

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK

KOLON ANASTOMOZLARININ GENTAMİSİN İÇERİKLİ KOLLAJEN İLE SARILMASININ ANASTOMOZ GÜVENLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Esin ERTÜNER ORUÇ

EDİRNE -2017

TEŞEKKÜR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı' ndaki uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen değerli hocalarım emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Aydın ALTAN' a, merhum Prof. Dr. Ahmet Hatipoğlu' na, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İrfan COŞKUN' a, Prof. Dr. Zeki HOŞÇOŞKUN' a, Doç. Dr. Serhat OĞUZ' a, Doç. Dr. Atakan SEZER' e, Doç. Dr. Tamer SAĞIROĞLU' na, tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı' ndan Prof. Dr. Necdet SÜT' e, Patoloji Anabilim Dalı' ndan Yrd. Doç. Dr. Nuray CAN' a hem asistanlık eğitimimde hem tez sürecinde yoğun destek ve ilgisiyle beni yüreklendiren değerli eğitim ve tez hocam; Yrd. Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK' a ve bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
KOLON ANATOMİSİ.....	3
KOLONUN HİSTOLOJİSİ.....	6
KOLONUN FİZYOLOJİSİ.....	8
YARA İYİLEŞMESİ.....	9
GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ VE KOLLAJENİN YERİ	9
KOLON FLORASI	10
GENTAMİSİN	11
YARA ÖRTÜLERİ	12
JASON G KOLLAJEN	13
KOLSPON KOLLAJEN	13
ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	14
ANASTOMOZ KAÇAKLARI	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR.....	36
ÖZET	37
SUMMARY	39
KAYNAKLAR.....	41
EKLER	

SİMGİ VE KISALTMALAR

HE	: Hemotoksilen Eozin
İMA	: İnferior Mezenterik Arter
RNA	: Riboz Nükleik Asit
SMA	: Süperior Mezenterik Arter

GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi pratikte, gastrointestinal sistemin devamlılığı için anastomozlar sıklıkla uygulanmaktadır. Kaçak, kanama, fistül ve darlık anastomoz sonrası tanımlanmış komplikasyonlardır (1). Anastomoz kaçakları yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle korkulan bir komplikasyondur. Kaçakların çoğunda sebep teknik sorunlardır (2). Kolorektal cerrahi olgularında mortalite ve morbidite oranları gastrointestinal sistemdeki diğer anastomozlara göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir (3).

Hastaların çoğunda operasyon sonrası peritonit gelişmesinin sebebi anastomoz kaçaklarıdır. Anastomoz kaçağının büyüklüğü küçük noktasal bir açıklıktan, geniş yarıklara, tam ayrılmaya kadar değişkenlik gösterir (4).

Anastomoz kaçakları ve bunların oluşturduğu morbidite ve mortalite distale doğru artmaktadır. Kaçak oranları literatürlere göre değişmektedir. Hastanın acil ya da elektif yapılması, kaçağın tanımı ve tanısı kaçak oranlarını etkiler. Elektif operasyon sonrası oran % 3-5 arasında iken acil cerrahi sonrası bu oran % 10 – 15 arasındadır (4).

Perforasyon ve mekanik bağırsak obstrüksiyonu gibi nedenlerle, acil cerrahi girişim yapılan kolorektal kanserli vakalarda izlenecek prosedür tartışmalıdır. Bu vakalarda rezeksiyon ve primer anastomoz tercih edildiğinde mortalite riski %10 olup, bunun da %4-6'sı anastomoz kaçağına bağlıdır (5).

Anastomoz kaçaklarını önlemek için farklı anastomoz tekniklerinin uygulanması, antibiyotik profilaksisi, pre-operatif bağırsak temizliği, proksimal ostomilerle fekal diversiyon kullanılmaktadır. Yeni yapılan çalışmalarda batın içinin antibiyotikli solüsyonlarla yıkanması, anastomoz hattına çeşitli yamaların sarılması ya da fibrin yapıştırıcılar ile anastomozu güçlendirmeye yönelik uygulamalar mevcuttur.

Biz bu çalışmamızda, konvansiyonel metotla yapılan kolo-kolonik anastomozların üzerinin gentamisin içerikli kollajen ile sarılmasının, anastomoz iyileşmesi üzerine etkinliğinin deneysel olarak ortaya koymayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

KOLON ANATOMİSİ

Kolon ve rektum yaklaşık 150 cm uzunluğunda, ileoçekal bileşkeden başlayıp anüse kadar uzanan, değışken çaplı bir tüpten oluşur. Kolonun dört parçası vardır: çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon. Kolon duvarı içten dışa sırasıyla; mukoza, submukoza, sirküler kaslar, longitudinal kaslar ve serozadan oluşur. Longitudinal kas lifleri bir araya gelerek tenya omentalis, tenya libera, tenya mesokolika denilen üç ayrı bant oluşturur. Sirküler kas lifleri ise haustra denilen keselenmeleri meydana getirir. Pilika semilunaris olarak adlandırılan hilal biçimli yapılarla haustralar birbirinden ayrılırlar. Apendiks epiploika ise tenyalara tutunan periton kaplı yağlı çıkıntılardır (6,7).

Çekum; kolonun ilk ve en geniş parçası olup tamamen intraperitonealdır ve mezentersizdir ve sağ iliak fossa içinde mobildir. Yaklaşık 10 cm uzunluğunda, 7,5 cm çapındadır. İleoçekal valv; valv ve zayıf bir sfinkter birleşimidir. Periyodik olarak ileum içeriğinin aktif olarak geçişini sağlar ve ileum ile çekum arasında tek yönlü valv oluşturarak reflüye engel olur (8,9).

Çıkan kolon çekumun üst sekonder retroperitoneal devamı olup olup sağ yanda yukarıya karaciğere doğru uzanır ve sola öne dönerek transvers kolonu oluşturur. Transvers kolon; hepatik fleksuradan başlayarak splenik fleksuraya doğru transvers şekilde uzanır. Büyük omentuma tamamen yapışıktır (8,4).

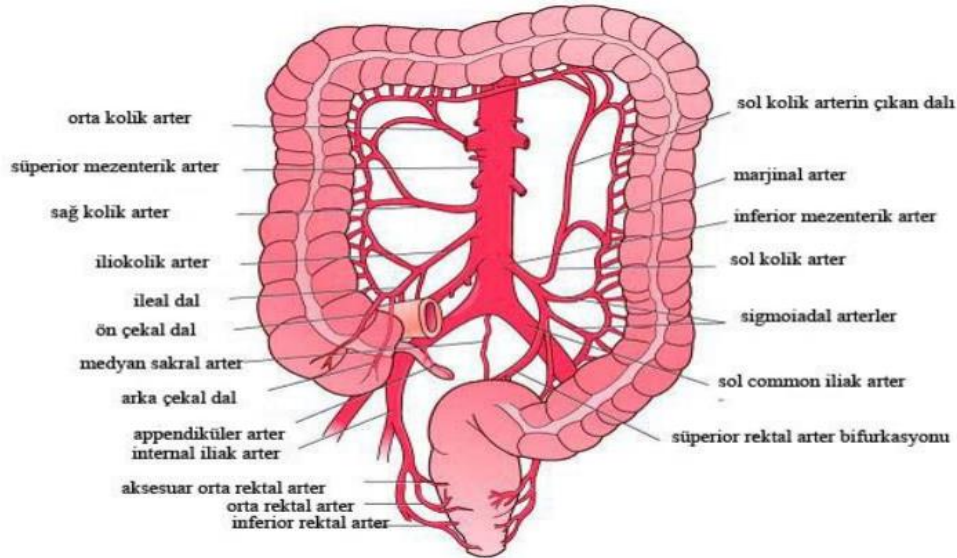
İnen kolon; splenik fleksuradan yaklaşık 25 cm aşağı doğru sekonder retroperitoneal olarak ilerleyerek sigmoid kolonu oluşturur. Sigmoid kolon uzunluğu değışkenlik gösteren S harfi biçimindeki lupu ile karakterize olup inene kolonu rektuma bağlar. Sigmoid kolon fossa iliakada başlar. S3' ün önünde rektumla birleşerek sonlanır. Taenia colinin anüsün yaklaşık 15

cm yukarısında sonlandığı yer promontoryumun hemen önü rektosigmoid birleşim yeridir (7, 8).

Rektum; promontoryumun hemen önünde başlar. Sakrum ve koksiksin eğimine uygun olarak aşağı ve arkaya doğru yönelir. Sakral bölgeyi geçip pelvik diafragma da anüs ile birleşir. Uzunluğu 12 ila 15 cm boyunda olup, haustra, apendiks epiploika ve tenya içermez. Üst 2/3'lük kısmı periton ile örtülüdür (7,8).

Kolonun Arteriyel Dolaşımı

Kolonun kanlanması abdominal aortanın ikinci ventral dalı olan süperior mezenterik arter ve üçüncü ventral dalı olan inferior mezenterik arterden sağlanır. SMA kolona üç tane ana dal verir. İlk dalı orta kolik arter transvers mezokolona girerek sağ- sol dallarına ayrılır. İkinci dalı sağ kolik arter sağ kolona giderek çıkan kolonu besler. Üçüncü dalı iliokolik arter ilioçekal bölgeye girer. Çekumu besler. İliokolik arterin appendikularis dalı da appendiksi besler (4,7) (Şekil 1).



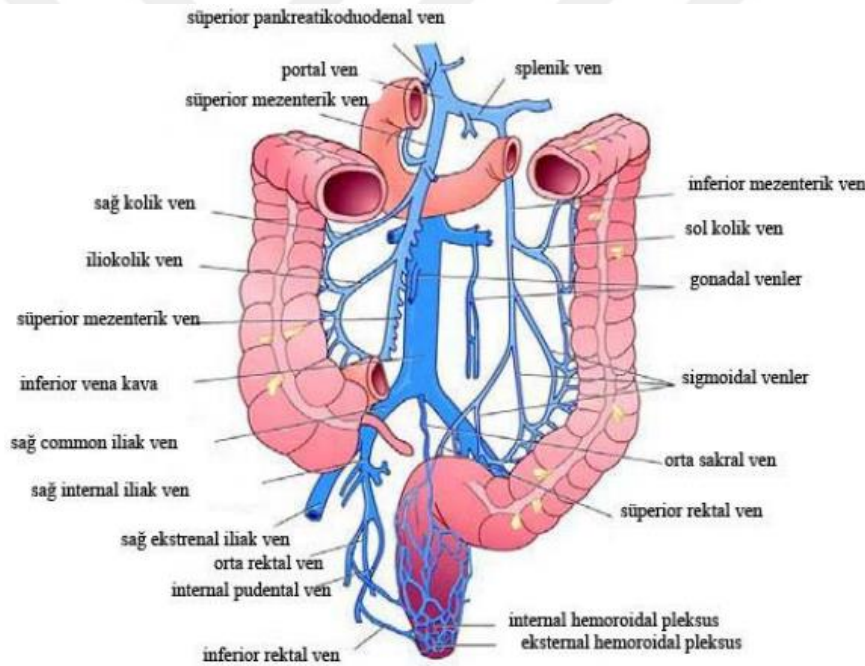
Şekil 1. Kolonun arteriyel beslenmesi (8)

Kolonun ikinci majör arteri inferior mezenterik arterdir (İMA). Ana dallarından ilki solda sol kolik arter, sol kolonu besler. Diğer ana dalı sigmoid kolonu besleyen sigmoid arterdir. İMA süperior rektal arter olarak devam eder ve internal iliak arterin medial rektal arter dalı ve internal pudental arterin inferior rektal arter dalı ile birleşerek anastomoz yapar ve rektumu beslerler. Splenik fleksura hizasında SMA ve İMA arasında kollateraller bulunur. İleokolik, sağ kolik, orta kolik, sol kolik arterler aralarında anastomoz oluşturarak

Drummond' un marjinal arterini meydana getirirler. Kolonun mezenterik sınırı boyunca yer alarak kolona vasa rektaları verirler. Böylece mezenterik kenar boyunca devamlı kan akımı elde edilmiş olur. İMA' nın sol kolik dalı ile SMA' nın orta kolik dalı arasındaki sabit olmayan anastomozlar ise Riolan arkı olarak adlandırılır (4,7).

Kolonun Venöz Dolaşımı

İnferior mezenterik ven dışında kolonu drene eden venler arterlerle aynı yolu takip eder. İnferior mezenterik ven inen kolonu, sigmoid kolonu ve proksimal rektumu drene eder. Trietz ligamanının solunda ilerler, pankreas gövdesi arkasında devam eder ve splenik vene katılır. Süperior mezenterik ven çekumu, çıkan kolonu ve transvers kolonu drene ederek splenik venle birleşerek portal veni oluşturur (4,8) (Şekil 2).

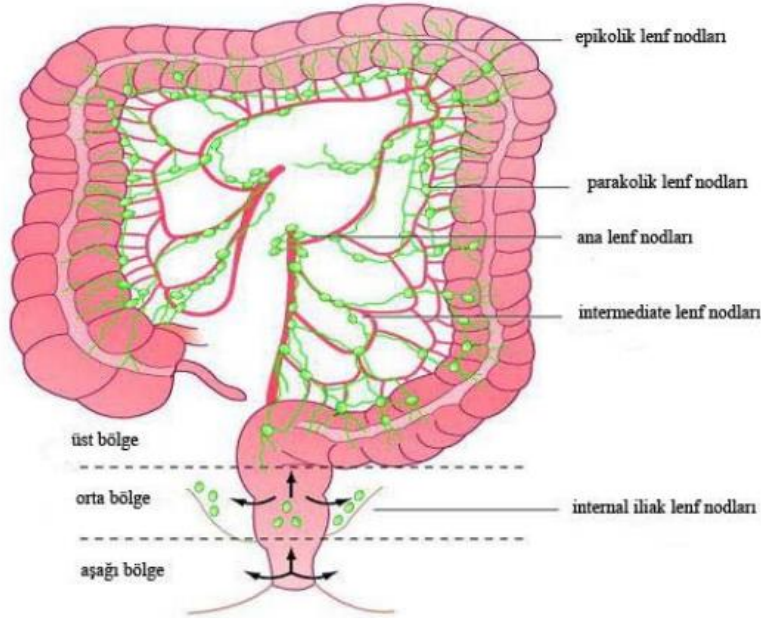


Şekil 2. Kolonun venöz drenajı (8)

Kolonun Lenfatik Drenajı

Kolon submukoza ve musküler tabakada yerleşmiş lenfatik kanallarla çevrilidir. Mukozada lenfatik drenaj yoktur. Lenfatik damarlar kolonun arteriyel dolaşımını takip ederler. Bağırsak duvarında (epikolik), bağırsak kenarının iç yüzeyi boyunca (parakolik), mezenterik arterler boyunca (intermediate) ve SMA, İMA çıkışları civarında (ana lenf nodları) yer alırlar (6) (Şekil 3). Süperior mezenterik lenf nodları çıkan ve transvers kolonu drene eder. Bu lenf nodları çölyak ve üst lumbar lenf nodları ile ilişkidir. İnferior mezenterik lenf düğümleri

transvers kolon solu, sol kolik fleksura, inen kolon ve sigmoid kolonu drene eder. Bu lenf nodları da aorta boyunca lumbar lenf düğümleri ile ilişkilidir. Transvers kolon sol 1/3' ünün ve sol kolik fleksuranın ise hem süperior hem inferior mezenterik lenf düğümlerine drene olmaktadır. Lenf düğümü gruplarından gelen lenfatikler barsak lenf yollarına oradan da sisterna şili ye katılırlar (4).



Şekil 3. Kolonun lenfatik drenajı (8)

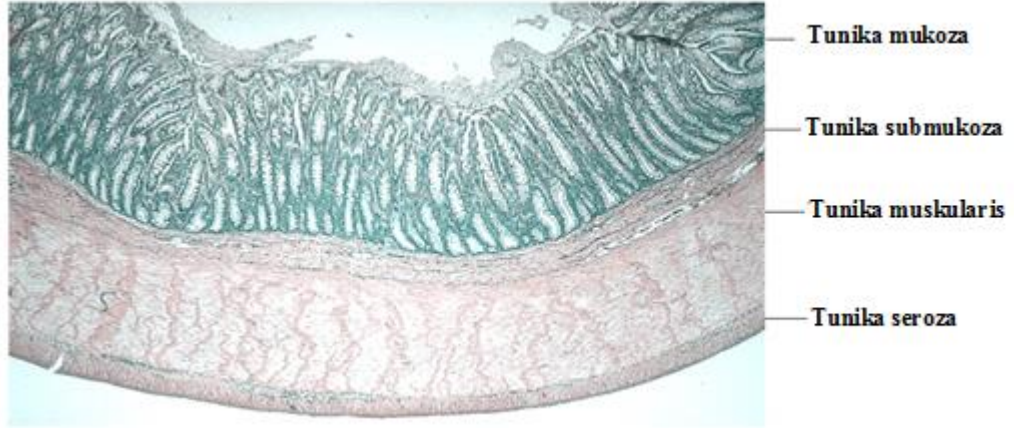
Kolonun Sinirleri

Sempatik sinirler T11-L3' ten kaynaklanan sempatik ganglionlardan sağlanır. Sempatik sinirler peristaltizmi ve sekresyonları azaltır. İlioçekal kapak ve anal sfinkter tonusunu arttırarak defekasyonu geciktirir.

Parasempatik sinirler ise sağ kolon ve transvers kolonun ilk yarısı nervus vagustan splenik fleksura ve inen kolon için ise S1-S3 pleksusundan köken alır. Parasempatik sinirler sekresyonları ve peristaltizmi arttırır. Sakral parasempatiklerin dağılımı hipogastrik pleksusdan geçerek splenik fleksuraya kadar ulaşır (6,7).

KOLONUN HİSTOLOJİSİ

Sindirim kanalında görülen 4 tabaka kolonda da vardır (Şekil 4):



Şekil 4. Sindirim kanalının histolojik yapısının enine kesiti (9).

Tunika Mukoza

Mukoza yüzey epitelyumu, kripta, lamina propria ve lamina muskularis mukozadan oluşur. Bağırsağın bu bölümünde villus ve plica yoktur ancak Lieberkühn kriptaları içerir. Kriptalar ince bağırsaktaki kriptalardan daha uzundur. Çok sayıda goblet ve emici (absorbtif) hücre, az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler mevcuttur (10,11).

Lamina propria; fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücrelerin gevşek bir kolleksiyonunu içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3' lük bölümünde sınırlıdır. Ayrıca inflamatuvar hücreler, lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiyositleri içerir (9,12).

Tunika Submukoza

Lamina proprianın hücresel içeriği submukozal stromada da yer alır. İki nöral pleksus submukozal bölgede yer alır. Bunlar; Meissner submukozal pleksus ve derin submukozal pleksustur. Submukoza arteriolleri, venülleri ve lenfatikleri içerir (9,12).

Tunika Muskularis

İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu iki kas tabakası arasında yer alır. Dış longitudinal tabaka lifleri tenya coli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır (9,12).

Tunika Seroza

Peritondur. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar (intraperitoneal). Asenden kolon, desenden kolon ve rektumun bir bölümü ile anal kanal peritonun arkasında kalır (retroperitoneal) (12).

KOLONUN FİZYOLOJİSİ

Kolonun başlıca fonksiyonları; kimustan su ve elektrolitlerin emilimi ve fekal maddenin dışarı atılncaya kadar depolanmasıdır. Bu işlevler için güçlü hareketler gerekmediğinden kolon hareketleri normalde ileri derece yavaştır. Karıştırıcı ve ilerletici hareketler olarak ikiye ayrılır (10,11).

Emilim ve dışkının oluşumu: günde yaklaşık 1500 ml kadar kimüs ileoçekal kapaktan kalın bağırsağa geçer. Su ve elektrolitlerin çoğu emilerek 100 ml den daha az sıvı dışkıyla atılır. İyonların hepsi geri emilerek sadece yaklaşık 1-5 mEq sodyum ve klor iyonu dışkıyla kaybedilir (11).

Karıştırıcı hareketler – hastrasyonlar: ince bağırsakta oluşan bölümlenme hareketlerine benzer şekildeki geniş sirküler kasılmalar kalın bağırsakta da oluşur. Özellikle çekum ve çıkan kolonda anal yönde yavaşça ilerler ve bu sırada kolon içeriğini de ileriye sürükler. Kalın bağırsaktaki dışkımsı madde yavaş yavaş parçalanır ve yuvarlanır. Bu sayede dışkının tümü kalın bağırsak duvarı ile temas eder ve sıvı ile çözünmüş madde büyük ölçüde emilerek günde sadece 80 - 200 ml feçes atılır (10,11).

İlerletici hareketler- kütle hareketleri: genellikle transvers kolonda olmak üzere gerilen ya da irrite olan noktada bir daraltıcı halka oluşur. Kolonun bu kasılma noktasının 20 cm ya da daha uzağındaki bir noktada hastrasyon kasılması kaybolur. Bunun yerini bir birim kasılma olarak dışkıyı bu bölümden aşağı kütle halinde iter (11).

Mukus salgılanması: kalın bağırsaktaki mukus salgısı bağırsak duvarını soyulmaya karşı korur. Ayrıca dışkıyı bir arada tutan yapışkan bir ortam sağlar. Dışkıdaki geniş bakteriyel aktiviteden barsak duvarını korur ve sekresyonun alkali olması (bol miktarda bikarbonat iyonu olması nedeniyle – pH sı 8.0) feçeste oluşan asitlerin barsak duvarına zarar vermemesi için koruyucu görev yapar (10,11).

Tüm bu fonksiyonlar nöral, hümorale ve muskuler yapıların lokal ve santral seviyelerdeki yakın koordinasyonu ile sağlanmaktadır (13).

YARA İYİLEŞMESİ

Yara; hücresel ve anatomik devamlılığın bozulması olarak tanımlanabilir. Yara iyileşmesi ise; bu devamlılığın yenilenmesidir. Yara iyileşmesinin açıkça anlaşılabilmesi cerrahi uygulamaya akılcı bir yaklaşım için önemlidir.

Yara iyileşmesi, yaralanma anından itibaren başlayan, lokal yara reaksiyonları ile belirlenen, birbirini takip eden ve iç içe geçmiş 4 evrede incelenir (14). Yara iyileşmesinin evreleri şunlardır:

1. Hemostaz (0 - 20 dakika)
2. Enflamasyon (0 - 5 gün)
3. Proliferasyon (3 - 14 gün)
4. Remodeling (14 - 180 gün)

İyileşmenin ilk aşaması yaralanma sonrası saniyeler içinde meydana gelen kan kaybının vazokonstüksiyon yoluyla engellendiği ve vasküler sızıntı bölgelerinde fibrin tıkaçların oluşturduğu vasküler fazdır (15).

Trombositlerden salınan sitokinler, nötrofil ve fibroblastları yaraya çekerler. İlk 24 saatte etkili olan nötrofiller yara debrislerini ve bakterileri fagosite ederler. 24-48 saat sonra hakim olan makrofajlar ise hücre artıklarını fagosite ederler ve salgıladıkları sitokinler ile hücre proliferasyonu, matriks sentezi ve anjiogenezi düzenlerler (16).

Kollajenin sentez edildiği proliferasyon fazında 5. ve 7. günlerde kollajen sentezi pik yaparak yara gerginliği artar. Anjiogenezi ve epitelizasyon gerçekleşir (17).

Proliferatif fazdan remodeling fazına geçiş kollajenin dengeye ulaştığı süreç olarak tanımlanır. Maturasyon fazında nötrofiller giderek azalır. Proliferasyon ve neovaskülarizasyonun sonlanması ile yeniden şekillenme fazı başlar. Fazla kollajen kollojenazlar tarafından yıkılarak kollajen yapım ve yıkım arasında denge oluşur (17).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ VE KOLLAJENİN YERİ

Kollajen vücuttaki tüm dokularda güç ve bütünlüğü sağlar. Vücutta en fazla bulunan proteindir. Temel olarak 3 aminoasitten (glisin, prolin, lizin) oluşur. Prolin ve lizinhidroksilaz enzimi ile hidroksiprolin dönüşür. Bu olayda moleküler oksijen, demir (Fe), alfa ketoglutarat ve C vitamini kofaktör olarak rol oynar. Yıkımı kollajenaz enzimi ile olur (18).

Kollajen, bağ dokunun ve her organın doğal ve major bileşenidir. Yara iyileşmesi sürecinde kollajen, iyileşmenin başlamasından en son skar doku oluşumuna kadar tüm

aşamalarda çok önemli bir işlev görmektedir. Kollajen, fibroblast oluşumunu uyarır ve endotel hücrelerin yaralanmış dokuya göçlerini hızlandırır. Kollajen biyomatrisler sıvı ve yara atığı toplama yeteneğindedirler (18).

Bağırsak duvarının gücünün büyük bölümü submukozaya aittir. Ancak bağırsak segmentleri dikilirken seroza kas tabakalarına göre daha iyi dikiş tutmaktadır. İntestinal iyileşme sürecinde vücudun diğer yerlerindeki yara iyileşmesini taklit edip, birbirini takip eden akut enflamatuvar faz, proliferatif faz ve remodeling fazı görülür. Barsak duvarının en kuvvetli parçası olan submukoza kuvvetini içerdiği kollajen bağ dokusuna borçludur. Kollajen intestinal gücü belirleyen tek ve en önemli molekül olduğundan metabolizması anastomoz iyileşmesini anlamak için özellikle önemlidir (18).

Kollajenin α_1 ve α_2 zincirlerinin değişik kombinasyonlarına göre alt tiplere ayrılır. Tip I genellikle matür organizmalarda (deri, kemik, tendon, ligament ve fasya gibi), tip II öncelikle kıkırdak dokusunda, tip III remodeling fazında tip I ile ilişkilidir ve özefagus, aort, uterus gibi elastik dokularda bulunur (19). Gastrointestinal sistemdeki kollajenin büyük kısmı submukoza da olup % 68' i tip 1 kollajen, % 20' si tip III ve % 12' si tip V kollajenden meydana gelir (20). Kollajen oluşumunda kritik evre prolinin hidroksiprolin oluşturmak üzere hidroksilasyonudur. Hidroksilasyon kollajene gücünü veren üç boyutlu triple-heliks konformasyonunun sürdürülmesi için önemlidir. Ancak hidroksiprolin içeriği ile anastomoz gücünün ölçümü arasında istatistiksel anlamlı ilişki bugüne dek gösterilememiştir (19).

Matür kollajen degradasyonu ilk 24 saat içinde başlar ve ilk 4 gün boyunca daha baskındır. Birinci haftada kollajen sentezi özellikle anastomoz proksimalinde baskın duruma geçer. İyileşen anastomozda 5-6 hafta sonra sentez ve yıkım devam etmesine karşın kollajen miktarında değişim olmaz. Skar kuvveti yaralanmadan aylar sonra artmaya devam eder. Lokal enfeksiyon varlığı kollajenaz aktivitesini artırır. Kollajen sentez kapasitesi tüm kolonda eşittir ancak ince bağırsaklarda daha düşüktür. Postop 4. günde ileal ve kolonik anastomozun arasında kuvvet açısından fark olmamasına rağmen ilk 48 saatte kolonda kollajen oluşumu çok daha fazladır (19).

KOLON FLORASI

Kalın bağırsakta insan vücudunun herhangi bir yerinden daha fazla mikrop mevcuttur. Dışkının her gramında 10^{11} ' den fazla, anaerob bakterilerle 1000 kat daha fazlasını da aşacak kadar bakteri olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli maya ve nonpatojenik parazitler de kalın bağırsakta yerleşim gösterebilir. En yaygın bakteriler bifidobakterium, eubacterium,

bacteroides, enterococcus ve enterobacteriaceae üyeleridir. Escherichia coli doğumdan ölüme kadar neredeyse tüm insanlarda mevcuttur. Bu organizma bağırsak popülasyonunun % 1' inden azını oluşturmalarına rağmen intraabdominal hastalıktan en yaygın sorumlu aerobik organizmadır. Benzer şekilde bakteroides fragilis de barsak florasının önemsiz bir üyesi olmasına rağmen intraabdominal hastalıktan en yaygın sorumlu aerobik organizmadır. Buna karşılık eurobacterium ve bifidobacterium kalın bağırsağın en sık bakterileri olmalarına rağmen nadiren hastalığa yol açarlar. Bu organizmalar bakteroides fragiliste bulunan virülans faktörlerine sahip değildir (21).

GENTAMİSİN

Antibakteriyel gücü en yüksek aminoglikoziddir. Aminoglikozidlerin etki mekanizması bakterinin ribozom 30S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini irreversible engelleyerek bakterisid etki gösterirler. Suda kolay çözünürler. Solüsyonları stabildir; alkali pH da asit pH dan daha aktiftirler. Aminoglikozitler, aerob ve gram negatif boyanan bakterilere karşı etkilidirler. Aktif transportu kullandıklarından anerob bakterilere karşı etkisizdir. Çünkü aktif transport oksijen gerektirir (22).

Yara üzerine lokal antibiyotik uygulaması, pek çok sebepten dolayı sistemik uygulamaya tercih edilmektedir. Yeterli sistemik etkiyi sağlamak için gerekli antibiyotik dozu, aminoglikozitlerin kulak ve böbrekte birikimi gibi hücre ve organ toksisitesine neden olabilmektedir (23). Antibiyotik dozunun düşük olması ise etkiyi azaltmaktadır. Ayrıca yara bölgesine lokal olarak antibiyotik uygulaması, bakteri direnci gelişimini azaltığından ve daha etkin yara iyileşmesi sağladığından organizma için uygundur (18).

Gentamisin, antibakteriyel aktivitesi dışında çeşitli RNA (Riboz Nükleik Asit) moleküllerine etki ederek kollajen formasyonunda görevli enzimlere müdahale eder. Wrzesniok ve arkadaşları (24) gentamisinin kollajen sentezinde prolidaz inhibisyonu yaptığını (prolidaz kollajen sentez ve yıkımında görevli bir enzimdir) gösterdi. Junge ve arkadaşları (25) ise poliviniliden floridin gentamisin ile kaplanmasının fare abdominal duvarlarında tip I / tip III kollajen oranında artış sağladığını göstermiştir (tip I: daha fazla çapraz bağa sahip ve daha matür). Bu sebeple gentamisin yara iyileşmesi ve doku modelini olumlu yönde etkileyen bir ajan olabilir (26). Antibiyotik salan yara örtüleriyle yapılan çalışmalar geçmişten günümüze kadar artarak gelişmiş ve bazı çalışmalarla derlenmiştir (27). Kollajen yara örtülerinin derlendiği bir başka çalışmada ise kollajen süngerler ile gentamisin uygulaması ön plana çıkmıştır (28).

MODERN YARA ÖRTÜLERİ

Yara bakım ürünleri yara bölgesini örterek, zarar görmüş dokuyu dış etkilere koruyarak ve yapısı uygunsa hücre üretimini aktive ederek iyileşme sürecine katkı sağlamaktadır. Bu örtülerin öngörülen öncelikli işlevi yara eksudasının buharlaşmasına olanak verecek şekilde yarayı kurutarak bakterilerin yara ortamında üremesini engellemektir (29). Yara tedavisi için gerekli ideal koşullar, yara etrafında hücre ve dokuların rejenerasyonuna izin verecek kadar nemli bir ortam, etkin oksijen sirkülasyonu ve düşük bakteriyel kontaminasyon olarak özetlenmektedir. Bu ideal koşullara ulaşabilmek için modern yara örtüleri geliştirilmektedir (18). Yara iyileşmesi sağlayan örtücü özellikteki modern örtüler; yara dehidrasyonunu önleyerek dokunun canlılığını ve hücrelerin çoğalma yeteneğini korumakta, anjiogenezi hızlandırmakta ve yara iyileşmesinde aktif rolü olan büyüme faktörlerinin etkinliğini artırmaktadır. En önemli avantajları ise enfeksiyon sıklığını azaltmalarıdır (30).

Modern yara örtüleri, aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (18).

1. Üretildikleri materyale göre modern yara örtüleri
 - 1.1. Hidrokolloidler
 - 1.2. Aljinat örtüler
 - 1.3. Hidrojeller
2. Fiziksel şekillerine göre modern yara örtüleri
 - 2.1. Köpükler
 - 2.2. Şeffaf filmler
3. Etken madde içeriğine göre modern yara örtüleri
 - 3.1. Antibakteriyel etken madde içerenler
 - 3.2. Büyüme faktörü içerenler
 - 3.3. Vitamin ve mineral içerenler
4. En güncel modern yara örtüleri
 - 4.1. Biyoaktif yara örtüleri
 - 4.2. Doku mühendisliği ürünleri
 - 4.3. Greft ve greft eşdeğerleri

Biyoaktif Yara Örtüleri

Yara iyileşme sürecinde aktif rol üstlenen biyomateryallerden üretilmişlerdir. Doğal doku veya biyosentetik kaynaklardan üretilen doku mühendisliği ürünlerini de kapsamaktadır.

Bu teknolojideki ürünler genellikle kollajen, hiyaluronik asit, kitozan, aljinatlar ve elastin gibi polimerleri bir arada bulundururlar. Biyomateryallerin, doğal ekstraselüler matriks bileşenlerini içermesi, biyolojik olarak parçalanabilir olma gibi avantajları vardır. Üstelik bu biyomateryallerden bir kısmı normal yara iyileşim sürecinde ve yeni doku oluşumunda aktif rol oynamaktadır. Bu özellikleri nedeniyle biyomateryaller, toksik olmama ve biyouygunluk açısından yara tedavisi için ilgi çekici seçenekler haline gelmiştir (31). Bazı uygulamalarda antimikrobiyaller ve büyüme faktörleri gibi etken maddeler yara bölgesine uygulanmak üzere bu biyomateryaller içerisine yerleştirilmiştir (32). Çalışmamıza konu olan biyoaktif yara örtüsü de aynı zamanda antibakteriyel ajan da içermektedir.

JASON G KOLLAJEN



Şekil 5. Gentamsin içerikli kollajen: Jason G

10 x 10 cm boyutunda 5 mm kalınlığındaki materyalde 480 mg tip I domuz kollojeni, 130 mg gentamisin bulunmaktadır. Islak halde stabildir. 4 haftada tamamen emilir.

KOLSPON KOLLAJEN



Şekil 6. Gentamisin içermeyen kollajen: KolSpon

10 x 10 cm boyutunda 5 mm kalınlığındaki materyal balık kollajeni kaynaklı kollajen matrikstir. Islak halde stabildir. 4 haftada tamamen emilir.

ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Anastomoz iyileşmesi mekanik, biyokimyasal ve histopatolojik yöntemler ile değerlendirilir. Histopatolojik inceleme kantitatif bir yöntem olmamakla beraber doku seviyesinde iyileşmenin saptanması açısından önemli bir göstergedir (33).

Mekanik Değerlendirme Yöntemleri

Patlama basıncı: Sıklıkla iyileşme sürecinin gücünün ölçülmesinde kullanılır. Bu basınç erken postoperatif dönemde hızla yükselerek 3. ve 4. günlerde bağırsağın dayanma gücünün % 60' ına, birinci haftada ise % 100' üne ulaşır. Artan intraluminal basınca karşı oluşan anastomoz direncini gösterir (19).

Kopma direnci: Bağırsak ansının uzun eksenine paralel kesilerek, standart genişlik ve uzunlukta hazırlanan anastomoz hattının iki ucu karşıt yönlerde çekilirken kopmaya neden olan kuvvettir. İkinci haftaya kadar olan değerlendirmelerde uygun bir parametredir (9).

Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri

Doku kollajen miktarı bir aminoasit olan hidroksiprolin düzeyinin ölçümü ile saptanır ve anastomoz iyileşmesini gösteren biyokimyasal parametredir (9). Kollajen miktarı anastomozu izleyen ilk günde gerek yapımındaki azalma, gerekse ilk 12 saatte artan kollajenaz aktivitesine bağlı olarak en düşük seviyesine iner (33). Hayvan modellerinde 15 ameliyat sonrası 3. ve 7. günlerde dokuda hidroksiprolin düzeyine bakılarak anastomoz ve yara iyileşmesinin incelenebileceği bildirilmektedir (9).

Histolojik Değerlendirme Yöntemleri

Işık mikroskobu ile anastomoz hattının hücrel infiltrasyonu ve fibroblastik aktivitesi incelenebilir. Diğer bir yöntem de elektron mikroskobu kullanarak kollajen liflerinin detaylı olarak değerlendirilmesidir (33).

Diğer Yöntemler

Bunlar sintigrafik olarak fibroblast aktivitesinin incelenmesi, doppler ultrasonografi, mikroanjiyografi ve lokal ısı ölçümleri gibi nadir kullanılan yöntemlerdir (9).

ANASTOMOZ KAÇAKLARI

Etyolojisi

Kolon ameliyatlarında en çok korkulan komplikasyon anastomoz kaçağıdır. Anastomozun iyileşmesini engelleyen pek çok etken belirtilmiştir. Bunları sistemik etkenler ve lokal etkenler olmak üzere iki başlık altında incelemek doğru olur (34).

Sistemik Etkenler

Öncelikle hastalarda ileri yaş veya kronik hastalıklar nedeniyle genellikle beslenme bozukluğu, diyabet, kronik renal yetmezlik, immun bağışıklık sendromu hastalıklar, kortikosteroid kullanımı, elektrolit dengesizliği, anemi, hipovolemi, hipoproteinemi gibi yara iyileşmesine engel olan etkenler mevcuttur. Özellikle acil girişimlerde peritonit, sepsis gibi genel durumu bozan patolojiler bu etkenlere ilave olur ve komplikasyon oranı artar (34).

Lokal Etkenler

Bu etkenler doğrudan bağırsak ile ilgilidir. Kolonun kollateral dolaşımı büyük arterler seviyesindedir. Bu yüzden büyük arterlerden birinde kan akımının yeterli olmaması kolaylıkla beslenme bozukluğuna neden olur. Kolonun içeriğinin çok septik olması da önemli rol oynar. Özellikle kolon temizliğinin iyi yapılmamış olduğu olgularda kontaminasyon çok kolay olmaktadır (34).

Anastomoz hattının beslenmesi, anastomoz hattındaki gerilim, anastomoz hattında hematoma, dikiş materyalleri, cerrahi teknik, bağırsağın hazırlanma şekli ve bağırsaktaki primer patoloji anastomoz iyileşmesini etkileyen diğer lokal etkenlerdir. Tüm bu etkenlerin içinde en önemlisi cerrahi tekniktir. Kullanılan teknik bağırsak uçlarının tam adaptasyonunu sağlamalı, dikiş hattında gerilim ve beslenme bozukluğuna neden olmamalıdır (34).

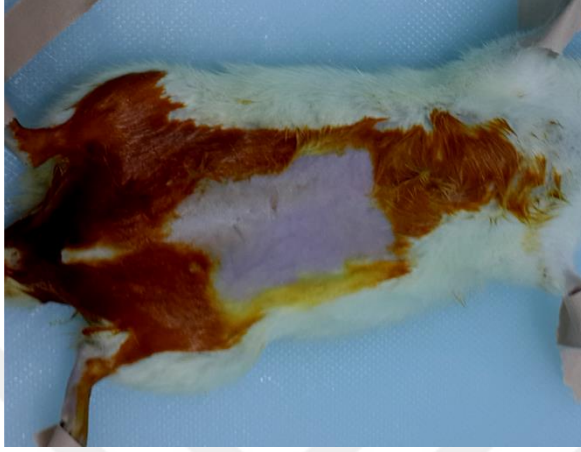
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu' nun onayı alınarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi' nde yapıldı (Ek 1). Deneyde bu laboratuvarıda üretilmiş, ortalama ağırlıkları 210 gr (180 - 230) olan, 6 - 8 aylık, 30 adet, Wistar Albino cinsi, erişkin rat kullanıldı. Çalışmaya alınan ratlar, gentamisinli kollajen uygulanan, gentamisinsiz kollajen uygulanan ve kontrol grubu olacak şekilde 10' arlı gruplara ayrıldı. Çalışma süresince, 1964 Helsinki Deklarasyonu' nda yer alan laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımına dair kurallar titizlikle uygulanmıştır. Sıçanlar, üstü paslanmaz metal kapaklı, yanlarında havalandırma pencereleri bulunan standart plastik kafeslerde beşerli gruplar halinde yaşatıldılar. Kafeslerin tabanı odun talaşı ile kaplıydı ve bu talaş her gün değiştirildi. Kafeslerin bulunduğu ortam normal oda sıcaklığına ve nemine sahip olup, sürekli havalandırma yapılmaktaydı. Su ve yem kapları standart üstten geçmeli plastik kaplar olup, beslenme küçük laboratuvar hayvanları için özel olarak üretilmiş standart pellet yemle yapıldı.

ANESTEZİ VE CERRAHİ İŞLEMLER

Denekler 22 ± 1 °C oda ısısında, 12 saat karartılıp 12 saat aydınlatılan ve % 50 - 60 oranında nemlendirilen, özel koşullar sağlanmış bir ortamda tutuldular. Deney gününe kadar sıçanların beslenmesinde standart pellet yem ve şehir içme suyu kullanıldı. Ratlar deney öncesi 12 saat aç bırakıldılar, ancak deneyin 30 dakika öncesine kadar su içmelerine izin verildi. Cerrahi işlem öncesinde deneklere herhangi bir kolon temizliği yapılmaksızın 5 – 10 mg/kg dozunda xylazin hidroklorür (Rompun®, Bayer-İstanbul) ve 50 mg/kg dozunda

ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer-İstanbul) kas içine uygulanarak anestezi sağlandı. Sırtüstü yatar pozisyonda ameliyat masasına yapışkan bant ile tespit edilen sıçanların karın tüylerinin temizlenmesinden sonra, povidon iyot solüsyonu ile cilt temizliği yapıldı (Şekil 7).



Şekil 7. Operasyon sahasının cilt temizliği

Her ratın alt karın bölgesine, 15 no bistüri ile orta hat insizyonu yapıldı. Tüm ratlarda çekumun 2 cm distalden 1cm' lik proksimal kolon segmenti rezeke edildi (Şekil 8).



Şekil 8. Proksimal kolon segmentinin rezeksiyonu

Ardından 5/0 kalınlıktaki polipropilen iple tek kat anastomoz uygulandı (Şekil 9) ve 10 adet ratta başka işlem yapılmayarak, fasya ve deri 3/0 kalınlıktaki polipropilen iple devamlı dikiş tekniği ile kapatıldı (Grup I- Sadece rezeksiyon ve anastomoz uygulanan kontrol grubu).



Şekil 9. Tek kat anastomoz uygulaması

Çalışma grubundaki (Grup II- gentamisinsiz kollajen grubu) 10 adet ratta ise yukarıda tanımlanan anastomoz yapılırken, anti mezenterik taraf orta hattaki, her iki lateral taraf orta hattaki ve mezenterin her iki yanındaki dikişlerde kullanılan polipropilen iplerin uçları 5 cm kadar uzun bırakıldı. Anastomozun üzeri 2 cm genişliğinde anastomoz çevresine gentamisinsiz kollajen materyal uygulandı (KolSpon[®], Denizhan-İstanbul) (Şekil 10). Kollajen materyalin anastomoz hattını desteklemesi için kolon serozasına temas edecek şekilde uygulandı.



Şekil 10. A. Gentamisinsiz kolojen materyal B. Kollajen materyalin anastomoz hattına uygulanmış hali

Diğer çalışma grubundaki (Grup III- Gentamisinli kollajen grubu) 10 adet rata ise yukarıda tanımlanan anastomoz yapılırken, anti mezenterik taraf orta hattaki, her iki lateral taraf orta hattaki ve mezenterin her iki yanındaki dikişlerde kullanılan polipropilen iplerin

uçları 5 cm kadar uzun bırakıldı. Anastomozun üzeri genişliği 2 cm, uzunluğu anastomoz çevresi kadar olan gentamisin emdirilmiş kollajen materyal uygulandı (JASON®G, AKM sağlı Ürünleri - Ankara) (Şekil 11). Yamanın anastomoz hattını desteklemesi için kolon serozasına temas edecek şekilde sarıldı.



Şekil 11. Gentamisinli kolojen materyal ve kollajen materyalin anastomoz hattına uygulanmış hali

Bu sırada ameliyat masasını aydınlatan lambanın aydınlatma açısı değiştirilerek (trans-illüminasyon) kolon mezosu içinden geçen dikişin, mezo damarlarına zarar vermemesine özen gösterildi.

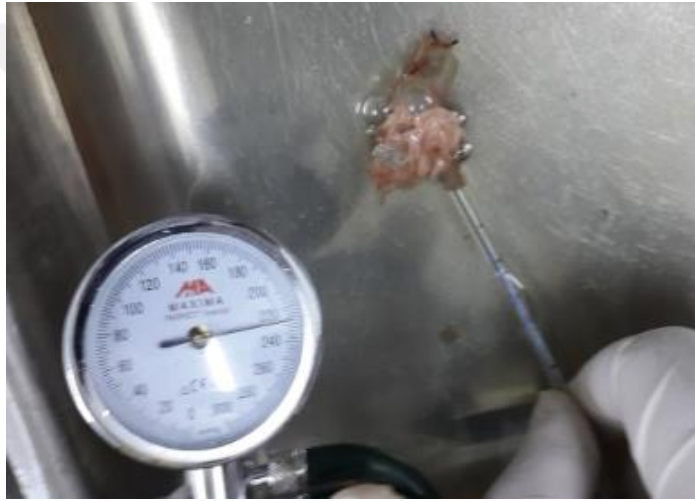
Postoperatif 12. saatte yapılan kontrol sonrası ratlar, olağan yemleriyle beslenmeye başlandı. Bu dönemde ratların su alması kısıtlanmadı. Tüm ratlar, postoperatif 7. gün, öncesinde standart doz ketamin ve xylazine kullanıldıktan sonra eksanguinasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Hayvanın öldüğü kesinleştikten sonra tüm peritoneal kaviteyi ortaya koymak için karın ön duvarına geniş insizyon uygulanarak Evans Modeli' ne göre de karın içi yapışıklık derecelendirilmesi yapıldı (35).

Peritoneal kavite içindeki adezyonlar Evans Modeli' ne göre evrelendirildi (Tablo 2).

Tablo 2. Evans Yapışıklık Skoru (35)

Evre	Evans Yapışıklık Skoru
0	Yapışıklık yok
1	Kendi kendine ayrılan yapışıklık
2	Çekme ile ayrılan yapışıklık
3	Ayrırmak için diseksiyon gereken yapışıklık

Anastomoz patlama basıncı ölçümü için kontrol grubunda anastomoz hattı, proksimal ve distalden ikişer santimlik segmentlerle birlikte rezeke edildi. Çalışma grubundaysa rezeksiyon sınırları yama kenarlarından ikişer santim uzaklıktan yapıldı. Rezeke edilen tüm barsak segmentlerinin distal ucu 2/0 ipek ipele sıkıca bağlandı. Proksimal uçtan lümen içine 18 F polietilen kateter sokularak bu kateterin diğer ucu bir transducer ve hava pompasına bağlandı. Böylece intralüminal basıncın milimetre civa (mmHg) olarak görülebilmesi için gereken düzenek sağlanmış oldu (Şekil 12). Bağırsak segmenti içi su dolu bir kap içine sokularak lümen içine kontrollü bir şekilde hava verildi. Anastomoz hattından ilk hava çıkışı anastomoz patlama basıncı olarak kaydedildi.



Şekil 12. İlk hava çıkışıyla patlama basıncının belirlenmesi

Histopatolojik incelemeler, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda görevli tek patolog tarafından yapıldı. Anastomoz hattından piyesler şeklinde hazırlandı. Piyesler parafin blokta hazırlanıp, ince kesitleri "haemotoxylin-eosin" (H-E) boyası ile boyanarak ışık mikroskopu altında incelendi ve görüntüler bilgisayar yardımıyla kayıt edildi. Anastomoz hattının histopatolojik evrelendirilmesi Ehrlich-Hunt Modeli'ne göre yapıldı (36) (Tablo3).

Tablo 3. Erlich-Hunt Modeli (36)

Evre	İnflamatuvar hücre/ Fibroblastik aktivite? / Neovaskularizasyon / Kollajen miktarı
1	Az miktarda ama dağınık olarak var
2	Az miktarda ve her alanda var
3	Çok miktarda ama dağınık olarak var
4	Çok miktarda ve her alanda var

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçta elde edilen değerler, Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılarak, kontrol grubu ve deney grupları arasında anlamlı fark olup olmadığı ortaya konuldu. Ayrıca p değeri 0,05 ve altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmamızda cerrahi işlem sonrası ilk 24 saatte kontrol grubunda 3, gentamisinli kollojen grubunda 1 denek öldü. Gentamisinsiz kollajen uygulanan grupta ise denek ölümü olmadı.

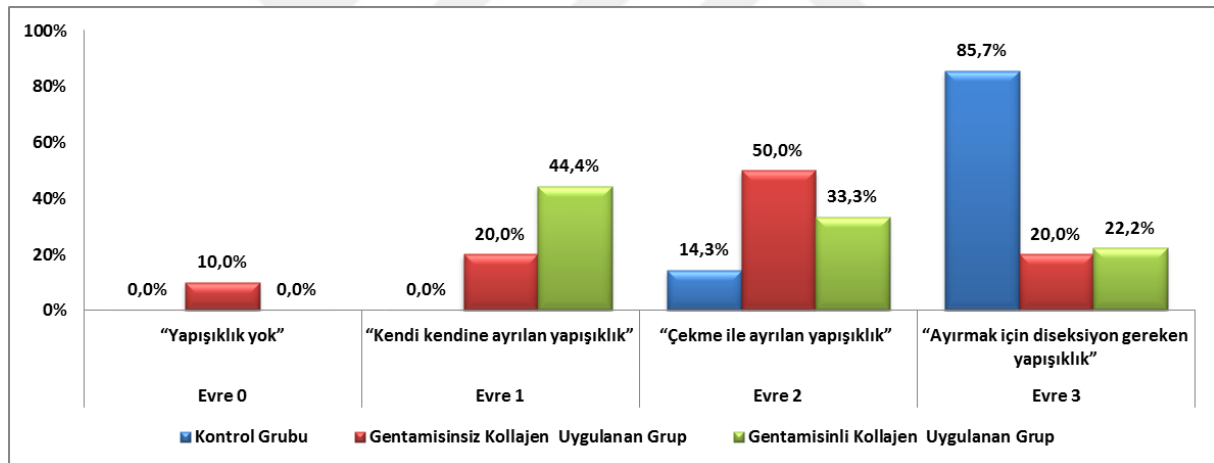
KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN (ADEZYONLAR) DEĞERLENDİRİLMESİ

Grupların Evans modeline göre yapışıklık skorları incelendiğinde, kontrol grubundaki ratların %85,7 (n=6)' sinde “ayırarak için diseksiyon gereken yapışıklık” (Eyre 3), %14,3 (n=1)' ünde “çekme ile ayrılan yapışıklık” (Eyre 2) tespit edildi. Gentamisinsiz kollajen uygulanan gruptaki ratların %20 (n=2)' sinde “ayırarak için diseksiyon gereken yapışıklık” (Eyre 3), %50 (n=5)'sinde “çekme ile ayrılan yapışıklık” (Eyre 2), %20 (n=2)' sinde “kendi kendine ayrılan yapışıklık” (Eyre 1) tespit edildi. Aynı gruptaki ratların %10 (n=1)' unda ise hiçbir yapışıklık (Eyre 0) tespit edilmedi. Gentamisinli kollajen uygulanan gruptaki ratların %22,2 (n=2)' sinde “ayırarak için diseksiyon gereken yapışıklık” (Eyre 3), %33,3 (n=3)' ünden “çekme ile ayrılan yapışıklık” (Eyre 2), %44,4 (n=4)' ünde “kendi kendine ayrılan yapışıklık” (Eyre 1) tespit edildi (Tablo 4) (Şekil 13).

Tablo 4. Evans modeline göre yapışıklık skorları dağılımı

Evans modeline göre yapışıklık skorları	Kontrol Grubu (n=7)	Gentamisinsiz Kollajen Uygulanan Grup (n=10)	Gentamisinli Kollajen Uygulanan Grup (n=9)
Evre 0 “Yapışıklık yok”	%0	%10 (n=1)	%0
Evre 1 “Kendi kendine ayrılan yapışıklık”	%0	%20 (n=2)	%44,4 (n=4)
Evre 2 “Çekme ile ayrılan yapışıklık”	%14,3 (n=1)	%50 (n=5)	%33,3 (n=3)
Evre 3 “Ayrırmak için diseksiyon gereken yapışıklık”	%85,7 (n=6)	%20 (n=2)	%22,2 (n=2)

Kikare Testi.



Şekil 13. Evans modeline göre yapışıklık skorları dağılımı

Grupların Evans modeline göre yapışıklık değerleri incelendi. Sonuçta elde edilen değerler, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kontrol grubundaki ratlarda, yapışıklık değerleri ortalaması $2,86 \pm 0,37$ olarak bulundu. Gentamisinsiz kollajen uygulanan gruptaki ratların yapışıklık değerleri ortalaması $1,80 \pm 0,91$ ve gentamisinli kollajen uygulanan gruptaki ratların yapışıklık değerleri ortalaması $1,78 \pm 0,83$ olarak bulundu. Grupların Evans modeline göre yapışıklık değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubu ratlarında yapışıklık değerleri ortalamalarının hem gentamisinsiz, hem de gentamisinli kollajen uygulanan gruptaki ratların yapışıklık değeri ortalamalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (sırasıyla; $p=0,011$; $p=0,010$) (Tablo 5,6). Gentamisinsiz kollajen ile

gentamisinli kollajen uygulanan grup arasında ise yapışıklık değerleri arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p=0,828$) (Şekil 14).

Tablo 5. Kontrol grubu ve gentamisinli kollajen grubunun Evans modeline göre yapışıklık skorları ortalamaları

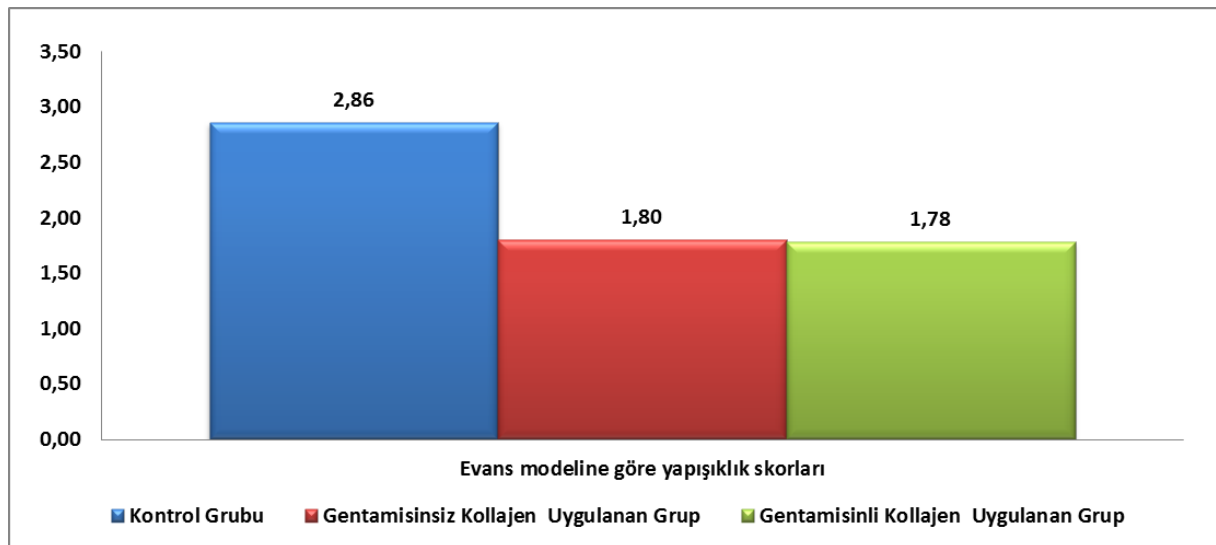
Evans modeline göre yapışıklık skorları	Kontrol Grubu (n=7)	Gentamisinli Kollajen Uygulanan Grup (n=10)	p
Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Mak)	2,86 $\pm$ 0,37 3 (2-3)	1,80 $\pm$ 0,91 2 (0-3)	0,010*

Mann-Whitney U test, * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum

Tablo 6. Kontrol grubu ve gentamisinli kollajen grubunun Evans modeline göre yapışıklık skorları ortalamaları

Evans modeline göre yapışıklık skorları	Kontrol Grubu (n=7)	Gentamisinli Kollajen Uygulanan Grup (n=9)	p
Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Mak)	2,86 $\pm$ 0,37 3 (2-3)	1,78 $\pm$ 0,83 2 (1-3)	0,011*

Mann-Whitney U test, * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum,



Şekil 14. Evans modeline göre yapışıklık skorları ortalamaları

PATLAMA BASINCI DEĞERLERİ

Grupların patlama basıncı değerleri incelendiğinde; kontrol grubundaki (Grup I) ratlarda patlama basıncı değerleri ortalaması $174,29 \pm 44,68$ mmHg bulundu. Gentamisinsiz kollajen uygulanan grupta (Grup II) patlama basıncı değerleri ortalaması $223 \pm 38,6$ mmHg, gentamisinli kollajen uygulanan grupta (Grup III) patlama basıncı değerleri ortalaması $223,33 \pm 42$ mmHg bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu patlama basıncı değerlerinin hem gentamisinsiz kollajen grubu hem de gentamisinli kollajen grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu (sırasıyla $p=0,027$; $p=0,029$) (Tablo 7,8). Gentamisinsiz kollajen ile gentamisinli kollajen grup arasında ise patlama basıncı ortalamaları arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p=0,967$) (Şekil 15).

Tablo 7. Kontrol grubu ile gentamisinsiz kollajen grubu patlama basıncı değerleri

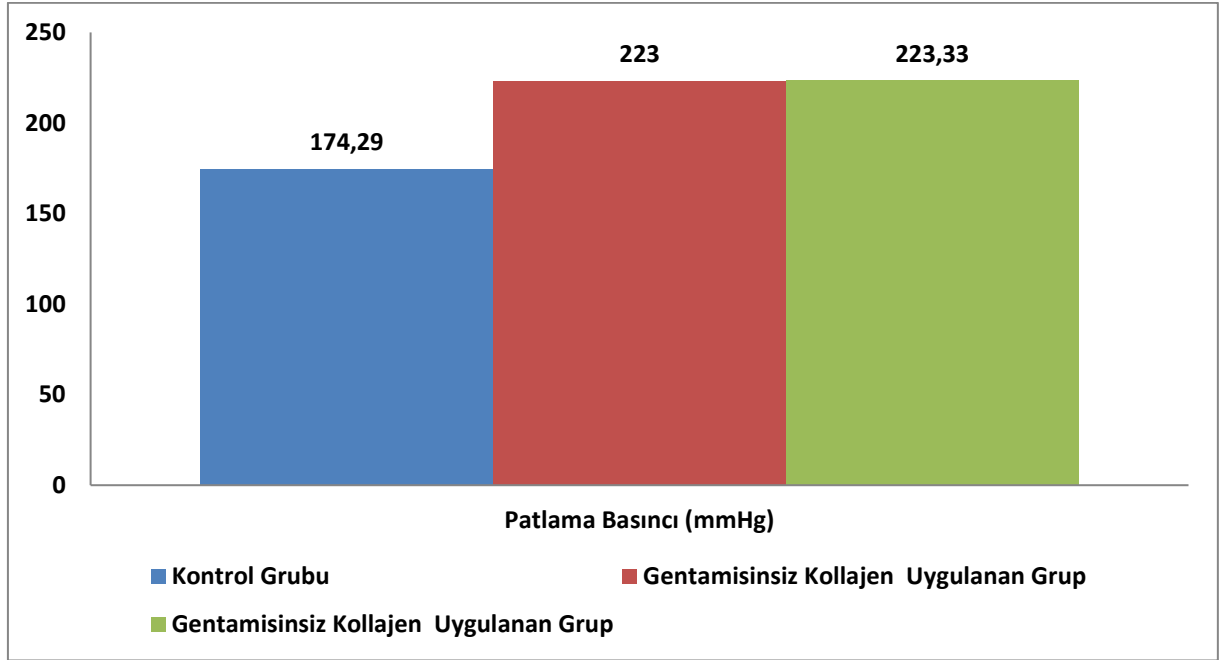
Patlama Basıncı (mmHg)	Kontrol Grubu (n=7)	Gentamisinsiz Kollajen Uygulanan Grup (n=10)	p
Ortalama $\pm$ Standart sapma Medyan (Min-Mak)	$174,29 \pm 44,68$ 160 (140-260)	$223 \pm 38,6$ 225 (160-280)	$p=0,027^*$

Mann-Whitney U test, * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart sapma, **Min:** Minimum, **Mak:** Maksimum

Tablo 8. Kontrol grubu ile gentamisinli kollajen grubu patlama basıncı değerleri

Patlama Basıncı (mmHg)	Kontrol Grubu (n=7)	Gentamisinli Kollajen Uygulanan Grup (n=9)	p
Ortalama $\pm$ Standart sapma Medyan (Min-Mak)	$174,29 \pm 44,68$ 160 (140-260)	$223,33 \pm 42$ 220 (160-280)	$p=0,029^*$

Mann-Whitney U test, * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart sapma, **Min:** Minimum, **Mak:** Maksimum



Mann-Whitney U test, * p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Şekil 15. Grupların patlama basıncı değerler ortalaması

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya alınan ratların anastomoz hattının Ehrlich-Hunt Modeli' ne göre yapılan histopatolojik evrelendirmeye ait inflamatuvar hücre, fibroblast, neovaskülarizasyon ve kollajen skorları Tablo 9, 10 ve 11 de gösterilmiştir.

Tablo 9. Kontrol grubu ve gentamisinsiz kollajen grubunun Ehrlich-Hunt Modeli' ne göre yapılan histopatolojik değerlendirmesi

Histolojik Değerlendirme	Kontrol Grubu (n=7)	Gentamisinsiz Kollajen Uygulanan Grup (n=10)	p
	Ort ± SS Medyan (Min-Mak)	Ort ± SS Medyan (Min-Mak)	
İnflamatuvar hücre	3,71 ± 0,75 4 (2-4)	3,40 ± 0,51 3 (3-4)	0,378
Fibroblastik aktivite	3,86 ± 0,37 4 (3-4)	3,50 ± 0,52 3,5 (3-4)	0,141
Neovaskülarizasyon	3,86 ± 0,37 4 (3-4)	3,50 ± 0,52 3,5 (3-4)	0,141
Kollajen miktarı	2,86 ± 0,69 3 (2-4)	3,60 ± 0,51 4 (3-4)	0,032*

Mann-Whitney U test, * p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum

Tablo 10. Kontrol grubu ve gentamisinli kollajen grubunun Ehrlich-Hunt Modeli' ne göre yapılan histopatolojik değerlendirmesi

Histolojik Değerlendirme	Kontrol Grubu (n=7)	Gentamisinli Kollajen Uygulanan Grup (n=9)	p
	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Mak)	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Mak)	
İnflamatuar hücre	3,71 $\pm$ 0,75 4 (2-4)	3,44 $\pm$ 0,88 4 (2-4)	0,378
Fibroblastik aktivite	3,86 $\pm$ 0,37 4 (3-4)	4 $\pm$ 0 4 (4-4)	0,257
Neovaskülarizasyon	3,86 $\pm$ 0,37 4 (3-4)	4 $\pm$ 0 4 (4-4)	0,257
Kollajen miktarı	2,86 $\pm$ 0,69 3 (2-4)	2,2 $\pm$ 0,66 2 (1-3)	0,093

Mann-Whitney U test, * p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum

Tablo 11. Gentamisinsiz ve gentamisinli kollajen grubunun Ehrlich-Hunt Modeli'ne göre yapılan histopatolojik değerlendirmesi

Histolojik Değerlendirme	Gentamisinsiz Kollajen Uygulanan Grup (n=10)	Gentamisinli Kollajen Uygulanan Grup (n=9)	p
	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Mak)	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Mak)	
İnflamatuar hücre	3,40 $\pm$ 0,51 3 (3-4)	3,44 $\pm$ 0,88 4 (2-4)	0,378
Fibroblastik aktivite	3,50 $\pm$ 0,52 3,5 (3-4)	4 $\pm$ 0 4 (4-4)	0,016*
Neovaskülarizasyon	3,50 $\pm$ 0,52 3,5 (3-4)	4 $\pm$ 0 4 (4-4)	0,016*
Kollajen miktarı	3,60 $\pm$ 0,51 4 (3-4)	2,2 $\pm$ 0,66 2 (1-3)	0,032*

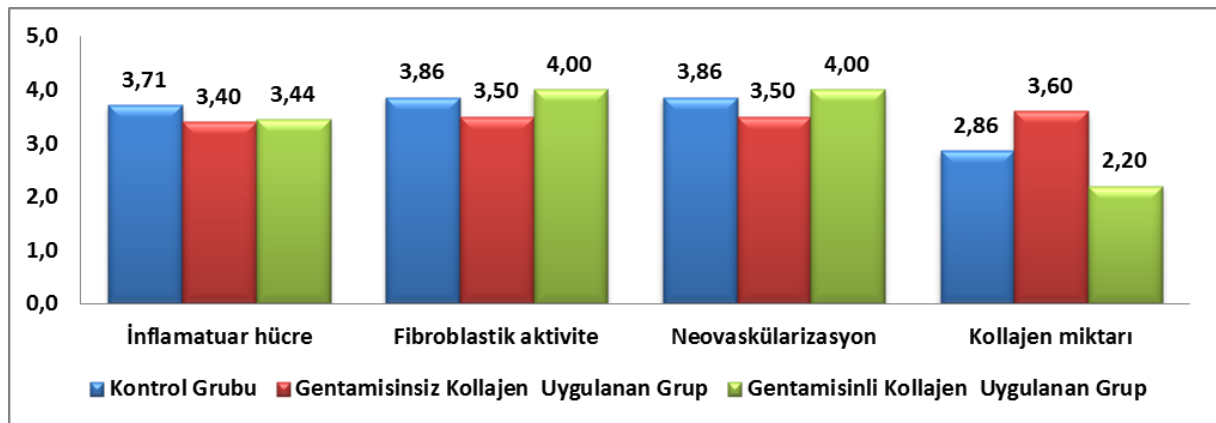
Mann-Whitney U test, * p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum

Gruplar inflammatuar hücre skorları bakımından incelendiklerinde kontrol grubundaki (Grup I) ratlarda 3,71 $\pm$ 0,75, gentamisinsiz kollajen uygulanan grupta (Grup II) 3,40 $\pm$ 0,51, gentamisinli kollajen uygulanan grupta (Grup III) 3,44 $\pm$ 0,88 olarak bulundu. Gruplar inflammatuar hücre skorları bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu (p=0,378) (Tablo 9, 10, 11) (Şekil 16).

Gruplar fibroblastik aktivite skorları bakımından incelendiklerinde kontrol grubundaki (Grup I) ratlarda $3,86 \pm 0,37$ olarak bulundu. Gentamisinsiz kollajen uygulanan grupta (Grup II) $3,50 \pm 0,52$ bulundu. Gentamisinli kollajen uygulanan grupta (Grup III) 4 ± 0 olarak bulundu. Gentamisinli kollajen uygulanan grupta fibroblastik aktivite skorlarının gentamisinsiz kollajen grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p=0,016$) (Tablo 11). Kontrol grubu ile gentamisinsiz ve gentamisinli kollajen grubu arasında ise fibroblastik aktivite değerleri açısından istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 9,10) (Şekil 16).

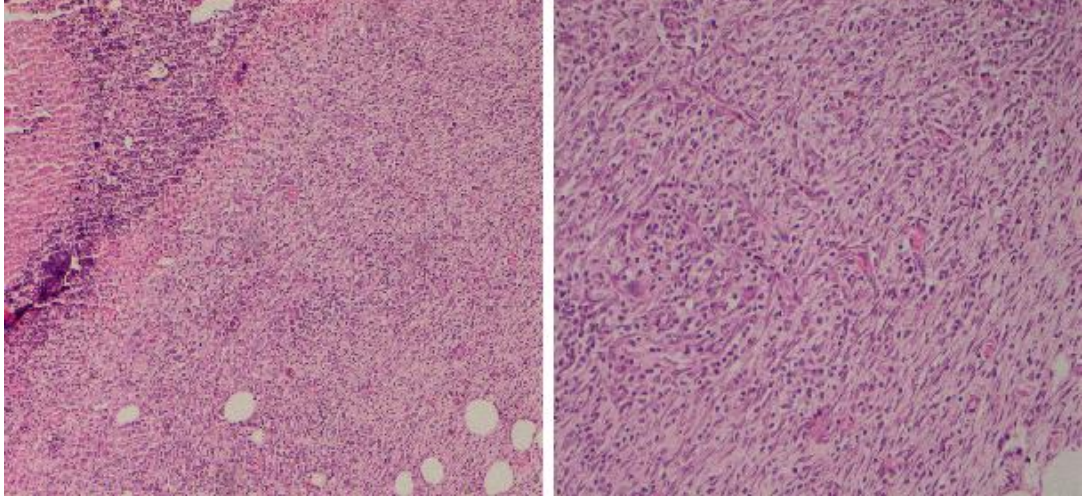
Gruplar neovaskülarizasyon değerleri bakımından incelendiklerinde kontrol grubundaki (Grup I) ratlarda $3,86 \pm 0,37$ olarak bulundu. Gentamisinsiz kollajen uygulanan grupta (Grup II) $3,50 \pm 0,52$, gentamisinli kollajen uygulanan grupta (Grup III) ise 4 ± 0 olarak bulundu. Grupların neovaskülarizasyon skorları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; gentamisinli kollajen uygulanan grupta neovaskülarizasyon skorlarının gentamisinsiz kollajen grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p=0,016$) (Tablo11). Kontrol grubunun, gentamisinsiz ve gentamisinli kollajen grupları arasında fark bulunmadı (Tablo 9,10) (Şekil 16).

Grupların kollajen miktarı incelendiğinde kontrol grubundaki (Grup I) ratlarda $2,86 \pm 0,69$ olarak bulundu. Gentamisinsiz kollajen uygulanan grupta (Grup II) $3,60 \pm 0,51$, gentamisinli kollajen uygulanan grupta (Grup III) ise $2,2 \pm 0,66$ olarak bulundu. Grupların kollajen miktarları karşılaştırıldığında; gentamisinsiz kollajen uygulanan grupta kollajen miktarları kontrol grubu ve gentamisinli kollajen grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,032$, $p=0,001$) (Tablo 9,10). Kontrol grubu ve gentamisinli kollajen grubu arasında ise kollajen miktarı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,093$) (Tablo 11) (Şekil 16).

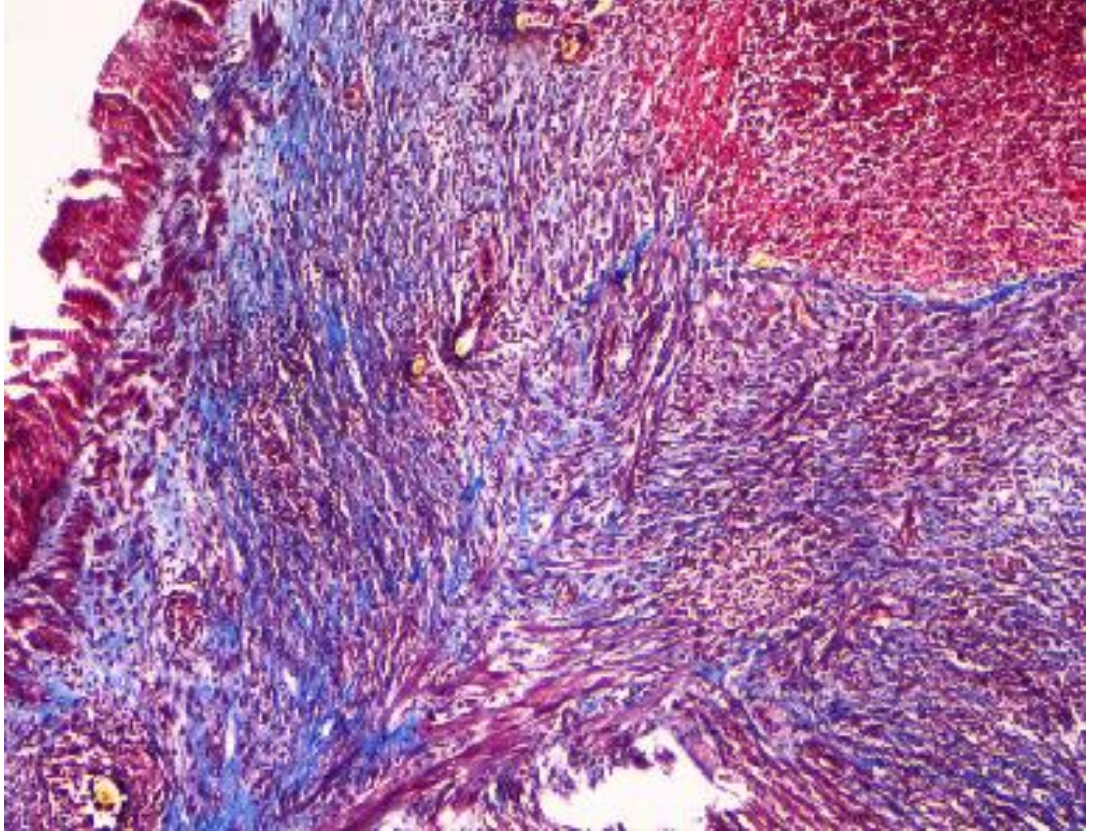


Şekil 16. Grupların Ehrlich-HuntModeli'ne göre yapılan histopatolojik değerlendirmesi

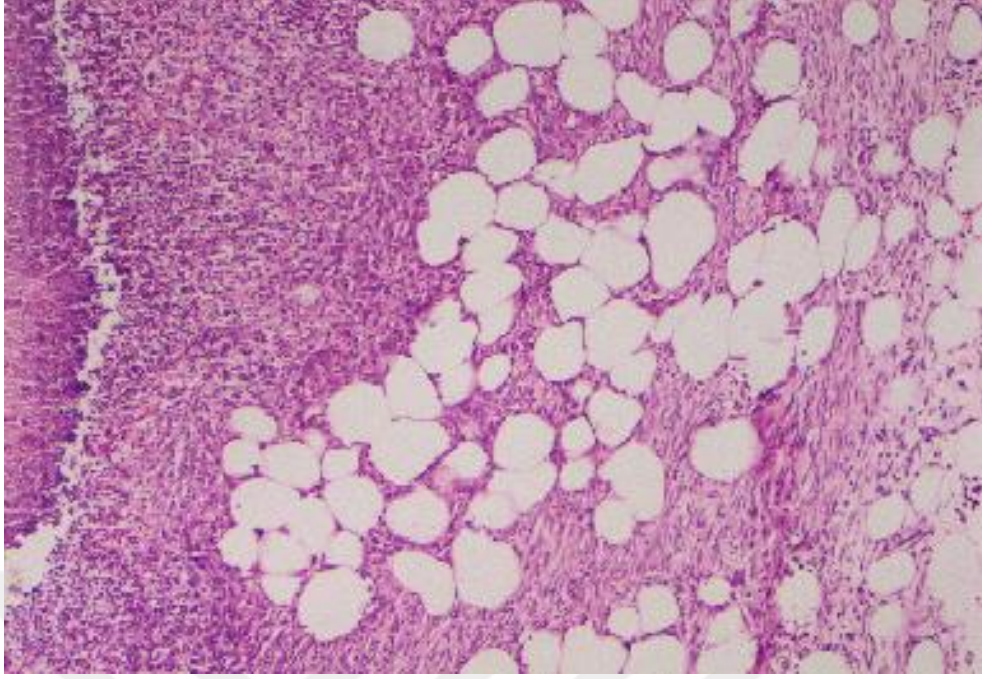
HİSTAPATOLOJİK GÖRÜNTÜLER



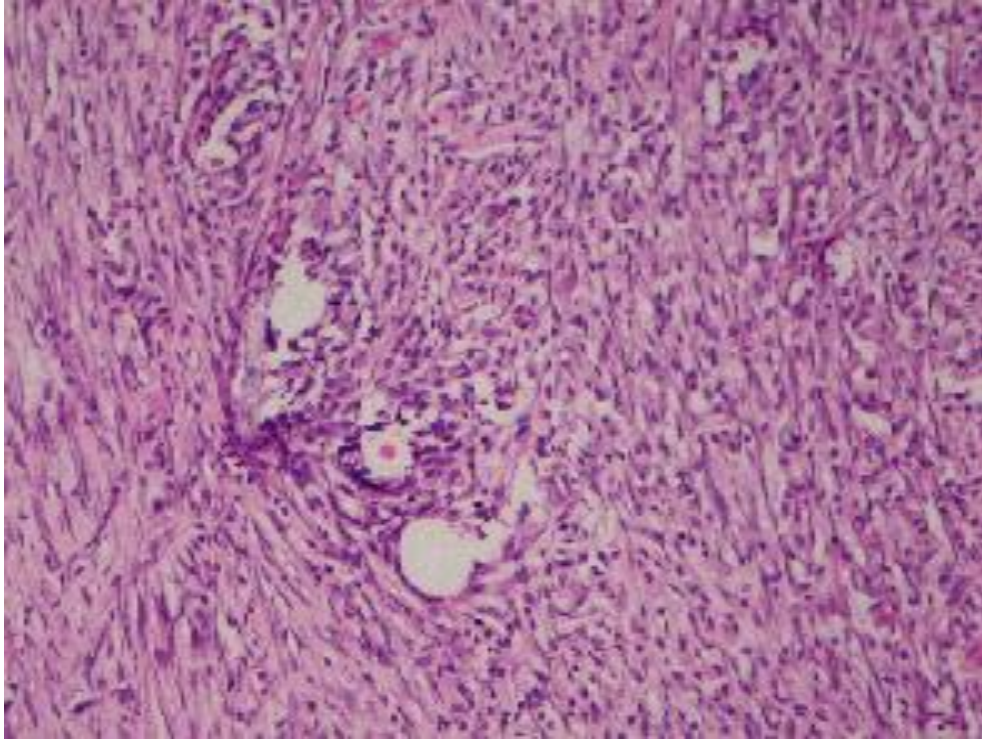
Şekil 17. Gentamisinsiz kollajen grubunda yoğun fibroblastik aktivite neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre ve kollajen (HE x 20)



Şekil 18. Kontrol grubunda yoğun fibroblastik aktivite (Masson trichrome x 20)



Şekil 19. Gentamisinli kollajen grubunda yoğun vaskülarizasyon, hafif kollajen (HE x 20)

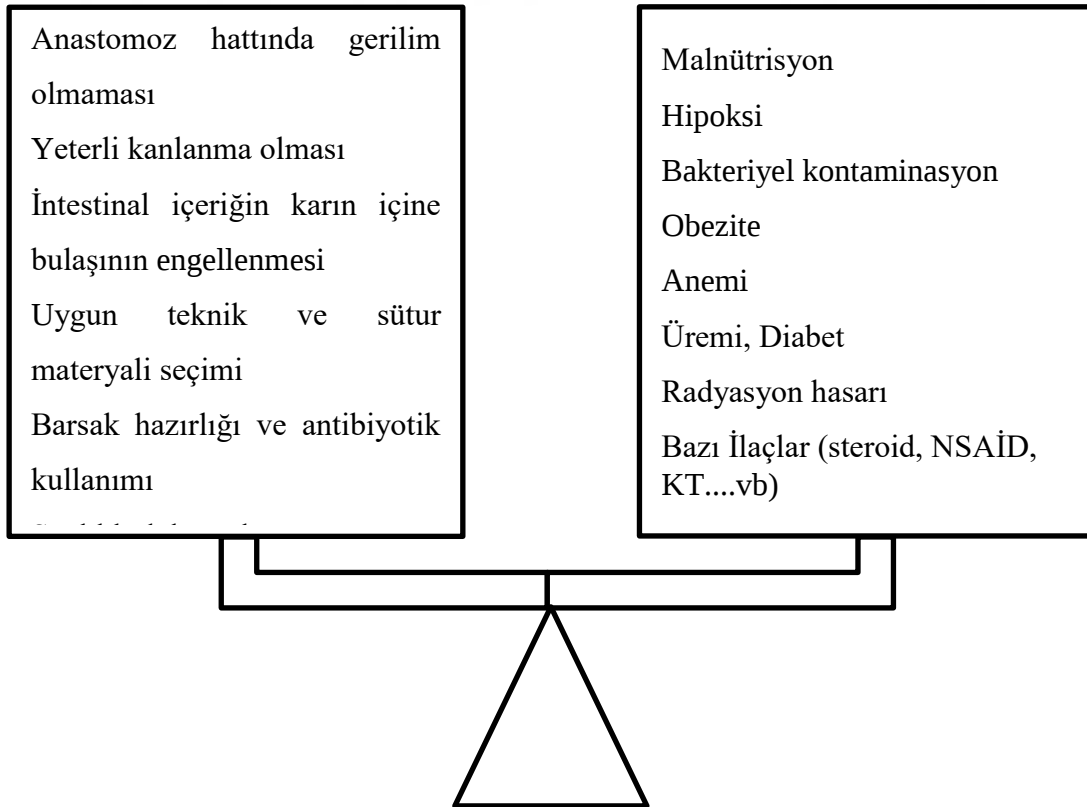


Şekil 20. Sütur materyali

TARTIŞMA

Gecikmiş kolon yarası iyileşmesi (özellikle anastomoz kaçakları) kolorektal cerrahinin ciddi bir komplikasyonu olup ilk 30 gün mortalitede belirgin artışla ilişkilendirilir (37). Geliştirilen cerrahi tekniklere rağmen elektif operasyon sonrası anastomoz kaçağı oranı % 3-5 arasında iken acil cerrahi sonrası bu oran % 10 – 15 arasındadır (4).

Anastomoz kaçağının altında bir takım teknik ve biyolojik faktörler yatar (38).



Şekil 21. Anastomozu etkileyen olumlu ve olumsuz faktörler (38)

Yakın zamanlı çalışmalar kollajen tip I/III oranının azalması ve matriks metaloproteinaz artışı gibi ekstrasellüler matriks değişikliklerinin de risk faktörü olabileceğinin altını çizerek (39). Yara iyileşmesi sürecinde kollajen, iyileşmenin başlamasından en son skar oluşumuna kadar tüm aşamalarda çok önemli bir işlev görmektedir (18).

Kolonik anastomoz kaçaklarını engellemek için anastomozu mekanik olarak desteklemek amacı ile koyun bağırsağı, kıkırdak plaklar, kaz trakeası, ham deri gibi çok çeşitli maddeler kullanılmıştır. Bunların yanında değişik ilaçlar, cerrahi teknikler, protezler, yapıştırıcı maddeler de denenmiştir (40). Anastomozlardaki mortalite ve morbidite oranlarını düşürmek amacı ile en uygun teknik arayış halen devam etmektedir. Literatür gözden geçirildiğinde, elle yapılan tek kat kolokolonik anastomozun mükemmelleştirilmesi amacı ile prostetik materyaller (anastomozu destekleyici yama, süngerler vb.) ile desteklenmesi fikrinden yola çıkıldığı ve bu konuda birçok deneysel çalışma yapılmış olduğu görülmektedir (41).

Gentamisin cerrahide sık kullanılan bir antibiyotik ajandır. 1915’ de Burton ve ark. (39) tek bir intramusküler gentamisin enjeksiyonuyla bile kolorektal cerrahiyi takip eden mortalitede belirgin azalma olduğunu ortaya koymuştur. İlginç bir şekilde gentamisinin, antibakteriyel aktivitesi dışında, çeşitli RNA moleküllerine etki ederek (katyonik olmaları nedeniyle kataliz için gerekli olan magnezyum iyonlarıyla rekabet ederler) kollajen formasyonunda görevli enzimlere müdahale eder (42). Wrzesniok ve ark. (24) gentamisinin, kollajen yıkımında görevli olan prolidaz enziminin inhibisyonunu yaptığını göstermiştir. Ek olarak Junge ve ark. (25) poliviniliden floridin gentamisin ile kaplanmasının fare abdominal duvarlarında tip I/tip III kollajen oranında artış sağladığını göstermiştir. Tip I kollajen, tip III kollajene göre daha fazla çapraz bağ içerir ve daha matürdür (40). Chang ve ark. (43) 6979 hasta üzerinde 15 çalışmanın metaanalizinde intraperitoneal uygulanan gentamisin ve gentamisin emdirilmiş kollajen materyal uygulamalarının cerrahi saha enfeksiyonlarını önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Bu sebeple gentamisin yara iyileşmesini ve doku modelini olumlu yönde etkileyen bir ajan olabilir (40).

Binneböse ve ark. (26) transvers kolona uç uca anastomoz uyguladıkları altmış rat üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada intraperitoneal uyguladıkları gentamisinin anastomoz üzerindeki etkilerini postoperatif 3. , 5. ve 14. günlerde karşılaştırdıklarında; postoperatif 5. gündeki patlama basınçlarının gentamisin grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde artmış olduğunu buldular. Ayrıca 3. , 5. ve 14. günlerdeki total kollajen miktarı ile kollajen tip I ve tip II kollajen oranlarının gentamisin grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek

olduğunu böylece intraperitoneal olarak uygulanan gentamisinin iyileşmeyi ve anastomozun stabilitesini arttırdığını bildirmişlerdir.

Bizim öngörümüz ise bu literatür bilgilerinden yola çıkarak gentamisin emdirilmiş kollajenin doku düzeyinde yara iyileşmesini ve kollajen yapımını arttırarak anastomoz güvenliğini arttırabileceği idi.

Merad ve ark. (44) prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalarında; 31 kolokolonik anastomozda, anastomozun omentum ile sarılması uygulamasının; anastomoz kaçağını, kaçağın şiddetini, kaçağa bağlı ölüm oranını azaltmadığını belirtmişlerdir. Vücutta prostetik materyal kullanımının, yabancı cisim etkisi ile lokal enfeksiyon riskini artırdığı çoğu yazar tarafından savunulmakla birlikte kolon anastomozu için bunun aksini iddia eden yazarlar da bulunmaktadır (45). Aksini iddia eden bu yazarlar tek kat üzerine kolon anastomozu için kullanılan polipropilen ve diğer suture materyallerinin de yabancı cisim olduğu ve kullanılan materyalin fazladan enfeksiyon riski oluşturmadığını söylemektedir (46). Biz çalışmamızda hiçbir denekte bağırsak hazırlığı, kolon temizliği yapmadık. Dolayısıyla anastomozlarımızda peritoneal kaviteye bir miktar gaita bulaşı oldu. Deneklerde prostetik materyal kullandığımız halde enfektif komplikasyon bulgusu da görmedik.

Anastomoz kaçaklarının tedavisinde hem hekimin hem hastanın yüzünü güldürecek sonuçlar elde edebilmeyiz? Leite ve ark. (47) bu konuda yaptığı bir çalışmada anastomozun yılan zehirinden üretilen fibrin yapıştırıcı ile desteklenmesinin anastomoz kaçağı oluşumunu engellemede faydalı olabileceğini rapor ettiler. Denekler 7., 14. ve 21. günde incelenmiş ve anastomoz patlama basıncı değerlerinde giderek artış olduğu saptanmış.

Biz de çalışmamızda, kolokolonik anastomozu desteklemek amacı ile tam emilimi olan bir materyal olması nedeniyle batın içi yapışıklığa sebep olmayacağını düşündüğümüz, gentamisinsiz ve gentamisin emdirilmiş kollajen materyal uygulayarak hem anastomoz hattının stabilitesini arttırmayı hem de yara iyileşmesini hızlandırmayı amaçladık.

Kolon anastomozlarında daha önce denenmemiş bir teknik olan anastomoz hattının gentamisinli kollajen ile sarılmasının anastomoz güvenliğine etkisini araştırdığımız bu deneysel çalışmamızda; gözlemlediğimiz etkilerin daha çok gentamisine mi yoksa kollajene mi ait olduğunu ayırtedebilmek için diğer çalışmalardan farklı olarak gentamisinsiz kollajenin kullanıldığı üçüncü bir çalışma grubu oluşturduk.

Batın içerisinde yapılan her türlü girişimin yapışıklığa sebep olması kaçınılmazdır. Bunun yanı sıra anastomozda mekanik destek amacı ile kullanılan materyallerin yapışıklığı arttıracağı düşünülebilir. Bunun aksine Aysan ve ark. (41) yaptıkları bir deneysel çalışmada,

kolon anastomozunun polipropilen yama ile sarılmasının batın içerisinde kontrol grubundan daha fazla yapışıklığa sebep olmadığını göstermişlerdir. Bu durumda sorulması gereken soru ise şudur; polipropilen yama daha fazla yapışıklığa sebep olmuyor ise emilen kollajen materyal uygulaması da yapışıklığa sebep olmadan anastomoz hattına mekanik destek sağlayabilir mi? Evans modeline göre yapışıklık skorları ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda; kontrol grubunda hem gentamisinli hem gentamisinsiz kollajen kullandığımız gruplara göre yapışıklık skorları anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Gentamisinsiz ve gentamisinli kollajen grubu arasında Evans modeline göre yapışıklık değerleri ortalamaları arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu.

Biz çalışmamızda çalışma gruplarında ve de kontrol grubunda, hiçbir denekte mekanik bağırsak obstrüksiyonu bulgusuna rastlamadık. Ancak çalışmanın süresi bu değerlendirmeyi yapmak için oldukça kısadır. Anastomoz stenozu riski azalır veya yoktur diyebilmek için uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ancak kollajen kullandığımız grupların erken dönem yapışıklık değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olması anastomoz darlıkları oranlarının azaltılması için ümit vericidir.

Post-op periyotta, kalın barsak anastomozu farklı yönlü kuvvetlere karşı dayanıklı olmalıdır. Bu sebeple anastomozun intraluminal kuvvetlere karşı kapasitesini yansıtan patlama basıncını ölçtük. Yüksek basınca karşı direncin, anastomoz kalitesinin bir göstergesi olduğuna inanılır (48).

Çalışmamızda grupların patlama basıncı değerleri incelendiğinde; kollajen materyal kullandığımız gruplarda, kontrol grubuna göre patlama basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ancak gentamisinsiz ve gentamisinli kollajen grupları arasında patlama basıncı ortalamaları bakımından anlamlı farkın olmadığı saptandı. Bu veri bize gentamisin kullanılsa da kollajenin tek başına anastomoz direncini arttırdığını göstermiştir.

Çalışma grubundaki deneklerde hiçbirinin anastomoz hattında patlama olmaması çok önemlidir. Bizce bu sonuçta en büyük pay, gentamisinli veya gentamisinsiz olarak dıştan uygulanan kollajen materyal ile sağlanan mekanik destektir. Emilebilen bir materyal olmasına rağmen tam emilim süresinin 4 hafta gibi anastomoz iyileşmesi için yeterli bir süre olması nedeniyle kollajenin anastomoz hattına erken dönemde mekanik destek sağlamış olduğu düşünüyoruz.

Çalışmamızda kolon anastomozu yapılan dokunun, yara iyileşmesinin gösterilmesi amacı ile anastomoz hattı histopatolojik incelemeye tabi tutulmuş ve anastomoz hattının

Ehrlich-Hunt Modeli' ne göre doku iyileşmesi için skorlaması yapılmıştır. Doku düzeyinde yara iyileşmesinin önemli göstergeleri; dokuda inflamatuvar hücre, neovaskülarizasyon, fibroblastik aktivite ve doku kollajen düzeyleridir. Kolon anastomozlarının iyileşmesi, anastomoz hattındaki kollajen doku miktarı ile doğrudan ilişkilidir (48). Kollajen miktarının artması ve iyileşen anastomoz hattı istenilen bir durumdur. Prostetik materyallerin temas ettikleri dokularda kollajen yapımını uyardıkları bilinmektedir (49). Bizim çalışmamızda kollajene ait veriler literatürler ile uyumsuz saptanmıştır. Bu durumun birden fazla nedeni olduğunu düşünüyoruz. Jiborn ve ark. (50) kolon cerrahisi sonrası tüm kolonda kollajen miktarının azaldığını göstermiştir. Ameliyat sonrası ilk 4 gün içinde kollajen lizisi daha fazla iken 7. günde sentezin daha fazla olduğunu belirtmiştir. Bu bilgiye göre bizim çalışma süremiz kollajen miktarını doğru saptamak için yeterli değildi. Ayrıca kullandığımız kollajenler hayvan kaynaklı olduğundan organik olmayan maddeler kadar yabancı cisim reaksiyonu oluşturmadığını düşünüyoruz. Diğer neden ise çalışmamızda kollajen materyal kullanmış olmamız doku düzeyindeki kollajen miktarı verilerimizi doğru yansıtmayabileceği idi. Bu sebepleri göz önünde bulundurduğumuz da kollajen değerlerini göz ardı etmeyi daha doğru bulduk.

Çalışmamızda inflamatur hücre ortalamaları arasında üç grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Gentamisin'in antibakteriyel etkisi ile yara yerinde iyileşmeyi arttırabileceğini düşünmüştük ancak bu yönde bir veri elde edemedik. Fibroblastik aktivite ve neovaskülarizasyon değerleri açısından her ne kadar gentamisinli grup ile gentamisinli grup arasında anlamlı fark olsa da; kontrol grubu ile çalışma grupları arasında fark olmadığından bu bulgunun da göz ardı edilebileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda en çarpıcı bulguları yapışıklık düzeyleri ve patlama basıncı değerlerinde elde ettik. Her iki parametrede de çalışma grubunun anastomoz güvenliğine etkisini olumlu yönde etkilediği açık görülmektedir. Ancak elde ettiğimiz diğer önemli veri ise kollajenin gentamisin içermesinin avantajının olmamasıydı. Histolojik değerler ise bize anastomoz güvenliği için sağlıklı bilgiler vermemiştir. Bunun başlıca nedeninin çalışma süremizin kısa olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, uzun dönem sonuçları hakkında bilgimiz olmasa da, kolonik anastomozun kollajen materyal ile sarılmasının anastomoz güvenliğini arttırdığını düşünüyoruz.

SONUÇLAR

Konvansiyonel metotla yapılan kolo-kolonik anastomozların üzerinin gentamisin içerikli kollajen ile sarılmasının, anastomoz iyileşmesi üzerine etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda;

1. Anastomozun etrafının gentamisinli kollajen ile sarılması karın içi yapışıklığı azaltır.
2. Anastomozun etrafının gentamisinli kollajen ile sarılması anastomoz hattı patlama basıncı değerini arttırarak anastomoz güvenliğini arttırır.

ÖZET

Kolon anastomoz kaçakları cerrahide önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Biz bu çalışmamızda, konvansiyonel metotla yapılan kolo-kolonik anastomozların üzerinin gentamisin içerikli kollajen ile sarılmasının, anastomoz iyileşmesi üzerine etkinliğinin deneysel olarak ortaya koymayı amaçladık.

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde yapıldı. Otuz adet, Wistar Albino cinsi, erişkin rat kullanıldı. Ratlar, kontrol, gentamisin içerikli kollajen ve gentamisinsiz kollejen grubu olacak şekilde 10' arlı 3 gruba ayrıldı. Tüm ratlara parsiyel segmenter kolon rezeksiyonu yapıldı ve 5/0 polipropilen ile tek kat kolokolonik anastomoz uygulandı. Gentamisinsiz grubundaki ratlarda, anastomozun üzerine; genişliği 1 cm, uzunluğu anastomoz çevresi kadar olan olacak şekilde kollajen materyal uygulandı. Gentamisinli kollajen uygulanan gruptaki ratlarda anastomozun üzerine; genişliği 1 cm, uzunluğu anastomoz çevresi kadar olan olacak şekilde gentamisin içeren kollajen materyal uygulandı. Kontrol grubunda ise anastomoz üzerine herhangi bir işlem yapılmadı. İşlem sonrası 7. günde tüm ratlara laparotomi yapılarak daha önceden hazırlanan düzenekler ile Evans Modeli' ne göre peritoneal yapışıklık derecesi ve kolon patlama basıncına bakıldı. Bunun yanı sıra anastomoz bölgesi perianastomotik dokunun histopatolojik incelemesi yapıldı.

İnceleme sonucunda kolokolonik anastomoz yapılan ratlarda yapışıklık değerleri incelendiğinde kontrol grubunda yapışıklık değerleri, gentamisinsiz ve gentamisinli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Gentamisinsiz kollajen ile gentamisinli kollajen uygulanan gruplar arasında ise fark olmadığı görüldü. Çalışma süremiz

anastomoz darlığını değerlendirebilmek için kısa olsada erken dönem veriler anastomoz stenozu oranlarının azalması açısından ümit vericidir.

Hem gentamisinsiz hem de gentamisinli kollajen uygulanan grupta anastomoz hattı patlama basınçlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, gentamisinsiz kollajen ile gentamisinli kollajen uygulanan gruplar arasında ise fark olmadığı görüldü. Bu veri bize kollajenin anastomoz dayanıklılığını arttırmada etkili olduğunu göstermektedir.

Anastomozun kollajen materyal ile sarılması, kolokolonik anastomoz hattında yapışıklığı azaltarak ve patlama basıncı değerlerini arttırarak anastomoz güvenliğini arttırmaktadır. Kollajenin gentamisin içerikli olmasının anastomoz güvenliğini arttırmada etkisi saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Anastomoz, gentamisin, kollajen

THE EFFECT OF COLON ANASTOMOSIS ON ANASTOMOZE SAFETY IN SEALING WITH GENTAMIC-INDUCED COLLAGEN

SUMMARY

Colonic anastomosis leaks are important causes of morbidity and mortality in surgery. In this study, we aimed to empirically demonstrate the effectiveness of the conventional colloidal anastomosis with gentamicin-containing collagen on anastomotic healing.

The study was conducted at the Thrace University Medical Faculty Experimental Animal Research Unit. Thirty adult Wistar Albino rats were used. The rats were divided into 3 groups of 10 with control, gentamicin-containing collagen and non-gentamic group of collagen. Partial segmental colon resection was performed in all rats and a single layer colocolonic anastomosis was performed with 5/0 polypropylene. In rats in the group without Gentamines, on the anastomosis; Collagen material was applied in a width of 1 cm, the length of which would be as much as the anastomosis circumference. On the anastomosis in the rats in the group treated with gentamicin collagen; The collagen material containing gentamicin was applied in a width of 1 cm, which was as long as the anastomosis circumference. In the control group, no procedure was performed on anastomosis. All rats were laparotomized on the 7th day after the procedure and the peritoneal adhesion grade and column explosion pressure were measured according to Evans Model with previously prepared devices. In addition, a histopathological examination of the perianastomotic tissue of the anastomotic region was performed.

As a result of the examination, colcholic anastomosis was performed in rats; an adhesion assets were determined obviously higher in the control group than collagen and gentamicin collagen groups. Further more, there werent noticed any difference between gentamicin collagen and gentamicin-free collagen groups. Although our research timetable was not enough for anastomosis stenosis, earlier results are promising.

Explosion pressure obviously were found to be higher in the gentamicin collagen and gentamicin collagen than control group. Further more, there werent noticed any difference on the affect of the explosion pressure between gentamicin collagen and gentamicin-free collagen groups. Our research obviously indicates affects of the collagen on the anastomosis strenght.

Collagen material was applied on the anastomosis was resulted on the conventional colloidal anastomosis line. An adhesion assets were observed lower and explosion pressure assets were observed higher on the conventional colloidal anastomosis line that affect anastomosis safety positively. There were any positive effect observed on anastomosis safety by using gentamicin in collagen.

Key words: : anastomosis, gentamicin, collagen

KAYNAKLAR

1. Şenol M. Kirli Batında Yapılan Kolon Anastomozlarında Fibrin Doku Yapıştırıcısı Kullanımının Anastomoz Güvenliği Üzerine Etkisi. (tez). İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.
2. Fischer EJ. Master of Surgery. Özmen MM (Editör). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011:769-70,1428-29.
3. Ho YH, Ashour MA. Techniques for Colorectal Anastomosis. World J Gastroenterology 2010;16(13):1610-21.
4. Sayek İ. Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2013:1512-4.
5. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant Obstruction of the Left Colon. Br J Surg 1994;81(9):1270-6.
6. Marques e Silva S, Carneiro FP, Ferreira VM, Oliveira PG, Sousa JB. Effects of metoclopramide on healing of colonic anastomoses in a rat model of abdominal sepsis. J Invest Surg 2013;26(5):235-41.
7. Moore LK, Arthur FD, Aqur RMA. Kliniğe Yönelik 3
8. Ethridge RT, Leong M, Phillips LG. Sabiston Textbook of Surgery. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008:191-216.
9. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. New York: St. Louis Mosby; 1996:729-99.
10. Menteş B, İrkörücü O. Kolon Fizyolojisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editör). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları'nda. İstanbul; 2004:31-7.
11. Hall EJ. Tıbbi Fizyoloji. Yeğen ÇB (Editör). İstanbul: Noel Tıp Kitabevi; 2013:768-98.
12. Kessel GR. Basic Medikal Histology. New York: Oxford University Press; 1998:399.

13. Cancan G, Teksöz S, Aytaç E, Arıkan AE, Erman H, Uzun H, et al. Effects of ankaferd on anastomotic healing of colon. *J Invest Surg* 2014;27(1):1-6.
14. Kerstein MD. The scientific basis of healing. *Adv Wound Care* 1997;10(3):30-6.
15. Marks R, Dykes P, Matley R. *Clinical Signs and Procedures in Dermatology*. London: Martin Dunitz Ltd; 1993:35-6.
16. Knighton DR, Fiedel VD. Macrophage derived growth factor in wound healing: Regulation of growth factor production by the oxygen microenvironment. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(4):1108-11.
17. Orsted LH, Keast D, Forest L, Françoise M. Basic principles of wound healing. *Wound care Canada* 2011;9(2):4-12.
18. Kurtoğlu HA, Karataş A. Yara tedavisinde güncel yaklaşımlar: modern yara örtüleri. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2009;38(3):211-32.
19. Sauba WW, Fink MP, Jurkovich GJ, Kaiser RL, Pearce HW, Pemberton HC, et al. *ACS Cerrahi. Özmen MM, Özmen V (Editör)*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2012:870-1.
20. Nance FC. New techniques of gastrointestinal anastomosis with the EEA stapler. *Ann Surg* 1979;189(5):587-600.
21. Murray RP, Rosenthal SK, Pfaller AM. *Tıbbi Mikrobiyoloji. Başustaoğlu CA (Editör)*. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2010:320.
22. Akçasu A, Banoğlu N. *Farmakoloji. Dökmeci İ (Editör)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1992:752-8.
23. Chu HQ, Xiong H, Zhou XQ, Han F, Wu ZG, Zhang P, Huang XW, et al. Aminoglycoside ototoxicity in three murine strains and effects on NKCC1 of striavascularis. *Chin Med J* 2016;119:980-5.
24. Wrzesniok D, Buszman E, Karna E, Nawrat P, Palka J. Melanin potentiates gentamicin-induced inhibition of collagen biosynthesis in human skin fibroblasts. *Eur J Pharmacol* 2002;446:7-13.
25. Junge K, Klinge U, Rosch R, Lynen P, Binnebosel M, Conze J, et al. Improved collagen type I/III ratio at the interface of gentamicin-supplemented polyvinylidenfluoride mesh materials. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:465-71.
26. Binneböse M, Junge K, Kaemmer AD, Krones JC, Titkova S, Anurov M, et al. Intraperitoneally applied gentamicin increases collagencontent and mechanical stability of colon anastomosis in rats. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(4):433-40.
27. Zilberman M, Elsner JJ. Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *J Control Release* 2008;130(3):202-15.

28. Ruszczak Z, Friess W. Collagen as a carrier for on-site antibacterial drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55(12):1679-98.
29. Zahedi P, Rezaeian I, Ranaei SO, Jafari SH, Supaphol P. A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. *Polym Adv Technol* 2010;21(2):77-95.
30. Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. What is new in wound healing? *Turk J Med Sci* 2004;34:147-60.
31. Ueno H, Yamada H, Tanaka I, Kaba N, Matsuura M, Okumura M, et al. Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs. *Biomaterials* 1999;20(15):1407-14.
32. Yan X, Chen B, Lin Y, Li Y, Xiao Z, Hou X, et al. Acceleration of diabetic wound healing by collagen-binding vascular endothelial growth factor in diabetic rat model. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90(1):66-72.
33. Steichen FM, Ravitch MM. Contemporary stapling instruments and basic mechanical suture techniques. *Surg Clin N Am* 1984;64(3):425-40.
34. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2004;240(6):1074-85.
35. Evans DM, Mc Aree K, Guyton DP, Hawkins N, Stakleff K. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Am J Surg* 1993;165(2):229-32.
36. Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg* 1973;177(2):222-7.
37. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the Gastrointestinal Tract. *Surg Clin North Am* 1997;77(3):549-73.
38. Onodera H, Ikeuchi D, Nagayama S, Imamura M. Weakness of anastomotic site in diabetic rats is caused by changes in the integrity of newly formed collagen. *Dig Surg* 2004;21(2):146-51.
39. Burton RC, Hughes ES, Cuthbertson AM. Prophylactic use of gentamicin in colonic and rectal surgery. *Med J Aust* 1975;2(15):597-9.
40. Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H, Kalfadis S, Sakkas L, Kelpis T, et al. Sutureless colonic anastomosis in the rat: A randomized controlled study. *Tech Coloproctol* 2002;6(3):143-6.
41. Aysan E, Dincel O, Bektas H, Alkan M. Polypropylene mesh covered colonic anastomosis. Results of a new anastomosis technique. *Int J Surg* 2008;6(3):224-9.

42. Tekos A, Prodromaki E, Papadimou E, Pavlidou D, Tsambaos D, Drainas D. Aminoglycosides suppress tRNA processing in human epidermal keratinocytes in vitro. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16(4):252-8.
43. Chang WK, Srinivasa S, MacCormick AD, Hill AG. Gentamicin-collagen implants to reduce surgical site infection: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann surg* 2013;258(1):59-65.
44. Merad F, Hay JM, Fingerhut A, Flamant Y, Molkhou JM, Laborde Y. Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colonic or rectal resection: a prospective randomized study in 712 patients. French Associations for Surgical Research. *Ann Surg* 1998;227(2):179-86.
45. Baykal A, Yorganci K, Sokmensuer C, Hamaloglu E, Renda N, Sayek I. An experimental study of the adhesive potential of different meshes. *Eur J Surg* 2000;166(6):490-4.
46. Jenkins SD, Klammer TW, Parteja JJ, Condon RE. A comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. *Surgery* 1983;94(2):392-8.
47. Leite CVS, Naresse LE, Arantes HL, Lopez AF, Thomazini-Santos IA, Giannini MJS, et al. An evaluation by rat colon anastomosis of the efficacy of fibrin glue derived from snake venom. *J Venom Anim Toxins* 2000;6(2):180-93.
48. Oxlund H, Christensen H, Seyer-Hansen M, Andreassen TT. Collagen deposition and mechanical strength of colon anastomoses and skin incisional wounds of rats. *J Surg Res* 1996;66(1):25-30.
49. Jönsson K, Jiborn H, Zederfeldt B. Mechanical and biochemical alterations in the intestinal wall adjacent to an anastomosis. *Am J Surg* 1986;151(3):387-90.
50. Jiborn H, Abonen J, Zederfeldt R. Healing of experimental colonic anastomoses. Collagen metabolism in the colon after left colon resection. *Am J Surg* 1980;139(3):398-405.

EKLER



Ek 1



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

Oturum Sayısı: 2016/02

Karar Tarihi: 29.01.2016

KARAR NO: 2016.02.04

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Doğan.ALBAYRAK'ın yaptığı, TÜHADYEK-2016/07 protokol nolu "**Kolon anastomozlarının gentamisin içerikli kollojen ile sarılmasının anastomoz güvenliği üzerine etkisi**" başlıklı çalışma görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri yerel etik kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Enis ULUÇAM
Başkan
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Vet. Hekim Ziya ÇUKUR
Vet. Hek. Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☒ hayır

Yrd. Doç. Dr. Hayati ARDA
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☒ hayır

Yrd. Doç. Dr. Beytullah ÖZKAN
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

- Katılımcı -
Doç. Dr. Y. Atakan SEZER
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☒ hayır

Doç. Dr. Tevfik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☒ hayır

Doç. Dr. Hakan GÜRKAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Yrd. Doç. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Ecz. F. Uygur GÜLER
Sivil Toplum Kuruluşu Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

- Mazeretli -
Osman GÜLTEKİN
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☒ hayır