

1.GİRİŞ

Günümüzde kolon cerrahisi, gelişen teknik ve sütür materyallerine rağmen, halen diğer organlara yönelik cerrahi girişimlere göre daha fazla oranda morbiditeye neden olmaktadır (1). Kolon anastomozlarından sonra karşılaşılan anastomoz kaçakları, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (1). Elektif kolon cerrahisinde anastomoz seviyesi anüse ne kadar yakınsa, kaçak oranının da o kadar arttığı rapor edilmektedir (2). Preoperatif dönemde steroid kullanımı, uzun süren operasyonlar ve operasyon bölgesinin kontaminasyonu gibi birçok faktör anastomoz kaçığı oranını arttırmaktadır (3, 4).

Kolon anastomoz güvenliğini geliştirmek amacı ile değişik ilaç denemelerinden, anjiogenez mekanizmalarının incelenmesine, farklı barsak temizlik yöntemlerinden, yeni sütür materyallerine ve yeni cerrahi tekniklere kadar, birçok fiziksel ve mekanik yöntem araştırılmıştır (5-7). İyi bir kan akımının kolon anastomozlarının iyileşmesinde gerekli olduğu, iyi bir oksijenizasyonun kollajen sentezi aleyhine olan pek çok durumun değişmesine katkıda bulunduğu ve anastomoz güvenliğini arttırdığı bildirilmektedir (8-11).

Yapılan çalışmalarda growth faktörlerin yara iyileşmesi üzerine oldukça güçlü etkileri olduğu bildirilmektedir (12, 13). Growth faktörlerin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar büyük bir hızla sürmektedir (12-18). Hücrelerin büyüme, farklılaşma ve metabolizması gibi pek çok fonksiyonunu kontrol etmektedirler (13). Hangi growth faktörün iyileşme sürecinin hangi evresinde en etkin olduğunun henüz tam olarak bilinmemesi, oldukça kısa yarı ömürleri ve yara ortamında daha çabuk yıkılmaları sorunların temelini oluşturmaktadır. Yürütülen araştırmalar ile bu sorunların giderilmesine çalışılmaktadır (12, 13).

Growth faktörlerin her biri yara iyileşmesi sürecindeki inflamasyon, matriks sentezi ve depolanması, anjiogenez, epitelizasyon ve kontraksiyon gibi değişik basamaklarda etki göstermektedir (12, 13). Tedavi edici etkinlikleri henüz tam olarak ortaya konmamıştır, daha fazla klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Şu an için yara iyileşmesinde etkileri araştırılan growth faktörler arasında platelet derived growth faktör (PDGF), epidermal growth faktör (EGF), fibroblast growth faktör (FGF), keratinosit growth faktör (KGF) ve insulin-like growth faktör (IGF) kullanılmaktadır (12-14, 19).

Growth faktör kullanımının iyi sonuç verebilmesi için doku oksijen basınçlarının yeterli olması gerekmektedir. Yarada bakteri yoğunluğu fazla ise growth faktörlerin yıkımına bağlı olarak çok fazla etkinlik sağlanamamaktadır (12, 13).

EGF, Urogastron ile idantik olup 53 aminoasitlik bir polipeptittir (20). EGF reseptörleri en yoğun olarak epitel hücrelerinde olmakla birlikte endotel hücreleri, fibroblast ve düz kas hücrelerinde de reseptörler vardır (21). Epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar için kemotaktik özelliği bulunmaktadır (20). Anjiogenezi, kollajenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir (20, 21).

FGF, mezenkimal hücreler için mitojen olarak ilk kez bulunan bu faktörün anjiogenezi uyardığı ve yara iyileşmesinde rolü olduğunu bildiren çalışmalar vardır (15, 22, 23). Hem asidik hem de bazik olmak üzere iki tip FGF tanımlanmıştır (15). Endotel hücreleri FGF'yi hem sentezler hem de ona yanıt verirler ve her iki tip FGF de endotel proliferasyonunu ve motiliteyi arttırarak neovaskularizasyonu hızlandırır (15, 16). Heparinin etkilerini güçlendirir (16). Bazik FGF, ayrıca kollajen sentezini, yara kontraksiyonunu, epitelizasyonunu, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır (13, 15, 16, 22).

KGF veya FGF-7 yaklaşık 28 kDa ağırlığında tek zincirli bir polipeptittir (17, 18, 24). Hemen hemen tüm epitelize organlarda stromal hücrelerden salgılanır ve birlikte olduğu epitelle parakrin ilişkisi var gibi görünmektedir (17, 25). Epitel hücreleri için yüksek affinitesi olan FGF ailesinin eşsiz üyesidir (17, 18). Sonuç olarak KGF mezodermal hücrelerin aksine epitel hücreleri için mitojenik ve kemotaktiktir (13).

G-CSF olarak bilinen filgrastim, glikoprotein yapısında hematopoetik bir büyüme faktörüdür (26). Kemik iliğindeki fonksiyonel nötrofil üretimi ve salınımını regüle etmesi nedeniyle kemoterapiye bağlı nötropeni süresini kısaltmak ve febril nötropeni insidansını azaltmak, ayrıca bazı nötropeni ile seyreden hastalıklarda kök hücre mobilizasyonu yapmak amacıyla neredeyse rutin olarak kullanılmaktadır (26).

Literatürde EGF, KGF, FGF ve G-CSF'in kolon anastomozlarında, anastomoz bölgesine lokal uygulanmalarının etkilerini araştıran bir çalışma olmaması nedeniyle, kolon anastomozunun güvenliğini arttırabilmek için

planladığımız bu çalışmada, lokal etkilerini araştırmak amacı ile bu faktörleri kullanmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kolonun Anatomisi

Kolon, gastrointestinal sistem (GİS)'in ileoçekal valvden anüse kadar uzanan, ortalama 1,5 metre uzunluğundaki son kısmını oluşturan bir organdır (27, 28, 29). Karında kolonun anatomik olarak hem periton içi ve hem de periton dışı yerleşmesi, sabit ve kısmen mobil segmentlerin oluşmasına yol açar. Bu değişik segmentlerin lezyonları da farklı cerrahi girişimler gerektirir (30, 31). Kolon histopatolojik olarak üç tabakadan oluşur; en içte mukoza olmak üzere muskularis propria ve dışta seroza yer alır (32, 33). Longitudinal kas lifleri bir araya gelerek kolon duvarında 'tenia' adı verilen bantları oluştururlar. Teniaların uzunluğu barsak uzunluğundan daha kısadır ve bu nedenle kolon büzülmüş ve haustra adı verilen keseler oluşturmuştur.

Çekum

Kolonun ilk parçasıdır, sağ iliak fossada iliopsoas kası fasyası üzerinde yer alır ve uzunluğu yaklaşık olarak 6 cm, genişliği 7,5 cm'dir (27). Ön yüzü çekum dolu iken karın ön duvarı ile boş iken ince barsak kıvrımları ile komşudur, tenialar çekumun arka yüzünün iç tarafında apendiks vermiformisin yapıştığı yerden başlar (27). İleoçekal valv (Bauchini kapağı), kolon ve ileumun birleşme yerinde bulunur, ileumun kolon içine girmesiyle oluşmuştur (28, 29).

Çıkan Kolon

Kolonun çekumdan karaciğerin sağ lobunun alt yüzüne kadar uzanan yaklaşık 15–20 cm'lik kısmıdır (27, 28, 29, 33). Karaciğer alt yüzünde dik bir açı ile sola ve biraz öne doğru bükülerek hepatik fleksurayı yapar. Ön ve yan yüzleri periton ile örtülüdür (27, 28, 29).

Volvulus ya da tümörleri nedeniyle cerrahi gerektirir. Tümörleri demir eksikliği anemisinin araştırılması sırasında saptanabilir. Bunun nedeni gizli kanamayla sürekli kan kaybedilmesidir (34-39).

Transvers Kolon

Kolonun hepatik fleksuradan başlayan, ortalama 50 cm (30-60 cm) uzunluğundaki kısmıdır (28). Mobil olan transvers kolon, umbilikal ve sol hipokondriak bölgeyi çaprazlayarak geçip, dalağın alt ucu altında aşağı doğru

bükülerek splenik fleksurayı yapar (27).

İnen Kolon

Kolonun splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanan kısmını oluşturur ve ortalama uzunluğu 25 cm'dir (27). Sol böbreğin dış kenarını izleyerek psoas major ve quadratus lumborum kası fasyaları üzerinden iliak kristaya kadar iner ve küçük pelvis girişinde sigmoid kolonla sonlanır (27). Yan ve ön yüzü peritonla örtülüdür, arka yüzü çıkan kolon gibi gevşek bağ dokusu ile karın arka duvarına yapışıktır (28, 29, 33).

Sigmoid Kolon

Kolonun psoas major kasının iç kenarından minör pelvis girişinden başlayan, üçüncü sakral vertebra düzeyinde rektumla sonlanan ortalama 40 cm uzunluğundaki kısmını oluşturur (16, 27, 29).

Kolonun diğer segmentlerinde olduğu gibi tümöre bağlı tam obstrüksiyon, herninin strangülasyonu, volvulusun endoskopiyle açılmaması gibi gecikmiş ve acil durumlarda barsak hazırlığı olmadığından kolostomi, elektif cerrahilerde ise ilgili barsak segmentinin durumuna göre rezeksiyonu ve uç uca anastomozunu gerektirir (40-42).

Rektum

Rektum, kolonun sigmoid kolondan sonra anüse kadar devam eden ortalama 12 cm uzunluğundaki kısmını oluşturur (43). Üçüncü sakral vertebra düzeyinde sigmoid kolondan sonra anüse kadar devam eder, sakrumla koksiksin konkavlığına uygun bir eğrilik göstererek aşağı doğru uzanır (43).

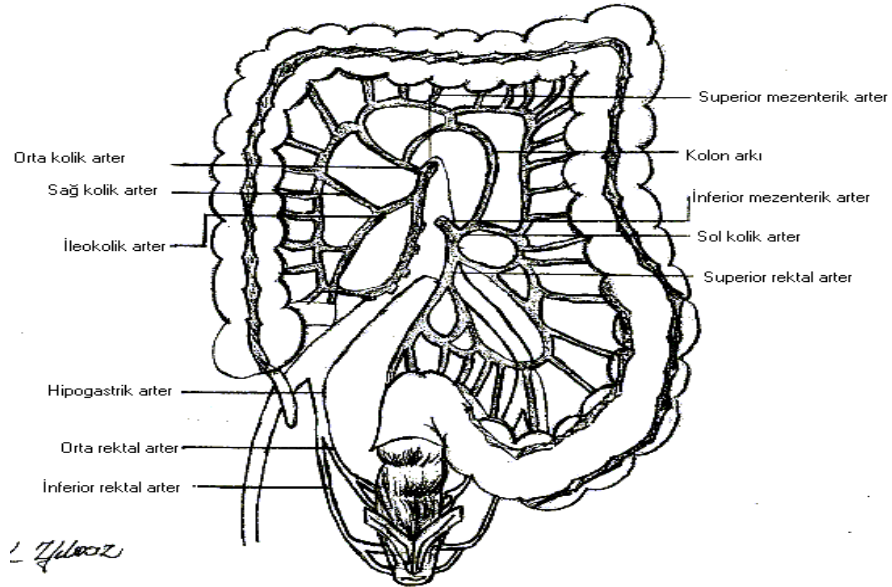
Anorektal kavşak koksiks ucunun biraz aşağısında 2-3 cm önünde yer alır. Rektumun alt ucundan itibaren anal kanal aşağı ve arkaya doğru uzanır ve bu seviye prostat alt dır (32). Rektumun arkaya doğru yaptığı bu eğriliğe 'fleksura sakralis' t ucu hizasında denir (32, 33).

Rektumun haustraları, epiploik çıkıntıları, mezenteri ve teniaları yoktur. Rektumun ön yüzünü örten periton mesaneye geçerek douglas'ı oluşturur (28, 43).

Kolonun Arter, Ven, Lenfatik ve Sinirleri:

Arterleri; kolonun çekumdan splenik fleksuraya kadar olan kısmı superior

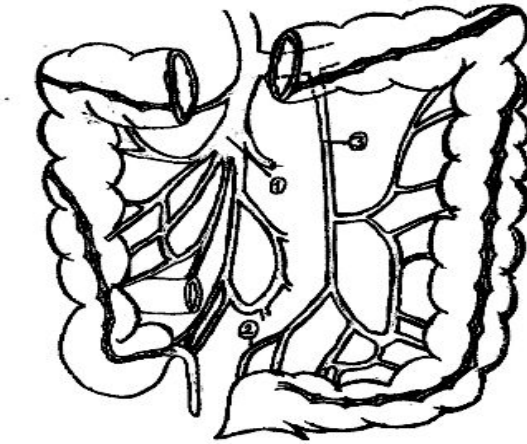
mezenterik arterin dallarıyla beslenir (27). Bu dallar, çekuma ileoçekal arterin çekal dalından, apendikse ramus appendices'ten, çıkan kolona sağ kolik arterden, transvers kolonun üçte iki sağ tarafına, arteria kolika media'dan gelir (28, 29). Kolonun splenik fleksuradan sonra gelen kısmını ise, inferior mezenterik arterin dalları besler, splenik fleksura ve inen kolona sol kolik arter, sigmoid kolona sigmoid arter, rektuma da superior rektal arterden dallar gider (28, 29). Rektum ve anal kanala ayrıca, internal iliak arterin dalı olan arteria rektalis media, internal pudental arterin dalı olan inferior rektal arter ve abdominal aortanın bifurkasyosundan çıkan arteria sakralis media yoluyla da kan sağlanır (28, 29, 44) (Şekil 1).



Şekil 2.1. Kolonun arteriyel dolaşımı.

Mezenter arter embolisi başta olmak üzere, tümör veya başka nedenlerle yapılacak rezeksiyonlarda arteriyel dolaşımın korunmasında dikkatli davranılmalıdır (45). En çok superior mezenterik arterin çıkış noktasının birkaç cm'lik segmentinde oluşan emboli durumlarında bu arterin beslediği ince barsaklar, çekum, çıkan kolon, transvers kolonun ortasına kadar olan barsak segmentleri etkilenir (45).

Venleri; kolonun venleri arterleri izler; superior ve inferior mezenterik venlere dökülürler. Rektumun ve anal kanalın çevresindeki ven pleksusundan çıkan dalların bir kısmı, superior rektal ven yolu ile inferior mezenterik vene, bir kısmı da medial ve inferior rektal venler yolu ile internal iliak vene dökülürler (46) (Şekil 2).



Şekil 2.2. Kolonun venöz dolaşımı.

Lenfatikleri; kolonun, mukoza ve seroza altında lenfatik bir pleksusu vardır. Bu lenfatik pleksus mezokolon içinde yer alan lenf nodlarına drene olur. Kolon mukozası lenfatik yapı içermez bu nedenle muskularis mukozaya penetre olmayan süperfisiyal kanserler, lenfatik yolla metastaz yapamazlar (27).

Mezenter içindeki lenfatikler ve lenf nodları, barsak segmentini besleyen damarlar boyunca yer alırlar (27). Bu lenf nodları; epikolik, parakolik, ara ve ana lenf nodları olmak üzere dört grupta toplanır. Epikolik lenf nodları kolon üzerinde, parakolik lenf nodları marjinal damar ile kolonun arasında bulunurlar (47).

Sinirleri; çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun üçte iki sağ tarafı sempatiklerini çöliak ve superior mezenterik pleksuslardan, parasempatiklerini nervus vagustan alırlar (27). Transvers kolonun üçte bir sol kısmı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın üst kısımları sempatiklerini, sempatik trunkusun lomber kısmından ve superior hipogastrik pleksustan, parasempatiklerini pelvik splanknik sinirlerden, inferior hipogastrik pleksus vasıtasıyla alırlar (48).

2.2. Kolonun Cerrahi Hastalıkları

Kolonun tümörleri başta olmak üzere pek çok hastalığı cerrahi girişim gerektirir. Bunlardan başlıcaları şunlardır;

Volvulus:

Barsak segmentinin mezenteri etrafında dönerek, strangülasyon ve gangrene kadar ilerleyen obstrüktif bulgulara yol açmasıdır. En sık görüldüğü segmentler

sırasıyla; sigmoid kolon, çekum ve transvers kolondur (49).

Özellikle yaşlı ve nörolojik problemi olan bakım hastalarında görülür. Çekal volvulus daha az sıklıkta olmakla birlikte, retroperitona fiksasyonun serbest harekete izin verdiği gevşek tutulumlu çekum varlığında ve genç hastalarda görülür. Transvers kolon volvulusu en nadir olanıdır (49, 50). Hastalarda karın ağrısı, kramp, distansiyon görülebilir (51).

Divertiküler Hastalık:

Kolon gibi lümeni bulunan boş bir organın duvarında anormal keseleşme veya poş gelişimidir. Gerçek divertiküller; intestinal duvarın tüm katlarının yer aldığı fitiklaşma durumu iken, yalancı divertikül; yalnızca mukozanın protrüzyonudur (52). Divertiküler hastalık veya divertikülozis, kolonik divertikül varlığını tanımlayan bir terimdir. Yaşla birlikte sıklığı artarken, 30 yaş altında nadirdir (52, 53).

En sık sigmoid kolonda görülür. Sol alt kadran ağrısı, suprapubik ağrı veya sırta doğru yayılan ağrı ve kanama olabilir (54, 55). Tedavi, divertikülite gelişimine ve komplikasyon varlığına göre değişir (56, 57). Fazla hava insüfle edilmeden fiberoptik sigmoidoskop, kolon grafisi, invaziv tetkik olarak da ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi'den yararlanılabilir. Bu son iki tetkik, ateş ve titremeye seyreden durumlarda, divertikülite bağlı apseyi tanımlamada da yardımcıdır (58-60). Jeneralize peritonit, sigmoid kolon, mesane, vajinal, ince barsak ve cilt fistülleri diğer gelişebilecek komplikasyonlardır (61).

Anjiyodisplazi:

Kolonda submukozal venlerin aşırı kas kontraksiyonları nedeniyle kronik, ilerleyici obstrüksiyonudur. En sık kolon içi basıncın yüksek olduğu çekumda daha az olarak da inen kolon ve sigmoid kolonda görülür. Alt GİS kanaması şeklinde bulgu verir ve anjiyografide dilate submukozal venlerin görülmesiyle teşhis edilir (62).

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları:

Ülseratif kolit; kolonik mukozayı içeren, barsak fonksiyonlarında değişiklikler ve intestinal inflamasyon bulgularıyla karakterize, inflamatuvar bir süreç olup en sık tutulan bölge rektumdur (63).

Crohn hastalığı; ağızdan anüse kadar gastrointestinal bölgenin herhangi bir yerinde görülebilen, tam kat tutulum gösteren, inflamatuvar bir barsak hastalığıdır ve ülseratif kolitte rektal tutulum söz konusuysen, Crohn hastalığında anal tutulum da olabilir. Bu durum ayırıcı tanıda önemlidir (64). Mukozada fokal inflamasyon, ileal tutulum, lineer veya fissüre aftöz ülserler, düzenli olmayan segmenter tutulum mevcuttur (65). Bu hastalık için sarkoid granülomlar, lenfoid nodüller transmural inflamasyon ve anal fistüller patognomoniktir. Kolonik perforasyon ve fistülizasyon görülebilir (66).

Tanıda endoskopi başta olmak üzere, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi ve manyetik rezonanstan faydalanılabilir (67, 68). Her iki hastalığa da ankilozan spondilit, üveit, eritema nodozum, anemi, lökositoz, nefrolitiazis, bronkopulmoner vaskülit gibi ekstra intestinal lezyonlar eşlik edebilir (69).

Ülseratif kolit premalign bir lezyondur. Crohn hastalığında da kanser riski ülseratif kolite nazaran daha nadir olmakla birlikte vardır (70).

Kolon Kanseri:

Kolonda en sık adenokarsinomlar görülür. Her segmentte görülebilmekle birlikte tutulum yerleri sıklık sırasına göre rektum ve sigmoid kolondur (71).

Sağ kolon ve çekum kanserlerinin en sık komplikasyonu anemi, inen kolon, sigmoid veya orta-üst rektum tümörü olan hastalarda en sık semptom barsak alışkanlığındaki değişikliktir (71).

Distal rektal tümörü olan hastalar genellikle gaitaya bulaşık kan tarifler. Semptomlar sol kolon semptomlarına ek olarak, tenesmus hissi veya defekasyon sırasında ağrı şeklindedir (71). Tanıda başta rekto-sigmoidoskopi ve kolonoskopi olmak üzere, bilgisayarlı tomografi, çift kontrastlı kolon grafisi ve gaitada gizli kan gibi tetkikler kullanılır. (72).

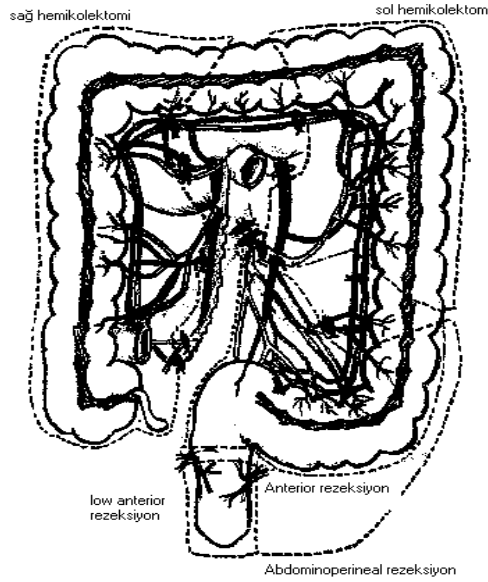
2.3. Kolorektal Cerrahi Prensipleri

Preoperatif dönemde, hastalar iyi analize edilmeli ve postoperatif gelişebilecek komplikasyonlar için gerekli önlemler alınmalıdır. Ayrıca mekanik barsak temizliği ve antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır (73).

Doğru şekilde yapılan bir anastomozda ayrılma olasılığı %2'den azdır (74). Bunun için her iki barsak segmentinin mezenterik kesi sınırında görülebilir nabazanlı

arteriyel kan akımı olmalı, tam seromüsküler birleşme sağlanmalı, anastomoz hattında gerginlik olmamalı ve hematoma oluşmamasına dikkat edilmelidir (74).

Kolona yönelik cerrahi girişimlerde, arteriyel dolaşım rezeksiyon sınırlarının belirlenmesinde esas teşkil eder (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Arteriyel dolaşıma göre rezeksiyon sınırları.

Sağ hemikolektomi, transvers kolektomi veya sol hemikolektomide cerrahiye anatomik olarak sırasıyla ileokolik, orta kolik ve sol kolik arterler yol gösterir. Bunlar hem standart kolonik rezeksiyon için anatomik sınırı oluşturur hem de rejyonel lenf nodu temizliği için yeterli sınır sağlar (75).

Rektosigmoid bileşke ve rektumdaki kanserler için cerrahi tekniğin bir değişik varyasyonu uygulanır. Bu olgularda, geniş sınırlar ve lenf nodu rezeksiyonu, mezorektumun her iki lateral pelvik duvarların rezeksiyonu gerekir (75). Çok alt yerleşimli kanserlerde, sfinkter korunmasını sağlayan mekanik stapler kullanımı ile rektumun daha çok vakada korunması sağlanmıştır (76).

Kolona yönelik cerrahide temel prensipler (77);

- a. Barsak temizliği,
- b. Preoperatif ve intraoperatif antibiyotik profilaksisi,
- c. Arteriyel beslenme ve lenfatik drenaj bilinmeli ve kanser cerrahisinde arterler çıktıkları yerden bağlanmalı,

- d. Barsak uçlarında kanlanma iyi olmalı,
- e. Anastomoz gergin olmamalı,
- f. Üreter, duodenum gibi komşu organ yaralanmalarına dikkat edilmeli,
- g. Mezenterdeki açıklık kapatılmalı,
- h. Cerrahinin fizyolojik ve fonksiyonel sonuçları minimal hale getirilmelidir.

2.4. Kolon Cerrahisi ve Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi; inflamasyon, kollajen birikimi ve kollajen maturasyonu aşamalarından oluşur. Travmaya bu yanıtın erken dönemdeki en önemli elemanı kan damarlarıdır (78). Vazokonstrüksiyon ve hemostazı izleyen süreçte, plazma ve doku kaynaklı inflamasyon mediatörleri ile lokal vazodilatasyon ve vasküler permeabilitede artış meydana gelir. Dokudan salınan histamin; arteriol, kapiller ve venüllerde albümin, globulin, fibrinojene geçirgenliği artırır (78, 79).

Trombositlerin vasküler endotele yapışması, bir membran enzimi olan fosfolipaz A₂'yi aktive ederek, ekstrasellüler aralığa araşidonik asit, prostaglandin E₁, E₂, F_{2-α} serbestleşmesine yol açar. Bunlar, monosit ve PMNL kemotaktik yönlendirilmesinde rol oynar (78).

Aktif makrofajların yara bölgesinde bulunması iyileşme olayı için gereklidir. Cerrahi travma ile aktive olan makrofajlar, fibroblastik proliferasyon ve transformasyonun yanında anjiyogenezisi, kollajen sentezini de uyaran bazı mitojen maddeler serbestleştirmektedirler. Anastomoza yakın dokulardan yeni damar oluşumu, yara yerine doğru fibroblast göçüyle birliktedir. Ayrıca kollajen gelişimi için gerekli olan maddelerin sentezi de bu evrede başlar (80).

Anastomozun gerilmeye ve diğer faktörlere bağlı dayanıklılığı kollajene bağlıdır. Bu yüzden kolon anastomozlarına ilişkin çalışmalar, kollajen sentezi ve bunu etkileyen faktörler üzerine yönelmiştir. Bazı çalışmalarda kollajenin iyileşme sürecindeki değişiklikleri araştırılırken, bazı çalışmalarda erken fazda kollajen kaybının, kolonik gerilme kuvveti zayıflığı ile seyrettiği bildirilmiştir (79, 81).

Barsak duvarında tip I, III ve V kollajen bulunur (82). Kollajen yıkımı, ilk günde yapımından fazladır ve bu durum 7. günde tamamen tersine döner, kollajen yapımı yıkımın üzerinde seyreder (83). Bir süre sonra da anastomoz sırasında invert edilen mukoza nekroze olup, dökülerek lümen bütünlüğü sağlanır (82, 83).

Yara iyileşmesi ve doku onarımı, bahsedildiği üzere bir seri regülatörlerle kontrol edilir. Katabolizma ve protein deplesyonu, normal yara iyileşmesini inhibe ettiği için; erken postoperatif dönemde beslenme, growth hormon, insülin benzeri growth hormon gibi faktörlerin anabolik etkisi anastomoz gerilme gücünü arttırmaktadır (78). Cerrahi travma sonrası, anastomoz alanına göç eden kan elemanları ve kollajenazla birlikte diğer proteolitik enzimlerin aktivitesinin arttığı bilinmektedir (80).

Kolon anastomozu üzerine yapılan çalışmalarda histopatoloji iyi bir değerlendirme kriteri olarak ön plana çıkmaktadır. Histopatolojik değerlendirme ile anastomoz alanında hücre düzeyindeki değişiklikler gözlenebilirken, grup karşılaştırmalarında ve anastomoz şekillerinin arasındaki farklılıkların ortaya konmasında da yardımcıdır (84, 85). Ancak anastomoz iyileşmesini değerlendirmede değişik teknikler uygulanmakta, bu değişik mekanik ya da biyokimyasal değerlendirmeler daha çok tercih edilmektedir (86).

Bugüne kadar kolon anastomozları üzerine; başta çeşitli cerrahi teknikler olmak üzere, sütün materyalleri (5), stapler kullanımı (87), radyo-kemoterapi (88, 89), vitamin A (90), suramin (91), growth hormon (92, 93), immünsüpresif ajanlar (94), antibiyotikler (95), growth faktörler (96, 97), Prostoglandin E₁ (98), granülosit stimüle edici faktör, eritropoetin ve çeşitli beslenme ürünleri (99, 100), elektromanyetik stimülasyon (101) gibi birçok ajan bu alanda araştırma konusu olmuştur.

Bildirilen çalışmalarda anastomozların mekanik güçleri başlıca iki methodla ölçülmektedir; bunlardan bir tanesi anastomozun lümen içi basınca dayanıklılığının ölçüldüğü patlama basıncıdır (bursting pressure-bursting strength) (78). Burada anastomozun bir ucu bağlanıp, diğer ucuna bir kanül yerleştirilerek, lümen içi basınç artışı oluşturulup, kaçağın olduğu basınç değeri patlama basıncı olarak kabul edilmektedir (78, 86).

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 (78).

Birçok çalışmada kolonik anastomoz iyileşme durumunu belirlemede

kullanılan biyokimyasal yöntem, kollajen ölçümü ile eş kabul edilen hidrokspirolin düzeyi ölçümüdür (78). İlk başlarda düşük seyreden düzey, yedinci gün gibi kollajen sentez aşamasında ölçüldüğünde, önceki düzeylerin üstüne çıkar. Bu da kollajen sentezindeki artışla eş anlamlı kabul edilir (78, 86).

2.5. Epidermal Growth Faktör

EGF ilk kez 1962 yılında Dr. Stanley Cohen tarafından erkek farelerin submandibuler tükürük bezinden izole edilmiştir (102). Cohen, erkek farelerin submandibuler tükürük bezinde sinir büyüme faktörü (NGF) izole etmeye çalışırken, bu bezlerden elde ettiği ekstrenin yeni doğan farelere enjekte edildiğinde erken göz kapağı açılışına ve erken diş sürmesine neden olduğunu gözleyerek etken maddeyi izole etmiş ve epidermis gelişimini hızlandırıcı etkisi nedeni ile bu maddeye epidermal büyüme faktörü adını vermiştir (102, 103).

EGF birçok memeli türünün değişik doku ve vücut sıvılarında bulunan, 53 aminoasitten oluşmuş mitojenik bir polipeptittir (20). EGF reseptörleri insan vücudunda idrar ve tükürüğe ek olarak mide, pankreas sıvısı, serebrospinal sıvı, seminal sıvı, prostat sıvısı, süt ve kanda bulunmaktadır (20, 21). EGF ayrıca birçok dokuda, özellikle karaciğer ve plasenta hücrelerinde bulunmaktadır. Epitel ve mezotel kökenli hücrelerde mitojenik özelliğe sahiptir (21). EGF, hücre yüzeyine lokalize olan 170 kDa ağırlığında glikoprotein yapısındaki epidermal büyüme faktör reseptöre bağlanarak, hem in vivo hem de in vitro ortamdaki çeşitli hücreler üzerinde güçlü bir bölünme ve farklılaşmaya neden olur. Reseptörler fibroblastlarda, kornea ve lenste, ince bağırsak-kolon epitelinde, glia hücrelerinde, epitelial karsinoma hücrelerinde gösterilmiştir (21).

Hücre dışında EGF reseptörleri ile birleşmektedir. Reseptörleri ile birleşmesi ile guanizintrifosfat bağlanarak adenilatsiklaz ve tirozin kinazlar aktif hale gelir ve bu olay sonrasında hücre çoğalması hızlanır (102, 103). Pek çok mezodermal ve ektodermal hücre için EGF mitojenik özelliktedir. Korneal endotel hücreler, fibroblastlar ve sinir sistemi destek dokusu hücreleri üzerinde mitojenik aktiviteye sahip olan EGF en fazla mezodermal hücreler tarafından salgılanır (102-104).

EGF endojen olarak insan submandibuler tükürük bezinden salgılanmaktadır. Gregory ve ark.'ları insan idrarının köpeklerde mide asit salgısını inhibe ettiğini

göstermişler ve izole ettikleri etken maddenin adını Urogastron koymuşlardır. İzole edilen bu maddenin fare EGF'sine benzerlik göstermesi üzerine Urogastrona insan EGF'si denilmiştir (105). Urogastrone insan tükürüğünde 6-17 ngr/ml, sütte 80gr/ml, idrarda 29-272 ngr/ml ve bilinmeyen miktarda da amniyotik sıvıda tesbit edilmiştir (105, 106).

EGF, embriyogenezis, anjiyogenezis, doku ve vasküler sistemlerin onarımında büyük rol oynamaktadır. EGF'nin etkileri; normal büyüme etkisi, neoplastik büyümedeki rolü ve yara iyileşmesindeki etkisi olmak üzere üç başlıkta değerlendirilebilir (107). EGF' nin yara iyileşmesindeki etkisi, enflamatuar safha (0-3 gün), fibroblastik safha (3-12 gün) ve remodelling safhası olmak üzere birinin içinde öbürünün geliştiği üç süreçten geçmektedir (107, 108). Mitojenik bir polipeptit olan EGF yara iyileşmesine enflamasyon fazının bitiminde etki etmeye başlamakta ve fibroblastik oluşumunu indüklediği ve bunun yanı sıra granülasyon dokusunun oluşumunu ve epitelizasyonu uyardığı bilinmektedir (107, 108).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda EGF'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri araştırılmaktadır (108). EGF özellikle yanık tedavilerinde ve korneal yaralanmalarda kullanılmaktadır. Araştırmacılar deride oluşan yanıklarda ve korneal yaralanmalarda EGF'nin kullanıldığı durumlarda yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisinin olduğunu göstermişlerdir (109). Topikal formda ilaç uygulamalarının tıp alanında kullanılmasına başlandıktan sonra oluşan yaralanmalarda topikal olarak solüsyonların ve biyoadesif taşıyıcı sistemlerin uygulanması yara iyileşmesinde olumlu bir etki sağlamıştır (109).

EGF'nin sistemik yoldan uygulanması ile ilgili yapılan çalışmalarda EGF' nin epitelizasyonu ve granülasyon dokusu oluşumu ve de yeni damar oluşumunu uyararak yara iyileşmesini hızlandırdığını bildirmiştir (109-111).

Girdler ve ark.'larının, kemoterapi alan hastalarda EGF' yi oral ağız gargarası olarak oral ülserlerin tedavisinde kullandıkları çalışmalarında, EGF'nin oral ülser iyileşmesinde etkili olmadığı fakat oral epiteldeki sitotoksik hasarın iyileşmesinde etkin olduğunu saptamışlardır (112).

Çelebi ve ark.'ları, EGF'nin cilt insizyonlarındaki yara gerilimi üzerine olumlu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir (113). Akbulut ve ark.'ları ise EGF'nin mikroemülsiyon formunun gastrik stres ülserlerinin iyileşmesine olumlu etkisinin

olduğunu saptamışlar (114).

Memişoğlu ve ark.'ları, EGF'nin lokal uygulanmasının ciltte yara iyileşmesini hızlandırdığını belirtmişlerdir (115). Başka bir çalışmada, ağız içine topikal uygulanan EGF'nin oral mukozadaki yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmıştır (107).

Kolon anastomozlarında spançlara emdirilmiş olarak uygulanan EGF, sistemik uygulanan metilprednizolon'un yara iyileşmesini geciktirici etkisini geri döndürebilmiştir (116).

2.6. Fibroblast Growth Faktör

FGF fibroblastlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve kondrositler tarafından üretilmektedir ve mezodermal ve nöro-ektodermal kökenli hücreler üzerinde mitojenik etkileri vardır (23, 117). Endotel hücrelerinde bölünmeyi uyarıcı etkisi ile angiogenezde önemli rol oynamaktadır (12, 13, 23). Ayrıca, fibroblastları, keratinositleri, kondrositleri ve miyoblastları uyarıcı etkiye sahiptir. Günümüzde insan yaralarında tedaviye etkileri tam olarak gösterilememiştir ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (12, 13, 15, 16).

FGF geniş bir polipeptit ailesinin üyeleri içindedir ve hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasının regülasyonunda rol alır (118). FGF'ler dokuların tamir ve rejenerasyonu sırasında büyük önem taşıyan mezodermal kökenli hücreler üzerinde mitojenik, kemotatik ve anjiogenik etki gösterirler (117). Bu aile içinde öne çıkan iki üye FGF-1 veya asidik fibroblast büyüme faktörü ve FGF-2 veya bazik fibroblast büyüme faktörüdür (15, 16). Hücre bazında etkisini, fibroblast büyüme faktörü reseptörlerine (FGF-RI) bağlanarak gerçekleştirir ve bağlanmadan sonra reseptörde otofosforilasyon olayı ile aktivasyon gerçekleşerek transkripsiyonu düzenleyici proteinler uyarılır (16, 119).

Endotel hücreleri FGF'yi hem sentezler hem de ona yanıt verirler. Her iki tip FGF de endotel proliferasyonu ve motiliteyi arttırarak neovaskülarizasyonu hızlandırır (12, 13). Bazik FGF, ayrıca kollajen sentezini de uyarır; yara epitelizeasyonunu, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır (15, 16).

Cheng ve ark.'larının cilt insizyonu yapılmış ratlarda insizyon hattına lokal FGF uygulanmasının etkilerini araştırdıkları deneysel çalışmalarında,

myofibroblastların yara iyileşmesinde kritik rol oynadıklarını ve FGF'nin TGF-beta 1 ekspresyonunu artırıp, myofibroblast apoptozisini stimüle ederek yara iyileşmesine olumlu etkisinin olduğunu saptamışlardır (22). Yine Cheng ve ark.'larının yaptığı başka bir deneysel çalışmada, skalp insizyonu yapılmış ratlarda lokal FGF uygulanmasının ekstraselüler sinyal regülatör kinaz protein ekspresyonunu stimüle ederek, vasküler endotel hücre migrasyonunu artırıp yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini saptamışlardır (23).

Nurata ve ark.'larının serobrospinal sıvı kaçağı olan duramater yaralanmalarına lokal FGF uygulamasının etkilerini araştırdıkları deneysel çalışmalarında, FGF'nin duramater iyileşmesine olumlu etkileri olduğunu saptamışlardır (120).

Ernst ve ark.'larının gastrik ülser iyileşmesinde lokal FGF enjeksiyonunun etkilerini araştırdıkları deneysel çalışmalarında, lokal uygulanan FGF'nin gastrik ülser iyileşmesini hızlandırdığını saptamışlardır (121).

2.7. Keratinosit Growth Faktör

KGF, FGF ailesinin bir üyesidir ve FGF-7 olarak da adlandırılır (24, 122, 123). Keratinositler için oldukça spesifiktir ve cilt yaralarında dermal fibroblastları 24 saat içinde indükler (124). Yaklaşık 28 kDa ağırlığında tek zincirli bir polipeptittir ve hemen hemen tüm epitelize organlarda stromal hücrelerden salgılanır (24, 122, 123).

KGF epitel hücrelerini, proliferasyonu, migrasyonu ve morfogenezi indükleyerek etkiler (24). Bu etkisini FGFR2b reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir (122). Yaralanma meydana gelmiş dokularda KGF upregülasyonu doku onarımında önemli rol oynar (24, 122).

Egger ve ark.'ları, intraperitoneal KGF uygulanmasının kolon anastomozu üzerine etkisini araştırdıkları deneysel çalışmalarında, KGF'nin anastomoz bölgesinde epitel proliferasyonunu ve mukus üretimini arttırdığını saptamışlardır (96). Yine Egger ve ark.'ları yaptıkları başka bir deneysel çalışmada, kolon anastomozlarında KGF ve IGF-I intraperitoneal uygulandığında kolonik anastomoz iyileşmesine olumlu etkilerinin olduğunu ve birlikte intraperitoneal uygulandığında ise bu etkide artma olmadığını saptamışlar (125).

Climer ve ark.'ları, timpan membran perforasyonunda lokal KGF tedavisinin etkilerini araştırdıkları deneysel çalışmada, KGF'nin yara iyileşme hızına etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (126).

Cui ve ark.'ları, özefagogastrik anastomozlarda intraperitoneal KGF tedavisinin etkilerini araştırdıkları deneysel çalışmalarında, KGF'nin optimal olmamakla birlikte anastomoz iyileşmesine olumlu etkisinin olduğunu saptamışlar (127).

Jimenez ve ark.'larının yaptığı deneysel çalışmada, cilt insizyonlarında lokal KGF uygulanmasının yarada mekanik direnci ve kollajen miktarını arttırarak iyileşmeye oldukça etkili olduğunu belirtmişlerdir (128).

2.8. Granülosit-Koloni Stimüle Edici Faktör

İnsan G-CSF'i 1986 yılında Souza ve ark.'ları tarafından insan mesane karsinomu hücre dizisinden pürifiye edilmiştir (129, 130). G-CSF 17 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (117). İn vitro olarak G-CSF'in reseptörlerinin çoğunun nötrofillerde, çok azının ise monositlerde olduğu görülmüştür (131). G-CSF, granülosite spesifik koloni gelişimini uyarır ve polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) fonksiyonel aktivasyonunu sağlar (117, 129, 130). PMNL'lerin hem sayısını hem de fonksiyonunu arttırdığı için enfeksiyonlara karşı korunmada önemli rolü vardır ve tümör büyümesini kontrol edebilir (117).

G-CSF kemoterapiye bağlı afebril-febril nötropeni, akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom ve kemik iliği nakillerinde kullanılmaktadır (132).

G-CSF'in diabetik ülserlerin iyileşmesindeki rolünün araştırıldığı ekstremitayı tehdit eden enfeksiyonu olan 40 diabet hastasını içeren çift kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmada, G-CSF alan hastalarda patojenlerin eradikasyon süresi azalmış, sellülit daha çabuk iyileşmiş ve daha kısa süre antibiyotik vermek gerekmiştir (133).

Park ve ark.'larının yaptığı deneysel çalışmada, G-CSF'in epitel hücrelerini, direkt olarak epitel nitrikoksit sentetaz induksiyonu ile indirekt olarak C-reaktif protein artmasını sağlayarak etkilediğini belirtmişlerdir (134).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 30.07.2008 tarih ve 68 sayılı onayı alınarak, ESOĞÜ Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi (TİCAM) laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmada, ağırlıkları 200-250 gr. arasında değişen Sprague-Dawley cinsi 48 adet rat kullanıldı. Deney hayvanları standart laboratuvar koşullarında, rat yemi ve çeşme suyuyla beslendiler. Cinsiyet farkı gözlemlenmedi.

Deney hayvanları randomize olarak;

1. Sham grubu (Grup S) (n:8)
2. Kolon anastomoz grubu (Grup KA, Kontrol Grubu) (n:8)
3. EGF + Kolon anastomoz grubu (Grup EGFKA) (n:8)
4. KGF + Kolon anastomoz grubu (Grup KGFKA) (n:8)
5. FGF + Kolon anastomoz grubu (Grup FGFKA) (n:8)
6. G-CSF + Kolon anastomoz grubu (Grup CSFKA) (n:8)

olmak üzere 6 eşit gruba ayrıldı.

Anestezi ve Teknik

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 (İsolol, Merkez Lab, Türkiye) ile bölge temizliği ve median laparotomi yapıldı.

Ratlar randomize olarak 6 eşit gruba ayrıldı. Birinci grup ratlara sadece median laparotomi yapıp kolon eksplore edildi. Birinci grup hariç diğer ratlara laparotomiyi takiben çekumdan itibaren kolon içeriği distale itilerek, çıkan kolon boşaltıldı ve çıkan kolona parsiyel kolotomi yapıldı. Tüm kolotomiler daha sonra tek tek 7/0 prolen sütürlerle ve tek kat olarak kapatıldı.

Kontrol grubu dışında kalan grup 3, 4, 5 ve 6'daki ratlara anastomoz yapıldıktan sonra, anastomoz bölgesine sırasıyla 125 µg/kg EGF (SIGMA 2008, Almanya), 16 µg/kg FGF (SIGMA 2008, Almanya), 6,5 µg/kg KGF (SIGMA 2008, Almanya) ve 150 µg/kg G-CSF (Roche 2008, Türkiye) 26-g enjektörlerle subserozal uygulandı.

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 7'nci günde yine tarif edilen anestezi metodu altında relaparatomî yapılarak, anastomoz hattının 2 cm. proksimal ve distalini içerecek şekilde kolon rezeke edildikten sonra ratlar dekapite edildi.

3.1. Kolonik Patlama Basıncı (KPB) Ölçümü

Karın dışına alınan kolon segmenti 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, anastomozun ortasından geçerek iki eşit parçaya ayıracak şekilde vertikal bir kesiyle ikiye ayrıldı. Bu doku parçalarından biri %10'luk formol solüsyonu içine konarak histopatolojik inceleme için, diğer parça ise, doku hidroksiprolin düzeyi tespiti için hemen -70 °C'de korunmak üzere derin dondurucuya alındı.

3.2. Doku Hidroksiprolin Düzeyi (DHD) Ölçümü

Biyokimyasal değerlendirmeler, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalında yapıldı. Doku hidroksiprolin düzeyi tespiti için, hazır bir hidroksiprolin ölçüm kiti kullanıldı (Hypronosticon^R, Organon, HOLLAND). Anastomozu içeren 2 cm'lik segment temizlendikten sonra hassas terazide tartılarak, ufak parçalara ayrıldı. Daha sonra üzerine 5 mililitre (ml) izotonik eklenerek hücre parçalayıcı bir cihaz (Branson-Sonifier) ile homojenize edildi. Bu karışımdan 2,5 ml alınarak üzerine 1 ml. 6N HCl eklenerek 106 °C' de 16 saat hidroliz edildi. Bu süre sonunda hidrolizat, 1 damla fenolftalein indikatörü kullanılarak 2N NaOH ile

nötralize edildi (pH 8,5-9,0 olacak şekilde). Daha sonra numune 5 dak. 3000 rpm'de santrifüj edilerek spektrofotometrik analiz için iki ayrı tüp hazırlandı.

Numune (N) tüpüne, 2 ml nötralize edilmiş numune ve 1ml distile su, Standart (S) tüpüne 2 ml nötralize edilmiş numune ve 1 ml standart solüsyon ile optik dansite ölçümünde kör olarak kullanılmak üzere, üçüncü bir tüpe 3 ml distile su konuldu.

Tüplere 1 damla 2N HCl ilave edilerek indikatörün renginin kaybolması sağlanarak, 1 ml. izopropil alkol ve 0,5 ml. oksidan (kloramin T) tampon solüsyonu eklendi. Tüpler çalkalandıktan sonra 10 ml. p-dimetilaminobenzaldehit renk reaktifi olarak eklenip, 60 °C'de 25 dak. bekletildikten sonra, oda ısısında da 30 dak. bekletilen standart ve numune tüplerinin optik dansiteleri 560 nm'de köre karşı bir spektrofotometrede ölçüldü. Bu işlemlerde kullanılan standart solüsyon, oksidan ve tampon solüsyonları ve renk reaktifleri kit içerisinde hazır olarak bulunmaktaydı.

Elde edilen optik dansiteler aşağıdaki formüle konarak, numunedeki hidroksiprolin düzeyi mg/l cinsinden hesaplandı.

$$2 \times N \text{ tüpünün optik dansitesi} \times 50$$

$$S \text{ tüpün optik dansitesi} - N \text{ tüpünün optik dansitesi}$$

Formülden bulunan hidroksiprolin düzeyinden, kullanılan dokunun ağırlığı ve eklenen sıvıların miktarlarına göre doku hidroksiprolin konsantrasyonu hesaplandı. Bu sonuçlar hidroksiprolin µg / mg doku olarak ifade edildi.

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik analizler, Yunus Emre Devlet Hastanesi Patoloji laboratuvarında yapıldı. %10' luk formol solüsyonu içine konularak saklanan doku parçalarından parafin bloklar hazırlanarak, 4,5 mikron kalınlığında kesitler halinde Haemotoksilen-Eozin ile boyanıp tek bir patolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Dokular vasküler proliferasyon, kollajen doku proliferasyonu, fibröz doku proliferasyonu, mukozal ülserasyon, perianastomotik ödem, polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu ve mononükleer lökosit (MNL) infiltrasyonu açısından

incelenerek skorlama yapıldı.

Tespit edilen bulgular %0-25 düzeyine kadar 1, %25-50 düzeyinde 2, %50-75 düzeyinde 3, %75-100 düzeyinde ise 4 olmak üzere 1'den 4'e kadar derecelendirildi.

3.4.İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler, Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında yapıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirmelerinde; kolonik patlama basınçları ve doku hidrokspirolin düzeyleri için tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) uygulanmış olup, bu testin çoklu karşılaştırmalarında ise tukey metodundan yararlanılmıştır. Histopatolojik bulgular için skor değerlerinden oluşan yedi parametremizin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanılmış olup, bu testin çoklu karşılaştırılmasında tukey metodundan yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Kolonik Patlama Basınçları

Tüm grupların kolonik patlama basıncı ortalamaları, standart sapma değerleri ve güven aralıkları Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların kolonik patlama basıncı ortalamaları.

Gruplar	Sayı(N)	Ortalamalar	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Grup S	8	345,63	15,90	320	365
Grup KA	8	195,63	9,04	185	210
Grup EGFKA	8	217,50	10,00	205	235
Grup KGFKA	8	203,75	5,18	195	210
Grup FGFKA	8	213,13	14,62	200	245
Grup CSFKA	8	196,25	11,26	180	210

Tüm grupların kolonik patlama basınçlarının istatistiksel analizi Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Grupların KPB ortalamalarının istatistiksel analizi (Varyans analizi).

	Grup S	Grup KA	Grup EGFKA	Grup KGFKA	Grup FGFKA	Grup CSFKA
Grup S	-	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Grup KA		-	p<0,01	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Grup EGFKA			-	p>0,05	p>0,05	p<0,01
Grup KGFKA				-	p>0,05	p>0,05
Grup FGFKA					-	p<0,05
Grup CSFKA						-

Gruplar kolonik patlama basınçları açısından değerlendirildiğinde, gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (F 201,146; $p<0,001$).

Buna göre; Grup S'nin patlama basıncı ortalaması tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Grup KA ile grup EGFKA karşılaştırıldığında, grup EGFKA'nın kolonik patlama basıncı değerleri grup KA'nın kolonik patlama basıncı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$).

Grup KA ile grup KGFKA karşılaştırıldığında, grup KGFKA'nın kolonik patlama basınçları grup KA'nın kolonik patlama basınçlarından yüksek bulundu. Fakat iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$).

Grup KA ile grup FGFKA karşılaştırıldığında, grup FGFKA'nın kolonik patlama basıncı değerleri grup KA'nın kolonik patlama basıncı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$).

Grup KA ile grup CSFKA karşılaştırıldığında, grup CSFKA'nın kolonik patlama basınçları grup KA'nın kolonik patlama basınçları ile benzer değerlerdeydi ve istatistiksel olarak da iki grup arasında fark yoktu ($p>0,05$).

4.2. Doku Hidroksiprolin Düzeyleri

Tüm grupların doku hidroksiprolin düzey ortalamaları ($\mu\text{g}/\text{mg}$), standart sapma değerleri ve güvenlik aralıkları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Grupların doku hidroksiprolin düzey ortalamaları.

Gruplar	Sayı(N)	Ortalamalar	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Grup S	8	4,76	0,89	3,50	6,00
Grup KA	8	5,73	0,94	4,60	6,90
Grup EGFKA	8	10,40	0,93	8,90	11,60
Grup KGFKA	8	8,68	0,82	7,70	10,00
Grup FGFKA	8	7,43	0,78	6,60	8,70
Grup CSFKA	8	6,41	0,92	5,40	8,10

Tüm grupların doku hidroksiprolin düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırmaları Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Grupların DHD ortalamalarının istatistiksel analizi (Varyans analizi).

	Grup S	Grup KA	Grup EGFKA	Grup KGFKA	Grup FGFKA	Grup CSFKA
Grup S	-	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,01
Grup KA		-	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p>0,05
Grup EGFKA			-	p<0,01	p<0,001	p<0,001
Grup KGFKA				-	p>0,05	p<0,001
Grup FGFKA					-	p>0,05
Grup CSFKA						-

Gruplar hidroksiprolin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (F: 28,05; p <0,001).

Buna göre; Grup S'nin doku hidroksiprolin düzeyleri grup KA dışında diğer grupların doku hidroksiprolin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,001).

Grup KA ile grup EGFKA karşılaştırıldığında, grup EGFKA'nın doku hidroksiprolin düzeyleri grup KA'nın doku hidroksiprolin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,001).

Grup KA ile grup KGFKA karşılaştırıldığında, grup KGFKA'nın doku hidroksiprolin düzeyleri grup KA'nın doku hidroksiprolin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,001).

Grup KA ile grup FGFKA karşılaştırıldığında, grup FGFKA'nın doku hidroksiprolin düzeyleri grup KA'nın doku hidroksiprolin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,01).

Grup KA ile grup CSFKA karşılaştırıldığında, grup CSFKA'nın doku hidroksiprolin düzeyleri ile grup KA'nın doku hidroksiprolin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0,05).

4.3. Anastomozların Histopatolojik Değerlendirilmesi

Grupların anastomoz sonrası histopatolojik değerlendirme için ayrılan doku

parçaları, vasküler proliferasyon, kollajen doku proliferasyonu, fibröz doku proliferasyonu, MNL infiltrasyonu, PMNL infiltrasyonu, perianastomotik ödem ve mukozal ülserasyon açısından değerlendirildi.

Vasküler Proliferasyon

Değerlendirme yapılırken; tespit edilen bulgular %0-25 düzeyine kadar 1, %25-50 düzeyinde 2, %50-75 düzeyinde 3, %75-100 düzeyinde ise 4 olmak üzere 1'den 4'e kadar derecelendirilmiştir.

Tüm grupların vasküler proliferasyon skorları Tablo 4.5 ve istatistiksel değerlendirmeleri (Kruskal Wallis Testi) Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.5. Grupların vasküler proliferasyon skorları.

Gruplar	N	1	2	3	4
Grup S	8	8	0	0	0
Grup KA	8	7	1	0	0
Grup EGFKA	8	2	4	2	0
Grup KGFKA	8	0	4	4	0
Grup FGFKA	8	2	4	2	0
Grup CSFKA	8	5	1	2	0

Tablo 4.6. Grupların vasküler proliferasyon skorlarının istatistiksel analizi.

Gruplar	N	Median	%25	%75	p
Grup S	8	1,00	1,00	1,00	p<0,001
Grup KA	8	1,00	1,00	1,00	
Grup EGFKA	8	2,00	1,50	2,50	
Grup KGFKA	8	2,50	2,00	3,00	
Grup FGFKA	8	2,00	1,50	2,50	
Grup CSFKA	8	1,00	1,00	2,50	

Gruplar vasküler proliferasyon açısından değerlendirildiklerinde; tüm grupların vasküler proliferasyon skorları, grup S'nin vasküler proliferasyon

skorlarından yüksekti. Fakat sadece grup KGFKA vasküler proliferasyon skorları, grup S'nin vasküler proliferasyon skorlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$).

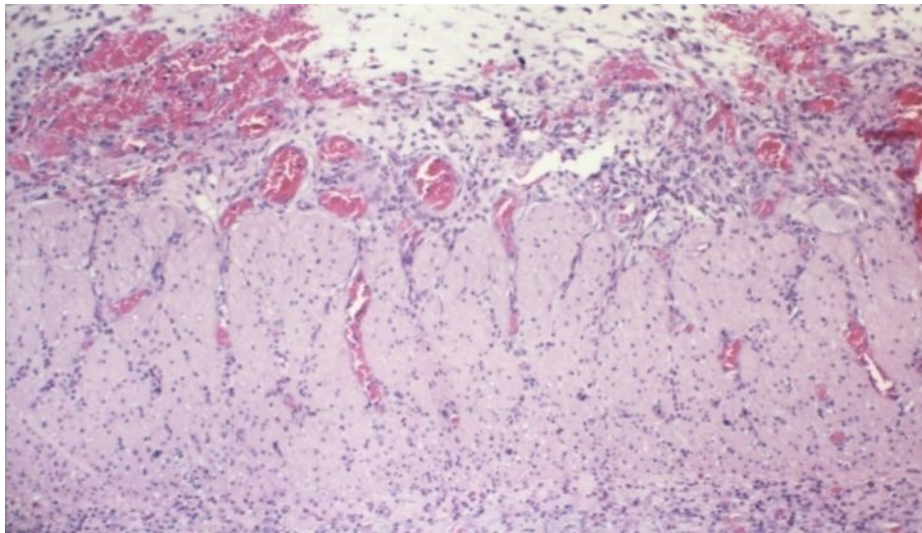
Grup KA ile grup EGFKA karşılaştırıldığında, grup EGFKA'nın vasküler proliferasyon skorları grup KA'nın vasküler proliferasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KA ile grup KGFKA karşılaştırıldığında, grup KGFKA'nın vasküler proliferasyon skorları grup KA'nın vasküler proliferasyon skorlarından yüksekti ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Grup KA ile grup FGFKA karşılaştırıldığında, grup FGFKA'nın vasküler proliferasyon skorları grup KA'nın vasküler proliferasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KA ile grup CSFKA karşılaştırıldığında, grup CSFKA'nın vasküler proliferasyon skorları grup KA'nın vasküler proliferasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KGFKA'daki vasküler proliferasyon Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Grup KGFKA'da vasküler proliferasyon (HE \times 100).

Kollajen Doku Proliferasyonu

Tüm grupların kollajen doku proliferasyonu skorları ve kollajen doku proliferasyonu açısından istatistiksel analizleri, Tablo 4.7 ve Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Grupların kollajen doku proliferasyon skorları.

Gruplar	N	1	2	3	4
Grup S	8	8	0	0	0
Grup KA	8	7	1	0	0
Grup EGFKA	8	3	2	3	0
Grup KGFKA	8	3	4	1	0
Grup FGFKA	8	2	4	2	0
Grup CSFKA	8	3	4	1	0

Tablo 4.8. Grupların kollajen doku proliferasyon skorlarının istatistiksel analizi.
(Kruskal Wallis Testi)

Gruplar	N	Median	%25	%75	P
Grup S	8	1,00	1,00	1,00	P=0,01
Grup KA	8	1,00	1,00	1,00	
Grup EGFKA	8	2,00	1,00	3,00	
Grup KGFKA	8	2,00	1,00	2,00	
Grup FGFKA	8	2,00	1,50	2,50	
Grup CSFKA	8	2,00	1,00	2,00	

Gruplar kollajen doku proliferasyonu açısından değerlendirildiklerinde; tüm grupların kollajen doku proliferasyon skorları, grup S'nin kollajen doku proliferasyon skorlarından yüksekti. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)

Grup KA ile grup EGFKA karşılaştırıldığında, grup EGFKA'nın kollajen doku proliferasyonu skorları grup KA'nın kollajen doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

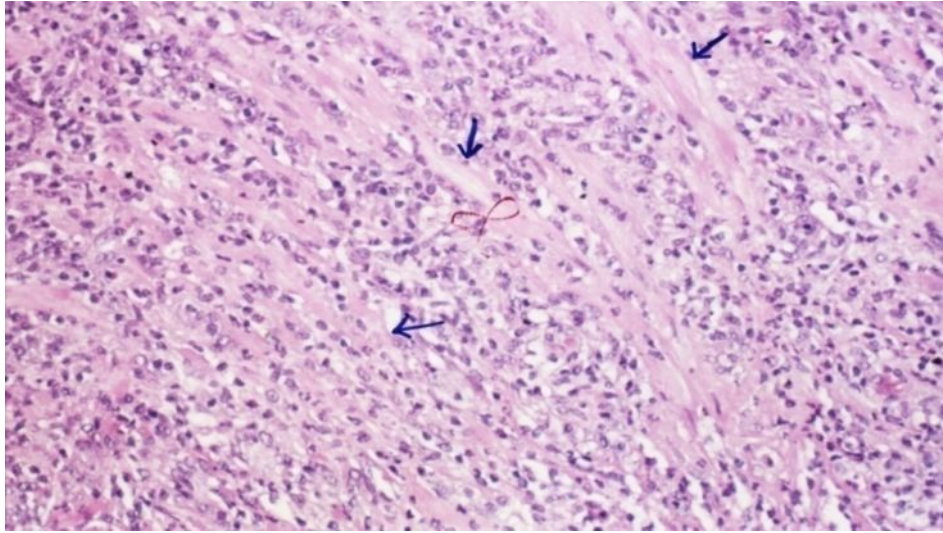
Grup KA ile grup KGFKA karşılaştırıldığında, grup KGFKA'nın kollajen doku proliferasyonu skorları grup KA'nın kollajen doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KA ile grup FGFKA karşılaştırıldığında, grup FGFKA'nın kollajen doku proliferasyonu skorları grup KA'nın kollajen doku proliferasyonu skorlarından

yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KA ile grup CSFKA karşılaştırıldığında, grup CSFKA'nın kollajen doku proliferasyonu skorları grup KA'nın kollajen doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup EGFKA'daki kollajen doku proliferasyonu Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Grup EGFKA'da kollajen doku proliferasyonu (HEx200).

Fibröz Doku Proliferasyonu

Tüm grupların fibröz doku proliferasyon skorları ve fibröz doku proliferasyon skorlarının istatistiksel analizi Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da verilmiştir.

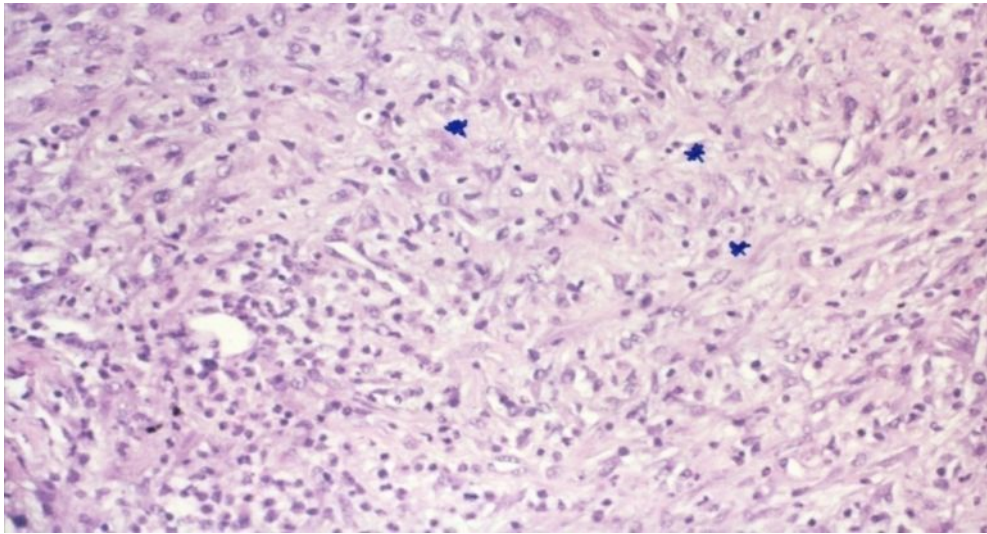
Tablo 4.9. Grupların fibröz doku proliferasyon skorları.

Gruplar	N	1	2	3	4
Grup S	8	8	0	0	0
Grup KA	8	6	2	0	0
Grup EGFKA	8	1	6	1	0
Grup KGFKA	8	0	4	3	1
Grup FGFKA	8	0	5	1	2
Grup CSFKA	8	2	0	2	4

Tablo 4.10. Grupların fibröz doku proliferasyon skorlarının istatistiksel analizi.
(Kruskal Wallis Testi)

Gruplar	N	Median	%25	%75	p
Grup S	8	1,00	1,00	1,00	p<0,001
Grup KA	8	1,00	1,00	1,50	
Grup EGFKA	8	2,00	2,00	2,00	
Grup KGFKA	8	2,50	2,00	3,00	
Grup FGFKA	8	2,00	2,00	3,50	
Grup CSFKA	8	3,50	2,00	4,00	

Grup KGF'deki fibröz doku proliferasyonu (HEx200) Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Grup KGFKA'da fibröz doku proliferasyonu (HEx200).

Gruplar fibröz doku proliferasyonu açısından değerlendirildiklerinde; tüm grupların fibröz doku proliferasyon skorları, grup S'nin fibröz doku proliferasyon skorlarından yüksekti. Grup CSFKA, grup KGFKA, grup FGFKA ile grup S arasında istatistiksel olarak da anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Grup KA ile grup EGFKA karşılaştırıldığında, grup EGFKA'nın fibröz doku proliferasyonu skorları grup KA'nın fibröz doku proliferasyonu skorlarından

yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KA ile grup KGFKA karşılaştırıldığında, grup KGFKA'nın fibröz doku proliferasyonu skorları grup KA'nın fibröz doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak da anlamlı fark saptandı ($p<0,01$).

Grup KA ile grup FGFKA karşılaştırıldığında, grup FGFKA'nın fibröz doku proliferasyonu skorları grup KA'nın fibröz doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$).

Grup KA ile grup CSFKA karşılaştırıldığında, grup CSFKA'nın fibröz doku proliferasyonu skorları grup KA'nın fibröz doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. Grup KA ile grup FGFKA arasında istatistiksel olarak da anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Mononükleer Lökosit İnfiltrasyonu

Tüm grupların mononükleer lökosit infiltrasyon skorları Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Grupların mononükleer lökosit infiltrasyon skorları.

Gruplar	N	1	2	3	4
Grup S	8	8	0	0	0
Grup KA	8	5	3	0	0
Grup EGFKA	8	0	4	2	2
Grup KGFKA	8	0	5	2	1
Grup FGFKA	8	0	5	2	1
Grup CSFKA	8	1	2	5	0

Grup EGFKA, KGFKA, FGFKA ve CSFKA'nın iyileşmeye ait parametre olan mononükleer lökosit infiltrasyonu skorları grup S ve KA'nın mononükleer lökosit infiltrasyonu skorlarından yüksekti. En yüksek mononükleer lökosit infiltrasyonu skorları grup EGFKA'nın mononükleer lökosit infiltrasyonu skorlarıydı.

Tüm grupların mononükleer lökosit infiltrasyon skorlarının istatistiksel analizi (Kruskal Wallis Testi) Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12. Grupların MNL infiltrasyon skorlarının istatistiksel analizi.
(Kruskal Wallis Testi)

Gruplar	N	Median	%25	%75	p
Grup S	8	1,00	1,00	1,00	p<0,001
Grup KA	8	1,00	1,00	2,00	
Grup EGFKA	8	2,50	2,00	3,50	
Grup KGFKA	8	2,00	2,00	3,00	
Grup FGFKA	8	2,00	2,00	3,00	
Grup CSFKA	8	3,00	2,00	3,00	

Gruplar mononükleer lökosit infiltrasyonu açısından değerlendirildiklerinde; tüm grupların mononükleer lökosit infiltrasyon skorları, grup S'nin mononükleer lökosit infiltrasyon skorlarından yüksekti. Tüm gruplar ile grup S arasında istatistiksel olarak da anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Grup KA ile grup EGFKA karşılaştırıldığında, grup EGFKA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorları grup KA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak da anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

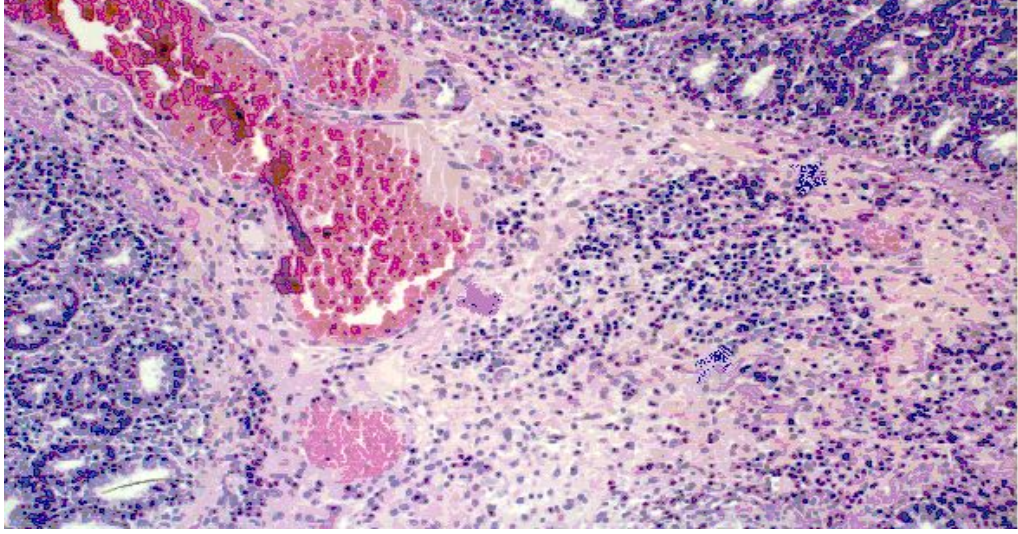
Grup KA ile grup KGFKA karşılaştırıldığında, grup KGFKA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorları grup KA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KA ile grup FGFKA karşılaştırıldığında, grup FGFKA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorları grup KA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KA ile grup CSFKA karşılaştırıldığında, grup CSFKA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorları grup KA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup EGFKA'da mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (HEx200) Şekil

4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Grup EGFKA'da mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu.

Polimorfonükleer Lökosit İnfiltrasyonu

Tüm grupların polimorfonükleer lökosit infiltrasyon skorları Tablo 4.13'de verilmiştir.

Tablo 4.13. Grupların polimorfonükleer lökosit infiltrasyon skorları.

Gruplar	N	1	2	3	4
Grup S	8	8	0	0	0
Grup KA	8	0	1	7	0
Grup EGFKA	8	5	3	0	0
Grup KGFKA	8	4	4	0	0
Grup FGFKA	8	5	1	2	0
Grup CSFKA	8	4	2	2	0

Grup EGFKA, KGFKA, FGFKA ve CSFKA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyon skorları grup KA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyon skorlarından düşüktü. En düşük polimorfonükleer lökosit infiltrasyon skorları grup EGFKA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyon skorlarıydı.

Tüm grupların polimorfonükleer lökosit infiltrasyon skorlarının istatistiksel (Kruskal Wallis Testi) analizleri Tablo 4.14’de verilmiştir.

Tablo 4.14. Grupların PMNL infiltrasyon skorlarının istatistiksel analizi (Kruskal Wallis Testi).

Gruplar	N	Median	%25	%75	p
Grup S	8	1,00	1,00	1,00	p<0,001
Grup KA	8	3,00	3,00	3,00	
Grup EGFKA	8	2,00	1,00	2,00	
Grup KGFKA	8	2,00	1,00	2,00	
Grup FGFKA	8	2,00	1,00	3,00	
Grup CSFKA	8	1,50	1,00	2,50	

Gruplar polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu açısından değerlendirildiklerinde; tüm grupların polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları, grup S’nin polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorlarından yüksekti. Grup KA’nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları, grup S’nin polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorlarından istatistiksel olarak da yüksek saptandı (p<0,001).

Grup KA ile grup EGFKA karşılaştırıldığında, grup EGFKA’nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları, grup KA’nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001).

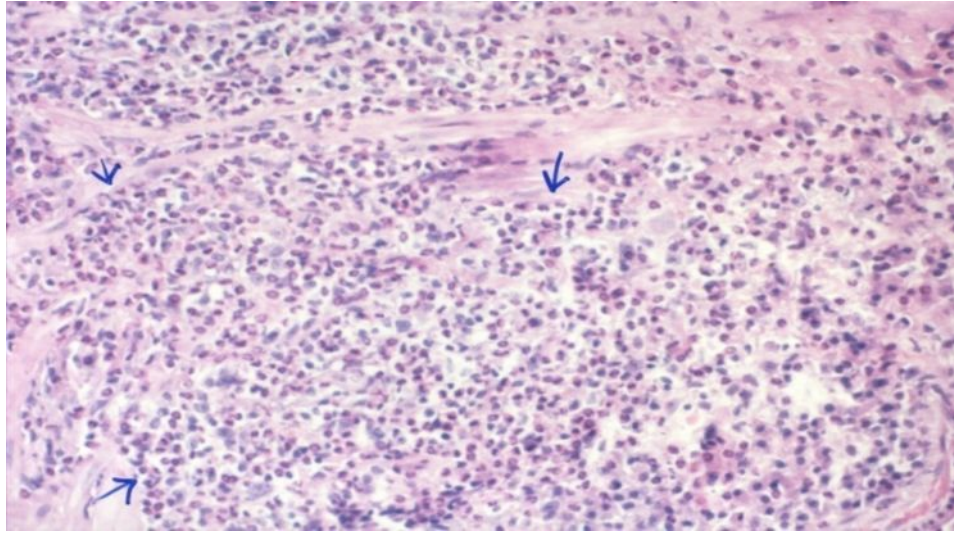
Grup KA ile grup KGFKA karşılaştırıldığında, grup KGFKA’nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları, grup KA’nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001).

Grup KA ile grup FGFKA karşılaştırıldığında, grup FGFKA’nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları, grup KA’nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Grup KA ile grup CSFKA karşılaştırıldığında, grup CSFKA’nın

polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları, grup KA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KA'daki polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (HEx200) Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Grup KA'da polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (HEx200).

Perianastomotik Ödem

Tüm grupların perianastomotik ödem skorları Tablo 4.15'de verilmiştir.

Tablo 4.15. Grupların perianastomotik ödem skorları.

Gruplar	N	1	2	3	4
Grup S	8	8	0	0	0
Grup KA	8	0	1	7	0
Grup EGFKA	8	8	0	0	0
Grup KGFKA	8	8	0	0	0
Grup FGFKA	8	8	0	0	0
Grup CSFKA	8	1	2	4	1

Grup EGFKA, KGFKA, FGFKA ve CSFKA'nın perianastomotik ödem

skorları grup KA'nın perianastomotik ödem skorlarından düşüktü. En düşük perianastomotik ödem skorları grup EGFKA, KGFKA ve FGFKA'nın perianastomotik ödem skorlarıydı.

Tüm grupların perianastomotik ödem skorlarının istatistiksel analizleri (Kruskal Wallis Testi) Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16. Grupların perianastomotik ödem skorlarının istatistiksel analizi.
(Kruskal Wallis Testi)

Gruplar	N	Median	%25	%75	p
Grup S	8	1,00	1,00	1,00	P<0,001
Grup KA	8	3,00	3,00	3,00	
Grup EGFKA	8	1,00	1,00	1,00	
Grup KGFKA	8	1,00	1,00	1,00	
Grup FGFKA	8	1,00	1,00	1,00	
Grup CSFKA	8	3,00	2,00	3,00	

Gruplar perianastomotik ödem açısından değerlendirildiklerinde; grup KA ve grup CSFKA'nın perianastomotik ödem skorları, grup S'nin perianastomotik ödem skorlarından yüksekti. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak da fark saptandı ($p<0,001$). Grup EGFKA, grup KGFKA ve grup FGFKA'nın perianastomotik ödem skorları, grup S'nin perianastomotik ödem skorları ile aynıydı.

Grup KA ile grup EGFKA karşılaştırıldığında, grup EGFKA'nın perianastomotik ödem skorları, grup KA'nın perianastomotik ödem skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

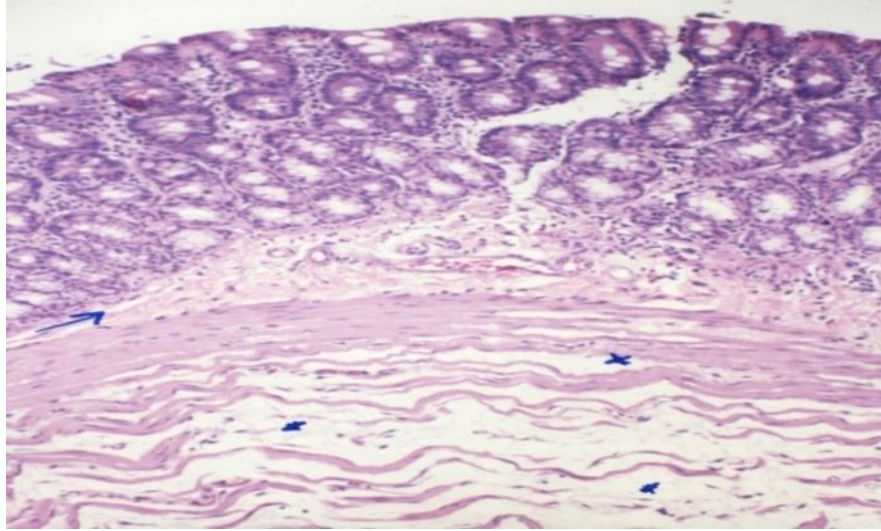
Grup KA ile grup KGFKA karşılaştırıldığında, grup KGFKA'nın perianastomotik ödem skorları, grup KA'nın perianastomotik ödem skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Grup KA ile grup FGFKA karşılaştırıldığında, grup FGFKA'nın perianastomotik ödem skorları, grup KA'nın perianastomotik ödem skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Grup KA ile grup CSFKA karşılaştırıldığında, grup CSFKA'nın

perianastomotik ödem skorları, grup KA'nın perianastomotik ödem skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KA'daki perianastomotik ödem (HEx100) Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Grup KA'da anastomoz komşuluğunda ödem (HEx100).

Mukozal Ülserasyon

Tüm grupların mukozal ülserasyon skorları Tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17. Grupların mukozal ülserasyon skorları.

Gruplar	N	1	2	3	4
Grup S	8	8	0	0	0
Grup KA	8	2	5	1	0
Grup EGFKA	8	7	0	0	1
Grup KGFKA	8	6	0	0	2
Grup FGFKA	8	8	0	0	0
Grup CSFKA	8	5	0	0	3

Grup EGFKA, KGFKA, FGFKA ve CSFKA'nın perianastomotik ödem skorları grup KA'nın perianastomotik ödem skorlarından düşüktü. En düşük perianastomotik ödem skorları grup EGFKA, KGFKA ve FGFKA'nın

perianastomotik ödem skorlarıydı.

Tüm grupların mukozal ülserasyon skorlarının istatistiksel analizleri (Kruskal Wallis Testi) Tablo 4.18’de verilmiştir.

Tablo 4.18. Grupların mukozal ülserasyon skorlarının istatistiksel analizi.
(Kruskal Wallis Testi)

Gruplar	N	Median	%25	%75	P
Grup S	8	1,00	1,00	1,00	P=0,018
Grup KA	8	2,00	1,50	2,00	
Grup EGFKA	8	1,00	1,00	1,00	
Grup KGFKA	8	1,00	1,00	2,50	
Grup FGFKA	8	1,00	1,00	1,00	
Grup CSFKA	8	1,00	1,00	4,00	

Gruplar mukozal ülserasyon açısından değerlendirildiklerinde; grup EGFKA, grup KGFKA, grup FGFKA ve grup CSFKA’nın mukozal ülserasyon skorları, grup S’nin mukozal ülserasyon skorlarından yüksekti. İstatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

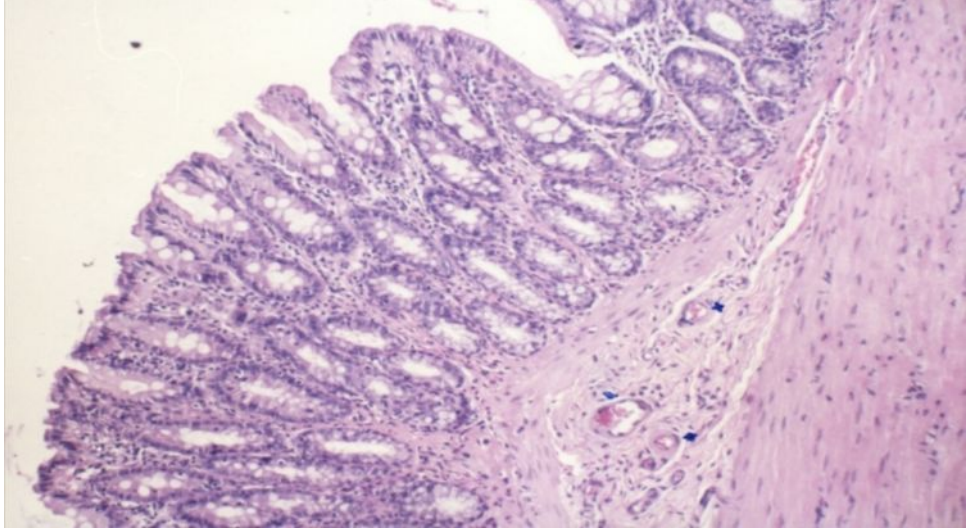
Grup KA ile grup EGFKA karşılaştırıldığında, grup EGFKA’nın mukozal ülserasyon skorları grup KA’nın mukozal ülserasyon skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KA ile grup KGFKA karşılaştırıldığında, grup KGFKA’nın mukozal ülserasyon skorları grup KA’nın mukozal ülserasyon skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup KA ile grup FGFKA karşılaştırıldığında, grup FGFKA’nın mukozal ülserasyon skorları grup KA’nın mukozal ülserasyon skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

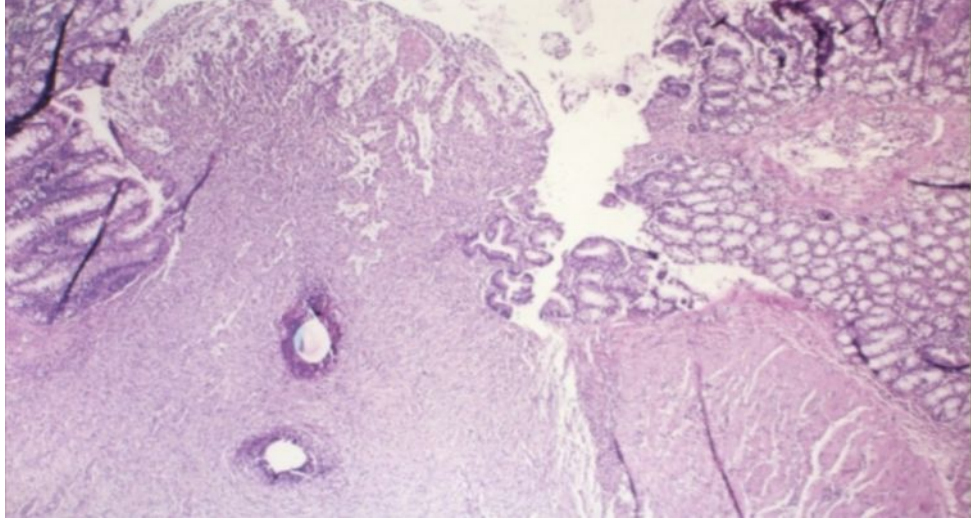
Grup KA ile grup CSFKA karşılaştırıldığında, grup CSFKA’nın mukozal ülserasyon skorları grup KA’nın mukozal ülserasyon skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup S’deki normal kolon mukozası Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Grup S’de normal kolon mukozası (HEEx100).

Grup KA’daki mukozal ülser oluşumu Şekil 4.8’de gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Grup KA’da ülser oluşumu (HEEx40).

Lezyonlara Ait Bulguların Toplam Skorlarının Karşılaştırılması

Toplam skorlar, histopatolojik değerlendirmelerde grupların her skor değeri altında yer alan sayılarının ortalamaları alınarak ve daha sonra da lezyonlar için oluşturulan tabloda bu değerlerin sayısal olarak toplanması sonucu elde edildi. Sonuçlar toplam skor olarak tablonun en altında belirtildi.

Anastomoz bölgesindeki dokularda görülen lezyonların skorlarının toplanması ile oluşturulan sonuçların karşılaştırılması Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.19. Anastomoz bölgesinde gözlenen lezyonlara ait skor toplamları.

	Grup S	Grup KA	Grup EGFKA	Grup KGFKA	Grup FGFKA	Grup CSFKA
Ülser	1,0±0,0	1,88±0,64	1,38±1,06	1,75±1,39	1,0±0,0	2,13±1,55
PAÖ	1,0±0,0	2,88±0,35	1,0±0,0	1,13±0,35	1,13±0,35	2,63±0,92
PMNL	1,0±0,0	2,88±0,35	1,38±0,52	1,50±0,53	1,63±0,92	1,75±0,89
Toplamskor	3,0±0,0	7,64±1,34	3,76±1,58	4,38±2,27	3,76±1,27	6,51±3,36

Grupların lezyonlara ait histopatolojik değişiklikleri oluşturan mukozal ülser, perianastomotik ödem ve PMNL infiltrasyonu toplam skorları açısından yapılan karşılaştırmalarında;

Tüm grupların lezyonlara ait toplam skorları, grup S'nin lezyonlara ait toplam skorlarından yüksekti.

Grup KA ile grup EGFKA karşılaştırıldığında, grup EGFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarından düşüktü (3,76/7,64).

Grup KA ile grup KGFKA karşılaştırıldığında, grup KGFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarından düşüktü (4,38/7,64).

Grup KA ile grup FGFKA karşılaştırıldığında, grup FGFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarından düşüktü (3,76/7,64).

Grup KA ile grup CSFKA karşılaştırıldığında, grup CSFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarından düşüktü (6,51/7,64).

İyileşmeye Ait Bulguların Toplam Skorlarının Karşılaştırılması

Toplam skorlar, histopatolojik değerlendirmelerde grupların her skor değeri

altında yer alan sayıların ortalamaları alınarak ve daha sonra da iyileşme bulguları için oluşturulan tabloda bu değerlerin sayısal olarak toplanması sonucu elde edildi. Sonuçlar toplam skor olarak tablonun en altında belirtildi.

Anastomoz bölgesindeki dokularda gözlenen iyileşmeye ait skor toplamlarının karşılaştırılması Tablo 4.20’de verilmiştir.

Tablo 4.20. Anastomoz bölgesinde gözlenen iyileşmeye ait skor toplamları.

	Grup S	Grup KA	Grup EGFKA	Grup KGFKA	Grup FGFKA	Grup CSFKA
VP	1,0±0,0	1,13±0,35	2,0±0,76	2,50±0,53	2,0±0,76	1,63±0,92
KDP	1,0±0,0	1,13±0,35	2,0±0,76	1,75±0,71	2,0±0,76	1,75±0,71
FDP	1,0±0,0	1,25±0,46	2,0±0,53	2,63±0,74	2,63±0,92	3,00±1,31
MNL	1,0±0,0	1,38±0,52	2,75±0,53	2,50±0,76	2,50±0,76	2,50±0,76
Toplam skor	4,0±0,0	4,89±1,68	8,75±2,58	9,38±2,74	9,13±3,20	8,88±3,70

Grupların iyileşmeye ait histopatolojik değişiklikleri oluşturan vasküler proliferasyon, kollajen doku proliferasyonu, fibröz doku proliferasyonu ve MNL infiltrasyonu açısından yapılan karşılaştırmalarında;

Tüm grupların iyileşmeye ait toplam skorları, grup S’nin iyileşmeye ait toplam skorlarından yüksekti.

Grup KA ile grup EGFKA karşılaştırıldığında, grup EGFKA’nın iyileşmeye ait toplam skorları grup KA’nın iyileşmeye ait toplam skorlarından yüksekti (8,75/4,89).

Grup KA ile grup KGFKA karşılaştırıldığında, grup KGFKA’nın iyileşmeye ait toplam skorları grup KA’nın iyileşmeye ait toplam skorlarından yüksekti (9,38/4,89).

Grup KA ile grup FGFKA karşılaştırıldığında, grup FGFKA’nın iyileşmeye ait toplam skorları grup KA’nın iyileşmeye ait toplam skorlarından yüksekti (9,13/4,89).

Grup KA ile grup CSFKA karşılaştırıldığında, grup CSFKA’nın iyileşmeye

ait toplam skorları grup KA'nın iyileşmeye ait toplam skorlarından yüksekti (8,88/4,89).

5. TARTIŞMA

Kolorektal cerrahi teknik gelişmelere rağmen, özellikle anastomoz kaçaklarına bağlı olarak yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (1, 2). Kolon cerrahisinde anastomoz seviyesi anüse ne kadar yakınsa, kaçak oranında o kadar arttığı rapor edilmektedir (2, 135). Cerrahinin acil koşullarda yapılması ve travma veya teknik nedenlere bağlı olarak kan akımının azalması kolon anastomozu sonrası kaçak oranını arttıran diğer faktörlerdir (1, 136). Ayrıca preoperatif dönemde steroid kullanımı, uzun süren operasyonlar ve operasyon bölgesinin kontaminasyonu gibi birçok faktör kolon anastomozlarında kaçak oranını arttırmaktadır (3, 4).

Platell ve ark.'ları 1598 hastaya 1639 kolon anastomozu uyguladıkları serilerinde, kolon anastomozların %2,4'ünde (40/1639) kaçak bildirmektedirler. Bu oran intraperitoneal anastomozlarda %1,5 (19/1283), extraperitoneal anastomozlarda ise %6,6 (21/316) 'dır (2). Rudinskaite ve ark.'ları ise benzer bir çalışmada, anastomoz kaçak oranını %7,4 olarak saptamışlardır (4).

Konishi ve ark.'ları 2000-2004 yılları arasında tek bir üniversite hastanesinde, tek bir cerrah tarafından elektif kolorektal cerrahi uygulanmış hastaları kolon anastomozlarında kaçak açısından prospektif analiz ettikleri çalışmalarında, 391 hastaya kolorektal cerrahi uygulanmış. Hastaların %2,8'inde klinik anastomoz kaçağı izlenmiş ve preoperatif steroid kullanımı, uzun süren operasyonlar ile operasyon sahasının kontaminasyonun bağımsız birer risk faktörü olduğunu bildirmektedirler (3).

Martel ve ark.'ları, rektum kanseri için rezeksiyon ve total mezorektal eksizyon yapılan 220 hastalık serilerinde, sigara kullanımının, anastomoz seviyesinin anüse 4 cm'den daha yakın olmasının ve neoadjuvan kemoradyoterapinin anastomoz kaçağı için risk faktörü olduğunu bildirmektedirler (135).

Birçok klinik ve deneysel çalışmada saptandığı gibi kolorektal cerrahide büyük bir problem olan kolon anastomozlarında kaçak sorununu önlemek ve oranlarını azaltabilmek amacı ile yaptığımız bu deneysel çalışmada, kolon anastomozu uygulanmış ratlarda anastomoz bölgesine lokal growth faktör uygulamalarının anastomoz iyileşme sürecine etkilerini araştırdık.

Kolon anastomozu güvenliğini geliştirmek amacı ile değişik ilaç denemelerinden, anjiogenezis mekanizmalarının incelenmesine, farklı barsak

temizlik yöntemlerinden, yeni sütür materyallerine ve yeni cerrahi tekniklere kadar birçok fiziksel ve mekanik yöntem araştırılmıştır (5-7).

Fellows ve ark.'ları, kolon anastomozlarında pamuk sütür ve krome katgüt sütürü karşılaştırdıkları çalışmalarında, iki sütür arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (137). Adler ve ark.'ları da kolon anastomozlarında krome katgüt ve kollajen sütürler arasında fark bulunmadığını bildirmişlerdir (138). Poliglikolik asit sütürler ve krome katgüt sütürlerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da, her iki sütür materyali arasında fark olmadığını bildirmektedir (139).

Lord ve ark.'ları, kolon anastomozlarında krome katgüt, ipek, poliglikolik asit, prolen ve teflon sütürleri karşılaştırmak için yaptıkları deneysel çalışmada, elektron mikroskopuyla submukozadaki morfolojik görünümleri değerlendirmiş, prolen ve teflon sütürlerin daha düzgün yüzeyle olmaları nedeniyle daha az hasara ve inflamasyona yol açtığını bildirmişlerdir (140).

Sütür materyalleri yanında sütür teknikleri ile ilgili çalışmalarda yapılmıştır. Chung, ratlarda tek kat ve çift kat yapılan anastomozları karşılaştırdığı çalışmasında çift kat anastomozun mukozal kan akımını azalttığını bildirmiştir (141). Fatouros ve ark.'ları sol kolon transeksiyonu sonrası anastomozlarını 6/0 prolenle ve tek kat olarak yapmışlardır (142).

Biz de bu bilgilere dayanarak çalışmamızda, barsak hazırlığı olmayan ratlarda çekumun 3 cm distalinden parsiyel kolotomi yaptıktan sonra bu kolotomileri 7/0 prolen sütürler ile tek kat anastomoz tekniğini uygulayarak onardık.

Bugüne kadar kolon anastomozları üzerine; başta çeşitli cerrahi teknikler olmak üzere, stapler kullanımı (87), radyo-kemoterapi (88, 89), vitamin A (90), suramin (91), growth hormon (92, 93), immünsüpresif ajanlar (94), antibiyotikler (95), growth faktörler (96, 97), prostoglandin E₁ (98), eritropoetin ve çeşitli beslenme ürünleri (99, 100), elektromanyetik stimülasyon (101) gibi birçok ajan bu alanda araştırma konusu olmuştur.

Yapılan bu çalışmalarda growth faktörlerin yara iyileşmesi üzerine oldukça güçlü etkileri olduğu bildirilmektedir (12,13). Growth faktörler hücrelerin büyüme, farklılaşma ve metabolizması gibi pek çok fonksiyonunu kontrol etmektedirler (13). Growth faktörlerin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar büyük bir hızla sürmektedir (12-18). Hangi growth faktörün iyileşme sürecinin hangi

evresinde en etkin olduğunun henüz tam olarak bilinmemesi, oldukça kısa yarı ömürleri ve yara ortamında daha çabuk yıkılmaları sorunların temelini oluşturmaktadır. Yürütülen araştırmalar ile bu sorunların giderilmesine çalışılmaktadır (12,13).

Growth faktörlerin her biri yara iyileşmesi sürecindeki inflamasyon, matriks sentezi ve depolanması, anjiogenez, epitelizasyon ve kontraksiyon gibi değişik basamaklarda etki göstermektedir (12, 13). Tedavi edici etkinlikleri henüz tam olarak ortaya konmamıştır, daha fazla klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Şu an için yara iyileşmesinde etkileri araştırılan growth faktörler arasında platelet derived growth faktör, epidermal growth faktör, fibroblast growth faktör, keratinosit growth faktör ve insulin-like growth faktör kullanılmaktadır (12-14,19).

Demirer ve ark.'ları, ratlarda 100 µg/kg dozdan subkutan uygulanan GM-CSF'in kolonik yara iyileşmesi üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (143). Kadir ve ark.'ları, intraperitoneal mitomisin-C verilmiş ratlarda kolon anastomozlarında GM-CSF'nin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında sol kolon transeksiyonu sonrası anastomoz uygulayıp, anastomoz bölgesine subserozal çok sayıda GM-CSF enjeksiyonu uygulamışlar (144). Erdem ve ark.'ları da GM-CSF'i anastomoz etrafına subserozal çok sayıda enjeksiyon şeklinde uygulamışlardır (145). Bu iki çalışmada da, anastomoz bölgesine lokal uygulanan 50 µg GM-CSF'in kolonik yara iyileşme sürecini hızlandırdığı belirtilmektedir (144, 145).

EGF, Urogastron ile idantik olup 53 aminoasitlik bir polipeptittir (20). EGF reseptörleri en yoğun olarak epitel hücrelerinde olmakla birlikte endotel hücreleri, fibroblast ve düz kas hücrelerinde de reseptörler vardır (21). Epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar için kemotaktik özelliği vardır ve anjiogenezi, kollagenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir (20, 21).

Akbulut ve ark.'ları gastrik ülserlerde intragastrik uygulanan EGF'nin ülser iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdıkları deneysel çalışmada, EGF'yi 6 µg/kg dozda intragastrik bir hafta boyunca uygulamışlar ve EGF'nin gastrik ülser iyileşme sürecinde olumlu etkisi olduğunu saptamışlardır (114). Çelebi ve ark.'ları ise cilt insizyonu boyunca lokal uygulanan 100 ng/ml EGF içeren bioadeziv jelin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir (113). Gönül ve ark.'ları korneanın alkali yanıklarında 100 ng/ml EGF içeren bioadeziv jelin bir hafta

boyunca korneaya lokal uygulanmasının korneal yara iyileşmesini olumlu etkilediğini bildirmektedirler (146).

FGF, mezenkimal hücreler için mitojen olarak ilk kez bulunan bu faktörün anjiogenezi uyardığı ve yara iyileşmesinde rolü olduğunu bildiren çalışmalar vardır (15, 22, 23). Hem asidik hem de bazik olmak üzere iki tip FGF tanımlanmıştır (15). Endotel hücreleri FGF'yi hem sentezler hem de ona yanıt verirler ve her iki tip FGF de endotel proliferasyonunu ve motiliteyi artırarak neovaskülarizasyonu hızlandırır (15, 16). Heparinin etkilerini güçlendirir (16). Bazik FGF, ayrıca kollajen sentezini de uyarır; yara kontraksiyonunu, epitelizasyonu, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır (13, 15, 16, 22).

Ernst ve ark.'larının gastrik ülser iyileşmesinde ülser alanına lokal FGF enjeksiyonunun etkilerini araştırdıkları deneysel çalışmalarında, FGF'yi 10 ng/microl dozda subserozal uygulamış ve ülser iyileşmesinde etkin olduğunu belirtmişlerdir (121). Brzowski ark.'ları ise gastrik ülser iyileşmesinde FGF'yi 100 ng/microl dozda subserozal uygulamışlardır (147).

KGF veya FGF-7 yaklaşık 28 kDa ağırlığında tek zincirli bir polipeptittir (17, 18, 24). Hemen hemen tüm epitelize organlarda stromal hücrelerden salgılanır ve birlikte olduğu epitelle parakrin ilişkisi var gibi görünmektedir (17, 25). Epitel hücreleri için yüksek affinitesi olan FGF ailesinin eşsiz üyesidir (18). Sonuç olarak KGF mezodermal hücrelerin aksine epitelial hücreler için mitojenik ve kemotaktiktir (13).

Egger ve ark.'ları, intraperitoneal KGF uygulanmasının kolon anastomozu üzerine etkisini araştırdıkları deneysel çalışmalarında, KGF'yi 5 mg/kg dozda intraperitoneal uygulamış ve anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir (96). Climer ve ark.'ları ise timpan membran perforasyonunda KGF'yi 10 µg/50 µL gliserol dozda timpan membrana lokal olarak 3 gün uygulamışlardır (126). Cui ve ark.'ları, özefagogastrik anastomozlarda KGF'yi 1mg/kg dozda intraperitoneal uygulamışlardır (127).

Jimenez ve ark.'larının yaptığı deneysel çalışmada, cilt insizyonlarında lokal 1µg ve 4µg tek doz KGF uygulanmasının yarada mekanik direnci ve kollajen miktarını artırarak iyileşmeye oldukça etkili olduğunu saptamışlardır (128).

G-CSF 17 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (117). İnvitro olarak G-CSF'in

reseptörlerinin çoğunun nötrofillerde, çok azının ise monositlerde olduğu görülmüştür (131). G-CSF, granülosite spesifik koloni gelişimini uyarır ve Polimorfo nükleer lökositlerin (PMNL) fonksiyonel aktivasyonunu sağlar (117, 129, 130). PMNL'lerin hem sayısını hem de fonksiyonunu arttırdığı için enfeksiyonlara karşı korunmada önemli rolü vardır ve tümör büyümesini kontrol edebilir (117).

Grzvbowski ve ark.'larının yaptıkları deneysel çalışmada, cilt insizyonlarında G-CSF, GM-CSF ve EGF'nin lokal uygulamalarının, yara iyileşmesine olumlu etkileri olduğunu saptamışlardır (148).

Jyung ve ark.'ları cilt insizyonlarında lokal ve sistemik uygulanan G-CSF'nin yara iyileşmesi üzerine etkinliğini araştırdıkları deneysel çalışmada, lokal 30 µg/yüzey ve sistemik 100 µg/kg dozlarında G-CSF kullanmışlar ve her iki uygulama şeklinin de ciltte lökosit sikülasyonunu arttırdığını fakat yara iyileşme sürecine etkilerinin olmadığını belirtmişlerdir (149). Maver ve ark.'ları ise nötropenik farelerde (mice) 3 µg dozdan intraperitoneal uygulanan G-CSF'nin hücrel immün cevabı modüle ederek yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğunu belirtmektedirler (150).

Bizde bu bilgiler ışığında, kontrol grubu dışında kalan grup 3, 4, 5 ve 6'daki ratlara anastomoz yapıldıktan sonra 26-g enjektörlerle anastomoz bölgesine sırasıyla 125 µg/kg EGF (Sigma 2008, Almanya), 16 µg/kg FGF (Sigma 2008, Almanya), 6,5 µg/kg KGF (Sigma 2008, Almanya) ve 150 µg/kg G-CSF'i (Roche 2008, Türkiye) tek doz olarak multipl enjeksiyonlar şeklinde subserozal uyguladık.

Anastomoz sonrası iyileşme sürecine ve rol oynayan faktörlere ilişkin ilk deneysel çalışmalar Cronin ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. Bu deneysel çalışmalar sonucunda ratlarda anastomoz iyileşmesinin erken fazının matür kollajenin lizisi ve gerilim kuvvetinin kaybı ile karakterize olduğu bildirilmiştir (151).

Anastomozun gerilim kuvvetine karşı direncini ölçmede iki temel mekanik kuvvet ölçümünden biri olan longitudinal kırılma kuvvetinin, iki uçtaki gerilim kuvveti eşit sağlanamadığından ve sirküler kuvvetlerin gerilimini içermediğinden, tüm kolonun duvar gerilim kuvvetini yansıtmadığı düşünülmektedir. Diğer bir yöntem olan kolonik patlama basıncı ölçümü, klinik duruma en uygun şekilde, transmural basıncı, gerçek duvar gerilim basıncından, longitudinal ve sirküler yönlerde eşit ayırdığından deneysel çalışmalarda genelde tercih edilen yöntemdir

(79).

Kolonun onarımı sonrası ortaya çıkan biyokimyasal, maddesel ve hücreyel olaylar döngüsü diğer dokularınki ile benzerlik göstermektedir (78, 79). Erken dönemde inflamasyon bulguları ortaya çıkar, ardından fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezi belirginleşmeye başlar. İlk günlerde yıkımın yapımın önünde olduğu kollajen sentezinde durum dördüncü günde tersine döner ve yapım yıkımın önüne geçerek yedinci günde maksimum seviyeye ulaşır. Anastomozun gerilim kuvveti submukozadaki kollajen miktarına ve iyi bir kanlanmaya bağlıdır. Yedinci günden sonra kollajenin maturasyon aşamasıyla gerilim kuvvetine karşı direnç organizasyonu maksimum düzeye ulaşır (82, 83).

Deneysel çalışmalarda anastomoz iyileşmesinin ve gerilim kuvvetine karşı direncin primer ölçütü olan, dokudaki kollajen miktarıyla eş anlamlı kabul edilen hidroksiprolin düzeyi ölçümü kullanılmaktadır. Diğer bir deyişle hidroksiprolin ölçümü dokudaki kollajen düzeyini yansıtan biyokimyasal bir yöntemdir (152).

Kolon anastomozu üzerine yapılan çalışmalarda histopatoloji iyi bir değerlendirme kriteri olarak ön plana çıkmaktadır. Histopatolojik değerlendirme ile anastomoz alanında hücre düzeyindeki değişiklikler gözlenebilirken, grup karşılaştırmalarında ve anastomoz şekillerinin arasındaki farklılıkların ortaya konmasında da yardımcıdır (84, 85).

Brasken, kolon anastomozlarında yara iyileşme sürecini araştırdığı deneysel çalışmada, sigmoid kolon anastomozu oluşturulmuş ratlar postoperatif 1-21 günlerde re-eksplere edilerek kollajen gen ekspresyonu aktivitesi incelenmiş. Tip I ve III kollajen gen ekspresyonu submukozal ve serozal tabakada birinci günden itibaren başlamasına rağmen, en yüksek düzeyde kollajen gen ekspresyonunun bir haftadan önce görülmediğini saptamışlar (153).

Erdem ve ark.'ları, kolon anastomozlarında GM-CSF'nin etkilerini araştırdıkları deneysel çalışmalarında, dokuların analizi için kolonik patlama basıncı (mm/Hg), doku hidroksiprolin düzeyi (g/mg doku) ve 5'li skaladan oluşan histopatolojik değerlendirmeyi kullanmışlardır (144). Mehmet ve ark.'ları da kolon anastomoz iyileşmesi sürecini, örneklerden kolonik patlama basıncı (mm/Hg), doku hidroksiprolin düzeyi (g/mg doku) ve 5'li skaladan oluşan histopatolojik analizi kullanarak değerlendirmişlerdir (154).

Biz de bu deneysel çalışmamızda tüm gruplardaki ratlara postoperatif kollajen maturasyonunun maksimum olduğu 7'nci gün 8 saatlik açlık sonrasında, subkutan olarak 50 mg/kg Sodyum Pentotal (Pental Sodyum, İ.E Ulagay, Türkiye) anestezisi vererek supin pozisyonda %10'luk povidon iodin (İsosol, Merkez Lab, Türkiye) ile bölge temizliği yapıldıktan sonra eski insizyondan laparotomi yaptık. Anastomoz hattının 2 cm. proksimal ve distalini içerecek şekilde kolon rezeke edildikten sonra ratlar dekapite edildi. Rezeke edilen segmentin patlama basıncı ölçülerek, kolonik patlama basıncı olarak kaydedildi. Kolonik patlama basıncı ölçümü sonrası bu doku parçası, anastomozun ortasından geçerek iki eşit parçaya ayıracak şekilde vertikal bir kesiyle ikiye ayrıldı. Bu doku parçalarından biri %10'luk formol solüsyonu içine konarak histopatolojik inceleme için, diğeri doku hidroksprolin düzeyi tespiti için hemen -70 °C'de korunmak üzere derin dondurucuya alındı.

Çalışmamızda yaptığımız kolon anastomozlarını histopatolojik olarak değerlendirirken, vasküler proliferasyon, kollajen doku proliferasyonu, fibröz doku proliferasyonu, mononükleer lökosit infiltrasyonu, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, perianastomotik ödem oluşumu ve mukozal ülser oluşumunu göz önüne aldık.

Kolon anastomozu sonrası yedinci günde, anastomoz gerilim kuvvetini değerlendirmede kolonik patlama basıncı yöntemini tercih ettiğimiz çalışmamızda, Grup S'nin kolonik patlama basıncı ortalaması, beklenildiği gibi tüm grupların kolonik patlama basıncı ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Kolon anastomozu sonrası, anastomoz iyileşmesinin ve gücünün bir göstergesi olan doku hidroksprolin düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmada ise, Grup S'nin doku hidroksprolin düzeyleri, Grup KA dışında diğer tüm grupların doku hidroksprolin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,001$).

Histopatolojik değişiklikler açısından yapılan değerlendirmede ise Grup S'nin tüm iyileşme ve lezyonlara ait kriterleri, diğer gruplardan düşüktü ($p<0,001$). Polimorfonükleer lökosit infiltrasyon skorları ile perianastomotik ödem skorları Grup KA'da Grup S'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Grup S'nin lezyonlara ve iyileşmeye ait toplam skorları tüm grupların lezyonlara ve iyileşmeye ait toplam skorlarından düşüktü ($p<0,001$).

EGF, embriyogenezis, anjiyogenezis, doku ve vasküler sistemlerin onarımında büyük rol oynamaktadır. EGF, normal büyüme etkisi, neoplastik büyümedeki rolü ve yara iyileşme sindeki etkisi olmak üzere üç başlıkta değerlendirilebilir (107). EGF' nin yara iyileşmesindeki etkisi, enflamatuar safha (0-3 gün), fibroblastik safha (3-12 gün) ve remodelling safhası olmak üzere birinin içinde öbürünün geliştiği üç süreçten geçmektedir. Mitojenik bir polipeptit olan EGF, yara iyileşmesine enflamasyon fazının bitiminde etki etmeye başlamakta ve fibroblastik aktiviteyi indüklediği ve bunun yanı sıra granülasyon dokusunun oluşumunu ve epitelizasyonu uyardığı bilinmektedir (107, 108).

EGF'nin normal kolon anastomozu üzerine etkisi açısından yapılan değerlendirmede; kolonik patlama basıncı ortalamaları karşılaştırıldığında, Grup EGFKA'nın kolonik patlama basıncı ortalaması, Grup KA'nın kolonik patlama basıncı ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$). Ayrıca Grup EGFKA'nın kolonik patlama basıncı ortalamaları Grup S dışında diğer tüm gruplardan da yüksek saptandı ($p<0,01$).

İki grup doku hidroksiprolin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, Grup EGFKA'nın doku hidroksiprolin düzeyi ortalamaları, Grup KA'nın doku hidroksiprolin düzeyi ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Histopatolojik açıdan yapılan değerlendirmede ise, Grup EGFKA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorları Grup KA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Grup EGFKA'nın perianastomotik ödem skorları ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyon skorları Grup KA'nın perianastomotik ödem skorları ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyon skorlarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Grup EGFKA'da iyileşmeye ait parametrelerden fibröz doku proliferasyon skorları, kollajen doku proliferasyon skorları ve vasküler proliferasyon skorları Grup KA'dan yüksek saptandı. Fakat iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Grup EGFKA'da lezyonlara ait parametrelerden mukozal ülserasyon skorları Grup KA'nın mukozal ülserasyon skorlarından düşük saptandı. Fakat iki grup arasında bu parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

İki grup iyileşmeye ve lezyonlara ait toplam skorlar açısından değerlendirildiklerinde ise Grup EGFKA'nın iyileşmeye ait toplam skorları, Grup KA'nın iyileşmeye ait toplam skorlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$). Grup EGFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları, Grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarından istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,01$).

Yapılan analizler sonucunda, çalışmamızda Ebru ve ark (116)'ları ile Akbulut ve ark (114)'larının çalışmalarına benzer şekilde, kolon anastomozlarında anastomoz bölgesine lokal uygulanan EGF'nin, doku hidroksiprolin düzeylerini, anastomoz direncini ve iyileşmeye ait parametrelerden fibröz doku proliferasyonunu, kollajen doku proliferasyonunu, vasküler proliferasyon ile mononükleer lökosit infiltrasyonunu arttırıp, lezyonlara ait parametrelerden polimorfönükleer lökosit infiltrasyonunu, mukozal ülserasyon ve perianastomotik ödemi azaltarak anastomoz iyileşme sürecini olumlu etkilediğini saptadık.

KGF veya FGF-7 yaklaşık 28 kDa ağırlığında tek zincirli bir polipeptittir (17, 18, 24). Hemen hemen tüm epitelize organlarda stromal hücrelerden salgılanır ve birlikte olduğu epitelle parakrin ilişkisi var gibi görünmektedir (17, 25). Epitel hücreleri için yüksek affinitesi olan FGF ailesinin eşsiz üyesidir (18). Sonuç olarak KGF mezodermal hücrelerin aksine epitelyal hücreler için mitojenik ve kemotaktiktir (13).

KGF'nin normal kolon anastomozu üzerine etkisi açısından yapılan değerlendirmede; kolonik patlama basıncı ortalamaları karşılaştırıldığında, Grup KGFKA'nın kolonik patlama basıncı ortalaması, Grup KA'nın kolonik patlama basıncı ortalamalarından yüksekti. Fakat iki grup arasında kolonik patlama basıncı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

İki grup doku hidroksiprolin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, Grup KGFKA'nın doku hidroksiprolin düzeyi ortalamaları, Grup KA'nın doku hidroksiprolin düzeyi ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Histopatolojik açıdan yapılan değerlendirmede ise, Grup KGFKA'nın vasküler proliferasyon skorları ve fibröz doku proliferasyon skorları Grup KA'nın vasküler proliferasyon skorları ve fibröz doku proliferasyon skorlarından istatistiksel

olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Grup KGFKA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları ve perianastomotik ödem skorları Grup KA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları ve perianastomotik ödem skorlarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Grup KGFKA'da iyileşmeye ait parametrelerden mononükleer lökosit infiltrasyon skorları ve kollajen doku proliferasyon skorları Grup KA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorları ve kollajen doku proliferasyon skorlarından yüksek saptandı. Fakat iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Grup KGFKA'da lezyonlara ait parametrelerden mukozal ülserasyon skorları Grup KA'nın mukozal ülserasyon skorlarından düşük saptandı. Fakat iki grup arasında bu parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

İki grup iyileşmeye ve lezyonlara ait toplam skorlar açısından değerlendirildiklerinde ise Grup KGFKA'nın iyileşmeye ait toplam skorları, Grup KA'nın iyileşmeye ait toplam skorlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$). Grup KGFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları, Grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarından istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,01$).

Yapılan analizler sonucunda, çalışmamızda Egger ve ark (125)'ları, Cui ve ark (127)'ları ile Climer ve ark (126)'larının çalışmalarına benzer şekilde, kolon anastomozlarında anastomoz bölgesine lokal uygulanan KGF'nin, doku hidroksiprolin düzeylerini ve iyileşmeye ait parametrelerden fibröz doku proliferasyonunu, kollajen doku proliferasyonunu, vasküler proliferasyon ile mononükleer lökosit infiltrasyonunu arttırıp, lezyonlara ait parametrelerden polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunu, mukozal ülserasyon ve perianastomotik ödemi azaltarak anastomoz iyileşme sürecini olumlu etkilediğini saptadık.

FGF, mezenkimal hücreler için mitojen olarak ilk kez bulunan bu faktörün anjiogenezi uyardığı ve yara iyileşmesinde rolü olduğunu bildiren çalışmalar vardır (15, 22, 23). Hem asidik hem de bazik olmak üzere iki tip FGF tanımlanmıştır (15). Endotel hücreleri FGF'yi hem sentezler hem de ona yanıt verirler ve her iki tip FGF de endotel proliferasyonunu ve motiliteyi arttırarak neovaskülarizasyonu hızlandırır (15, 16). Heparinin etkilerini güçlendirir (16). Bazik FGF, ayrıca kollajen sentezini de uyarır; yara kontraksiyonunu,

epitelizasyonu, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır (13, 15, 16, 22).

FGF'nin normal kolon anastomozu üzerine etkisi açısından yapılan değerlendirmede; kolonik patlama basıncı ortalamaları karşılaştırıldığında, Grup FGFKA'nın kolonik patlama basıncı ortalaması, Grup KA'nın kolonik patlama basıncı ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$).

İki grup doku hidroksiprolin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, Grup FGFKA'nın doku hidroksiprolin düzeyi ortalamaları, Grup KA'nın doku hidroksiprolin düzeyi ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$).

Histopatolojik açıdan yapılan değerlendirmede ise, Grup FGFKA'nın fibröz doku proliferasyon skorları Grup KA'nın fibröz doku proliferasyon skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Grup FGFKA'nın perianastomotik ödem skorları Grup KA'nın perianastomotik ödem skorlarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Grup FGFKA'da iyileşmeye ait parametrelerden mononükleer lökosit infiltrasyon, kollajen doku proliferasyon skorları ve vasküler proliferasyon skorları Grup KA'dan yüksek saptandı. Fakat iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Grup FGFKA'da lezyonlara ait parametrelerden polimorfonükleer lökosit infiltrasyon skorları ve mukozal ülserasyon skorları Grup KA'dan düşük saptandı. Fakat iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

İki grup iyileşmeye ve lezyonlara ait toplam skorlar açısından değerlendirildiklerinde ise Grup FGFKA'nın iyileşmeye ait toplam skorları, Grup KA'nın iyileşmeye ait toplam skorlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$). Grup FGFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları, Grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarından istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,01$).

Yapılan analizler sonucunda, çalışmamızda Ernst ve ark (121)'lerinin çalışmalarına benzer şekilde, kolon anastomozlarında anastomoz bölgesine lokal uygulanan FGF'nin, doku hidroksiprolin düzeylerini, anastomoz direncini ve iyileşmeye ait parametrelerden fibröz doku proliferasyonunu, kollajen doku proliferasyonunu, vasküler proliferasyon ile mononükleer lökosit infiltrasyonunu

arttırıp, lezyonlara ait parametrelerden polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunu, mukozal ülserasyon ve perianastomotik ödemi azaltarak anastomoz iyileşme sürecini olumlu etkilediğini saptadık.

G-CSF olarak bilinen filgrastim, glikoprotein yapısında hematopoetik bir büyüme faktörüdür (26). Kemik iliğindeki fonksiyonel nötrofil üretimi ve salınımını regüle etmesi nedeniyle kemoterapiye bağlı nütropeni süresini kısaltmak ve febril nütropeni insidansını azaltmak, ayrıca bazı nütropeni ile seyreden hastalıklarda kök hücre mobilizasyonu yapmak amacıyla neredeyse rutin olarak kullanılmaktadır (26).

G-CSF'nin normal kolon anastomozu üzerine etkisi açısından yapılan değerlendirmede; kolonik patlama basıncı ortalamaları karşılaştırıldığında, Grup CSFKA'nın kolonik patlama basıncı ortalaması, Grup KA'nın kolonik patlama basıncı ortalamalarıyla aynı değerlerdeydi. İki grup arasında kolonik patlama basıncı ortalamaları açısından istatistiksel olarak da anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca Grup CSFKA'nın kolonik patlama basıncı ortalamaları Grup KA dışında diğer tüm gruplardan düşük saptandı ($p<0,01$).

İki grup doku hidroksprolin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, Grup CSFKA'nın doku hidroksprolin düzeyi ortalamaları, Grup KA'nın doku hidroksprolin düzeyi ortalamalarıyla aynı değerlerdeydi. İki grup arasında doku hidroksprolin düzeyi ortalamaları açısından istatistiksel olarak da anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca Grup CSFKA'nın doku hidroksprolin düzeyi ortalamaları Grup KA dışında diğer tüm gruplardan düşük saptandı ($p<0,01$).

Histopatolojik açıdan yapılan değerlendirmede ise, Grup CSFKA'nın fibröz doku proliferasyon skorları Grup KA'nın fibröz doku proliferasyon skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Fakat Grup CSFKA'nın diğer tüm iyileşme ve lezyon parametreleri Grup KA'nın iyileşme ve lezyon parametreleriyle benzerdi. İki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak da anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

İki grup iyileşmeye ve lezyonlara ait toplam skorlar açısından değerlendirildiklerinde ise Grup CSFKA'nın iyileşmeye ait toplam skorları, Grup KA'nın iyileşmeye ait toplam skorlarıyla aynı değerlerdeydi ve istatistiksel olarak da anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup CSFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları, Grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarıyla aynı değerlerdeydi ve istatistiksel

olarak da anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Yapılan analizler sonucunda, çalışmamızda Jyung ve ark (148)'lerinin çalışmalarına benzer şekilde, kolon anastomozlarında anastomoz bölgesine lokal uygulanan G-CSF'nin, kolon anastomozlarında yara iyileşme sürecine etkisi olmadığını saptadık.

Tüm sonuçlar göz önüne alınarak değerlendirildiğinde G-CSF'nin kolon anastomozlarında yara iyileşme sürecine etkisi olmadığı ama özellikle EGF olmak üzere KGF ve FGF'nin kolon anastomozlarında, anastomoz güvenliğini ve kolon içi gerilim kuvvetine karşı direnci arttıran birer ajan oldukları saptandı. Epidermal Growth Faktör, Keratinosit Growth Faktör ve Fibroblast Growth Faktör'ün kolon cerrahisinde lokal kullanımıyla belki de cerrahların operasyon sonrası anksiyetelerini azaltacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmamızda epidermal growth faktör, keratinosit growth faktör, fibroblast growth faktör ve granüosit koloni stimüle edici faktör'ün ratlarda kolon anastomozlarına etkisini araştırdık. Bu amaçla, doku örneklerinden kolon patlama basıncı ve doku hidroksiprolin düzeyi ölçüp, histopatolojik değerlendirme yaptık. Sonuç olarak;

1) Grup S'nin kolonik patlama basıncı değerleri beklenildiği gibi diğer grupların kolonik patlama basınçlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$).

2) Grup EGFKA'nın kolonik patlama basıncı değerleri grup KA'nın kolonik patlama basıncı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$).

3) Grup KGFKA'nın kolonik patlama basınçları grup KA'nın kolonik patlama basınçlarından yüksekti. Fakat iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$).

4) Grup FGFKA'nın kolonik patlama basıncı değerleri grup KA'nın kolonik patlama basıncı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$).

5) Grup CSFKA'nın kolonik patlama basınçları grup KA'nın kolonik patlama basınçları ile benzer değerlerdeydi ve istatistiksel olarak da fark yoktu ($p>0,05$).

6) Grup EGFKA'nın doku hidroksiprolin düzeyleri grup KA'nın doku hidroksiprolin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$).

7) Grup KGFKA'nın doku hidroksiprolin düzeyleri grup KA'nın doku hidroksiprolin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$).

8) Grup FGFKA'nın doku hidroksiprolin düzeyleri grup KA'nın doku hidroksiprolin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$).

9) Grup CSFKA'nın doku hidroksiprolin düzeyleri ile grup KA'nın doku hidroksiprolin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

10) Grup EGFKA'nın vasküler proliferasyon skorları grup KA'nın vasküler proliferasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

11) Grup KGFKA'nın vasküler proliferasyon skorları grup KA'nın vasküler proliferasyon skorlarından yüksekti ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

12) Grup FGFKA'nın vasküler proliferasyon skorları grup KA'nın vasküler proliferasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

13) Grup CSFKA'nın vasküler proliferasyon skorları grup KA'nın vasküler proliferasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

14) Grup EGFKA'nın kollajen doku proliferasyonu skorları grup KA'nın kollajen doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

15) Grup KGFKA'nın kollajen doku proliferasyonu skorları grup KA'nın kollajen doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

16) Grup FGFKA'nın kollajen doku proliferasyonu skorları grup KA'nın kollajen doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

17) Grup CSFKA'nın kollajen doku proliferasyonu skorları grup KA'nın kollajen doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

18) Grup EGFKA'nın fibröz doku proliferasyonu skorları grup KA'nın fibröz doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

19) Grup KGFKA'nın fibröz doku proliferasyonu skorları grup KA'nın fibröz doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$).

20) Grup FGFKA'nın fibröz doku proliferasyonu skorları grup KA'nın fibröz doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$).

21) Grup CSFKA'nın fibröz doku proliferasyonu skorları grup KA'nın fibröz doku proliferasyonu skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

22) Grup EGFKA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorları grup KA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel

olarak da anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

23) Grup KGFKA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorları grup KA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

24) Grup FGFKA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorları grup KA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

25) Grup CSFKA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorları grup KA'nın mononükleer lökosit infiltrasyon skorlarından yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

26) Grup EGFKA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları, grup KA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

27) Grup KGFKA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları, grup KA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

28) Grup FGFKA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları, grup KA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

29) Grup CSFKA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorları, grup KA'nın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

30) Grup EGFKA'nın perianastomotik ödem skorları, grup KA'nın perianastomotik ödem skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

31) Grup KGFKA'nın perianastomotik ödem skorları, grup KA'nın perianastomotik ödem skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

32) Grup FGFKA'nın perianastomotik ödem skorları, grup KA'nın perianastomotik ödem skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

33) Grup CSFKA'nın perianastomotik ödem skorları, grup KA'nın

perianastomotik ödem skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

34) Grup EGFKA'nın mukozal ülserasyon skorları grup KA'nın mukozal ülserasyon skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

35) Grup KGFKA'nın mukozal ülserasyon skorları grup KA'nın mukozal ülserasyon skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

36) Grup FGFKA'nın mukozal ülserasyon skorları grup KA'nın mukozal ülserasyon skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

37) Grup CSFKA'nın mukozal ülserasyon skorları grup KA'nın mukozal ülserasyon skorlarından düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

38) Grup EGFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarından düşüktü (3,76/7,64).

39) Grup KGFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarından düşüktü (4,38/7,64).

40) Grup FGFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarından düşüktü (3,76/7,64).

41) Grup CSFKA'nın lezyonlara ait toplam skorları grup KA'nın lezyonlara ait toplam skorlarından düşüktü (6,51/7,64).

42) Grup EGFKA'nın iyileşmeye ait toplam skorları grup KA'nın iyileşmeye ait toplam skorlarından yüksekti (8,75/4,89).

43) Grup KGFKA'nın iyileşmeye ait toplam skorları grup KA'nın iyileşmeye ait toplam skorlarından yüksekti (9,38/4,89).

44) Grup FGFKA'nın iyileşmeye ait toplam skorları grup KA'nın iyileşmeye ait toplam skorlarından yüksekti (9,13/4,89).

45) Grup CSFKA'nın iyileşmeye ait toplam skorları grup KA'nın iyileşmeye ait toplam skorlarından yüksekti (8,88/4,89).

Bu çalışma EGF, KGF ve FGF'in kolon anastomozlarında anastomoz bölgesine lokal uygulanmasının anastomoz bölgesinde iyileşme sürecine olumlu

etkileri olduğunu ve perioperatif dönemde kullanılabilir olduklarını göstermiştir. Ancak bu verilerin desteklenebilmesi için daha çok kontrollü klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23: 265-70.
2. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2007;9: 71-9.
3. 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;202: 439-44.
4. Rudinskaite G, Tamelis A, Saladzinskas Z, Pavalkis D. Risk factors for clinical anastomotic leakage following the resection of sigmoid and rectal cancer. *Medicina* 2005;41: 741-6.
5. Ballantyne GH. Intestinal suturing effect of surgical technique, inflammation and infection on enteric wound healing. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 61-71.
6. Milsom JW, Senagore A, Walshaw RK, Mostosky UV, Wang P, Johnson W, Chaudry IH. Preoperative radiation therapy produces an early and persistent reduction in colorectal anastomotic blood flow. *J Surg Res.* 1992;53: 464-9.
7. Ender F, Labancz T, Furka I, Gamal EM, Fúréz J, Rosivall L. Effect of pentoxifylline on the healing of experimental anastomosis of the left colon in rats. *Magy Seb.* 2001;54: 185-90.
8. Senagore A, Milsom JW, Walshaw RK, Dunstan R, Chaudry IH. Does a proximal colostomy affect colorectal anastomotic healing? *Dis Colon Rectum.* 1992;35: 182-8.
9. Shikata J, Shida T, Satoh S, et al. The effect of local blood flow on the healing of experimental intestinal anastomoses. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1982;154: 657-661.
10. Foster ME, Laycock JRD, Silver IA, et al. Hypovolemia and healing in colonic anastomoses. *Br. J. Surg.* 1985;72: 831-834.

11. Kashiwagi H. The lower limit of tissue blood flow for safe colonic anastomosis: An experimental study using laser doppler velocimetry. *Jpn J Surg* 1993;23: 430.
12. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16: 585-601.
13. Komarcević A. The modern approach to wound treatment. *Med Pregl*. 2000;53: 363-368.
14. Huang S, Zhang Y, Tang L, Deng Z, Lu W, Feng F, Xu X, Jin Y. Functional bilayered skin substitute constructed by tissue-engineered extracellular matrix and microsphere-incorporated gelatin hydrogel for wound repair. *Tissue Eng Part A*. 2009;6.
15. Szlachcic A, Zakrzewska M, Krowarsch D, Os V, Helland R, Smalås AO, Otlewski J. Structure of a highly stable mutant of human fibroblast growth factor 1. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2009;65: 67-73.
16. Motomura K, Hagiwara A, Komi-Kuramochi A, Hanyu Y, Honda E, Suzuki M, Kimura M, Oki J, Asada M, Sakaguchi N, Nakayama F, Akashi M, Imamura T. An FGF1:FGF2 chimeric growth factor exhibits universal FGF receptor specificity, enhanced stability and augmented activity useful for epithelial proliferation and radioprotection. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1780: 1432-40.
17. Jimenez PA, Rampy MA. Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds. *J Surg Res*. 1999;81: 238-42.
18. Marti GP, Mohebi P, Liu L, Wang J, Miyashita T, Harmon JW. KGF-1 for wound healing in animal models. *Methods Mol Biol*. 2008;423: 383-91.
19. Inglin RA, Baumann G, Wagner OJ, Candinas D, Egger B. Insulin-like growth factor I improves aspects of mycophenolate mofetil-impaired anastomotic healing in an experimental model. *Br J Surg*. 2008;95: 793-8.
20. Dibiase MD, Rhodes CT. The Design of Analytical Methods for Use in Topical Epidermal Growth Factor Product. *J. Pharm. Pharmacol*. 1991;43: 553-558.

21. Erbaş D. Epidermal Growth Factor. Gazi. Üniv. Tıp Fak. Der. 1990;11: 30-34.
22. Cheng B, Fu X, Sheng Z, Gu X, Sun T, Sun X. The effect of basic fibroblast growth factor on myofibroblasts and its significance on wound healing. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2002;82: 1187-91.
23. Cheng B, Fu X, Sheng Z. Effect of exogenous basic fibroblast growth factor on proliferation and migration of endothelial cells of partial thickness scald in rats. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2004;18: 200-4.
24. Rubin JS, Bottaro DP, Chedid M, Miki T, Ron D, Cheon G, Taylor WG, Fortney E, Sakata H, Finch PW, et al. Keratinocyte growth factor. Cell Biol Int. 1995;19: 399-411.
25. Soler PM, Wright TE, Smith PD, Maggi SP, Hill DP, Ko F, Jimenez PA, Robson MC. In vivo characterization of keratinocyte growth factor-2 as a potential wound healing agent. Wound Repair Regen. 1999;7: 172-8.
26. Emin K. Hematopoez. İç: İliçin G. editör. Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. s. 1179.
27. Snell RS. The Abdominal Cavity. İç: Snell RS. editor. Clinical Anatomy 4th. New-york: Lippincot- Williams & Wilkins. 2004: p. 213-329.
28. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Kolon ve Anorektum. İç: Skandalakis JE editör. Cerrahi Anatomi ve Teknik. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2000. s. 457-462.
29. İlgi S, Konan A. Gastrointestinal Sistem Anatomisi. İç: Sayek İ editör. Temel Cerrahi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2004. s. 1020-1024.
30. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Kolon Rezeksiyonu. İç: Skandalakis JE editör. Cerrahi Anatomi ve Teknik. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2000. s. 492.
31. Carol E.H. Malign Hastalıklar. İç: Carol E.H. editör. Chassin'ın Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2005. s. 370-371.
32. Monsen H. Anatomy of colon. İn: Nyhus ML, Baker RJ, editors. Mastery of

Surgery. Boston: Little Brown and Company;1997. s. 896-898.

33. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Genel Anatomi. İç: Skandalakis JE editör. Cerrahi Anatomi ve Teknik. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2000. s. 464-468.
34. Carol E.H. Malign Hastalıklar. İç: Carol E.H. editör. Chassin'ın Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2005. s. 367-368.
35. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. East Afr Med J. 2008;85: 259-62.
36. Ho CH, Yu YB, Wu PH. The prevalence of iron deficiency anemia and its clinical implications in patients with colorectal carcinoma. J Chin Med Assoc. 2008;71: 119-22.
37. Papagiorgis P, Oikonomakis I, Karapanagiotou I, Wexner SD, Nikiteas N. The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer. J BUON. 2006;11: 317-21.
38. Bafandeh Y, Khoshbaten M, Eftekhar Sadat AT, Farhang S. Clinical predictors of colorectal polyps and carcinoma in a low prevalence region: results of a colonoscopy based study. World J Gastroenterol. 2008;14: 1534-8.
39. Burke CA, Van Stolk R. Colorectal cancer screening: making sense of the different guidelines. Cleve Clin J Med. 1997;66: 303-311.
40. Tohmé C, Chakhtoura G, Abboud B, Noun R, Sarkis R, Ingea H, Farah P, Ghossain A. Subtotal or total colectomy as surgical treatment of left-sided occlusive colon cancer. J Med Liban. 2008;56:198-202.
41. Jumbi G, Kuremu RT. Emergency resection of sigmoid volvulus. East Afr Med J. 2008;85: 398-405.
42. Shomura H, Takahashi M, Saitoh H, Nakano S, Akabane H, Yanagida N, Hanamoto T, Kuji M, Kita K, Oikawa F, Takeuchi S, Hokodate H, Orii Y, Gotoh M. Expandable metallic stent treatment for obstructive colorectal cancer patients. Gan To Kagaku Ryoho. 2008;35: 2195-7.

43. Snell RS. The Pelvic Cavity. İç: Snell RS. editor. Clinical Anatomy 4th. New-york: Lippincot- Wiliams & Wilkins. 2004: p. 361-415.
44. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Kolon ve Rektumun Kanlanması. İç: Skandalakis JE editör. Cerrahi Anatomi ve Teknik. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2000. s. 469-472.
45. Dunbar JD, Molnar W. Compression of the celiac trunk and abdominal angina. American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine. 1965;95: 731-736.
46. Sonneland J, Anson BJ. Surgical Anatomy of the arterial supply to the colon from the superior mesenteric artery based on a study of 600 specimens. Surg. Gyn. Obs. 1958;106: 385-392.
47. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Lenfatik Drenaj. İç: Skandalakis JE editör. Cerrahi Anatomi ve Teknik. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2000. s. 473-478.
48. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Rektum ve Anüsün Sinirleri. İç: Skandalakis JE editör. Cerrahi Anatomi ve Teknik. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2000. s. 479-480.
49. Derya K, Erhan H, Esat H.İntestinal Obstrüksiyonlar. İç: Sayek İ editör. Temel Cerrahi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2004. s. 1087-1102.
50. Mathis SC, Slone DE, Lynch TM, Hughes FE, Clark CK. Use of colonic luminal pressure to predict outcome after surgical treatment of strangulating large colon volvulus in horses. Vet Surg. 2006;35: 356-60.
51. Southwood LL. Postoperative management of the large colon volvulus patient. Vet Clin North Am Equine Pract. 2004;20: 167-97.
52. Volkan K. Kolonun Divertiküler Hastalığı. İç: Sayek İ, editör. Temel Cerrahi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2004. s. 1222-1228.
53. Carol E.H. Benign Hastalıklar. İç: Carol EH, editör. Chassin'ın Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2005. s. 361-362.
54. Jansen A, Harenberg S, Grenda U, Elsing C. Risk factors for colonic diverticular

- bleeding: A Westernized community based hospital study. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 457-61.
55. Chautems RC, Ambrosetti P, Ludwig A, Mermillod B, Morel P, Soravia C. Long-term follow-up after first acute episode of sigmoid diverticulitis: is surgery mandatory?: a prospective study of 118 patients. *Dis Colon Rectum.* 2002;45: 962-6.
 56. Essani R, Bergamaschi R. Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. *Br J Surg.* 2009;96: 118.
 57. Franklin ME Jr, Portillo G, Treviño JM, Gonzalez JJ, Glass JL. Long-term experience with the laparoscopic approach to perforated diverticulitis plus generalized peritonitis. *World J Surg.* 2008;32: 1507-1511.
 58. Ambrosetti P, Morel P. Acute left-sided colonic diverticulitis: diagnosis and surgical indications after successful conservative therapy of first time acute diverticulitis. *Zentralbl Chir.* 1998;123: 1382-5.
 59. Ambrosetti P. Acute diverticulitis of the left colon: value of the initial CT and timing of elective colectomy. *J Gastrointest Surg.* 2008;12: 1318-20.
 60. Ambrosetti P, Becker C, Terrier F. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management a prospective study of 542 patients. *Eur Radiol.* 2002;12: 1145-9.
 61. Häring RU, Salm R. Sigmoid diverticulitis -- indications for surgery and choice of procedure. *MMW Fortschr Med.* 2003;145: 32-5.
 62. Gülüm A, Sayek İ. Alt Gastrointestinal Sistem Kanamaları. İç: Sayek İ, editör. *Temel Cerrahi.* 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2004. s. 1067-1072.
 63. Turgut T, Derviş Ş. Ülseratif Kolit. İç: Sayek İ, editör. *Temel Cerrahi.* 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2004. s. 1203-1214.
 64. Turgut T, Sadettin Ç, Gökhan Y. Granülomatöz Kolit. İç: Sayek İ, editör. *Temel Cerrahi.* 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2004. s. 1199-1202.
 65. Carol E.H. Benign Hastalıklar. İç: Carol EH, editör. *Chassin'ın Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri.* 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2005. s. 365-366.

66. Hubík J, Lukás M, Porod J, Sváb J. A fistule of the anus in the Crohn's disease. *Rozhl Chir.* 2005;84: 286-90.
67. Yantiss RK, Odze RD. Optimal Approach to Obtaining Mucosal Biopsies for Assessment of Inflammatory Disorders of the Gastrointestinal Tract. *Am J Gastroenterol.* 2009;10: 108.
68. Ergen FB, Akata D, Hayran M, Harmanci O, Arslan S, Basaran C, Hussain HK. Magnetic resonance colonography for the evaluation of colonic inflammatory bowel disease: correlation with conventional colonoscopy. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32: 848-54.
69. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalance of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroent* 2001;96: 1116-1122.
70. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology.* 2000;47: 57-70.
71. Sayek İ. Kolon-Rektum Kanseri. İç: Sayek İ, editör. *Temel Cerrahi.* 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2004. s. 1243-1250.
72. Wilkins T, Reynolds PL. Colorectal cancer: a summary of the evidence for screening and prevention. *Am Fam Physician.* 2008;78: 1385-92.
73. Terzi C, Canda AE, Güler S. Kalın Barsak Cerrahisinde Temel İlkeler. İç: Carol E.H. editör. *Chassin'ın Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri.* 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2005. s. 369-370.
74. Terzi C, Canda AE, Güler S. Kalın Barsak Cerrahisinde Temel İlkeler. İç: Carol E.H. editör. *Chassin'ın Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri.* 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2005. s. 373.
75. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Kolon Rezeksiyonu. İç: Skandalakis JE editör. *Cerrahi Anatomi ve Teknik.* 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2000. s. 493-505.
76. Pronio A, Di Filippo A, Narilli P, Mancini B, Caporilli D, Pirolì S, Vestri A, Montesani C. Anastomotic dehiscence in colorectal surgery. Analysis of 1290

patients. *Chir Ital.* 2007;59: 599-609.

77. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Kolon ve Anorektum-Teknik. İç: Skandalakis JE editör. *Cerrahi Anatomi ve Teknik*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2000. s. 481
78. Höckel M, Schlenger K, Doctrow S, et al. Therapeutic angiogenesis. *Arc. Surg* 1993;128: 423-429.
79. Jiborn H, Abonen J, Zederfelt B. Healing of experimental colonic anastomoses. collagen III metabolism in the colon after left colon resection. *Amer. J. Surg.* 1980;139: 398-407.
80. Syk I, Agren MS, Adawi D, Jeppsson B. Inhibition of matrix metalloproteinases enhances breaking strength of colonic anastomoses in an experimental model. *British Journal of Surgery* 2001;88: 228-234.
81. Oxlund H, Christensen H, Seyer-Hensen M, et al. Collagen deposition and mechanical strength of colon anastomoses and skin incisional wounds of rats. *Journal of Surgical Research* 1996;66: 25-30.
82. Savage FJ, Domingos LP, Boulos PB, et al. Role of matrix metalloproteinases in healing of colonic anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1997;40: 962-970.
83. Mastboom WJB, Hendriks T, deBoer HHM. Collagen changes around intestinal anastomoses in germ-free rats. *British Journal of Surgery* 1989;76: 797-801.
84. Hendriks T, Vereecken THLB, Hesp WLEM, et al. Loss of collagen from experimental intestinal anastomoses early events. *Experimental and Molecular Pathology* 1985;42: 411-418.
85. Gretchen MA, Gardner K, Barbul A. Loss of colonic structural collagen impairs healing during intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1994;129: 1179-1183.
86. Dignass AU, Tsunekawa S. Fibroblast growth factors modulate intestinal epithelial cell growth and migration. *Gastroenterology* 1994;106: 1254-1262.
87. Rosati R, Rebuffat C, Fumagalli U, et al. Anastomotic healing in dogs under cortisone treatment. A pilot study comparing compression and stapled anastomosis. *Int Surg* 1992;77: 293-296.

88. El-Malt M, Ceelen W, van den Broecke C, et al. Healing of experimental colonic anastomoses: Effects of combined preoperative high-dose radiotherapy and intraperitoneal 5-Fluorouracil. *Int J Cancer* 2001;96: 297-304.
89. Fukuchi SG, Seeburger JL, Parquet G, et al. Influence of 5-Fluorouracil on colonic healing and expression of Transforming Growth Factor-Beta 1. *Journal of Surgical Research* 1999;84: 121-126.
90. Bark S, Rettura G, Goldman D. Effect of supplemental vitamin A on the healing of colon anastomosis. *J. Surg. Res.* 1984;36: 470-474.
91. Hendriks JMH, Hubens G, Wuyts FL, et al. Experimental study of intraperitoneal suramin on the healing of colonic anastomoses. *British Journal of Surgery* 1999;86: 1171-1175.
92. Seyer-Hansen M, Andreassen TT, Christensen H, et al. Effects of experimental Diabetes and Growth Hormone administration on the strength of colonic anastomoses in rats. *Eur Surg Res* 1999;31: 419-428.
93. Christensen H, Chemnitz J, Chritensen BC, et al. Collagen structural organization of healing colonic anastomoses and the effect of Growth Hormone treatment. *Dis Colon Rectum* 1995;38: 1200-1205.
94. Zeeh J, Inglin R, Baumann G, et al. Mycophenolate Mofetil impairs healing of left-sided colon anastomoses. *Transplantation* 2001;71: 1429-1435.
95. Van Der Ham AC, Kort WJ, Weijima IM, Van Den Ingh HFGM. Effect of antibiotics in fibrin sealant on healing colonic anastomoses in the rat *Br. Jour. Surg* 1992;79: 525-528
96. Egger B, Tolmos J, Procaccino F, Sarosi I, Friess H, Büchler MW, Stamos M, Eysselein VE. Keratinocyte growth factor promotes healing of left-sided colon anastomoses. *Am J Surg.* 1998;176: 18-24.
97. Buckmire MA, Parquet G, Greenway S, Rolandelli RH. Temporal Expression of TGF- β 1, EGF and PDGF-BB in a Model of Colonic Wound Healing. *Journal Of Surgical Research* 1998;80: 52-57.
98. Terzioglu T, Sonmez YE, Eldegez U. The Effect of Prostaglandin E1 on Colonic

- Anastomotic Healing: A Comparison Study. *Dis Colon Rectum* 1990;33: 44-48.
- 99.** Shashidharan M, Lin K, Ternent CA, et al. Influence of Arginine Dietary Supplementation on healing colonic anastomosis in the rat. *Dis Colon Rectum* 1999;42: 1613-1617.
- 100.** Mccauley R, Platell C, Mcculloch R, Hall J. The Influence of branched chain amino acids on colonic atrophy and anastomotic strength in the rat. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1991;61: 49-53.
- 101.** Nayci A, Cakmak M, Aksoyek S, et al. Comparison of electromagnetic field stimulation on the healing of small and large intestinal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 2001;44: 1181-1188.
- 102.** Cohen S. The Stimulation Of Epidermal Proliferation by a Specific Protein. *Dev. Biol.* 1965;12: 394-407.
- 103.** Cohen S. The Epidermal Growth Factor (EGF), *Cancer*.1983;51: 1787-1791.
- 104.** Byyny R, Ortlı DN, Cohen S. Radioimmunoassay of Epidermal Growth Factor. *Endo.* 1972;90: 1261-1266.
- 105.** Gregory H. Isolation and Structure of Urogastrone and Its Relationship to Epidermal Growth Factor. *Nature.* 1975;257: 325-327.
- 106.** Carpenter G, Cohen S, Epidermal Growth Factor. *Ann. Rev. Biochem.* 1979;68: 194-216.
- 107.** Şimşek MB. Farklı formlardaki Epidermal Büyüme Faktörünün Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histopatolojik Olarak Araştırılması. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Tezi. G.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1998.
- 108.** Fisher DA, Lakshmanan J. Metabolism And Effects of Epidermal Growth Factor and Related Growth Factors in Mammals. *Endocr. Rev.* 1990;11; 418-442.
- 109.** Lenz GR, Mansson PE. Growth Factors as Pharmaceuticals. *Pharm. Technol. J.* 1991;11: 34-42.
- 110.** Wingren U, Franzen L, Larson GM, Malcherek P, Schultz GS. Epidermal

Growth Factor Accelerates Connective Tissue Wound Healing in the Perforated Rat Mesentery. *J. Surg. Res.* 1992;53: 48-54.

111. Yerushalmi N, Arad A, Margalit R. Molecular and Cellular Studies of Hyaluronic Acid-Modified Liposomes as Bioadhesive Carriers for Topical Drug Delivery in Wound Healing. *Arch. Biochem. Biophys.* 1994;313: 267-273.
112. Girdler NM, Gurk M, Aqual S, Princc M. The Effect of Epidermal Growth Factor Mouthwash on Cytotoxic-Induced Oral Ulceration. *Am. J. Clin. Oncol.* 1995;18: 403-406.
113. Çelebi N, Erden N, Gönül B, Koz M. Effects of Epidermal Growth Factor Dosage Forms on Dermal Wound Strength in Mice. *J Pharm. Pharmacol.* 1994;46: 386-387.
114. Akbulut KG, Gönül B, Türkyilmaz A, Celebi N. The role of epidermal growth factor formulation on stress ulcer healing of the gastric mucosa. *Surg Today.* 2002;32: 880-3.
115. Memişoğlu E, Öner F, Ayhan A, Başaran L, Kaş HS, Hıncal AA. Wound Healing Effectiveness of Chitosan Gel Preparations With and Without EGF in Rabbit Model. *Proceed. Pharm. Technol. Symp.* 1996;9: 1.
116. Sakallioğlu AE, Yagmurlu A, Dindar H, Hasirci N, Renda N, Deveci MS. Sustained local application of low-dose epidermal growth factor on steroid-inhibited colonic wound healing. *J Pediatr Surg.* 2004;39: 591-5.
117. Folkman J. Angiogenesis. In: Braunwold E. editor. *Harrison's Principals of Internal Medicine.* 15th. New-york: Mc Graw-Hill 2001: p. 517-530.
118. Davidson D, Blanc A, Filion D, et al. Fibroblast growth factor (FGF) 18 signals through FGF receptor 3 to promote chondrogenesis. *J Biol Chem.* 2005;280: 20509-20515.
119. Tang CH, Yang RS, Chen YF ve Fu WM. Basic fibroblast growth factor stimulates fibronectin expression through phospholipase C gamma, protein kinase C alpha, c-Src, NF-kappaB, and p300 pathway in osteoblasts. *J Cell Physiol.* 2007;211: 45-55.

120. Nurata H, Cemil B, Kurt G, Uçankuş NL, Dogulu F, Omeroğlu S. The role of fibroblast growth factor-2 in healing the dura mater after inducing cerebrospinal fluid leakage in rats. *J Clin Neurosci.* 2009;11.
121. Ernst H, Konturek PC, Hahn EG, Stosiek HP, Brzozowski T, Konturek SJ. Effect of local injection with basic fibroblast growth factor (BFGF) and neutralizing antibody to BFGF on gastric ulcer healing, gastric secretion, angiogenesis and gastric blood flow. *J Physiol Pharmacol.* 2001;52: 377-90.
122. Finch PW, Rubin JS. Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor 7, a homeostatic factor with therapeutic potential for epithelial protection and repair. *Adv Cancer Res.* 2004;91: 69-136.
123. Burns DA. Epidermis. In: Burns T. editors. *Rook's Textbook of Dermatology.* 7th. New-york: Blackwell;2004. p. 3.15.
124. Bosilico C, Moscatelli D. The FGF family of growth factors and receptors. *Adv Cancer Res* 1992;59: 115-165.
125. Egger B, Inglin R, Zeeh J, Dirsch O, Huang Y, Büchler MW. Insulin-like growth factor I and truncated keratinocyte growth factor accelerate healing of left-sided colonic anastomoses. *Br J Surg.* 2001;88: 90-8.
126. Clymer MA, Schwaber, MK, Davidson JM. The Effects of Keratinocyte Growth Factor on Healing of Tympanic Membrane Perforations. *The Laryngoscope.* 1996;106: 280-285.
127. Cui Y, Urschel JD, Petrelli NJ. The effect of keratinocyte growth factor-2 on esophagogastric anastomotic wound healing in rats. *Int J Surg Investig.* 1999;1: 307-309.
128. Jimenez PA, Rampy MA. Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds. *J Surg Res.* 1999;81: 238-42.
129. Souza LM, Boone TC, Gabilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, Chazin VR, Bruszewski J, Lu H, Chen KK, Barendt J, Platzer, E, Moore, MAS, Mertelsmann R, Welte K. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986; 232: 61–5.

130. Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, Kaziro Y, Yamazaki T, Yamamoto O, Hirata Y, Kubota N, Oheda M, Nomura H. Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor. *Nature* 1986;319: 415–8.
131. Thomas J, Liu F, Link DC. Mechanisms of mobilization of hematopoietic progenitors with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol* 2002;9: 183-189
132. Sousville EA, Longo DL. Cancer Treatment. In: Braunwold E. editor. *Harrison's Principals of Internal Medicine*. 15th. New-york: Mc Graw-Hill 2001: p. 530-547.
133. Gough A, Clapperton M, Rolando N. Randomised placebo controlled trial of granulocyte- colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet*. 1997;350: 855-859.
134. Park KW, Kwon YW, Cho HJ, Shin JI, Kim YJ, Lee SE, Youn SW, Lee HC, Kang HJ, Shaul PW, Oh BH, Park YB, Kim HS. G-CSF exerts dual effects on endothelial cells--opposing actions of direct eNOS induction versus indirect CRP elevation. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;45: 670-8.
135. Martel G, Al-Suhaibani Y, Molloo H, Haggar F, Friedlich M, Mamazza J, Poulin EC, Stern H, Boushey RP. Neoadjuvant therapy and anastomotic leak after tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51: 1195-201.
136. Bhaskar L, Mathan MM, Balasubramanian KA. Oxygen free radical-induced damage during colonic ischemia/reperfusion in rats *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1995;151: 9-14.
137. Fellows NM, Burge J, Hatch CS. Suture strength and healing strength of end-to-end intestinal anastomoses. *Surg Forum* 1951;2: 111-117.
138. Adler RH, Montes M, Dayer R. A comparison of reconstituted collagen suture and catgut suture for colon anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124: 1245-1252.
139. Munday C, McGinn FP. A comparison of polyglycolic acid and catgut sutures in

rat colonic anastomoses. *Br J Surg* 1976;63: 870-872.

140. Lord MG, Broughton AC. A morphometric study on the effect of suturing the submucosa of the large intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146: 211-216.
141. Chung RS. Blood flow in colonic anastomoses. Effect of stapling and suturing. *Ann Surg* 1987;206: 335.
142. Fatouros MS, Vekinis G, Bourantas KL, et al. Influence of growth factors erythropoietin and granulocyte macrophage colony stimulating factor on mechanical strength and healing of colonic anastomoses in rats. *Eur. J. Surg.* 1999;165: 986-992.
143. Demirer S, Sengül N, Inan A, Eroğlu A, Bumin C, Kuterdem E. Effect of recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor on the healing of colonic anastomosis in rats. *J Invest Surg.* 2001;14: 221-5.
144. Kadir C, Soykan D, Mehmet AG, Nurten R, Hüseyin Ü, Muzaffer C, Haluk A. Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor Improves Impaired Anastomotic Wound Healing in Rats Treated with Intraperitoneal Mitomycin-C. *Surg Today* 2005;35: 290–294.
145. Erhan E, Soykan D, Deniz E, Hüseyin Ü, Muzaffer Ç, Haluk A. Effects of intraperitoneal chemotherapy and GM-CSF on anastomotic healing: an experimental study in rats. *Journal of Surgical Research* 2002;108: 1-6.
146. Gönül B, Erdoğan D, Ozoğul C, Koz M, Babül A, Celebi N. Effect of EGF dosage forms on alkali burned corneal wound healing of mice. *Burns.* 1995;21: 7-10.
147. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Schuppan D, Drozdowicz D, Kwiecień S, Majka J, Nakamura T, Hahn E. Effect of local application of growth factors on gastric ulcer healing and mucosal expression of cyclooxygenase-1 and -2. *Digestion.* 2001;64): 15-29.
148. Grzybowski J, Oldak E, Janiak MK. Local application of G-CSF, GM-CSF and EGF in treatment of wounds. *Postepy Hig Med Dosw.* 1999;53: 75-86.
149. Jyung RW, Wu L, Pierce GF, Mustoe TA. Granulocyte-macrophage colony-

stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor: differential action on incisional wound healing. *Surgery*. 1994;115: 325-34.

150. Mayer B, Rösken F, Lepper A, Wanner GA, Menger MD. rG-CSF improves tissue regeneration in neutropenia-induced disorders of wound healing. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1998;115: 469-70.
151. Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE. Changing bursting strength and collagen content of the healing of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1968;126: 747-753.
152. Mark J, Rolando H. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. *Journal of Surgical Research* 1990;48: 504-515.
153. Braskén P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl*. 1991;56: 1-51.
154. Mehmet A.G, Soykan D, Ferda B, Orhan E, Haluk A, Murat O. Locally applied molgramostim improves wound healing at colonic anastomoses in rats after ligation of the common bile duct *Can J Surg* 2005;48: 213-218.