

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**AŞAĞI ANTERİOR REZEKSİYON YAPILAN KOLOREKTAL KANSERLİ
HASTALARDA ANASTOMOZ KAÇAĞININ ÖN GÖRÜLMESİNDE SERUM
PROKALSİTONİN, CRP, DREN SIVISI IL-6, TNF- α DÜZEYİNİN VE DRENAJ
MATERYALİ KÜLTÜRÜNÜN PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. İsmail Ahmet BİLGİN

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Sabri ERGÜNEY

İ.Ü. BAP: 21889
İSTANBUL, 2014

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**AŞAĞI ANTERİOR REZEKSİYON YAPILAN KOLOREKTAL KANSERLİ
HASTALARDA ANASTOMOZ KAÇAĞININ ÖN GÖRÜLMESİNDE SERUM
PROKALSİTONİN, CRP, DREN SIVISI IL-6, TNF- α DÜZEYİNİN VE DRENAJ
MATERYALİ KÜLTÜRÜNÜN PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. İsmail Ahmet BİLGİN

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Sabri ERGÜNEY

İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP): 21889
İSTANBUL, 2014

ÖNSÖZ

Anastomoz kaçağı, kolorektal cerrahi sonrası en çok korkulan septik komplikasyon olup; morbidite ve mortalite artışına, hastanede kalış süresinin uzamasına, lokal rekürrens sıklığının artmasına ve prognozun kötüleşmesine neden olur. Anastomoz kaçağı oluşması ile tanısı arasında geçen süre ne kadar uzun olursa, mortalite ve morbidite oranları da o kadar artmaktadır. Bu nedenle anastomoz kaçağı meydana gelen hastalarda tanı erken konmalı ve tedavi en kısa sürede yapılmalıdır. Kolorektal cerrahide laparoskopik girişimlerin artışına paralel olarak, hastanede kalış süreleri giderek kısalmaktadır. Özellikle postoperatif tıbbi takipleri birkaç gün süren bu hasta grubunda, erken dönemde yüksek spesifite ve sensitivite ile anastomoz kaçağına işaret edecek bir biyokimyasal belirteç; riskli hastaların belirlenip, daha yakın takip edilmeleri açısından, klinisyenlerin ilgisini çekecektir. Anastomoz kaçağını gösterecek bir biokimyasal belirteç henüz ortaya konmuş değildir. Günümüzde tanı, halen, klinik belirti ve bulguların, nonspesifik laboratuvar bulgularıyla desteklenmesi ve görüntüleme yöntemleriyle doğrulanmasına dayandırılır.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ertuğrul Göksoy ve tez danışmanım Prof. Dr. Sabri Ergüney'e; tezimin hazırlanmasında mikrobiyolojik inceleme için Prof. Dr. Müzeyyen Mamal Torun'a, biyokimyasal değerlendirme için Prof. Dr. Arzu Seven'e, istatistiksel analiz için Prof. Dr. Ahmet Dirican'a, eğitimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine minnettarım ve finansal destek için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi'ne teşekkür ederim.

Dr.İsmail Ahmet BİLGİN

İÇİNDEKİLER

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| ÖZ | vii |
| ABSTRACT | ix |
| GENEL BİLGİLER | 1 |
| Giriş | 1 |
| Kolorektal Karsinom | 1 |
| Rektum Kanserinde Cerrahi Tedavi | 2 |
| Rektum Kanserinde Neoadjuvan Tedavi | 10 |
| Anastomoz Kaçağı | 11 |
| Anastomoz Kaçağı Ön Görülmeside Objektif Bir Biyokimyasal Belirteç Var Mı?... 21 | |
| GEREÇ ve YÖNTEM | 26 |
| BULGULAR | 29 |
| TARTIŞMA | 36 |
| SONUÇ | 44 |
| KAYNAKLAR | 45 |

TABLolar LİSTESİ

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Rektum cerrahisinde uygulanan tedavi yöntemleri..... | 3 |
| Tablo 2. Transanal lokal eksizyon için uygun hasta kriterleri | 7 |
| Tablo 3. Anastomoz iyileşmesi etkileyen lokal ve sistemik faktörler..... | 14 |
| Tablo 4. Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu Kriterleri, Sepsis ve Ağır Sepsis..... | 17 |
| Tablo 5. Anastomoz kaçağını düşündüren belirtiler..... | 18 |
| Tablo 6. Anastomoz kaçağı sınıflandırması | 19 |
| Tablo 7. Objektif bir periton sıvısı biyolojik belirtecinde olması gereken özellikler...22 | |
| Tablo 8. Hastaların demografik ve klinik özellikleri..... | 30 |
| Tablo 9. Dren Sıvısı ortalama TNF- α ve IL-6 karşılaştırılması..... | 33 |
| Tablo 10. Serum ortalama CRP ve PCT karşılaştırılması..... | 34 |
| Tablo 11. Dren sıvısı kültüründe üreyen bakteriler..... | 35 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Aşağı anterior rezeksiyon..... | 4 |
| Şekil 2. Abdominoperineal rezeksiyon..... | 9 |
| Şekil 3. İntraperitoneal anastomoz kaçığında tedavi algoritması | 20 |
| Şekil 4. Ektraperitoneal anastomoz kaçığında tedavi algoritması | 20 |
| Şekil 5. İki grubun ortalama dren sıvısı TNF- α değerleri..... | 31 |
| Şekil 6. İki grubun ortalama dren sıvısı IL-6 değerleri..... | 31 |
| Şekil 7. İki grubun ortalama serum CRP değerleri..... | 32 |
| Şekil 8. İki grubun ortalama serum PCT değerleri..... | 33 |
| Şekil 9. Dren kültürü üreme yüzdeleri..... | 34 |

KISALTMALAR

| | |
|------|---------------------------------------------|
| AAR | : Aşağı Anterior rezeksiyon |
| TME | : Total Mezorektal Eksizyon |
| İSR | : İntersfinkterik Rezeksiyon |
| APR. | : Abdominoperineal Rezeksiyon |
| KRT | : Kemoradyoterapi |
| TEM | : Transanal Endoskopik Mikrocerrahi |
| RT | : Radyoterapi |
| ÇRS | : Çevre Radyal Sınır |
| EAPR | : Ekstralevator Abdominoperineal Rezeksiyon |
| BT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| SIRS | : Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu |
| IL | : İnterlökin |
| TNF | : Tümör Nekroz Faktör |
| CRP | : C-reaktif Protein |
| PCT | : Prokalsitonin |
| RPM | : Round Per Minute |
| MMP | : Matriks Metaloproteinaz |
| LPS | : Lipopolisakkarit |
| PCR | : Polimeraz zincir reaksiyonu |
| AK | : Anastomoz Kaçağı |
| İV | : İntravenöz |

ÖZ

Giriş: Kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçağı en çok korkulan bir septik komplikasyondur. Klinik teşhisi iki haftaya kadar uzayabilmektedir. Bu gecikme yüksek mortaliteyle sonuçlanabilmektedir. Klinik olarak gelişmeden öngörülmesinde etkili bir biyokimyasal belirteç bu olumsuz sonuçların önlenmesine yardımcı olacaktır.

Amaç: Anastomoz kaçağının klinik olarak gelişmeden öngörülmesinde, etkin bir biyokimyasal belirtecin varlığını ortaya koymak

Gereç ve yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda rektum kanseri nedeniyle aşağı anterior rezeksiyon yapılan ardışık 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. gün ve 3. gün venöz kan örneğinden CRP ve prokalsitonin değerleri ELİZA yöntemi ile çalışıldı. Ameliyat sonrası 1. gün, 3. gün ve 5. gün dren sıvısı örneğinden TNF- α ve IL-6 değerleri ELİZA yöntemiyle çalışıldı. Ameliyat sonrası 1. gün, 3. gün ve 5. gün dren kültürü için örnek alındı ve besiyerlerine ekildi. Takiplerinde anastomoz kaçağı gelişen ve gelişmeyen hastalar iki gruba ayrıldı ve değerlendirildi.

Bulgular: 50 hastanın 7'sinde anastomoz kaçağı saptandı. Ameliyat sonrası 3. gün serum CRP ve prokalsitonin değerleri, anastomoz kaçağı gelişen grupta yüksek saptandı ($p=0,01, p=0,02$). Anastomoz kaçağı gelişenlerde dren sıvısı TNF- α değeri, ameliyat sonrası 5. günde 3. gün değerine göre %63,2 artmış olup, anastomoz kaçağı gelişmeyen grupta azaldığı görüldü. Dren sıvısı IL-6 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Anastomoz kaçağı olan grupta ameliyat sonrası 3. gün %42,9; 5. gün %85,7 bakteri üremesi görüldü ($p=0,29, p=0,0001$).

Sonuç: Ameliyat sonrası serum CRP ve prokalsitonin değeri yüksekliği anastomoz kaçağı için uyarıcıdır ve radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. Dren sıvısı TNF- α değeri anastomoz kaçağı için belirleyici olabilir. Anastomoz kaçağında dren sıvısı kültüründe bakteri üremesi oranı, kaçaksız gruba göre yüksek bulunmuştur.

ABSTRACT

Background: Anastomotic leakage is one of the most dreaded septic complication after colorectal surgery. Time from occurrence to diagnosis of anastomotic leakage may be lengthened up to two weeks. This long interval frequently leads to increased mortality . Biomarkers, which may predict anastomotic leakage before the appearance of its clinical features, may help to prevent adverse outcomes.

Aim: To evaluate a biomarker, which might predict anastomotic leakage before its clinical presentation.

Material and Methods: In the department of General Surgery at Cerrahpasa Medical Faculty of Istanbul University, 50 successive patients who underwent low anterior resection for rectal cancer were included in the present study. CRP and procalcitonin levels from venous blood samples were measured preoperatively by ELISA, and on the 1st and 3rd postoperative day. TNF- α and IL-6 levels from the drain fluid were evaluated by ELISA on the 1st, 3rd and 5th postoperative days. Samples from drain material were taken for microbiological culture and set out on growth medium at the same days. Results of patients with anastomotic leakage were compared to those of patients without leakage.

Results: Anastomotic leakage occurred in seven (14 %) of 50 patients. CRP and procalcitonin levels on postoperative 3rd day were significantly higher in patients developing anastomotic leakage (p=0.01 and p=0.02 respectively). Drain TNF- α values were increased at a rate of 63.2% on the 5th postoperative day compared to 3rd day levels in patients with anastomotic leakage, but were decreased in patients without leakage. Drain IL-6 levels were comparable between groups. In anastomotic

leakage group, culture positiveness rate was 42.9% at the 3rd and 85.7% at the 5th postoperative day. Culture positiveness rate of drain fluid in leakage group was 42.9% at the 3rd , and 85.7% at the 5th day (p=0.29 and p=0.0001 respectively).

Conclusion: Increased levels of CRP and procalcitonin must be alerting for anastomotic leakage and make radiological imaging mandatory. TNF- α levels in the drain fluid could be predictive for anastomotic leakage. Culture positiveness was higher in patients with postoperative anastomotic leakage compared to those without .

GENEL BİLGİLER

Giriş

Cerrahi tedavi, risk ve yarar arasındaki dengeye odaklıdır. Ameliyat komplikasyonları risk , kür veya palyasyon fayda anlamı taşır. Geçmişten günümüze, titiz ve dikkatli cerrahi teknik uygulama, ameliyat sonrası sorunları erken saptama, beklenmedik gelişmeleri en aza indirmek için alınan önlemler ile komplikasyonlardan kaçınmaya dikkat edilir. Modern cerrah operatif ve/veya nonoperatif tedavinin uygun sırası ve kombinasyonunu tam olarak değerlendirebilmelidir. Ameliyat sonrası bakımın en önde gelen bileşenleri, ameliyata ikincil olası sorunları öngörmek, oluşmalarına engel olmak, erken fark etmek ve tedaviye yönelik uygun girişimi zamanında doğru olarak uygulamaktır. Bilgi, teknik maharet ve karar verme gücü emin bir cerrahi uygulamanın temel taşlarıdır. Tüm bunlara rağmen, komplikasyonların önlenmesi her zaman mümkün olmaz. Cerrahi muhtemelen, varoldukça komplikasyonlarla uğraşmaya devam etmek zorunda kalacaktır. Bu nedenle, bu konuda yeni bulgu ve bilgilerin birikmesi ve çağdaş uygulamalarda yeni perspektiflerin gelişmesi kaçınılmazdır. Üzerinde çok çalışılmış olmasına rağmen anastomoz kaçağı (AK), cerrahlar için halen major sorun olmaya devam etmektedir

Kolorektal Karsinom

Kolorektal kanser en sık görülen 3. kanser türüdür. Kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ü rektum kanseridir. Sağlık Bakanlığı'nın 2008 verilerine göre ülkemizde kolorektal tümörler, kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla en sık görülen 2. ve 4. kanser türleridir (1). Dünyada her yıl 1 milyondan fazla kişiye kolorektal kanser tanısı konulmakta ve bunların %50'sinden fazlası metastaz ile seyretmektedir (2). Kuzey Amerika'da yaşam

boyu risk %6 ve mortalite %50'dir. Bu, tüm kanser ölümlerinin %11'ini oluşturmaktadır (3). İnsidans kadın ve erkeklerde birbirine eşit olup yaklaşık 20 yıldır değişmemiştir. Yaygın uygulanan ulusal tarama programlarıyla öldürücü hastalığın sıklığı azalmıştır. Erken tanı ve tıbbi ve cerrahi tedavideki gelişmeler, kolorektal kanser mortalitesini düşürmektedir (4).

Kolon ve rektum hastalıkları için uygulanan cerrahi işlemler, en sık gerçekleştirilen genel cerrahi ameliyatları arasındadır. Ameliyat endikasyonları abdomenin diğer bölgelerinde olduğu gibidir: kanama, perforasyon, obstrüksiyon, malignite, infeksiyon ve medikal tedavinin başarısızlığı. Bu patolojik süreçlerin daha iyi anlaşılması komplikasyonları azaltacak ve sonuçları iyileştirecektir.

Kalın bağırsakta hem patojen mikroorganizmaların fazlalığı, hem de kollajenaz enzim aktivitesinin yüksek olması nedeniyle AK riski ince bağırsağa göre yüksektir (5). AK'nı önlemek için çeşitli anastomoz tekniklerinin yanısıra, antibiyotik profilaksisi, ameliyat öncesi barsak hazırlığı, proksimal stomalarla fekal diversiyon gibi yöntemler önerilmiştir (6,7).

Rektum Kanserinde Cerrahi Tedavi

Primer tümörün lenfatik yatağı ve çıkarılabilir tutulmuş komşu organlarla birlikte bütün olarak çıkarılma ilkesi, kolon kanserinde olduğu gibi rektum kanseri cerrahisinde de geçerlidir. Üreter, mesane, prostat, üretra, vajina, iliak damarlar, otonom pelvik sinirler ve sakrum gibi yapılara komşuluk ve pelvisin dar bir saha olması, diseksiyonu güç ve tehlikeli kılabilir. Negatif radial cerrahi sınır elde etmek güç olabilir (8). Bu nedenle lokal nüks benzer evrede kolon kanserlerinden daha yüksektir. Tedavi seçimi, tümörün

yeri, derinliği ve pelvis içindeki diğer organlarla ilişkisine bağlıdır. Rektum cerrahisinde uygulanan tedavi yöntemleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Rektum cerrahisinde uygulanan tedavi yöntemleri.

I. Sfinkter Koruyan Ameliyatlar

- A. Aşağı Anterir Rezeksiyon
- B. İntersfinterik Rezeksiyon ve Koloanal Anastomoz
- C. Lokal Eksizyon
- D. Transanal Endoskopik Mikrocerrahi

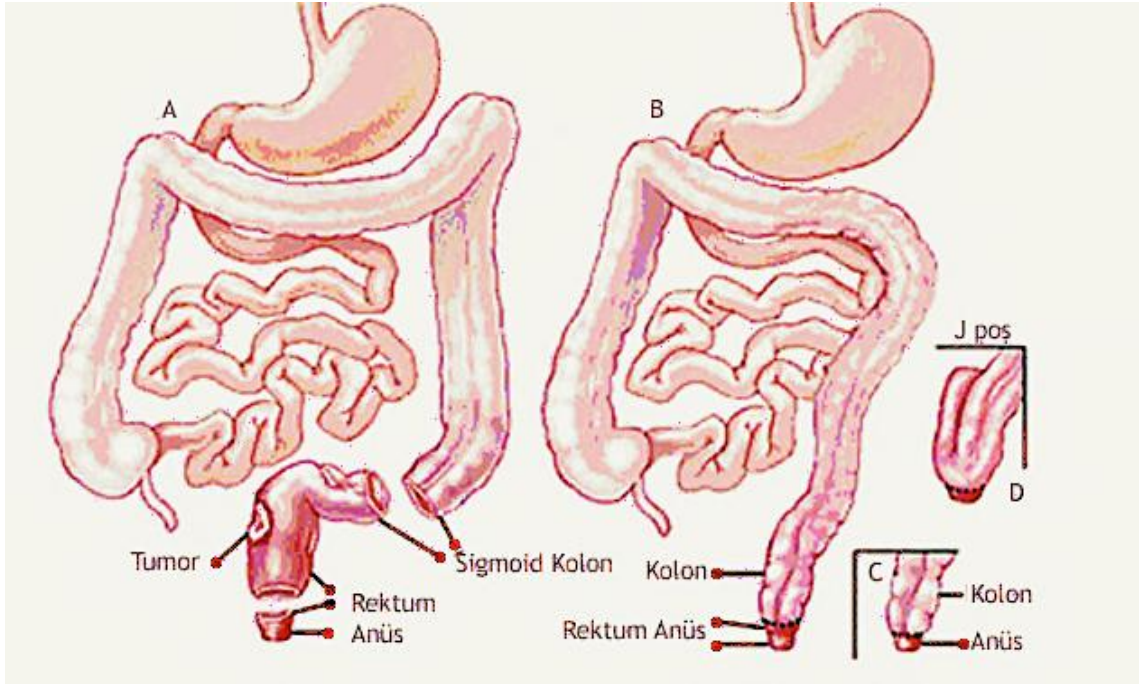
II. Sfinkter Korumayan Ameliyatlar

- A. Abdominoperineal Rezeksiyon
- B. Ekstralevator Abdominoperineal Rezeksiyon

I- Sfinkter Koruyucu Ameliyatlar

A. Aşağı anterior rezeksiyon

Rektum anatomisi ve tümörün rektumdaki yerleşimine göre rezeksiyonun genişliği ve anastomozun düzeyi değişir. Aşağı anterior rezeksiyon (AAR) terimi; rektum yerleşimli tümörlerin transabdominal yoldan çıkarılarak, kolorektal anastomoz seviyesinin peritoneal refleksiyonun altında kaldığı ameliyatlar için kullanılır (şekil 1) (9). AAR ameliyatı; inferior mezenterik arterin kökte, inferior mezenterik venin duodenum altında bağlanması, mezolarıyla birlikte sigmoid kolon ve rektumun total mezorektal eksizyon (TME) ile tümörün en az 1cm distaline kadar eksizyonunu, splenik fleksura mobilize edilerek, peritoneal refleksiyon distalinde kolorektal anastomoz yapılmasını içerir. Anastomoz elle veya stapler ile yapılabilir.



Şekil 1. Aşağı anterior rezeksiyon. A. Orta rektum tümörü, B. Aşağı anterior rezeksiyon, C. Düz kolorektal anastomoz, D. Kolonik J Pouch rektal anastomoz (9).

Bu ameliyat, laparotomi ile ya da laparoskopik cerrahi teknikle yapılabilir. Laparoskopik teknik, konvansiyonel kolorektal ve laparoskopik cerrahide öğrenim eğrisini tamamlamış, yüksek volümlü merkezlerde çalışan cerrahlar tarafından, onkolojik prensiplere uygun olarak, uygulanır. Laparoskopik tekniğin onkolojik sonuçları olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (10,11)

Rektum kanserlerinde AAR'un onkolojik ilkeleri, TME tekniği ile belirlenmiştir. Dorsal mezenterden köken alan mezorektum, rektumu saran iç visseral mezenter ve onu dıştan saran ikinci bir tabakadan oluşur. Bu iki tabaka arası çok az kanlanır ve rektum kanser cerrahisindeki diseksiyon planı “Kutsal plan- Holly plane” olarak bilinir. TME, pelvik fasyanın viseral ve pariyetal kılıfları arasında, avasküler planda, hipogastrik ve sakral pleksusu koruyarak, keskin diseksiyonla tüm mezorektal dokunun sınırlarda tümör

bırakmaksızın çıkarılmasıdır. Piyes, tüm posterior, distal ve lateral mezorektumu, peritoneal refleksiyonu ve önde Denonvillier fasyasını içerir. Tümörün makroskopik sınırının distalinde mezorektum içindeki mikroskopik satellitler araştırıldığında en uzak satellitin yaklaşık 4-5 cm uzakta olduğu gösterilmiştir (12). Bu nedenle, anal verge'ye 12 cm'den daha yakın yerleşimli orta ve distal rektum kanserlerinde TME yapılması gerekmektedir. Üst rektum tümörlerinde ise distalde piyesle beraber en az 5 cm mezorektum çıkarılarak parsiyel mezorektal eksizyon yapılır (13).

Tanı ve evreleme çalışmaları bittikten sonra her rektum kanseri için verilmesi gereken karar, neoadjuvan tedavinin gerekli olup olmadığıdır. Cerrahinin amacı, primer tümörün bölgesel lenf nodüllerini de içerecek biçimde tam olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi piyesin en az 12 lenf nodülü içermesi gerekir (14,15). Barsak devamlılığının sağlanması her hasta için arzu edilen bir durum olmakla birlikte, primer amaç onkolojik ilkelere uygun davranmaktır. Distal ve radial rezeksiyon sınırlarının emniyeti, cerrahi başarı için yaşamsal önem taşır. Distal cerrahi sınırın tümöre en az 1cm mesafede olmasının yeterli olduğu gösterilmiştir (16,17). Günümüzde sfinkter koruyucu ameliyatlara giderek daha sık uygulanır hale gelmiştir. Sonuç olarak 1 cm distal cerrahi sınır ve radial cerrahi sınır negatifliği sağlamak önemlidir.

B. İntersfinkterik rezeksiyon ve koloanal anastomoz

Distal rektum kanserlerinin tedavisinde distal sınırın 1 cm'nin üzerinde olmasının yeterli olduğunun gösterilmesinden sonra sfinkter koruyucu cerrahi teknikler; intersfinkterik rezeksiyon (İSR) ve koloanal anastomoz, abdominoperineal rezeksiyon (APR)'a alternatif bir yöntem haline gelmiştir (18-20). İSR genellikle dentat çizginin 1.5-3.0 cm proksimalindeki tümörlere uygulanır. Ancak İSR'nin dentat çizgiye 0.5- 1.5

cm mesafedeki tümörlere de uygulanabildiği de bildirilmiştir (21,22). Tüm serilerde gösterilememekle beraber; bazı çalışmalarda, aşağı yerleşimli rektum kanserlerinde preoperatif kemoradyoterapi (KRT) ile sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilirliği arttırılmıştır (23). Preoperatif KRT'ye yanıt elde edilen bazı hastalarda İSR ve koloanal anastomoz yapılabilir. İSR için daha çok transabdominal ve transanal yaklaşım tercih edilse de sadece transabdominal yoldan da yapılabilir (24,25). İSR yapılırken hedef, internal ve eksternal sfinkter arası plan kullanılarak diseksiyon yapılmasıdır. Perineal yaklaşımda Lonestar[®] retraktörü ile daha iyi anal kanal ekspozisyonu sağlanabilir. Dentat çizgi hizasından ya da dentat çizginin 0.5 cm altından (anoderm) mukozaya yapılan insizyonla eğer internal sfinkter tamamen çıkarılacaksa doğrudan intersfinkterik plana girilir. Eğer internal sfinkter kısmen korunacaksa intersfinkterik alana daha yukarıdan bir miktar mukozektomi yapıldıktan sonra kraniyal yönde diseksiyona devam edilerek girilir. Koter ve/veya makas ile yapılan keskin diseksiyon intersfinkterik planda çevresel olarak yukarıya doğru pelvik tabana kadar ilerletilir ve TME ilkelerine göre hazırlanan pelvik diseksiyon planı ile birleştirilir. Anastomoz için hazırlanan proksimal kolon segmentinin gerilimsiz şekilde perineye ulaşması gerekmektedir. Genellikle anastomoz transanal yolla elle yapılır (26).

C. Lokal eksizyon

T1 ve T2 distal rektum kanserleri anal yoldan (transanal) lokal eksizyonla tedavi edilebilirler. Transanal yol dışında, transsfinkterik ya da posterior parasakral yaklaşımla (Kraske metodu) lokal eksizyon mümkündür (27). Bu son iki yaklaşım transanal yola kıyasla daha morbid girişimlerdir (28). Transanal lokal eksizyon palyatif amaçlı major abdominal operasyon için ciddi eşlik eden hastalığı olan kişilerde, APR ameliyatını red eden hastalarda, yaygın uzak metastaz nedeniyle kısa yaşam beklentisi olanlarda

uygulanabilecek düşük morbiditesi olan bir girişimdir. Tablo 1’de küratif amaçlı yapılan lokal eksizyon için hasta seçim kriterleri gösterilmiştir.

Transanal yol en çok kullanılan yöntemdir. Tam kat eksizyon tekniği ile rektum tümörü, minimum 1 cm lateral sınırlarla ve posterior rektal yağ dokusu ile birlikte temiz ve derin posterior sınırla tek parça halinde çıkarılmalıdır. Geride kalan defekt primer kapatılır. Spesimenin sınırları boyanarak incelenir. Histolojik diferansiyasyonu, lenfovasküler tutulumu ve tümör invazyon derinliği değerlendirilir. Eksizyon sınırları negatif gelmezse radikal rezeksiyon gerekebilir.

Tablo 2. Transanal lokal eksizyon için uygun hasta kriterleri.

-
- < 4 cm’den küçük tümörler
 - Anal verge’den en fazla 8 cm proksimaldeki tümörler
 - İyi ya da orta diferansiye tümörler
 - Mobil ve ülser olmayan tümörler
 - ERUS veya MRG’de perirektal ya da presakral lenf nodülü olmayan olgular
 - Rektum duvarında tümör tutulumu çevresel olarak 1/3’ten az olanlar
 - T evresi \leq T2 olanlar
-

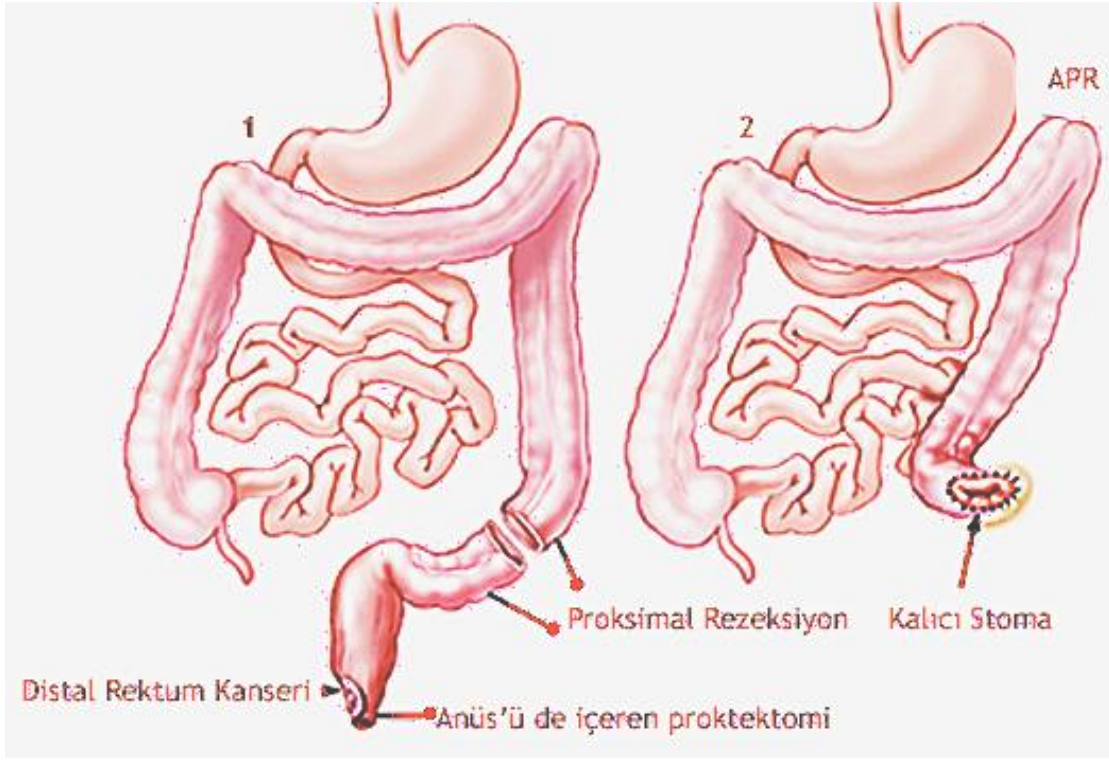
D. Transanal endoskopik mikrocerrahi

Geleneksel transanal yaklaşım ile distal ve orta rektum yerleşimli (anal verge'den 10 cm proksimale kadar) tümörlere ulaşılabilir. Oysa transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) daha proksimaldeki lezyonlara ulaşmayı sağlayan (dentat çizgiden 18 cm proksimale kadar) minimal invaziv bir tekniktir (29,30). TEM düşük riskli T1

tümörlerde radikal cerrahi kadar başarılı bulunurken T2 tümörlerde lokal nüks oranı pek çok seride yüksektir (29,31,32). T2 tümörlerde TEM ile birlikte preoperatif ya da postoperatif radyoterapi (RT)'nin kullanılmasının onkolojik sonuçları iyileştirebileceği konusu halen tartışmalıdır (30,33). T2 tümörlerin lenf nodülü tutulumu (%10–35) ihmal edilemeyecek düzeyde olduğu için, lokal eksizyon için uygun olmadığı düşünülür (34). Düşük riskli hastalara bile lokal eksizyon önerirken, hastaların, radikal cerrahiye kıyasla daha yüksek lokal nüks riskini, daha uzun bir izlem dönemini kabul ettiklerinden ve lokal nüks gelişirse kurtarma ("salvage") cerrahi şansının azalacağını anladıklarından emin olunmalıdır.

II. Sfinkter Korumayan Ameliyatlar

Buna başlıca örnek, APR'dur. APR abdomen ve perineden yapılan insizyonlarla primer tümörün tam proktectomi ile çıkarılmasını ve hastaya kalıcı stoma yapılmasını gerektirir (Şekil 2) (9). Distal rektal cerrahi sınırın 1cm'ye çekilmesi ve anastomoz tekniklerinin gelişmesi (stapler) ile APR uygulama sıklığı da yıllar içinde azalma eğiliminde olmuştur (35). APR'nin onkolojik sonuçları, postoperatif mortalite ve morbiditesi AAR'a göre daha olumsuzdur. TME kavramının rektum kanseri tedavisinde yarattığı devrimden sonra bile APR ,onkolojik sonuçları açısından AAR kadar aşama kaydedememiştir. Bu başarısızlığın nedenleri arasında standart APR'daki anatomik ve cerrahi güçlükler gösterilmektedir. Aşağı rektumda mezorektumun boyutu incelmekte, sfinkter seviyesinde ise mezorektum tamamen kaybolmaktadır. Bu seviyenin altında çevresel radial sınır (ÇRS), sfinkter kasları tarafından oluşturulmaktadır. Bu nedenle



Şekil 2. Abdominoperineal rezeksiyon (APR) 1. Distal rektum kanseri 2. APR sonrası kalıcı stoma (9).

aşağı rektum tümörleri, yukarı yerleşimli olanlara göre daha ince bir mezorektumla korunan bir ÇRS'na sahiptir. Bazı çalışmalarda APR ve AAR piyesleri karşılaştırılmış, APR piyeslerinin tümör çevresi doku hacminin daha az olduğu görülmüştür. Bu durumun ÇRS pozitifliği, lokal nüks ve daha kötü 5 yıllık sağ kalımla ilişkili olduğu saptanmıştır (36,37). Stockholm'dan bir grup cerrah, bu duruma önlem olarak, orijinal Miles ameliyatına oldukça benzer ve standart APR'dan daha radikal bir girişim tanımlamışlardır (37). Bu yaklaşımda mezorektum levatorların başlangıcına kadar mobilize edilmekte, stoma oluşturulduktan ve batın kapatıldıktan sonra hasta prone pozisyona getirilmektedir. Prone pozisyonda yapılan perineal diseksiyon levatorların pelvik yan duvardaki başlangıcına kadar genişletilmekte ve piyes tüm sfinkter kompleksini içine almaktadır. Ekstralevator abdominoperineal eksizyon (EAPR) ya da

silindrik APR adı verilen bu yöntemde koksiks de genellikle piyesle birlikte çıkarılmaktadır. Bu yeni tekniğin 2 önemli üstünlüğü olduğu öne sürülmektedir (37):

1) Anal kanal ve mezorektumla birlikte çıkarılan levator kasları piyesin daha silindrik olmasını yani daha fazla tümör çevresi doku çıkarılmasını sağlamakta, ÇRS pozitifliği riskini azaltmaktadır.

2) Geleneksel yöntemdeki perineal disseksiyon güçlükleri prone pozisyonda ortadan kalkmakta, yanlış cerrahi planda ilerleme ve perforasyon riski azalmaktadır.

EAPR hakkındaki çalışmaların erken dönem sonuçları, bu tekniğin morbiditeyi anlamlı olarak artırmakla birlikte prognozu olumlu etkilediğini göstermektedir (38).

Rektum kanserinde neoadjuvan tedavi

Lokal nüks, rektum kanserinin prognozunu olumsuz etkiler. Lokal nüks riski, başlıca tümör invazyon derinliği ve lenf nodülünün tümöral tutulumu ile ilgilidir. Tümör invazyonunun perirektal yağ dokusuna uzanımı, lenfovasküler ve/veya perinöral invazyon olup olmaması, tümörün diferansiyasyonu, tümörün ÇRS'na olan uzaklığı ve tümörün rektumdaki lokalizasyonu lokal nüks açısından önemlidir (39). >T2 tümörler ve/veya bölgesel lenf nodülü tutulumu olan tümörlerde yaygın olarak neoadjuvan KRT uygulanmaktadır (40). Neoadjuvan tedavi, lokal ileri rektum tümörlerinde küratif radikal rezeksiyona, evre ve boyutsal olarak tümörün gerilemesi ve aşağı yerleşimli tümörlerde sfinkterlerin korunabilmesine olanak sağlar (41). Preoperatif KRT'den sonra patolojik tam yanıt oranları %10-25'lere çıkabilmektedir (42).

Anastomoz Kaçağı

Kolorektal cerrahide yara yeri enfeksiyonu, ileus, presakral hemoraji, evisserasyon, mesane disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, splenik yaralanma, üreter yaralanması, anal inkontinans, femoral nöropati, peroneal nöropati, karın içi apse, enterokutan fistül, rektovajinal fistül, anastomoz kaçağı gibi peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar gelişebilir.

Kolon kanseri ameliyatlarında seçilecek cerrahi işlemin komplikasyonlar üzerine etkisi gösterilememiştir (43). Rektum kolonun diğer kısımlarından ayrı bir yapıdır ve komplikasyonlar için risk faktörleri ayrı olarak değerlendirilmelidir. Rektum kanseri ameliyatlarında sıklıkla ostomi oluşturulması, anal girime yakın seviyelerde anastomoz yapılması, daha uzun ameliyat sürelerine ihtiyaç duyulması gibi sebeplerle bakteriyel kontaminasyon ve septik komplikasyon riski kolon ameliyatlarına göre daha fazladır (44). Kolon ve rektumun ameliyat öncesi steril hale getirilmesi mümkün olmadığından bu ameliyatlar temiz-kontamine olarak sınıflandırılmışlardır (45).

Son yıllarda rektum kanseri cerrahi tedavisinde APR oranları giderek azalmakta, aşağı yerleşimli kolorektal/koloanal anastomoz uygulamalarının sıklığı giderek artmaktadır. AAR uygulamaları değişik seviyelerde anastomoz içerdikleri için APR'na göre septik komplikasyon riski daha yüksektir. Kolorektal rezeksiyonlar sonrasında primer anastomoz yapıldığında septik komplikasyonlar %40'lara varabilmektedir (46).

Kolorektal AK, bağırsak içeriğinin abdominal veya pelvik bölgeye anastomozdaki bir defekt yolu ile sızmasıdır. Bağırsak içeriğinin lümen dışına sızması lokalize enfeksiyon, abse gelişimi, fistül veya yaygın peritonit ile sonuçlanabilir.

AK'nın büyüklüğü küçük noktasal bir defektten, tam ayrılmaya kadar değişkenlik gösterir.

Elektif kolorektal cerrahide, enterik ya da kolonik içeriğin, özellikle hematoma veya travmatize dokuların içine dökülmesiyle abses meydana gelir. Absesler tipik enfeksiyon semptomları gösterir. Bilgisayarlı tomografi (BT), abses varlığını göstermede en güvenilir yöntemdir. Perkütan drenaj ve antibiyoterapi ile tedavi edilebilir. Radyolojik perkütan drenaj, büyük, çok odaklı, yoğun, fekaloid içerikli veya bir fistülle ilişkili abselerde yeterince başarılı olmayabilir (47). Yaygın peritonitte veya perkütan drenaj ile semptomların düzelmediği hastalarda cerrahi drenaj uygulanır.

Enterokutanöz fistüllerde tanı, drenaj veya insizyon hattı gibi ciltte yer alan açıklıklardan barsak içeriğinin gelmesi ile konur. Fistülün kaynağı genellikle ya bir AK ya da gözden kaçırılmış bir yaralanmadır. İyi drenaj edilemeyen ve tekrarlayan bir abses de tıpkı bir fistül gibi davranarak cilde uzanan bir yoldan uzun süreli bir akıntı olarak kendisini gösterebilir. Distal tıkanıklık, yabancı cisim, yandaş abses, radyasyon ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi olumsuz faktörler bulunmuyorsa, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, antibiyotik uygulanması, oral gıda alımının kesilmesi ve total parenteral nutrisyon (TPN) verilmesi gibi tedbirleri içeren konservatif yaklaşım genellikle sorunun zaman içerisinde çözülmesini sağlar. Ameliyat sonrasında oluşan alt gastrointestinal sistem fistüllerinde özellikle fistülün debisi düşükse oral gıdanın kesilmesi ve/veya TPN verilmesi gerekmez (48,49). Konservatif tedavi ile iyileşmeyen kontrollü fistüllerde akut inflamasyon yatıştıktan sonra yeni bir girişim yapılır.

AK en çok korkulan septik komplikasyon olup hastalarda artmış morbidite, mortalite ve uzamış hastanede kalış süresine sebep olmaktadır (50). AK küratif operasyon yapılan hastalarda kötü prognozda bağımsız bir faktör olup lokal rekürrenste artış ve sağkalım oranlarında azalmaya sebep olmaktadır (51,52).

Klinik olarak AK genellikle cerrahi sonrası 6-8. günlerde teşhis edilir (53,54). Bazı çalışmalarda klinik teşhisin iki haftaya kadar uzayabildiği gösterilmiştir (55). AK oluşması ile tanı arasında geçen süre ne kadar uzun olursa, mortalite ve morbidite oranları da o kadar artmaktadır (56). Komplikasyon gelişmemiş hastalara göre mortalite riski 10 kat daha fazladır (3). Bu nedenle AK meydana gelen hastalarda tanı erken konmalı ve tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır.

Anastomoz bütünlüğünün kaybı için en önemli faktör anastomozun yerleşimidir. İntraperitoneal alanda yapılan anastomozlarda AK ve abse oluşumunun ekstrapitoneal alanda yapılanlara göre daha az olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (57). Geniş serilerde intraabdominal kaçak %1-5 iken pelviste olan anastomozlar için kaçak oranı %5-30'a çıkar. Anastomoz anal çıkıma yaklaştıkça kaçak olasılığı artmaktadır. Anal çıkımdan 7 cm yükseklikte yerleşen anastomozlar için kaçak oranı en yüksek düzeydedir (58). Tarihi çalışmalarda aşağı pelvik anastomozlarda kaçak oranı %30'un üzerindedir (58). Güncel AK insidansı %10-13 arası değişmektedir (53,59).

Genel olarak yara iyileşmesini etkileyen faktörler, kolon anastomozunun iyileşmesini de etkilemektedir (60). Anastomozun iyileşmesini engelleyen pek çok etken belirtilmiştir. Bunlar sistemik etkenler ve lokal etkenler olmak üzere iki başlık altında incelenebilir (Tablo 3).

Tablo 3. Anastomoz iyileşmesi etkileyen lokal ve sistemik faktörler.

| LOKAL FAKTÖRLER | SİSTEMİK FAKTÖRLER |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| Kan akımı | Yaş |
| Cerrahi teknik ve sütür materyali | Hipovolemi ve anemi |
| Enfeksiyon | Malign hastalıklar |
| Yabancı cisim | Malnutrisyon |
| Mekanik barsak temizliği | Avitaminozlar |
| Antibiyotik kullanımı | Hipoksi |
| Hematom | Kortikosteroid kullanımı |
| Mekanik travma | Diabet |
| Dren | Alkolizm |
| Radyasyon | Sarılık |
| Denervasyon | Üremi |
| Doku tipi | Kemoterapötikler |
| | Kalıtsal iyileşme bozuklukları |

Malnütrisyon, diyabet, şok, immünsüpresyon, hipoalbuminemi, kronik hastalık yara iyileşmesini etkileyen sistemik nedenlerden bazılarıdır. Buna ek olarak karın içi sepsis, yabancı cisim, yetersiz barsak temizliği ve anastomoz tekniği iyileşmeyi etkileyen lokal nedenlerdir.

Anastomoz hattının gergin olması, uçların beslenmesinin bozuk olması, cerrahi sınırda hastalık olması, distal obstrüksiyon varlığı ve kötü anastomoz tekniği iyileşmeyi olumsuz etkiler. Kanlanma için barsak uçlarındaki mezenterik arkusların korunması önemlidir. Anastomoz yapılacak barsak ucu, kolon/rektum için, 5-6 mm'den fazla mezodan temizlenmemeli, devaskülarize edilmemelidir. Kesilen uçlardan yeterli

arteriyel kanamanın olduğu görülmelidir.

AAR'da anastomoz öncesinde rektum güdüğünün duvarını kestiğini ve hepsinin yeterli miktarda kanadığını gördüğünü, buna rağmen %20 ilâ 50 oranında rastlanan radyolojik kaçakların bu nedene bağlanamayacağını savunmuştur (61). Suçlanan bir diğerk faktör de, pelvise sızan seröz sıvının özellikle de pelvik periton kapatılmışsa anastomoza dıştan oluşturacağı basıdır. Fakat pelvik peritonun kapatılmayıp negatif basınçlı drenler ile pelvik seröz birikintinin drenajı sağlandığı halde oluşan kaçakların nedeninin bu olmayacağı da dile getirilmiştir (61). Mekanik bağırsak temizliği ve profilaktik antibiyotik kullanımının bazı çalışmalarda AK riskini azalttığı gösterilse de, AK'nı önleyici rolleri belirsizliğini korumaktadır (62).

Yetersiz mobilizasyon anastomozun gergin olmasına ve dolayısıyla yara iyileşmesinin bozulmasına neden olabileceği gibi, aşırı mobilizasyon da dokunun perfüzyonunun bozulmasına neden olabilir. Anastomoz gerginliği sonrası oluşan iskemiye en duyarlı segment, kolon anastomozlarıdır. Anastomozda aşırı gerilim varlığı kanlanmayı bozarak anastomoz ayrılmasına yol açar. Ameliyat öncesi hastanın hipovolemik durumda olması yine doku perfüzyonunu bozacağından anastomoz iyileşmesini olumsuz etkiler. Optimal yara iyileşmesi için doku perfüzyonu yeterince sağlanmalı ve varsa kayıplar yerine konmalıdır. Normovolemik orta derecede bir anemi anastomozu olumsuz etkilemeyebilir, fakat ağır anemiler yara iyileşmesini bozabilir (63).

Ameliyat sonrası 1.ve 3. günler arasındaki anastomoz sağlamlığını sağlayan en önemli etken sütürlerdir. Anastomozlarda, absorbabl materyellerden kromik katgüt, poliglaktin, poliglikolik asit, polidioksanon; nonabsorbabl materyallerden ipek,

polipropilen ve çelik tel kullanılmış ve yapılan çalışmalarla farklı sonuçlar elde edilmiştir (64,65). Kolorektal anastomozların elle veya stapler ile yapılmasının AK'na etkisi gösterilmemiştir (66).

AK'nın önemli nedenlerinden biri de lokal enfeksiyondur. Kolonda bakteri sayısının fazlalığı ve kontaminasyon, bu kaçakların nedeni olarak gösterilebilir. Fakat kontaminasyona yol açılmadığı ve yabancı cisim bulunmadığı sürece anastomoz güvenliği bozulmaz. Lokal enfeksiyon anastomoz hattındaki kolon segmentinde kollajen aktivitesinde azalmaya neden olur. Hematom ve yabancı cisimler enfeksiyona neden olarak anastomoz iyileşmesini olumsuz yönde etkilerler (67).

RT, dokuların kanlanması bozarak yara iyileşmesinde gecikmeye yolaçar. Erken inflamatuvar cevabı baskılar. Rektal neoplazilerde radyoterapinin sık kullanılması kolon anastomozu ve RT üzerine çalışmaları yoğunlaştırmıştır. Cerrahi, RT'nin erken inflamatuvar etkilerinin azalması, geç iskemik etkilerinin başlamadığı dönemde yapılmalıdır (60).

Anastomoz iyileşmesi, ameliyat sonrası erken katabolik fazda protein yıkımının artması nedeniyle olumsuz etkilenir. Hipoproteinemi de kollajen metabolizması bozulur, anastomoz iyileşmesinde gecikme görülür. Diyetle protein kısıtlanarak yapılan çalışmalarda bu olumsuz etkiler ortaya konmuştur (69,70).

Diversiyon ostomilerinin anastomoz kaçığı oranını azaltmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (70,72). Diversiyon ostomisi klinik bir kaçık durumunda lokal ve sistemik septik reaksiyonları önleyerek iyileşmeyi hızlandırır ve konservatif yöntemlerle tedavi edilmelerine olanak sağlar.

AAR'dan sonra kaçak oranının yüksek olması nedeniyle "Fast track" cerrahide dahi hâlâ dren uygulanmaktadır (73,74). Dren, pelvik veya peritoneal kavitede kolleksiyonu önlemek ve drenaj materyelinin niteliğini izlemek amacıyla uygulanır (75). AK tanısını koymak için drenaj sıvısının fekal nitelikli olmasını beklemek kullanışlı değildir. Klinik oldukça sessiz kalabilirken sonuçlar çok ağır olabilir. Bu hastalarda sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) bulguları uyarıcı olmalıdır (Tablo 4) (76). Kaçağın erken tanınması, hayati önem taşır.

Kaçığın semptomatolojisi oldukça geniş bir yelpazededir. Kaçak açısından uyarıcı olabilecek bulgular ateş, lökositoz, lokalize ya da yaygın hassasiyet, abdominal distansiyon, ileus, oligüri ve taşikardidir. Öte yandan AK'nın yarısının kendisini sınırlayarak herhangi bir bulgu vermediği unutulmamalıdır (70). Saptırıcı stoma olmayan bir hasta popülasyonunda, kaçak nedeniyle ameliyat edilenlerle kaçağı olmayanlar kıyaslandığında, aşağıdaki ölçütlerden üçünün bulunmasının %67 doğrulukla AK'nı gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 5) (54).

Tablo 4. Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu Kriterleri, Sepsis ve Ağır Sepsis (76).

| Değişken | Patolojik Sonuç |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Vücut Isısı | >38° C ya da <36° C |
| Kalp hızı | >90/dk |
| Solunum sayısı | >20/dk veya pCO ₂ <32mm Hg |
| Lökosit | >12000/mm ³ veya <4000/mm ³ matür olmayan lökosit oranı >%10 |

SIRS'ta ispatlanmış bir enfeksiyon odağı varsa sepsis olarak isimlendirilir. En az bir sistem (kardiyovasküler, solunum, renal ve merkezi sinir sistemi) yetersizliği varsa ağır sepsis gelişmiştir.

Tablo 5. Anastomoz kaçağını düşündüren belirtiler (54).

-
- 38° C üzerinde ateş (2. Günde)
 - Bağırsak hareketlerinin olmaması (4. Günde)
 - Diare (7. Günden önce)
 - Drenlerden >400 ml drenaj (0-3 gün)
 - Böbrek yetmezliği (3. Gün)
 - Lökositoz (7. Gün)
-

AK, morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla olabildiğince erken saptanmalıdır (77). Kaçaktan şüphenilen olgularda rektal kontrastlı BT, en güvenilir tanı aracıdır. BT aynı zamanda eşlik eden apse gibi diğer sorunları da gösterebilir (70). Rahbari ve ark. (78) anastomoz kaçaklarını 3 gruba ayırmışlardır (Tablo 6). Grade A kaçaklar radyolojik kaçak olarak da tanımlanır.

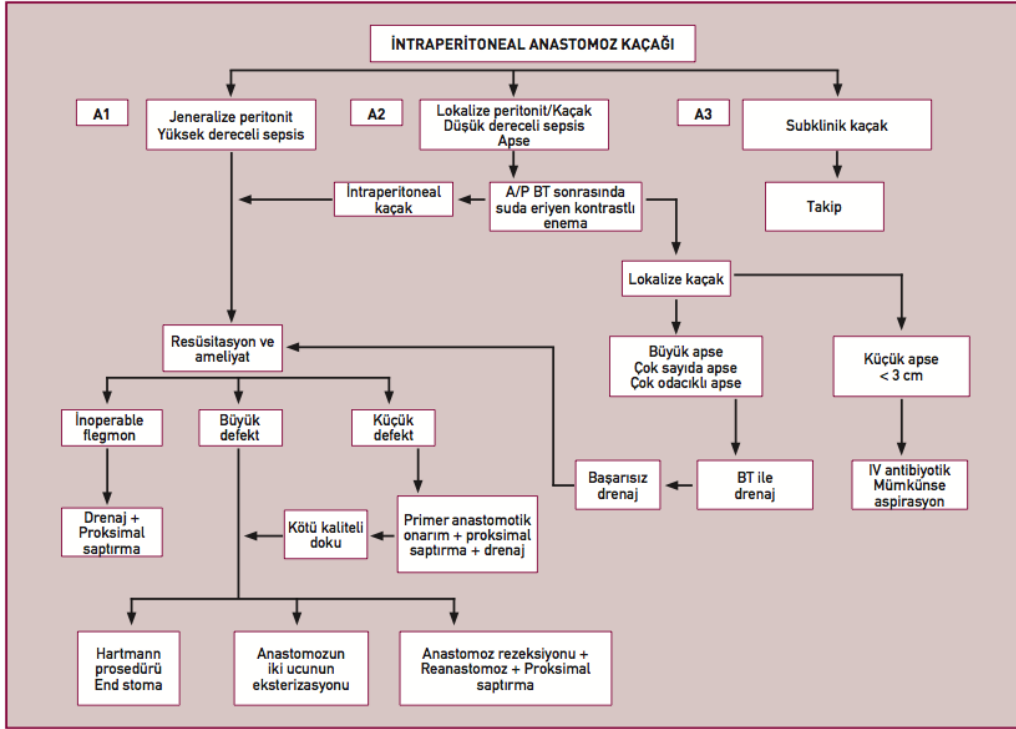
Tanı konulduğunda anastomik kaçağın etkin tedavisi zorunludur. Cerrahi kararı vermek en önemli aşamadır ve ameliyat edilen olgular incelendiğinde cerrahi kararın erken alınması mortaliteyi azaltan en önemli faktördür (54). Çeşitli gruplarca AK'na yaklaşım önerileri ve algoritmalar geliştirilmiştir (Şekil 3,4) (79).

Ameliyat kararı verilen hastalarda üç temel prensip izlenir. Bunlar; karın içinin pürülan akıntı, dışkı parçacıkları ile nekrozlu dokulardan temizlenmesi, enfeksiyon odağının (AK) ortadan kaldırılması ve karın içi sepsisin tekrarlamasının etkin bir drenajla önlenmesidir (47,80).

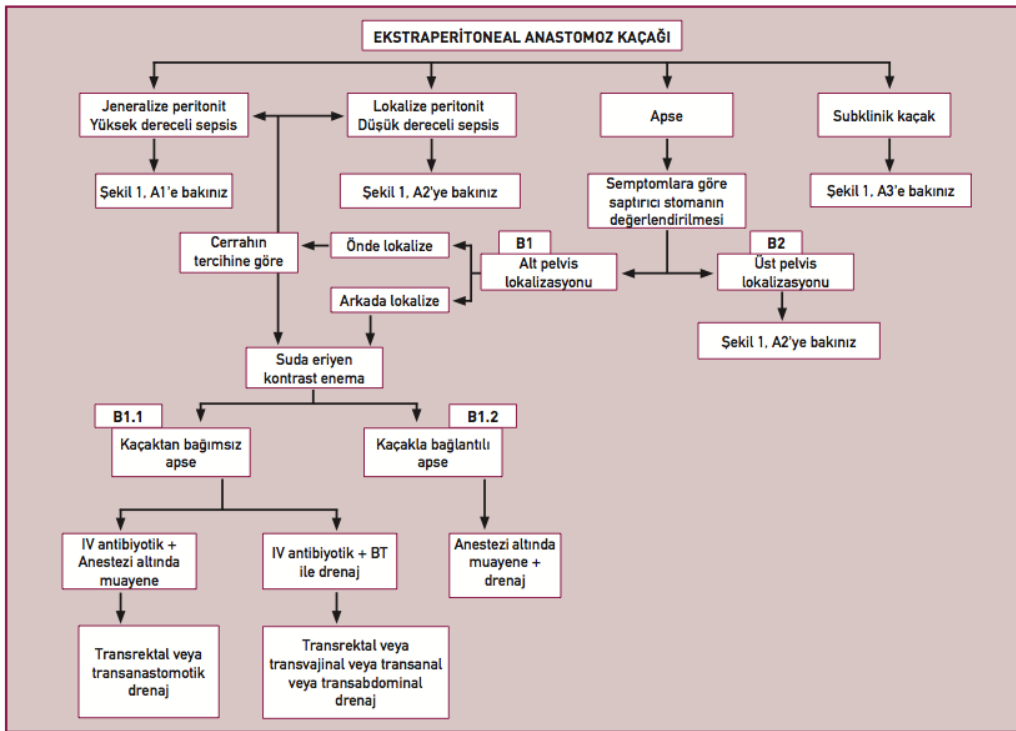
Tablo 6. Anastomoz kaçağı sınıflandırması (78).

| | Grade A | Grade B | Grade C |
|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Genel durum | İyi | Orta | Kötü |
| Semptom varlığı | Hayır | Evet | Evet |
| | | Abdominal/pelvik ağrı Ateş yüksekliği Pürülan/fekal vajinal akıntı Bulanık/pürülan rektal akıntı | Peritonit Sepsis |
| Drenaj mayi karakteri | Seröz Bulanık/tortulu | Bulanık/pürülan | Fekal |
| Laboratuvar | Normal | Lökositoz CRP yüksekliği | Lökositoz/lökopeni CRP yüksekliği |
| Radyolojik bulgu | Minimal kaçak | Anastomoz kaçağı Lokal komplikasyonlar olabilir (pelvik apse gibi) | Anastomoz kaçağı Generalize komplikasyonlar olabilir (peritonit gibi) |
| Tedavi gerekliliği | Hayır | Evet Antibiyotik Girişimsel drenaj | Evet Relaparotomi ile odak kontrolü |

Özellikle saptırıcı stomanın koruyuculuğu altında gelişen kaçaklar çoğunlukla asemptomatiktir ve medikal destek tedavisi genellikle yeterli olur. Peritonit bulgusu vermeyen ekstraperitoneal anastomozlu hastalarda endoskopik olarak bölgenin debridmanı sonrasında fistül hattına konulan özel drenler ve bunların negatif basınçla aspire edilmesi AK'nın iyileşmesini sağlayıp, ikinci cerrahi girişim gereksinimini azaltabilir (81).



Şekil 3. İntraperitoneal anastomoz kaçağında tedavi algoritması (79).



Şekil 3. Ekstraperitoneal anastomoz kaçağında tedavi algoritması (79).

Hastada çok düşük dereceli infeksiyon varsa ve kontrastlı çalışmada kaçak minimalse ve abse eşlik etmiyorsa, intravenöz antibiyotikler ile yakın takip edilir. Düzelmeye olmazsa eksplorasyon kaçınılmazdır. Yaygın peritonitli hastalarda eksplorasyon şarttır. Anastomoz bozulur ve fekal saptırma yapılır. Distal sol kolon anastomozunda inflamasyon o derece yoğun olabilir ki anastomozun güvenle değerlendirmesi yapılamaz. Bu durumda proksimal saptırma ile birlikte peritoneal kavitenin lavajı ve bölgenin drenajı en iyi çözümdür (79).

AAR'dan sonra oluşan kaçaklarda proksimal fekal diversiyon sağlanır. Anastomozun tam kat ayrıldığı durumlarda Hartmann prosedürü zorunlu olur (82).

Anastomoz Kaçağının Öngörülmesinde Objektif Bir Biyolojik Belirteç Var mı?

Klinik olarak AK genellikle cerrahi sonrası 6-8. günlerde teşhis edilir (53,54). Bazı çalışmalar daha uzun zaman aralığı rapor etmişlerdir, hatta bu süre 2 haftaya kadar uzanabilir (55). Böyle uzun zaman aralıkları prognozu olumsuz etkiler ve mortalite oranlarını arttırır (56). Objektif bir laboratuvar biyolojik belirteci bu zaman aralığını kısaltmaya ve erken tanıya yardımcı olabilir. Biyolojik belirteç kavramı, objektif olarak ölçülen karakteristik, fizyolojik ya da patojenik bir sürecin veya terapötik bir girişime farmakolojik cevabın karakteristik endikatörü olarak tanımlanır (83). Bu biyolojik belirteç drenaj sıvısı içinde veya serumda olabilir. Kolorektal cerrahide laparoskopik girişimlerle birlikte, işlem sonrası erken oral beslenmeye başlanması ve postoperatif kısa hospitalizasyon hızla kendine yer bulmaktadır. Bu nedenle erken dönemde kaçağı belirleyen yüksek spesifite ve sensitivitesi olan bir biyolojik belirteç bulunması,

klinisyenler için çok ilgi çekicidir (84). AK'nı gösteren bir biyolojik belirteç henüz bulunmuş değildir.

Anastomozu çevreleyen intraabdominal çevreyi yansıtan bir , biyolojik belirteç şu anki metodlara ek olarak hızlı ve objektif bir tanı aracı olabilir ve AK'nın tanısına, klinik seviyeye gelmeden yardımcı olabilir. Böyle bir biyolojik belirteç tablo 7'de belirtilen kriterleri karşılamalıdır (75).

Tablo 7: Objektif bir periton sıvısı biyolojik belirteçte olması gereken özellikler (75).

-
- Anastomoz kaçağı durumunda düzeyinde anlamlı değişim olması
 - Peritoneal çevre ve drenajda değişime uğramaması
 - Primer hastalıktan önemli derecede etkilenmemesi
 - Maksimum spesifite ve sensitivite
 - Kolay, hızlı ve ucuz bir test olması
-

Komen ve ark. (75) biyolojik belirteç araştıran 10 prospektif çalışmayı değerlendirerek potansiyel biyolojik belirteçleri 4 gruba ayırdılar.

1- İmmün parametreler

İnterlökin(IL) 1-6-10 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α gibi sitokinler cerrahi travma, ateş, nötrofili, artmış hepatik akut faz protein sentezi gibi enfeksiyon ile ilişkili sistemik değişiklikleri düzenleyen polipeptidlerdir (85). Abdominal cerrahi sonrası ilk saatlerde, bu sitokinlerin seviyeleri postoperatif inflamatuvar cevabın bir parçası olarak kanda olduğu gibi peritoneal sıvıda da artar (86). Sistemik seviyeleri belirlenebilir ancak peritoneal seviyeleri ile kıyaslandığında ön planda değildir ve lokal olayların küçük

çapta sistemik yansımalarıdır (86). Ameliyat sonrası komplikasyonsuz periyotta periton sıvısındaki sitokin seviyesinin 24 saat içinde düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (86,87).

C-reaktif protein (CRP), inflamasyon varlığını yansıtır. CRP, karaciğerden sentezlenen ve primer olarak IL-6, TNF- α tarafından kontrol edilen bir mediatördür. Açık kolorektal cerrahide, ameliyat sonrası 1-3. günlerde olağan bir artış söz konusu olur ve sonrasında düşüşe geçer. İlk üç gün içerisindeki artışın patolojik mi, yoksa cerrahi travmaya bağlı mı olduğunu tahmin etmek zordur.

Prokalsitonin (PCT) tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olan bir proteindir. Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından PCT'nin intrasellüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır (88,89). Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (88,89). İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı da bilinmektedir (88,91,92).

Bakteriyel endotoksinlerin injeksiyonu sonrası gelişen hızlı PCT yükselmesinin proinflamatuvar sitokinlerde meydana gelen indüksiyon ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel endotoksinin intravenöz injeksiyonu sonrasındaki PCT artışı, TNF- α ve IL-6 artışından sonra gelmektedir. Endotoksin injeksiyonu sonrasında TNF- α 90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada doruk değerine ulaşmaktadır. PCT konsantrasyonları ise 3-6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8. saatlerde doruk değerlere ulaşmaktadır. PCT artışına rağmen, endotoksin injeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişim izlenmemektedir. İnflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra PCT değerleri de düşmeye

başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise daha sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF- α ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarla gösterilmiştir (88,91).

TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; PCT'nin aksine bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonu sırasında, cerrahi sonrasında, viral enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselebilir. PCT ise seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir (88,91).

Sonuçta, CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; özgül olmayan uyaranlarla da indüklenmekte, PCT'den daha geç artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde saptanmakta, bakteriyel inflamasyonu diğer inflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır. PCT bu nedenlerden CRP ve sitokinlere göre klinik durum ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir (88).

2- Doku tamir parametreleri

Matriks metaloproteinazlar (MMP) ekstrasellüler matriksin yeniden şekillendirilmesinde görev alan çinko bağımlı endopeptidaz grubu enzimlerdir. İnaktif olarak salgılanırlar ve proteolitik olarak aktive edilmeleri gerekir (93). Anastomotik iyileşmenin aksadığı hastalarda, mukozal ve submukozal tabakada MMP ekspresyonu artmıştır (94). Tip1 ve 3 kollajen genleri anastomotik bölgede normalde daha fazla eksprese edilirler ve bu kollajen tipleri MMP için önemli hedeflerdir (93).

3-İskemi Parametreleri

Bağırsakların ya da daha özgül olarak anastomozun iskemisinin, iyileşme için zararlı olduğu ve AK riskini arttırdığı kabul edilir (95,96). Lokal iskeminin direkt ölçümünün AK için prediktif olduğu gösterilmiştir (97). Ancak postoperatif in situ ölçümler zordur ve hasta için konforsuzdur ve bu yüzden rutin cerrahide çok kullanılmaz. İskemi gerçekleştiğinde sağlıklı dokudaki aerobik metabolizma anaerobik metabolizmaya dönüşür. Azalmış kanlanma düşük glukoz seviyesine yol açar. Bu süreç membran yıkımı ve membran fosfolipidleri azalmasıyla hücre hasarına yol açacaktır. Serbest yağ asitlerini ve gliserolu ayıracaktır. Bu değişiklikler hayvan çalışmalarında mikrodiyaliz kullanılarak (ventilasyon ayarlanarak hipoksik hipoksi ve jejunumda bölgesel okluzif iskemi uygulanarak) periton sıvısında glukoz, laktat ve gliserol ölçümleri ile onaylanmıştır (98,100).

4-Mikrobiyolojik parametreler

Kolorektal rezeksiyon sırasında intestinal içerik dökülebilir, abdominal kavitenin kontaminasyonuna yol açabilir Normalde bu, bağışıklık sistemi tarafından karşılanır ve postoperatif dönem komplikasyonsuz geçer. AK olduğunda, bakteri abdominal veya pelvik kaviteye postoperatif fazda girer. İntraperitoneal bakteri yükünün kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirmesi erken fazda AK için teşhis aracı olabilir. Bağırsak florasının gram-negatif bakterilerden zengin olması ve bu bakterilerin duvarlarında lipopolisakkarit (LPS) bulunması nedeniyle peritoneal LPS ölçümünün AK için tanı amaçlı kullanılabilir olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (100,102). Drenaj materyelinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile kolorektal floraya ait mikrobiyal DNA tayini de bu konuda yardımcı olabilir (103).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada rektum kanseri nedeniyle ameliyat olan hastalarda AK gelişmeden, kaçağın öngörülmesinde uygun bir biyolojik belirtecin varlığını ortaya koymak amaçlanmıştır. 9.12.2012 tarih, 940 numaralı karar ile İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu kararıyla bu prospektif çalışmaya, 1 Mart 2012 - 30 Nisan 2013 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda rektum kanseri nedeniyle AAR yapılan ardışık 50 hasta dahil edildi. İleus tablosunda olan, immünsupresif tedavi gören, inflamatuvar hastalığı olan ve koruyucu stoma açılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların hepsine pelvik dren yerleştirildi. Tüm hastalara ameliyattan bir gün önce iki adet fleet fosfo-soda® 45 ml oral solüsyon (monobazik sodium fosfat 2,4g/5ml, dibazik sodium fosfat 0,9g/5ml) ve bir adet fleet enema adult® 133 ml solüsyon (monobazik sodium fosfat 19 g, dibazik sodium fosfat 7 g) ve ameliyat sabahı bir kez fleet enema adult® 133 ml uygulanarak bağırsak temizliği yapıldı. Tüm hastalara ampisilin+sulbaktam 1 gr i.v. ile antibiyotik profikalsisi ve ameliyat sonrası üç gün ampisilin+sulbaktam 4x1gr i.v. tedavisi uygulandı. Çalışmaya katılan hastalardan aydınlatılmış yazılı onam belgesi alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, ameliyat öncesi albumin değeri, ameliyat öncesi hemoglobin değeri, neadjuvan tedavi uygulanması, karaciğer metastazı, anastomoz tekniği, ameliyat yöntemi, ameliyat sırasında kanama miktarı, ameliyat süreleri, ameliyat sonrası yoğun bakım gereksinimi, hastanede yatış süresi kayıtları tutuldu. Hastalar, AK gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı.

Biyokimyasal İnceleme

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. gün ve 3. gün hastalardan venöz kan örneği alındı. Örnekler 20 dk 1500 RPM (round per minute) de santrifüj edildikten sonra -80 °C sıcaklıkta Eppendorf[®] tüpünde saklandı. Serumdan CRP (Assaypro[®], Missouri, USA) ve prokalsitonin (Eastbiopharm CO[®].LTD, Hangzhou) değerleri ELİZA yöntemiyle çalışıldı. Ameliyat sonrası 1. gün, 3. gün ve 5. gün sabah hastaların dreni boşaltıldıktan sonra dren sıvısından alınan örnekler 20 dk 1500 RPM'de santrifüj edildikten sonra -80 °C derecede Eppendorf[®] tüpünde saklandı. Dren sıvısından TNF- α (Eastbiopharm Co[®].LTD, Hangzhou) ve IL-6 (Eastbiopharm Co[®].,LTD, Hangzhou) değerleri ELİZA yöntemiyle çalışıldı.

Mikrobiyolojik İnceleme

Ameliyat sonrası 1., 3. ve 5. günlerde hastaların dreninden, dren iyot povidion ile temizlendikten sonra steril koşullarda enjektör yardımıyla dren sıvı örneği alındı ve dren kültürü incelemesi için Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. Alınan örnekler Mc Conkey, koyun kanlı agar, çikolatamsı agar, fenilalanin besiyeri ve kanamisin/vankomisin agar üreme ortamına eküvyon ile plaklara yayılıp, halka uçlu öze ile besiyerlerine ekildi. Ekimi yapılan örnekler 37 °C'de etüvde aerop üreme için 3 gün, anaerop üreme için 7 gün inkübe edildi. Drenaj kültüründe üreyen bakterilerin tiplendirmesi yapıldı ve kayıtları tutuldu. AK gelişen ve gelişmeyen hastalardaki üreme oranı ve üreyen bakteriler karşılaştırılarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlemesinde, ele alınan ölçütler ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde değerleri ile tanımlanmıştır. Gruplar arası frekans ve yüzdelerin kıyaslanmasında *Ki-kare* ve *Fisher kesin olasılık testi* kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişken ortalamalarının karşılaştırılması için, iki farklı grup kıyaslamasında *student's t* testi, varyansları farklı olanlarda *Mann-Whitney U* testi kullanılmıştır.

Bağımlı örneklerde, üç ve daha çok kesit içeren deney kurgularında “Tekrarlı ölçümlerde ANOVA” (General Linear Model; Repeated measures ANOVA) yöntemi kullanılarak gözlenen farkların anlamlılığı denetlenmiştir. Anlamlı fark bulunduğu durumlarda kesitler arasındaki farkların yorumlanması için ikili kıyaslamalarında *post-hoc* “*LSD (Least Significant Difference)*” testi kullanılarak test edilmiştir.

Denek sayısı ve homojenlik denetlemesine bağlı olarak, nonparametrik *Wilcoxon testi* ve *Friedman two-way ANOVA* yöntemleri uygun deney kurgularında kullanılmıştır. Yorumlamalarda anlamlılık sınırı $p=0.05$ alınmıştır. Biyoistatistiksel analizlerde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 17.5 Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar yazılımı kullanılmıştır.

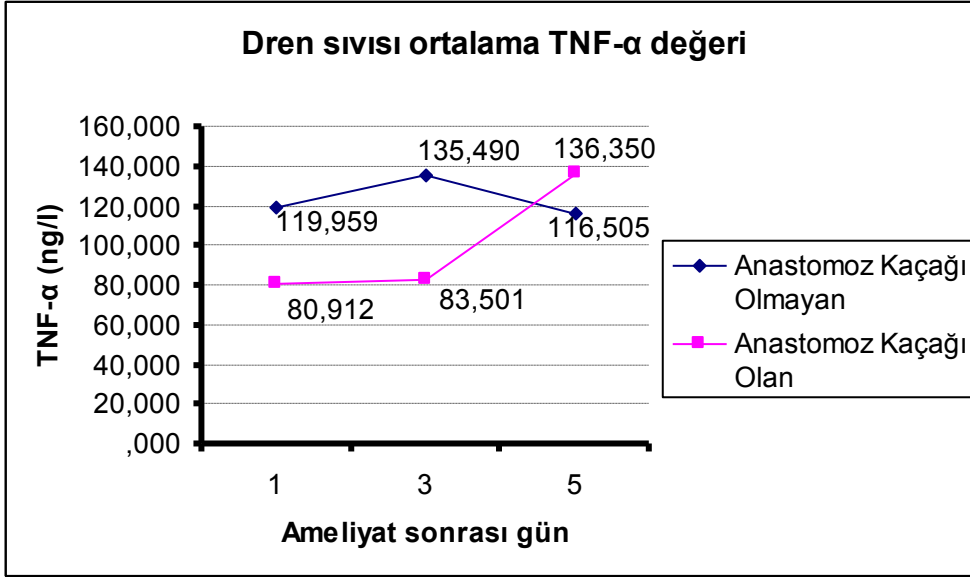
BULGULAR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda rektum kanseri nedeniyle AAR yapılan 50 hastanın 35'i erkek 15'i kadındı. Hastaların yedisinde (%14) AK gelişti. AK gelişen hastaların tamamı erkekti. AK gelişmeyen 43 hastanın 28 (%65)'i erkek, 15 (%35)'i kadındı ($p>0,05$). Yaş ortalaması AK olan hastaların $61 \pm 4,9$ yıl iken olmayan hastaların $63,1 \pm 11,7$ idi ($p>0,05$). AK gelişen yedi hastanın beşi Grade C kaçak olarak değerlendirildi ve ameliyata alınarak karın yıkama ve saptırıcı stoma uygulandı. İki hasta ise Grade B kaçak olarak değerlendirilip konservatif yöntemle tedavi edildi. İki grup arasında vücut kitle indeksi, ameliyat öncesi albumin değeri, ameliyat öncesi hemoglobin değeri, neoadjuvan tedavi uygulanması, karaciğer metastazı, anastomoz tekniği, ameliyat yöntemi, ameliyat süresince kanama miktarı, ameliyat sonrası yoğun bakım gereksinimi, hastanede yatış süresi kıyaslandığında anlamlı fark saptanmaz iken (her biri için $p >0,05$), ameliyat süresinde anlamlı fark saptandı ($p <0,05$). Bu parametreler Tablo 8'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. AK gelişen gruptaki bir (%2,3) hasta ameliyat sonrası 40. gün yoğun bakım takibinde ağır sepsise bağlı; AK olmayan, karaciğerde çok sayıda metastazı olan, karaciğer yetmezliği gelişen bir (%14) hasta, ameliyat sonrası 40. gün eksitus oldu.

AK olan grupta dren sıvısından alınan örnekte çalışılan TNF- α değeri ameliyat sonrası 5. gün 3. gün değerine göre %63,2 artmış olup AK olmayan grupta azalmıştır. Fakat standart sapmanın yüksek olması nedeniyle fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,067$). Dren sıvısında ölçülen ortalama TNF- α değerleri Şekil 5'te gösterilmiştir.

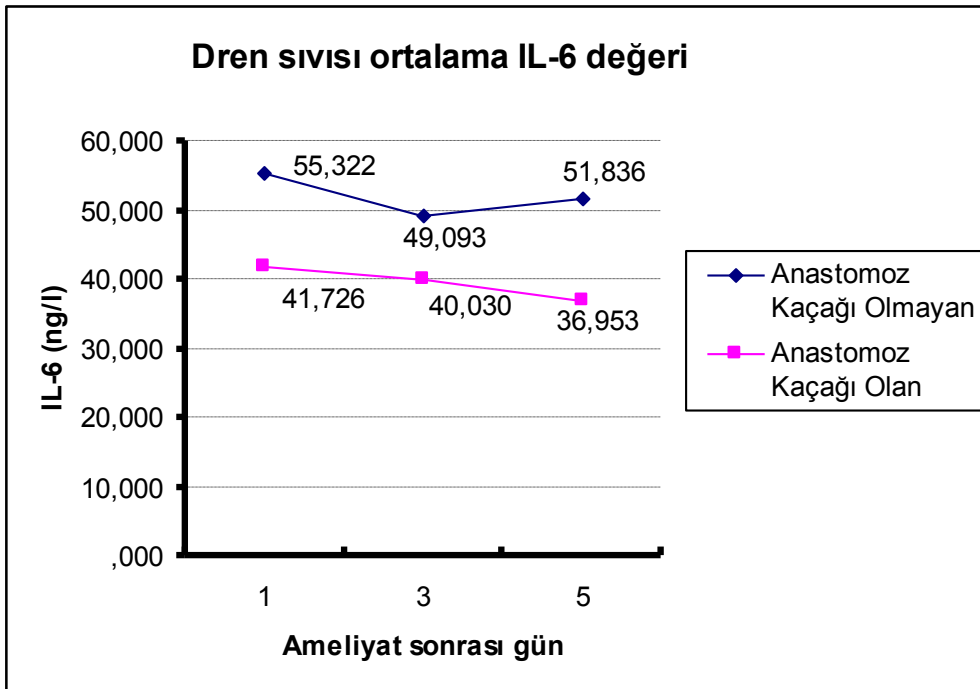
Tablo 8. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

| | Anastomoz Kaçağı Olmayan (n=43) | Anastomoz Kaçağı Olan (n=7) | p değeri |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Yaş Ortalaması | 63,1 ± 11,7 | 61±4,9 | 0,426 |
| Cinsiyet | | | 0,087 |
| Erkek | 28 (%65,1) | 7 (%100) | |
| Kadın | 15 (%34,9) | 0 (%0) | |
| Vücut Kitle İndeksi | 28.39±5,5802 | 27.24±3,0127 | 0,599 |
| Preop Albumin | 4.22±0,4133 | 4.31 ±0,3927 | 0,610 |
| Preop Hemoglobin | 12.97±1,8198 | 12.78±2,4836 | 0,808 |
| Neoadjuvan Tedavi | 4 (%9,3) | 0 (%0) | 1,000 |
| Karaciğer Metastazı | 5 (%9,6) | 1 (%14,3) | 0,843 |
| Anastomoz Tekniği | | | 0,325 |
| Elle | 9 (%20,9) | 0 (%0) | |
| Stapler | 34 (%79,1) | 7 (%100) | |
| Ameliyat | | | 1,000 |
| Açık | 39 (%90,7) | 7 (%100) | |
| Laparoskopik | 4 (%9,3) | 0 (%0) | |
| Perop Kanama Miktarı | 245,35±162,866 | 335.71±241,030 | 0,210 |
| Ameliyat Süresi | 136.74 ± 43,560 | 180 ±54,772 | 0,023 |
| Postop YBÜ İhtiyacı | 5 (%11,6) | 2 (%28,6) | 0,250 |
| Yatış Süresi | 9.17±3,735 | 37.83±31,250 | 0,075 |
| Eksitus | 1 (%2.32) | 1 (%14,28) | |



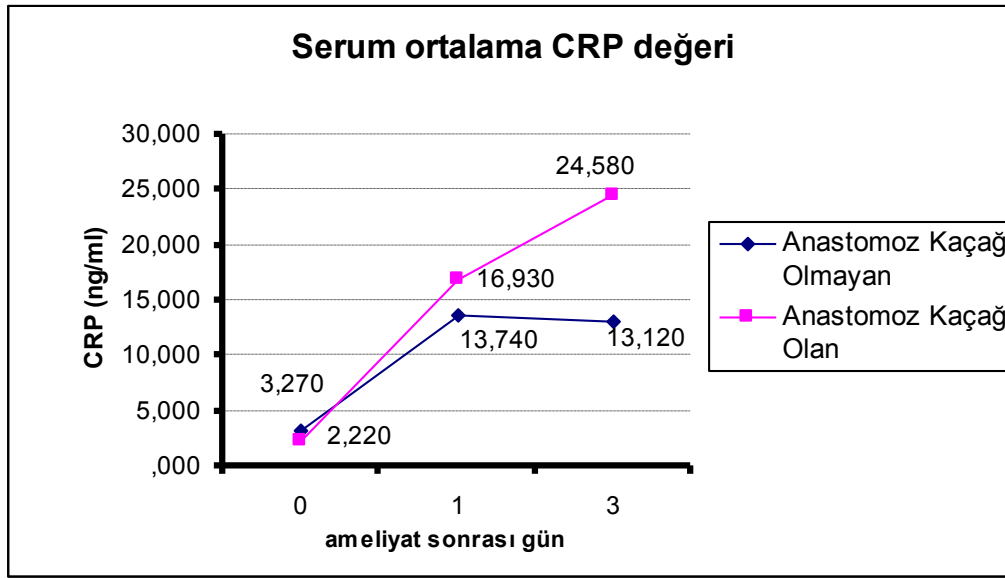
Şekil 5. İki grubun ortalama dren sıvısı TNF- α değerleri.

İki grup arasında dren sıvısında ölçülen ortalama IL-6 değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı (Şekil 6).



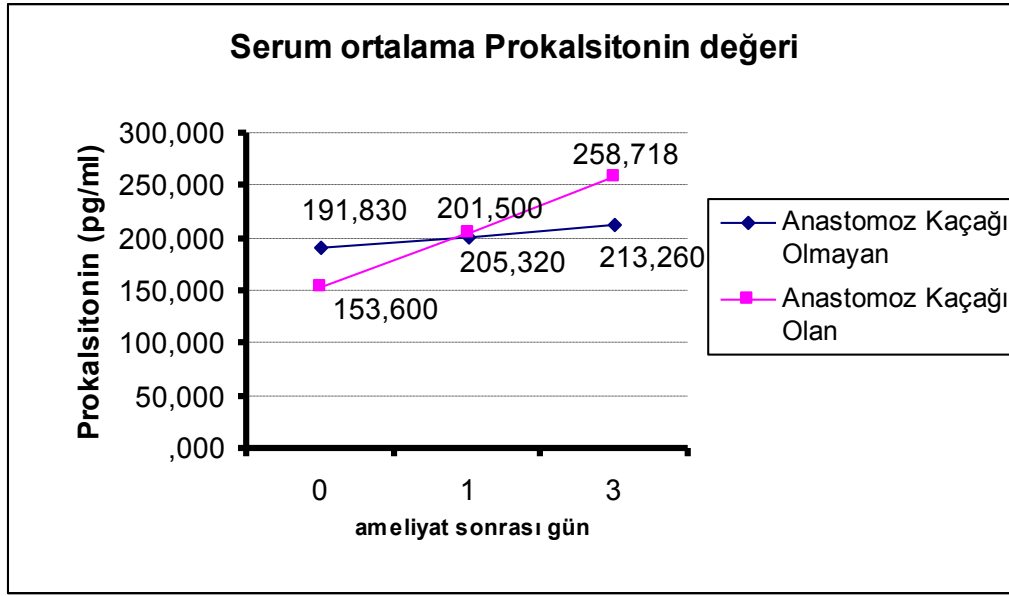
Şekil 6. İki grubun ortalama dren sıvısı IL-6 değerleri.

İki grupta ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. gün ortalama serum CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmaz iken, AK olan grupta ameliyat sonrası 3. gün değeri 1. gün değerine göre %45,1 artmış olup AK olmayan grupta azalmıştır. Ameliyat sonrası 3. gün serum CRP ortalama değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p = 0,01). Serum ortalama CRP değerleri Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. İki grubun ortalama serum CRP değerleri.

İki grupta ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. gün serum ortalama PCT değerleri arasında anlamlı fark saptanmaz iken AK olan grupta ameliyat sonrası 3. gün değeri 1. gün değerine göre %26 artmış olup AK olmayan grupta %5,8 artmıştır. İki grup arasında ameliyat sonrası serum ortalama PCT değerleri kıyaslandığında, istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,02). Serum ortalama PCT değerleri Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. İki grubun ortalama serum PCT değerleri.

İki grup arasındaki ortalama TNF- α , IL-6, CRP ve PCT değerleri, standart sapma ve p değerleri Tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Dren Sıvısı ortalama TNF- α ve IL-6 karşılaştırılması.

| | Anastomoz Kaçağı olmayan | Anastomoz Kaçağı olan | P değeri |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|----------|
| TNF- α | | | |
| Postoperatif 1. gün | 119,95 \pm 76,77 | 80,91 \pm 23,67 | 0,166* |
| Postoperatif 3. gün | 135,49 \pm 184,19 | 83,50 \pm 21,11 | 0,294* |
| Postoperatif 5. gün | 116,50 \pm 106,41 | 136,35 \pm 42,01 | 0,067* |
| IL-6 | | | |
| Postoperatif 1. gün | 55,32 \pm 29,59 | 41,72 \pm 11,16 | 0,166* |
| Postoperatif 3. gün | 49,09 \pm 26,15 | 40,03 \pm 11,96 | 0,409* |
| Postoperatif 5. gün | 51,83 \pm 35,26 | 36,95 \pm 6,48 | 0,166* |

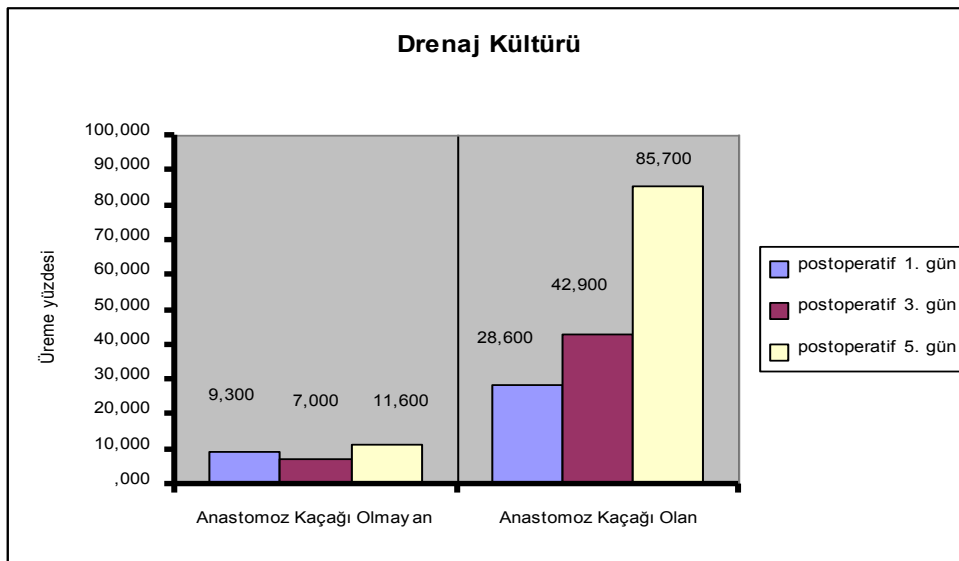
* Varyansların farklı olması nedeniyle *Mann-Whitney U* testi kullanılmıştır.

Tablo 10. Serum ortalama CRP ve PCT karşılaştırılması.

| | Anastomoz Kaçağı olmayan | Anastomoz Kaçağı olan | P değeri |
|---------------------|--------------------------|-----------------------|----------|
| CRP | | | |
| Preop | 3,27 ±1,51 | 2,22 ±0,84 | 0,81 |
| Postoperatif 1. gün | 13,74 ±3,18 | 16,93 ±3,66 | 0,20 |
| Postoperatif 3. gün | 13,12 ±3,87 | 24,58 ±17,99 | 0,001* |
| PCT | | | |
| Preop | 191,83 ±50,44 | 153,60 ±48,02 | 0,68 |
| Postoperatif 1. gün | 201,50 ±37,46 | 205,32 ±22,25 | 0,795 |
| Postoperatif 3. gün | 213,26 ±77,20 | 258,71 ±29,72 | 0,02* |

* Varyansların farklı olması nedeniyle *Mann-Whitney U* testi kullanılmıştır

AK olan grupta ameliyat sonrası 1. gün bakteri üremesi yüzdesi %28,3, 3. gün %42,9, 5. gün %85,7 iken AK olmayan grupta sırasıyla %9,3, %7 ve %11,6 idi (Şekil 9). İki grup arasında ameliyat sonrası 3. ve 5. gün bakteri üremesi istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (sırasıyla p=0,29 ve p=0,000).



Şekil 9. İki üreme grubun üreme yüzdeleri.

AK gelişen yedi hastanın ikisinde (%28,5) ameliyat sonrası 3.gün dren sıvısı kültüründe Klebsiella spp, üredi. Ameliyat sonrası 5. gün ise yedi hastanın beşinde (%71,4) E.coli, dördünde (%57,1) Klebsiella spp üredi. İki grup arasındaki dren sıvısı kültüründe üreyen bakterilerin yüzdesi Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Dren sıvısı kültüründe üreyen bakteriler.

| Üreyen bakteriler | Postoperatif 1. Gün | | Postoperatif 3. Gün | | Postoperatif 5. Gün | |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| | Anastomoz kaçağı olan | Anastomoz kaçağı olmayan | Anastomoz kaçağı olan | Anastomoz kaçağı olmayan | Anastomoz kaçağı olan | Anastomoz kaçağı olmayan |
| E. coli | 1 (%14,2) | 4 (%9,3) | 1 (%14,2) | 3 (%6,9) | 5 (%71,4) | 3 (%6,9) |
| Klebsiella spp | 1 (%14,2) | | 2 (%28,5) | | 4 (57,1) | |
| Proteus | | | 1 (%14,2) | | 1 (%14,2) | |
| Enterobacter spp. | 1 (%14,2) | 1 (%2,3) | | | 1 (%14,2) | |
| Enterococcus spp. | | | | | | 2 (%4,6) |
| Morganella Morganii | | 1 (%2,3) | | | | 1 (%2,3) |

TARTIŞMA

Kolorektal rezeksiyon sonrası primer anastomoz yapıldığında %40'a varan oranlarda septik komplikasyonlar izlenmektedir (46). AK en çok korkulan septik komplikasyon olup, multiorgan yetersizliği ve ölümlü sonuçlanabilir. Anastomoz kaçağı artmış morbidite, mortalite ve lokal rekürrense ve hastanede kalış süresinin uzamasına sebep olmaktadır (50,51). AAR'dan sonra AK %8-24 arası görülür (60,104,105). Semptomatik kaçaklara bağlı mortalite oranı %6 ile %22 arasındadır. En yüksek mortalite oranı, West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group tarafından bildirilmiştir (74). Bizim çalışmamızda AK gelişen grupta %14 oranında mortalite görülmüştür.

AK tanısı halen, klinik muayene, dren sıvısı karakterinin izlenmesi, CRP gibi inflamatuvar parametrelerin takibi sonucu, şüpheli olgularda radyolojik yöntemlere dayanır. Bu konvansiyonel takip, tanıda iki haftaya varabilen gecikmelere yolaçabilir (76). Bu uzamış zaman aralığı, artmış mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu durum, mevcut tanı yöntemlerinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Alves ve ark. (106) yapmış oldukları değerlendirmede AK ameliyat sonrası 5. günden sonra teşhis edilen hastalarda mortalite %18 iken, 5. günden önce teşhis edilenlerde minimal morbidite gelişeceğini belirtmişlerdir. Klinik olarak AK cerrahi girişimden ortalama 7 gün sonra teşhis edilir (107). Bizim çalışmamızda AK ortalama 6,4 (4-9) günde teşhis edilmiştir.

Uluslararası rektal kanser çalışma grubu, AK'nı Grade A, B ve C olarak üç grupta sınıflandırmıştır (80). Grade A, asemptomatik, tedavi gerektirmeyen radyolojik kaçak; Grade B, perkütan veya transanal drenaj ve antibiyotik tedavisi gerektiren kaçaklar ; Grade C, septik tabloda, relaparotomi gerektiren ve onkolojik sonuçları

kötüleştiren kaçaklardır (108). Bizim çalışmamızda AK gelişen hastaların ikisi Grade B, beşi Grade C olarak değerlendirildi. Grade B hastalar antibiyoterapi ile konservatif olarak tedavi edilirken, Grade C olan beş hasta tekrar ameliyat alınarak karın yıkama ve saptırıcı stoma uygulanmıştır.

Profilaktik drenin amacı, ameliyat bölgesinde serum ve kan birikintisini önleyerek enfeksiyöz komplikasyonlardan korumak, pürülan veya fekal drenaj mayi karakteri ile AK'nı tespit etmektir (109-111). Profilaktik dren kullanımı hep tartışılmalıdır. Fakat yapılan çalışmalarda AK sıklığı ve morbiditeye olumlu veya olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir (112-114). Uygun yerleştirilmemiş bir dren AK'nı yansıtmayabilir (115). Bu nedenle dren anastomoz hattının yakınında olmalıdır. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda dren anastomoz yakınına, presakral retroanastomotik bölgeye yerleştirilmiştir. Retrospektif bir çalışmada dren kullanımı ve saptırıcı stomanın TME sonrası gelişen AK'nda relaparotomi oranını düşürdüğü gösterilmiştir (60). Tartışmalara rağmen bir çok merkezde özellikle rektum cerrahisi sonrası profilaktik dren kullanılmaktadır. Profilaktik dren kullanımının olumsuz etkisi olmadığı da düşünülürse ameliyat sonrası erken dönemde karın içi sıvı birikimini önlemek için dren kullanımı önerilebilir. Dren sıvısı incelemesi ile klinik olarak AK gelişmeden önlem alınabilir. Böylece AK'na bağlı mortalite ve morbiditede azalma sağlanabilir (108). Şu an için dren sıvısı incelemesinin, AK tespitinden ziyade erken dönemde radyolojik inceleme gereksinimine karar vermede etkili olabileceği söylenebilir.

Koruyucu stomanın AK'dan koruyucu etkisi hala tartışma konusudur. AK oranını azalttığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (116-118). Rutin koruyucu loop ileostomi aşağı rektal

anastomozları korumak için önerilmektedir (117,119,120), Fakat stomaya bağlı komplikasyonlar ve ikinci bir ameliyata gereksinim gibi olumsuzlukları da mevcuttur. Bazı çalışmalarda peritoneal sitokinlerin ameliyat sonrası 1. ve 3. gün arası yükseldiği gösterilmiştir ve bu nedenle AK şüphesi olan olgularda ameliyat sonrası erken dönemde saptırıcı stoma açılması düşünülebilir (120). Mekanik bağırsak temizliği ve profilaktik antibiyotik kullanımının bazı çalışmalarda AK riskini azalttığı gösterilse de, tartışma sona ermiş değildir (63). Mekanik bağırsak temizliği fekal yoğunluğu azaltmasına rağmen intraluminal fekal mikroorganizma konsantrasyonunu değiştirmemektedir (121). Önceki çalışmalarda 72 saatlik güçlü mekanik temizlik rejiminin sadece koliformlarda anlamlı azaltmaya yol açtığı, kalan kolonik mikroflorada değişim olmadığı gösterilmiştir (121,122).

Çalışmaların patolojinin benzer, yapılan ameliyatın aynı olduğu gruplarda sürdürülmesi de önemlidir. Yamamoto ve ark. (123) tarafından inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle ameliyat edilen hastalarda, kolorektal kanser nedeniyle ameliyat edilen hastalara göre peritoneal sitokin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tüm hastalara rektum kanseri nedeniyle AAR yapıldı. Cinsiyetin sitokin seviyesine etkisi gösterilmemiştir (124). Laparoskopik kolorektal rezeksiyon yapılan hastalarda sistemik sitokin seviyesi daha düşük olmakla birlikte, peritoneal sitokin seviyesinde anlamlı fark saptanmamıştır (125).

Kolorektal cerrahide laparoskopinin yaygınlaşmasına paralel olarak oral beslenmeye erken başlanması ve 3.-5.gün gibi erken dönemde hastaların taburcu edilmesi, AK'nın erken tanınmasını daha değerli, hatta vazgeçilmez hale getirmektedir. Klinik takip, bu konuda çok yetersizdir. Erken dönemde AK'nı saptayan bir biyokimyal belirteç henüz ortaya konmuş değildir. Dulk ve ark. (78) ile Peel ve ark. (126) AK'nın

klirik belirtilerinde yüksek ateŖ, lökositoz ve CRP ykseklighini, ayrıca SIRS'un da AK için bir iŖaret oldughunu belirtmiŖlerdir. Fakat ne klinik bulgu ne de CRP ve lökositoz gibi sistemik parametreler AK için spesifik deghildir (76,127). Bu nedenle erken dönemde yüksek spesifite ve sensitivitesi olan bir AK biyokimyasal belirtecinin bulunması,çok degherli olacaktır. Bu biyolojik belirteç drenaj svisinde veya serumda olabilir. Anastomozu çevreleyen intraabdominal ortam yansıtan bir biyolojik belirteç, halihazır metodlara ek olarak hızlı ve objektif bir tanısal araç ve AK'nın klinik seviyeye gelmeden tannmasnda yardımcı olabilir. Objektif bir biyokimyasal belirteç sepsis bulguları ortaya çıkmadan erken tanıya gtrebilmelidir.

Peritoneal mezotel hücreleri, fibroblastlar ve lökositler peritoneal sitokinlerin majör kaynagh olarak belirtilmiŖlerdir (125,128). Ameliyat sonrası ilk gün süresince sitokinlerin peritoneal konsantrasyonu abdominal operasyona bagh stresin derecesini yansıtır. Normal postoperatif seyirde peritoneal sitokin seviyesinin azalması beklenirken, seviyenin yükselmesi anormal bir geliŖmeye iŖaret eder. Mikrobiyal invazyona yanıt olarak lokal inflamatuvar yanıtın bir parçası olan peritoneal sitokinlerin aŖr salınımı AK'nın çok erken dönemini yansıtıyor olabilir (63,88,129-131).

TNF- α doku hasarı ve enfeksiyon durumunda makrofaj ve T hücreleri tarafından üretilir. OluŖan ilk sitokinler arasındadır ve yarı ömrü 20 dakikadan azdır. Herwig ve ark. (129), UghraŖ ve ark. (63) ve Matthiessen ve ark. (132) periton svisinden alınan örnekteki TNF- α düzeyinin ameliyat sonrası 1. gün AK olan grupta yüksek oldughunu gstermiŖlerdir. Fouda ve ark. (133) ile Yamamoto ve ark. (134) ameliyat sonrası 3. gün peritoneal TNF- α düzeyinin AK'n göstermede anlamlı olabileceghini bildirmiŖlerdir. Bertram ve ark. (135) tarafından yapılan alıŖmada ise peritoneal TNF- α düzeyi AK geliŖen ile geliŖmeyen grup arasında anlamlı farklı bulunmamıŖtır. Bizim

çalışmamızda ameliyat sonrası 3. gün AK olan grupta ortalama değer daha yüksek olmakla birlikte, fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p=0,294$). Ameliyat sonrası 5. gün ise AK grubunda 3. gün değerine göre %63,2 oranında artış saptanmış, buna karşılık AK olmayan grupta azalma görülmüştür ($p=0,067$). Bu sonuçların istatistik anlamlılık taşımama nedeni, standart sapmanın yüksek olmasıdır. Diğer yapılan çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde ameliyat sonrası 5. gün dren sıvısı TNF- α değerinin AK gelişen hastalarda yükseldiğini söyleyebiliriz.

IL-6 salınımını TNF- α ve IL-1 uyarır. Travmadan 60 dakika sonra dolaşımında saptanır ve 10 günden fazla dolaşımında kalır. Birçok çalışmada ameliyat sonrası 1. gün ve Yamamoto ve ark. (134) tarafından yapılan çalışmada ise AK olan hastalarda ameliyat sonrası 3. gün peritoneal IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bertram ve ark. (135) tarafından yapılan çalışmada ise peritoneal IL-6 düzeyi AK olan hastalarda anlamlı yüksek bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ameliyat sonrası 1., 3. ve 5. gün dren sıvısı ortalama IL-6 değeri AK olan grupta daha düşük bulundu ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Serum CRP ve PCT değeri yüksekliğinin AK'nı göstermede klinik ve radyolojik tanıdan daha önce geldiğini, tanıda gecikmeleri ve morbiditeyi önlemede etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (51,136-139). CRP konsantrasyonları açık cerrahide AK ve diğer septik komplikasyonları göstermesi açısından erken dönem biyomarkırı olarak değerlendirilmiştir. CRP değerlerinin laparoskopik cerrahide konvansiyonel cerrahiye göre nispeten daha düşük olduğu gösterilmiştir (140). CRP'nin ameliyat sonrası 3. gün normal değerlere gerileyecek şekilde cerrahiden sonra belirgin olarak arttığı ve kolorektal enfeksiyöz komplikasyonları göstermede yararlı bir markır olduğu gösterilmiştir (141-144). Welsch ve ark. (142) serum CRP değerinin

enfeksiyöz komplikasyon yokluğunda 2. günden sonra düştüğünü, ameliyat sonrası 3. ve 4. günlerde enfeksiyöz komplikasyonlar için sensitif ancak non-spesifik prediktif biyolojik belirteç olduğunu göstermişlerdir. Pedersen ve ark. (145) laparoskopik kolorektal rezeksiyon yaptıkları hastalarda ameliyat sonrası 3. gün serum CRP değerinin AK'nın da dahil olduğu septik komplikasyonlarda >200 mg/l olmasının klinik değerlendirme gerektirdiğini, ancak tanisal olarak yeterli olmadığını savunmuşlardır. Bu çalışmada hasta grubu heterojen olup, CRP değeri çok geniş aralıkta dağılım göstermektedir. Almedia ve ark. (146) yapmış oldukları çalışmada, ameliyat sonrası 3. gün serum CRP değerinin >140 mg/L olmasının, başka septik odak yoksa, AK için erken bir biyolojik belirteç olabileceğini bildirmişlerdir. Matthiessen ve ark. (141) rektum rezeksiyonu yapılan hastalarda CRP değerinin AK için erken ve güçlü bir gösterge olduğunu bildirmişler, ameliyat sonrası düzenli CRP takibi yapılmasını önermişlerdir. Korner ve ark. (147) kolorektal cerrahi hastalarında ameliyat sonrası 3. günde 190 mg/l ve daha yüksek CRP seviyelerinin her beş hastanın dördünde AK'na bağlı olduğunu saptamışlardır. Ortega-Deballon ve ark. (143) ameliyat sonrası 4. günde CRP değeri <125 mg/l olan hastaların güvenli taburcu edilebileceği sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda ameliyat sonrası 3. gün serum CRP değeri AK kaçağı olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. AK olmayan grupta ise düştüğü görülmüştür. Ameliyat sonrası 3. gün serum CRP değeri yüksekliği diğer enfeksiyöz nedenler dışlandığında AK için uyarıcıdır ve ek tetkiklerin yapılmasına ihtiyaç vardır.

PCT bakteriyel sepsis için bir biyolojik belirteç ve cerrahi sonrası gelişen enfeksiyonun tanısı için yararlıdır. Mokart ve ark (148) PCT'nin cerrahiden sonra septik komplikasyonları göstermede CRP'den daha spesifik ve sensitif olduğunu göstermişlerdir. Serum PCT ve CRP değerinin kolorektal AK göstermede etkinliği

Garcia-Granero ve ark. (149) tarafından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada AK major ve minor olarak ikiye gruba ayrılmış ve diğer enfeksiyöz komplikasyonlar ve komplikasyon gelişmeyen grup ile karşılaştırılmıştır. Ameliyat sonrası 1. gün artan PCT değerinin, major AK olan grupta ameliyat sonrası 3. ve 5. gün arası diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca komplikasyon gelişmeyen hastalarda PCT 'in ameliyat sonrası 4. gün normal değerlere gerilediği görülmüştür. CRP değeri de major AK'nı göstermede yararlı bulunmuştur. PCT'nin daha sensitive ve spesifik olduğu göstermiştir. Reith ve ark. (150)'nin çalışması, Garcia-Granero ve ark. (149) tarafından yapılan çalışmanın aksine, PCT değerinin, pnömoni gibi AK dışındaki septik komplikasyonlarda da anlamlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda AK'nı major ve minor kaçaklar olarak ayırdığımızda serum CRP ve PCT ortalama değerleri arasında belirgin fark saptanmamıştır. Ameliyat sonrası 3. gün serum PCT değeri AK gelişen hastalarda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Ameliyat sonrası 3. gün serum PCT yüksekliği AK için uyarıcı bir biyokimyasal belirteçtir.

Mikrobiyal enfeksiyonun, steril olan ortamda mikroorganizmanın bulunması ile başlayan kolonizasyondur. Kolonizasyon eradikasyonunda başarısız kalırsa yüksek konsantrasyonda potansiyel patojenik mikroorganizma ile karşılaşılır (151). Enfeksiyon, enflamasyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlandığı klinik bir tanıdır. Lokal ve/veya jeneralize olabilir. Bu sadece klinik belirtiler içermez aynı zamanda internal organlardan elde edilen tanısal örneklerde mikroorganizmanın $\geq 10^5$ CFU (colony forming units)/ml olması veya peritoneal sıvıdan mikroorganizmanın izolasyonudur (117,151,152). Kolon perforasyonu sonrası 400'den fazla farklı bakteri çeşidi peritoneal boşluğu kontamine etmektedir (152,154). Fakat peritona bulaşan çok sayıdaki bakterinin birkaçı kolon

lumeni dışında yaşayabilir. Eğer infeksiyon geliyecekse bu polimikrobial karakterde olacaktır (155). Ruitter ve ark. (152) abdominal sepsisi olan hastalarda abdominal sıvı içindeki mikrobial flora niteliğinin perforasyonun yerine bağı olduğunu göstermişlerdir. Aşağı gastrointestinal perforasyonda en sık izole edilen aerobik mikororganizma E.coli, Klebsiella ve Pseudomonas'tır. Baskın olan anaerob ise Bakteroides'tir (152,155). Peritonitte baskın olan organizmalar E.coli ve Bakteroides fragilis'tir. B.fragilis infeksiyonun geç fazından, E.coli ise akut peritonit fazından sorumludur (117,151-153). Bizim çalışmamızda AK gelişen grupta ameliyat sonrası 1. gün dren sıvısı bakteri üremesi yüzdesi %28,3, 3. gün %42,9, 5. gün %85,7 iken; AK olmayan grupta sırasıyla %9,3, %7 ve %11,6 idi. Ameliyat sonrası 3. ve 5. gün bakteri üremesi istatistiksel anlamlı saptanmıştır. AK gelişen 7 hastada ameliyat sonrası 5. gün dren kültüründe %57,1 E.Coli ve %71,4 Klebsiella spp. üremesi dikkat çekiciydi. Kültürde üreme gelişmesi için en az 2-5 gün gereklidir (156). Dolayısıyla dren materyelinden konvansiyonel kültür, zaman gerektirmesi bakımından pratik değildir. Bakteri varlığının erken ve hızlı teşhisi, AK'nın mortalite ve morbiditesini azaltacağından dren sıvısından PCR yöntemi ile kantitatif bakteriel değerlendirme prediktif bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilir. Bu tekniğin 6-8 saat için sonuçlandığı ve kan kültürlerinde E.coli'yi tespit etmekten daha hızlı sonuç verdiği bildirilmiştir (112,157). Emet ve ark. (158) tarafından sıçanlarda yapılan çalışmada AK olan grupta PCR yöntemi ile E.coli anlamlı olarak yüksek saptanmış. Komen ve ark. (103) tarafından PCR yöntemiyle dren sıvısında çalışılan örnekte ise AK olan grupta ameliyat sonrası 3. gün E.faecalis , 4. gün E.coli anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmalar PCR yöntemi ile bakteri genomunun hızlı ve ekonomik saptanabileceğini ve AK için prediktif birbiyolojik belirteç olabileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçağı yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan bir komplikasyondur. Günümüzde hastaların hastanede kalış sürelerinin kısalması; anastomoz kaçaklarının genellikle bu dönemden sonra gelişmesi; kaldı ki, takip altında dahi anastomoz kaçağı tanısında çoğu kez geç kalınması; klinik olarak anastomoz kaçağı gelişmeden kaçağın öngörülmesinde etkin bir biyolojik belirtecin değerini ortaya koymaktadır.

Ameliyat sonrası 3. gün serum CRP ve PCT değeri yüksekliği diğer enfeksiyöz komplikasyonlar dışlandığında anastomoz kaçağı için uyarıcıdır ve radyolojik görüntüleme ile anastomoz kaçağı varlığını ortaya koymayı gerektirir.

Çalışmamızda, anastomoz kaçağı teşhisinde dren sıvısı TNF- α düzeyi yüksekliğinin belirleyici olabileceği görülmüştür. Dren sıvısı IL-6 düzeyi ile anastomoz kaçağı ilişkisi ise gösterilememiştir. Anastomoz kaçağı gelişen hastaların dren sıvısı kültürlerinde yüksek oranlarda bakteri üremesi saptanmıştır. Kültür sonucu için en az 2-5 güne ihtiyaç olması pratikte kullanılabilirliğini engellemektedir. PCR gibi 6-8 saat içinde dren sıvısından bakteri genomu tespiti yapabilen bir yöntem, anastomoz kaçağının öngörülmesinde mikrobiyolojik bir alternatif olabilir.

KAYNAKLAR

1. Eser SY. Cancer incidence in Turkey. In: Tuncer M (ed). Cancer control in Turkey. The Ministry of Health of Turkey, Ankara, 2008; 17-44.
2. Parkin DM1, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.
3. Sökmen S. Apendektomi ve Kolorektal Cerrahi Sonrası Komplikasyonlar. Ed: Erbil Y, Değerli Ü.. Cerrahide Komplikasyonlar. Güneş Tıp Kİtabevleri; Ankara, 2008.498-522.
4. Yıldırım S. Baykan A. Kolon, Rektum ve Anüs. Ed:Geçim İE, Demirkan A, Cerrahinin İlkeleri. Baskı Evi; İstanbul:2008.1095-1160.
5. Buğra D. Kolon ,Rektum, Anal Bölge Anatomisi Türkiye Klinikleri Cerrahi, 2004;1:1-11.
6. Baum ML, Anish DS, Chalmers TC, et al. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. N Engl J Med 1981; 305: 795-799.
7. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. Br J Surg 1998; 85: 355-358.
8. Hall NR, Finan PJ, Al-Jaberi T, et al: Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Dis Colon Rectum 1998;41:979-983.
9. Terzi C. Rektum Kanseri. Ed: Terzi C, Alabaz Ö. Türk Cerrahi Derneği Elektronik Kitap. <http://www.tcdcerrahi.org/bolum/674>
10. Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, et al Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group,. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. Lancet Oncol 2009;10:44-52.
11. Lacy AM, Delgado S, Castells A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. Ann Surg 2008;248:1-7.

12. Corman ML. Classic articles in colonic and rectal surgery. A new method of excising the two upper portions of the rectum and the lower segment of the sigmoid Flexure of the colon by H. Widenham Maunsell. *Dis Colon Rectum* 1981;24:649-654.
13. Terzi C, Canda AE. Aşağı Anterior Rezeksiyon. Ed. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C. *Kolon ve Rektum Kanseri*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, 2010. 437-466.
14. Compton, CC, Fielding, LP, Burgart, LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979-994.
15. Tepper, JE, O'Connell MJ, Niedzwicki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:157-163.
16. Wolmark,N, Fisher, B. An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Ann Surg* 1986; 204:480-496.
17. Vernava AM 3rd, Moran M, Rothenberger DA, Wong WD. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:333-336.
18. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined- modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:80-85.
19. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, et al. The Standards Practice Task Force; The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2005;48:411- 423.
20. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg* 2005;241: 465-469.
21. Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, et al. The influence of abdominoperanal (intersphincteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence. *Colorectal Dis* 2006;8:23-33.

22. Vorobiev GI, Odaryuk TS, Tsarkov PV, et al. Resection of the rectum and total excision of the internal anal sphincter with smooth muscle plasty and colonic pouch for treatment of ultralow rectal carcinoma. *Br J Surg* 2004;91:1506-1512.
23. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
24. Kasperk R, Schumpelick V. Sphincter preserving techniques: from anterior resection to coloanal anastomosis. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:397-401.
25. Turet E, Poupardin B, McNamara D, et al. Ultralow anterior resection with intersphincteric dissection what is the limit of safe sphincter preservation? *Colorectal Dis* 2003;5:454-457.
26. Terzi C, Canda AE. Aşağı anterior rezeksiyon. Ed. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C. *Kolon ve Rektum Kanseri*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, 2010.467-478.
27. Onaitis M, Ludwig K, Perez-Tamayo A, et al. The Kraske procedure: A critical analysis of a surgical approach for mid-rectal lesions. *J Surg Oncol* 2006; 94:194-202.
28. Gimbel MI, Paty PB. A current perspective on local excision of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4:36-37.
29. Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Ann Surg* 2009; 249:776-82.
30. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, et al. Long-term results in patients with T2-3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery. *Br J Surg* 2005; 92:1546-1552.
31. Ptok H, Marusch F, Meyer F, et al. Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Arch Surg* 2007; 142:649-655.
32. Saclarides TJ. Transanal endoscopic microsurgery: a single surgeon's experience. *Arch Surg* 1998; 133:598-599
33. Guerrieri M, Feliciotti F, Baldarelli M, et al. Sphincter-saving surgery in patients with rectal cancer treated by radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery: 10 years experience. *Dig Liver Dis* 2003; 35:876-880.

34. Brodsky JT, Richard GK, Cohen AM, Minsky BD. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer* 1992; 69:322-326.
35. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007; 245:726-733.
36. West NP, Finan PJ, Anderin C, et al. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3517-3522.
37. Holm T, Ljung A, Haggmark T, et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94:232-238.
38. Dehni N, McFadden N, McNamara DA, et al. Oncologic results following abdominoperineal resection for adenocarcinoma of the low rectum. *Dis Colon Rectum* 2003;46:867-874.
39. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999;42:167-173.
40. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer when, why and how? *N Engl J Med* 2004;351:1790-1792.
41. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Enhancement of radiation induced downstaging of rectal cancer by fluoruracil and high-dose leucovorin chemortherapy. *J Clin Oncol* 1992;10:79-84.
42. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:323-327.
43. Rouffet F, Hay JM, Vacher B. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy vs. segmental colectomy: a prospective, controlled, multicenter trial. *Dis Colon Rectum* 1994;37:651- 659.
44. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: results of prospective surveillance. *Ann Surg* 2006;244:758-763.

45. Charles Brunicaudi. Schwartz's Principles of Surgery. Eighth edition. McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005; 1066-1075.
46. Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1.187 patients. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1405-1413.
47. Oncel M, Remzi FH. Perioperative complications in colorectal surgery. *Clin Colon&Rectal Surg* 2003;16:143-152 .
48. Chamber WM, Mortensen NJ. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:865-880.
49. Huang EH. Complications of appendectomy and colon and rectal surgery. In: Mulholland MW, Doherty GM. *Complications in surgery*. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia 2005; 498-522.
50. Buchs CN, Gervaz P, Secic M et al. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:265-270.
51. Branagan G, Finnis D, Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1021-1026.
52. McArdele, McMillan DC, Hole DJ. Impacts of anastomotic leakage on longterm survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:1150-1154.
53. Kanellos I, Vasiliadis K, Angelopoulos S, et al. Anastomotic leakage following anterior resection for rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004; 8:79–81.
54. Alves A, Panis Y, Pocard M, et al. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg* 1999;189: 554–559.
55. Hyman N, Manchester TL, Osler T, et al. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 2007; 245: 254–258.
56. Macarthur DC, Nixon SJ, Aitken RJ. Avoidable deaths still occur after large bowel surgery. *Scottish Audit of Surgical Mortality, Royal College of Surgeons of Edinburgh*. *Br J Surg* 1998;85:80–83.

57. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, et al. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007;9:71-79.
58. Pollard CW, Nivatvongs S, Rojanasakul A, et al. Carcinoma of the rectum. Profiles of intraoperative and early postoperative complications. *Dis Colon Rectum* 1994;37:866-874.
59. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 211–216.
60. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997;77: 549-573.
61. Kuzu MA, Ensari CÖ, Kolon rektum ve anüs cerrahisi sonrası gelişen komplikasyonlar. *Temel Cerrahi*, 3. baskı; Ed. Sayek İ. Güneş kitabevi Ankara, 2004,1281-1284.
62. Uğraş B, Giriş M, Erbil Y, et al. Early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery by measuring peritoneal cytokines: Prospective study. *Int J Surg* 2008;6: 28–35.
63. Foster ME, Laylcock JRO, Silver IA: Hypovolemia and healing in colonic anastomoses. *Br J Surg* 1985; 72:831-834.
64. Hubens G1, Totté E, Van Marck E, Hubens A. Effect of nonabsorbable and rapidly absorbable suture material on the cytokinetics of crypt cells in colonic anastomoses in the rat. *Eur Surg Res* 1992;24:97-102.
65. Andersen E, Sondenaa K, Holter J. A comparative study of polydioxanone (PDS) and polyglactin 910 (Vicryl) in colonic anastomoses in rats. *Int J Colorectal Dis* 1989;4:251-254.
66. Sciume C, Geraci G et all. Mechanical versus manual anastomoses in colorectal surgery. Personal experience. *G Chir.* 2008;29:505-510.
67. Ulucak K. Kolon anastomoz yetmezliklerinin sebeplerinin önlenmesi. *Dirim* 1992; 67:34-42.
68. Peker Y, Kaya M, Küçükali İ. Kolon rezeksiyonu sonrası anastomoz kaçağı sorunu. *Kolon ve Rektum Hast* 1991;1:149-153.

69. Karahasanoğlu T, Altınlı E, Hamzaoğlu İ. Effect of growth hormone treatment on the healing of left colonic anastomoses in protein malnourished rats. *Br J Surg* 1998; 85: 931-933.
70. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:105-113
71. Pakkastie TE, Luukkonen PE, Järvinen HJ. Anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Eur J Surg* 1994;160:293-297.
72. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008;248:52-60.
73. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 355–358.
74. Yeh CY, Changchien CR, Wang JY, et al. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. *Ann Surg* 2005; 241: 9–13.
75. Komen N, de Bruin WF, Kleinrensink GJ, et al. Anastomotic leakage, the search for a reliable biomarker. A review of the literature. *Colorectal Dis* 2008;10: 109–117.
76. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines fro the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-1655.
77. Dulk M, Noter SL, Hendriks ER et al. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *EJSO* 2009;35:420-426.
78. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010;147:339-351.
79. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, et al. Standardized algoritms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscessess after colorectal surgery. *World J Surg* 2008;32:1147-1156.

80. Parc Y, Frileux P, Schmitt G, et al. Management of postoperative peritonitis after anterior resection: experience from a referral intensive care unit. *Dis Colon Rectum* 2000;43:579-589.
81. Weidenhagen R, Gruetzner KU, Wiecken T, et al.. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method. *Surg Endosc* 2008;28:1818-1825.
82. Tassiopoulos A, Baum G, Halverson J. Small bowel fistulas. *Clin North Am* 1996; 76: 1175-1183.
83. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.
84. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F et al. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16:CD007635. (31.03.2014)
85. Dinarello CA, Mier JW. Lymphokines. *N Engl J Med* 1987; 317: 940–945.
86. Wiik H, Karttunen R, Haukipuro K, Syrjala H. Maximal local and minimal systemic cytokine response to colorectal surgery: the influence of perioperative filgrastim. *Cytokine* 2001; 14: 188–192.
87. Jansson K, Redler B, Truedsson L et al. Intraperitoneal cytokine response after major surgery: higher postoperative intraperitoneal versus systemic cytokine levels suggest the gastrointestinal tract as the major source of the postoperative inflammatory reaction. *Am J Surg* 2004; 187: 372–377.
88. Maisner M. Procalcitonin a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York), 2000.
89. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative perion. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-209.

90. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-688.
91. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57-61.
92. Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora* 1999; 4: 151-155.
93. Chakraborti S, Mandal M, Das S, et al. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem* 2003; 253: 269–285.
94. Stumpf M, Klinge U, Wilms A et al. Changes of the extracellular matrix as a risk factor for anastomotic leakage after large bowel surgery. *Surgery* 2005; 137: 229–234.
95. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 549–573.
96. Locke R, Hauser CJ, Shoemaker WC. The use of surface oximetry to assess bowel viability. *Arch Surg* 1984; 119: 1252–1256.
97. Millan M, Garcia-Granero E, Flor B, et al. Early prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery by intramucosal pH. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 595–601.
98. Klaus S, Heringlake M, Gliemroth J, et al. Intraperitoneal microdialysis for detection of splanchnic metabolic disorders. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 387:276–280.
99. Sommer T, Larsen JF. Intraperitoneal and intraluminal microdialysis in the detection of experimental regional intestinal ischaemia. *Br J Surg* 2004; 91: 855–861.
100. Beger HG, Gogler H, Kraas E, Bittner R. Endotoxins in bacterial peritonitis. *Chirurg* 1981; 52: 81–88.

101. Muhammed KO, Ozener Ç, Akoglu E. Diagnostic value of effluent endotoxin level in gram-negative peritonitis in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2001; 21:154–157.
102. Junger W, Junger WG, Miller K et al. Early detection of anastomotic leaks after colorectal surgery by measuring endotoxin in the drainage fluid. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1523–1529.
103. Komen N, Sliker J, Willemsen P, et al. Polymerase chain reaction for *Enterococcus faecalis* in drain fluid: the first screening test for symptomatic colorectal anastomotic leakage. The Appeal-study: Analysis of Parameters Predictive for Evident Anastomotic Leakage. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29:15–21.
104. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6: 462–469.
105. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2006; 9: 71–79.
106. Alves A, Panis Y, Trancart D, et al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002;26:499-502.
107. Khan AA, Wheeler JM, Cunningham C, et al. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2008; 10: 587–592.
108. Ptok H, Marusch F, Meyer F, et al. Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg* 2007; 94:1548–1554.
109. Averbach AM, Sugarbaker PH. The use of drains in elective surgery for colorectal cancer: always, never or selectively? *Tumori* 1995;81:89–97.
110. Brown SR, Seow-Choen F, Eu KW, et al. A prospective randomised study of drains in infra-peritoneal rectal anastomoses. *Tech Coloproctol* 2001;5:89–92.

111. Lennox MS. Prophylactic drainage of colonic anastomoses. *Br J Surg* 1984;71:10–11.
112. Merad F, Yahouchi E, Hay JM, et al. Prophylactic abdominal drainage after elective colonic resection and suprapromontory anastomosis: a multicenter study controlled by randomization. French Associations for Surgical Research. *Arch Surg* 1998;133:309–314.
113. Jesus EC, Karliczek A, Matos D, et al. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD002100.(31.03.2014)
114. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA (2004) Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. *Ann Surg* 2004;240:1074–1084.
115. Jansson K, Strand I, Redler B, et al. Results of intraperitoneal microdialysis depend on the location of the catheter. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 63–70.
116. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997;184:364–372.
117. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegard J, et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246:207–214.
118. Karanjia ND, Heald RJ. Anterior resection without a defunctioning colostomy: questions of safety. *Br J Surg* 1992;79:1109–1110.
119. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 462–472.
120. Pata G, D’Hoore A, Fieuws S, Pennincks F. Mortality risk analysis following routine vs selective defunctioning stoma formation after total mesorectal excision for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11: 797–805.

121. Nichols RL, Condon RE. Preoperative preparation of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1971;132:323–337.
122. Wolters U, Keller HW, Sorgatz S, et al. Prospective randomized study of preoperative bowel cleansing for patients undergoing colorectal surgery. *Br J Surg* 1994;81:598–600.
123. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Intraperitoneal cytokine productions and their relationship to peritoneal sepsis and systemic inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48: 1005–1115.
124. Scheingraber S, Dobbert D, Schmiedel P, et al. Gender specific differences in sex hormones and cytokines in patients undergoing major abdominal surgery. *Surg Today* 2005; 35: 846–854.
125. Wu FP, Sietses C, von Blomberg BM, et al. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 147–155.
126. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. *Surgical Infection Study Group. Ann R Coll Surg Engl* 1991;73:385–388.
127. Eckmann C, Kujath P, Schiedeck TH, et al. Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 128–133.
128. Heel KA, Hall JC. Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. *Br J Surg* 1996;83:1031–1036.
129. Herwig R, Glodny B, Kuhle C, et al. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum* 2002;45: 514–521.

130. Sherwood ER, Toliver-Kinsky T. Mechanisms of the inflammatory response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18:385–405.
131. Scheingraber S, Bauerfeind F, Bohme J, Dralle H. Limits of peritoneal cytokine measurements during abdominal lavage treatment for intraabdominal sepsis. *Am J Surg* 2001;181: 301–308.
132. Matthiessen P, Strand I, Jansson K, et al. Is early detection of anastomotic leakage possible by intraperitoneal microdialysis and intraperitoneal cytokines after anterior resection of the rectum for cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1918–1927.
133. Fouda E, Nakeeb AE, Magdy A, et al. Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior resection. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 137–144.
134. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K, Saniabadi AR. Peritoneal cytokines as early markers of peritonitis following surgery for colorectal carcinoma: a prospective study. *Cytokine* 2011; 53: 239–242.
135. Bertram P, Junge K, Schachtrupp A, Götze C. Peritoneal release of TNF α and IL-6 after elective colorectal surgery and anastomotic leakage. *J Invest Surg* 2003; 16: 65-69.
136. Hyman N, Manchester TL, Osler T, et al. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 2007;245:254–258.
137. Frye J, Bokey EL, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage after resection of colorectal cancer generates prodigious use of hospital resources. *Colorectal Dis* 2009;11: 917–920.
138. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:400–404.

139. Prystowsky JB, Bordage G, Feinglass JM. Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification, and experience. *Surgery* 2002;132:663–670.
140. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U et al. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections results of a prospective randomized study. *Langenbeck's Arch Surg* 2000;385:2-9.
141. Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, et al. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis* 2008;10:75–80.
142. Welsch T, Müller SA, Ulrich A, et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1499–1507.
143. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg* 2010;34:808–814.
144. MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Dis* 2011;13:583–587.
145. Pedersen T, Roikjaer O, Jess P. Increased levels of c-reactive protein and leukocyte count are poor predictors of anastomotic leakage following laparoscopic colorectal resection. *Dan Med J* 2012;59: A4552
146. Almeida AB, G. Faria H, Moreira J, et al. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg* 2012;10:87-91.
147. Korner H, Nielsen HJ, Søreide JA, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resection. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1599–1606.

148. Mokart D, Merlin M, Sannini A, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005;94:767–773.
149. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 475–483.
150. Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, et al. Procalcitonin in Early Detection of Postoperative Complications. *Dig Surg* 1998;15:260–265.
151. Prescott LM, Klein DA, Harley JP. Normal Microbiota and non specific host resistance. In: Prescott, L.M; Klein, D.A. and Harley J.P. (eds.): *Microbiology*. 2005,673–704. McGraw Hill.
152. Ruiters J, Weel J, Manusama E, et al. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection* 2009;37:522–527.
153. Sarginson RE, Taylor N, van Saene HKF. Glossary of terms and definitions. *Curr Anaesth Crit Care* 2001;12:2–5.
154. Brook I. Microbiology and management of abdominal infections. *Dig Dis Sci* 2008,53:2585–2591.
155. Brook I, Edith HF. Aerobic and anaerobic microbiology in intraabdominal infections associated with diverticulitis. *J Med Microbiol* 2000;49:827–830.
156. Reno WL, McDaniel DO, Turner WW Jr, Williams MD. Polymerase chain reaction for the detection of bacteremia. *Am Surg* 2001; 67: 508-512.
157. Juck D, Ingram J, Prevost M, et al. Nested PCR protocol for the rapid detection of *Escherichia coli* in potable water. *Can J Microbiol* 1996; 42: 862-866.
158. Emet T, Bilsel Y, Tilki M, ve ark. Mikrobiyal DNA tayini ile kolorektal anastomoz kaçaklarının erken tanısı. *Ulus Travma Derg* 2005;195-200.