

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOLİT OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ÇEKUM
PERFORASYONU ONARIMINDA FİBRİN YAPIŞTIRICININ
ETKİSİ

Dr.Boran YALÇIN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOLİT OLUŞTURULMUŞ SIÇAMLARDA ÇEKUM
PERFORASYONU ONARIMINDA FİBRİN YAPIŞTIRICININ
ETKİSİ

Dr. Boran YALÇIN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. H. Tarık ÇAĞA

ESKİŞEHİR
2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Boran YALÇIN'a ait "Kolit oluşturulmuş sıçanlarda çekum perforasyonunda fibrin yapıştırıcının etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .././2011

Jüri Başkanı Prof .Dr.H.Tarık ÇAĞA
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Üye Prof .Dr. Bekir YAŞAR
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Üye Prof .Dr. Ercüment PAŞAOĞLU
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....
Tarih ve..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. H.Tarık ÇAĞA'ya ve diğer değerli hocalarıma, tezimin hazırlanmasında katkıları olan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Onur UYSAL'a, istatistiklerin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalından Arş. Gör. İpek AÇIKSÖZ'e yardımları için teşekkür ederim.

ÖZET

Yalçın,B. Kolit oluşturulmuş sıçanlarda çekum perforasyonunda fibrin yapıştırıcının etkisi Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Kolit oluşturulan sıçanlarda çekum perforasyonunun onarımında, bazı dokularda onarımları ve anastomozları güçlendirdiği bilinen fibrin yapıştırıcıların etkisinin incelenmesi amaçlandı. Cinsiyet farkı gözetilmeden ağırlıkları 200-250 gr. olan Sprague-Dawley cinsi 36 adet rat kullanıldı. Deney hayvanları 1. kontrol-sham, 2. sutür, 3. yapıştırıcı, 4. yapıştırıcı-sutür grubu olarak 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba sadece median laparotomi yapıldı. Birinci grup hariç diğer ratlara laparotomiye takiben çıkan kolona parsiyel kolotomi yapıldı. 3. grup hariç tüm kolotomiler daha sonra tek tek 5/0 prolene sütürlerle ve tek kat olarak kapatıldı. 3. gruba kolotomiyi takiben stür konmayıp yara dudakları fibrin yapıştırıcı ile yapıştırıldı. Tüm ratlara postoperatif 4. günde relaparotomi yapılarak, kolonik patlama basıncı ölçümü yapıldı ve histopatolojik inceleme amacı ile örnekler alındı. Patlama basınçları değerlendirildiğinde sutür ve fibrin yapıştırıcının beraber kullanımının sadece stür kullanımına göre daha üstün olduğu saptandı. Sadece sutür ile sadece fibrin yapıştırıcı kullanımının patlama basıncı değerlendirildiğinde farklılık saptanmadı. Sadece fibrin yapıştırıcı kullanımı ile fibrin yapıştırıcı ve sutürün beraber kullanımının patlama basınçları arasında farklılık saptanmadı. Mukozal inflamasyonun histopatolojik değerlendirilmesinde sutür ve fibrin yapıştırıcının beraber kullanımının inflamasyonu azalttığı saptandı. Kriptik apsenin histopatolojik değerlendirilmesinde sutür ve fibrin yapıştırıcının beraber kullanımının kriptik apse oluşumunu azalttığı saptandı. Epitel nekrozunun histopatolojik değerlendirilmesinde sutür ve fibrin yapıştırıcının beraber kullanımında epitelyum nekrozunun daha fazla olduğu saptandı. Hemoraji ve kollajen üretimi açısından histopatolojik değerlendirilmesinde istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı. Sonuç olarak, fibrin yapıştırıcı kısa dönemde anastomozu sağlamlaştırıcı ve inflamasyonu baskılayıcı etki gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Kolit, çekum perforasyonu, fibrin yapıştırıcı

ABSTRACT

Yalçın,B. Effects of Fibrin Adhesive on Perforation of Cecum on Rats Induced with Colitis. Eskişehir Osmangazi University, School of Medicine, Department of General Surgery, thesis for specialization in medicine, Eskişehir 2011. This study aimed to investigate the effects of fibrin adhesives, known to improve healing and anastomosis in some tissues, in healing cecum perforation in colitis induces rats. 36 Sprague-Dawley rats of either sex, weighing between 200 and 250 gr., are used. The animals are randomly assigned to the four groups:1.control-sham, 2.suture, 3.adhesive, 4.adhesive-suture group. In group 1, only laparotomy is performed and the colon is explored. In other groups, further partial colotomy is applied. All colotomies except for group 3 are then closed by using 5/0 prolene sutures. In group 3, sutures are not applied after colotomy, and the wound edges are glued using fibrin adhesives. Relaparotomy is performed on postoperative day 4, colonic explosion pressure is measured and samples are taken for histopathological examination. Comparing the explosion pressures, it was seen that the use of suture and fibrin together was superior to use of only sutures. No difference between using only suture or only fibrin in terms of explosion pressure was determined. There was also no difference in terms of explosion pressures between using only fibrin and using both suture and fibrin. The histopathological examination of the mucosal inflammation showed that using suture and fibrin glue together decreased the inflammation. No difference was observed between the other groups. The histopathological examination of the cryptic abscess showed that using suture and fibrin together reduced cryptic abscess formation. Histopathological examination of the epithelium necrosis showed that with the use of suture and fibrin glue together, there was more epithelium necrosis. The comparison of histopathological evaluation of the hemorrhage and collagen production showed no difference between the groups. In conclusion, fibrin glue showed a strengthening effect on anastomosis in the short run.

Key Words: Colitis, Caeceum perforation, fibrin adhesive

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1.Doku Adezivleri ve Fibrin Yapıştırıcılar	3
2.2.Fibrin Yapıştırıcılar ve Trombin	3
2.3.Fibrin Yapıştırıcıların Kullanım Alanları	4
2.4.Yara İyileşmesi	5
2.5.Yara İyileşmesi Tipleri	6
2.6.İntestinal Yara İyileşmesi	7
2.7.İntestinal Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	9
2.8.Kolon Anastomozunda Kullanılan Sutür Materyalleri ve Sutür Teknikleri	10
3.GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1.Anestezi ve Teknik	12
3.2.Kolonik Patlama Basıncı Ölçümü	15
3.3.Histolojik Gereç ve Yöntem	16
3.4.İstatistik Analiz	16
4.BULGULAR	17
4.1.Patlama Basıncı Bulguları	17
4.2.Histolojik Bulgular	18
5.TARTIŞMA	25
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	29
KAYNAKLAR	31

SİMGELER ve KISALTMALAR

H&E	Hematoksilin ve eozin
IL-1	İnterlokin 1
MNL	Mono Nükleer Lökosit
PMNL	Polimorfo Nükleer Lökosit
TGF- β	Doku Büyüme Faktörü Beta

ŞEKİLLER

	Sayfa
3.1. Kolonik perforasyon alanının stür ile onarımı	14
3.2. Kolonik perforasyon alanının fibrin yapıştırıcı ile onarımı	15
3.3. Kolonik perforasyon alanına fibrin yapıştırıcı uygulanması	15
3.4. Kolonik perforasyon alanının stür ve fibrin yapıştırıcı ile onarımı	16
4.1. Sutür grubunda ki mukozal inflamasyon, mukoza nekrozu	21
4.2. Sutür grubunda ki epitelde hemoraji ve konjesyon	21
4.3. Yapıştırıcı grubunda mukozal ödem ve kollajen üretimi	22
4.4. Sutür yapıştırıcı grubunda epitel nekrozu, mukozal ödem ve kollajen üretimi	23
4.5. Sutür yapıştırıcı grubunda epitelyum nekrozu, mukozal inflamasyon ve kollajen üretimi	23

TABLolar

	Sayfa
4.1. Grupların alt, üst ve ortalama patlama basıncı değerleri, standart sapmaları	18
4.2. Gruplar arasındaki patlama basıncı farklılıklarının istatistiki olarak karşılaştırılması	18
4.3. Kontrol Sham grubundaki deneklerin histopatolojik değerleri	19
4.4. Sütür grubundaki deneklerin histopatolojik değerleri	20
4.5. Yapıştırıcı grubundaki deneklerin histopatolojik değerleri	20
4.6. Sütür ve yapıştırıcı grubundaki deneklerin histopatolojik değerleri	24
4.7. Tüm gruplardaki deneklerin histopatolojik ortalama değerleri	24

1.GİRİŞ

Kolon anastomozları genel cerrahi operasyonlarında en sık uygulanan işlemlerdendir ve oluşabilecek kaçaklar ciddi komplikasyonlardan biri olup mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerindedir. Daha önce yapılmış çalışmalarda sağ kolon anastomozlarından sonra kaçak görülme insidansı %4-8, kolorektal anastomozlarda ise %23 kadar yükselebilmektedir (1,2). Kolorektal anastomoz kaçakları sonrasında mortalite riski ise %20'ye kadar yükselebilmektedir (3). Teknik modifikasyonlar kolorektal anastomozlardan kaçak oranını düşürerek bu komplikasyona bağlı olarak görülen mortalite ve morbiditeyi azaltabilir. Bu amaçla anastomozun yapay veya biyolojik bir greft ile desteklenmesi faydalı olabilir (4).

Kolon anastomoz kaçaklarında sistemik ve lokal olarak gruplanabilecek çeşitli faktörler rol alabilir. Yara iyileşmesini geciktiren ileri yaş, malnutrisyon, anemi, malignite varlığı, hipovolemi ve hipoproteinemi sistemik faktörlerdir. Primer anastomoz, intraabdominal bir infeksiyon, peritonit yada bir inflamasyon olması durumunda açılabilir yada anastomozda kaçak oluşabilir (5-9).

Kolit hali mevcut olan kolon duvarında onarım yada anastomoz yapılması durumunda, anastomozda kullanılan stür materyalleri, barsak duvarına zarar verip anastomozda kaçaklara neden olabilirler. Anastomoz kaçağının engellenmesi için değişik teknikler kullanılabilir. Stapler kullanımı kaçak oranını %9,8 oranına indirmiştir (10). Diğer kullanılabilir teknik fibrin adeziv moleküllerin kullanılmasıdır. Yapışkan fibrin, koagülasyon olayının son döneminde meydana gelen bir üründür. Trombinin fibrinojen üzerindeki proteolitik aktivitesi sonucunda fibrinopeptid A ve fibrinopeptid B adı verilen iki monomer oluşur. Presipitasyonu takiben oluşan bu ürünün sınırlı mekanik drenci mevcuttur. Trombin ayrıca faktör VIII etkisi altında iken fibrin polimeri oluşumunu sağlar. Bu yeni fibrin formu suda çözünmez ve mekanik olarak yüksek güçtedir (11,12). Fibrin adeziv sistemlerin üç komponenti mevcuttur: Temel adeziv bölüm (fibrinojen ve fibrin), güçlendirici (faktör VIIa), ve aktivatör sistemler (trombin ve kalsiyum). Bu faktörlere ek olarak fibrinoliz inhibitörü olan aprotininde ortama eklenebilir.

Onarımın yapılmasından sonraki üçüncü gününde, fibrin adezivlerin uygulama bölgesinde fibroblast aktivitesinin başlaması ile konnektif doku sentezinin başlamasına paralel olarak konnektif dokunun organizasyonu da başlar. Üçüncü ile onsekizinci günler arasında fibrin adeziv reabsorbe olarak yerini skar formasyonuna bırakır (9,13). Fibrin adezivlerin yara yeri iyileşmesi üzerine üç pozitif etkisi mevcuttur: hematoma oluşumunu azaltırlar, doku uyumları iyidir ve fibroblast oluşumu için uygun ortam oluşturur(14).

Bu deneysel çalışmada, asetik asit rektal yoldan uygulanması sonucunda kolit oluşturulmuş olan sıçanlarda çekum perforasyonu onarımı sonrasında fibrin adezivlerin benzer etkileri olup olmadığı araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Doku Adezivleri ve Fibrin Yapıştırıcılar

Değişik adeziv maddeler lokal olarak cerrahi yada endoskopik işlemlerde hemostaz, yara yeri kapatılması yada fistül onarımı amacı ile kullanılmaktadır. Doku adezivleri temel olarak; siyanoakrilat yapıştırıcılar, fibrin yapıştırıcılar ve trombin olarak sınıflandırılabilir. Siyanoakrilat yapıştırıcılar gastrointestinal endoskopide mide varis kanamalarının kontrolünde, peptik ülserlerde ve fistüllerin ve anastomotik kaçağın kapatılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Fibrin yapıştırıcılar(fibrinojen ve trombin) ve trombin bütün cerrahi disiplinlerde yaygın olarak sutürlerin desteklenmesi, yara bakımı, subaraknoid boşluğunda dahil olduğu tüm vücut boşluklarının doldurulması amacı ile kullanılabilir.

2.2.Fibrin Yapıştırıcılar ve Trombin

Trombin fibrinojeni fibrine dönüştürerek lokal bir fibrin yapı oluşturur. Eğer tek başına trombin, yara yerine verilecek olursa hastanın kendi fibrinojeni ve koagülasyon kaskadı ile fibrin oluşumu olacaktır.

Fibrin yapıştırıcılar asıl olarak iki değişik solüsyondan oluşur. Birinci solüsyonda saflaştırılmış insan fibrinojeni ve faktör VIII bulunurken ikinci solüsyonda ise trombin mevcuttur. Trombin solüsyonu tipik olarak kalsiyum ve hızlı fibrinolizisi engellemek amacı ile aprotinin gibi bir antifibrinolitik bir ajan bulundurur. Her iki solüsyon kullanım amacı ile hazırlanırken önce steril su ile karıştırılır. Karıştırıldıklarında, bu ajanlar hücre içermeyen bir kaplama maddesi oluşturur ki burada trombinin fibrinojeni etkilemesi ile oluşmuş suda çözünebilir birbirine hidrojen bağları ile bağlanmış fibrin monomerleri bulunur. Daha sonra bu hidrojen bağları yerlerini daha güçlü olan kovalent bağlarına bırakarak fibrin polimerlerini oluşturur. Trombin ayrıca ortamda kalsiyum varlığında faktör VIII'i aktive ederek fibrin polimerindeki kovalent bağları güçlendirir (15). Fibrin yapıştırıcılar makroajlar ve fibrioblastlar tarafından 2 hafta içerisinde tamamen resorbe edilir (16).

2.3.Fibrin Yapıştırıcıların Kullanım Alanları

Fibrin yapıştırıcıların kullanım endikasyonlarından biri gastrointestinal sistem kanamalarıdır. Gastrointestinal ülser kanamalarının tedavisinde fibrin yapıştırıcı veya trombin injeksiyonu ile diğer hemostatik uygulamalar ile ilgili çok sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmalarda tedavi parametreleri ve ölçülebilir sonuçlar açısından tartışılır farklılıklar mevcuttur. Bu çalışmaların hiçbiri ek olarak fibrin yapıştırıcı kullanımının, şu andaki standart tedavi şekli olan sadece epinefrin injeksiyonu ile termal uç kullanımına olan üstünlüğünü göstermemektedir. Trombin injeksiyonunun gastroduodenal ülser kanamalarının tedavisinde hiçbir yöneme göre üstün olduğu gösterilememiştir (17). Bu nedenle karşılaştırma güçleşmektedir. Bununla beraber bütün olarak bakıldığında çalışmalar fibrin yapıştırıcı veya trombin kullanımının, bu çalışmalarda kullanılan diğer alternatif yöntemlerle aynı yada daha etkin olduğunu göstermektedir (18-26). Yapılmış olan diğer bir üst gastrointestinal sistem kanamaları ile ilgili çalışmada, 850 hasta çalışmaya alınmış. Hastalar üç grupta incelenmiş. Bütün hastalara epinefrin uygulamasını takiben polidakanol ile tek injeksiyon, fibrin yapıştırıcı ile tek injeksiyon ve görünür damar kaybolana ve ülser krateri tamamen temizlenene yada hematin ile kaplanana kadar günlük fibrin yapıştırıcı uygulanmış. Tekrarlayan fibrin yapıştırıcı uygulanan grupta polidakanol uygulanan gruba göre daha az rekürren kanama (%15'e %23) ve daha az oranda akut uygulamalarda başarısızlık (%8'e %13) görülmüş. Bir kez uygulanan fibrin yapıştırıcı ve polidakanol grubu arasında belirgin farklılık tesbit edilmemiş. Ancak transfüzyon, cerrahi gereksinimi ve mortalite açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamış (27). Potansiyel olarak fibrin yapıştırıcının, termal aletler ve sklerozan maddeler ile oluşabilecek doku hasarını azalttığı yönünde çalışmalarda mevcuttur (28).

Fibrin yapıştırıcıların diğer bir kullanım alanı da fistüllerdir. Anorektal, kolorektal, gastrokutanöz, özofagogastrointestinal, pankreatik, perineal, gastrojejunal gibi gastrointestinal kanalın değişik bölgelerini ilgilendiren fistüllerin kapatılması amacı ile kullanılabilir (29-38). Bu kullanımda fistülün

cerrahi olarak tedavisinin zorluklar içermesi ve fistül traktının 3,5 cm'den daha uzun olması fibrin yapıştırıcı kullanımında tercih sebebidir.

Fibrin yapıştırıcılar hepatik rezeksiyonları takiben hemostaz amacı ile (39), kist hidatik operasyonlarını takiben kist küçültücü işlemler esnasında (40), karaciğerden yapılan iğne biyopsileri sonrasında kanamayı engellemek amacı ile (41) kullanılabilir. Fibrin yapıştırıcı ve kaplamalar bunun yanında mastektomilerden sonra lenfatik drenajı azaltıp seroma oluşumunu azaltmak için (42,43), özofagus rüptüründe (44), herni onarımında (45,46), plenoidal sinus eksizyonlarından sonra rekonstrüksiyon sırasında (47) kullanılabilir.

2.4. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi lokal yara reaksiyonları ile belirlenen ve yaralanmanın gerçekleştiği andan itibaren başlayan bir süreçtir. Yara iyileşmesi üç ana fazdan oluşur.

2.4.1.Eksüdasyon Fazı

Yara iyileşmesinin ilk 4 gününü kapsar. İnflamasyon ve ödem ile karakterizedir. Yaralanmayı takiben ilgili damarların kesilmesi ile kan yarayı doldurur. Bu kanamanın sona emmesi vazokonstrüksiyon, trombin oluşumu, trombosit agregasyonu, fibrin depositleri oluşumu ile gerçekleşir. İlk etapta vazokonstrüksiyona neden olan histamin, serotonin, kininler gibi mediatörler sonrasında vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı meydana getirirler. Bunun sonucunda yara yerinde hiperemi oluşur. Kapiller permeabilite artışı lökositlerin kapiller duvarında diapedezine yol açarak makrofajların yara içerisindeki mikroorganizmaların ve nekrotik dokuların fagositozuna neden olur. Yara yerinde ilk 24 saat içerisinde polimorfonükleer lökositlerin hakimiyeti söz konusu iken monositlerin bu alana göçü ile bu hakimiyet kaybolur. Normal yara iyileşmesinde görev alan diğer inflamatuvar hücreler plazma hücreleri ve mast hücreleridir.

İnflatuvar dönem boyunca yara matriksinin içeriği sürekli değişim gösterir. Hemostaz sonrasında ortamın ilk ve major bileşeni fibrindir. İnflamasyon döneminin başında kapiller geçirgenlik artışı sonrasında plazma

proteinlerinin dokuya geçişi gözlenir. Kompleman, antikorlar ve diğ er plazma proteinlerinin yara yerine geçişi ile bu dönem sona erer.

2.4.2.Proliferasyon Fazı

Yara yeri iyileşmesinin 4. ile 14. günleri arasındaki süreci kapsar. Bu dönemde ödem ve inflamasyon azalmıştır. Yara iyileşmesinin başlamasını takiben 3. yada 4. günlerde fibroblast infiltrasyonu ve proliferasyonu belirginleşir. Fibroblastlar, bağ dokusunu yeniden oluşturacak olan kollajen, elastin ve proteoglikanları sentezlerler.

Yara iyileşmesinde, yaranın ana direncini sağlayan Tip 3 kollajen, fibroblastların esas ürünüdür. Kollajenin başlangıç formu olan Tip 3 kollajen yara iyileşmesi sırasında yara yerlerinde sentezlenir. Kollajen yara matriksinin kalıcı bileşenidir. C vitamini etkisi ile 6. günden itibaren retikülin lifleri oluşmaya başlar. Retikülin lifleri kollajenin değışime uğramış şekli olup yara kontraksiyonundan sorumludurlar.

2.4.3.Remodeling ve Reorganizasyon Fazı

Yara iyileşmesinin 14. günden sonraki dönemini ifade eder. En uzun faz bu fazdır. Bu fazda kollajen molekülleri ağısı bir yapı oluşturur.kollajen fibrinlerinin yaptığı çapraz bağlanmalar sonucunda oluşan yapısal modifikasyon ile nedbe dokusunun gerilme direnci artar. Bu sürede kollajen sentez ve yıkımı arasında denge oluşur. Bu süre içerisinde anjiyogenezde artarak devam eder. Nedbe dokusuna bağlı tam iyileşme yaranmayı takiben 12. ile 14. aylara kadar uzar.

2.5.Yara İyileşmesi Tipleri

Yara iyileşmesinin; primer, gecikmiş primer, sekonder, kısmi kat yara iyileşmesi olmak üzere 4 tipi vardır (48,49).

2.5.1.Primer Yara İyileşmesi

Kesici aletlerle dokular kesilip ayrıldığında, eğer doku defekti yok ise, yara kenarları sutür yada başka teknikler ile karşı karşıya getirilir ise primer yara iyileşmesi sağlanır. Primer sutür olarak da bu işlem adlandırılır. Operasyon yaralarının iyileşmesi tipik örneğidir (48,49).

2.5.2.Gecikmiş Primer Yara İyileşmesi

Bu tip yara iyileşmesine; tersiyer iyileşme adı da verilir. Kontamine yaralarda vücudun normal savunma mekanizmalarının devreye girmesi amacı ile yara yeri 3-4 gün açık bırakılır. Bu yaralarda, inflamatuvar hücrelerin yara bölgesine toplanarak enfeksiyonu sınırlamasını takiben yaranın primer kapatılması ile iyileşme sağlanır. Enfekte yumuşak dokuların tedavisi bu tip iyileşmenin tipik örneğidir (48,49).

2.5.3.Sekonder Yara İyileşmesi

Açık, kirlenmiş, enfekte olmuş veya doku defekti oluşmuş yaralarda primer olarak onarılması durumunda oluşan gerginlik veya oluşmuş olan inflamasyonun atıklarının drenajının sıkıntısından dolayı yara yeri iyileşmesi bozulabilir. Bu tip yaralar emici pansuman ile kapatılarak inflamasyon fazının geçmesi ve enfeksiyonun tamamen düzelmesi beklenir. Sekonder kapanma, hem yara yeri kontraksiyonuna hemde epitelizasyona imkan tanır (48,49).

Kısmi kat yara iyileşmesi yalnızca dermisin yüzeysel tabakası ve epidemisi içeren tam kat olmayan sadece epitelizasyon ile seyreden iyileşme şeklidir. Epitel hücreleri ile beraber kıl fofikülleri ve sebace glandlarda demisi kapatmak amacı ile çoğalırlar. Minimal kollajen brikimi mevcutken yara yeri kontraksiyonu gözlenmez (48).

2.6.İntestinal Yara İyileşmesi

İntestinal yara iyileşmesi temelde ciltteki yara iyileşmesine benzese de farklı özelliklere sahiptir. Sindirim kanalın duvarı ciltten farklı olarak, absorpsiyon için gerekli mukoza ve bunun altında motiliteyi sağlayan muskularis mukozayı içerir. Bu mukozal epitel her 8 günde bir kendini yeniler. Mukoza altında bulunan lamina propria tip I, III, IV kollajen ve elastinin değişik bir yapılanması ile oluşmuştur ve çeşitli inflamatuvar hücreleri içerir. Muskularis mukozaya düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Submukoza bu kas tabakasını muskularis propriadan ayırır. Muskularis propria ise longitudinal ve sirküler düzenlenmiş düz kas hücreleri yanında tip I ve III, az miktarda da tip V kollajenden oluşan bir tabakadır. Bu kollajen yapısı barsağın dayanıklılığını sağlar. En dışta serozal tabaka bağırsağı sarar (49,50). İntestinal

anastomozlarda iyileşmenin mukozal komponenti epitel hücrelerinin hiperplaziye uğrayıp migrasyonu ile yara skar dokusunun üstünü kapamasıyla ortaya çıkar. Barsak duvarı tabakaları karşılıklı olarak birleştiğinde bile boşlukların tam dolması en az 3 gün sürer. Serozanın iyileşmesi ise kaçakları önlemede önemlidir ve en iyi inverte sutürlerle kapatılan yaralarda saptanır (49).

Barsak iyileşmesi sırasında submukozada fibroblastlar ve düz kas hücreleri kollajen üretirler. Bu dönemde IL- 1 düz kas hücrelerinin proliferasyonunu sağlar (51). Proliferatif fazda ortaya çıkan bu olayla, kollajen bir yandan yapılırken bir yandan da lizise uğrar. Bir diğer sitokin olan doku büyüme faktörü β (TGF- β) göç eden düz kas hücrelerini kolajen üretmeleri için uyarır. Postoperatif 3. ve 4. günlerde intestinal yara kenarlarındaki güçsüzlük, kolajenaz aktivitesine bağlıdır. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda 3. ve 5. postoperatif günlerde iyileşen intestinal kas hücrelerinde kapiller invazyonla birlikte artan mezenşimal hücreler de saptanmıştır. Bunlar daha sonra düz kas hücrelerine ve fagositik histiyositlere dönüşmektedir. (49,52-54).

Anastomoz sağlamlığını barsaklarda submukoza sağlar. Yapısal bütünlük, intraluminal basınca karşı sağlamlık submukozada sağlanır. Bu sebepten dolayı, kolajen sentezinde ortaya çıkacak olan bozukluklar, barsak duvar sağlamlığını etkileyen önemli faktörlerdir (55-57). Biyokimyasal analizler submukozada tip I kolajenin %68 oranla baskın olduğunu ve bunu %20 ile tip III ve %12 ile de tip V'in izlediğini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalar iyileşmenin erken döneminde kolajen yıkımının etkin olduğunu göstermiştir. Maksimum kollajenolizis ilk 24 saatte ortaya çıkar ve postoperatif 4. güne dek kolajen sentezi yavaş yavaş artar. Postoperatif 7. günde ise kolajen sentezi, yıkımdan daha fazladır. Kollajen sentezi dinamik bir denge ile bir miktar fazla olsa bile 'crosslinking' yapısında sağlıklı kollajen anastomoz sağlamlığında daha önemlidir (56).

Anastomoz sağlamlığında etkili bir diğer faktör de kollajenaz etkinliğidir. Özellikle iyileşmenin ilk günlerinde bu enzim rol alarak sutür kenarlarında düzensiz yığılan kollajeni dengelemeye çalışır (50,69). İntestinal

anastomozlar dilt yarasının iyileşmesine göre; gücünü daha hızlı kazanması , düz kas hücrelerinin de tıpkı fibroblastlar gibi kollajen sentezleyebilmesi, fibroblastların ürettiği kollajenin regülasyonu şekli ile farklılıklar gösterir (50).

2.7.İntestinal Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesinin değişik aşamalarını hücrenel veya biyokimyasal olarak etkileyen çeşitli faktörler, dokunun, morfolojik ve fonksiyonel bütünlüğünde olumlu veya olumsuz gelişmelere sebep olabilmektedir.

Yara iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen faktörleri şöyle sıralayabiliriz (51,58,59); Lokal etkenler arasında; bölge dolaşımının bozuk olması, anastomozda gerginlik olması, yara dudaklarının durumu, bakteriyel kontaminasyon, distal intestinal segmentide obstrüksiyon varlığı, radyasyon hasarı sayılabilir. Sistemik etkenler arasında da malnütrisyon, sepsis, sistemik infeksiyon varlığı, hipovolemi, kemoterapi, steroidler gibi ilaçlar, immün yetmezlikler, kan transfüzyonu, üremi, hiperbilirubinemi, yaş sayılabilir.

Gastrointestinal sistemde iyileşmeyi etkileyen faktörlerden ilki kan akımıdır. Dokuya giden oksijendeki düşüklük; hücre göçü, proliferasyon ve kolajen sentezini olumsuz etkiler (60). Özellikle kollajen sentezinde; prolin ve lizinin hidroksilasyon aşamasında ve intramoleküler kovalent bağların oluşmasıyla molekülün son şeklini almasında oksijenin önemi büyüktür. Oksijenin dokuya taşınmasındaki en önemli faktör de kanlanmadır (60). Gastrointestinal sistemde perianastomotik parsiyel oksijen basıncı ile anastomoz iyileşmesinin doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. İskemik anastomozların hem güç iyileştiği hem de kolay enfekte olduğu bilinmektedir ve yapılan çalışmalarda hiperbarik oksijen tedavisinin anastomoz iyileşmesini artırdığı da görülmüştür (61). Cerrahi mobilizasyon sırasında ortaya çıkabilecek perfüzyon düşüklükleri, hipovolemi gibi nedenler iyileşmeyi olumsuz etkiler (62). Yaş, hem doku oksijen parsiyel basıncında düşme, hem de mikrosirkülasyonda bozulmaya neden olabilir. Sonuçta fibroblast yapımı ve kolajen sentezinde azalma ileri yaşta iyileşmeyi zorlaştırır (60). Aynı zamanda enfeksiyonlara karşı direnç ve kolajen sentezi için de iyi kanlanma gereklidir (62). Lokal mikrosirkülasyondaki bozukluk en az gastrointestinal sistemde tolere edilir (62). Anastomozda gerginlik olmaması, hem sutürleri

zorlamayarak hem de dolaşımı bozmayarak iyileşmeye olumlu katkı yapar (62,63).

Bakteriyel kontaminasyon ve mekanik kirlilik enfeksiyon riskini artırarak yara iyileşmesinde problem yaratabilir (60,62). Enfeksiyon, doku oksijenasyonunu bozar (60). Distalde olan obstrüksiyon ise sütürlere binen basıncı artırarak yetmezliğe neden olabilir (62). Barsakların operasyon öncesi mekanik olarak fekal yükten arındırılması, feçesin anastomoz iyileşmesini etkileyebileceğinin kanıtlanması ile başlamıştır (62). Laksatif maddeler ve lavmanlarla yapılan barsak temizliği hem iyileşme döneminde anastomozun feçesle temasının engellenmesi, hem de intraluminal basınçtaki nispi düşüklük mekanik temizliğin anastomozu koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir (62,63). Malnütrisyonun yara iyileşmesine etkisi komplekstir (63,64). Sepsis hem mikrosirkülasyonu etkileyen hem de kolajenolizi artıran bir etkendir (64). Malnutrisyon sırasında hem doku kollajeni yıkılır hem de kolajen sentezi azalır. Yapılan bir çalışmada bir hafta süreyle %75 protein kısıtlanmış diyet alan ratların intestinal anastomoz patlama basınçlarında %30 düşüklük saptanmıştır (63). İntraabdominal sepsiste yapılan çalışmalarda 24 saat sonra kolon yapısal proteinlerinin yani kolajenin anlamlı olarak düştüğü bildirilmiştir (63,64). Bazı ilaçların yara iyileşmesine olumsuz etkileri vardır. Antineoplastik ajanlardan 5-fluorourasilin anastomozlara kötü etki yarattığı saptanmakla birlikte bu etkinin postoperatif 3. günden sonra ortaya çıkmadığı görülmüştür (64,65). Leucovarin'le kombine kullanılan 5-FU tedavisinde ise kötüleştirici etki saptanmamıştır (65). Klinik ve deneysel çalışmalar obstrüktif sarılığın yara iyileşmesini olumsuz etkilediğini göstermiştir (66,67). Bunun retikuloendotelial hücreler ve fibroblastların göçünün sarılıkta gecikmesi ve böylece oluşan inflamatuvar faz defekti sonucu ortaya çıktığı saptanmıştır (58,66-68).

2.8.Kolon Anostomozunda Kullanılan Sutür Materyalleri ve Sutür Teknikleri;

Gastrointestinal sistem (GİS) anastomozlarında daha güçlü anastomoz hattı elde etmek amacı ile pek çok cerrahi yöntem denenmiştir.

Kullanılan sutür materyallerine karşı inflamatuvar cevap oluştuğu görülmüştür (67,68). En az inflamatuvar cevap ve en az bakteri kolonizasyonuna neden olan sutür materyalinin, yara iyileşmesi açısından en avantajlı olduğu olduğu sonucuna varılmıştır (67). Bu açıdan metal zimbalar kullanılan staplerlerinde oldukça avantajlı olduğu ve inflamatuvar reaksiyonun az olması nedeni ile yara iyileşmesinin hızlandığı saptanmıştır (53,59,67,70). Sutür teknikleri değerlendirildiğinde devamlı dikişlerin tek tek dikişlere göre yara kenarında daha fazla iskemi ve inflamasyona neden olduğu ve yara iyileşmesini geriletmediği saptanmıştır (52,59,67). Aynı zamanda devamlı dikişler ile yapılan anastomozlarda, erken dönemde anastomoz darlığı sık görülmektedir (52,71). İnverte edilerek yapılan anastomozların, evertede edilerek yapılan anastomozlara göre sağlam olduğu gösterilmiştir (52,59). Evertede edilerek yapılan anastomozların daha çok adezyona ve lokal komplikasyona neden olduğu, sekonder olarak ve normal histolojik yapının çok daha geç oluştuğu bilinmektedir (71,73). Evertede edilerek yapılan anastomozların tek avantajı lümenin daha geniş olmasıdır. Çift kat anastomozlarda, tek kata göre iskemi ve inflamasyonun daha fazla olduğu ve iyileşmenin geciktiği gösterilmiştir. Ayrıca çift tabaka anastomozlarda lümen daha dar olmaktadır (52,59,71,72).

Bildirilen deneysel çalışmalarda, anastomozların mekanik güçleri başlıca iki metodla ölçülmektedir; bunlardan bir tanesi anastomozun lümen içi basınca dayanıklılığının ölçüldüğü patlama basıncıdır (bursting pressure-bursting strength) (74). Burada anastomozun bir ucu bağlanıp, diğer ucuna bir kanül yerleştirilerek, lümen içi basınç artışı oluşturulup, kaçığın olduğu basınç değeri patlama basıncı olarak kabul edilmektedir (74,75). Diğer yöntem, longitudinal kırılma gücü ölçümüdür (longitudinal breaking strength). Burada anastomozun bulunduğu bölüm iki uçtan çekilmekte, gerilme kuvveti tansiyometre ile ölçülmekte, anastomozun ayrıldığı değer kırılma gücü olarak kabul edilmektedir (74).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'nun 02/02/2011 tarihli, 183 sayılı onayı alınarak, ESOĞÜ Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi (TİCAM) laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmada, ağırlıkları 200-250 gr. arasında değişen Sprague-Dawley cinsi 36 adet rat kullanıldı. Deney hayvanları standart laboratuvar koşullarında, rat yemi ve çeşme suyuyla beslendiler. Cinsiyet farkı gözetilmedi.

Deney hayvanları randomize olarak;

1. Kontrol-Şam grubu (n:9)
 2. Sütür grubu(n:9)
 3. Yapıştırıcı grubu (n:9)
 4. Yapıştırıcı-sütür grubu (n:9)
- olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı.

3.1.Anestezi ve Teknik

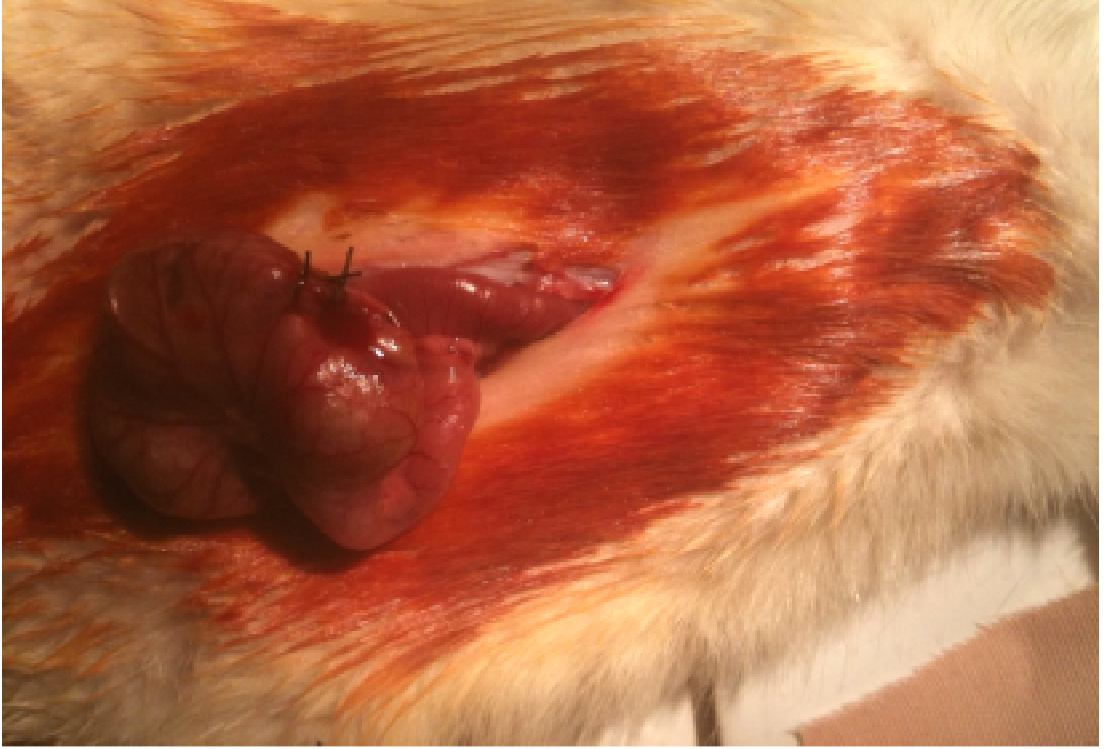
Tüm ratlara, kolit oluşturmak amacı ile işlem den 1 gün önce rektal yoldan ilerlerilen 6 Fr feding sonda 10 cm rektal yoldan girilerek %4'lük asetik asit çözeltisi verildi.

Tüm ratlara 8 saatlik açlık sonrasında, subkutan olarak 50 mg/kg Sodyum Pentotal (Pental Sodyum, İ.E Ulagay, Türkiye) anestezisi verildi. Anestezinin ardından ratlar supin pozisyonda yatırılarak %10'luk povidon iodin (İsosol, Merkez Lab, Türkiye) ile bölge temizliği ve median laparotomi yapıldı. Ratlar randomize olarak 4 eşit gruba ayrıldı. Bütün gruplara median laparotomi yapıldı. Eksplo rasyonda, bütün ratlarda çekumun hiperemik, ödemli olduğu, çekum duvarında yer yer kanama odakları olduğu görüldü.

Birinci grup ratlara sadece median laparotomi yapı lıp kolon eksplore edildi. Birinci grup hariç diğer ratlara laparotomi yi takiben çekumdan itibaren kolon içeriği distale itilerek, çıkan kolon boşaltıldı ve çıkan kolona parsiyel kolotomi yapıldı. Kolotomi, çekumun ön yüzünden ileoçekal bileşkeye yaklaşık 2 cm mesafeden, yaklaşık 5 mm uzunluğunda, transvers olarak oluşturuldu.

3. Grup hariç tüm kolotomiler daha sonra tek tek 5/0 prolén sütürlerle, tek tek ve tek kat olarak kapatıldı.

3.gruba kolotomiyi takiben suture konmayıp yara dudakları fibrin yapıştırıcı ile yapıştırıldı. Takiben yara yüzeyinin tamamı fibrin yapıştırıcı (Tisseel Lyo. Baxter Healthcare Ltd. Caxton Way Thefford Norfolk UK) ile kaplandı.



Şekil 3.1. Kolonik perforasyon alanının suture ile onarımı.

4.gruba kolotomi hattının sutureasyonunu takiben, yara yüzeyi tamamen örtülecek şekilde fibrin yapıştırıcı ile kaplandı. Gruplara göre işlemler tamamlandıktan sonra ratlar tek tek kafeslere konularak, postoperatif 12 saat sonra oral beslenmeye alındılar. Standart rat yemi ve çeşme suyuyla beslendiler. Tüm ratlara postoperatif 4'üncü günde yine tarif edilen anestezi metodu altında relaparotomi yapılarak, çekum rezeke edildikten sonra ratlar dekapite edildi.



Şekil 3.2. Kolonik perforasyon alanının fibrin yapıştırıcı ile onarımı



Şekil 3.3. Kolonik perforasyon alanına fibrin yapıştırıcı uygulanması.



Şekil 3.4. Kolonik perforasyon alanının stür ve fibrin yapıştırıcı ile onarımı

3.2.Kolonik Patlama Basıncı (KPB) Ölçümü

Karın dışına alınan çekum içindeki feçes lümeninden uzaklaştırılarak, kolonun distal ucu 2/0 ipekle bağlandı, proksimal uca bir kateter yerleştirilerek hava kaçağını önlemek amacı ile yine 2/0 ipekle tespit edildi. Kateterin diğer ucu bir serum seti ile standart bir sfingomanometreye ve bir infüzyon pompasına bağlandı. Bu şekilde hazırlanan kolon segmenti, içi serum fizyolojik dolu bir kaba yerleştirildi. İnfüzyon pompası yardımı ile dakikada 6 ml hava verilerek kolon içi basınç giderek artırıldı. Hava kabarcıklarının tespit edildiği anda, sfingomanometredeki basınç değeri okunarak, kolonik patlama basıncı olarak kaydedildi. Patlama basıncı ölçümünü takiben kolon segmentinde, anastomozun 1 cm. proksimal ve distali kesilerek, ortada anastomozun yer aldığı 2 cm'lik doku parçası elde edildi. Bu doku parçası %10'luk fomol solüsyonu içine konarak histopatolojik inceleme için saklandı.

3.3.Histolojik Gereç ve Yöntem

Sıçanlardan elde edilen çekum dokuları %10'luk nötral formalinde fikse edildi, dereceli olarak artan alkol serilerinde dehidre edildikten sonra, ksilolde şeffaflaştırıldı ve parafine gömüldü. Onarım bölgesinden 5 µm kalınlığında alınan kesitler poly-L-lysine-kaplı lamlara alınıp, hematoksilin ve eosin ile boyandı. Doku fotoğrafları DP70 dijital kamera ekli Olympus marka fotomikroskop ile görüntülendi.

Doku hasarının semikantitatif olarak skorlaması yapıldı. Hasarın şiddeti skorlamada (0): hasar yok; (1): hafif; (2): orta ve (3): şiddetli olarak değerlendirildi. Hasar; mukozal ve submukozal PMNL, MNL ve makrofaj infiltrasyonu, kriptik abse, epitel hücrelerinde nekroz, submukozal ödem, epitelial ve submukozal konjesyon ve hemoraji, ayrıca kollajen üretimindeki artış açısından değerlendirildi.

3.4.İstatistikî Analiz

Belirtici istatistiklerde, veri sayısı, ortalama, standart sapma, standart hata, %95lik güven aralığı, minimum, maksimum değerler hesaplandı. Patlama basıncı verileri parametrik testlerden tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Gruplar arasında fark tesbit edilmesi üzerine, çoklu karşılaştırma(post-hoc) testlerinden Tukey HSD kullanıldı. Histopatolojik istatistikî değerlendirilmede non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi uygulandı. Gruplar arasında fark tesbit edilmesi üzerine, çoklu karşılaştırma(post-hoc) testlerinden Tukey HSD kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1.Patlama Basıncı Bulguları

Kolonik patlama basınçlarının ortalama değerleri incelendiğinde, gruplar arasında farklılıklar olduğu görüldü. Şam-kontrol grubundaki patlama basıncı değerleri diğer gruplara göre ileri derecede yüksekti. Sonrasında stür-yapıştırıcı grubu, yapıştırıcı grubu ve sadece sutür grubu gelmekteydi.

Tablo 4.1. Grupların alt, üst ve ortalama patlama basıncı değerleri, standart sapmaları.

	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	95% lik güven aralığı		Minimum	Maksimum
					Alt Sınır	Üst sınır		
Sam Kontrol	9	149,44	8,079	2,693	143,23	155,65	140	160
Stur	9	61,67	5,590	1,863	57,27	65,96	55	70
Stur+yapıştırıcı	9	77,22	5,069	1,690	73,33	81,12	65	80
Yapıştırıcı	9	67,22	15,230	5,077	55,52	78,93	45	95
Total	36	88,89	37,016	6,169	76,36	101,41	45	160

Tablo 4.2. Gruplar arasındaki patlama basıncı farklılıklarının istatistiki olarak karşılaştırılması.

(I) grup	(J) grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig.	95% lik güven aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Sam Kontrol	Stur	87,778 *	4,436	,000	75,76	99,80
	Stur+yapıştırıcı	72,222 *	4,436	,000	60,20	84,24
	Yapıştırıcı	82,222 *	4,436	,000	70,20	94,24
Stur	Sam Kontrol	-87,778 *	4,436	,000	-99,80	-75,76
	Stur+yapıştırıcı	-15,556 *	4,436	,007	-27,57	-3,54
	Yapıştırıcı	-5,556	4,436	,599	-17,57	6,46
Stur+yapıştırıcı	Sam Kontrol	-72,222 *	4,436	,000	-84,24	-60,20
	Stur	15,556 *	4,436	,007	3,54	27,57
	Yapıştırıcı	10,000	4,436	,130	-2,02	22,02
Yapıştırıcı	Sam Kontrol	-82,222 *	4,436	,000	-94,24	-70,20
	Stur	5,556	4,436	,599	-6,46	17,57
	Stur+yapıştırıcı	-10,000	4,436	,130	-22,02	2,02

*. Ortalama fark 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Ancak yapılan istatistiki analiz sonucunda, istatistiki olarak sadece stür-yapıştırıcı grubunun, sadece sutür grubundan üstün olduğu ($p < 0,01$), stür

grubunun, yapıştırıcı grubu ile benzer olduğu ($p>0,05$), yine yapıştırıcı grubunun stür-yapıştırıcı grubu ile benzer olduğu görüldü ($p>0,05$)).

4.2.Histolojik Bulgular

H&E ile boyanan çekum dokusunun genel histolojik özellikleri ve doku hasarı incelenmiştir.

Kontrol Sham grubunda mukozal ve submukozal inflamasyon orta derecede, hafif derecede kriptik abse, orta derecede epitelde nekroz gözlemlendi. Submukozal ödem ve konjesyon orta derecede iken, hemoraji yoktu. Epitelde orta derecede konjesyon gözlenirken, hemoraji yoktu. Kollajen üretimindeki artış hafif derecede idi .

Tablo 4.3. Kontrol Sham grubundaki deneklerin histopatolojik değerleri.

	Mukozal İnflamasyon		Submukozal İnflamasyon		Kriptik Abse	Epitelde Nekroz	Submukozal Ödem	Konjesyon		Hemoraji		Kollajen Üretim Artışı
	PMNL	MNL Makrofaj	PMNL	MNL Makrofaj				Epitelial	Submukozal	Epitelial	Submukozal	
KŞ1	0	3	3	2	3	3	3	3	3	0	0	1
KŞ2	1	0	2	1	0	2	1	2	2	0	0	0
KŞ3	1	3	1	2	0	2	1	2	3	0	0	1
KŞ4	1	2	2	1	0	0	2	2	2	0	0	2
KŞ5	2	2	2	1	0	3	2	3	0	0	0	1
KŞ6	2	3	2	2	0	3	3	3	3	0	0	1
KŞ7	3	2	2	2	0	3	2	2	2	0	0	0
KŞ8	1	1	1	1	0	1	1	2	2	0	0	1
KŞ9	2	2	3	2	3	3	2	3	3	0	0	2
Ort	1	2	2	2	1	2	2	2	2	0	0	1

O: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli

Tablo 4.4. Sütür grubundaki deneklerin histopatolojik değerleri.

	Mukozal İnflamasyon			Submukozal İnflamasyon		Kriptik Abse	Epitelde Nekroz	Submukozal Ödem	Konjesyon		Hemoraji		Kollajen Üretim Artışı
	PMNL	MNL Makrofaj		PMNL	MNL Makrofaj				Epitelial	Submukozal	Epitelial	Submukozal	
S-1	2	3		2	3	3	3	3	3	3	0	3	2
S-2	3	2		3	2	2	3	3	3	3	1	3	2
S-3	3	1		3	1	3	3	3	3	3	3	3	3
S-4	3	1		3	1	3	3	3	3	3	3	3	2
S-5	3	2		3	2	2	2	3	3	3	3	3	3
S-6	3	2		3	2	2	3	3	3	3	3	3	3
S-7	3	2		3	2	2	2	3	3	3	3	3	2
S-8	3	2		3	2	3	3	3	3	3	3	3	3
S-9	3	2		3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
Ort	3	2		3	2	3	3	3	3	3	3	3	2

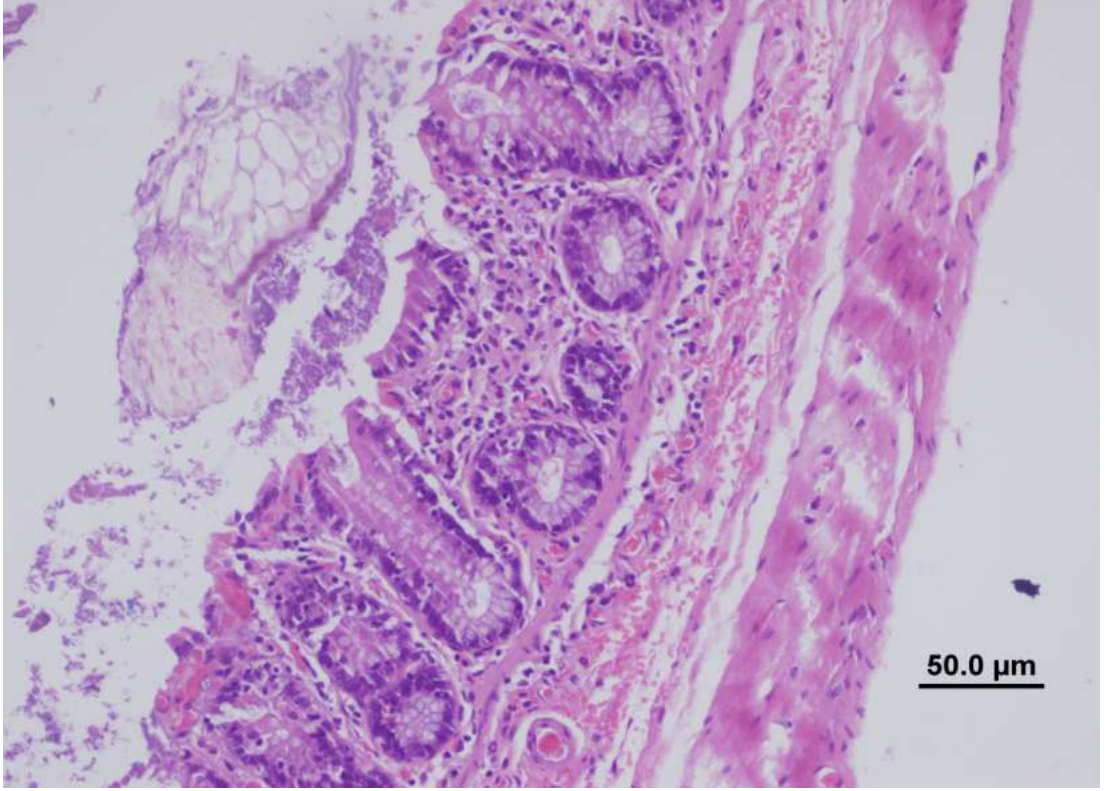
O: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli

Sütür grubunda; mukozal ve submukozal inflamasyon, kriptik abse, epitelde nekroz şiddetli derecede gözlemlendi. Submukozal ödem, konjesyon ve hemoraji de şiddetli derecede izlendi. Epitelde şiddetli derecede konjesyon ve hemoraji vardı. Kollajen üretimindeki artış orta derecede idi.

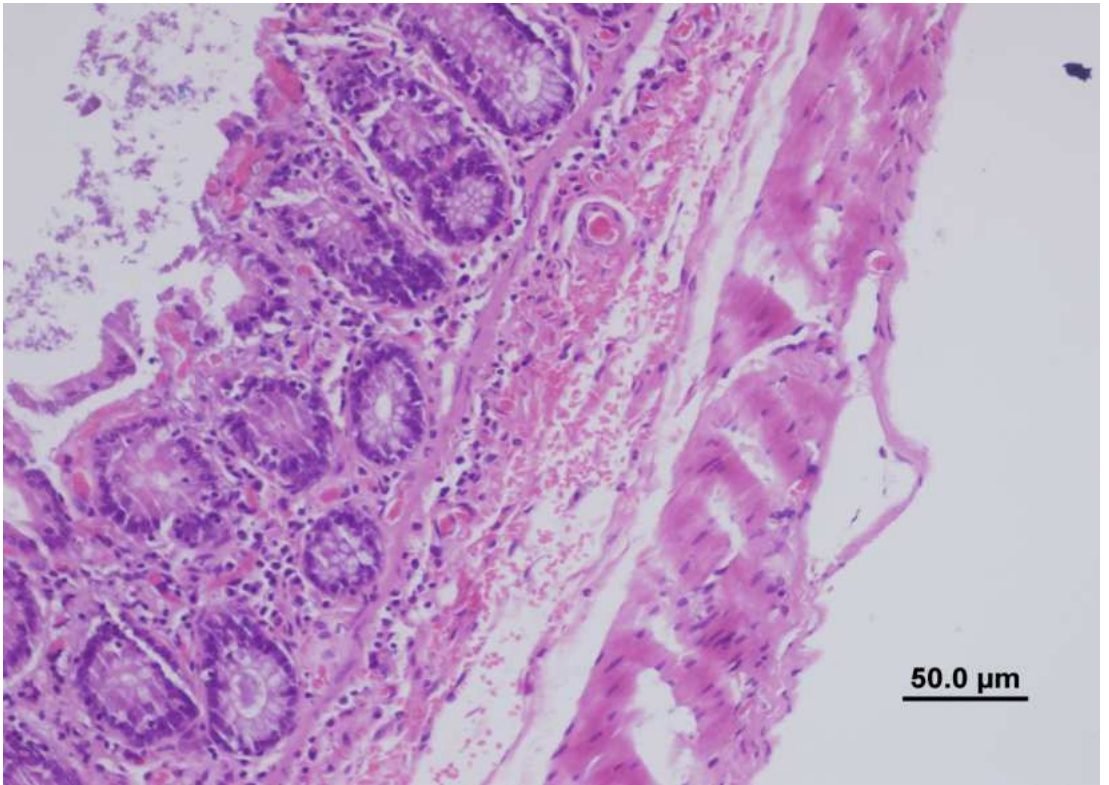
Tablo 4.5. Yapıştırıcı grubundaki deneklerin histopatolojik değerleri.

	Mukozal İnflamasyon			Submukozal İnflamasyon		Kriptik Abse	Epitelde Nekroz	Submukozal Ödem	Konjesyon		Hemoraji		Kollajen Üretim Artışı
	PMNL	MNL Makrofaj		PMNL	MNL Makrofaj				Epitelial	Submukozal	Epitelial	Submukozal	
Y-1	0	1		3	1	0	0	3	2	3	0	3	2
Y-2	0	2		0	1	0	3	2	2	3	0	0	3
Y-3	3	2		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Y-4	0	1		0	1	0	1	1	1	1	0	0	3
Y-5	1	1		3	2	1	0	3	3	3	0	3	2
Y-6	0	3		1	3	1	2	2	3	3	0	0	3
Y-7	1	1		3	1	0	0	3	2	3	0	3	3
Y-8	1	1		1	2	0	1	2	2	1	3	0	3
Y-9	0	2		0	3	1	2	1	3	3	0	0	3
Ort	1	2		2	2	1	1	2	2	3	1	1	3

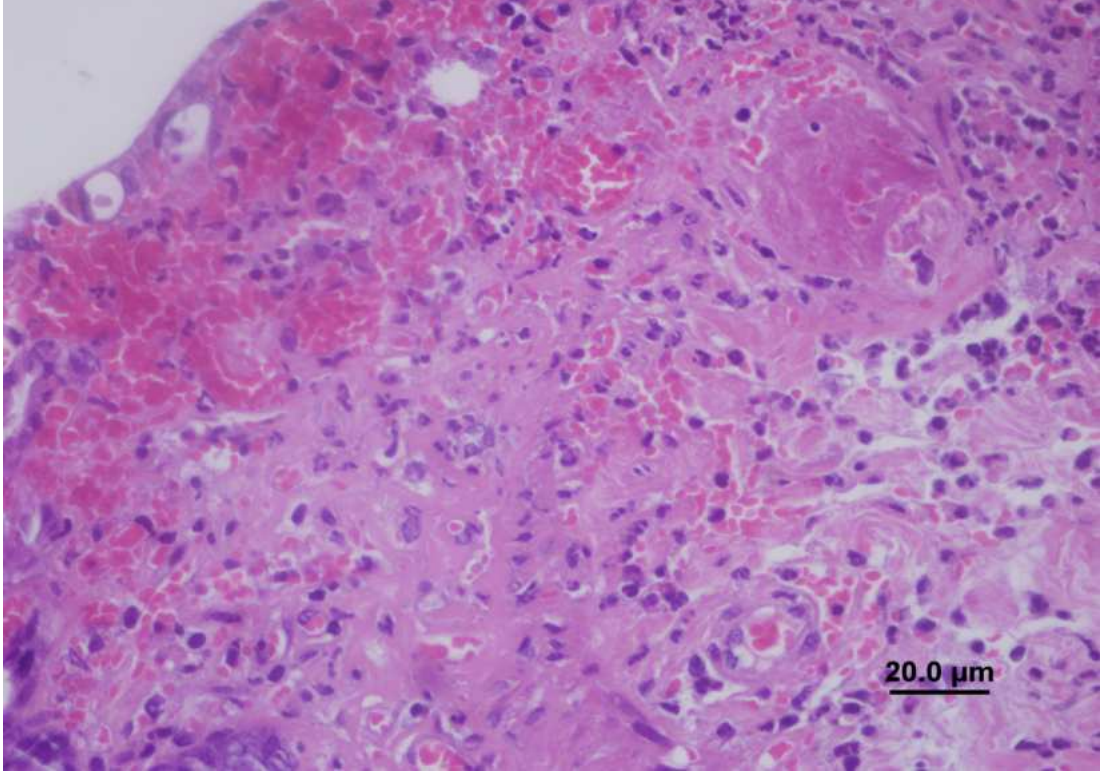
O: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli



Şekil 4.1. Sutür grubunda ki mukozal inflamasyon, mukoza nekrozu



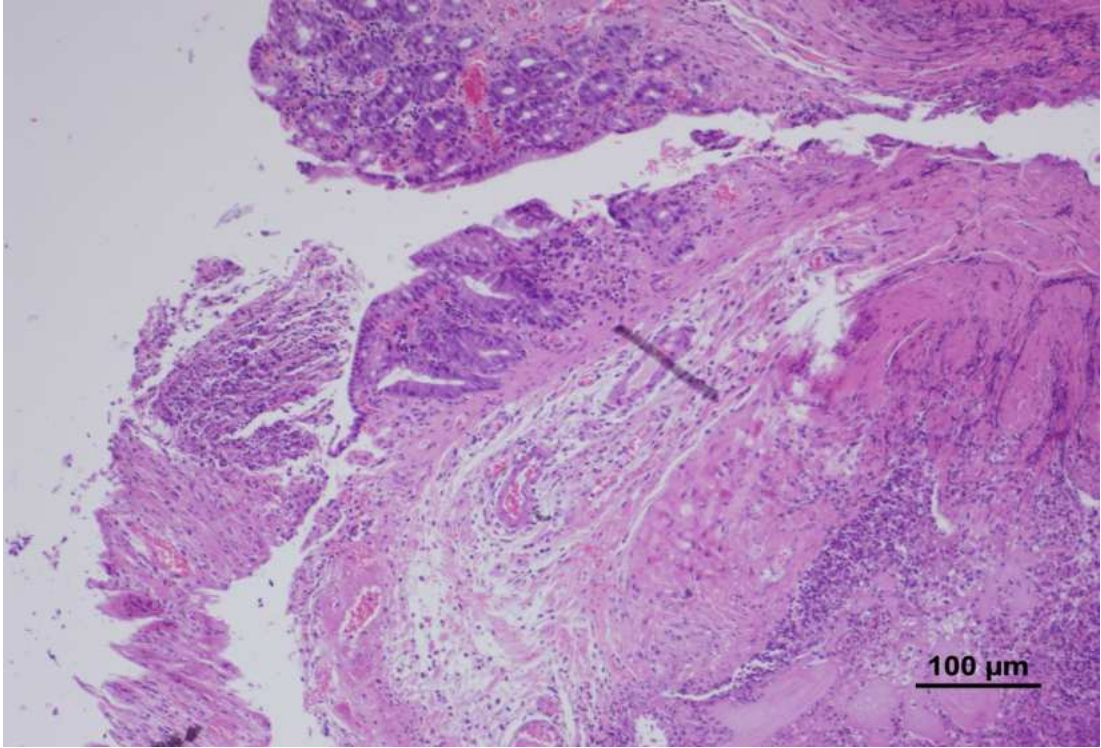
Şekil 4.2. Sutür grubunda ki epitelde hemoraji ve konjesyon



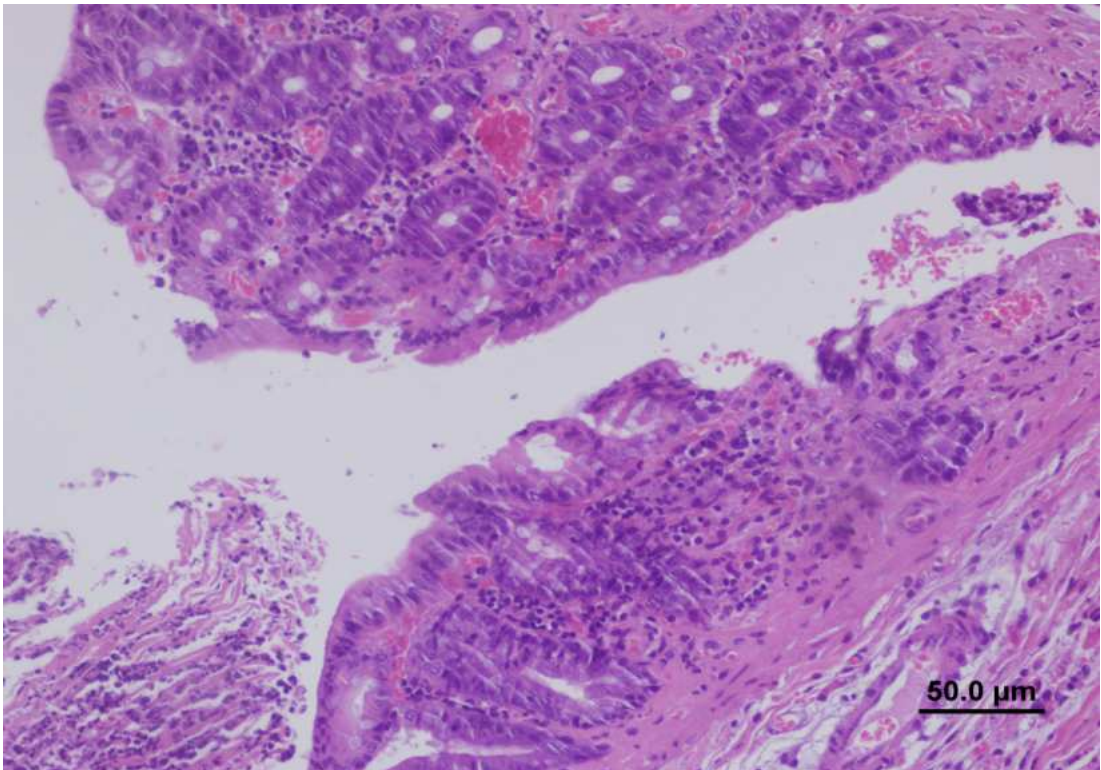
Şekil 4.3. Yapıştırıcı grubunda mukozal ödem ve kollajen üretimi

Yapıştırıcı grubunda; mukozal ve submukozal inflamasyon orta derecede iken, kriptik abse ve epitelde nekroz hafif dereceye gerilemişti. Submukozal ödem orta derecede, konjesyon şiddetli ve hemoraji de hafif derecede izlendi. Epitelde konjesyon ve hemoraji gerilemişti. Kollajen üretimindeki artış belirgin olarak göze çarpmaktaydı.

Sutür+Yapıştırıcı grubunda; mukozal ve submukozal inflamasyon orta derecede iken, kriptik abse hafif dereceye gerilerken, epitelde nekroz bulgusu şiddetli derecede belirginleşmişti. Submukozal ödem şiddetli derecede, konjesyon ve hemoraji de orta derecede izlendi. Epitelde konjesyon şiddetli iken, hemoraji gerilemişti. Kollajen üretimindeki artış belirgin olarak göze çarpmaktaydı.



Şekil 4.4. Sutür yapıştırıcı grubunda epitel nekrozu mukozal ödem ve kollajen üretimi



Şekil 4.5. Sutür yapıştırıcı grubunda epitelyum nekrozu, mukozal inflamasyon ve kollajen üretimi

Tablo 4.6. Sutür ve yapıştırıcı grubundaki deneklerin histopatolojik değerleri.

	Mukozal İnflamasyon			Submukozal İnflamasyon		Kriptik Abse	Epitelde Nekroz	Submukozal Ödem	Konjesyon		Hemoraji		Kollajen Üretim Artışı
	PMNL	MNL	Makrofaj	PMNL	MNL Makrofaj				Epitelial	Submukozal	Epitelial	Submukozal	
SY1	1	2	3	3	1	2	3	2	3	0	3	2	
SY2	3	1	3	3	1	2	3	3	3	0	3	2	
SY3	3	2	3	2	2	3	3	3	3	0	3	3	
SY4	3	2	3	2	1	2	3	3	0	3	3	3	
SY5	1	2	0	2	1	3	3	3	3	0	0	2	
SY6	1	3	1	3	1	3	3	3	3	0	3	2	
SY7	3	1	3	2	1	3	3	3	3	2	3	3	
SY8	1	2	3	3	2	2	3	3	0	0	0	3	
SY9	3	2	2	2	2	3	3	3	3	0	3	3	
Ort	2	2	2	3	1	3	3	3	2	1	2	3	

O: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli

Tablo 4.7. Tüm gruplardaki deneklerin histopatolojik ortalama değerleri.

	Mukozal İnflamasyon			Submukozal İnflamasyon		Kriptik Abse	Epitelde Nekroz	Submukozal Ödem	Konjesyon		Hemoraji		Kollajen Üretim Artışı
	PMNL	MNL	Makrofaj	PMNL	MNL Makrofaj				Epitelial	Submukozal	Epitelial	Submukozal	
KŞ	1	2	2	2	1	2	2	2	2	0	0	1	
S	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	
Y	1	2	2	2	1	1	2	2	3	1	1	3	
SY	2	2	2	3	1	3	3	3	2	1	2	3	

O: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli

Bütün gruplar mukozal inflamasyonda PMNL birikimi açısından karşılaştırıldığında sutür grubundaki birikim sutür-yapıştırıcı grubundaki birikimden anlamlı derecede azdı($p<0,05$). Diğer gruplar arasındaki kıyaslamalarda anlamlı farklılık saptanmadı. Mukozal inflamasyonda MNL ve Makrofaj birikimi açısından istatistiki açıdan farklılıklar saptanmadı. Yine submukozal inflamasyon açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Kriptik abse, şam-kontrol grubunda, sütür ve sütür-yapıştırıcı gruplarına göre belirgin olarak azdı($p<0,05$). Sütür grubu sütür- yapıştırıcı grubu ile karşılaştırıldığında kriptik abse, sütür-yapıştırıcı grubunda belirgin olarak gerilemiş idi($p<0,05$). Şam kontrol grubu ile sadece yapıştırıcı uygulanan grup kriptik abse açısından karşılaştırıldığında, bu iki grup arasında farklılık saptanmadı($p>0,05$). Yine sütür grubu ile yapıştırıcı grubu arasında istatistikî fark saptanmadı($p>0,05$).

Epitel nekrozu, sütür-yapıştırıcı grubunda, sütür grubuna göre anlamlı fazla idi($p<0,05$). Diğer gruplar arasında epitel nekrozu açısından istatistikî fark saptanmadı.

Submukozal ödem şam grubunda diğer gruplara göre anlamlı az olarak izlenmişken($p<0,05$), diğer gruplar arasında belirgin farklılık yoktu. Epitelyal ve submukozal konjesyon açısından gruplar arasında istatistikî farklılık saptanmadı($p>0,05$). Epitelyal ve subepitelyal hemoraji, şam grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak az görülürken($p<0,05$), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi.

Kollajen üretimindeki artış, bütün gruplarda, şam grubuna göre anlamlı olarak fazla miktarda iken($p<0,05$), sütür-yapıştırıcı grubunda diğer gruplara göre mikroskopik olarak daha fazla görülmesine rağmen istatistikî olarak anlamlı bulunmadı($p>0,05$).

5.TARTIŞMA

Kolon anastomozları ve perforasyon onarımları, genel cerrahi operasyonlarında en sık uygulanan işlemlerden biridir. Anastomoz kaçakları bu operasyonlar sonrası görülen ciddi komplikasyonlardan biri olup mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden başlıcasıdır. Alberts ve ark. belirttiği üzere kolorektal anastomoz kaçakları sonrasında mortalite riski ise %20'ye kadar yükselbilmektedir(3). Teknik modifikasyonlar kolorektal anastomozlardan kaçak oranını düşürerek bu komplikasyona bağlı olarak görülen mortalite ve morbiditeyi azaltabilir. Bu amaçla anastomozun yapay veya biyolojik bir greft ile desteklenmesi faydalı olabilir (4).

Kolon anastomoz kaçaklarında sistemik ve lokal olarak gruplanabilecek çeşitli faktörler rol alabilir. Yara iyileşmesini geciktiren ileri yaş, malnutrisyon, anemi, malignite varlığı, hipovolemi ve hipoproteinemi sistemik faktörlerdir. İntraabdominal bir infeksiyon, peritonit yada kolon duvarında inflamasyon, kolit halinin olması durumunda anastomozda kaçak oluşabilir (5-9,51).

Anastomoz kaçağının engellenmesi için değişik teknikler kullanılabilir. Stapler kullanımı kaçak oranını %9,8 oranına indirmiştir (10). Diğer kullanılabilir teknik fibrin adeziv moleküllerin kullanılmasıdır. Presipitasyonu takiben oluşan bu ürünün sınırlı mekanik drenajı mevcuttur. Trombin ayrıca faktör VIII etkisi altında iken fibrin polimeri oluşumunu sağlar. Bu yeni fibrin formu suda çözünmez ve mekanik olarak yüksek güçtedir (11,12).

Onarımın yapılmasından sonraki üçüncü gününde, fibrin adezivlerin uygulama bölgesinde fibroblast aktivitesinin başlaması ile konnektif doku sentezinin başlamasına paralel olarak konnektif dokunun organizasyonu da başlar. Üçüncü ile onsekizinci günler arasında fibrin adeziv reabsorbe olarak yerini skar formasyonuna bırakır (9,13). Oka ve ark. bulgularına göre, fibrin adezivlerin yara yeri iyileşmesi üzerine üç pozitif etkisi mevcuttur: hematoma oluşumunu azaltırlar, doku uyumları iyidir ve fibroblast oluşumu için uygun ortam oluşturur (14).

Hoepfner ve ark. kemirgenler üzerinde yaptığı çalışmada, sıçanların yapılmış olan kolonik anastomozları omentum ve ince barsak submukozası ile kaplanmış. Daha sonra 4, 30 ve 90. günlerde patlama basıncı, histopatolojik inceleme yapılmış. 4. Günde kaplama yapılmış olan grupta, kontrol grubuna göre patlama basıncı artışı saptanmış. Ayrıca yine 4. günde neovaskülarizasyonda, fibroblast artışı ve kollajen birikiminde artış olduğu, ayrıca anastomozda darlık oranının da artış olmadığı görülmüş (76).

Kutoba ve ark. tavşanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada, duodenum, ileum ve colon'da oluşturulmuş olan defektler, sutür kullanılmadan sadece fibrin yapıştırıcı ile kapatılarak kontrol grubu olan sutür grubu ile patlama basınçları ve histopatolojik iyileşme açısından karşılaştırılmış. Tek sıra sutür ile onarım ile fibrin yapıştırıcı ile onarım arasında patlama basınçları açısından ve histopatolojik bulgular açısından fark bulunamamış (77). Yapmış olduğumuz bu çalışmada da sutür ile onarım ve fibrin yapıştırıcı ile onarım sonrasındaki patlama basınçları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Yousheng ve ark. sıçanlar üzerinde, peritonit varlığında ve fibrin yapıştırıcı ve growth hormon kombinasyonunun anastomoz patlama basıncı ve hidroksprolin düzeylerine olan etkisi incelenmiş. 5. günde, patlama basıncı ve hidroksprolin düzeyleri, fibrin yapıştırıcı ve growth hormon kombinasyonu grubunda, sadece fibrin yapıştırıcı grubuna göre yüksek bulunmuş. Growth hormon ve fibrin yapıştırıcı kombinasyonunun intestinal anastomoz iyileşmesine sinerjistik etki gösterdiği sonucuna varılmış (78). Wang ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada domuzlarda, intraabdominal sepsis ve hemorajik şok varlığında, fibrin yapıştırıcı ve growth hormon kombinasyonunu incelemiştir. Sonuç olarak fibrin yapıştırıcının anastomoz kaçaklarını azalttığı ve fibrin yapıştırıcı ve growth hormonun anastomoz iyileşmesi üzerine sinerjistik etki gösterdiği belirtilmiştir (79).

Kanellos ve ark. sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, kolon anastomozu oluşturulmuş ve fibrin yapıştırıcının patlama basıncı üzerine olan etkisi incelenmiştir. Anastomoz kaçakları üzerine etkisi gösterilememekle beraber patlama basıncının artmış olduğu gösterilmiştir (80). Aynı

araştırmacıların yapmış oldukları başka bir çalışmada, sıçanlarda kolon anastomozu sonrasında intraperitoneal olarak verilmiş olan 5-flourourasil'in anastomoz üzerine olan etkisine karşı fibrin yapıştırıcı ile oluşturulan kaplamanın etkinliği değerlendirilmeye çalışılmıştır. Sonuç olarak fibrin yapıştırıcı kullanılan sıçanlarda, kullanılmayanlara göre daha az anastomoz kaçağı görülmüş. Yine fibrin yapıştırıcı kullanılmış olan sıçanlarda patlama basıncı ve anjiyogenezin daha fazla olduğu tesbit edilmiş (81). Yine Kanellos ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, fibrin yapıştırıcının etkinliği, 5-flourourasil ve interferon'un sıçanlara intraperitoneal olarak uygulanmasından sonra araştırılmış. Fibrin yapıştırıcı uygulanmış olan grupta anastomozda hiç açılma olmazken, anjiyogenez daha fazla, patlama basıncı daha yüksek iken, inflamasyonun, kollajen birikiminin ve fibroblast aktivitesinin farklılık göstermediği görülmüş (83).

Akgün ve ark. yaptığı çalışmada, sıçanlarda kolonik anastomoz üzerine fibrin kaplama ve hyaluronik asit-karboksimetil selüloz uygulanan gruplar karşılaştırılmış. Fibrin kaplama uygulanmış olan grupta patlama basıncı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş (9).

Nordentoft ve ark. domuzlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, oluşturulmuş ince barsak anastomozlar, fibrin yapıştırıcı ile kaplanmış olan kollajen yama ile örtülmüştür. Domuzlar 6 hafta boyunca izlenmişler ve yama kullanılan ve kullanılmayan anastomozlar arasında patlama basınçları, stenoz ve histopatolojik olarak farklılık izlememişlerdir (82).

Huh ve ark. yapmış olduğu, laparoskopik rektum cerrahisi sonrasında kaçakların önlenmesi amacı ile fibrin yapıştırıcı kullanımı konulu araştırmada, fibrin yapıştırıcı kullanımının anastomotik kaçak üzerine etkili olmadığını, kaçak üzerinde asıl olarak tümör lokalizasyonu, ve operasyon süresinin etkili olduğu sonucuna varmışlardır (84).

Bizim çalışmamızda da, Kanellos ve ark. ve Akgün ve ark. çalışmalarında olduğu gibi anastomoz ortalama patlama basınçları sutür ve fibrin yapıştırıcının beraber kullanıldığı durumlarda yüksek olarak tesbit edilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada, histolojik ve istatistiki olarak, kriptik apse, sutür yapıştırıcı grubunda belirgin olarak azdı. Ayrıca epitel nekrozu bu grupta diğer gruplara göre artmış olarak bulundu. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda (81-83), fibrin yapıştırıcı kullanılan ve histolojik inceleme yapılanlarda histolojik olarak anlamlı farklılık bulunmamıştı.

Ancak yapılmış olan çalışmaların hepsi, yapılan onarım sonrasında yada barsak duvarının onarımının yanında antineoplastik bir ilaç varlığında gösterdiği iyileşmeyi incelemektedirler. Zaten inflame olan bir barsak segmentinde onarım konusuna genel olarak değinilmemiştir. Bu sebepten dolayı inflame olmayan barsak segmentleri ile yapılmış olan bu çalışmaların sonuçları ile çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırılmasında zorluk mevcuttur.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmamızda kolit oluşturulmuş sıçanlarda çekum perforasyonu onarımında fibrin yapıştırıcının etkisini inceledik. Bu amaçla onarılmış olan sıçan çekumlarının patlama basınçlarının ölçümlerinin yanı sıra hematoksil-eozin boyaması ile doku iyileşmesini histolojik değerlendirilmesi yapıldı. Histolojik incelemede mukozal inflamasyon, submukozal inflamasyon, kriptik apse, mukozal ödem, submukozal ödem, konjesyon, hemoraji ve kollajen birikimi parametreleri incelendik.

Sonuç olarak:

- 1) Patlama basınçları değerlendirildiğinde sutür ve fibrin yapıştırıcının beraber kullanımının sadece stür kullanımına göre daha üstün olduğu saptandı.
- 2) Sadece sutür kullanımı ile sadece fibrin yapıştırıcı kullanımının patlama basıncı değerlendirildiğinde farklılık saptanmadı.
- 3) Sadece fibrin yapıştırıcı kullanımı ile fibrin yapıştırıcı ve sutürün beraber kullanımının patlama basıncı değerlendirildiğinde farklılık saptanmadı.
- 4) Mukozal inflamasyonun histopatolojik değerlendirilmesinde sutür ve fibrin yapıştırıcının beraber kullanımının inflamasyonu azalttığı saptanmıştır. Diğer gruplar arasında fark saptanmamıştır.
- 5) Kriptik apsenin histopatolojik değerlendirilmesinde sutür ve fibrin yapıştırıcının beraber kullanımının kriptik apse oluşumunu azalttığı saptanmıştır. Diğer gruplar arasında fark saptanmamıştır.
- 6) Epitel nekrozunun histopatolojik değerlendirilmesinde sutür ve fibrin yapıştırıcının beraber kullanımında epitelyum nekrozunun daha fazla olduğu saptanmıştır. Diğer gruplar arasında fark saptanmamıştır.
- 7) Hemorajinin histopatolojik değerlendirilmesinde istatistiki olarak gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.
- 8) Kollajen üretiminin histopatolojik değerlendirilmesinde istatistiki olarak gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak, fibrin yapıştırıcı kısa dönemde anastomozu sağlamlaştırıcı etki göstermiştir. Bunun yanında barsak duvarındaki mevcut inflamasyonu baskılayıcı etkisi olduğu görülmüştür. Ancak fibrin yapıştırıcıların inflame barsak duvarının iyileşmesi üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılması amacı ile daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg.*2004;240(2):260-268.
2. Graf W, Glimelius B, Bergstrom R, Pahlman L. Complications after single or double stapling in rectal surgery. *Eur J Surg.*1991;153(9):543-547.
3. Alberts JCJ, Parvaiz A, Moran BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Colorect Dis.*2003;5:478-482.
4. Hoepfner J, Crnogorac V, Marjanovic G, Jüttner E, Karez W, Weisner HF, Hopt UT. Smallintestinal submucosa as a bioscaffold for tissue regeneration in defects of the colonic wall. *J Gastrointest Surg.*2009;13(1):113-119.
5. Li J, Ren J, Zhu W, Yin L, Han J. Management of enterocutaneous Fistulas: 30-year clinical experience. *Chin Med J.*2003;116:171-175.
6. Ahrendt GM, Tantry US, Barbul A. Intra-abdominal sepsis impairs colonic reparative collagen synthesis. *Am J Surg.* 1996;171:102-107.
7. Romeo G, Basile F, Giannone G et al(1987)Use of fibrin sealant.(Tissucol/Tisseel)in manual and stapled anastomoses. In:Schlag G, Redl H (eds) *Fibrin sealant operative medicine:general surgery and abdominal surgery.* Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 152-155.
8. Saner H (1976) The role of collagen metabolism in the leakage from colonic rectal anastomosis and the effect of collagenase inhibition to prevent leakage. Thesis of Lecturer. Turkish Ministry of Health Library, Ankara Turkey.
9. Akgün A, Kuru S, Uraldi C, Tekin O, Karip B, Tug T, Öngören AU.Early effects of fibrin sealant on colonic anastomosis in rats:an experimental and case-control study. *Tech Coloproctol*(2006)10:208-214.
- 10.Smith LE (1988) Anastomosis with EEA stapler after anterior colonic resection. *Dis Colon Rectum* 1:160-167.

11. Braun F, Spangler HP (1984) Grundlagen der Fibrinklenung. In: Neue Techniken in der operativen Medizin. Springer . Berlin Heidelberg New York.
12. Kaeser A, Dum N (1993) Grundlagen der Fibrinkebungwirkprinzip und infectionssicherheit von Tissucol. Z. Herz. Thorax. Gefabehir. Supplement 1:5-10, 1087.
13. Kaufner HK (1986)) Grundlagen der Fibrinklenung. In: Neue Techniken in der operativen Medizin. Springer . Berlin Heidelberg New York. Pp 3-6
14. Oka H, Harrison Rc, Burhenne HJ (1982). Effect of a biologic glue on the leakage rate of experimantal rectal anastomosis. Br J Surg 88:143-145.
15. Dunn CJ, Goa KL. Fibrin sealant. A review of its use in surgey and endoscopy. Drugs 1999;58:863-886.
16. Pescatore P, Verbeke C, Harle M, Manefold BC. Fibrin sealant in peptic ulcer bleeding: the fate of cloth. Endoscopy 1998;30:519-523.
17. Juszkievicz P, Wajda Z, Dobosz M, Babicki A, Marczewski R. The role endoscopic thrombin injections in the treatment of gastrointestinal bleeding. S Afr J Surg 1993;31:98-102.
18. Berg PL, Barina W, Born P. Endoscopic injection of fibrin glue versus polidocanol in peptic ulcer hemorrhage: a pilot study. Endoscopy 1994;26:528-30.
19. Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E, et al. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. Lancet 1997;350:692-6.
20. Pescatore P, Jornod P, Borovicka J, Pantoflickova D, Suter W, Meyenberger C, et al. Epinephrine versus epinephrine plus fibrin glue injection in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized trial. Gastrointest Endosc 2002;55:348-53.
21. Song SY, Chung JB, Moon YM, Kang JK, Park IS. Comparison of the hemostatic effect of endoscopic injection with fibrin glue and hypertonic saline-epinephrine for peptic ulcer bleeding: a prospective randomized trial. Endoscopy 1997;29:827-33.

22. Heldwein W, Avenhaus W, Schonekas H, Kaess H, Muller-Lissner S, Hasford B, et al. Injection of fibrin tissue adhesive versus laser photocoagulation in the treatment of high risk bleeding peptic ulcers: a controlled randomized study. *Endoscopy* 1996;28:756-60.
23. Koyama T, Fujimoto K, Iwakiri R, Sakata H, Sakata Y, Yamaoka I, et al. Prevention of recurrent bleeding from gastric ulcer with a non bleeding visible vessel by endoscopic injection of absolute ethanol: a prospective, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1995;42:128-31.
24. Benedetti G, Sablich R, Lacchin T. Endoscopic injection sclerotherapy in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc* 1991;5:28-30.
25. Balanzo J, Villanueva S, Sainz J, Espinos JC, Mendez C, Guarner C, et al. Injection therapy of bleeding peptic ulcer. Randomized trial using adrenaline and thrombin. *Endoscopy* 1990;20:157-9.
26. Kubba AK, Murphy W, Palmer KR. Endoscopic injection for bleeding peptic ulcer: a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus human thrombin. *Gastroenterology* 1996; 111:623-8.
27. Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E, et al. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1997;350:692-6.
28. Laine L. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: room for improvement [editorial]? *Gastrointest Endosc* 2003;57: 557-60.
29. Tinay OE, E-Bakry AA. Treatment of chronic fistula-in-ano using commercial fibrin glue. *Saudi Med J* 2003;24:1116-1117.
30. Lamont JP, Hooker G, Espenschied Jr, et al. Closure of proximal colorectal fistulas using fibrin sealant. *Am Surg* 2002;68:615-618.
31. Gonzales-Ojeda A, Avalos-Gonzales J, Mucino-Hernandez MI, et al. Fibrin glue as adjuvant treatment for gastrocutaneous fistula after gastrostomy tube removal. *Endoscopy* 2004;36:337-341.
32. Papavramidis ST, Eleftheriadis EE, Apostolidis DN, Kotzampassi KE. Endoscopic fibrin sealing of high-output non-healing gastrocutaneous

- fistulas after vertical gastropasty in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2001;11:766-769.
33. Girard S, Sideman M, Spain DA. A novel approach to the problem of intestinal fistulization arising in patients managed with open peritoneal cavities. *Am J Surg* 2002;184:166-167.
34. Rots WI, Mokoena T. Successful endoscopic closure of a benign gastrocolonic fistula using fibrin sealant through gastroscopic approach: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1351-1356.
35. Kurokawa T, Okushiba S, Kadoya M, et al. Selective occlusion with fibrin glue under fluoroscopy: seven cases of postoperative management for intractable complex fistulas. *Endoscopy* 2002;34:220-222.
36. Cortren CC, McIntyre RC Jr, Johnson S, Stiegmann GV. Management of low-output pancreatic fistulas with fibrin glue. *Am J Surg* 2004;188:89-91.
37. Fisher A, Benz S, Bailer P, Hopt UT. Endoscopic management of pancreatic fistulas secondary to intraabdominal operation. *Surg Endosc* 2004;18:706-708.
38. Zmora O, Mizrahi N, Rotholz N, et al. Fibrin glue sealing in treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2003;46:584-589.
39. Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, et al. Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. *Arch Surg* 2004;139:1148-1154.
40. Hofstetter C, Segovina E, von-Thorbeck R. Treatment of hydatid cyst of the liver by closed marsupialization and fibrin glue ablation. *World J Surg* 2004;28:173-178.
41. Paulson EK, Stephenson GR, Neal MC, et al. Use of fibrin sealant as a hemostatic agent after liver biopsy in swine. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:905-911.
42. Jain PK, Sowdi R, Anderson ADG, MacFie J. Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:54-60.

43. Langer S, Guenther JM, DiFronzo LA. Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheters in woman undergoing operation for breast cancer? *Am J Surg* 2003 ;69:77-81.
44. Harries K, Masoud A, Brown TH, Richards DG. Endoscopic placement of fibrin sealant as a treatment for a long-standing Boerhaave's fistula. *Dis Esophagus* 2004;17:348-350.
45. Fernandez Lobato R, Garcia Septiem J, Ortega Deballon P, et al. Tissucol application in dmolipectomy and incisional hernia repair. *Int Surg* 2001;86:240-245.
46. Canonico S. The use of fibrin glue in the surgical operations. *Acta Biomed Ateno Parmense* 2003;74;21-25.
47. Greenberg R, Kashtan H, Skornik Y, Werbin N. Treatment of pilonidal sinus disease using jibrin glue as sealant. *Tech Colo-proctol* 2004;8:95-98.
48. Clarc, R.A.F.: Basics of Cuteneus wound repair. *J Demotol Surg Oncol*, 1993;19;693-706.
49. Cohen I.K., Robert F. Yara bakımı ve yara iyileşmesi. *Schwartz Principles of Surgery*, Schwartz S.1. 7th Edition 1999;269-301.
50. Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental study on healing of colonic anastomeses. *J Surg Res* 1990; 48: 504-515.
51. Kingham P, Pachter LH: Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis and Treatment. *jamcollsurg* 2008;10.015:269-278.
52. Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997: 77:509-528.
53. Graham MF, Willey A, Adams J, et al. Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. *Gastroenterology*. 1987; 92: 400-403.
54. Foster ME, Brennan SS, Morgan A. Colonic ischemia and anastomotic healing. *Eur Surg Res* 1985; 17: 133-139.
55. Fielding LP, Steward- Brown S, Blesvoskyl, Kearney G. Anastomotic integrity after operation for large bowel cancer: A multicentre study. *BMJ* 1980: 281: 411-4.

- 56.Cali RL, Smyrk TC, Blatchford GJ, et al.Effect of prostoglandin E1 and steroid on healing colonic anastomoses. Dis colon Rectum 1993; 36: 1148-1151.
- 57.Din. S, Alagöl H, Gülçelik MA, Özbirecikli B, Kuru B, et al. Locally applied GMCSF improves the impaired bowel anastomosis in rats with long term corticosteroid treatment. World J Surg 2002; 26: 1208-1213.
- 58.Gülçelik MA, Dinç S, Bir F, Elitok O, Alagöl H, Öz M. Locally applied molgramostim improves wound healing at colonic anastomoses in rats after ligation of the common bile duct. Can J Surg 2005; 48: 213-8.
- 59.Thornton FJ, Barbul A. Healing in the Gastrointestinal tract. Surg Clin North Am 1997; 77(3): 54-573.
- 60.David M, Stephen J. Wound healing. Miller, Modern Surgical Care 1998; 1: 1237-1247.
- 61.Hamzaoğlu İ, Karahasanoğlu T, Aydın S. The effect of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses. Am J Surg 1988; 176: 458-461.
- 62.Smith SR, Connolly JC, Gilmore JC. The effect of faecal loading colonic anastomotic healing. Br J Surg 1983; 70: 49-54.
- 63.Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on healing of colonic anastomoses. J Surg Res 1990; 48: 504-515.
- 64.Ahrent GM, Gardner K, Barbul A. Loss of colonic structural collagen impairs healing during intraabdominal sepsis. Arch Surg 1994; 129: 1179-1184.
- 65.Hananel N, Gordon PH. Effect of 5- fluorouracil and leucovorin on the integrity of colonic anastomoses in the rat. Dis Colon Rectum 1995 ; 28: 886-890.
- 66.Arnauld JP, Humbert W, Eloy MR, et al. Effect of obstructive jaundice on wound healing. Am J Surg 1981; 141: 593-596.
- 67.Bayer I, Ellis H. Jaundice and wound healing: An experimental study. Br J Surg 1976; 63: 392-396.

68. Lee E. The effect of obstructive jaundice on the migration of reticuloendothelial cells and fibroblasts into early experimental granulomata. *Br J Surg* 1972; 59: 875-877.
69. Chowcat NL, Savage FJ. Role of collagenase in colon anastomoses; a reappraisal. *Br J Surg* 1988; 75:330-341.
70. Marks R, Dykes P, Motley R, *Clinical Signs and Procedures in dermatology* 1st ed London 1993;35.
71. Graham MF, Blumquist P, Zederfelt The alimentary canal. *Wound Healing: Biochemical and clinical Aspects* Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ, WB Saunders Compny 1992, Philadelphia 433-449.
72. Brasken P Healing of experimental colon anastomoses *Eur J Surg*.1991 Suppl 566: 8-51.
73. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the Gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997; 77:549-573.
74. Höckel M, Schelinger K, Doctrow S, et al. Therapeutic angiogenesis. *Arch Surg* 1993;128: 423-429.
75. Dignass AU, Tsunekawa S. Fibroblast growth factors modulate intestinal epithelial cell growth and migration. *Gastroenterology* 1994;106: 1254-1262.
76. Hoepner H, Wassmunt B, Marjanovic G, Timme S, Hopt UT, Keck T. Anastomotic Sealing by Extracellular Matrices of Colonic Anastomoses in the Critical Early Phase. *J Gastrointest Surg* 2010; 14:977-986.
77. Kubota M, Okuyama N, Hirayama Y. A new method to close an intestinal wall defect using fibrin glue and polyglycolic acid sealant. *Journal of Pediatric Surgery* 2007; 42,1225-1230.
78. Li Y, Bao Y, Jiang T, Tan L, Liu F, Li J. Combination of Fibrin Glue with Growth Hormone Augments Healing of Incomplete Intestinal Anastomoses in a Rat Model of Intra-Abdominal Sepsis: A Dynamic Study. *Journal of Investigative Surgery* 2007;20: 301-306.
79. Wang P, Wang J, Zhang W, Li Y, Li J. Effect of the Combination of Fibrin Glue and Growth Hormone on Intestinal Anastomoses in a Pig Model of

- Traumatic Shock Associated with Peritonitis. *World J Surg* 2009;33:567-576.
80. Kanellos I, Mantzoros I, Goilimaris I, Zacharakis E, Zavitsanakis A, Betsis D. Effects of the use of fibrin glue around the colonic anastomoses of the rat. *Tech Coloproctol* 2003;7:82-84.
81. 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-Flourouracil. *Dis Colon Rectum* 2004;47:510-515.
82. Nordentoft T, Romer J, Sorensen M. Sealing of Gastrointestinal Anastomoses with a Fibrin Glue-Coated Collagen Patch: A Safety Study. *Journal of Investigative Surgery* 2007; 20: 363-369.
83. Kanellos D, Blouhos K, Pramateftakis MG, Kanellos I, Demetriades H, Sakkas L, Betsis D. Effect of 5-Flourouracil plus Interferon on the Integrity of Colonic Anastomoses Covering with Fibrin Glue. *World J Surg* 2007; 31: 186-191.
84. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Anastomotic leakage after laparoscopic resection of rectal cancer: The impact of fibrin glue. *The American Journal of Surgery* 2010; 199: 435-441.