healing in open rat skin wounds. *Proc Soc Biol Med* 1979; 160: 458.
80. Gautier – Benoit C, Hobin B. La suture mecanique apres resection anterieure dans les cancers de la jonction rectosigmoidienne et du haut rectum. *Chirurgie* 1974; 100: 746.
81. Fain SN, Patin CS, Morgenstern L. Use of mechanical suturing apparatus in low colorectal anastomosis. *Arch Surg* 1975; 110: 1079.

82. Leprau FJ. Low anterior resection of the colon and anastomosis with staples. *Arch Surg* 1978; 113: 1479.
83. Goligher JC. Recent trends in the practise of sphincter saving excision for rectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1979; 61: 169.
84. Morgenstern L. Intestinal anastomosis with the end-to-end stapling instrument. Progress and problems *Arch Surg* 1981; 116: 141.
85. Editorial: AA staple in time. *Lancet*, 1978; 2: 1034.
86. Nance FC. New techniques of gastrointestinal anastomoses with the EEA stapler. *Ann Surg* 1979; 189: 587.
87. Waxman BP. Large bowel anastomoses: II- The circular staplers. *Br J Surg* 1983; 70: 64.
88. Hunt TK. Diagnosis and treatment of wound failure in: *Advances in surgery Vol 8*. Editor R.M. Zollinger. Year book medical publishers Inc Chicago 1974; 287.
89. Schwartz S, Brunnicardi FC, Andersen KD, Timothy RB, David LD, John GH, Raphael EP. Colon, Rectum, Anus. *Principles of Surgery* 2008; 8: 1097-1098.
90. Schwartz S, Sires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Wound healing. *Principles of Surgery* 2005; 8; 223-248.
91. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Wound Healing. *Sabiston Textbook of Surgery* 2004; 1 (8): 183-207.
92. Sayek İ. Yara iyileşmesi. *Temel Cerrahi*. 2004 (3): 31, 326.
93. Stone N, Meister A. Function of ascorbic acid in the conversion of proline to collagen hydroxyproline. *Nature* 194: 555, 1962.
94. Bayer I, Ellis H. Jaundice and wound healing: An experimental study. *Br J Surg* 1976; 63: 392.
95. Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effect of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg* 1973; 177: 222.
96. Rahmet A, Norman JN, Smith G. The effect of zinc deficiency on wound healing. *Br J Surg* 1976; 63: 392.
97. Sayek İ. Yara iyileşmesi, *Temel Cerrahi* 2004 (3): 31, 323.
98. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973; 177: 513.
99. Daly JM, Vars HM, Dudrick SJ. Effects of protein depletion on strength of colonic anastomoses. *Surg Gynec Obst* 1972; 134: 15.
100. Irvin TT, Hunt TK. Effects of malnutrition on colonic healing. *Ann Surg* 1974; 180: 765.
101. Whitaker BL, Dixon RA, Greatorex G. Anastomotic failure in relation to blood transfusion and blood loss. *Proc Roy Soc Med* 1970; 63: 751.

102. Gilmore DG, Aitkenhead AR, Hothersall AP, Ledingham I. The effect of hypovolemia on colonic blood flow in the dog. *Br J Surg* 1980; 67-82.
103. Murrphy K, Frith C, Lang N, Westbrook KC. Effect of radiotherapy on healing of colonic anastomoses. *Surg Forum* 1980; 31: 222.
104. Irvin TT, Hunt TK. The effect of trauma on colonic healing. *Br J Surg* 1974; 61: 430.
105. Irvin TT, Hunt TK. Pathogenesis and prevention of disruption of colonic anastomoses in traumatized rats. *Br J Surg* 1974; 61: 437.
106. Hawley PR, Faulk WP, Hunt TK, Dunphy JE. Collagenase activity in the gastro-intestinal tract. *Br J Surg* 1970; 57: 896.
107. Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. *Surg Gynec Obst* 1968; 126: 747.
108. Hawley PR. Causes and prevention of colonic anastomotic breakdown: *Dis Colon Rec* 1973; 16: 272.
109. Hean BB, Ellis H, Wilks M. The role of infection on wound healing. *Surg Gynec Obst* 1974; 138: 693.
110. Ravitch MM, Canalis F, Weinshelbaum A, McCormic J. Studies in intestinal healing .III Observation on verting intestinal anastomoses. *Ann Surg* 1967; 166: 670.
111. R Rusca JA, Bornside GH, Cohn I. Everting versus invetring gastrointestinal anastomoses: Bacterial leakage and anastomotic disruption . *Ann Surg* 1969; 169: 727.
112. Goldsmith HS. Protection of low rectal anastoses with intact omentum. *Surg Gynec Obst* 1977; 144: 584.
113. Sharafkin J, Joffe N, Silen W, Framm D. Anastomotic dehiscence after low resection of the rectum. *Am J Surg* 1978; 135: 519.
114. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg C Lin North Am.* 1997 Jun; 77 (3): 549-73.
115. Hendriks T, Vereecken TH, Hesp WL, Schillings PH, De Boer HH. Loss of collagen from experimental intestinal anastomoses: early events. *Exp Mol Pathol.* 1985 Jun; 42 (3) 411-8.
116. Brasken P, Lehto M, Renvall S. Changes in the connective tissue composition of the submucosal layer of colonic anastomosis. An immunohistologic study in rats. *Acta Chir Scand.* 1989 Aug; 155 (8): 413-9.
117. Debas HT, Thomson FB. A Critical review of colectomy with anastomosis. *Surg Gynec Obst* 1972; 135: 747.
118. Smith SRG, Connaly JC, Crane PW, Gilmore OJA. The effect of faecal loading on colonic anastomosis healing .*Br J Surg* 1983; 70: 49.
119. Cohn I. Intestinal antisepsis. *Surg Gynec Obst* 1970; 130: 1006.

120. Nichols RE, Condon RE, Gorbach SL. Efficacy of preoperative antimicrobial preparation of the bowel. *Ann Surg* 1972; 176: 227.
121. Giggins AF, Lewis A, Noone P, Hole M. Single and multiple dose cotrimoxazole and metronidazole in colorectal surgery. *Br J Surg* 1980; 67: 90.
122. Smith SRG, Connolly JC, Gilmore OJA. The effect of faecal loading on colonic anastomosis healing. *Br J Surg* 1983; 70: 49.
123. Cohn I, Langford D, Rives JD. Antibiotic support of colon anastomoses. *Surg Gynec Obst* 1957; 104: 1.
124. Wise L, McAlister WT, Schuck P. Studies on the healing anastomoses of small and large intestines. *Surg Gynec Obst* 1975; 141: 190.
125. Hesp WL, Hendriks T, Schillings PH, Lubbers EJ, de Boer HH. Histological features of wound repair: a comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Br. J Exp Pathol* 1985 Oct; 66 (5): 511-8.
126. Martens MF, Hendriks T. Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat. Differences between small and large bowel. *Gut* 1991 Dec; 32 (12): 1482-7.
127. Cetinkaya K, Dinc S, Gulcelik MA, Renda N, Ustun H, Caydere M, Alagol H. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves impaired anastomotic wound healing in rats treated with intraperitoneal mitomycin-C. *Surg Today* 2005; 35 (4): 290-4.
128. Shirafuji T, Oka T, Sawada T, Tamura K, Kishimoto K, Yamamoto S, Nagayasu T, Takahashi T, Ayabe H. The importance of peripheral blood leukocytes and macrophage infiltration on bronchial wall wound healing in rats treated preoperatively with anticancer agents. *Surg Today* 2001; 31 (4): 308-16.
129. Schwartz S, Sires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Wound healing. *Principles of Surgery* 2005; 8; 223-248.
130. Callaghan JT, Bergstrom RF, Rubin A, Chernish S, Crabtree R, Knadler MP, Obermeyer B, Offen WW, Schneck DW, Aronoff G, Lasseter KC. A pharmacokinetic profile of nizatidine in man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1987; 22 (Suppl. 136): 9-17.
131. Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. *J Surg Res* 1990 May; 48 (5): 504-15.
132. Herrington JL, Lawyer M, Thomas TV, Graves HA. Colon resection with primary anastomosis. *Ann Surg* 1967; 165: 709.
133. Josen AS, Ferrer JM, Forde KA, Zikria BA. Primary closure of civilian colorectal wounds. *Ann Surg* 1972; 176: 782.
134. Madden JL. Primary resection and anastomosis in the treatment of perforated lesions of the colon. *Am Surgeon* 1965; 31: 781.
135. Platel C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal disease* 2006; 9: 71-79.

136. Lipska MA, Bisset IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J surg* 2006 kul; 76 (7): 579-85.
137. Schrock TR, Deveney, CW, Dunphy JE. Factor contributing to leakage of colonic anastomoses *Ann Surg* 1973 may; 177: 513-8.
138. Makela JT, Kiviniemi HO, Laitinen ST. Elective surgery for recurrent diverticulitis , *Hepatogastroenterology* 2007 jul –aug ; 54 (77): 1412-6.
139. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Sjjodahl R. Population-based study of risk factors for postoperative death after anterior resection of the rectum. *Br J Surg* 2006; 93 (4): 498–503.
140. Jex RK, Van heerden JA , Wolf BG, Ready RL, Ilstrup DM. Gastrointestinal anastomoses. Factors affecting early complications. *Ann Surg* 1987 Aug; 206 (2): 138-41.
141. Hymann N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 2007 feb ; 245 (2): 254-8.
142. Serensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, Skovdal j, Vennits B, Wille–jorgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery 1999 jul; 86 (7): 927-31.
143. Jamall IS, Finelli VN, Que Hee SS. A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues. *Anal Biochem.* 1981; 112: 70-5.
144. Munday C, Mc Ginn, FP. A comparison of polyglycolic acid and catgut sutures in rat colonic anastomoses. *Br J Surg* 1976; 63: 870.
145. Varma S, Ferguson HL, Breen H, Lumb WV. Comparison of seven suture materials in infected wounds-An experimental study. *J Surg Res* 1974; 17: 165.
146. Hoff DAL, Gregersen H, Hatlebakk JG. Mucosal blood flow measurements using laser Doppler perfusion monitoring. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (2): 198-203.
147. Friesen DL, Henderson RD, Hanna W. Ultrastructure of the esophageal muscle in achalasia and diffuse oesophageal spasm. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 319–23. 216 Emmanuel, Kamm.
148. Krishnamurthy S, Schuffler M. Pathology of neuromuscular disorders of the small intestine and colon. *Gastroenterology* 1987; 93: 610–16.
149. Tam PKH. An immunochemical study with neuro-specific enolase and substance P of human enteric innervation. The normal developmental pattern and abnormal deviations in Hirschsprung's disease and pyloric stenosis. *J Paediatr Surg* 1986; 21: 227–36.
150. Gunterberg B, Kewenter J, Petersen I, et al. Anorectal function after major resections of the sacrum with bilateral or unilateral sacrifice of sacral nerves. *Br J Surg* 1976; 63: 546– 54.
151. Connell AM, Frankel H, Guttman L. The motility of the pelvic colon following complete lesions of the spinal cord. *Paraplegia* 1963; 1: 98–115.
152. Longo WE, Ballantyne GH, Modlin IM. The colon, anorectum and spinal cord patient: a review of the functional alterations of the denervated hindgut. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 261–7.

153. Beaumont W. Experiments and observations on the gastric juice and the pathophysiology of digestion. Plattsburg: FP Allan, 1833.
154. Wolf S, Wolf HG. Experimental study of changes in gastric function in response to varying life experiences. *Rev Gastroenterol* 1947; 14: 419–26.
155. Jorgensen LS, Christiansen P, Raundahl U, et al. Autonomic nervous system function in patients with functional abdominal pain. An experimental study. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 63–8.
156. Jodal M, Lundgren O. Neurohormonal control of gastrointestinal blood flow. In: Schultz SG, Wood JD, Rauner BB, eds. *Handbook of physiology, Section 6: the gastrointestinal system. Motility and circulation*. Bethesda: American Physiological Society, 1989: 1667–711.
157. Burnstock G. Integration of factors controlling vascular tone an overview. *Anaesthesiology* 1993; 79: 1368–80.
158. Altomare D, Pilot MA, Scott M, et al. Detection of a subclinical autonomic neuropathy in constipated patients using a sweat test. *Gut* 1992; 33: 1539–43.
159. Almy TP. Experimental studies on the irritable colon. *Am J Med* 1951; 10: 60–7.
160. Bueno L, Ferre JP. Central regulation of intestinal motility by somatostatin and cholecystokinin octapeptide. *Science* 1982; 216: 1427–9.
161. Emmanuel AV, Kamm MA. Laser Doppler measurement of rectal mucosal blood flow. *Gut* 1999; 45: 64–9.
162. Fukudo S, Nomura T, Muranaka M, et al. Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 133–41.
163. Polinsky RJ, Taylor IL, Chew P, et al. Pancreatic polypeptide responses to hypoglycaemia in chronic autonomic failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 48–52.
164. Camilleri M, Balm RK, Low PA. Autonomic dysfunction in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Clin Auton Res* 1993; 3: 95–100.
165. Chaudhuri KR, Thomaidis T, Mathias CJ. Abnormality of superior mesenteric blood flow in human sympathetic failure. *J Physiol (Lond)* 1992; 457: 477–89.
166. Thomaidis TN, Chaudhuri KR, Maule S, et al. Differential responses in superior mesenteric artery blood flow may explain the variant pressor responses to clonidine in two groups with sympathetic denervation. *Clin Sci* 1992; 83: 59–64.
167. Devroede G, Arhan P, Duguay C, et al. Traumatic constipation. *Gastroenterology* 1979 ;77: 1258–67.
168. Smart HL, Atkinson M. Abnormal vagal function in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1987; ii: 475–8.
169. Emmanuel AV, Kamm MA, Mason HJ. Direct evidence of psychological state affecting extrinsic innervation of the gut—laser doppler flowmetry to measure mucosal blood flow [abstract]. *Gastroenterology* 1997; 112 (suppl): A 728.

170. Kiyama T, Onda M, Tokunaga A, Yoshiyuki T, Barbul A. Effect of early postoperative feeding on the healing of colonic anastomoses in the presence of intra-abdominal sepsis in rats. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 S: S 54-58.
171. Seyer-Hansen M, Andreassen TT, Cristensen H, Oxlund H. Effect of experimental diabetes and growth hormone administration on the strength of colonic anastomoses in rats. *Eur Surg Res.* 1999; 31: 419-8.
172. Hendricks T, Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 891-901.
173. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 891-901.
174. Hogstrom H, Haglund U. Post operative decrease in suture holding capacity in laparotomy wounds and anastomoses. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 533-535.
175. Ikeuchi D, Onodera H, Aung T, Kan S, Kawamoto K, Imamura M, Maetani S. Correlation of tensile strength with bursting pressure in the evaluation of intestinal anastomosis. *Dig Surg* 1999; 16: 478-485.
176. Smith SR, Connolly JC, Crane PW, Gilmore OJ. The effect of surgical drainage materials on colonic healing. *Br J Surg* 1982; 69: 153-155.
177. Bachert C. Histamine--a major role in allergy? *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 6): 15-9.
178. Shahinian HK, Ferguson MK, Michelassi F. Effect of histamine receptor antagonists on rat mesenteric microcirculation. *J Surg Res* 1987; 42: 703-7.
179. Johnston BM, Owen DAA. Histamine, histamine antagonists and regional blood flow. *European J Pharmacol* 1997; 44: 355-63.
180. Ashida Y, Denda M, Hirao T. Histamine H1 and H2 receptor antagonists accelerate skin barrier repair and prevent epidermal hyperplasia induced by barrier disruption in a dry environment. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 261-5.
181. Church MK. Histamine receptors, inverse agonism, and allergy. *J World Allergy Org* 2004; 16: 112-6.
182. Leurs R, Watanabe T, Timmerman H. Histamine receptors are finally "coming out". *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 337-9.
183. Burks TF. Neurotransmission and neurotransmitters, in physiology of the gastrointestinal tract. *Johnson LR* 1994; 211-242.
184. Ambache N and Aboo Zar M. An inhibitory action of histamine on the guineapig ileum. *Br J Pharmacol* 1970; 38: 229-240.
185. Horton MA, Amos RJ, Jones RJ. The effect of histamine H2 receptor antagonists on platelet aggregation in man. *Scand J Haematol* 1993; 31: 15-9.

186. Hunter RP, Short CR, McClure JR, Koch CE, Keowen ML, Vansteenhout JL, et al. Cimetidine inhibits nitric oxide associated nitrate production in a soft-tissue inflammation model in the horse. *J Vet Pharmacol Therap* 1999; 22: 136-47.
187. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin N Am* 1997; 77: 509-28.
188. Oda T, Morikawa N, Saito Y, Masuho Y, Matsumoto S. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 36781-6.
189. Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Pollard H, Ruat M. Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol Rev* 1991; 71: 1-51.
190. Bertaccini G, Morini G, Coruzzi G, Schunack W. Histamine H3 receptors in the guinea pig ileum: evidence for a postjunctional location. *J Physiol Paris* 2000; 94: 1-4.
191. Arrang JM, Garnarb M and Schwartz JC. Autoinhibition of brain histamine release by a novel class (H3) of histamine receptors. *Nature* 1983; 327: 117-123.
192. Schlicker E, Betz R and Gothert M. Histamine H3-receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1988; 337: 588-590.
193. Ishikawa S and Sperelakis N. A novel class (H3) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. *Nature* 1987; 327:158-160.
194. Hew RWS and Hodgkinson CR. Characterization of histamine H3-receptors in guinea pig ileum with H3-selective ligands. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 621-624.
195. Thompson A, Kirdeikis P, Jamali F, Tavernini M, Zuk L, Marriage B, et al. Effect of nizatidine and ranitidine on 24 hour intragastric pH, pepsin, prostaglandin E2 and serum gastrin concentrations in healthy volunteers. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 546-554.
196. Spiegel JE, Thoden WR, Pappas K, Fratarcangelo P, Furey SA. A double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of nizatidine in the prevention of postprandial heartburn. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1594-1599.
197. Thomson AB, Mahachai V, Bailey RJ, Kirdeikis P, Zuk L, Marriage B, et al. Twice daily nizatidine or ranitidine is superior to once daily dosing in elevating 24 h intragastric pH in patients with duodenal ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 1171-1176.
198. Cloud ML, Offen WW. Nizatidine versus placebo in gastroesophageal reflux disease: a 6-week, multicentre, randomised, double-blind comparison. *Br J Clin Pract Suppl* 1994; 76: 11-19.
199. Cloud ML, Offen WW, Robinson M. Nizatidine versus placebo in gastro-oesophageal reflux disease: a 12-week, multicentre, randomised, double-blind study. *Br J Clin Pract Suppl* 1994; 76: 3-10.
200. Ueki S, Seiki M, Yoneta T et al. Gastroprokinetic activity of nizatidine, a new H2 antagonist and its possible mechanism of action in dogs and rats. *Dig Dis Sci* 1985; 40: 2043-2051.
201. Weaver MK. Perioperative pulmonary aspiration in children: a review. *Paediatric Anaesthesia* 1993; 3: 333-338.

202. Axid® prescribing information, in: Physicians' Desk Reference. 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co 2002.
203. Knadler MP, Bergstrom RF, Callaghan JT, Obermeyer BD, Rubin A. Absorption studies of the H₂-blocker nizatidine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1991; 42: 514-520.
204. Furuta S, Kamada E, Suzuki T, Sugimoto T, Kawabata Y, Shinozaki Y, Sano H. Inhibition of drug metabolism in human liver microsomes by nizatidine, cimetidine and omeprazole. *Xenobiotica* 2001; 31: 1-10.
205. Eland IA, Alvarez CH, Stricker BH, Rodriguez LA. The risk of acute pancreatitis associated with acid-suppressing drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 473-478.
206. Popat MT, Dyar OJ, Blogg CE. Comparison of the effects of oral nizatidine and ranitidine on gastric volume and pH in patients undergoing gynaecological laparoscopy. *Anaesthesia* 1991; 46: 816-819.
207. Jahr JS, Burckart G, Smith SS, Shapiro J, Cook DR. Effects of famotidine on gastric pH and residual volume in paediatric surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1991; 35: 457-160.
208. Tryba M, Yildiz F, Kuhn K, Dziuba M, Zenz M. Rectal and oral cimetidine for prophylaxis of aspiration pneumonitis in paediatric anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1983; 27: 328-330.
209. Knadler MP, Bergstrom RF, Callaghan JT, Rubin A. Nizatidine, and H₂-blocker: its metabolism and disposition in man. *Drug Metab Dispos* 1986; 14: 175-182.
210. Knadler MP, Rubin A, Bergstrom RF, Callaghan JT. Effects of gelusil (g), charcoal (c), and propantheline (p) on the bioavailability of the H₂-blocker nizatidine (n). *Pharmacologist* 1984; 26: 236.
211. Ritschel WA, Kearns GL (eds.). *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. 5th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 1999; 304-321.
212. James LP, Marshall JD, Heulitt MJ, Wells TG, Letzig L, Kearns GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of famotidine in children. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 48 - 54.
213. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Takao Y, Obara H. Effects of oral nizatidine on preoperative gastric fluid pH and volume in children. *Br J Anaesth* 1994; 73: 600 -604.
214. Lantz MD, Wozniak TJ. Stability of nizatidine in extemporneous oral liquid preparations. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 2716 -2719.
215. Fullarton GM, Macdonald AMI, McColl KEL. Rebound hypersecretion after H₂-antagonist with drawal a comparative study with nizatidine, ranitidine and famotidine. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1991; 5: 391-398.
216. Van Thiel DH, Gavalier JS, Heyl A, Susen B. An evaluation of the anti-androgen effects associated with H₂-antagonist therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1987; 22 (Suppl. 136): 24-28.

217. Miyoshi A, Matsuo Y, Namiki M, Taniuchi A, Yahana T, Goto Y, Asaki S, Miwa T, Harasawa S, Nakazawa S, Tsukamoto S, Nakajima T, Takemoto T, Hayakawa A, Tanaka H, Gunji S. Dose finding study of ZL-101 (nizatidine) in gastric ulcer and duodenal ulcer. *Japanese Pharmacology and Therapeutics* 1989; 17 (Suppl. 2): 331-353.
218. Cournot A, Berlin I, Sallord JC, Singlas E. Lack of interaction between nizatidine and warfarin during chronic administration. *Journal of Clinical Pharmacology* 1988; 28:1120-1122.
219. Callaghan JT, DeLong AF, Nyhart EH. The effect of H₂- receptor antagonists on lidocaine kinetics. *Pharmacologist* 1989; 31: 140.
220. Secor JW, Sppeg KV, Meredith CG, Johnson RF, Snowdy P, Schenker S. Lack of effect of nizatidine on hepatic drug metabolism in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1985; 20: 710-713.
221. Eli Lilly, Japan. Data on file: Acinon. Eli Lilly Japan, Kobe, Japan.
222. Guslandi M, Battaglia A, Pamparana F, Passarerti S, Pellegrini A, Tittobello A. Weakening effect of famotidine but not of nizatidine on the mucus—bicarbonate barrier of the human stomach. *Drugs under Experimental and Clinical Research* 1990; 16: 481-485.
223. Cloud ML, Offen WW, Matsumoto C, Chernish SM. Healing and recurrence of active duodenal ulcer with nizatidine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1989; 46: 310-316.
224. Naccaratto R, Cremer M, Dammann HG, Keohane PP, Mulder H, Sarles H, Simon B. Nizatidine versus ranitidine in gastric ulcer disease: a European multicentre trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1987; 22 (Suppl. 136): 71-78.
225. Cloud ML, Enas N, Offen WW. Nizatidine versus placebo in active benign gastric ulcer disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind comparison. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1992; 52: 307-313.
226. Matsuo Y, Muto H, Taniuchi A, Sato K, Yahana T, Iwasaki A, Izumihara Y, Miwa T, Harasawa S, Nakazawa S, Tsukamoto S, Tanaka T. Effect of ZL-101 (nizatidine) on nocturnal gastric acid secretion. *Japanese Pharmacology and Therapeutics* 1989; 17 (Suppl. 2): 309-321.
227. Hongo M, Ohara S, Hirasawa Y, Abe S, Asaki S, Goto Y. Acid suppression profile of nizatidine with 24-hour intragastric pH monitoring—a comparison of nizatidine 150 mg BID and 300 mg UID. *Japanese Pharmacology and Therapeutics* 1989; 17 (Suppl. 2): 323-329.
228. Martin CW, Muir IF. The role of lymphocytes in wound healing. *Br J Plast Surg* 1990; 43: 655–662.
229. Hendricks T, Mastboom JBW. Healing of experimental anastomosis. Parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 891–901.
230. Nielsen HJ, Christensen IJ, Moesgaard F et al. Colorectal cancer study group. Ranitidine as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1416–1422.
231. Martin CW, Muir IF. The role of lymphocytes in wound healing. *Br J Plast Surg* 1990; 43: 65 5–662.
232. Zabel DD, Hunt TK, Mueller RV, Goodson WH. Wound Healing. *Current Surgical Diagnosis and Treatment* 11th edition Ed: Way LW, Doherty GM. Lange Medical Books Mc Graw-Hill 2003; 86-99.