

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

İSKEMİK KOLON OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA
AMİFOSTİN VE PENTOKSİFİLİNİN
KOLON ANASTOMOZU ÜZERİNE ETKİSİ

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr.Evrim BEKEN ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yusuf ÇİÇEK

İstanbul-2008

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

İSKEMİK KOLON OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA
AMİFOSTİN VE PENTOKSİFİLİNİN
KOLON ANASTOMOZU ÜZERİNE ETKİSİ

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr.Evrim BEKEN ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yusuf ÇİÇEK

İstanbul 2008

ÖNSÖZ

Kolon anastomozlarında kaçak oluşmasını önlemek amacıyla çok sayıda teknik ve ajan denenmiştir. Bu konuda, çok sayıda çalışma yapılmasının nedeni kolon anastomoz kaçaklarının yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmasıdır. Bu amaçla çalışmamızda, iskemik kolon modelinde amifostinin, neovaskülarizasyon sağlaması ve sitoprotektif olması, pentoksifilinin ise eritrosit hücre deformabilitesini ve kan akımını artırıcı özelliği ile kolon anastomozu üzerine etkilerini ayrı ayrı ve birlikte kullanarak araştırdık.

Cerrahi eğitimimde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Ertuğrul GÖKSOY ve Prof. Dr. Ümit BALCISOY olmak üzere tüm hocalarıma ve tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren Prof. Dr. Yusuf ÇİÇEK 'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Tezimin oluşmasında katkıda bulunan Prof. Dr. Ahmet DİRİCAN, Doç. Dr. Seval AYDIN, Dr. Hilal AKI'ya teşekkür ederim.

Dr. Evrim BEKEN ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

| | SAYFA |
|--|-------|
| I- ÖZ | 1 |
| II-ABSTRACT | 2 |
| III- GİRİŞ | 3 |
| III- GENEL BİLGİLER | 4 |
| A. YARA İYİLEŞMESİ | 4 |
| B.GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ | 9 |
| C.ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER | 11 |
| D.ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ | 17 |
| E.AMİFOSTİN | 18 |
| F.PENTOKSİFİLİN | 19 |
| IV- YÖNTEM VE GEREÇLER | 21 |
| V- BULGULAR | 25 |
| VI- TARTIŞMA | 33 |
| VII-SONUÇ | 37 |
| VIII- ÖZET | 38 |
| IX- KAYNAKLAR | 39 |

ÖZ

İskemik Kolon Oluşturulmuş Sıçanlarda Amifostin Ve Pentoksifilinin Kolon Anastomozu Üzerine Etkisi

Amaç: Kolorektal cerrahide, anastomoz kaçağı genellikle iskemiye bağlı gelişmektedir. Çalışmamızda, amifostin ve pentoksifilinin sıçan modelinde, iskemik kolon anastomozu üzerine etkilerini araştırdık

Gereç ve Yöntem: Bu deneysel çalışma, 40 adet 5 eşit gruba ayrılmış, Wistar albino cinsi sıçan üzerinde yapıldı. Kolonik rezeksiyon ve anastomoz rektosigmoid bölgeye uygulandı. Kontrol grubuna (I) ilave tedavi verilmedi. Grup II, III, IV, V in ise kolon mezenteri bağlanarak iskemik kolon modeli oluşturuldu. Grup III' e amifostin, Grup IV' e pentoksifilin, Grup V'e ise her iki madde birlikte verildi. Anastomoz yapılan segment çıkarılarak, histopatolojik değerlendirme, hidrokspirolin seviyesi ve patlama basıncı ölçümü yapıldı.

Bulgular: Grup II nin hidrokspirolin değerinin, tüm gruplar içinde en düşük ölçüm olduğu görüldü. Ancak istatistiksel olarak grup II ile grup III, IV, V arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), grup I den, grup II istatistiksel olarak düşük bulundu ($p<0,05$) . Patlama basıncı değerleri ise grup II' nin diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arası patlama basınçları karşılaştırıldığında grup III, IV, V arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde ortalama yara iyileşme skoru grup II nin en düşük tespit edildi. Bu değer grup I, IV, V ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), Grup III ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: İskeminin anastomoz iyileşmesini bozduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada; iskemik kolon anastomozunda amifostin ve pentoksifilinin, anastomoz iyileşmesine olumlu etkileri tesbit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anastomoz, iskemik kolon, amifostin, pentoksifilin

ABSTRACT

The effects of amifostine and pentoxifylline on the healing of ischemic colon anastomosis in rats.

Aim: In colorectal surgery, anastomotic failure is usually due to ischemia. In our study, we analyzed the effects of amifostine and pentoxifylline on ischemic colonic anastomoses in the rat model.

Materials and methods: In this research colonic resection and anastomosis in rectosigmoid region were done in 40 Wistar-Albino rats of five groups of equal number. The control group (I) received no further treatment. Colon mesentery was ligated to induce ischemia in group II, III, IV and V. The subjects of group III were treated with amifostine, group IV with pentoxifylline and group V were treated with both. All rats were sacrificed and anastomotic segments were removed on the 4th day. And the healing of anastomosis is measured with bursting pressure, hydroxyproline levels and histopathological examination.

Results: The hydroxyproline assay revealed that rats in group II, ischemic colonic anastomosis have lowest level. Although there were no significant difference when compared group II with III, IV and V ($p > 0,05$). But the difference is statistically meaningful between Group II and group I ($p < 0,05$). Group II rats, have lowest bursting pressure values ($p < 0,05$). No significant difference, were determined between the bursting pressure values of other groups ($p > 0,05$). Anastomotic wound healing scores were lowest in group II, it is statistically significant ($p < 0,05$) compared with other groups, except group III ($p > 0,05$).

Conclusion: Ischemia impairs anastomotic healing but amifostine and pentoxifylline improves anastomotic healing in ischemic conditions.

Key words: anastomosis, ischemic colon, pentoxifylline, amifostine

GİRİŞ

Kolon anastomozlarında en sık görülen komplikasyonlardan biri anastomoz kaçağı olup, genellikle iskemiye bağlı gelişmektedir. Kolorektal cerrahide, anastomoz kaçağı olması mortalite ve morbiditeyi yükseltir (1,2). Gastrointestinal sistem cerrahisinde anastomoz kaçağı oluşmasına en uygun bölüm kolondur (1-3). Gerek arteryel beslenmesinde arterler arasındaki bağlantıların azlığı, gerekse içerdiği zengin bakteri florası yapılan cerrahi müdahaleler sonrasında kaçak oluşmasını kolaylaştırmaktadır (4-6).

Kolon anastomoz iyileşmesinde doku kanlanması ve oksijenasyonun çok önemli olduğu ispatlanmıştır (7). İskemi doku iyileşmesini bozan en önemli nedenlerden biridir. Her yarada merkez bölümü, kenarlar ve çevreye oranla çok düşük oksijen basıncı içermektedir (8). İskemik yaranın zayıf iyileştiği ve kolayca enfekte olduğu bilinmektedir. Bu risk özellikle iskemik kolite bağlı rezeksiyon ve anastomoz yapılmış hastalarda daha yüksektir.

Bu amaçla çalışmamızda bir ksantin derivativesi olan ve eritrosit hücre deformabilitesini artırıp plazma fibrinojen konsantrasyonunu düşürerek kan viskozitesini azaltan, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe ederek kan akışkanlığını arttıran, angiogenezi stimüle eden ve iskemik reperfüzyon hasarından koruyucu etkisi olduğu belirlenen pentoksifilinin ve endotel hücre proliferasyonu ve neovaskülarizasyonu arttıran amifostinin anastomoz iyileşmesi üzerine etkilerini ayrı ayrı ve birlikte kullanarak araştırdık.

GENEL BİLGİLER

A-YARA İYİLEŞMESİ

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise; temel hemostatik süreçlerin yaşandığı yaralanmaya cevaptır.

Yara iyileşmesi, yaralanma anından itibaren başlayan, lokal yara reaksiyonları ile belirlenen, birbirini takip eden ve iç içe geçmiş 4 evrede incelenir (13).

- 1) Hemostaz
- 2) İnflamasyon
- 3) Proliferasyon
- 4) Matürasyon

Hemostaz Fazı

Yaralanma ile doku yıkımı olur ve damar endotel bütünlüğü bozulur. Subendotelyal bağ dokusu elemanları kan ile karışır. Trombositler, glikoprotein Ib (G1b) reseptörüyle von Willebrand Faktörü'ne (vWF) ve bunun aracılığı ile subendotelyal kollajene tutunup trombosit degranülasyonunu sağlarlar. Açığa çıkan Tromboksan A2 (TxA2) güçlü vazokonstrüksiyona ve trombosit agregasyonuna neden olur. Aynı zamanda travma ile aktive olan faktör XII'de (Hageman faktör) sırasıyla pıhtılaşma sistemi, kompleman kaskadı, kinin kaskadı ve plazmin oluşumunu harekete geçirir (9,10).

Stres anında doku imidazol dipeptitlerinden oluşan histaminin ve trombositlerden salınan serotonin etkisi ile oluşan kapiller vazokonstrüksiyon ve trombus, hemostazı sağlar.

Aktive trombositlerden PDGF (Platelet derived growth factor), TGF-B (Transforming growth factor), EGF (epitelyal growth factor) ek olarak salınan kemotaktik faktörler ile bunlara eklenen kompleman aktivasyonu ile lökosit diapedezi başlar (9,10) .

İnflamasyon Fazı

İnflamasyon, lökositlerin yaralanan bölgeye akımı ile karakterizedir. İnflamasyon fazında görülen kemotaksis sürecinde nötrofiller, yaralanma bölgesine ilk gelen hücrelerdir. Nötrofiller ve monositler koagülasyon kaskatı sırasında oluşan kemotaktik faktörlerle yara alanına göç ederler (11). Nötrofiller primer olarak ölü dokunun debridmanında ve lokal bakterilerin kontaminasyon kontrolünde yer alırlar. Bunların yanı sıra immunolojik fonksiyonları da vardır (12). Yara alanında vasküler staz ve lenfatiklerin tıkanmasıyla oluşan asidoz nedeniyle parçalanırlar. Ortaya çıkan proteazlar doku artıklarını sindirirler.

Nötrofiller kan damarlarının bazal membranından geçmeyi kolaylaştıran elastaz ve kollajenazı salgılar (11). Monositler 2–3 gün sonra nötrofilleri takip ederler. Nötrofillerin ardından monositler ve lenfositler ortama gelir. Monosit ve endotel hücrelerinden salınan IL-1 (İnterlökin) ve TNF (Tumor Nekrotizing Factor) endotel hücreleri ile nötrofiller arası yapışmayı uyarır (12). Makrofajlar sistemik dolaşımdaki monositlerden veya mevcut dokudaki makrofajlardan kaynaklanan mononükleer fagositik hücrelerdir. Dolaşan monositler, bakterileri tahrip etmeye ve yarayı debride etmeye devam ettikçe makrofaja dönüşürler. Ortamda ciddi bir bakteri kontaminasyonu yoksa, inflamatuvar fazda makrofajlar yerlerini nötrofillere bırakır. Makrofajların işlevi fagositoz (NO, kollajenaz, elastaz) ile sınırlı değildir. Buna ek olarak 30'dan fazla sitokin ve büyüme faktörü kaynağıdır. Büyüme faktörleri; fibroblast proliferasyonu, endotel hücre proliferasyonu (anjyogenez), hücre dışı matriks yapımını hızlandırır (13).

Aktive olan makrofajlar lenfositleri aktive eder. Lenfositlerden de IFN, TNF α , IL1 gibi sitokinler salgılanır (13). Lenfositler, yara alanına monositlerle birlikte gelirler. Lenfositler antijen ya da infeksiyon söz konusu ise inflamatuvar yanıtın başlatılması, geliştirilmesi ve sonlandırılmasında önemli görevler alırlar. Aktif lenfositler proliferasyon olurlar ve interferon gama (IFN-gama), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 gibi lenfokin adı verilen sitokinleri salgırlar (12). Lenfokinlerin tümü T ve B hücrelerine etki ederek bağışık yanıtı katılırlar. Antijenle uyarılmış lenfositler tarafından salgılanan ve çözünebilir bir polipeptid olan lenfokinlerin fibroblast migrasyonu, replikasyonu, in vitro olarak ta kollajen sentezini uyardığı gösterilmiştir. Lenfokinlerin yara onarımı konusundaki rolleri sitokinlere göre daha azdır.

Yara matriks kompozisyonu inflamatuvar dönem boyunca değişir. Hemostaz sonucu matriks ilk bileşeni fibrindir. Akut inflamasyonun başlangıcı süresince damar geçirgenliği arttıkça plazma bileşenlerinin transüstasyonu olur ve komplemanların, antikorların ve diğer plazma bileşenlerinin yaranın içine girmesiyle bu evre sonuçlanır. Bu transüstasyon boyunca glikozamin ve proteoglikanlar fibrinin yerini alırlar (12).

Proliferasyon

Bu dönemdeki ana hücreler fibroblastlar ve endotel hücreleridir. Fibroblastlar yaranın bölgesine çevre dokulardan gelirler. Endotel hücreler ise yara kenarındaki sağlam venüllerden ve anjiyogenez sonucu oluşan yeni kapillerlerden ortaya çıkar. Fibroblast ve endotel hücrelerin proliferasyonundan, trombosit ve aktive makrofajlardan sitokinler ve büyüme faktörü sorumludur (14). Doku bütünlüğünün bozulmasını takiben o bölgede fibroblastlar, epitelyal ve endotel hücreler çoğalır (15). Yaralanmadan birkaç gün sonra yara kenarındaki veya sağlam bölgedeki epitelyum, yara içine doğru proliferasyon olur (14,16). Fibroblastlar, cerrahiden sonraki ilk 24 saat içinde anastomoz kenarlarında

görülürler ve 3.- 5. günlerde en yüksek düzeye ulaşırlar (12). PDGF ve EGF fibroblastların proliferasyonundan başlıca sorumlu büyüme faktörleridir. Fibroblastlar bağ dokusunun ana maddeleri olan kollajen, proteoglikan ve elastini üretirler (17,18). Kollajen vücuttaki tüm dokularda güç ve bütünlüğü sağlayan ve vücutta en fazla bulunan proteindir (19). Total vücut proteinin %30'unu oluşturur. Temel olarak 3 aminoasitten - glisin, prolin, lizin - oluşur (12). Kollajen molekülü hidrokisprolin ve hidrokisilizin hidrokisilasyonundan meydana gelir (17). Bu olayda moleküller oksijen demir (Fe^{++}), alfa ketoglutarat ve C vitamini kofaktör olarak rol oynar (17). C vitamini ayrıca kollajen arasındaki bağların sağlamlaşmasını kolaylaştırır. Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlığına etki eder (14). Kollajen, yaranın sağlamlığını sağlayan ana maddedir (9).Yıkımı kollajenaz enzimi ile olur (20,21). Tip III kollajen iyileşen yaralarda sentezlenir ve kollajenin başlangıç formu olarak depolanır. Fakat derinin çoğunluğunda bulunan Tip I kollajen hızla Tip III kollajenin yerini alır (9,22).

Kollajeni oluşturan polipeptit zincirleri, Glisin X-Y şeklinde tekrarlayan üçlü amino asit gruplarının birbirine eklenmesi ile oluşur. X ve Y pozisyonlarına herhangi bir aminoasit gelmekle birlikte, prolin ve lizin daha sık gelir (12,23). Bu üç aminoasit önce polipeptit zincirlerini oluştururlar. Polipeptit zincirleri sarmal bir şekil alarak alfa zincirleri yaparlar. Üç alfa zinciri birbiriyle sarmal oluşturarak prokollajeni oluşturur. Prokollajenler hücre dışında özel biçimde bir araya gelerek kollajen fibrinlerini meydana getirirler. Kollajenin aldehit grupları arasında lizil oksilaz enzimi ile sağlanan bağlantıların da eklenmesiyle sağlam kollajen fibrinleri oluşur.

Monosit-makrofaj kaynaklı olan IL-1 ve TNF- α neovaskülarizasyon ve doku onarımında; PDGF ve TGF- β ise granülasyon dokusunun gelişiminde, fibroblast proliferasyonunda rol alırlar ve matriks sentezi için gerekli olan angiogenik aktiviteyi

uyarırlar. TGF- β ve birçok büyüme faktörü fibroblastlar tarafından oluşturulan kollajen, fibronektin ve diğer matriks yapılarının düzenlenmesini sağlar (12).

Matürasyon fazı

İyileşmenin sonuncu ve en uzun fazıdır. Proliferatif fazdan matürasyon fazına geçiş, kollajenin dengeye ulaştığı süreç olarak tanımlanır. Kollajen birikimi yaralanmadan 2-3 hafta sonra en yüksek değere ulaşır. Matürasyon fazında kollajen sentezi hızında artma ve azalma devam etmesine karşın toplam kollajen miktarı değişmez. Gerilme kuvveti; kollajen fibrillerinin yerini daha fazla moleküller arası bantlar içeren organize fibrillerin alması ile yavaş yavaş artar (13). Onarım dokusundaki kuvvet artışının nedeni devam eden kollajen depolanmasından daha çok kollajenin yapısal modifikasyonunun bir sonucudur. Kollajen fibrillerinin çapraz bağlanması, bundan büyük oranda sorumludur (22,24,25). Gerilme kuvveti ve ayrılma direncinin artmasında en önemli faktör, kollajenin intramoleküler ve intermoleküler kovalen bağlarının artmasıdır (14).

Skar dokusu gerilme kuvveti yaralanmadan 1 hafta sonra yaralanmamış cildin %3'üne, 3 hafta sonra %20'sine, 3 ay sonra ise %80'ine ulaşır ve daha fazla artmaz (13). İyileşme olayı esnasında meydana gelen kollajen, yara dokusunu çevreleyen erişkin kollajene daha sonra bağlanır. Nitekim, intestinal anastomozlarda beşinci günde yaranın ayrılma direncini aşan bir kuvvet uygulandığında, açılma insizyon yerinde, buna karşılık 14-21. günlerde ise insizyonun lateralinde olur (14).

Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Lokal Faktörler

Ateroskleroza sekonder periferik arterlerde tıkaçıcı hastalık, vaskülit, uzun süreli basınç, venöz yetmezlik, doku fibrozisi, yabancı cisim, infeksiyon lokal faktörler olarak sayılabilir.

Sistemik Faktörler

Beslenme, yaş, ilaçlar (kemoterapötikler, glukokortikoidler), iskemi, sigara, radyasyon, ödem, diyabet, immün yetmezlik, çoklu travma, şok, sepsis, asidoz, renal yetmezlik, üremi, karaciğer yetmezliği yara iyileşmesinde etkili sistemik faktörlerdir.

B-GASTROİNTESTİAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ VE KOLON ANASTOMOZU

Gastrointestinal anastomoz iyileşmesine etki eden lokal ve sistemik faktörler hakkında bilimiz artsa da anastomotik kaçak ve ayrılma yüksek mortalitesi olan sık ve ciddi problemlerdendir (26).

Kolon anastomozundaki iyileşme dönemleri de vücudun diğer bölgelerindeki yara iyileşmesine benzer. Hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon dönemlerini içerir (27,28).

Başlangıçta hematoma ve vazokonstriksiyonu takiben sekonder vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı görülür (26,29,30). İlk 4 günde inflamasyon ve ödem mevcuttur. 24-48 saat içinde invajine olan mukoza ve submukozada yaygın inflamatuvar yanıt gelişir ve bu kısım nekroze olarak lümeneye düşer. İnvajine edilen kısım küçük ise

primer iyileşme görülür. Bu bulgular anastomozu aşırı inverte etmekten kaçınmak gerektiğini gösterir (29,31). 4. güne doğru intestinal anastomoz bölgesinde granülasyon dokusu oldukça yoğundur. Postoperatif 3-5. günlerde anastomoz hattında daha fazla olmak üzere tüm kolonda kollajenolitik aktivitede artma olur (2,20,27,30-32). Anastomoz kaçağı açısından en riskli dönem olarak kabul edilen bu dönemde anastomoz dayanıklılığı konulan dikişler ve anastomoz çevresindeki submukozanın bu dikişlerin gerilimini karşılayabilmesine bağlıdır (20,32).

Sağlam gastrointestinal sistemde gerilim gücünün çoğunu submukoza sağlar ve anastomoz yapılmış barsak uçlarını bir araya getiren sütürleri tutabilecek güce sahip tek tabaka submukozadır (26,29,31).

Irvin ve Hunt (32), anastomoz bölgesinde postoperatif 3. günde kollajen içeriğinde %25 azalma saptamışlardır. Fakat Jönsson ve ark (28), daha güncel çalışmalarında erken postoperatif günlerde, ne kollajen içeriğinde net bir azalma, ne de kollajen eriyebilirliğinde bir değişim görmemişlerdir .

İkinci evrede fibroblast aktivitesi belirgindir. Postoperatif 4. günden başlayarak anastomozda güçlü kollajen uyarımı başlamıştır ve izleyen her gün yara kuvveti artar. Kollajen lifleri submukoza ve subserozada belirmeye başlar .

Remodeling döneminde de granülasyon dokusu azalarak yerini düzenli hücre sıralarına, düz kas hücrelerine ve normal dokuya bırakır. Bu evre 10-180 gün arası bir süreyi kapsayabilir (29).

C-ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Anastomoz iyileşmesini olumlu yada olumsuz yönde etkileyen pek çok faktör vardır (18,33). Bunlar lokal ve sistemik faktörler olmak üzere iki gruba ayrılır(15,26,29-31) (Tablo1).

Tablo 1.Lokal ve sistemik faktörler

| Lokal Faktörler | Sistemik Faktörler |
|---|------------------------------|
| Kan akımı | Yaş |
| Bakteryel kontaminasyon | Anemi |
| Anastomozda gerginlik olması | Malnütrisyon |
| Radyasyon | Hipovolemi |
| Hematom | Şok, sepsis, asidoz |
| Distal obstrüksiyon | Glükokortikoid steroidler |
| Mekanik travma | Antiinflamatuvar ilaçlar |
| Cerrahi teknik ve dikiş materyali | Sarılık |
| Doku tipi | Şişmanlık |
| Yabancı cisim | İmmün yetmezlik |
| Hipertermi | Üremi |
| Drenler | Vitamin ve mineral eksikliği |
| Sağlıklı doku uçları | Hipoksi |
| Barsak hazırlığı ve antibiyotik kullanımı | Malign hastalıklar |
| Aşırı mobilizasyon | Diabet |

LOKAL FAKTÖRLER

Lokal kan akımı ve doku oksijenasyonu, iyi bir anastomoz iyileşmesi için gereklidir. Yeterli oksijen dağılımı kollajen sentezi sırasında lizin ve prolin hidroksilasyonu için gereklidir (19,34,35). Lokal kan akımındaki bozulma inflamasyonu olumsuz etkileyerek anastomozu riskli kılmaktadır. İskemik dokular zayıf iyileşir ve kolaylıkla infekte olur (7). Oksijen basıncı 55 mmHg altındaki dokularda kaçak oranı %10 dur. 25 mmHg ve altındaki değerlerde ise iyileşme mümkün değildir (36,37). Ayrıca anastomoz uçların hazırlanması sırasında aşırı devaskülarizasyon, yetersiz mobilizasyon sonucunda yapılan gergin anastomoz veya hemostaz için aşırı koter kullanılması anastomoz bölgesinde iskemi oluşumuna yol açmaktadır. İskemi sonucunda oluşan nekrozun derecesine göre anastomoz ayrılması veya kaçak oluşmaktadır (38). Ancak bunlar cerrahi dikkat ve beceri ile önlenilecek durumlardır (39).

Anastomoz kaçaklarını en aza indirmek için bugüne kadar anastomoz tekniğinde çok sayıda modifikasyon geliştirilmiştir ve klinik olarak denenmiştir. Cerrahi teknik gastrointestinal iyileşmeyi belirgin olarak etkilemektedir (20,40). Yapılan çalışmalarda inversiyon yapıcı sütürlerde yapılan anastomozlarda kaçak oranının daha düşük olduğu görülmüştür (41). Everting anastomozlarda kaçak riski yüksektir ve daha çok adezyon oluşumuna sebep olurlar, fakat stenoz insidansı daha azdır (26,42). Sütürler kenardan uygun mesafede konmalı ve düğümler dokuyu strangüle etmeden güvenli bir şekilde bağlanmalıdır (43,44). Anastomoz tamamlandıktan sonra lümen açıklığı, doku kenarlarının canlılığı kontrol edilmeli, gerilim, torsiyon ve distal obstrüksiyon olmadığından emin olunmalıdır (26).

Çift kat dikiş, iyileşmenin erken döneminde ekstra dikiş materyali ve invert dokuda iskemi nedeni ile inflamatuvar cevabı arttırmırlar. İnflamatuvar fazda daha fazla

kollajen yıkıldığı için anastomoz daha zayıf olur. Tek kat sütürü savunanlar bu yöntemde doku kenarlarına daha az zarar verildiğini ve daha geniş lümen kaldığını savunurlar (26).

Jiborn ve ark. (20), sıçanlarda yaptığı deneysel çalışmada, kolon anastomozlarında devamlı dikiş tekniği kullanılmasının, tek tek dikiş tekniği kullanılmasına göre daha yüksek oranda anastomoz komplikasyonuna yol açtığı ve kollajen yıkımını arttırdığını bildirmiştir.

Sonuç olarak, kolonda, seroza, müsküler, ve submukoza tabakalarını içeren, mukozayı lümene gömecek tarzda, ayrı ayrı dikişlerle, tek kat uygulanan anastomoz tekniğinin en güvenilir yöntem olduğu görülmektedir (29).

Staplerler daha geniş stoma oluşturur, daha az travma, adezyon ve inflamatuvar cevap meydana getirir. Stapler kullanılarak yapılan anastomozların anastomoz kaçağını önlemede etkin bir yöntem olduğu belirtilmektedir (45). Ancak staplerlerin doku uçlarını çekerek gerilim yaratma ve doku kenarlarına kan akışına izin vererek, anastomoz hattında kanama oluşturma riski vardır (26). Staplerlerin mevcut gerilim altında doku uçlarını bırakma riski, sütürlere nazaran daha fazladır. Akılda tutulması gereken önemli bir nokta sepsis veya iskemi gibi anastomoz bütünlüğünü tehlikeye sokan durumlarda, stapler tekniği daha iyi anastomoz iyileşmesi sağlamaz (46-49).

Lokal infeksiyon oluşması, anastomoz kaçaklarının en önemli nedenlerinden biridir (27). Kolon florasının zengin oluşu ve operasyon sırasında çevresel bulaşmalar olması lokal infeksiyonun nedeni olarak gösterilmektedir (50). İnfeksiyon yara dokusunda kollajenaz aktivitesini arttırarak kollajen miktarında azalmaya neden olur (27,51). İnfekte alanda mikroorganizmalar doku hipoksisine yol açarak fibroblast fonksiyonuna etki ederler ve yeni kollajen sentezinin de azalmasına neden olurlar (51-53). Hematom ve yabancı cisimler özellikle ekstra peritoneal anastomozlarda infeksiyon riskini arttırarak iyileşmeyi olumsuz etkiler (27,54,55). Karın travması ve geniş doku diseksiyonu ile yapılan

anastomozlarda peritonun bakteriyel kirlenmeye karşı koruyucu özelliği bozulduğundan, infeksiyon ve kaçak oranı artmaktadır (52). Irvin ve Hunt (52,53), yaptıkları deneysel çalışmalarda karın içi travmanın anastomoz kaçağı oranını arttırdığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda anastomoz bölgesinde belirgin infeksiyonla birlikte düşük kollajen seviyeleri tespit edilmiştir.

Drenler infeksiyona sebep olabilecek koleksiyonları boşaltırlar. Ayrıca anastomoz kaçağından ve kanamadan haberdar ederler. Ancak organizmalar için peritoneal kavite dışarıdan retrograd bir yol oluşturdukları için anastomozu erode edebilir, adezyon oluşumunu uyarabilirler (26).

Emilebilir ve emilemeyen suture materyalleri, gastrointestinal cerrahide değişik başarı oranlarıyla kullanılmaktadırlar. Suture materyali ameliyat edilecek gastrointestinal bölümüne göre seçilmelidir. Suture, anastomozu yeterli mekanik destek sağlayacak kadar güçlü, fakat dokudan geçerken travmayı azaltmak için ince olmalıdır. Emilebilir sutureler arasında yer alan katgut, kuvvetinin %90' ını 5-7 gün içerisinde kaybettiğinden dolayı kolon anastomozuna yeterli mekanik desteği sağlayamamakta, ayrıca enzimatik yolla emildiğinden daha çok doku reaksiyonuna neden olmaktadır (56).

Ameliyat öncesi barsak hazırlığında amaç, kolonun dışkı yükünü tamamen ortadan kaldırarak antibiyotiklerin etkinliğini arttırmak ve teknik açıdan ameliyatı kolaylaştırmaktır. Antibiyotik profilaksisi, mekanik barsak temizliğine eklenirse infeksiyöz komplikasyonların sıklığında dikkate değer bir azalma görülür (57). Kolonun dışkı yükü azalmaksızın yapılan kolorektal ameliyatlardan hemen sonra oluşacak distansiyon, anastomoz uçlarında iskemiye yol açarak, anastomoz kaçaklarının oluşmasını kolaylaştırır (38). Ancak son yıllarda farklı görüşler ileri sürülmüştür. Barbul ve ark. (26), kolorektal cerrahi öncesi barsak hazırlığı yapılan ve yapılmayan hastalar arasında önemli farklar görülmediğini ifade etmiştir.

SİSTEMİK FAKTÖRLER

İleri yaş, habaset veya kronik hastalıklarda görülen beslenme bozukluğu, elektrolit dengesizliği, hipoproteinemi, hipovolemi ve anemi gibi durumlar anastomoz iyileşmesine olumsuz etki etmektedir. Kolon cerrahisi genellikle ileri yaş hastalarda yapılmakta ve bu da anastomoz kaçağı riskini arttırmaktadır (8,18,58). Anastomoz komplikasyonları yaşla artış gösterir (26). İleri yaş grubundaki hastalarda yandaş hastalıklar (kardiak, respiratuar, malnütrisyon) ve ilaç kullanımıyla sık karşılaşılmaması, bu olumsuz durumun sayılan faktörlere sekonder geliştiğini akla getirmektedir. Deneysel çalışmalarda yaş faktörünün anastomoz iyileşmesini etkilediği gösterilememiştir(8).

Hipovolemi doku perfüzyonunu azaltarak iyileşmeyi olumsuz etkiler (41,58). Yara iyileşmesi için yeterli doku perfüzyonu sağlanması ve kan kaybının hızla yerine konması gerekir.

Malnütrisyonlu hastalarda hipoproteinemiyle birlikte kollajen yapımı bozulur ve anastomoz iyileşmesinde belirgin gecikme meydana gelir (18,59-63). Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) diyetinde yer alan lifli gıdaların fermantasyonu sonucu oluşur ve epitelyal hücrelerin proliferasyonunu uyarmaktadır, KZYA'nin direkt intraluminal infüzyonu kolon anastomoz iyileşmesini hızlandırır (26).

Kollajen sentezi ve yara iyileşmesi için gerekli olan C ve E vitaminleri, demir (Fe²⁺) ve çinko (Zn) eksikliklerinde de iyileşme bozulur (30).

İmmün sistem baskılanmış kişilerde inflamatuvar fazda polimorf nüveli lökositlerin yokluğu, yara infeksiyonuna neden olabilir. Böylece inflamatuvar faz uzar ve yara iyileşmesi gecikir (19).

Lokal infeksiyon anastomoz kaçaklarının en önemli nedenlerinden biridir (64). İnfekte bölgedeki artan kollojenaz enzim aktivitesi kollajen yıkımını artırır. Ayrıca bölgede artan mikroorganizmalar doku hipoksisine yol açarak fibroblast fonksiyonlarını bozar ve

kollajen yapımını azaltır. Sonuçta anastomoz iyileşmesi sırasında kollajen üretimi ve yıkımı arasındaki denge gerek dikiş hattındaki infeksiyon, gerekse de abdominal sepsis varlığında yıkım lehine bozulmaktadır (26,2).

Diyabet, inflamasyonda rol oynayan nötrofil, makrofaj ve lenfosit fonksiyonlarının bozulmasına, fibroblast proliferasyonunu bozarak kollajen depolanmasının azalmasına yol açmakta ve yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (12,65). Diyabetik sıçanlardaki çalışmalarda, bağ dokusu yapımındaki eksikliğe paralel olarak yara gücünün azaldığı gösterilmiştir (65,67). Verhofstad ve ark (66), deneysel çalışmalarda diyabetik sıçanlarda post operatif 3. günde anastomoz iyileşmesinin olumsuz etkilendiğini ancak hidrokspirolin konsantrasyon ve içeriğinin değişmediğini gözlemlemişlerdir.

Malign hastalıklar, katabolik etkileri nedeniyle iyileşmeyi geciktirirler (30). Üremi, sarılık gibi hastalıklar ve protein sentezinin bozulduğu karaciğer yetmezliği de anastomoz iyileşmesini bozmaktadır (30).

Kemoterapötikler fibroblast proliferasyon inhibasyonu ile veya doğrudan kollajen sentezini azaltarak anastomoz üzerine olumsuz etki gösterirler.

Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) barsak iyileşmesinin ilk üç gününde kollajenolizi azaltırlar, yine NSAID ların kollajen üretimini arttırarak anastomoz iyileşmesini kolaylaştırdıkları ifade edilmektedir (26).

Kortikosteroidlerin, yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri iyi bilinsede kolon anastomozuna etkileri hala netlik kazanmamıştır.

Elektif koşullar altında, her iki segmenti de iyi hazırlanmış, sağlıklı kolon usulüne uygun anastomoz edildiğinde, infeksiyon ve diğer olumsuz etkileyici faktörler de bulunmuyorsa tüm vakaların %98'inin klinik olarak saptanabilen kaçak olmaksızın iyileşeceği beklenir (68) .

D-ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Anastomoz iyileşmesinin değerlendirilmesinde özellikle mekanik, biyokimyasal ve histolojik yöntemler kullanılır.

1)Mekanik Değerlendirme Yöntemleri

Mekanik değerlendirme patlama basıncı ve kopma direnci ölçümü ile yapılır.

A) Patlama Basıncı

İlgili barsak segmentinin, artan intraluminal basınca karşı duvar direncini gösteren bir parametredir (29-31). Anastomoz sonrası 2-3. günlerde en düşük değerde iken hızla artarak 7. günde opere edilmemiş düzeye çıkar ve patlama bu andan itibaren anastomoz hattı dışında bir barsak ansından olur. Bu nedenle iyileşmenin erken döneminin değerlendirilmesi için uygundur (20,30,69,70).

b)Kopma Direnci

Barsak segmentinin uzun eksenine paralel olarak kesilip çıkarılan bir şeridin iki ucuna zıt yönde uygulanan ve kopmaya yol açan kuvvettir (28,69-71). Kopma gücü, patlama gücünden daha yavaş olarak yeniden kazanıldığı için yara iyileşmesinin geç dönem belirtecidir (69,70).

2)Biyokimyasal Yöntemler

Anastomoz iyileşmesinin biyokimyasal parametresi kollajen miktarı tayinidir ve doku kollajen miktarı bir amino asit olan hidroksiprolin düzeyinin ölçümü ile saptanır (31).

3)Histolojik Değerlendirme Yöntemleri

Işık mikroskobu ile anastomoz hattının hücrel infiltrasyonu ve fibroblastik aktivitesi incelenebilir. Daha gelişmiş olarak elektron mikroskobu kullanılarak kollajen lifleri detaylı olarak değerlendirilebilmektedir (30).

4)Diğer Yöntemler

Sintigrafik olarak fibroblast aktivitesinin incelenmesi, Doppler USG, mikroanjiyografi, lokal ısı ölçümleri kullanılan yöntemler arasındadır (30).

E-AMİFOSTİN

Amifostin (Ethyol; MedImmune Oncology, Inc, West Conchohocken, PA), fosforile olmuş bir sisteamin derivesidir. Amerikan ordusunda askeri personeli radyasyon maruziyetinden korumak için geliştirilmiştir (72,73). Amifostin ön ilaç olan bir organik tiyofosfattır. Dokularda alkalen fosfataz ile defosforile olarak aktif metaboliti olan serbest tiyole dönüşür. Serbest tiyol normal dokular tarafından hızla alınarak radyasyonun ve sitotoksik ajanların reaktif metabolitlerini bağlayarak detoksifiye eder. Aynı zamanda serbest oksijen radikallerini de ortadan kaldırır. Bir çok çalışma, amifostinin çeşitli hücre tiplerini, serbest oksijen radikallerini bağlayarak toksik hasardan koruduğunu ve ayrıca endotel hücre proliferasyonunu ve neovaskülarizasyonda indüklediğini göstermiştir (74,75).

Amifostin, dokulardan hızla absorbe olur ve hızla plazmadan elimine olur. Dağılım yarı ömrü 1 dakikadan az, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 8 dakikadır. Metabolitleri idrar yolu ile atılır. İntravenöz (IV) yolla tatbik edilir. Hayvan deneylerinde IV veya SC (subkutan) uygulamanın normal dokular üzerine koruyucu etkisi açısından bir farkı bulunamamıştır (76).

Hipotansiyon, bulantı, kusma, yüzde kızarma, sıcaklık hissi, üşüme titreme, baş dönmesi, hipoksi, ve hipokalsemi gibi yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir (73,77).

Amifostin, steril liyofilize bir tozudur ve oda sıcaklığında (20°-25°C) saklanır. %0,9 NaCl solüsyonu ile sulandırılarak solüsyon halinde kullanılır ve oluşmuş solüsyon oda sıcaklığında (20°-25°C) 5 saat, buzdolabında (2°-8 °C) 24 saat saklanabilir.

Amifostin, endotel hücre proliferasyonunu ve takiben neovaskülarizasyonu indükler (75,78). Bu sayede yara iyileşmesini hızlandırır.

Amifostinin bir çok çalışmada kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir (79).

F-PENTOKSİFİLİN

Pentoksifilin (Trental); 1-(5-oxyohehyl)-3,7 dimethylxantin,1- (5-oxyohehyl) teobromin ve oxypentifilin olarak ta bilinen, teobromin, kafein ve teofiline benzer özellikleri olan güçlü hemoreolojik özellikte bir metilksantin türevidir (80). Pentoksifilin fosfodiesteraz inhibasyonu yapan, kimyasal olarak üç elemanı değiştirilerek oluşturulan bir ksantin derivativesidir. Kan viskositesine etki eder. Mide ve barsak kanalından emilir ve karaciğerde yıkılır. Yıkılma yarı ömrü yaklaşık 2 saat kadardır. Pentoksifilin-Trental, diğer metilksantinlere göre kardiyak yan etkileri çok azdır (29).

Pentoksifilin (PTX) ve metabolitleri, kan viskositesini azaltarak kanın akışkanlığını arttırmırlar. Mikrosirkülasyondaki kan akımını artırarak dokunun oksijen alma oranına olumlu etki ederler ve bu nedenle kronik periferik arter hastalığı bulunan hastalarda kullanılırlar. Pentoksifilin tedavisinin doza bağımlı hemoreolojik etkisini, kan viskozitesinin azalmasının yanında eritrosit esnekliğini arttırarak sağladığı gösterilmiştir.

Eritrositlerdeki ATP düzeyinin azalması ve intrasellüler Ca² konsantrasyonunun artması hipoksi, asidoz, hiperosmolarite ve üremi vb. sebeplerle olur ve bu durum eritrosit hücre membranının sertleşmesi ve deformabilitesinin azalmasıyla sonuçlanır. PTX, fosfodiesteraz inhibasyonu ile eritrosit membranındaki ATP düzeyini yükselterek

membran deformabilitesini arttırır (29). Membran deformabilitesindeki artış, eritrosit fleksibilitesindeki artışa, bu da kan viskozitesinin azalmasına ve kan akışkanlığında artışa neden olur (31).

PTX mikrovasküler konstrüksiyonu inhibe eder, eritrosit ve platelet agregasyonunu bloke eder, fibrinolizizi arttırır, plazma fibrinojen seviyelerini azaltır ve lökosit deformabilitesini arttırır, adezyonu azaltır, süperoksit salınımını ve nötrofil adezyonunu azaltarak, lökosit hiperaktivitesini baskılar (80).

PTX'nin çok sayıda saptanmış ve potansiyel klinik kullanım alanı mevcuttur. Bunlar vazooklüzif hastalıklar, infeksiyöz hastalıklar, immune yetmezlikler, hiperkoagulatif tablolardır (31).

İntestinal mukoza iskemi-reperfüzyon (IR) hasarına karşı hipersensitiftir. PTX tedavisi barsakta IR hasarının histolojik kanıtlarını ve lipid peroksidasyonu hasarının biyokimyasal işaretlerini düzeltir (80). PTX'nin barsağı IR hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği ve bunu iskemik faz sırasında ksantin oksidaz inhibasyonu ile sağladığı gösterilmiştir(80).

Karaciğerde PTX iskemi sonrası hepatik yüzey oksijenasyonunu arttırır ve hepatosellüler fonksiyonu yeniden düzenler. Bu etkiyi vazodilatasyon, nötrofil ve kuppfer hücrelerinden sitokinlerin salınımının inhibasyonu ve lökositler, eritrositler ve plateletlere hemoreolojik etkileri ile sağlar (81).

Pentoksifilinin dispepsi, bulantı, kusma, şişkinlik, baş dönmesi, baş ağrısı, angina, hafif hipotansiyon, kardiak aritmi, hipokalsemi, hipermagnezemi, lökopeni, pansitopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, sarılık, konjoktivit, grip benzeri semptomlar, ürtiker, epistaksis, parestezi gibi yan etkileri mevcuttur (80).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu deneysel çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Uygulama Ve Araştırma Merkezinde, etik kurul onayı alınarak, ağırlıkları 180 - 220 g arasında değişen, su ve standart sıçan yemi ile beslenen 40 adet Wistar albino cinsi dişi sıçanlar ile gerçekleştirildi. Sıçanlar her birinde eşit sayıda sıçan bulunan (n=8) beş gruba randomize olarak ayrıldı.

Grup 1:Kontrol grubu (Kolon anastomozu)

Grup 2:İskemik kolon anastomozu (İKA)

Grup 3:İskemik kolon anastomozu +amifostin

Grup 4:İskemik kolon anastomozu+pentoksifilin

Grup 5:İskemik kolon anastomozu+amifostin+pentoksifilin

Deneklere herhangi bir kolon temizliği yapılmaksızın intraperitoneal Ketamin hidroklorid (50ml/kg) enjeksiyonu ile anestezi uygulandı. Ameliyat steril olmayan temiz koşullarda gerçekleştirildi. El becerisinin sonuçları etkilememesi için, her gruptan sıçanlar karışık olarak ameliyat edildi. Sırt üstü yatar pozisyonda ameliyat masasına tespit edilen sıçanların karın tüyleri temizlendikten sonra Povidon İyot solüsyonu ile cilt temizliği yapıldı. Median laparotomi yapılarak karına girildi.

Anastomoz hattının 2 cm distali ve 2 cm proksimalini içine alacak şekilde iskemik kolon modeli uygulandı. İskemi uygulanan segmentin ortasına gelecek şekilde kolon segmenti tam kat kesilip, 6/0 polipropilen ile uç-uca separe inverting dikişlerle tek kat anastomoz işlemi uygulandı. Karın 3/0 ipek ile tam kat kapatıldı. Operasyondan 1 gün sonra deneklerin normal yem ve su ile beslenmesine izin verildi. Postoperatif 4. günde, tüm sıçanlar eter anestezisi altında servikal dislokasyon ile kurban edildi. 3., 4., 5.

gruplara intraperitoneal yoldan ilaç uygulandı. Amifostin 200ml/kg olarak tek doz operasyondan 30 dk önce, pentoksifilin ise operasyon gününden başlanarak 12 saat ara ile 4 gün süresince 20 mg/kg uygulandı. Relaparotomi yapılarak anastomoz hattı 2 cm proksimal ve distalinden rezeke edildi. Anastomoz iyileşmesinin değerlendirilmesi için mekanik, biyokimyasal ve histopatolojik parametreler kullanıldı. Rezeke edilen kolon segmentinde patlama basıncı ölçüldükten sonra, barsak uzun eksenine boyunca açıldı. Anastomozun 0.5 cm proksimal ve distalini içine alacak şekilde parça küçültüldükten sonra ikiye ayrıldı. Parçanın yarısı %10' luk formaldehit içine konularak histopatolojik tetkik için korundu. Kalan kısmı hidroksprolin düzeyini belirlemek amacıyla alüminyum folyoya sarılarak -40 °C derin dondurucuda saklandı.

Patlama Basıncı Ölçümü

Patlama basıncı sıçanlarda in situ olarak anastomoz yerinde bırakılarak ölçüldü. Ölçümler esnasında sabit ölçüm pompası ve manometre kullanıldı. Anastomozun 2 cm distalinden kolon 3/0 ipek ile bağlandı ve 2 cm proksimalinden kesildi. Mevcut fekal içerik serum fizyolojik ile yıkanarak uzaklaştırıldıktan sonra infüzyon pompası proksimaldeki açık uca hava kaçırmayacak şekilde tespit edildi. Piyes su altına konulduktan sonra sabit ölçüm pompasıyla 2 ml/dk hava verilerek kolon segmenti şişirildi. Hava insüflasyonu sırasında anastomoz bölgesi gözlendi ve hava basınçları görülen noktadaki basınç, patlama basıncı olarak kaydedildi.

Hidroksiprolin Ölçümü

Patlama basıncı ölçümünden sonra anastomozun 0.5 cm distal ve proksimalini içine alacak şekilde rezeke edildi ve tetkik gününe kadar -40 derecede dondurularak saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında çözülen doku örnekleri üzerindeki nem kurutma

kağıdı ile alındı. Doku örnekleri hassas terazi ile tartıldıktan sonra serum fizyolojik içinde, Potter tipi cam homojenizatör (Heidolph-RZR 2021, Germany) yardımıyla homojenize edildi ve %20'lik (20g/ml) homojenatlar hazırlandı. Homojenatlar daha sonra 1500 rpm'de 15 dk santrifüje edildi. Elde edilen supernatantlara eşit miktarda HCl katılarak 16-18 saat hidrolize edildi (82). Çalışma Stegemann ve Stadler'in tanımladığı prensibe dayanan hidroksiprolin kiti (Hypronisticon, Organon, Holland) ile sürdürülmüştür (83). Oluşan renkli bileşiğin absorbansı 560 nm' de spektrofotometrik olarak değerlendirilerek doku hidroksiprolin düzeyi mikrogram/mg yaş doku olarak hesaplandı.

Histopatolojik Değerlendirme

Sıçanlar sakrifiye edilerek anastomoz bölgesini içeren kalın barsak parçaları, %10 formaldehit solüsyonunda fikse edildi. Doku örnekleri rutin takip işlemleri uygulandıktan sonra, kesitler barsağın tüm katları görülecek şekilde parafine gömüldü. Hazırlanan preparatlar histopatolojik inceleme için Hematoksilin+Eosin(HE) boyası ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi. Mikroskopik bulgular modifiye bir skorumlama sistemi ile 1'den 5'e kadar değerlendirildi. Skorumlama inflamatuvar hücreler, nötrofiller, neovaskularizasyon, fibroblastlar ve kollajen bağlara göre yapıldı.

Tablo 2. Anastomoz bölgesinde modifiye yara iyileşme skor sistemi.

| Skor (S) | | İnflamatuvar hücre yoğunluğu | PMNL İnfiltrasyonu | Neovaskülarizasyon | Fibroblastik Aktivite | Kollajen demetleri |
|----------|------|------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| 1 | | +++ | +++ | -/+ | - | - |
| 2 | Kötü | +++ | +++ | + /+++ | + /+++ | - |
| 3 | | ++ | + /+++ | +++ | +++ | + |
| 4 | İyi | + /+++ | - /+ | + /+++ | + /+++ | ++ |
| 5 | | - /+ | - /+ | + | + /+++ | +++ |

İstatistiksel İnceleme

Grupların patlama basıncı, hidrokspirolin, ve histopatolojik değerleri ortalama ve standart sapmalar ile ifade edildi. Gruplar arası patlama basıncı ve hidrokspirolin değerleri One-way ANOVA ile karşılaştırıldı. Fark bulunanlarda Post-Hoc ikili kıyaslamalar, Bonferron testi ve Dunnet- t testi ile test edildi. Patolojik skora Non-Parametrik Kruskal-Wallis tek yönlü ANOVA testi ile birlikte “Dunn’s Multipl Comparisons” testi kullanıldı. Gruplar arası varyant analizi tek yönlü varyant analizi ANOVA ile yapıldı.



Şekil 1. Anastomoz yapılmış kolon segmenti.

BULGULAR

Anestezi bütün denekler tarafından iyi tolere edildi ve anesteziye bağılı ölüm olmadı. İnsizyonlarda pürülan yara infeksiyonu görülmedi. Ameliyat sonrası dönemde grup II' den iki, grup III 'den bir, grup V 'den bir sıçan olmak üzere toplan dört sıçan öldü. Ölümlemler Grup II 'de 2. ve 4. günde, grup III ' de 2. günde, Grup V' de 3. günde oldu. Yapılan nekropsilerinde grup II deki bir sıçan hariç diğlerlerinde anastomozların sağlam olduğu görüldü. Grup II 'de ikinci günde ölen sıçanda yaygın peritonite yol açan makroskopik anastomoz kaçağı tespit edildi. Grup II 'de 4. gün ölen sıçanda ileus tespit edildi. Grup III ve V 'de ölen sıçanlarda herhangi bir patoloji tesbit edilmedi. Kaybedilen sıçanlar çalışmadan çıkarıldı, yerine aynı sayıda sıçan ilave edilerek grup sayıları tamamlandı. Tüm sıçanlarda anastomoz hattının etrafına omentum yapıştığı ve çevre dokuların bu bölgeyi çevrelediği tespit edildi. Bütün bu yapışıklıklar künt diseksiyonla kolay ayrılabilir nitelikteydi. Patlama basıncı ölçülürken, patlamaların hepsi anastomoz hattında meydana geldi.

Grupların ortalama patlama basıncı değerleri (Ort \pm SD mmHg); Grup I: 88.37 \pm 8.10 mmHg, Grup II: 63.12 \pm 5.61 mmHg, Grup III: 78.25 \pm 5.39 mmHg, Grup IV: 82.25 \pm 7.66 mmHg, Grup V: 79.45 \pm 11.15 olarak bulundu.

Gruplar patlama basıncı açısından karşılaştırıldığında; Grup I, Grup II ve III 'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup I ile Grup IV ve V arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Grup II, diğler gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup III, Grup II 'den anlamlı olarak yüksek bulunurken, Grup I' den düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup III ile Grup IV ve V arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Grup IV anlamlı olarak Grup II' den yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup IV ile Grup I, Grup III, Grup V arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Grup V,

Grup II 'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup V ile Grup I, III, IV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Grupların ortalama hidrokspirolin değerleri: Grup I: 4.34 ± 0.61 mcg/mg, Grup II: 2.85 ± 0.98 mcg/mg, Grup III: 3.49 ± 0.74 mcg/mg, Grup IV: 3.59 ± 0.73 mcg/mg, Grup V: 3.62 ± 0.87 mcg/mg olarak bulundu.

Gruplar hidrokspirolin değerleri açısından karşılaştırıldığında; Grup I, Grup II 'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup I ve Grup III, IV, V arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p> 0.05$). Hidrokspirolin değerleri incelendiğinde Grup II değerlerinin, kontrol ve diğer gruplara oranla daha dūřuk olduğu görüldü. Ancak istatistiksel olarak Grup II ile Grup III, IV, V arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Grup III ile Grup IV, V ve Grup IV ile Grup V arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

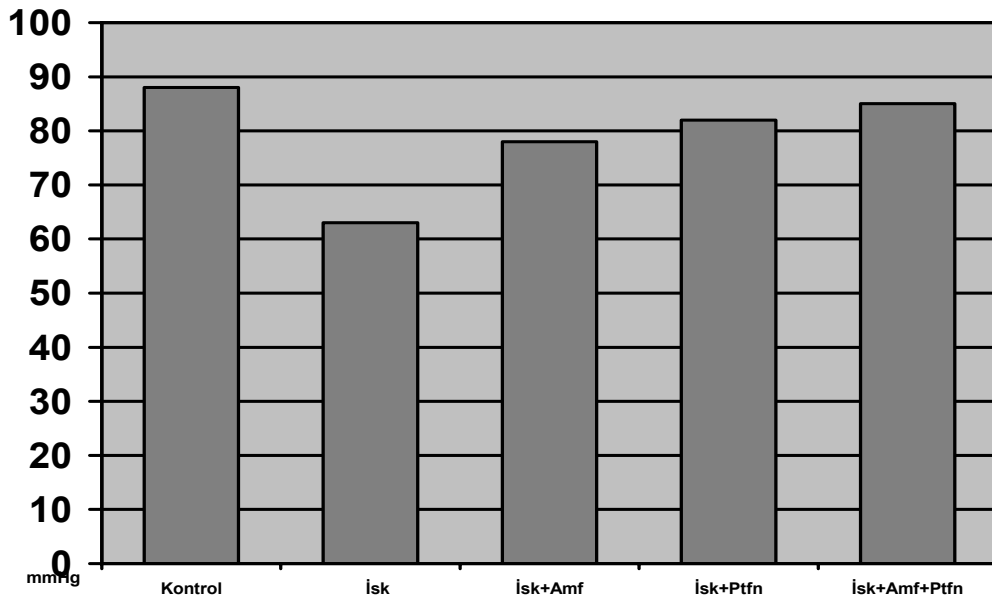
Tablo 3. Patlama basıncı değerleri (mmHg)

| Denek No | Grup I Kontrol | Grup II İskemik (isk) | Grup III İskemik + Amf | Grup IV İskemik + Ptfn | Grup V İskemik + Amf+Ptfn |
|----------|-------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 1 | 86 | 62 | 78 | 74 | 88 |
| 2 | 82 | 60 | 80 | 90 | 78 |
| 3 | 92 | 58 | 70 | 80 | 86 |
| 4 | 84 | 67 | 88 | 84 | 100 |
| 5 | 88 | 74 | 82 | 72 | 76 |
| 6 | 106 | 57 | 74 | 94 | 92 |
| 7 | 80 | 61 | 76 | 86 | 80 |
| 8 | 89 | 66 | 78 | 78 | 82 |
| Ort±SD | 88.37±8.10 | 63.12±5.61 | 78.25±5.39 | 82.25±7.66 | 85.25±7.99 |

Amf: Amifostin

Ptfn: Pentoksifilin

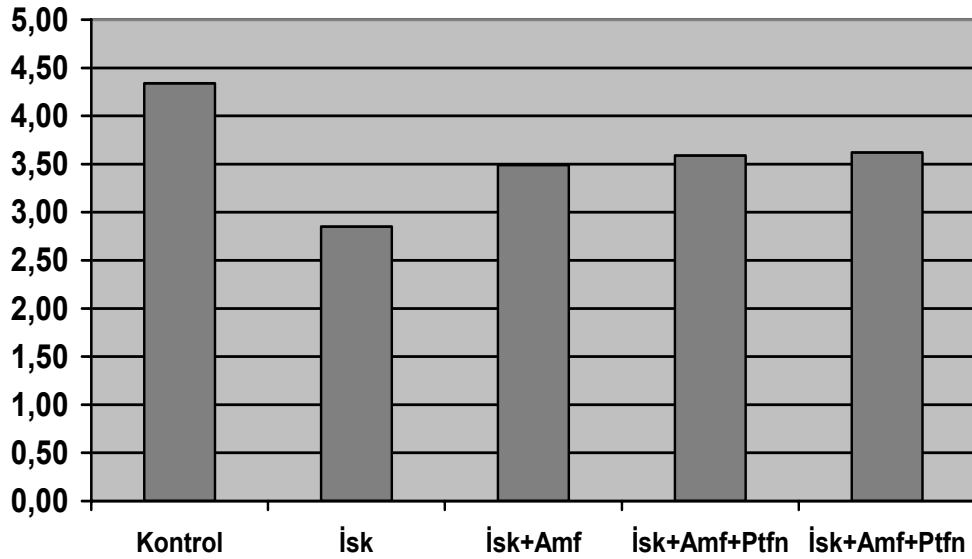
isk: iskemik



Şekil 2. Patlama basıncı değerleri

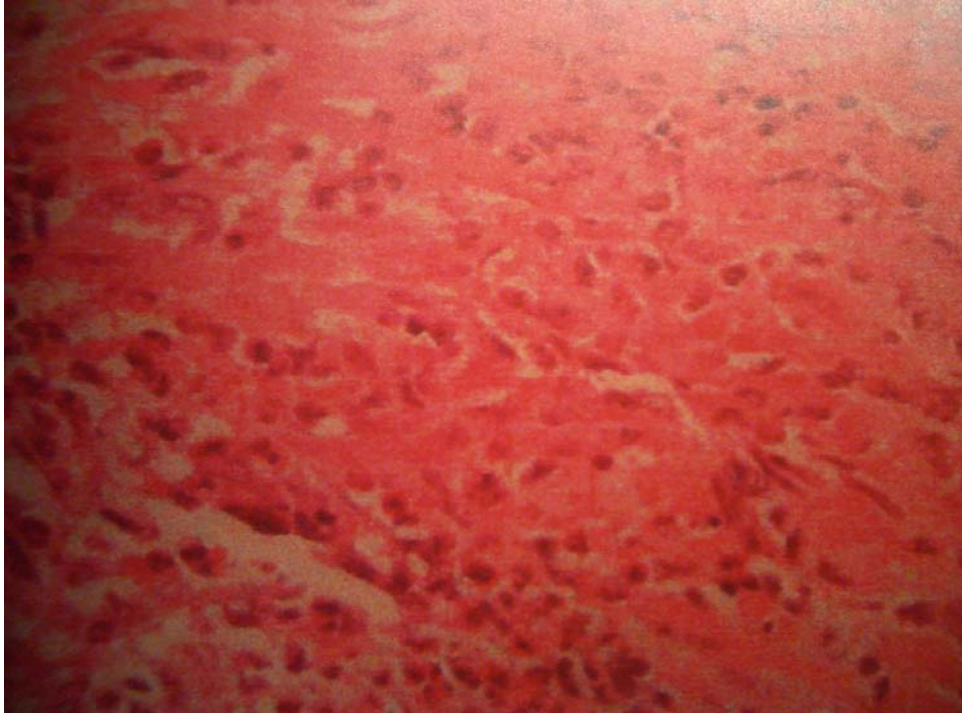
Tablo 4. Hidroksiprolin değerleri(mcg/mg.yaş doku)

| Denek No | Grup I Kontrol | Grup II İskemik | Grup III İskemik + Amf | Grup IV İskemik + Ptfn | Grup V İskemik + Amf+Ptfn |
|----------|-------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 1 | 3.43 | 1.84 | 4.41 | 3.72 | 3.50 |
| 2 | 4.49 | 2.99 | 3.23 | 5.10 | 3.04 |
| 3 | 4.69 | 2.75 | 2.58 | 3.00 | 5.60 |
| 4 | 4.70 | 1.62 | 3.51 | 4.16 | 3.15 |
| 5 | 3.40 | 4.57 | 4.62 | 2.90 | 4.11 |
| 6 | 4.25 | 3.36 | 2.60 | 3.50 | 2.98 |
| 7 | 4.92 | 2.13 | 3.37 | 3.15 | 3.11 |
| 8 | 4.88 | 3.57 | 3.61 | 3.25 | 3.52 |
| Ort±SD | 4.34±0.61 | 2.85±0.98 | 3.49±0.74 | 3.59±0.73 | 3.62±0.87 |



Şekil 3. Hidroksiprolin değerleri.

Grupların yara iyileşme skoru median değerleri; Grup I: 4, Grup II: 2.5, Grup III: 4, GrupIV: 4, Grup V: 4 olarak tesbit edildi. Kruskal –Wallis testine göre grupların ortalama yara iyileşme skoru ise Grup I: 24.63-Grup II: 7.75 -Grup III :21.63- Grup 4 :22.81-Grup V:25.69 olarak bulundu.Gruplar kendi aralarında kıyaslandığında Grup I yara iyileşme skoru, Grup II 'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Ancak Grup I ve Grup III, IV, V arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Grup II yara iyileşme skoru Grup I, Grup IV ve Grup V 'den anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Grup II ortalama yara iyileşme skoru, Grup III' den düşük gelse de istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).Grup III ve Grup IV ve Grup V arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).



Şekil 4. Anastomoz bölgesinde kollajen granülasyon dokusu (HE, x200)

Tablo 5. Grup I' de (kontrol grubu) anastomoz bölgesinde histopatolojik değişiklikler

| ANASTOMOZ BÖLGESİ | | | | | | |
|-------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------|----------|------|
| Denek | PNL infiltrasyon yoğunluğu | İnflamatuvar hücre yoğunluğu | Neovaskülarizasyon | Fibroblastik aktivite | Kollajen | Skor |
| 1 | + | + | + | ++ | +++ | 5 |
| 2 | ++ | + | + | +++ | ++ | 4 |
| 3 | + | ++ | ++ | ++ | ++ | 4 |
| 4 | + | ++ | +++ | ++ | + | 3 |
| 5 | ++ | ++ | ++ | ++ | - | 2 |
| 6 | + | + | + | + | +++ | 5 |
| 7 | + | ++ | ++ | ++ | ++ | 4 |
| 8 | ++ | ++ | + | + | +++ | 5 |

Tablo 6. Grup II' de (İskemik grup) anastomoz bölgesinde histopatolojik değişiklikler

| ANASTOMOZ BÖLGESİ | | | | | | |
|-------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------|----------|------|
| Denek | PNL infiltrasyon yoğunluğu | İnflamatuvar hücre yoğunluğu | Neovaskülarizasyon | Fibroblastik aktivite | Kollajen | Skor |
| 1 | +++ | ++ | + | ++ | + | 3 |
| 2 | ++ | +++ | + | ++ | + | 3 |
| 3 | +++ | +++ | ++ | + | - | 2 |
| 4 | ++ | ++ | +++ | ++ | - | 2 |
| 5 | ++ | ++ | ++ | +++ | + | 3 |
| 6 | ++ | ++ | + | ++ | - | 2 |
| 7 | ++ | ++ | ++ | + | - | 2 |
| 8 | ++ | + | +++ | +++ | + | 3 |

Tablo 7. Grup III'de (isk +AMF grubu) anastomoz bölgesindeki histopatolojik değişiklikler

| ANASTOMOZ BÖLGESİ | | | | | | |
|-------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------|----------|------|
| Denek | PNL infiltrasyon yoğunluğu | İnflamatuvar hücre yoğunluğu | neovaskülarizasyon | Fibroblastik aktivite | Kollajen | Skor |
| 1 | +++ | ++ | ++ | +++ | + | 3 |
| 2 | + | + | +++ | ++ | ++ | 4 |
| 3 | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | 5 |
| 4 | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | 5 |
| 5 | ++ | + | ++ | ++ | ++ | 4 |
| 6 | ++ | + | +++ | ++ | ++ | 4 |
| 7 | + | + | ++ | +++ | + | 3 |
| 8 | ++ | ++ | + | + | - | 2 |

Tablo 8. Grup IV 'de (isk +PTFN grubu) anastomoz bölgesindeki histopatolojik değişiklikler

| ANASTOMOZ BÖLGESİ | | | | | | |
|-------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------|----------|------|
| Denek | PNL infiltrasyon yoğunluğu | İnflamatuvar hücre yoğunluğu | Neovaskülarizasyon | Fibroblastik aktivite | Kollajen | Skor |
| 1 | ++ | +++ | +++ | +++ | + | 3 |
| 2 | + | + | +++ | ++ | ++ | 4 |
| 3 | ++ | + | +++ | +++ | ++ | 4 |
| 4 | + | ++ | ++ | ++ | ++ | 4 |
| 5 | ++ | ++ | ++ | + | +++ | 5 |
| 6 | + | ++ | +++ | +++ | ++ | 4 |
| 7 | ++ | + | ++ | ++ | ++ | 4 |
| 8 | + | ++ | +++ | ++ | + | 3 |

Tablo 9. Grup V'de (isk+AMF+PTFN grubu) anastomoz bölgesindeki histopatolojik değişiklikler

| ANASTOMOZ BÖLGESİ | | | | | | |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------|----------|------|
| Denek | PNL infiltrasyon yoğunluğu | İnflamatuar hücre yoğunluğu | Neovaskülarizasyon | Fibroblastik aktivite | Kollajen | Skor |
| 1 | + | + | ++ | ++ | ++ | 4 |
| 2 | + | + | ++ | ++ | ++ | 4 |
| 3 | ++ | ++ | +++ | ++ | + | 3 |
| 4 | ++ | ++ | + | ++ | +++ | 5 |
| 5 | + | + | ++ | +++ | +++ | 5 |
| 6 | + | + | +++ | ++ | ++ | 4 |
| 7 | ++ | ++ | ++ | ++ | + | 3 |
| 8 | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | 5 |

Gruplarda yara iyileşmesini değerlendirmek için bakılan, patlama basıncı, hidroksiprolin değeri ve patolojik yara iyileşme skoru arasındaki ilişkide istatistiksel olarak değerlendirildi. Hidroksiprolin değeri ile patlama basıncı arasında zayıf, aynı yönde ve geçerli bir ilişki saptanmıştır. Hidroksiprolin değeri ve patolojik yara iyileşme skoru arasında istatistiksel olarak geçerli bir ilişki saptanamamıştır. Patlama basıncı ve patolojik yara iyileşme skoru arasında ise orta güçte, aynı yönde geçerli bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 10.Ortalama Yara İyileşme Skoru

| Gruplar | Ortalama Yara İyileşme Skoru (S) |
|-------------------------|----------------------------------|
| Kontrol Grubu (Grup I) | 24.63 |
| İsk Grubu (Grup II) | 7.75 |
| İsk+ AMF (Grup III) | 21.63 |
| İsk + PTFN (Grup IV) | 22.81 |
| İsk+ AMF +PTFN (Grup V) | 25.69 |

TARTIŞMA

Gastrointestinal girişimlerden biri olan kolon operasyonlarında en sık görülen komplikasyonlar; anastomoz kaçakları ve ayrılmaları olup, yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptirler (84-87). Kolorektal cerrahinin ilerlemesine rağmen, anastomozdaki başarısızlıklar halen büyük bir problem olmaktadır. Özellikle iskemi gibi riskli hallerde durum ciddiyetini korumaktadır. Çeşitli kliniklerde yapılan farklı çalışmalarda anastomoz kaçağı oranı % 5-69 arasında tesbit edilmiştir (29,30,88). Oranlardaki bu farklılık, değerlendirmede kullanılan değişik kriter ve tetkiklere bağlanabilir (1,29,89).

İyileşme sürecini olumlu ya da olumsuz etkileyen pek çok faktör vardır. İnfeksiyon, barsak uçlarında kanlanmanın yeterli olması, dikiş materyalleri ve cerrahi teknik gibi lokal faktörlerin yanı sıra sistemik hastalıklar, sepsis ve malnütrisyon gibi faktörler yara iyileşmesi sürecini etkilemektedir (26,29-31).

Kolon anastomozu iyileşmesinde doku kanlanması ve oksijenasyonunun önemi büyüktür(30). Kalın barsağın damarlanmasına dikkat edilmeden yapılan anastomozlarda nekroz ve kaçak gelişir. Kolon arterleri arasındaki bağlantıların az olması, anastomoz sonrası arteryel beslenmeyi bozarak kolondan kaçak oluşmasını kolaylaştırmaktadır (6,90). Yeterli doku oksijenlenmesi, nötrofilin normal oksidatif fonksiyonu, lökosit aktivasyonu, fibroblast üretimi, angiogenez ve reepitelizasyon için gerekli olup, bunların tümü yara iyileşmesi için elzemdir (91). Hipoksinin kollajen sentezini ve iyileşen yaraların gerilme kuvvetini azalttığına ve hiperoksinin bunları iyileştirdiğine dair kanıtlar mevcuttur (92). Kollajen sentezi ve birikimi için oksijen gereklidir (19). Fibroblastlar kendi enerji üretimleri için oksijene ihtiyaç duyarlar ve kollajen moleküller oksijen eksikliğinde sentezlenmez (93). Kollajende prolin ve lizinin hidrosilasyonu, intramoleküler çapraz

bağlanma ve molekülün son halini alması için moleküler oksijen gereklidir (94). Yüksek seviyedeki PaO₂ ve doku pO₂'si yara iyileşmesini hızlandırır (91).

Vazoaktif ilaçların dokunun kan akımını ve oksijenasyonu arttırdığı bilinmektedir. Bu çalışmada bir ksantin derivesi olan ve eritrosit hücre deformabilitesini artırıp plazma fibrinojen konsantrasyonunu düşürerek kan viskozitesini azaltan, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe ederek kan akışkanlığını arttıran pentoksifilin ile neovaskülarizasyonu indükleyen ve sitoprotektif etkisi ile amifostin maddelerinin, iskemik kolon anastomozu üzerine etkilerini araştırdık.

Amifostinin, ABD'de ilerlemiş over kanserlerinde ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde sisplatin tedavisinin nefrotoksitesini önlemek için kullanımı onaylanmıştır (73). Amifostin, çeşitli hücre tiplerini radyasyona bağlı hasardan koruduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (95,96). Radyasyon ve kemoterapiye bağlı hücre hasarını, serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırarak ve sitotoksik ajanların reaktif metabolitlerini detoksifiye ederek önler (97). Amifostin ayrıca endotel hücre proliferasyonunu ve takiben neovaskülarizasyonu indükler (75,78). Neovaskülarizasyonunda yara iyileşmesinde önemli aşamalarından birisi olduğu kanıtlanmıştır.

Höper (98), yaptığı deneysel bir çalışmada amifostinin, erken tavuk embriyolarında gelişen damarsal yatakta, damar yoğunluğunu hızlandırdığını göstermiştir. Plasswilm (75), ise amifostinin in vivo uygulanması ile endotel hücre proliferasyonunu uyararak, neovaskülarizasyonu arttırdığını göstermişlerdir.

Pentoksifilin mikrosirkülasyondaki kan akımını arttırarak doku oksijenasyonunu iyileştirir (99). Shimizu ve ark (100), pentoksifilin, asetik asit verilerek mide ülseri yapılan sıçanlarda inflamatuvar cevabın erken fazını inhibe ederek, ülser iyileşmesini hızlandırdığını tesbit etmişlerdir.

Cömert ve ark. (101), ise yaptığı deneysel bir çalışmada pentoksifilin'in tıkaçıcı sarılığı bulunan sıçanlardaki intestinal anastomoz üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Tıkaçıcı sarılığın anastomoz iyileşmesini bozduğu ve pentoksifilin uygulanan sarılıklı sıçanlarda kontrol gruplarına göre daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Pentoksifilin tıkaçıcı sarılığı bulunan sıçanlardaki anastomoz iyileşmesine bu yararlı etkisinin, makrofajlardan ve monositlerden TNF α salınımını inhibe etmesi ve nötrofilleri stabilize etmesi yoluyla olduğu düşünülmüştür.

Para Membrives ve ark (102) yaptığı deneysel çalışmada, pentoksifilin, iskemik anastomoz iyileşmesine pozitif etkisinin olduğunu, anastomoz kaçacağını azaltması ve patlama basıncını arttırması ile göstermişlerdir. Anastomoz iyileşmesinde pentoksifilin hangi mekanizma ile etki gösterdiği net olmamakla birlikte, kollagen sentezi ve neovaskülarizasyonu uyarıcı ve immünomodülatör etkisinin rol oynadığını belirtmiştir.

Gülay ve ark (103), ise pentoksifilin, ince barsak anastomozunda iskemik reperfüzyon hasarını azalttığını, kollojen sentezini ve anastomoz gücünü artırıcı etkisi ile göstermiştir.

Literatürde pentoksifilin, kollajen sentezi üzerine olumsuz etkisini vurgulayan yayınlar da mevcuttur. Çakmak ve ark. (104), pentoksifilin, cilt ve tenon's kapsülündeki fibroblastlar üzerine etki ederek laminin ve kollajen üretimini baskıladığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda, anastomoz iyileşmesinin, patlama basıncı, hidroksprolin düzeyi ve histopatolojik parametreler kullanılarak yapılan değerlendirmesinde, iskemik kolon anastomozu oluşturulan grupta (Grup II), hidroksprolin ve patlama basıncı parametrelerinin diğer gruplardan düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Grup II 'nin patolojik yara iyileşme skoru ise yine tüm gruplardan düşük gelmiştir. Yalnız Grup II 'nin yara iyileşme skoru Grup III ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır ($p>0.05$). Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Kontrol grubunun (Grup I) parametreleri değerlendirildiğinde, hidroksprolin ve yara iyileşme skoru açısından Grup III, IV, V arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Patlama basıncı ise Grup II ve Grup III'den anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p< 0.05$).

İskemik anastomoz uygulandıktan sonra ilaç verilen Grup III, Grup IV ve Grup V kendi aralarında hidroksprolin, patlama basıncı, patolojik yara iyileşme skoru parametreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Biz çalışmamızda iskemik kolon anastomozu uygulanan sıçanlarda amifostin maddesinin, kolon anastomozu patlama basıncı ve hidroksprolin seviyelerini yükselttiğini saptadık. Literatürle uyumlu olarak endotel hücre proliferasyonu ve neovaskülarizasyon da yara hattında gösterilmiştir. Fakat histopatolojik skorlamaya göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Diğer grupta kullandığımız pentoksifilinde, kolon anastomozu patlama basıncını, hidroksprolin seviyesini yükseltmiştir. Histopatolojik skorlamaya göre anastomoz bölgesindeki yara iyileşmesi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Amifostin ve pentoksifilin kombine kullanıldığı grupta ise patlama basıncı ve hidroksprolin düzeyleri tek başına amifostin ve pentoksifilin kullandığımız gruplardan daha olumlu neticeler vermedi. Bu sonuçlar beklediğimizin aksine AMF ve PTFN'in kombine kullanıldığında sinerjistik etkinin olmadığını göstermiştir.

Bu bulgulara dayanarak amifostinin ve pentoksifilin iskemik kolon anastomozu yapılan sıçanlarda kolon anastomozunu güçlendirdiği gösterilmiştir. Ancak bu maddelerin klinik yerini belirlemek için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Kolon anastomozu iyileşmesinde doku kanlanmasının ve oksijenasyonunun çok önemli olduğu, iskemik yaranın zayıf iyileştiği ve kolayca infekte olduğu bilinmektedir. Bu amaçla çalışmamızda, iskemik kolon modelinde amifostinin, neovaskülarizasyon sağlaması ve sitoprotektif olması, pentoksifilinin ise eritrosit hücre deformabilitesini ve kan akımını arttırıcı özelliği ile kolon anastomozu üzerine etkilerini ayrı ayrı ve birlikte kullanarak araştırdık.

Çalışmamızda amifostinin ve pentoksifilinin iskemik kolon anastomozu üzerine olumlu etkisini hidroksprolin ve patlama basıncı incelemeleriyle ortaya çıkardık. Fakat her iki grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak, özellikle iskemik kolon anastomozunda amifostin ve pentoksifilinin anastomoz iyileşmesini arttırdığı ve ikisinin sinerjistik etki oluşturmadığı gösterilmiştir. Ancak bu konu üzerine daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

ÖZET

Anastomoz kaçağının mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksektir. Anastomoz kaçağında bir çok faktörün etkisi olup en önemlileri iskemi ve iskemik reperfüzyon hasarıdır.

Biz bu çalışmamızda kan viskozitesini azaltan, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe ederek kan akışkanlığını arttıran, angiogenezi stimüle eden pentoksifilin ve endotel hücre proliferasyonu ve neovaskularizasyonu arttıran amifostinin anastomoz iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdık.

Bu amaçla 40 adet Wistar-Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Denekler her birinde 8 adet olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubu hariç tüm gruplara standart işlem olarak anastomoz hattının 2 cm distali ve 2 cm proksimalini içine alacak şekilde iskemik kolon modeli uygulandı. İskemi uygulanan segmentin ortasına gelecek şekilde kolon segmenti tam kat kesilerek anastomoz edildi. Grup I. kontrol grubu normal kolonik anastomoz, Grup II, III, IV, V'e ise iskemik kolon anastomozu uygulandı. Sırasıyla Grup III'e amifostin, Grup IV'e pentoksifilin, Grup V'e amifostin+pentoksifilin verildi. Postoperatif 5. günde sakrifiye edilen sıçanlarda anastomoz iyileşmesi; patlama basıncı, hidroksprolin düzeyi ve histopatolojik sonuçlarla değerlendirildi. İskemik anastomoz yapılan grup II'de anastomoz iyileşmesinin tüm parametreleri kontrol grubu ve Grup III, IV, V'den düşük bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde Grup III'ün patolojik yara iyileşmesi hariç, diğer gruplardaki her üç parametrede Grup II'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p>0.05$).

Çalışmanın sonucunda amifostin ve pentoksifilin iskemik kolon anastomozunda iyileşmeyi arttırdığı ve ikisi bir arada kullanıldığında, sinerjistik etki göstermediği saptandı.

KAYNAKLAR

1. Fielding LP, Stewart-Bown S, Blesovsky L. Anastomotic integrity after operations for large bowel cancer. *BMJ* 1980; 281: 411-414.
2. Khoury GA, Waxman BP. Large bowel anastomoses. A review. *Br J Surg* 1983; 70: 61-63.
3. Matheson NA, Irving AD. Single layer anastomosis in the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 619-624.
4. Hongstrom H, Hanglund U, Zederfeldt B. Tension leads increased neutrophil accumulation and decreased laparotomy wound strength. *Surgery* 1990; 107: 215-219.
5. Hawley PR, Hunt TK, Dunphy JE. Etiology of colonic anastomotic leaks. *Proc R Soc Med* 1970; 63: 28-30.
6. Uluocak K. Kolon anastomoz yetmezliklerinin sebepleri ve önlenmesi. *Dirim* 1992; 67: 34-42.
7. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH. Tissue oxygenation, anemia and perfussion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg* 1991; 214: 605-613.
8. Stoop MJ, Dirksen R, Hendriks T. Advanced age alone does not suppress anastomotic healing in intestine. *Surgery* 1996 ; 119: 15-19.
9. Engin A. Yara iyileşmesi, Temel Cerrahi; Sayek, İ(ed), Güneş Kitapevi, Ankara, İkinci baskı; Cilt I 1996; s.266-277.
10. Lawrence W. Way(ed). Wound healing. *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. 9th ed , appleton and Lange 1991; pp. 86-95.
11. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatol Clin* 1993 ;11(4):629-640.
12. Mast BA, Cohen IK, Diegelmann RF. Wound healing. *Biochemical & Clinical Aspects*. Philadelphia. 1992; pp.344-355.
13. Kalaycı G. Yara İyileşmesi. Genel Cerrahi. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, Birinci baskı; Cilt I 2002; s. 51-68
14. Engin A. Yara İyileşmesi, Temel Cerrahi; Sayek İ (ed), Güneş Kitapevi, Ankara, İkinci baskı; Cilt I 1996; s.320-328
15. Schilling JA. Wound Healing. *Surg Clin North Am* 1976; 56: 859-874.
16. Cummings BJ. Adjuvant radiotherapy for colorectal cancer. *Cancer supplement* 1992; 70: 1372-1383.
17. Bucknall TE, Ellis H. Wound healing in abdominal operations . *Surg Annu* 1985; 17: 1-22 .
18. Peker Y, Kaya M, Küçükali İ. Kolon rezeksiyonu sonrası anastomoz kaçığı sorunu (162 olgunun retrospektif incelenmesi). *Kolon ve Rektum Hast Derg* 1991; 1: 149-153.
19. Carrico TJ, Mehrhof Jr. Al, Cohen IK. Biology of Wound Healing. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 721-733.

20. Jiborn H, Ahonen J, Zeddefeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses: III. Collogen metabolism in the colon after left colon resection. *Am J Sug* 1980; 139: 398-405.
21. Pricolo VE, Shellito CP. Surgery for radiation injury to the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 675-684.
22. Jackson DS. Development of fibrosis, cell proliferasyon and collagen biosynthesis. *Ann Rheum Dis (Supply)* 1977; 36: 2-4.
23. Mathes SJ, Abouljord M. Wound Healing. In Davis JH(ed). *Clinical Surgery*. St Louis, Mosby; 1st Ed, 1987; p. 461.
24. Stevenson Tr, Mathes SJ. *Wound Healing; Physiologic Basis on Modern Surgical Care*. St Louis 1988; 1010-1013.
25. Levenson SM, Gever EF, Crowley LV. The healing of rat skin wounds. *Ann Surg* 1965; 161: 293-308.
26. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the Gastrointestinal Tract. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 549-573.
27. Hawley PR, Faulk WP, Hunt TK. Collagenase activity in the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1970; 57: 896-899.
28. Jönsson K, Jiborn H, Zederfeldt B. Breaking strength of small intestssstinal anastomoses. *Am J Surg* 1983; 145: 800-803.
29. Kahya AS. Kolon obstrüksiyonu nedeni ile uygulanan rezeksiyon sonrası, düşük molekül ağırlıklı heparin, papaverin ve pentoksifilinin anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2001.
30. Yarım kaya A. İskemik kolon modelinde anastomoz iyileşmesine büyüme hormonu ve anabolik steroidlerin etkileri. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2000.
31. Giray S. Preoperatif radyoterapi uygulanmış sıçanlarda kolon anastomozuna hiperbarik oksijen ve pentoksifilinin etkileri. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi. İstanbul, 1998.
32. Irvin TT, Hunt TK. Reappraisal of the healing process of anastomoses of colon. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 741-746.
33. Kim SC, Buchmiller LT, Fonkalsrud WE, Phillips D. The effect of anabolic steroids on ameliorating the adverse effects of chronic corticostroids on intestinal anastomotic healing in rabbits. *Gynec Obst Surg* 1993; 176: 73-79
34. Hunt TK, Zederfeldt B, Goldstick TK. Oxygen and healing (review). *Am J Surg* 1969 ; 118: 521.
35. Underfriend S. Formation of Hydroxyproline in collagen (review) *Science* 1966; 152: 1335-1340
36. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg* 1985; 72: 606-609.

37. Sheridan WG, Lowndes RH, Young HL. Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 867-871.
38. Ravitch M, Brolin R. Studies in the healing of intestinal anastomoses. *World J Surg* 1981; 5: 627-637.
39. Zengin K. Deneysel distal kolon obstrüksiyonlarında peroperatif antegrad serum fizyolojik lavajı ile peroperatif antegrad sukralfat lavajının primer barsak anastomozu üzerine etkileri. . İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi. Uzmanlık tezi. İstanbul, 1998.
40. Yesilkaya Y, Sothan N, Bengisu N. The effects of different suture techniques on collagen metabolism in experimental distal colonic anastomoses. *Br J Surg* 1985; 72: 987-989.
41. Irvin TT, Edwards JP. Comparison of single layer inverting two layer inverting and everting anastomoses in the rabbit colon. *Br J Surg* 1973; 60: 453-457.
42. Abramowitz HB, Butcher HJ. Everting and inverting anastomoses. An experimental study of comparative safety. *Am J Surg* 1971; 28: 142-144.
43. Hongstrom H, Hanglund J, Zederfeldt B. Suture technique and early breaking strength of intestinal anastomoses and laparotomy wounds. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 441-443.
44. Waninger J, Kauffmann GW, Shah IA, et al. Influence of the distance between interrupted sutures and tension of sutures on healing of experimental colonic anastomoses. *Am J Surg* 1992; 163: 319-323.
45. Goldsmith HS. Protection of low rectal anastomosis with intact omentum. *Surg Gynec Obstet* 1977; 144: 584-586.
46. Graffner H, Löwenhielm P, Walter B. The healing process in high and low anterior resection of the rectum. A comparative study in the pig using stapling devices. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 772-774.
47. Graffner H, Anderson L, Löwenhielm P, Walter B. The healing process of the anastomoses of the colon. A comparative study using single double layer or stapled anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 767-771.
48. Senagore A, Milsom JW, Walshaw R. Direct comparison between czerny-lembert and circular-stapled anastomatic techniques in colorectal anastomosis. A similar pattern of healing for both. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 862-869.
49. Thornton FJ, Barbul A. Wound Healing: Healing in the Gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 549-73.
50. Feathers RS, Lewis AAM, Sagor GR. Prophylactic systemic antibiotics in colorectal surgery. *Lancet* 1977; 2: 4-8.
51. Irvin TT. Collagen metabolism in infected colonic anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 220-224
52. Irvin TT, Hunt TK. Effect of trauma on colonic healing. *Br J Surg* 1974; 61: 430-436.

53. Irvin TT, Hunt TK. Pathogenesis and prevention of disruption of colonic anastomoses in traumatized rats. *Br J Surg* 1974; 61: 437-439.
54. Mc Lachlin AD. Anastomotic leakage below the peritoneal reflection, a study in the dog. *Dis Colon Rectum* 1978; 21: 400-401.
55. Fazio VW. Sump suction and irrigation of the presacral space. *Dis Colon Rectum* 1978; 21: 401-405.
56. Rout WR. Closure of wound. *Shackleford's Surgery of The Alimentary Tract* 1996; 4: 336-352.
57. Tireli M, Uslu A, Demirçak A. Kolorektal cerrahide oral ve sistemik yolla yapılan antibiyotik profilaksisinin sonuçları, *Kolon Rektum Hast Derg* 1993; 3: 17-19.
58. Irvin TT, Goligher JC. Aetiology of disruption of intestinal anastomoses. *Br J Surg* 1973; 60: 461-464.
59. Karahasanoglu T, Altınlı E, Hamzaoglu İ. Effect of growth hormone treatment on the healing of left colonic anastomoses in protein malnourished rats. *Br J Surg* 1998; 85: 931-933.
60. Daly JM, Vars HM, Dudrick SJ. Effect of protein depletion on strength of colonic anastomoses *Surg Gynec Obstet* 1972; 134: 15-21.
61. Takano K, Mouri N, Sakurai H, Muto S. Effect of growth hormone on wound healing in protein malnourished rats treated in corticosteroids. *J Pediat Surg* 1994; 29: 790-793
62. Zaizen Y, Ford EG, Costin G et al. The effect of perioperative exogenous growth hormone on wound bursting strength in normal and malnourished rats. *J Pediat Surg* 1990; 25: 70-74.
63. Atkinson JB, Kosi M, Srikanth MS, et al. Growth hormone reverses impaired wound healing in protein-malnourished rats treated with corticosteroids. *J Pediat Surg* 1992; 27: 1026-1028 (Abstract).
64. Hawley PR, Faulk WP, Hunt TK. Collagenase activity in the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1970 ; 57: 896-900.
65. Goodsan WH, Hunt TK. Wound healing and the diabetic patient. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149: 600-608.
66. Verhofstad MHJ, Hendriks TH. Diabetes impairs the development of early strength, but not the accumulation of collagen, during intestinal anastomotic healing in rat. *Br J Surg* 1994; 81: 1040-1045
67. Hennessey PJ, Black CT, Andrassy RJ. Epidermal growth and insulin act synergistically during diabetic healing. *Arc Surg* 1990; 125: 926-929.
68. Chassin JL. *Operative Strategy in General Surgery, Colon Resection* 2th edition, New York 1980; p. 291-296.
69. Brasken P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl* 1991; 566: 1-51
70. Hendriks T, Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomoses : parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 891-901.

71. Charles D, Williams K, Perry LC, Fisher J. An improved method of in vivo wound disruption and measurement. *J Surg Res* 1992 ; 52: 214-218.
72. Davidson DE, Grenan MM, Sweeney TR. Biological characteristics of some improved radioprotectors, in Brady LW. *Radiation Sensitizers, Their Use in Clinical Management of Cancer*. New York, Mason 1980; pp 309-320.
73. Kemp G, Rose P, Lurain J. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities. Results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2101-2112.
74. Wasserman T, Radioprotective effects of amifostine. *Semin Oncol*. 1999; 26: 89-94.
75. Plasswilm L, Hanjalic A. Microvessel density and endothelial cell proliferation after amifostine (Ethyol) administration in vivo. *Anticancer Res* 1999; Sept-Oct 19: 4241-4245
76. Cassat DR, Fazenbaker CA. Effects of dose and Schedule on the efficacy of ethyol: Preclinical studies. *Semin Oncol* 2003; 30: 31-39.
77. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3339-3345.
78. Giannopoulou E, Katsoris P. Amifostine protects blood vessels from the effects of ionizing radiation. *Anticancer Res* 2002; 22: 2821-2826.
79. Mehta MP. Amifostine and combined-modality therapeutic approaches. *Semin. Oncol* 1999; 26: 95-101.
80. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. Clinical review. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 603-621.
81. Aslan A, Karagüzel G, Çelik M. Pentoxifylline contributes to the hepatic cytoprotective process in rats undergoing hepatic ischemia and reperfusion injury. *European Surgical research* 2001; 33: 285-290.
82. Kivirikko KI, Laitinen O, Prockop DJ. Modifications of a specific assay for hydroxyproline in urine. *Anal. Biochem* 1967; 19: 249-255.
83. Marsch PJ, Jamed RD, Schofield PF, Adjuvant preoperatif radioterapy for locally advanced rectal cancer: Results of prospective, randomised trial. *Dis Colon rectum* 1994; 37: 1205-1214.
84. Beahrs, OH. Complications of colonic surgery. *Surg Clin North Am* 1967; 47: 983-986.
85. Chowcat NL, Savage F, Hembry RM. Role of collagenase in colonic anastomoses: A reappraisal, *Br J Surg* 1988; 75: 330-334.
86. Tortum O, Ergüney S. Ketorolak'ın deneysel kolon anastomoz iyileşmesine etkisi. *Kolon rektum hast Derg* 1992; 2: 58.
87. Urden P, Blomquist P. Influence of proksimal colostomy on the healling of a left colon anastomosis: an experimental study in the rat. *Br J Surg* 1988; 75: 325-329.
88. Debas HT, Thomson FB. A critical review of colectomy with anastomosis. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 135: 747-752.

89. Goligher JC, Lee PWG . A controlled comparison of one and two layer techniques of suture for high and low colorectal anastomoses. *Br J Surg* 1977; 64: 609-614.
90. Hostrom H, Haglund U. Tension leads increased neutrophil accumulation and decreased laparotomy wound strength. *Surgery* 1990; 107: 215-219.
91. Hirn M. Hiperbaric oxygen in the treatment of gas gangrene and perineal necrotizing fasciitis. A clinical and experimental study. *Eur J Surg* 1993; 570: 1-36.
92. Stephens FO, Hunt TK. Effect of changes in inspired oxygen and carbon dioxide tensions on wound tensile strength: an experimental study. *Ann Surg* 1971; 173: 515-519.
93. Roberts GP, Harding KG. Stimulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured fibroblasts by hyperbaric oxygen. *Br J Dermatol* 1994; 131: 630-633.
94. Udenfriend S. Formation of hydroxyproline in collagen. *Science* 1966; 152: 1335-1340.
95. Calabro-Jones PM, Aguilera JA . Uptake of WR-2721 derivatives by cells in culture. Identification of the transported form of the drug. *Cancer Res* 1998; 48: 3634-3640.
96. Smoluk GD, Fahey RC. Radioprotection of cells in culture by WR-2721 and derivatives. Form of the drug responsible for protection. *Cancer Res* 1998; 48: 3641-3647.
97. Peters GJ. Protection of normal tissues from the cytotoxic effects of chemotherapy and radiation by amifostine (WR-2721) preclinical aspects. *Eur J Cancer* 1995; 1: 1-7.
98. Höper J, Hanjaliac A. Effect of amifostine (ethiol) on the development of extraembryonic blood vessels in chick embryos. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 28-31.
99. Kaye A.D, Ibrahim IN. Analysis of responses to pentoxifylline in pulmonary vascular bed of the cat, *Critical Care Medicine* 1996; 24: 263-267.
100. Shimizu N, Watanabe T. Pentoxifylline accelerates gastric ulcer healing in rats: role of tumor necrosis factor alpha and neutrophils during the early phase of ulcer healing. *Digestion* 2000; 61: 157-164.
101. Comert M, Taneri F. The effect of pentoxifylline on the healing of intestinal anastomosis in rats with experimental obstructive jaundice. *Sur Today* 2000; 30: 896-902.
102. Parra-Membrives P, Ruiz-Luque V. Effect of Pentoxifylline on the Healing of ischemic colorectal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 2006; 50: 369-375.
103. Tireli GA, Salman T. The effect of pentoxifylline on intestinal anastomotic healing after ischemia. *Pediatr Surg* 2003; 19: 88-90.
104. Cakmak M, Neyci A. The effects of corticosteroids and pentoxifylline in caustic esophageal burns. A prospective trial in rats. *Int Surg* 1997; 82: 371-375.