

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

SÜPERİOR MEZENTERİK ARTER OKLÜZYONU NEDENİYLE YARA
İYİLEŞMESİ BOZULAN RATLARDA ANASTAMAZUN PERİTON İLE
SARILMASININ KOLON ANASTOMOZU İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

DR. MUSTAFA EMİRDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2009

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

SÜPERİOR MEZENTERİK ARTER OKLÜZYONU NEDENİYLE YARA
İYİLEŞMESİ BOZULAN RATLARDA ANASTAMOZUN PERİTON İLE
SARILMASININ KOLON ANASTOMOZU İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

DR. MUSTAFA EMİRDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ÇAĞATAY ERDEN DAPHAN

KIRIKKALE

2009

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

Tez savunma tarihi: 09 /12 / 2009

Doç Dr. Çağatay Erden Daphan
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi A.D. Başkan Vekili
Jüri Başkanı

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

Yrd. Doç. Dr. Şener Balas
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi A.D.
Üye

TEŞEKKÜR

Genel cerrahideki eğitim sürem boyunca, büyük bir sabırla bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bundan sonraki hayatımda hep saygıyla anımsayacağım değerli hocam, bölüm başkanımız Sayın Prof Dr. H. Fatih Ağalar' a

Doktor olarak yetişmemde gerçek anlamda örnek olan ve deneyimlerini benimle paylaşan, emeğini unutamayacağım, tez danışmanım Sayın Doç Dr. Çağatay E. Daphan' a

Klinik tecrübelerini aktaran ve iyi bir cerrah olabilmenin inceliklerini öğreten değerli hocam Sayın Doç Dr. Oral Saygun' a.

Sabrını zorlayıp, sınırlarımı aştığım anlarda bile tecrübelerini ve bilgilerini aktarmaktan kaçınmayan değerli hocam Sayın Yard. Doç Dr. Kuzey Aydınmuraz'a

Birlikte çok az çalışma şansı bulduğum, ekibimize yeni katılan Sayın Yard. Doç Dr Şener Balas ve Sayın Uzm. Op. Dr. Sedat Döm'e

Enfeksiyon hastalıkları konusunda bilgilerini esirgemeyen ve beni de çalışmalarına dahil eden bölüm başkanımızın değerli eşi Sayın Prof Dr. Canan Ağalar' a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam sırasında büyük katkı ve yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. Başkanı Sayın Prof Dr. Osman Çağlayan' a ve Fizyoloji A.D.Başkanı Sayın Yard. Doç. Dr. Faruk Metin Çomu' ya

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

Tez çalışmalarım esnasında vaktini ve emeğini benden esirgemeyen değerli doktor arkadaşım sayın Dr. Mahmut Akarsu' ya teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan anne ve babama, iyi günde kötü günde hep yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim, hayatımın anlamı Gülay EMİRDOĞAN' a ve canım oğlum Mustafa Utku Emirdoğan ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa EMİRDOĞAN

ÖZET

Emirdoğan M, Süperior Mezenterik Arter Oklüzyonu Nedeniyle Yara İyileşmesi Bozulan Ratlarda Anastomozun Periton İle Sarılmasının Kolon Anastomozu İyileşmesine Etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2009

Kolon anastomoz kaçığı kolorektal cerrahinin yüksek mortalite ve morbiditeyle seyreden majör bir komplikasyonudur. Bu çalışmada süperior mezenterik arter (SMA) oklüzyonu nedeniyle anastomoz iyileşmesi bozulan ratlarda anastomoz etrafını peritonun ile kaplamanın iyileşme üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmada 30 adet Wistar ratı kullanıldı. Ratlar; süperior mezenterik arterine dokunulmaksızın sol kolonda anastomoz yapılan ratlar (grupS), SMA oklüzyonu yapıldıktan sonra sol kolonda anastomoz yapılan ratlar (grup K) ve SMA oklüzyonu yapıp sol kolonda anastomoz yapılan ve bu anastomoz etrafı periton flebi ile kaplanan ratlar (grup D) olarak üç gruba ayrıldı. Grup S’de SMA’ya herhangi bir müdahale yapılmaksızın sol kolonda anastomoz yapıldı. Grup K ve D’de SMA 20 dakika oklüde edildi. Grup D’de sol kolon primer anastomoz yapıldı ve anastomoz etrafı batın sol duvarı pariyetal periton ile çepeçevre sarıldı. Grup K’de SMA oklüzyonunu takiben sol kolon anastomoz yapıldı. Postop 7. günde ratlar sakrifiye edilerek sol kolondaki anastomoz hattı çıkartıldı. Anastomoz ayrılma basınçları ve doku hidroksi prolin düzeyleri ölçümleri yapıldı.

Grup K’de anastomoz patlama basınçlarının ve hidroksiprolin düzeylerinin; grup D ve grup S’deki patlama basınçları ve doku hidroksiprolin düzeylerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi (P=0.001). Bu etkinin anastomoz etrafını periton ile kaplayarak önlenebildiği görüldü (P=0.001).

SMA oklüzyonu nedeniyle anastomoz iyileşmesi bozulan kolondaki anastomozların etrafının periton ile kaplanmasının hem anastomoz hattına mekanik destek sağladığı hem de ortama yara iyileşmesi için gerekli olan faktörlerin taşınmasında katkıda bulunduğu, sonuçta olarak da anastomoz iyileşmesini artırdığı sonucuna varıldı. Bu verilerin daha kapsamlı klinik ve deneysel çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler:süperior mezenterik arter oklüzyonu,anastomoz iyileşmesi,periton, rat

ABSTRACT

Emirdoğan M, The Effect Of Peritoneal Coverage On Colonic Anastomosis Healing In Rats Whose Wound Healing Is Impaired Due To Superior Mesenteric Artery Occlusion, Kirikkale University School of Medicine, Department Of General Surgery, Speciality Thesis, Kirikkale, 2009

Anastomotic leakage is a major complication of colorectal surgery, and causes high morbidity and mortality. The effect of peritoneal coverage on colonic anastomosis healing in rats whose healing was impaired due to superior mesenteric artery occlusion was searched in this study.

30 wistar rats were used in this study. Rats were divided into 3 groups as group S: in which anastomosis were performed on left colon without any measure to the SMA, as group K anastomosis were performed after SMA occlusion and as group D anastomosis were performed and were covered with peritoneal flap after SMA occlusion. SMA was isolated in group S but not occluded and anastomosis were performed on left colon. SMA were occluded for 20 minutes in group K and D. A left colon anastomosis was performed and covered with peritoneal flap that was removed from abdominal wall on the left side in group D. Anastomosis was performed after 20 minutes SMA occlusion on left colon in group K. After abdominal closure, rats were fed with standard rat foods and water for seven days. Rats were sacrificed on the postoperative 7th day and anastomosis including part of left colon were resected. Anastomosis burst pressure and tissue hydroxyprolin levels were measured.

Anastomosis burst pressure and hydroxyprolin levels in group K were found significantly lower than those of group D and S ($p=0.001$). It was observed that, this negative effect could be prevented by peritoneal coverage ($p=0.001$).

As a conclusion, peritoneal coverage can improve anastomosis healing in colonic anastomosis in which wound healing is impaired due to SMA occlusion by not only providing mechanical support to the anastomosis line but also by helping the

transport of essential factors for healing to the wound site. Moreover, these data should be supported with more detailed clinical and experimental studies.

Key words: superior mesenteric artery occlusion, anastomosis healing, peritoneum rat

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar ve GRAFİKLER	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kolon Cerrahisinin Tarihçesi	4
2.2. Kolon Anatomisi	6
2.3. Histolojisi	9
2.4. Kolonun	9
2.5. Yara İyileşmesi	10
2.5.1. Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler	15
2.5.2. Gastrointestinal Sistemde Anastomoz İyileşmesine Etki Eden Faktörler	16
2.6. İskemi Reperfüzyon Hasarı	24
2.6.1. I-R Hasarında Rol Oynayan Faktörler	25
2.6.2. İskemi Reperfüzyonun Sistemik Etkileri	29
2.7. İntestinal İskemi Reperfüzyon Modelleri	30
2.8. Anastomoz İyileşmesinin Değerlendirilmesi	31
3. YÖNTEM ve GEREÇLER	33
4. BULGULAR	38

5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	47
7.KAYNAKLAR	48

SİMGELER ve KISALTMALAR

İ-R: İskemi-reperfüzyon

NO: Nitrik oksit

İNOS: Nitrik oksit sentetaz

BAR: Biyofragmente Emilebilir Halka (Biyofragmented Absorbable Ring)

SMA: Süperior Mezenterik Arter

PDGF: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (Platelet Derived Growth Factor)

EGF: Epitelyal Büyüme Faktörü (Epithelial Growth Factor)

TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (Transforming Growth Factor Beta)

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor)

FU: Florourasil

MMP: Matriks Metalloproteinaz

GH: Büyüme Hormonu (Growth Hormon)

SOD: Süperoksit Dismutaz

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit (Polymorphonuclear Leucocyte)

NF-K β : Nükleer Faktör Kappa β (Nuclear Factor Kappa β)

AP-1: Aktive Edici Protein-1 (Activator Protein-1)

AOE: Antioksidan Enzim

NSAİ: Steroit Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar

ICAM: İnterselüler Adezyon Molekülü (Intercellular Adhesion Molecule)

MDA: Malonilaldehit

MPO: Miyeloperoksidaz

IL: İnterlökin

gr: Gram

mg: Miligram

TNF- α : Tümör Nekrozedici Faktör- α (Tumor Necrosis Factor- α)

IFN- Γ : İnterferon Gama

S: Sham

D:Deney

K: Kontrol

kg: Kilogram

ml: Mililitre

cm: Santimetre

mm: Milimetre

OH-prolin: Hidroksiprolin

HCL: Hidroklorik asit

μ g: Mikrogram

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. SMA Oklüzyonu	34
Şekil 3.2. Periton Flebinin Hazırlanması	35
Şekil 3.3. Anastomoz Hattının Periton ile Kaplanması	35
Şekil 3.4. Anastomoz Hattı Diseksiyonu	36

TABLolar ve GRAFİKLER

Tablo	Sayfa
Tablo 4.1 Gruplara Göre Patlama Basınçları ve Standart Sapmaları	38
Tablo 4.2 Gruplara Göre OH-Prolin Düzeyleri ve Standart Sapmaları	40
Grafik	Sayfa
Grafik 4.1. Grupların Patlama Basıncı Değerleri	39
Grafik 4.2. Grupların OH-Prolin Değerleri	41

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Gastrointestinal sistem cerrahisinin önemli bir komplikasyonu olan anastomoz kaçağı, tıptaki gelişmelere rağmen, halen yüksek postoperatif morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir (1-4).

Anastomoz kaçağı, intraabdominal apselerden, ölümcül sonuçları olan peritonite kadar birçok klinik tabloya neden olabilmektedir. Anastomoz kaçak oranı ile ilgili çok merkezli bir çalışmada, oran %0.5-%30 olarak bildirilmiştir (3-7). Klinik ve radyolojik olarak bulgu vermeyen asemptomatik kaçak oranlarının ise bu rakamların 2-3 katı olduğu tahmin edilmektedir (6). Anastomoz yapılan bölgeye, kullanılan cerrahi teknik ve materyale göre anastomoz kaçak oranları farklılıklar gösterebilmektedir. “Stapler” ile yapılan anastomozlarda %4-%20, sağ hemikolektomide %7, aşağı rektal anastomozlarda ise %15 gibi oranlar bildirilmiştir (3). İleorektal anastomozlarda kaçak oranları daha yüksektir. Mortalite oranları da %0.8-%38 olarak bildirilmiştir (6,8,10).

Kolorektal kanserli hastalarda anastomoz kaçağının lokal rekürrens riskini artırdığı ve kötü prognoza yol açtığı gösterilmiştir (7).

Anastomoz iyileşmesi üzerinde, uygun cerrahi teknik kadar önemli olan pek çok lokal ve sistemik faktör bulunmaktadır. Olumsuz etkileri olan, ileri yaş, diyabet gibi yandaş hastalıkların varlığı, radyo-kemoterapi alınması, immün süpresyon, streoid kullanımı, iskemi-reperfüzyon (İ-R) hasarı gibi sebepler arasında, sistemik bir faktör olan İ-R hasarı önemli bir yer tutmaktadır. İntestinal iskemi, uygun tedavilere rağmen yüksek mortalite oranları ile seyreden ölümcül bir hasalıdır (1-9). İ-R sebepleri arasında; sistemik perfüzyon azalması (kalp yetmezliği, şok vb.), splanknik damar hastalıkları (mezenterik damarların daralması, emboli, vaskülit, mezenterik vazokonstriksiyon vb.) veya barsak perfüzyonunu bozacak şekilde damarların eksternal olarak sıkışması (strangulasyon, invaginasyon, boğulmuş fitik vb.) sayılabilir (11,12,20-23).

İ-R hasarı sonucunda, geçici fonksiyonel değişikliklerden, barsağın transmural hemorajik nekrozuna varan çok farklı klinik durumlar ortaya çıkabilir. Hipoperfüzyon veya tam iskemiye uğramış barsak segmentinde tedavi dokunun yeniden kanlanması sağlanmasıdır. Fakat bu yeniden kanlanma, reperfüzyon hasarını da beraberinde getirir (13-15,24). İskemi, direkt olarak hücre ölümlerine yol açar, reperfüzyon hasarında ise iskemik bağırsaktan salınan serbest radikaller, endotelial faktörler ve nötrofillerin eşlik ettiği karmaşık bir mekanizma ile hücre hasarı oluşur. Reperfüzyon sırasında daha önce iskemi gelişmiş olan dokuya çok miktarda oksijen ulaşır. Vital fonksiyonlar için gerekli olan bu oksijen aynı zamanda çeşitli reaksiyonlarla serbest radikallerin oluşmasına da neden olur. Sonuç olarak ta barsak mukozasında hücre membranlarının lipid peroksidasyonu ile İ-R hasarı oluşur (14-16).

İskemik dokuların yeniden kanlanmasıyla salınan sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α , INF- γ) hem lokal hem de sistemik etkilere yol açarak doku ve sistem hasarları meydana getirir. Nitrik oksit (NO) bu süreçte önemli mediatörlerden biridir. Sentezlenen sitokinler, nitrikoksit sentetaz (iNOS) enzimini indüklerler. iNOS NO sentezini sağlayan enzimdir. İ-R hasarının patofizyolojisinde artmış iNOS aktivitesinin etkili olduğu bildirilmiştir. NO, süperoksit ile birlikte peroksinitrat oluşturmaktadır. Bu madde çok etkili bir oksidan olup hücrenin lipid ve protein bileşenlerinde hasara yol açar. DNA parçalanması, mitokondri fonksiyon bozuklukları görülür ve sonunda apoptozis gerçekleşir (15,16).

İntestinal İ-R hasarının kolon anastomozu üzerindeki olumsuz etkilerini göstermede; anastomoz etrafındaki doku hidroksiprolin düzey tayini, anastomoz patlama basınçları sıklıkla kullanılan iki önemli parametredir (17). Bu iki parametreye ek olarak anastomoz etrafındaki dokuda, lipid peroksidasyon derecesinin bir belirteci olan malonilaldehit (MDA) düzeyi, nötrofil akümülyasyon seviyesinin bir belirteci olan miyeloperoksidaz (MPO) enzim düzeyi ve endojen bir antioksidan olan ve serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek negatif etkilerini nötralize eden glutatyon konsantrasyonu ölçümleri de yapılmaktadır (18,19).

İntestinal İ-R hasarında, hasar yalnız ilgili barsak segmentiyle sınırlı kalmayıp diğer organları ve sistemleri de olumsuz etkilemektedir. Özellikle akciğerler ve kardiovasküler sistem üzerindeki etkiler gösterilmiştir (25).

Anastomoz kaçaklarını önlemek için birçok yöntem denenmiş fakat hiçbirisinin yüzde yüz başarılı olmadığı görülmüştür. Proflaktik antibiyotik kullanımı anastomoz kaçak derecesi üzerinde etkili olmamıştır. Preoperatif kolonik hazırlığın anastomoz kaçaklarını azaltmıştır. Bazı anastomozlarda stapler kullanımı normal sütürlere göre daha iyi sonuçlar vermiştir, koruyucu kolostominin kaçığı önleyemediği fakat kaçık oranlarını azalttığı görülmüştür. Omentoplasti, periton drenajı, gastrik tüp, biyofragmente emilebilir halka (BAR) (26-36) ve anastomoz bölgesini intestinal salgılardan ve feçes kontaminasyonundan koruyan lateks ten yapılmış intralüminal olarak yerleştirilen ve postoperatif 5-6 günde anüsten kendiliğinden çıkan "coloshield" kullanımının anastomotik kaçığı önlemede etkili olduğu görülmüştür (33) Anastomoz hattına fibrin yapıştırıcılar uygulamasının güçlü bir anastomoz sağladığı da gösterilmiştir. Sistemik veya lokal olarak, anastomozda yara iyileşmesini hızlandırmak ve kaçık oranlarını azaltabilmek için çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiş, fakat henüz klinikte kullanılabilecek hiç bir madde bulunamamıştır. Bazı deneysel modellerde anastomoz etrafını prolen mesh gibi farklı maddeler ile kaplamanın mekanik destek sağlayarak kaçık oranları azatlığı gösterilmiştir(26-36).

Bu çalışmanın amacı, süperior mezenterik arter (SMA) oklüzyonu sonucu, yara iyileşmesi bozulan ratlarda, anastomoz hattını periton ile kaplamanın kolon anastomozu iyileşmesine etkilerini araştırmaktır.

Hipotez: SMA oklüzyonu sonucu yara iyileşmesi bozulan ratlarda kolon anastomozunun etrafının periton ile sarılması, iyileşmeyi olumlu yönde etkiler.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon Cerrahisinin Tarihçesi

Kolon ameliyatları, Alexis Littre'nin 1710'da anal atrezili yeni doğanın kadavrası üzerinde kolostomi açmasından bu yana son 300 yılda büyük gelişmeler göstermiştir. Barsağa dikiş koymanın felaketle sonuçlanacağı düşüncesinden, barsak temizliği yapılamayan hastalarda tek seansta kolon rezeksiyonu ve anastomozunun yapıldığı noktaya gelmek yaklaşık üç asır sürmüştür (37).

1776 yılında Pillore, rektumun skirröz tümörüne çekostomi açmıştır. İlk sağ hemikolektomi ameliyatı 1732 yılında George Arnaud de Ronsil tarafından ileum, çekum ve çıkan kolonda inkarserasyon nedeniyle gangren olan skrotal hernili hastaya yapılmıştır. 1739'da Faget bilateral iskiyorektal apseli hastada rektum rezeksiyonu yapmıştır. 1793'te Duret, imperfore anüslü yenidoğana sigmoid kolostomi açmış ve hasta 45 yıl yaşamıştır. 1826'da Lisfranc, 1831'de Mourin ve Herbert Mayo, rektum kanserinde rektum rezeksiyonunu yapmışlardı. 1883'te Reybard, sigmoid tümör perforasyonunda sigmoidektomi yapmıştır. Uç uca anastomozlar için kamıştan, kaz trakeasına, mum halkalardan gümüş halkalara kadar dikişli, dikişsiz birçok teknik uygulanmış, bunların içinde en çok tutulana 1892'de kullanılmaya başlanılan Murphy'nin "button"u olmuştur (37).

1889 öncesi kolonik rezeksiyon mortalitesi %60'lardaydı, bu yüzden bir süre Paul, Mikulicz ve Bloch'un iki aşamalı ekstraperitoneal ameliyatları yapılmıştır. Lembert'in 1826'da ortaya koyduğu seroza-seroza intestinal dikiş tekniği ile önemli bir adım atılmıştır. 1839'da Jean Amussat rektum kanserinde başarılı bir kolostomi ameliyatını gerçekleştirmiştir. 1885'te Kroske, yüksek yerleşimli rektal tümörleri, koksiks ve sakrumu parsiyel olarak rezeke ederek çıkarmıştır. 1887'de Halsted anastomozun güvenliği için submukozanın ve invert edilmiş dikişlerin önemini göstermiş, 1893'de Connel devamlı invert edici dikiş tekniğini tanımlamıştır. Ernest Miles abdominoperineal rezeksiyonu tanımlamış ve 1914 yılında British Journal of Surgery'de yayınlanmıştır. Joan von Mickulicz kolon rezeksiyonundan hemen sonra anastomoz yapıldığında mortalitenin %30-50 arasında olmasına karşın, kolostomi ve

daha sonra anastomoz yapıldığında %15'e düştüğünü bildirmiştir. Henri Hartmann, 1923 yılında kendi adını verdiği ameliyatı yapmıştır (38). Tüm bunlara rağmen kolostomi açmadan sigmoid rezeksiyonunu yapmak için 1950'lere gelinmesi gerekmiştir. Burada en önemli faktör antibiyotiklerin kullanıma girmesidir.

“Stapler” tekniği 1908'de Hultl ve Fischer ile başlasa da, çağdaş “stapler” aletleri Ruslar tarafından bulunmuştur. Artık günümüzde üzerinde çalışılan konular, laparoskopik cerrahi için daha mükemmel “stapler” teknolojisi ve robotik cerrahi yöntemlerdir (38).

2.2. Kolonun Anatomisi

Kolon, mide-barsak sisteminin ileoçekal valv ile rektosigmoid köşe arasında kalan yaklaşık 150-200 cm'lik bölümüdür. Embriyolojik olarak çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısı orta barsaktan (midgut), transvers kolonun sol yarısı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anüs ise alt barsaktan (hindgut) köken alır (39,40).

Çekum: Kalın barsağın başlangıç bölümüdür. Sağ iliak fossada yer alır. Çekum hareketli bir organdır, tüm yüzeyleri peritonla kaplıdır ve genellikle kısa bir mezosu vardır. Çekumun iç yan ve arka bölümüne ileoçekal valv açılır. Terminal ileumun sirküler ve longitudinal kas liflerinin oluşturduğu bu sfinkter mekanizması ileum içeriğinin çekuma doğru hızlı geçişini engellediği gibi, çekumdan ileuma doğru reflüyü de önler. Apendiks vermiformis çekumun iç yan arka yüzüne ileoçekal valvin 2 cm distaline açılır (40).

Çıkan Kolon: Çekumdan yukarı doğru devam eden kolon karaciğer sağ lobu komşuluğuna kadar uzanır ve çıkan kolon adını alır, yaklaşık 20 cm boyundadır. Karaciğer altında sola ve aşağı doğru dönerek transvers kolonla devam eder. Bu dönüş noktasına sağ kolon köşesi (hepatik fleksura) denir. Çıkan kolon ön ve yan yüzlerinde peritonla kaplıdır, arka yüzünde gözeli doku (Toldt fasyası) ile karın arka duvarına tutunur (39,41).

Transvers Kolon: Sağ kolon köşesinden başlar, dalak önünde sol kolon köşesini (splenik fleksura) oluşturarak aşağıya döner. Yaklaşık 50 cm uzunluğunda olan transvers kolon sağ ve sol köşelerde kısmen sabit durumdadır. Transvers kolon tüm yüzeylerinde peritonla kaplıdır (40).

İnen Kolon ve Sigmoid Kolon: Kolon sol köşeden itibaren aşağı doğru döner, pelvise kadar yaklaşık 25 cm uzunluğundaki inen kolonu oluşturur, pelvis giriminde sigmoid kolonla devam eder. Çapı çıkan kolon ve transvers kolona göre daha dardır. İnen kolon, tıpkı çıkan kolon gibi sadece ön ve yan yüzlerinde peritonla örtülüdür. Sigmoid kolon inen kolonun devamıdır, ortalama 40 cm uzunluğundadır,

rektosigmoid köşeden sonra rektum ile devam eder. Tüm yüzeylerinde peritonla kaplıdır (40).

Arteriyel Dolaşım

Superior mezenterik arter, çekum, çıkan kolon ve transvers kolonu ileokolik ve orta kolik dalları ile besler. Kadavra çalışmaları göstermiştir ki; sağ kolik arter %15'ten daha az bir oranda superior mezenterik arterden çıkar. %85 hastada ise ileokolik arterden köken alır (39,40). İnférieur mezenterik arter inen kolonu, sigmoid kolonu ve üst rektumu sol kolik, sigmoidal ve superior rektal dalları ile besler. İleokolik, sağ, orta ve sol kolik arterler bir seri anastomoz damarları ile birbirlerine bağlanarak Drummond'un marjinal arterini oluştururlar. Riolan arkı mezenter köküne yakın yerleşir. Riolan arkı inferior mezenterik arterin sol kolik dalı ile superior mezenterik arterin orta kolik dalı arasındaki sabit olmayan bir damardır (39).

Venöz Drenaj

İnférieur mezenterik ven; inen kolonu, sigmoid kolonu ve proksimal rektumu drene eder. Treitz ligamanının solunda retroperitoneal olarak ilerler, pankreas gövdesi arkasında devam eder ve splenik vene katılır. Superior mezenterik ven; çekumu, çıkan kolonu ve transvers kolonu drene ederek splenik venle birleşip portal veni oluşturur (38,40).

Lenfatik Drenaj

Kolon, submukoza ve müsküler mukozada yerleşmiş lenfatik kanallarla çevrilidir. Mukoza damardan zengin olmasına rağmen lenfatikleri yoktur. Lenfatik damarlar kolonun arteriyel dolaşımını takip eder. Lenf nodları barsak duvarında (epikolik), barsak kenarının iç yüzeyi boyunca (parakolik), mezenterik arterler boyunca (intermediate), superior ve inferior arterlerin çıkışları civarında (prinsipal) yer alır (38,40).

İnnervasyon

Kolon, sempatik ve parasempatik otonomik sinirlerle innerve edilir. Sempatikler peristaltizmi inhibe eder ve sfinkterleri kasarlar. Parasempatikler tam

tersi etkiye sahiptir. Altıncı torasik spinal segmentten çıkan sempatik lifler torasik splanjik sinirlerle çölyak pleksusa ve buradan superior mezenterik pleksusa geçerek sağ kolonu innerve eder (40). Sağ kolonun parasempatik innervasyonu ise sağ vagustan sağlanır. Sol kolonun sempatik innervasyonu ilk lumbal segmentten sağlanırken, parasempatikler rektumun her iki tarafında nervi erigentesleri oluşturan S_{2,3,4}'ten gelir. Sakral parasempatikler, hipogastrik pleksuslarla splenik fleksura bölgesine çıkar (39,40).

Rektum, ürogenital organlarla birlikte innerve olur. Torakolomber segmentten çıkan sempatik lifler, inferior mezenterik arterin altında birleşerek inferior mezenterik pleksusu oluşturur. Aort bifurkasyonu altında superior epigastrik pleksusa karışır (39,40). Hipogastrik sinir olarak ikiye ayrılıp pelvise iner. Genital organlar, rektum ve mesanenin sempatik innervasyonu hipogastrik sinirle olur. S_{2,3,4}'ten çıkan parasempatik lifler, nervi erigentesleri oluşturur (41). Bu da rektum önü ve yanında pelvik pleksusu oluşturan hipogastrik sinirle birleşir. Eksternal anal sfinkter ve levator ani kası internal pudental sinirle innerve olur. Eksternal sfinkter istemli olarak kasılır (39).

2.3.Histoloji

Kolon dört tabakadan oluşur:

1.Tunika mukoza: Yüzey epiteli, kripta, lamina propria ve lamina muskularis mukozadan oluşur. Villüs yoktur. Epitel basit kolumnar ve küboidal yapıdadır. İntestinal bezler uzundur, çok sayıda goblet ve absorbtif, az sayıda entero-endokrin hücre içerir. Ayrıca epitel hücreleri arasında T lenfositler bulunmaktadır (38,39).

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

İnce bir kas yapısında olan muskularis mukoza, mukozayı submukozadan ayırır (39).

2.Tunica submukoza: Arteriol, venül ve lenfatikleri barındırır. Bunun yanında lamina propria, Meissner ve derin submukozal pleksuslar bulunur (39).

3.Tunica muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal kaslar vardır. Longitudinal lifler üç yerde tenya kolileri oluşturur. Tunica muskularis myenterik pleksus olarak adlandırılan Auerbach pleksuslarını da içeririr (39).

4.Tunica seroza: Peritondur; apendiks, çekum, transvers kolon ve sigmoid kolon intraperitoneal iken, çıkan, inen kolon ve rektumun bir kısmı ile anal kanal retroperitonealdir (39).

2.4.Kolonun fizyolojisi

Kolonun depo, absorpsiyon, ilerletme ve defekasyon fonksiyonları vardır. Kolonda nonpropulsif ve propulsif kontraksiyonlar izlenir. Nonpropulsif kontraksiyonlar, izole sirküler kas kasılmaları olup kolonik transiti yavaşlatarak kolonik içeriği karıştırmaya ve içeriğin mukoza ile daha çok temas etmesine yarar (41). Propulsif kontraksiyonlar ise kısa mesafeli, itici ve kütle hareketi oluşturan ya

da uzun mesafeli itici kontraksiyonlarıdır. Kısa itici ve nonpropulsif kontraksiyonlar sağ kolonda daha belirgindir. Bu, sağ kolonda emilim için gereklidir (41). Emosyonel durum kolon hareketlerini etkiler. Heyecan ve saldırganlık motiliteyi artırırken, kaygı ve korku motiliteyi yavaşlatır. Yine, fiziksel aktivite ile motilite artarken, uyku motiliteyi azaltır (41).

Kolon, içeriğinin %90'ını absorbe eder. Ortalama 1-2 litre su ile 200 mEq sodyum ve klor absorbe edilir. Bir günde jejenuma giren 8 litre sıvının 6.5 litresi ince barsaklardan emilirken, kolona geçen 1.5 litrenin 1.4 litresi kolondan emilir. Kalan 0.1 litre gaita olarak atılır. Kolon maksimum 5-6 litre sıvı absorbe edebilmektedir. Sağlıklı insanda, bikarbonat ve potasyum ise kolondan sekrete edilir. Ayrıca kısa zincirli yağ asitlerinin kolondan pasif diffüzyonu ile 540 kcal enerji elde edilebilmektedir (41).

Kolonik sıvı-elektrolit transportunu etkileyen birçok faktör arasında bakteriler, enterotoksinler, hormonlar, nörotransmitterler ve laksatifler sayılabilir (41).

Doğumda steril olan kolon, birkaç saat içinde ağızdan anüse doğru kolonize olmaya başlar. Erişkinde gaitanın yaklaşık 1/3'ü canlı bakterilerden meydana gelir. Sayısal olarak 10^{10-12} /gr bakteri vardır. Anaerobikler 10.000/1 oranında baskındır. Bakteri sayısını, lümen pH'sı (6,8-7,8), mukus, safra, beslenme, immun yetmezlik, anatomik bozukluklar ve antibiyotik kullanımı etkiler (41).

2.5.Yara İyileşmesi

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise travma ile başlatılan düzenli, hücrel ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlandığı organizmanın bütünlüğü korumak için hemoastatik ve fizyolojik bir yanıtıdır (43). Yaralanmaya verilen ilk yanıt koagülasyondur. Daha sonra çeşitli mediatörlerin de olaya katılması ile gelişen reaksiyonlar zinciri yara iyileşmesini sağlar (42,43). Yara tipine göre her mekanizmanın iyileşmeye farklı katkısı olmakla birlikte tüm yara iyileşme sürecinde üç temel mekanizma vardır. Epitelizasyon, keratinositlerin göç ettiği ve kısmi kalınlıktaki deri veya mukoza kaybını yeniden kaplamak üzere bölündüğü süreçtir,

kısmi kalınlıktaki deri graft donör sahaları, abrazyonlar, büller ve birinci ve ikinci derece yanıklar örnekleridir. Kontraksiyon, tam kalınlıktaki deri yaralanmalarında spontan kapanmayı veya yaralanmadan sonra konstriksiyonu sağlayan mekanizmadır. Bağ doku matriks depolanması, fibroblastların yaralanma alanına toplanıp yeni bağ doku matriksi ürettikleri, primer yara kapanmasında en fazla öneme sahip süreçtir. Çapraz bağlı kollajen ve oluşan bağ dokudaki organizasyonlar tüm dokularda güç ve bütünlüğü sağlar (42).

Yara iyileşmesindeki reaksiyonlar birbirini izleyen ve çoğu zamanda iç içe geçmiş üç evreden oluşur.

- a) Hemostaz (Koagülasyon) ve Enflamasyon (0-4gün)
- b) Proliferasyon (Fibroplazi) (3-14 gün)
- c) Maturasyon ve Remodeling (14-180 gün)

a) Hemostaz (koagülasyon) ve Enflamasyon

Yaralanma, zedelenmiş damar ve lenfatiklerden kanamaya yol açar. Katekolaminlerin salınımı ile hemen vazokonstriksiyon oluşur. Bradikinin, serotonin ve histamin gibi değişik vazoaaktif maddeler de doku mast hücrelerinden salınırlar. Bu maddeler intravasküler hücrelerin, damar duvarından geçerek yara ekstraselüler aralığına geçişine neden olur. Yaradaki trombositler hemostatik özellikli pıhtı oluşturur (42,43). Yaralanma sonrası o bölgeye ilk gelen hücreler trombositlerdir. Tromboksan A₂ vazokonstriksiyon ve trombosit degranülasyonuna yol açar. Hageman faktörü; histamin, serotonin ve kininlerin açığa çıkmasına neden olur. Bu mediatörler önce kapiller vazokonstriksiyon yaparak hemostaza yardımcı olurlar, daha sonra vazodilatasyon yaparlar. Trombin ile aktive olan trombositlerden PDGF (trombosit kökenli büyüme faktörü), EGF (epitelyal büyüme faktörü), TGF- β (transforme edici büyüme faktörü beta) salınır (43-48).

Bazen ayrı bir evre olarak ta değerlendirilen enflamasyon süreci lökosit göçü ile karakterizedir ve bu süreçte kompleman sistemi aktivasyonunda meydana gelir. Hemostazın ardından fibroblastların görülmeye başladığı ilk altı saatten 3. güne kadar süren dönemdir. C3a ve C5a'nın güçlü kemotaktik etkisiyle ortama lökosit

göçü başlar ve inflamasyon evresi başlamış olur (42-43). Hageman faktörünün neden olduğu histamin ve serotonin gibi maddelerin salınım etkisi ile kapiller geçirgenlik artar, ayrıca lökositlerin uyarılmalarını ve nötrofillerin endotele yapışmalarını sağlarlar. Aynı zamanda bu bölgeye gelen intrasellüler enzimlerin etkisi ile mikrosirkülasyonun tonusunu sağlayan noradrenalin yıkılır ve vazodilatasyon oluşur. Yaralanmayı izleyen ilk 48 saat içinde görülmeye başlayan ilk hücreler olan nötrofiller erken dönemde makrofajlar tarafından parçalanırlar. İkinci günde monositler ve lenfositler gelmeye başlarlar. Monositler makrofajlara dönüşür ve ortamdaki makrofajların sayısı artar. Asıl işlevleri yaradaki ölü dokuları ortadan kaldırmak olan makrofajların; matriks sentezi (TGF- β , EGF, PDGF; TNF- α , IL-1, INF, kollogenaz, argininaz, PGE-2), hücre aktivasyonu (PDGF, TGF- β , EGF, IGF, TNF- α , IL-1, IL-6, Fibronektin), angienez (β FGF, VEGF, TNF- α) gibi fonksiyonları da vardır. Bu evrede, yara kenarında kapiller proliferasyon da oluşmaya başlar. Tüm bu olayları düzenleyen trombosit, makrofaj ve lenfosit kaynaklı sitokinler; TGF- α , PDGF, FGF, EGF, TNF- α , IL-1, IL-2'dir (42). Sitokinlerin açığa çıkmasını takiben, yaralanan hücreler komplemanın da yardımı ile prostoglandinleri (özellikle PGE-1 ve PGE-2) sentezlerler. Prostoglandinlerin seviyesi yükseldikçe sitokinlerin seviyesi azalır. PGE-1 vazokonstriksiyonu sağlayarak vasküler permeabilityyi artırır. PGE-2 ise kemotaktik etki ile lökositleri bölgeye çeker. Eğer yaralanma bölgesinde antijenik uyarın veya infeksiyon var ise olaya lenfositler de katılır ve makrofajlar ile etkileşerek aktif hale gelirler. INF- γ , IL-2, IL-3 ve diğer interlökinler gibi lenfokin olarak ta adlandırılan sitokinleri üretirler. Bu lenfokinler diğer sitokinlere göre yara iyileşmesinde daha az etkilidirler. Plazma hücreleri ve mast hücreleri de yara iyileşmesinde görev alırlar (42).

b) Proliferasyon (Fibroplazi)

Cerrahlar için yara iyileşmesinin en önemli olaylarının geliştiği aşamadır. Özellikle, bir fibröz protein olan kollajen sentezi bu safhada olur. 4-21 günler arasında görülen evredir.

Yaraya bütünlük ve güç kazandıran kollajen ve diğer matriks proteinlerin çapraz bağlanması ve depolanması da bu evrede gerçekleşir. Beş ile 7 gün sonra,

kollajen sentezi en yüksek düzeye ulaşır ve sonra aşamalı olarak azalır (42,48). Yaralanma sonrası ilk 36-72. saatler içerisinde perivasküler bağ dokusundaki fibroblastlar fibrin lifleri boyunca ilerleyerek yara bölgesine gelirler. Yaralanma bölgesindeki iskeminin sebep olduğu laktat seviyelerinde yükselme bu fibroblast migrasyonunda etkili bir uyarandır. Fibroblastlar makrofaj ve trombositlerden salınan sitokinlerin etkileri ile bağ dokusunu yeniden oluşturan kollajen, proteoglikan, retikülin ve elastini üretirler. Yaranın sağlam olmasını sağlayan ana madde kollajendir (42,47).

Kollajen, bağ dokusunun temel yapısal proteindir ve gerilme kuvvetini sağlar. Düz kas ve epitel hücreleri tarafından da sentezlenebilir. Kollajen sentezinde prolin ve lizin esas aminoasitlerdir. Kollajen askorbik asit ve oksijen varlığında hidroksile olarak tropokollajen haline dönüşür. Tropokollajen de polimerize olarak kollajen fibrillerini oluşturur. Üç haftalık bir süreç içinde bir yandan yeni kollajen yapılırken bir yandan da eski kollajen yıkıma uğrar. Tip-3 kollajen, yerini Tip-1 kollajene bırakır. Bu iki kollajen tipi arasındaki denge yaranın gerilme kuvvetini belirleyen önemli bir faktördür. Elastin, doku genişlemesi ve kontraksiyonu için gerekli bir proteindir ve gastrointestinal sistemde submukoza tabakasının Tip 1 kollajen ile beraber önemli bir bileşenidir (42,45-48).

Kollajen sentezi için gerekli olan enerji neovaskülarizasyon sayesinde sağlanır, gerekli oksijen ve besleyici maddeler yara yerine taşınır. Myofibroblastlar kasılarak, yara kenarını çekerler ve yaranın küçülmesini sağlarlar. Buna olaya yaranın kontraksiyonu adı verilir. Doku kaybı ile karakterli, kenarları birbirinden uzakta olan yaralarda yeni kapiller oluşumu çok fazladır ayrıca fibroblastlar, makrofajlar ve lenfositler, kırmızı renkte kolayca parçalanabilen ve kanayan bir granülasyon dokusu oluştururlar. Remodeling evresinde monosit ve makrofajlardan sentezlenen TNF-Q, IL-1, PDGF, β FGF, TGF- β gibi sitokinler doku onarımında rol alırlar. Bunlardan TNF-Q ve IL-1 doku onarımı ve neovaskülarizasyonda; PDGF, β -FGF, TGF- β granülasyon dokusunun ve fibroblastların gelişiminde ve matriks sentezi için gerekli olan anjiyojenik aktivite artışında rol alırlar (42).

Kollajen fibriller, üç lineer polipeptid zincirinden oluşur. Polipeptid zincirler ise glisin X-Y şeklinde üçlü aminoasit eklenmesiyle oluşur. X-Y pozisyonlarına

herhangi bir aminoasit gelebilmekte ancak prolin ve lizin daha sık gelmektedir (42,45,47).

Hidroksiprolin omurgalılarda hemen hemen sadece kollajenin yapısında bulunmaktadır. Kollajenin %14'ü, elastinin ise %2'sini hidroksiprolin oluşturur (45-48). Hidroksiprolin ölçümü, kollajen miktarı hakkında bilgi verir. Kollajen lifleri yaşlandıkça çapraz kovalent bağlarla kararlı hale gelir. Kollajen fibriller arasındaki bağlar yaranın gerilim kuvvetini belirler. Kollajen çapraz bağları, bakır bağımlı lizil oksidaz enzimi tarafından oluşturulur (42,45-48). Enzim, β aminopropionitril ve D-penisilamin ile inhibe edilir. Vücutta sentez edildiği bilinen ondokuz tip kollajen vardır. İyileşen yaralarda tip-3 kollajen sentezlenir ve kollajenin başlangıç formu olarak depolanır (42,45).

Epitelyal hücre artışı, doku kaybı olan yaralarda sıvı kaybını engellemek için ve enfeksiyona karşı koymada önemlidir. Proliferatif evre apoptozisle sonlandırılır (45).

c) **Maturasyon ve Remodeling**

Bu faza kadar olan yara iyileşmesi oldukça organize ve hızlı düzenlenen bir işlemdir. Bu noktadan itibaren akut ve kronik inflamatuvar hücreler aşamalı olarak azalır, anjiogenez ve fibroplazi sona erer. Kollajen sentezi ve yıkımı arasında bir denge oluşur. Bu evre yara iyileşmesinin son ve en uzun evresidir. Yirmibirinci günde başlar ve 1 yıla kadar sürebilir. Yaralanmadan üç hafta sonra kollajen yıkımı gittikçe artar ve sonuçta yıkım sentezden daha fazla olmaya başlar. Onarılan dokudaki kuvvet artışı da kollajenin yapısal düzenlenmesinin sonucudur. Yaranın gerilme kuvvetindeki artma yavaşlar. Fazla kollajenin temizlenmesine ek olarak fibroblast ve inflamatuvar hücrelerin sayısı da azalır (42). Birkaç ay içinde Tip-3 kollajenin yerini Tip-1 kollajen alarak, kollajen remodelingi gerçekleşir (43,49). Kollajen liflerinin, bölgesel mekanik kuvvetlere karşı daha iyi adaptasyon göstermesi sonucunda, yaranın gerilme kuvveti bir miktar daha artarsa da hiçbir zaman yaralanma öncesindeki düzeye ulaşamaz, ilk gerilme kuvvetinin ancak % 80'ine ulaşabilir (42).

Kollajen yapımı yanında yıkımının da normal iyileşme sürecinde gerçekleşmesi gerekir. Bunun için, matriks metalloproteinazları (MMP) önemli rol oynar (43,49). Bunlar spesifik enzim ailesi olarak fibroblast, inflamatuvar ve epitelyal hücrelerce sentezlenirler. İnaktif formdan aktif forma, plazmin gibi proteazlarca dönüştürülür (42). MMP-1,8 ve 13, kollajeni üççeyrek ve bir çeyrek olacak şekilde fragmente ederler. Diğer proteazlar ise peptid ve aminoasit düzeyine kadar yıkımdan sorumludur. Aktive MMP'ler plazma ve doku protein α -2 makroglobulin kompleksi ile inhibe edilir (43,49). TGF- β , proteaz salınımını inhibe ederek matriks yapımını artırırken yıkımı engeller. Kollajen çapraz bağları, bakır bağımlı lizil oksidaz enzimi tarafından oluşturulur (42).

2.5.1.Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik birçok faktör bulunmaktadır.

Lokal faktörler: Yaranın lokalizasyonu, yaranın kanlanması, mekanik stresten yaranın korunması, yara çevresinde ısı, infeksiyon, hematoma, ve seroma varlığı, travmaya uğrayan dokunun miktarı, kullanılan cerrahi malzeme ve cerrahi tekniktir (33,45).

Sistemik faktörler: Yaş, hastanın beslenme durumu, diabetes mellitus, hemorajik diyatez, obstrüktif akciğer hastalığı, tıkanma sarılığı, kortikosteroid tedavisi, immunosupressif tedavi, radyoterapi, genetik ve immunolojik durumlardır (42).

Lokal faktörler sistemik olanlara göre daha kolay kontrol altına alınabildiğinden, cerrah için daha önemlidir (50). Yaşlılarda, ateroskleroz nedeniyle kanlanmanın iyi olmaması, ek sistemik hastalıkların varlığı, beslenme bozukluğu gibi nedenlerle yara iyileşmesi olumsuz yönde etkilebilir. Yaranın lokalizasyonu ve kanlanma derecesi de çok önemli parametrelerdir. Doku geriliminin az ve kanlanmanın fazla olduğu yaralar çabuk iyileşirler. İskemik dokunun iyileşmesi gecikir ve infeksiyon riski de fazladır. Arteriyel kandaki parsiyel oksijen basıncı kollajen sentezini etkileyen önemli bir faktördür. Doku yaralanmalarında oluşan lokal hipoksi, stabil olmayan hidroksillenmemiş kollajen yapımına yol açar ve iyileşmeyi geciktirir. En önemli faktörlerden biri protein olup, serum albumin

seviyesinin düşük olduğu durumlarda yara açılması ve infeksiyon riski fazladır. Ek hastalıkların varlığı da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Özellikle diabet varlığında yara iyileşmesi gecikir ve infeksiyon riski yüksektir. İnflamasyonda görev alan hücrelerin fonksiyonlarının bozulmasına ve kollajen metabolizmasını olumsuz yönde etkilenmesine neden olarak yara iyileşmesini geciktirir (42,50). Obstrüktif akciğer hastalığı varlığında arteriyel pO₂ azalması, kollajen sentezi olumsuz yönde etkiler. Kollajenin hücreden çıkışını sağlayan lizin ve prolinin hidroksilasyonu için oksijen gerekmektedir. Tıkanma sarılığında, malnutrisyona ve maligniteye bağlı olarak ta yara iyileşmesi olumsuz yönde etkilenir (51). Kullanılan bazı ilaçların yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Özellikle kortikosteroidler ve immünosupressif ilaçlar bunların en önemli örnekleridir. Kortikosteroidler yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini enflamatuvar cevabı ve infeksiyona olan direnci azaltarak ve kollajen sentezini bozarak gösterirler (51,52). İlk 72 saatte verilmesi durumunda bu etkileri daha belirgindir. İmmünosupresifler de infeksiyona karşı olan direnci düşürerek yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilerler. Kemoterapi sırasında kullanılan ilaçlar sitostatik etkileri nedeniyle direkt olarak fibroblast üretimi ve kollajen sentezini etkilerler (53-55). Radyoterapi dokuların vaskülaritesini azaltarak yara iyileşmesini bozar. Yarada yabancı cisim, nekrotik doku, hematoma varsa bakteri kolonizasyonu ve infeksiyon riski artmıştır. İnfeksiyon yara iyileşmesini bozan ve geciktiren en önemli faktördür (51,56). Ehler-Danlos ve Marfan Sendromu gibi bazı genetik hastalıklarda kollajen metabolizması ve yara iyileşmesi bozulmuştur (57).

2.5.2. Gastrointestinal Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Genel olarak yara iyileşmesini etkileyen faktörler, kolon anastomozunun da iyileşmesini etkilemektedir (58). Fakat bazı farklar da bulunmaktadır. Çok katlı barsak duvar yapısı ve serozanın yaralanmaya yanıtı önemli farklılıklarıdır. Normal şartlarda intestinal yaralar, ciltteki yaralardan daha çabuk iyileşir (42). Cilt yaralarının aksine barsak yaralarında fibroblastlara ek olarak düz kas hücreleri de kollajen sentezler (58). Cilt ve barsak yarasındaki fibroblastlardan kollajen sentezi farklı mekanizmalarla düzenlenir (45). Ek olarak, lümen içinde bulunan yüksek miktarda bakteri iyileşmeyi olumsuz etkilerken, intraperitoneal anastomozlarda

omentumun varlığı iyileşmeyi iyi yönde etkilemektedir (55). Gastrointestinal kanalda mukoza, epitelium hiperplazisi ve göçü ile onarılır. Oluşan granülasyon dokusu tıkaç gibi fonksiyon görür ve barsak içeriğine karşı bariyer oluşturur. Mukozal eversiyon ve inversiyon bu işlevi aksatır (57).

Barsak duvarının gerilim kuvvetinin önemli bir kısmı submukoza tarafından oluşturulur. Submukoza, damarlardan ve bağ dokusundan oluşan bir tabakadır. Barsak duvarının bütünlüğünü ve mekanik gücünü bu tabaka sağlar. GİS'deki kollajenin büyük kısmı buradadır ve bunun %68'i Tip-1, %20'si Tip-3, %12'si Tip-5 kollajendir. Ayrıca submukoza tabakası kollajen ve elastik liflerin gevşekçe birleştiği, ganglion pleksusları, kan damarı, lenfatik ve sinir lifleri olan bir yapıdadır (57). Ağırlıklı olarak Tip-1 kollajen ve elastin barındırır. Gastrointestinal kanalda üniform olarak dağılır ve sütürleri tutabilecek sağlamlığa sahip tek yapıdır. Seroza eksternal kas tabakasını örten ince bağ dokusudur. Anastomoz sırasında karşı karşıya getirilmesi anastomoz sağlamlığına katkıda bulunur (57).

Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi temel olarak inflamasyon, proliferasyon-fibroplazi ve olgunlaşma evrelerini içerir. İlk olarak yara dudaklarında vazokontrüksiyon gelişir, ardından vazodilatasyon, vazoaktif maddelerin salınımı ve permeabilite artışı ile inflamasyon başlar ve yaralanmadan 3 saat sonra bölgeye nötrofiller gelir ve 12-24 saatte maksimum düzeye ulaşır, daha sonra makrofajlar ve takiben fibroblastlar yara bölgesine gelir. Makrofajlar salgıladıkları sitokinlerle inflamasyonu kontrol ederler. Düz kas hücreleri ile fibroblastların proliferasyonunu, kollojen sentezini ve ayrıca neovaskülarizasyonu uyarırlar (42).

GİS'de yara iyileşmesinde kollojen sentezinde fibroblastların yanı sıra düz kas hücreleri de sorumludur. Yarada kollojen sentezi ile beraber proliferasyon evresine geçiş başlar (42,45). Submukoza sağlam barsaktaki gerilim kuvvetinin en önemli kaynağı ve anastomotik uçları bir araya getiren sütürlerin tutunduğu başlıca katmandır (57). Bu tabakadaki kollojen birikimi yaranın mekanik direncini ve sütürlerin taşıma kapasitesini belirler (57,59).

İyileşen sütür hattının gerilim kuvveti, nitelik ve niceliksel olarak tamir olayının düzeyini yansıtır. Yapılan birçok çalışmada, ilk 3-4 gün içinde barsak anastomoz kuvvetinde belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun öncelikli

olarak yara bölgesindeki artmış kollejenaz aktivitesine bağlı olduğu düşünölmüş, ancak gerçekte kollojen miktarında bir azalma tesbit edilememiş, bu nedenle anastomoz kuvvetindeki azalmanın kollojen liflerinin enzimatik yapısındaki yetersizliğe bağlı olduğu kabul edilmiştir (58). Bir başka çalışmaya göre; yara bölgesine geçici olarak gelen nötrofillerden salınan proteazlar ve serbest oksijen radikallerinin, hücre dışı matriksde değişiklik meydana getirerek gerilim kuvvetinde azalmaya neden olduğu ileri sürölmüştür. Dördüncü günden itibaren yara bölgesinde kollojen yapımı ve birikimi belirginleşmeye başlar ve kollojen miktarındaki artışla birlikte anastomoz kuvvetinde de artış meydana gelir (57-59).

Proliferasyon evresinde kollajen sentezi ile birlikte yeni kapiller damarlar oluşur ve yarada biriken laktik asidin anjiogenezi uyardığı düşünölmektedir. Anjiogenez ilerledikçe yaradaki oksijen kullanımı artmaya başlar ve enerji metabolizması değişir (42).

Submukozada sentezlenen kollojen fibrilleri yaranın iki dudağı arasında köprüler oluşturur. Erken dönemde yara dudaklarını bir arada tutan kuvvet sütürler ise de kollojen köprülerinin artmasıyla 7-14. günlerde sütürlerin önemi kalmaz. Olgunlaşma ve yeniden yapılanma evresiyle birlikte kollojen fibrillerindeki çapraz bağlar artar. Bu evrede yara daha az hücrese bir hale gelir ve fazla sayıdaki kapillerlerin bir kısmı oklude olur, granölasyon dokusu yerini skar dokusuna bırakır. Kolon anastomozlarının mekanik dayanıklılığı 14. günde normal dokunun %45'i kadardır, 4. ayda ise %75'i düzeyine ulaşır (42). Mide ve ince barsakların kanlanması çok iyi olup ayrıca bakteri kolonizasyonu da azdır. Bu organların rezeksiyon ve anastomozları sonucu anastomoz sızdırması çok az görölmekte ve bir hafta sonra anastomoz yeterli sağlamlığa ulaşmaktadır. Özofagus ve kolonun kanlanması ise mide ve ince barsaklara göre daha azdır. Distal kolondaki yüksek bakteri kontaminasyonu bir yandan kollojen sentezini geciktirirken diğer yandan da kollejenaz etkisini artırarak kollojenin aşırı lizisine neden olmaktadır (42,45,57).

Hastaların çoğunluğunda ameliyat sonrası peritonit gelişmesinin nedeni anastomoz kaçağıdır. Anastomoz kaçağının büyüklüğü küçük noktasal bir delikten, geniş yarıklara, tam ayrılmaya kadar değişkenlik gösterir. Geniş yarıklar ve tam ayrılmalar, genellikle barsak duvarındaki iskemiye bağlı olarak meydana gelir (59).

Anastomoz iyileşmesinde, sistemik ve lokal şartlar etkiler. Kan akımı, cerrahi ve sütür materyali, infeksiyon, yabancı cisim, mekanik barsak temizliği, antibiyotik kullanımı, hematoma mekanik travma, dren, radyasyon, denervasyon, doku tipi, hipovolemi, anemi, malign hastalıklar, malnutrisyon, avitaminozlar, hipoksi, kortikosteroid kullanımı, diyabet, alkolizm, sarılık, üremi, kemoterapötikler ve kalıtsal iyileşme bozuklukları anastomoz iyileşmesini etkileyen başlıca faktörlerdir (53,57).

1-Lokal faktörler

Anastomozun iyileşmesini etkileyen en önemli lokal faktör anastomoz bölgesinin perfüzyonu ve oksijenizasyonudur. Fibroblastların metabolizması ve proliferasyonu için oksijenizasyon gereklidir. Ayrıca kollojen molekülündeki çapraz bağların oluşumu için de oksijen gereklidir. Perianastomotik dokuda oksijen basıncı 20-25 mmHg altına düşerse yaradaki enerji metabolizması bozulur ve fibroblast proliferasyonu durur, oksijen basıncı 40 mmHg'nin altına düşmesi durumunda anastomozda kaçak olasılığı artar. Anastomoz sırasındaki doku oksijen basıncının rezeksiyondan önceki basıncın %50'sinden az olması durumunda kaçak oranını %100'e yaklaşır. Güvenli bir anastomoz için intestinal kan akımı %30'unun üzerinde olması gerekir (57,58,60).

Bunlar kadar önemli diğer bir etken anastomoz tekniğidir. Anastomoz hattının gergin olması, uçların beslenmesinin bozuk olması, cerrahi sınırda hastalık olması, distal obstrüksiyon varlığı, barsak lümeninin durumu ve kötü anastomoz tekniği iyileşmeyi olumsuz etkiler. Kanlanma için barsak uçlarındaki mezenterik arkusların korunması önemlidir. Barsak ucundaki yağ dokusu uçtan itibaren 5-6 mm'den fazla temizlenmemelidir. Kesilen uçlardan sızıntı tarzında arteriyel kanamanın olduğu görülmelidir (58).

Anastomozda kullanılacak barsak uçlarının sağlıklı olması önemlidir. Yani cerrahi sınırda enflamasyon, divertikülit, kanserli doku olması yara iyileşmesini bozar. Ameliyat öncesi dönemde barsak temizliği yapılmamasının sonucu olarak dışkıının anastomoz bölgesinde birikmesi de kaçak oluşumu için predispozan faktör olarak değerlendirilir (57,58). Yetersiz mobilizasyon anastomozun gergin olmasına

ve dolayısıyla yara iyileşmesinin bozulmasına, aşırı mobilizasyon ise dokunun perfüzyonunun bozulmasına ve yine yara iyileşmesinin bozulmasına neden olur. Anastomoz gerginliği sonrası oluşan iskemiye en duyarlı olan kolon anastomozlarıdır. Ameliyat öncesi hastanın hipovolemik olması yine doku perfüzyonunu bozacağından anastomoz iyileşmesinin olumsuz etkiler. Yeterli yara iyileşmesi için doku perfüzyonu yeterince sağlanmalı ve varsa kayıplar hemen yerine konmalıdır. Orta derecede bir anemi anastomozu olumsuz etkileyebilir fakat ağır anemiler yara iyileşmesini bozabilirler (42,57).

Anastomoz kaçaklarını önleyebilmek için çeşitli yöntemler denenmiştir. Devamlı sütürlerle yapılan anastomozların tek tek yapılanlara göre daha fazla anastomoz kaçağı riski taşıdığı gösterilmiştir (42,58,59). İnverte edici sütürlerle yapılan anastomozlarda kaçak oranının düşük olduğu görülmüştür (57,60). Ayrıca “stapler” kullanılarak yapılan anastomozlarda kaçak oranının az olduğu klinik çalışmalarda ortaya konmuştur (61). Anastomoz iyileşmesinde hangi tür sütür materyalinin kullanılacağı, anastomoz yapılan yere göre değişir. Sütür materyali yeterince güçlü ve dokulara zarar vermeyecek kadar ince olmalıdır. Postoperatif 1. ve 3. günler arasındaki anastomoz sağlamlığını sağlayan en önemli etken sütürlerdir. Absorbabl materyallerden kromik katgüt, poliglaktin 910 (vicryl), poliglikolik asit, polidiaksanon (PDS), nonabsorbabl materyallerden ipek, polipropilen ve çelik anastomozlarda kullanılmış ve yapılan çalışmalarla farklı sonuçlar elde edilmiştir. Anastomoz yapılan yere ve sütür materyalinin özelliğine göre seçim yapılmalıdır (53,57).

Ekstra peritoneal anastomozlarda tek kat yapılan anastomozun daha az kaçak riski taşıdığı; peritoneal refleksiyonun üzerindeki anastomozlarda tek kat veya çift kat anastomozlar arasında fark olmadığı görülmüştür (53).

Anastomoz kaçaklarının en önemli nedenlerinden biri de lokal enfeksiyondur. Kolonda bakteri sayısının fazla oluşu ve kontaminasyon bu kaçakların nedeni olarak gösterilebilir. Fakat kontaminasyona yol açılmadığı ve yabancı cisim bulunmadığı sürece anastomoz güvenliği bozulmaz. Bunun en önemli nedeni peritondur. Periton bakterilerin fagositozunu hızlandırarak anastomozu korur (42,57). Peritonun bu koruyuculuğu bozulduğunda enfeksiyon ve anastomoz kaçağı riski artmaktadır. Lokal

infeksiyon anastomoz hattındaki kolon segmentinde kollajen aktivitesinde azalmaya neden olur. Hematom ve yabancı cisimler infeksiyona neden olarak anastomoz iyileşmesini olumsuz yönde etkilerler. Mekanik barsak temizliği ve antibiyotik kullanımının anastomoz kaçağı riskini azalttığı ve kolorektal cerrahi komplikasyonlarını azalttığı yönünde çalışmalar vardır Günümüzde elektif kolon anastomozları öncesinde barsak hazırlığı rutin olarak yapılmaktadır. Ancak acil durumlarda bazen barsak hazırlığı olmadan da anastomoz yapmak gerekebilmektedir (50).

b- Sistemik faktörler

Beslenme yara iyileşmesini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Özellikle uzun süreli protein malnütrüsyonunda GİS'de yara iyileşmesi bozulur. Vücut ağırlığının %30'undan fazlasının kaybı da anastomozlarda ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. C vitamini kollojen sentezinde önemli olan prolinin hidrokspiroline çevrilmesinde rol oynar, eksikliği yara iyileşmesini etkileyebilir. A vitamininin de yara iyileşmesine olumlu etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (1,9). Çinko (Zn) eksikliği yara iyileşmesini geciktirir ve çinko verilmesiyle yara iyileşmesinde hızlanma görülür. Bu etki proliferatif fazda görülür ve epitel hücrelerini kapsar (57). Anastomoz iyileşmesi, ameliyat sonrası erken katabolik fazda protein tüketiminin artması nedeniyle de olumsuz etkilenir. Diyetle protein kısıtlanarak yapılan çalışmalarda bu olumsuz etkiler ortaya konmuştur (56,58). Deneysel çalışmalarda erken postoperatif enteral beslenmenin kolonik anastomoz yara iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir (42,53).

Hasta yaşı da anastomoz komplikasyonları ile paralellik gösterir. İleri yaşla birlikte ek hastalıkların artışı anastomoz kaçaklarının artışının nedeni olarak gösterilmiştir (42). İleri yaşlarda daha fazla görülen malignensilerin, malnütrüsyonun, kardiyovasküler ve pulmoner problemlerin anastomozları olumsuz yönde etkileyen asıl nedenler olduğu düşünülmektedir (49).

Sigara kullanımı da anastomoz iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Nikotinin doku oksijenasyonunu azalttığı, kollajen depozisyonunda ve doku gerilim kuvvetinde azalmaya sebep olduğu bilinmektedir. Sigara içimi ayrıca trombosit

adezyon ve agregasyonunda artmaya sebep olarak mikrotrombozları tetiklemekte ve doku iskemisine neden olabilmektedir (53).

Kan transfüzyonu immün sistemi baskılamakta, dolayısıyla kolonik anastomozun iyileşmesini azaltmakta ve intraperitoneal sepsis insidansını artırmaktadır. Kan transfüzyonu lenfositlerin diğer immün hücrelerle etkileşimini azaltmaktadır. Transfüzyon sonucunda lenfositlerden IL-2 yapımı azalmakta, anastomoz iyileşmesini negatif yönde etkilemektedir (50). Transfüzyon yapılan miktar arttıkça anastomoz kaçak oranları da artmaktadır (42).

Hipovolemi ve anemi yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Ameliyat sırasında kan volmünün %10'luk kaybı, postoperatif 3. günde kolonik ve ileokolik anastomozda anlamlı derecede kollojen azalmasına neden olur (42,51). Hipovolemiyle birlikte olmadığı sürece anemi yara iyileşmesini etkilemez. Dokuların oksijenizasyonu için kanın oksijen içeriği değil, parsiyel oksijen basıncı önemlidir. Bu nedenle anemi çok şiddetli değilse doku oksijenizasyonu ve yara iyileşmesi bozulmamaktadır (50).

Kortikosteroid alanlarda, makrofaj fonksiyonlarının ve yara iyileşmesinin inflamasyon evresinin baskılanması sonucu postoperatif dönemde anastomotik yara iyileşmesi gerilemektedir (61). Kortikosteroidler nitrojen düzeyini azaltıp büyüme ve bağ dokusu metabolizmasını baskırlar. Bu etkileri kollojen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu baskılamalarına bağlıdır. Kortikosteroidler antiinflamatuvar etkileri ile hücre fonksiyonları baskılaması sonucu yara iyileşmesini geciktirirler (63). Yapılan çalışmalarda anabolik steroidlerin protein sentezini artırarak ve nitrojen kaybını azaltarak yara iyileştirmesini hızlandırdıkları görülmüştür (61,62).

Radyoterapi kanlanmayı bozarak yara iyileşmesinde gecikmeye yol açar. Erken enflamatuvar yanıtı baskılar. Kolorektal neoplazilerde radyoterapinin sık kullanılması kolon anastomozu ve radyoterapi üzerine çalışmaları da yoğunlaştırmıştır. Radyoterapi uygulandıktan 6-8 hafta içinde cerrahi rezeksiyona izin verilmemelidir. Ancak radyoterapinin arteriyol ve kapillerleri oblitere edici etkisi başlamadan da cerrahi tedavi yapılmalıdır (52,54,59).

Sistemik antineoplastik kemoterapi verilmesi zamana ve doza bağımlı olarak yara iyileşmesini etkileyebilir. Özellikle kemoterapi alınırken yapılan anastomozlarda yara iyileşmesi belirgin olarak gecikmektedir. İntraperitoneal kemoterapi uygulamasının yara iyileşmesinde önemli rol oynayan nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastların üzerindeki sitotoksik etkileri nedeniyle yara iyileşmesini daha da olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Yapılan deneysel bir çalışmada intraperitoneal yolla verilen 5-FU'nun kolonik yara iyileşmesini bariz bir şekilde bozduğu fakat bu etkinin, birlikte çinko verilmesiyle geri döndürülebildiği gösterilmiştir (26,64,65).

Diyabet enflamasyonda rol oynayan nötrofil, makrofaj ve lenfosit fonksiyonlarının bozulmasına, fibroblast proliferasyonunu etkileyerek; kollojen depolanmasının azalmasına yol açmakta ve yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca diyabet mikrovasküler dolaşımı bozukluklarına da neden olarak kan akımının azalmasına yol açar (48,66).

Son yıllarda büyüme faktörlerinin yara iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Epiteliyal büyüme faktörü'nün (EGF) anastomozda makrofaj migrasyonunu ve fibroblast proliferasyonunu arttırarak, kollojen sentezini uyardığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı bulunmuştur. Ayrıca EGF'nin kollejenaz aktivitesini de azalttığı saptanmıştır. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-P (TGF-P) ve IL-1' in de yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Glukagon fosfat da makrofaj fonksiyonlarının arttırarak anastomozdaki iyileşmeyi hızlandırmaktadır (44,45). Büyüme Hormonu (GH) anabolik etkisi sayesinde makrofajları uyararak anastomoz iyileşmesi olumlu yönde etkilemektedir (45,67). Ayrıca GH'nun anastomozdaki kollajen birikimini arttırarak anastomoz kuvvetini ve kollajen içeriğini arttırdığı kanıtlanmıştır (45).

2.6. İskemi Reperfüzyon Hasarı

Barsak kan akımının, parsiyel veya tam obstrüksiyonu sonucunda intestinal iskemik oluşur. Mezenterik iskemilerin çoğu, aortik ateromdan kaynaklanan süperior mesenterik arter embolisi nedeniyle oluşur. Bunun yanında İ-R hasarı oluşumuna, miyokard infarktüsü, kardiyak vejetasyonlar, atrial fibrilasyon ve tromboz, anjiyografik prosedürler ve ateroembolizm gibi durumlarda predispozisyon oluşturur. Arteriyel tromboz genellikle; ağır ateroskleroz, sistemik vaskülit, dissekan anevrizma, anjiyografik prosedürler, aortik rekonstrüktif cerrahi, hiperkoagulabilite durumları ve oral kontraseptif kullanımında, venöz tromboz da; hiperkoagulabilite durumları, oral kontraseptif kullanımı, antitrombin III yetersizliği, intraperitoneal sepsis, invaziv neoplazmlar ve abdominal travma durumlarında, nonoklüzif iskemik ise; kalp yetmezliği, şok, dehidratasyon, vazokonstriktör ilaçlar (dijital, vazopressin, propranolol), barsak rezeksiyonu, volvulus ve darlık ya da herniler gibi durumlarda meydana gelir (11,12).

Vasküler beslenme bozulması bir dizi biyokimyasal olayın gelişmesine ve dokuda fonksiyonların bozulmasına yol açar. İskemik doku hasarı olarak adlandırılabilir bu patofizyolojik sürecin oluşmasında, hücrel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi önemli rol oynamaktadır (13). Barsaklardaki iskemik hasar mukozanın villus tabakalarında başlar (25). Kan akımında kısa süreli azalmalarda bile villusların uçlarında ağır hipoksik tablolar görülebilir ve iskemik doku hasarını başlayabilir. İskemik mukozal hasarda ilk olarak kapiller geçirgenlik daha sonra mukozal geçirgenlik artar. Yüzeysel mukozada oluşan bu hasarı transmukozal ve transmural hasar takip eder (13,25,68,69). Kritik ve septik hastalarda görülen intestinal iskemik yüzeysel mukozal hasara sebep olurken, strangülasyon, mezenter vasküler oklüzyon, non-oklüziv obstrüksiyon olarak bilinen durumlar ise daha derin doku hasarına neden olur (70,71). Geçici iskemiden kaynaklanan değişiklikler çok hafif yüzeysel ve lokalize olabileceği gibi transmural infarktüs veya gangren ile birlikte yaygın ve ölümcül de olabilir. Bu patolojik sürecin belirleyicisi, iskeminin şiddeti, süresi, olayın hızı ve kollateral dolaşımın bulunup bulunmamasıdır (25,70).

İntestinal iskemi sırasında artan kapiller geçirgenliğe birçok mekanizma katkıda bulunur. Mukozal kapillerlerin bakteriyel endotoksinler ve lizozom enzimleriyle karşılaşması durumunda geçirgenlikte artışın olmasının yanında, iskemik ince barsaktan serbestleşen histamin, bradikinin, prostaglandinler gibi çeşitli vazoaaktif maddeler de bu artışa katkıda bulunmaktadır. Mukozanın iskemik hasarı ile lümeninden daha fazla miktarda proteolitik enzim, bakteri ve endotoksin sistemik dolaşıma geçer. Bunun sonucunda sistemik yanıt olarak, kardiyodepresan faktörler salınır ve kardiyak ve respiratuar sistemlerde fonksiyon bozuklukları oluşur. Bu bozukluklar intestinal iskeminin daha da artmasına neden olur (25,70). İskemik dokuda kan akımının yeniden sağlanması, enerji gereksiniminin restore edilmesi ve toksik metabolitlerin ortadan kaldırılması sağlar (70). Diğer yandan, yapılan birçok çalışmada toksik metabolitlerin dolaşıma dönmesinin çok ciddi metabolik sorunları ortaya çıkardığı ve reperfüzyonun da en az iskemi kadar lokal doku hasarı ortaya çıkardığı gösterilmiştir (68). Oksijenli kanın dokulara tekrar sağlanması (reperfüzyon) ile birlikte bir dizi sitotoksik olayda başlar. Reaktif oksijen metabolitleri bu olayları başlatan en önemli faktördür. Reperfüzyon, düzeyi artan serbest oksijen radikallerinin başlattığı lipid peroksidasyonuna ve protein hasarı sonucu hücre fonksiyon bozulmasına ve doku nekrozuna yol açmaktadır (68,69).

Reperfüzyon hasarında, serbest radikaller dışında katkıda bulunan birçok faktör daha vardır. Bunlar arasında iskemik dokuda biriken nötrofiller, trombositler, araşidonik asit metabolizmasının oluşturduğu tromboksan A₂ ve lökotrienlerler, aktive olan kompleman sistemi ve oluşan membran atak kompleksi, salınan akut faz reaktanları ve sitokinler sayılabilir (68,69).

2.6.1. İ-R Hasarında Rol Oynayan Faktörler

Serbest Oksijen Radikalleri

Hücre zedelenmesinde oksijen türevleri olan serbest radikallere bağlı zedelenme önemli bir mekanizmadır. Serbest radikaller; kimyasal, oksijen ve diğer gaz zehirlenmelerinde, hücresel yaşlanmada, fagositik hücrelerin mikropları öldürmesinde ve iltihabi hasarlarda, doku zedelenmesi meydana getirerek etkili

olurlar (70). İ-R hasarının hem başlamasında hem de ilerlemesinde serbest radikaller önemlidir. Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla serbest elektron içeren moleküllerdir (71,73,76). Bu serbest elektronlar radikallerin daha reaktif ve labil olmalarını sağlar. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir. Normal metabolizma sırasında oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları ile serbest oksijen radikalleri oluşur. Ancak, enflamasyon, iskemi, radyasyon, antibiyotik ve antineoplastik ilaçların kullanımı gibi durumlarda serbest O_2 radikalleri oluşumu artar ve bu radikaller hücrel membranlar, enzimler, polisakkaritler ve nükleik asitler üzerinde toksik etkiler oluşturarak, doku hasarına yol açarlar (73-75). Süperoksit, hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (-OH) ve singlet oksijen, serbest O_2 radikalleridir (75). Bu radikaller arasında süperoksit en kolay oluşandır. Sınırlı reaktivitesine rağmen, geçiş metalleri iyonlarını okside edebilmesi, metallerle bağlar oluşturabilmesi, organik substratları okside edebilmesi ve perhidroksil radikaline (HO_2) protonlanabilmesi bu radikalın zararlı etkilerini oluşturur. Oluştığı bölgelerden daha uzak yerlere rahatlıkla diffüze olabilir (76). Nitrik oksit (NO) ile reaksiyonu fizyolojik bakımdan önemlidir; süperoksitin NO ile birleşmesi sonucu proteinlere direkt zararlı etkileri olan ve diğer farklı toksik ürünlere dönüşebilen, peroksinitrit meydana gelir. İki süperoksit molekülü, iki proton alarak hidrojen peroksit ve oksijen oluşturmak üzere süperoksit dismutaz (SOD) enzimi katalizörlüğünde reaksiyona girerler. Bu reaksiyon katalizörsüz, spontan olarak ta gerçekleşebilir. Hidrojen peroksidin önemi, özellikle reaktif metal iyonlarının varlığında, hidroksil radikallerinin kaynağı olmasıdır. Hidrojen peroksit uzun ömürlüdür ve membranları kolayca geçebilir. Oluştığı bölgenin uzağında da zararlı olabilir. Hidroksil radikali, serbest oksijen radikalleri arasında en reaktif ve zararlı olanıdır (71,72,78-80). In vitro çalışmalar hidroksil radikalının doku hasarından primer sorumlu oksijen türevi olduğunu göstermiştir (78).

İntestinal sistemde İ-R sonrası serbest O_2 radikali oluşumunda hipoksantin-ksantin oksidaz sistemi en önemli mekanizmadır. Hipoksi sırasında ATP üretilemez ancak kullanımı devam eder. ATP adenozin monofosfata ve daha sonra adenezine dönüşür. Adenozin de hücre dışına çıkarak hipoksantin ve inozine yıkılır. Dokuların oksijenlenmesi durumlarda hipoksantin ürik aside yıkılır. Bu reaksiyon ksantin dehidrojenaz tarafından gerçekleştirilir. Hipoksi durumunda ise ksantin dehidrojenaz

ksantin oksidaza dönüşür. Bu enzimler en fazla intestinal dokuda tespit edilmiştir ve en yüksek konsantrasyonda villus tepesinde ölçülmüştür (81,83). Ksantin oksidaz hipoksik ortamda reaksiyon gerçekleştiremediği için ortamda hipoksantin birikir. Reperfüzyonla oksijenlenme sağlanınca hipoksantin ürik aside yıkılır. Bu tepkimede elektronlar moleküler oksijene aktarılır. Bu reaksiyon sitotoksik oksijen radikalleri yaratır (81). Serbest oksijen radikalleri hücrede çok çeşitli fonksiyonel bozukluklara yol açarlar. Oksijen radikallerinin etkileyebileceği maddeler arasında proteinler, nörotransmitterler, nükleik asitler ve poliansatüre yağ asitleri sayılabilir. Lipidler bu etkilere en hassas moleküllerdir (81-83). Lipid peroksidasyonu membranın yapısına ve dolaylı olarak reaktif aldehitler üretilip diğer hücre bileşenlerine zarar vererek doku hasarına sebep olur. Membran geçirgenliği ve membran akışkanlığı ciddi şekilde etkilenir. Proteinler, serbest radikal etkisine karşı, poliansatüre yağ asitlerinden daha az duyarlıdır. Proteinler üzerine olan etkileri birikici olursa ya da proteinlerin spesifik bölgeleri üzerinde yoğunlaşmışsa hücrenin canlılığı bakımından zararlı olur. Aktive olmuş nötrofillerden salınan H_2O_2 , membranlardan kolayca geçerek hücre çekirdeğine ulaşır DNA hasarına, hücre fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Bu nedenle DNA, serbest radikallerin önemli bir hedefidir. Serbest radikaller ayrıca organizmada çeşitli antioksidanların, kofaktörlerin ve nörotransmitterlerin azalmasına ve sinovyal sıvıdaki hiyaluronik asidin yapısının bozulmasına da neden olurlar (83,84).

Serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidlerinin dolaylı etkisiyle fosfolipaz A2 enzimi, dolayısıyla araziidonik asit metabolizması aktive olur. Reaksiyon sonucu oluşan prostaglandin, tromboksan ve lökotrienler, permeabilite değişiklikleri, mikro ve makro dolaşımda bozukluklara yol açarlar. İskemik dokudan açığa çıkan bazı maddeler ve doğrudan serbest oksijen radikallerinin etkisiyle nötrofiller kapiller damar duvarına yapışır ve doku içine göç ederler. Bu aktive nötrofiller bir yandan miyeloperoksidaz, elastaz, proteaz gibi enzimleri, öte yanda da O_2 radikallerini ortama vererek mikrovasküler hasar ve doku hasarının daha da artmasına yol açar. İ-R sonrası özellikle intestinal mukozada villus kapillerlerinde mikrovasküler vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı görülür. Bu permeabilite artışı sonucu interstisyel alana ve barsak lümenine sıvı ve eritrosit kaçıışı olur. Böylece eritrosit kaynaklı kapiller tıkaçlar oluşur. Sonuç olarak nötrofillerin ve eritrositlerin

oluşturduğu bu tıkaçlar reperfüzyon başladıktan kısa bir süre sonra doku kanlanmasının yeniden azalmasına yol açar, buna da ‘‘noreflow fenomeni’’ denir (83,84).

Kapiller endotelin ve aktive olmuş polimorfo nükleer lökositlerin (PMNL) reperfüzyon hasarında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. İskemik dokuda reperfüzyonun sağlanması akut enflamasyona ve iskeminin yarattığı doku hasarının yayılmasına neden olur. Vasküler endotelin aktivasyonu intersellüler adezyon molekülleri (ICAM-1) ve E-selektin ile pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-8 gibi) yeniden düzenlenmesi ve PMNL'lerin infiltrasyonuna neden olmaktadır. Nükleer faktör kappa B (NF-κB) ve aktivaör protein-1 (AP-1), oksidatif strese yanıt olarak çalışan ve antioksidan enzim (AOE) gen ekspresyonunda yönetici olan transkripsiyon faktörleridir (85).

Araşidonik Asit Metabolitleri

Reperfüzyon hasarında açığa çıkan serbest radikaller, hücre membranına etki ederek fosfolipaz A₂'nin aktive olmasını sağlar. Fosfolipaz A₂ membranlardaki yağ asitlerini ayırarak iskemik dokuya toksik olan lizofostatidilkolin gibi ürünler oluşturur. Lizofostatidilkolin bozulmuş olan membran geçirgenliğini daha da artırır. Fosfolipaz A₂ ayrıca membran fosfolipidlerinden araşidonik asit üretilmesine neden olur. Araşidonik asitten lipooksijenaz enzimi ile lökotrienler, siklooksijenaz enzimi ile prostoglandinler ve tromboksan A₂ oluşur. Tromboksan A₂ ve lökotrien B₄ güçlü kemotaktik ürünlerdir ve oksijen radikallerinin artmasına neden olurlar. Yeniden kanlanma sağlanan dokuda nötrofil aktivasyonu ve birikimine yol açarlar (86,87).

Kompleman Sisteminin Aktivasyonu

Reperfüzyon sırasında başlayan doku hasarı lokal olarak kompleman sisteminin aktivasyonuna ve C3a, C4a ve C5a'nın yoğunlaşmasına neden olur (88). Bu maddeler hem lokal vazodilatasyona hem de histamin salınmasına yol açarlar. C5a güçlü bir kemotaktik ajandır ve nötrofil birikimine neden olur. Membran atak kompleksi oluşturması kompleman sistemi aktivasyonunun en önemli sonucudur. Membran atak kompleksi hücre membranında büyük delikler açar ve sitotoksik etki gösterir (87).

Nötrofiller

Nötrofiller, iskemi sonrası dokuda önemli serbest oksijen radikali kaynağıdır. Nötrofillerde bulunan NADPH oksidaz moleküler oksijeni redükte ederek süperoksit oluşumuna neden olur. Oluşan süperoksit ise hidrojen peroksit ve hipoklorik asite dönüştürülür (89,95,99).

Akut Faz Reaktanları

İnfeksiyon, enflamasyon, şok ve sepsis gibi olaylarda birçok hücrede sitokinler üretilir. Özellikle IL-1 ve TNF'ün rolü iskemi-reperfüzyon hasarında önemlidir. Her ikisinin de kaynağı mononükleer fagositlerdir. Her ikisi de karaciğerde akut faz reaktanlarının yapımını indükler. Reperfüzyon hasarının tedavisinde sitokin reseptör antagonistleri, anti-interlökin antiserumlar halen üzerinde çalışılan konulardır (90-92).

2.6.2. İskemi-Reperfüzyonun Sistemik Etkileri

İ-R sonrası, oluşabilecek en önemli sistemik olaylar metabolik asidoz ve hiperkalemidir. Hiperkalemi ciddi ve mortal bir komplikasyondur (5). Barsaktaki aşırı bakteriyel çoğalmanın önemli nedenleri arasında iskemi ve endotoksinler etkisiyle mukozal bütünlüğün bozulması vardır. Barsaktaki mukozal bütünlüğün kırılıp bakterilerin sistemik dolaşıma, karaciğere ve portal dolaşıma geçtiği gösterilmiştir. İntestinal iskeminin en önemli komplikasyonu bakteriyel aşırı çoğalma ve endotoksinlere ikincil gelişen sepsistir (92). İ-R'u takiben nonkardiyojenik pulmoner ödem ve pulmoner hasar da oluşabilir. Organ fonksiyon bozuklukları ve multiorgan yetmezliği, sepsis ve şiddetli enflamatuar reaksiyonların sonucunda görülür. Reperfüzyon sonrası salınan serbest radikaller, lökotrienler ve diğer kemotaktik maddelerin etkisiyle özellikle akciğerlerde ve diğer organlarda nötrofiller aktive olur ve nötrofil adezyonu sonucu multiorgan yetmezliği meydana gelir (89). Multiorgan yetmezliği klinik olarak ensefalopati, pulmoner yetmezlik, miyokart fonksiyon bozukluğu, hepatik yetmezlik, koagülopati, renal yetmezlik, laktik asidoz ve metabolik bozukluk gibi birçok sistem bozukluğunu gördüğü bir sendromdur (93).

İskemi reperfüzyon hasarında sistemik dolaşıma salınan birçok biyolojik bileşik yara ve anastomoz iyileşmesinde olumsuz etkilere sebep olmaktadır (16). Ksantin oksidazın oluşturduğu serbest oksijen radikalleri kollojen matriks kasılmasını engelleyerek yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (25,68). Ek olarak TNF α gibi sitokinler de kollojen sentezini azaltıp, yıkımını artırarak yara iyileşmesine olumsuz katkıda bulunmaktadır (9). Son olarak Kuzu ve arkadaşları reperfüzyonun ratlarda intestinal anastomozu geçiktirdiğini göstermişlerdir (10).

2.7.İntestinal İskemi- Reperfüzyon Modelleri

Deneysel çalışmalardaki hayvan modellerinde reperfüzyon öncesi dönem, tam iskemi veya hipoperfüzyon şeklinde düzenlenmektedir. Her iki yöntemi savunan bazı çalışmalar yapılmış fakat bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bazı araştırmacılar görülebilir bir reperfüzyon hasarı için hipoperfüzyon oluşturulması gerektiği, tam iskemi oluşturulursa reperfüzyon hasarının görülmeyeceğini savunmaktadırlar (94). Tam iskemi sonrası bu hasarı gösteren araştırmacılar da mevcuttur (84). Tam iskemi sonrası reperfüzyon hasarının gözlenmediği çalışmalarda ise iskemi süreci sonucu dokuda çok aşırı hasar olduğu bildirilmektedir (94). Diğer bir tartışma konusu da ilgili venin bağlanıp bağlanmamasıdır. Genellikle yapılan çalışmalarda yöntem anlatılırken sadece arterin (süperior mezenterik arter veya bir segmentinin) bağlandığı belirtilmektedir (95). Bazı yayınlarda ilgili venin de bağlandığında reperfüzyon hasarını görülmediği bildirilmiştir. Arteriyel oklüzyon ve venöz konjesyonla olan hasar çok ciddi ise reperfüzyon hasarı görülmeyebilir (96). Venöz obstruksiyon, plaklar oluşturarak reperfüzyon sırasında arteriyel akımın yeniden sağlanmasını engelleyebilir. Tam arteriyel ve venöz iskemide reperfüzyon hasarının oluştuğunu bildiren ve barsakta strangülyasyon ve volvulus oluşturularak yapılan çalışmalar da mevcuttur (83). İskemi veya hipoperfüzyonun süresi de tartışmalıdır. 30 dakikalık iskeminin reperfüzyon hasarını engelleyecek şekilde iskemik hasara yol açtığını gösteren yayınların (97), yanı sıra 15 dakika kadar kısa (84) ve 6 saat kadar uzun süre, iskemi süreci içeren İ-R modelleri de yayınlanmıştır. Burada problem tespit edilebilir bir reperfüzyon hasarının oluşması için geçecek iskemik süreyi belirlemektir (83).

2.8. Anastomoz İyileşmesinin Değerlendirilmesi

Biyokimyasal Yöntemler: Anastomoz hattındaki kollajenin yapım hızı, miktarı ve özelliklerine bakılarak yapılır. Kollajenin önemli bir kısmını oluşturan hidroksiprolin anastomoz ile ilgili çalışmalar da sıklıkla kullanılmıştır. Barsak anastomozlarında kollajen yapımı 12. saatte başlar ve yapım ve yıkım dengeli bir şekilde devam eder. Ölçülen hidroksiprolin değerlerinin düşük oluşu kötü yara iyileşmesinin bir göstergesidir. Kollajen miktarı dokunun ağırlığına göre hesaplanır. Kuru ağırlığına göre gram başına düşen hidroksiprolin miktarı kollajen konsantrasyonu, yaş ağırlığına göre standart doku başına düşen hidroksiprolin miktarı kollajen içeriği olarak tanımlanır. Hidroksiprolin konsantrasyonu barsak duvarındaki diğer olaylardan etkilenirken, hidroksiprolin içeriği etkilenmemektedir. Kolonun değişik segmentlerinde hidroksiprolin düzeyi farklılıklar gösterir. Ratlarda en yüksek değerler çekum ve distal kolondadır. Anastomoz hattında en yüksek değere postoperatif 7. günde rastlanır. Kollajen sentezi anastomoz hattının 0.5-1.5 cm proksimal ve distalinde üç kat daha fazladır (46-48,61).

Mekanik Yöntemler En çok kullanılan parametre anastomoz patlama basıncıdır. Artan lümen içi basınca karşı barsak duvarı direncinin ölçülmesidir. Lümen içine verilen gaz veya sıvı ile barsak şişirilirken anastomozdan sızıntının olduğu anda manometreden ölçülen değer patlama basıncı olarak kaydedilir. Anastomoz patlama basıncı postoperatif 3. günde en düşük değerdedir. İnce barsakta % 50, kolon anastomozlarında % 35-75 azalmıştır. Postoperatif 7. günden sonra patlama basıncına bakmak anlamlı değildir. Çünkü patlama ilk 7 gün anastomoz hattından olurken daha sonraki günlerde anastomoz dışında başka yerlerden olabilmektedir (61).

Diğer bir mekanik yöntem de kopma direncidir. Uzun eksene paralel kesilip çıkarılan parçaya iki karşı yönde uygulanan ve kopmaya yol açan kuvvettir. Kopma direnci daha yavaş olarak yeniden kazanıldığı için yara iyileşmesinin geç dönem göstergesidir (61,100)

Histopatolojik Yöntemler Histopatolojik inceleme çoğu zaman kantitatif bir araç olmasa da, doku seviyesinde iyileşmenin saptanması açısından önemli bir göstergedir. Yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde mekanik ve biyokimyasal yöntemlere göre daha az kullanılır. Anastomoz hattındaki hücrel infiltrasyonu ve fibroblastik aktiviteyi gösterir (57,59).

Diğer Yöntemler Fibroblastları radyoaktif maddelerle işaretleme, mikroanjiyografi, floroseinle boyama ve yerel ısı ölçümleri kullanılan diğer yöntemlerdir (50).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D. Deney Hayvanları laboratuvarı ve Fizyoloji A.D. Laboratuvarında yürütüldü. Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 17.06.2009 tarihli ve 09/06 toplantı sayılı 09/35 numaralı onayını aldı.

Deney grupları ve cerrahi işlem:

Bu çalışmada ratlar; sham, SMA oklüzyonu uygulanıp kolon anastomu yapılan ve SMA oklüzyonu uygulanıp kolon anastomu yapılarak anastomoz etrafına periton sarılan ratlar olarak üç gruba ayrıldı. Her grup için 10'ar adet Wistar rat kullanıldı. Tüm ratlara intraperitoneal 90 mg/kg ketamin (Ketalar®, Parke-Davis, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 10 mg/kg ksilazin (Rompun®, Bayer, Leverkusen, Almanya) ile anestezi uygulandı. Ratların abdominal bölgeleri traş edilip betadinle boyandıktan sonra orta hat insizyonu ile karına girildi. Karaciğerin hemen altından mezenterik yağ dokusu diseke edilerek süperior mezenterik arter (SMA) dalları ile birlikte ortaya kondu.

I. grup (Sham grubu-Grup S): Genel anestezi altında 10 adet ratın SMA' i dalları ile birlikte izole edildikten sonra sol kolonları pelvik refleksiyonun 4-5 cm proksimalinden transekte edildi ve 6/0 propilen (Prolene®, Ethicon, UK) ile tek tabaka sütüre edilerek uç uca anastomoz yapıldı.

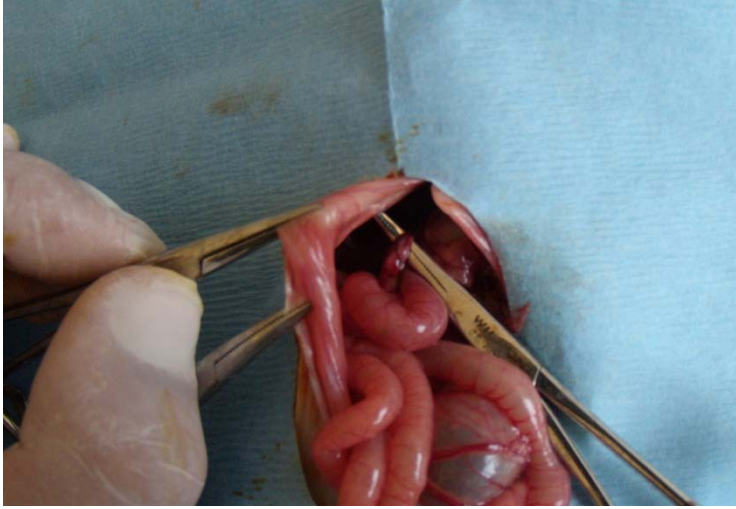
II. grup (Kontrol grubu-Grup K): Genel anestezi altında 10 adet ratın SMA' i dalları ile birlikte izole edilerek 20 dakika boyunca oklude edildi (Şekil 3.1). Daha sonra sol kolon pelvik refleksiyonun 4-5 cm üzerinden transekte edildi ve 6/0 propilen (Prolene®, Ethicon, UK) ile uç-uca tek tabaka sütüre edilerek anastomoz yapıldı.

III. grup (Çalışma grubu-Grup D): Genel anestezi altında 10 adet ratın SMA' i dalları ile birlikte izole edilerek 20 dakika boyunca oklude edildi. Daha sonra sol kolon pelvik refleksiyonun 4-5 cm üzerinden transekte edildi ve 6/0 propilen

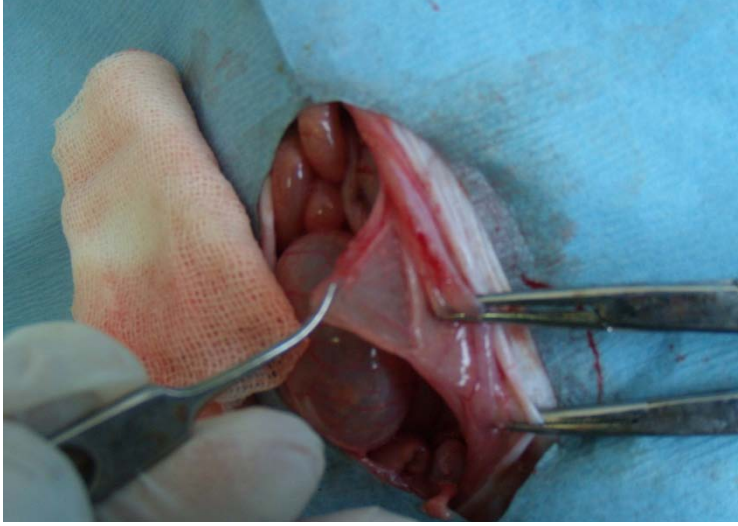
(Prolene®, Ethicon, UK) ile uç-uca anastomoz yapıldı. Daha sonra batın sol yan duvarından 2 cm lik periton serbestleştirilerek anastomoz etrafına sarıldı (Şekil 3.2, 3.3).

Abdominal faysa ve cilt 3/0 ipek ile kapatıldıktan sonra subkütan 10 cc ringer laktat enjekte edildi. Postoperatif 7. günde tüm ratlar eter inhalasyonu ile sakrifiye edildi (20,30-35,37). Anastomoz bölgesi ortada olacak şekilde kolon rezeke edildi (Şekil 3.4).

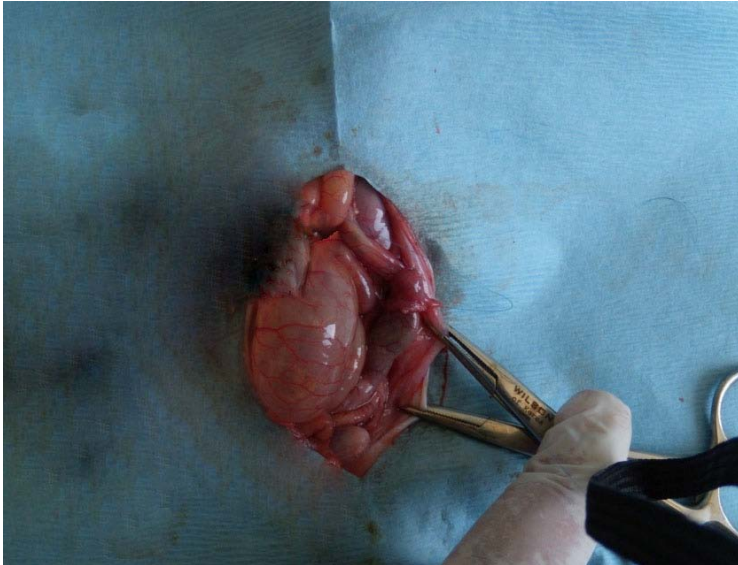
Şekil 3.1 SMA oklüzyonu



Şekil 3.2 Periton Flebinin Hazırlanması



Şekil 3.3. Anastomoz Hattını Etrafının Periton ile kaplanması



Şekil 3.4 Anastomoz Hattının Diseksiyonu



Anastomoz patlama basıncı:

Postoperatif yedinci günde tüm ratlar eter inhalasyonu ile sakrifiye edilerek abdominal duvarları açıldı; anastomoz yapılan bölge merkezde olacak şekilde yaklaşık 5–6 cm'lik kolon segmenti rezeke edildi.

Rezeke edilen kolon segmentinin distal ucu 2/0 ipek ile bağlanarak, proksimal ucuna 16-G kateter yerleştirildi. Kateter infüzyon pompasına bağlanarak; kateterden 2 ml/dk hızında izotonik NaCl solüsyonu infüze edildi. İntraluminal basınç anastomotik bölgeden kaçak olana kadar ölçüldü ve elde edilen basınç anastomoz ayrılma basıncı olarak kaydedildi (45,61,69).

Hidroksiprolin ölçümü:

Anastomoz bölgesinden alınan standart büyüklükteki doku örnekleri tartıldı ve yaş ağırlıkları ölçüldü. Daha sonra 60°C'da 3 gün bekletilerek kurutuldu. Tekrar

tartılarak kuru ağırlıklar tesbit edildi. Dokular 7N-hidroklorik asit (HCL) içerisinde 100°C’da 7-8 saat hidrolize edildikten sonra hidroksiprolin düzeyi belirlendi (45,59).

İstatistiksel değerlendirme:

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

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

BULGULAR

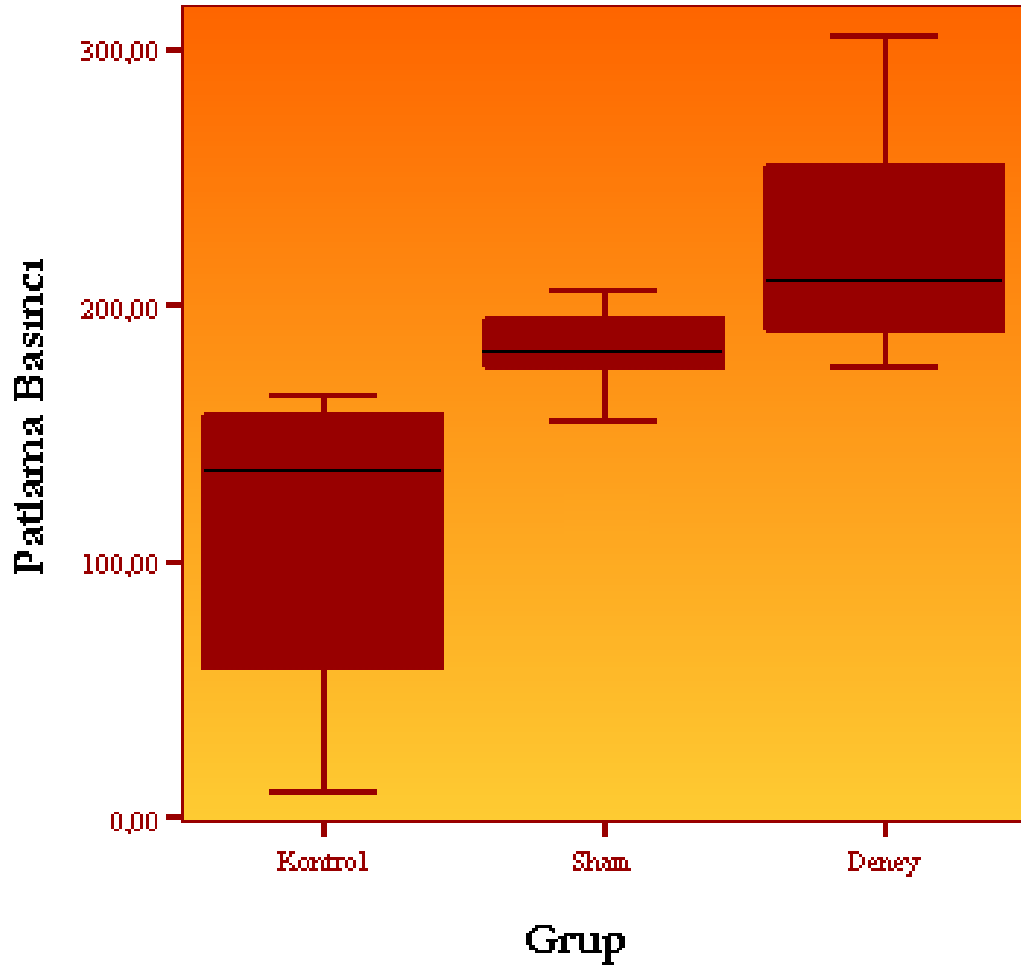
Tüm deneklerde patlama basıncı ölçümlerinde patlamanın anastomoz hattında olduğu görüldü. Gruplara göre patlama basınçları ve standart sapmaları tablo 4.1’de verilmiştir

Ortalama anastomoz patlama basınçları grup S’de 178.72 mmHg (\pm 25.07), grup K’de 112.02 mmHg (\pm 58.46) ve grup D’de 225.19 mmHg (\pm 46.74) olarak bulundu.

Tablo 4.1: Gruplara göre anastomoz patlama basınçları ve standart sapmaları.

Patlama Basıncı	Grup S	Grup K	Grup D
	121.24	23.76	187.17
	177.57	57.93	219.60
	154.51	10.82	190.0
	186.73	133.75	207.57
	175.76	138.69	176.05
	191.44	162.99	211.0
	201.65	143.26	303.0
	205.91	127.06	305.0
	177.36	157.42	198.0
	195.01	164.50	254.51
Ortalama ve SD	178.72 \pm 25.07	112.02 \pm 58.46	225.19 \pm 46.74

Grafik 4.1: Grupların anastomoz patlama değerleri.



Grupların patlama basıncıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

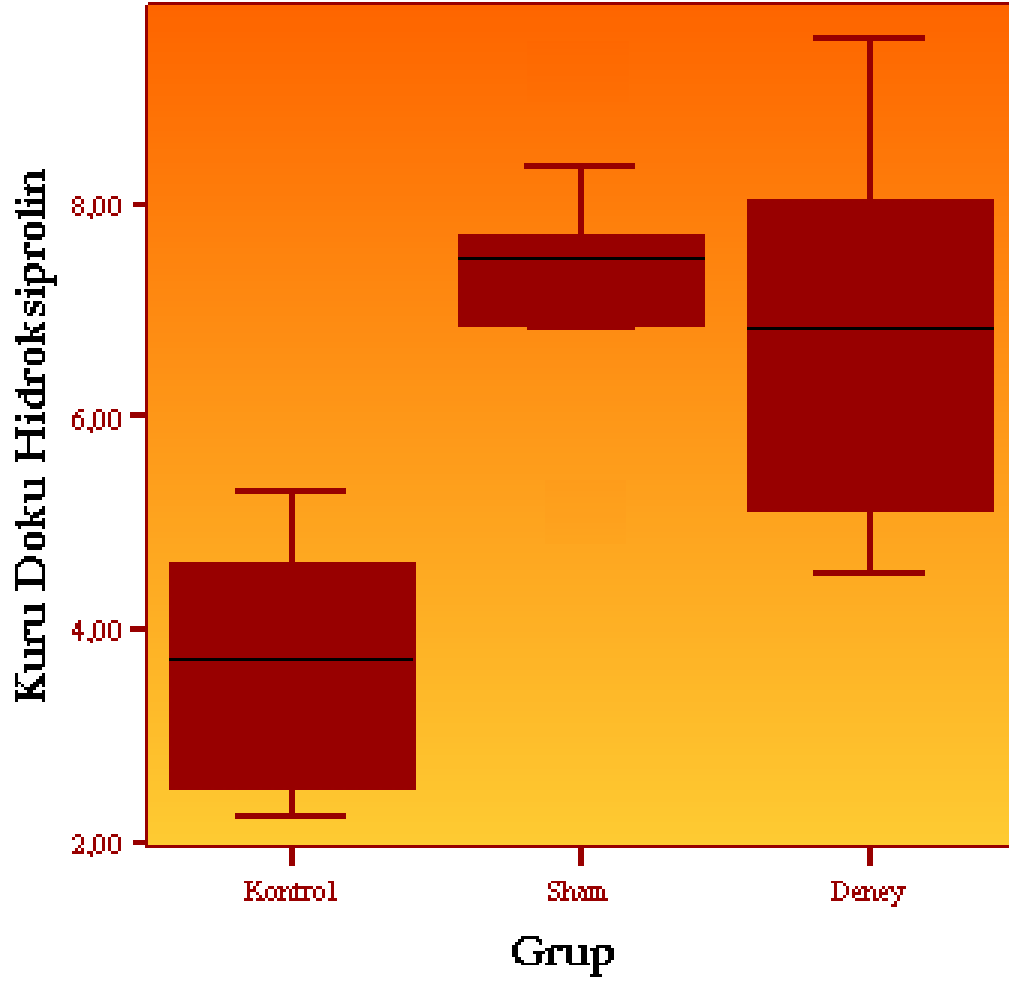
Ortalama hidroksiprolin düzeyleri grup S’de 7.39 ± 1.07 mg OH/gr doku, grup K’de 3.62 ± 1.08 mg OH/gr doku, grup D’de ise 6.72 ± 1.66 mg OH/gr doku olarak bulundu ve gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Grupların OH-prolin düzeyleri ortalamaları ve standart sapmaları tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: Gruplara göre OH-prolin düzeyleri ve standart sapmaları.

OH-prolin düzeyleri (mg OH/gr doku)	Grup S	Grup K	Grup D
	7.357	2.508	5.645
	7.638	4.625	8.258
	6.848	3.691	5.122
	6.951	3.201	8.017
	8.336	5.298	7.314
	7.578	2.230	4.526
	6.831	2.291	9.567
	7.696	4.883	6.306
	5.251	3.755	4.958
	9.364	3.721	7.514
Ortalama ve SD	7.39 ± 1.07	3.62 ± 1.08	6.72 ± 1.66

Gruplar ikişerli olarak kıyaslandığında da OH-prolin düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Grup S ve K için $p=0.01$, grup S ve D için $p=0.001$ ve grup D ve K için $p=0.001$ olarak tespit edildi.

Grafik 4.2: Grupların doku OH-prolin düzeyleri.



4. TARTIŞMA

Günümüzde sık uygulanan ameliyatlardan olan kolon ameliyatlarında anastomoz kaçakları önemli bir komplikasyon olup, yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetleride artırmaktadır Bu komplikasyon modern cerrahi yöntemlerle belirgin olarak azalmasına rağmen halen önemini sürdürmektedir (1,2,3,4).

Sütür hattının gerilimsiz olması, kanlanmanın yeterli olması, etkili mekanik barsak hazırlığına eklenen profilaktik antibiyotik tedavisi, barsak içeriğinin peritona bulaşmamasını sağlamak, uygun dikiş materyali ve tekniğinin kullanılması anastomoz için önemlidir. Bunun yanında yaş, obezite, nütrisyon durumu, kan transfüzyonu, immün yetmezlik, üremi, sarılık, iskemi reperfüzyon hasarı ve ilaç kullanımı (steroid, NSAİİ, bazı kemoteratötik ajanlar v.b.) gibi faktörler de anastomoz iyileşmesinde etkilidir (5,7,10).

Tüm anastomozlarda olduğu gibi, kolon anastomozu iyileşmesinde de doku kanlanmasının ve oksijenizasyonunun önemi büyüktür (5). Kolonun; kollajen içeriğinin düşük olması, yüksek kollajenaz aktivitesi, kollateral dolaşımın az olması ve ekstraperitoneal rektum kısmında serozanın olmaması gibi anatomik ve biyolojik özelliklerinden dolayı gastrointestinal sistemin diğer bölümleri ile karşılaştırıldığında, yapılan anastomozlarda kaçak oranı daha yüksektir (69).

Anastomozun kuvveti, submukoza tabakasındaki kollajene bağlıdır. Anastomoz yetmezliği olgun kollajenin aşırı yıkımına veya yeni sentezlenen kollajenin yeterli olmamasına bağlıdır (42).

Kolon anastomozlarındaki granülasyon dokusunu örten mukoza epitel hücrelerinin hiperplazi ve migrasyonu ile onarılır. Anastomozdaki epitelizasyon 3 günde tamamlanır. Mukozal eversiyon veya inversiyon oluşması mukozadaki epitelizasyonu geciktiren ve yara iyileşmesini bozan faktörlerdir (42).

Kolonda fibroblastlar ve düz kas hücreleri de kollajen sentezler. Submukozada bulunan kollajen 3 tipini düz kas hücreleri üretir. Mukoza ve muskuler

tabaka arasında bulunan submukoza tabakası kollajen açısından zengin olması nedeniyle barsak duvarı bütünlüğünde en önemli tabakadır (56,60).

Anastomoz hattında granülasyon dokusunun görülmesi yara iyileşmesindeki proliferatif safhanın başladığını gösterir. İntraperitoneal anastomozlarda omentumun anastomoz hattını ve granülasyon dokusunu sarması anastomoz güvenliğini artırmaktadır (42).

İntestinal iskemi-reperfüzyonu, tek veya multiple organ disfonksiyonuna sebep olarak ciddi mortalite ve morbidite riski oluşturmaktadır. İskemik barsakların reperfüzyonu, hasarın olduğu yerin uzağındaki organlarda fonksiyon bozukluklarına sebep olabilmektedir (86,101). İskemik dokuların reperfüzyonu, tedavi için gereklidir; fakat bu reperfüzyon aynı zamanda reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına ve nötrofillerin aktive olmasına da yol açtığından akut iskemik hasarın daha fazla artmasına da yol açmaktadır (51). Reperfüzyon; toksinlerin salınması, inflamatuvar mediatörler, reaktif oksijen radikalleri, sitokinler, araşidonik asit ürünleri, endotoksin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonu ile sistemik yanıtı da artırır (59,100). Bu mediatörlerin etkisi ve reperfüzyon hasarının yara iyileşmesindeki rolü ile ilgili az veri mevcuttur.

Ksantin oksidazın oluşturduğu serbest oksijen radikalleri kollojen matriks kasılmasını engelleyerek yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (59). Ek olarak TNF- α gibi sitokinler de kollojen sentezini azaltıp, yıkımını artırarak yara iyileşmesine olumsuz katkıda bulunmaktadır (58,101). Son olarak Kuzu ve arkadaşları reperfüzyonun ratlarda intestinal anastomozu geçiktirdiğini göstermişlerdir (68).

Serbest radikaller yüksek enerjili serbest elektrona sahip olduklarından lipid, protein ve DNA'da hasarlar oluştururlar. İskemi-reperfüzyon sürecinde reaktif oksijen türlerinin fazla miktarda oluştuğu ve bu nedenle intestinal doku hasarının reperfüzyonda geliştiği ileri sürülmektedir (87). İskemi sırasında oksidatif mekanizmaların devreye girmesi bu klinik problemin çözümünde antioksidan sistemin kilit rol oynayabileceğini düşünüldüğünden konuyla ilgili birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Vitamin E'nin intestinal iskemi-reperfüzyon sonrası nötrofil birikiminin sebep olduğu serbest radikal oluşumunu önlediği ve lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (102,105). Literatürde İ-R döneminde

kullanılabilecek tedavilerle ilgili çok sayıda deneysel çalışma vardır. E vitamini, C vitamini, mannitol, N-asetil sistein, allopurinol, sodyum nitropurissid çalışmalarda kullanılmış ve olumlu etkileri gösterilmiştir (64).

Bizim çalışmamızda da İ-R hasarı nedeniyle yara iyileşmesini gösterdiğimiz grubun anatomoz hattını pariyetal periton ile sarmanın anatomoz hattındaki dokudaki hidroksiprolin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığını gösterdik (grup D p=0.001).

Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesini değerlendirmek için farklı yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında, anatomoz gücünün patlama basıncı ve kopma direnci ile değerlendirildiği mekanik yöntem ve anatomoz hattındaki kollajen yapım hızı ve miktarının bir göstergesi olan hidroksiprolin düzeyinin ölçüldüğü biyokimyasal yöntem en sık kullanılan yöntemlerdir. Histolojik olarak anatomoz hattındaki hücre infiltrasyonu ve fibroblast aktivitelerinin değerlendirilmesi, radyoaktif izotoplarla fibroblastların işaretlenmesi, mikroanjiyografi, fluroseinle boyama ve termojenik metotlarla lokal ısı ölçümlerinin yapılarak yara iyileşmesinin değerlendirildiği daha az kullanılan diğer yöntemlerde bulunmaktadır (61).

Bizde çalışmamızda anatomoz etrafını periton ile kaplamanın yara iyileşmesi üzerine etkilerini göstermek için anatomoz patlama basınç ölçümünü ve anatomoz hattındaki kollojen deposunun bir göstergesi olarak kullanılan hidroksiprolin düzeyi ölçümünü kullandık.

Pablo Parra-Membrives ve arkadaşlarının iskemik kolorektal anatomozlarına pentoksifilin etkilerini araştırdıkları çalışmada pentoksifilin verilen deneklerde anatomoz hattında nötrofil varlığı önemli oranda yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda perianastomotik fibrozisin azalmasına açıklama olarak iskemi ve neovaskülarizasyonun azalması gösterilmiştir (106).

Hardy ve arkadaşları 1985 yılında yaptıkları deneysel çalışmada, biyofragmente halkalar (BAR) kullanarak dikişsiz kolon anatomozu yapmışlar ve 7 günde absorbe olan BAR kullanımının anatomoz kaçak oranlarını önemli oranda azalttığını göstermişlerdir (33-36).

Anatomoz bölgesini intestinal salgılardan ve feçes kontaminasyonundan koruyan lateksten yapılmış intralüminal olarak yerleştirilen ve postoperatif 5-6 günde

anüsten kendiliğinden çıkan coloshied kullanımının anastomotik kaçağı önlemede etkili olduğu görülmüştür. Anastomoz hattına fibrin yapıştırıcılar uygulamasının güçlü bir anastomoz sağladığı da gösterilmiştir (102,107,108).

Dr. Aysan ve arkadaşlarının tavşanlarla yaptığı deneysel çalışmada da kolon anastomozu etrafını polipropilen mesh ile kaplamanın, kolon içi basınca karşı mekanik destek sağlayarak, artmış peritoneal yapışıklığa neden olmadan ve hidroksprolin düzeyinde değişiklik yapmaksızın anastomoz patlama basıncını artırdığı gösterilmiştir (27).

Bizim çalışmamızda da anastomoz etrafına sarılan peritonun intralüminal basınç artışına karşı mekanik bir direnç sağladığı, artmış anastomoz patlama basınçları göz önünde tutularak söylenebilir. Ek olarak bizim çalışmamızda anastomozu periton ile kaplanan deneklerin anastomoz hatlarındaki doku hidroksprolin düzeylerinin de periton ile kaplanmayan deneklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı da izlenmiştir. Bu bulgu da İ-R hasarında peritonun yara iyileşmesi için gerekli olan faktörlerin o bölgeye taşınmasında yardımcı olduğu fikrini destekler bir bulgudur.

Reperfüzyon hasarını önlemede, farmakolojik olarak pirolidin ditiyokarbomat, pentoksifillin ve suda çözüne bilen bir antioksidan olan Tempol ® (4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy) gibi farklı sonuçların elde edildiği pekçok ajan denenmiş ancak günümüzde klinik uygulamalarda kullanılabilecek bir ajan henüz bulunmamıştır (109-111).

Biz de, uzak İ-R hasarında anastomoz hattını pariyetal periton ile kaplamanın etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda SMA oklüzyonu yapılarak oluşturulan İ-R hasarında sol kolondaki anastomoz iyileşmesinin bozulduğunu gördük. SMA oklüzyonu ve anastomoz yapılan ratlarda, SMA'ya dokunulmaksızın anastomoz yapılan ratlardaki anastomozlara kıyasla anastomoz patlama basıncının ve anastomoz hattındaki OH-prolin düzeyinin anlamlı düzeyde azaldığını bulduk.

Grup S ve D, Grup S ve K, Grup D ve K patlama basınçları ve hidroksprolin düzeylerini kıyaslamasında, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük.

SMA oklüzyonu nedeniyle meydana gelen İ-R hasarında bozulmuş olan sol kolon anastomoz iyileşmesi, anastomoz hattını kanlanması bozulmamış olan batın sol duvarı peritonu ile çepeçevre kaplamanın, anastomoz hattındaki azalmış olan

patlama basıncı ve OH-prolin düzeyinde artış sağladığını ve bu artışında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik.

Çalışmamızda İ-R hasarının diğer belirteçleri olan MDA düzeyi, MPO düzeyi ve endojen bir antioksidan olan glutatyon düzeyi ölçümleri, çalışmaya dahil edilen denek sayısının az olması ve çalışma süresinin kısıtlı olması nedeniyle mümkün olmamıştır, bu önemli eksiklik çalışma sonunda elde edilen verilerin sınırlı olmasına neden olmuştur.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, süperior mezenterik arter oklüzyonu nedeniyle bozulan kolon anastomoz iyileşmesinde anastomoz etrafını pariyetal periton ile kaplamanın anastomoz patlama basıncını artırdığı ve OH-prolin düzeyinde de artış sağladığı gösterilmiştir. SMA oklüzyonu yapılan ve kolon anastomozu yapılan ratlarda, anastomoz etrafı periton ile kaplanan grupta patlama basıncı ve OH-prolin düzeyi sadece anastomoz yapılan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). Bu bulgu anastomoz hattını periton ile kaplamanın anastomoz hattına sadece mekanik destek sağlamayıp, yara iyileşmesinde rol oynayan faktörlerin o bölgeye taşınmasını yardımcı olduğu fikrini destekler bir bulgudur.

Anastomoz hattındaki dokunun hücresel analizlerinin yapılması ve kollajen alt tipleri oranlarının belirlenmesi, periton ile kaplamanın etkinliğinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Bu amaçla yeni çalışmaların dizayn edilmesi ve klinik çalışmaların yapılması gelecekte daha detaylı verilerin oluşmasını sağlayacaktır.

7-KAYNAKLAR

1. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier B, Morrel P. Incidence, consequences and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monometric study. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:265-270.
2. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006 Mar; 202(3):439-44.
3. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2006;9:71-79.
4. Debas HT, Thomson FB. A critical review of colectomy with anastomoses *Surg Gynecol Obstet*.1972 Nov;135(5):747-752.
5. Jex RK, van Heerden JA, Wolff BG, Ready RL, Ilstrup DM. Gastrointestinal anastomoses. Factors affecting early complications. *Ann Surg* 1987 Aug;206(2):138-41.
6. Lipska MA, Bissett 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.
7. Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL. anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg* 2003 Oct;90(10):1261-6.
8. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjødahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004 Nov;6(6):462-9.
9. Kahya AS. Kolon obstrüksiyonu nedeniyle uygulanan rezeksiyon sonrası, düşük molekül ağırlıklı heparin, papaverin ve pentoksifilin anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi 2001,İstanbul.
10. Kuzu MA, Ensari CÖ, Kolon rektum ve anüs cerrahisi sonrası gelişen komplikasyonlar. *Temel Cerrahi; Sayek İ, Ankara, Güneş Kitabevi, 3. Baskı, 2004;1281-1284.*

11. Granger DN, Kortuis RJ. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Annu Rev Physiol* 1995;57: 11-332.
12. Boley SJ, Brondt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischemia. The evolution of a diagnosis and management. *Surg. Clin North Am* 1997;77:275-288.
13. Mustafa NA, Yandi M. Role of Diltiazem in ischemia-reperfusion injury of the intestine. *Eur Surg Res* 1994;26:335-341.
14. Mitchell RN, Cotran RS. Cellular pathology: Cell injury and cell death. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th edition Philadelphia: WB Saunders Company 1999:5-28.
15. Grace PA. Ischaemia- reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81:634-647.
16. Lin E, Calvano SE, Lawry SF. Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicki FC, Andersen DK, Billian TR, Dunn DL, Hunter JG, Pallock RE, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*, 8th edition, New York: Mc Graw Hill medical publishing division. 2005:1-32.
17. Kuzu MA, Tarık A, Kale T, Aşlar AK, Köksoy C, Terzi C. Effects of ischemia-reperfusion as a systemic phenomenon on anastomotic healing in the left colon. *World J Surg* 2000 Aug;24(8):990-994.
18. Tekin K, Sacar M, Ozden A. Pyrrolidine dithiocarbamate prevents deleterious effects of remote ischemia/reperfusion injury on healing of colonic anastomoses in rats. *World J Surg* 2007 Jun;14(3):268-277.
19. Lisanne AEP, Robert PB, Goor H, Hendriks T. Transient profound mesenteric ischemia strongly affects the strength of intestinal anastomoses in the rat. *Dis Colon Rectum* 2007 Jan;4(6):822-829.
20. Benjamin E, Oropello IM, Iberti TJ. Acute mesenteric ischemia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Disease-a-Month* 1993;39:129-212.
21. Haglund U, Bulkley GB, Granger ON. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. *Acta Chir Scand* 1987;153:321-324.
22. Langer JC, Sohal SS, Bienerhassett P. Mucosal permeability after subclinical intestinal ischemia reperfusion injury: An exploration of possible mechanisms. *J Pediatric Surg* 1995;30:568-572.

23. Park PC, Haglund U, Bulkley GB, Falt K. The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery* 1990;107:574-580.
24. Robinson JW, Mirkovitch V, Winistorfer B. Response of the intestinal mucosa to ischemia. *Gut* 1981;22:512-527.
25. Schoenberg N, Berger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993;9:1376-1378.
26. Guler M, Kologlu M, Kama NA, Renda N, Gozanan U, Yuksek YN, Daglar G. Effect of topically applied charged particles on healing of colonic anastomoses. *Arch Surg* 2002 Jul;137(7):813-739.
27. Aysan E, Dincel O, Bektaş H, Alkan M. Polypropylene mesh covered colonic anastomosis, result of a new anastomosis technique. *Int J Surgery* 2008;6:224-229.
28. Katsikas D, Sechas M, Antypas G. Beneficial effects of omental wrapping of unsafe intestinal anastomoses. An experimental study. *Int Surg* 1977;62: 435-437.
29. Greenberg BM, Low D, Rosato EF. The use of omental grafts in operations performed upon the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:487-488.
30. John H, Buchmann P. Improved perineal wound healing with the omental pedicle graft after rectal excision. *Int J Colorectal Dis* 1991;6:193-196.
31. Fergusson CM. Use of omental pedicle grafts in abdominoperineal resection. *Am Surg* 1990;56:310-312.
32. Dilek ON, Bakir B, Dilek FH, Demirel H, Yigit MF. Protection of intestinal anastomoses in septic environment with peritoneal graft and polyglycolic acid mesh; an experimental study *Acta Chir Belg* 1996;96:261-265.
33. Gabriel AG, Nancy M, Prasad J, Paul B. Revisiting the biofragmentable anastomotic ring: Is it safe in colonic surgery? *Ann Surg* 2003 April ;46(2):98-98.
34. Valle M, Biancari F, Caviglia A, D'Andrea V, Baselice PF. The biofragmentable anastomotic ring in elective colon resections. *Int Surg* 1998 Jan-Mar;83(1):58-59.

35. Wany SM, Lai IR, Liang JT, Chang KJ. Colorectal surgery using a biofragmentable anastomotic ring. *Taiwanyi Zhi J* 1996 Oct;95(10):798-801.
36. Konishi F, Saito Y, Ugajim H, Okada M. Sutureless anastomosis using a biofragmentable anastomotic ring. *Surg Today* 1995;25(9):783-932.
37. Cotlar AM. Historical landmarks in operations on the colon-surgens courageous. *Current Surgery* 2002;59;17.
38. Mark EB, Townsend CM, Thompson JC, Schwartz S, Sires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. *Principles of Surgery*, New York, USA, The McGraw-Hill Companies 1999;385-389.
39. Kodner IJ, Birnbaum EH, Fry RD, Fleshman JW, Read TE. Colon, Rectum and Anus. Schwartz S, Sires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, *Principles of Surgery*, New York, USA, The McGraw-Hill Companies 1999;400-438.
40. Romolo JL. Embryology and anatomy of the colon, Shackelford's *Surgery of the Alimentary Tract*, Ed: George D. Zuidema Philadelphia, USA, W.B. Saunders Company 1996:3-16.
41. Menteş B, İrkörücü O. Kolon Fizyolojisi, Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. İstanbul 2004; 31-37.
42. Engin A. Yara iyileşmesi. *Temel Cerrahi*; Sayek İ. Ankara 3. Baskı, Güneş kitabevi 2004;320-328.
43. Hatz RA. *Wound healing and wound management*. Berlin Heidelberg: Springer-verlag. 1994;123-137.
44. Kingnorth A, Slavin J. Peptide growth factors and wound healing. *Br J Surg* 1991;78:1286-1290.
45. Mast BA: *The skin*; Cohen IK, Oiegelmann RF, Lindblad WJ: *Wound Healing Biochemical & Clinical Aspects*. 1st Ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 1992;344-355.
46. Stevenson TR, Mathes SJ. Wound healing. *Physiologic Basis on Modern Surgical Care*. Miller TA, Rowlands BJ St Lois, CV Mosby 1988;1010-1013.
47. Doherty GM, Meko JB, Olsan JA, , Yara iyileşmesi ve bakımı. *Cerrahi El Kitabı*, Peplinski GR, Warrall NK, Washington, 2. baskı 2002;143-148.

48. Hennessey PJ, Ford EG, Black T, Andrassy RJ. Wound collagenase activity correlates directly with collagen glycosylation in diabetic rats. *J Pediatric Surg* 1990;25:75-78.
49. Kohen IK, Robert F, Dorne R, Isaac L, Graham MF. Yara bakımı ve yara iyileşmesi. *Schwartz Cerrahinin İlkeleri 7 . baskı Mc Graw Hill Health professions division Antip AŞ. 1999: 269-296.*
50. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997;77:549-573.
51. Khoury GA, Waxman SP. Large bowel anastomoses. The healing process and sutured anastomoses. A review. *Br J Surg* 1983;61-63.
52. Karahasanoğlu T, Altınlı E, Hamzaoğlu İ: Effect of growth hormone treatment on the healing of left colonic anastomoses in protein malnourished rats. *Br J Surg* 1998;85:931-933.
53. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg.* 1999 Jul;86(7):927-931.
54. Falcone RE, Nappi JF. Chemotherapy and wound healing. *Surg Clin North Am* 1984;64(4):779-794.
55. Peker Y, Kaya M, Küçükali İ: Kolon rezeksiyonu sonrası anastomoz kaçığı sorunu. *Kolon ve Rektum Hast.* 1991;1:149-153.
56. Foster ME, Laycock JRO, Silver IA. Hypovolemia and healing in colonic anastomoses. *Br J Surg* 1985;72:831.
57. Jilborn H, Ahonen J, Zedeerfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses I. Bursting strength of the colon after left colon resection and anastomoses. *Am J Surg* 1987;136:587-594.
58. Takashi U, Russel D, Fink MP. Dose-dependent effects of ethyl pyruvate in mice subjected to mesenteric ischemia and reperfusion. *Int Care Med* 2003;29:2050-2058.
59. Hendriks T, Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomoses: parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990;33:891-901.
60. Ulucak K. Kolon anastomoz yetmezliklerinin sebeplerinin önlenmesi. *Dirim* 1992;67(1-2):34-42.

61. Furst MB, Stromberg BV, Blatchford GJ, Christensen MA, Thorson AG. Colonic anastomoses: Bursting strenght after corticosteroid treatment. *Dis Colon Rectum* 1994;37:12-15.
62. Yarımkaya A. İskemik kolon modelinde anastomoz iyileşmesine büyüme hormonu ve anabolic steroidlerin etkileri. Uzmanlık Tezi 2000,Ankara.
63. Augustin AJ, Goldstein RK, Milz J, Lus J. Influence of anti-inflammatory drugs and free radical scavengers on intestinal ischemia induced oxidative tissue damage. *Oxygen Transport To Tissue*. Goldstick TK. ed. New York Plenum Press.1992:239-251.
64. Zeng L, Os Y. Ethyl pyruvate inhibition of high mobility group box 1 protein in acute lung injury induced by sepsis. *Am Society Anesthe* 2005;103-108.
65. Tümer AR, Kama NA, Tümer L. Effects of 5- fluorouracil and zinc on healing of colonic anastomoses in rabbits. *Eur J Surg* 1999;165:369-377
66. Kuşlu SN. Diabetik sıçanlarda kolon anastomozuna epidermal growth faktörün etkisi. Uzmanlık tezi 1997,Istanbul.
67. Hemdon ON, Hayward PG, Rutan RL, Barrow RE. Growth hormones and factors in surgical patients. Cameron JL (ed): *Advance in Surgery*. St Louis, Mosby Year Book, 1992, Vol 25;65-93.
68. Kuzu MA, Tarık A, Kale T, Aşlar AK, Köksoy C, Terzi C. Effects of ischemia-reperfusion as a systemic phenomenon on anastomotic healing in the left colon. *World J Surg*. 2000 Aug;24(8):990-994.
69. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992;72:65-83.
70. Haglund U. Gut ischemia. *Gut* 1994;1:73-76.
71. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986;250:749-753.
72. Giratti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998;39:1529-1542.
73. Parks DA, Bukley GB, Granger DN. Role of oxygen derived free radicals in digestive tract disease. *Surgery* 1983;94:415-421.
74. Mitsudo S, Brandt LI. Pathology of intestinal ischemia. *Surg Clin North Am* 1992;72:43-63.

75. Clark ET, Gewertz BL. Intermittent ischemia potentiates intestinal reperfusion injury. *J Vasc Surg* 1991 May;13(5):601-606.
76. Nilsson A, Shoenberg MH. Free radicals and pathogenesis during intestinal reperfusion of the cat small intestine. *Gastroenterology* 1994;106:629-636.
77. Özçelik N, Dursun V, Pekmezci S. Mezenter iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde allopurinol, süperoksit dismutaz ve dimetil sülfoksitin etkisi. *Kolon Rektum Dergisi* 1993;3:10-12.
78. Lucchesi BR. Complement, neutrophils and free radicals: Mediators of reperfusion injury. *Drug Research* 1994;44(1):420-431.
79. Simpson R, Alon R, Kozbik L, Valeri R, Shepro D. Neutrophil and non neutrophil mediated injury in ischemia-reperfusion. *Ann Surg* 1993;218(4):444-454.
80. Seyama A. The role of oxygen derived free radicals and the effect of free radical scavengers on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *Surg Today* 1993;23:1060-1067.
81. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Temel Patoloji Hücre Zedelenmesi ve Adaptasyon* 2. baskı 1995: 7-8.
82. Cheesernan KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin* 1993;49:479-493.
83. Kavas G. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Temel Tıp Bilimleri Dergisi* 1989;9: 1-8.
84. Weiss SJ, Lobuglio AF. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Lab Invest* 1982;47:5-18.
85. Korthus RJ, Granger DN. Reactive oxygen metabolites, neutrophils, and the pathogenesis of ischemic-tissue reperfusion. *CI in Cardiol* 1993;16:19-26.
86. Burton KP, McCord J, Geetha G. Myocardial alterations due to free-radical generation. *Am J Physiol* 1984;246:776-783.
87. McCord JM, Roy RS. The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia. *Can J Physiol Pharmacol* 1982 Nov;60(11):1346-1352.
88. Ferrari R, Ceconi C, Curello S. Oxygen free radicals and myocardial damage: Protective role of thiol-containing agents. *Am J Med* 1991;91:95-105.

89. Akgür FM, Olguner M, Yenici O, Gökdoğan M, Aktuş T, Yılmaz M, Ataş G. The effect of allopurinol pretreatment on intestinal hypoperfusion encountered after correction of intestinal volvulus. *J Pediatr Surg* 1996;31:1205-1207.
90. Boros M, Takaichi S, Hatanaka K. Ischemia time dependency of reperfusion injury following complete arterial occlusion of the rat small intestine. *Transplantation Proceedings* 1995;27:2789-2790.
91. Schoenberg MH, Beger HG, Facs MD. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Critical Care Med* 1993;21(9):1376-1386.
92. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991;161:488-503.
93. Ross D. Involvement of oxygen radicals in microbividal mechanisms of leukocytes and macrophages. *Intensive Care Medicine* 1991;69:975-980.
94. Seekamp A, Ward PA. Ischemia-reperfusion injury. *Inflammatory Disease Therapy* 1993;41:137-164.
95. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. *Immunology*. 1991;56:146.
96. Arend WP. Inhibiting the effects of cytokines in human disease. *Advanced in Internal Medicine*. 1995;40:365-394.
97. Hebra A, Hong J, McGowan KL. Bacterial translocation in mesenteric ischemia-reperfusion injury: Is dysfunctional motility the link? *J Pediatric Surg* 1994;29:280-287.
98. Benjamin E, Oropello IM, Iberti TJ. Acute mesenteric ischemia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Disease-a-Month* 1993;39:129-212.
99. Haglund U, Bulkley GB, Granger ON. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. *Acta Chir Scand* 1987;153: 321-324.
100. Jilborn H, Ahonen J, Zedeerfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses III. Collagen metabolism in the colon after left colon resection. *Am J Surg* 1980;139:398-404.

101. Salahudeen AK, Clark EC, Nath KA. Hydrogen peroxide-induced renal injury: A protective role for pyruvate in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1991;88:1886-1893.
102. Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H, Kalfadis S, Kelpis T, Sakkas L, Betsis D. Healing of colon anastomoses covered with fibrin glue after immediate postoperative intraperitoneal administration of 5-fluorouracil. *Dis Colon Rectum* 2004 Apr;47(4):510-515.
103. Han Y, Englert J, Yang R, Fink MP. Ethyl pyruvate inhibits NF- κ B dependent signaling by directly targeting p65. *J Pharma Exper Therapeutics* 2004;1097-1105.
104. Jamall LS, Finelli VN, Que Hee SS. A simple method determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues. *Analytical Biochemistry* 1981;112:7075.
105. Mast BA, Cohen IK, Diegelman RF, Linbland WJ. *Wound healing*, 1. Ed, Philadelphia, WB Company, 1992:344-355.
106. Pablo PM, Virgilio RL, Carlos ES, Jose AL, Virginia MG. Effect of pentoxifylline on the healing of ischemic colorectal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 2006;50:369-375.
107. Ravo B. Coloshield-1. *Dis Colon Rectum* Jul 1988;31(7):579-582.
108. Egozi L, Sorrento JJ, Golub R. Coloshield-2. *Dis Colon Rectum* Feb 1993;36(2):191-193.
109. Mitchell P, Fink MD. Ethyl pyruvate; A novel anti-inflammatory agent. *Crit. Care. Med* 2003;vol 31:1-12.
110. Varma SD, Devamanoharan PS, Ali AH. Prevention of intracellular oxidative stress to lens by pyruvate and its ester. *Free Rad Res* 1998;28:131-135.
111. Yang R, Gallo DJ, Baust JJ. Ethyl pyruvate modulates inflammatory gene expression in mice subjected to hemorrhagic shock. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;21(8):212-222.