

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

**PARENTERAL VE ENTERAL UYGULANAN
KALSİYUM DOBESİLATIN SIÇANLARDA KOLON
ANASTOMOZUNUN İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Süleyman DEMİRYAS

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Turgut İPEK

İSTANBUL
2008

ÖNSÖZ

Kolon cerrahisinde gelişen anastomoz kaçaklarının mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir. Bugüne kadar kolon anastomoz kaçaklarını önlemek için klinik ve deneysel birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalardaki genel görüş, doku kanlanmasındaki ve hücrel oksijenizasyondaki artışın, kolon anastomozlarının iyileşmesini olumlu etkilediği yönündedir.

Primum non nocere! Tıbbiye sıralarına oturan her hekim adayına ilk günden itibaren öğretilen bu temel prensip ışığında, gelişen tıbbi katkıda bulunabilmek için tasarlanan bu deneysel çalışmada, kronik venöz yetersizlik, akut hemoroidal hastalık ve diabetik retinopati gibi mikroanjiopati ile giden hastalıkların tedavisinde kullanılan; kapiller düzeyde etkilere sahip, doku kanlanmasını ve hücrel oksijenizasyonu arttıran, sentetik bir veno-aktif ajan olan kalsiyum dobesilat'ın (*Doxium® 500 mg kapsül, Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye*) kolon anastomozu üzerine olan etkileri incelendi.

Tüm zorluklarına rağmen sevginin de ötesine geçmiş olan cerrahi hekimliği aşkımda, bistüriyi tutmaya başladığım ilk günümde bugünüme kadar ki çıraklık eğitimimde, hamurumu yoğuran ustalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ertuğrul GÖKSOY, geçen dönem Başkanımız Prof. Dr. Ümit Balcısoy, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve her daim elimden tutmuş olan tez danışmanım Prof. Dr. Turgut İPEK, vermiş olduğu fikirler ve uygulamalar ile mesleki özgüvenimi kazanmamı sağlayarak geleceğime ışık tutan Öğretim Üyeleri ve yardımcılara şükranlarımı sunarım. Tezimin hazırlanması sürecinde emeği geçen Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Prof. Dr. Öner SÜZER'e, Patoloji ve Biyokimya Anabilim Dallarını Öğretim Üyelerine, çalışma arkadaşlarıma ve özellikle de Eşim'e teşekkür ederim.

Dr. Süleyman DEMİRYAS

İÇİNDEKİLER

ÖZ	III
ABSTRACT	IV
GENEL BİLGİLER	
Kalın Barsak Embriyolojisi	2
Kolonda Anatomi ve Fizyoloji	2
Yara İyileşmesi	6
Kolon Anastomozlarının İyileşmesi	8
Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	12
Kolonda Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler	13
Kolonda Anastomoz İyileşmenin Değerlendirilmesi	20
Kalsiyum Dobesilat (Doxium®)	22
YÖNTEM ve GEREÇ	26
BULGULAR	36
TARTIŞMA	41
SONUÇ	40
KAYNAKLAR	50

ÖZ

Giriş

Acil veya elektif koşullarda, birçok sebepten dolayı kolon rezeksiyonu ve anastomozu yapılmaktadır. Beslenmesinde arterleri arasındaki bağlantı azlığı ve bakteriyel floradaki zengin içerik kolonda kaçak oluşumuna zemin hazırlar. Anastomoz iyileşmesini olumlu ya da olumsuz etkileyen birçok faktör vardır. Gelişecek kaçak, sepsis ve ölümle sonuçlanabilir. Literatürde kaçığı önlemeye yönelik birçok çalışma vardır çünkü kaçığı önlemede standart bir algoritma geliştirilememiştir.

Amaç

Çalışmada kapiller saha ve hücresel düzeydeki olumlu etkileriyle, halen diabetik retinopati, kronik venöz yetersizlik ve akut hemoroidal hastalık tedavisinde kullanılan kalsiyum dobesilat'ın kolon anastomozuna etkileri incelendi.

Yöntem-Gereç

Çalışmada elli adet Wistar Albino sıçan eşit denekli beş gruba ayrıldı. Deneklere transvers kolon transeksiyonu ve anastomozu uygulandı. 1. gruba farmakolojik ajan uygulanmadı. 2. gruba 50 mg/kg/gün periton içi, 3. gruba 50 mg/kg/gün gastrik gavaj, 4. gruba 100 mg/kg/gün periton içi, 5. gruba 100 mg/kg/gün gastrik gavaj ile kalsiyum dobesilat uygulandı. Ameliyat sonrası 12. saatte ilaç uygulamasına başlandı ve 5. gün sonunda anastomozlu kolon segmenti çıkarılarak patlama basıncı ölçümü yapıldı, histopatolojik inceleme ve hidrokspirolin miktar tayini için doku örnekleri alındı.

Bulgular

Gruplarda makroskopik kaçak ve abse saptanmadı. Uygulama şekline bağımsız olarak, hem patlama basınç değerleri hem de hidrokspirolin düzeyleri 50 ve 100 mg/kg/gün dozlarında artmış olarak saptandı ($p<0,05$). Bu artış 100 mg/kg/gün dozunda daha belirgindi ($p<0,05$). Histopatolojik olarak, 5. Grupta nötrofil infiltrasyonu (akut iltihap) ve vaskülarizasyon azalmıştı ($p<0,05$). 4. Grupta mononükleer hücre infiltrasyonu (kronik iltihap) azalmıştı ($p<0,05$). 2-3-4. ve 5. Gruplarda kollajenizasyon artmıştı ($p<0,05$).

Tartışma

Çalışmada kalsiyum dobesilat'ın mekanik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak kolon anastomozlarının iyileşmesi üzerine olumlu etki gösterdiği saptandı. Kalsiyum dobesilat'ın farklı doz titreleri, uygulama şekilleri ve uygulama aralıklarını içeren ek çalışmalarla etkinliğinin araştırılmasına gereksinim vardır.

ABSTRACT

Introduction

Colon resection and anastomosis is performed in many situations at emergent or elective cases. Due to poor collaterals between vessels and rich bacterial flora, anastomotic leaks may occur. Also there are many factors effecting anastomosis healing. Anastomotic leakage can result in sepsis and death. In literature, there are many studies to prevent leakage because till now an ideal algoritm can not be defined.

Purpose

We evaluated the effects of calcium dobesilate on colon anastomosis, which is used in treatment of diabetic retinopathy, chronic venous insufficiency and acute hemoroidal disease with positive efects at capillary area and celluler level.

Methods

In the study, 50 Wistar Albino rats were divided into 5 equal groups. Transvers colon resection and anastomosis were performed in each group. 1. Group was the control group. Calcium dobesilate was applied at 50 mg/kg/day dose intraperitonaly in 2. group, at 50 mg/kg/day dose via gastric lavage to 3. group, at 100 mg/kg/day dose intraperitonaly to 4. group, at 100 mg/kg/day via gastric lavage to 5. group, daily starting after 12 hours of operation. At postoperative 5. day, the anastomotic segments were resected and bursting pressure levels were measured, tissue samples were taken for histopathologic examination and determination of hydroxyprolin content.

Results

There were no macroscopic leakage and abscess formation in the groups. Independent from application ways, both bursting pressure and hydroxyproline levels were higher in 50 and 100 mg/kg/day groups than control group ($p < 0,05$). This difference was significant especially in 100 mg/kg/day group ($p < 0,05$). In histopathologic examination, neutrophil infiltration (acute inflammation) and vascularisation were decreased in 5. group ($p < 0,05$). In 4. group, mononuclear cell infiltration (chronic inflammation) was decreased ($p < 0,05$). Collagenisation was increased in 2-3-4., and 5. groups ($p < 0,05$).

Conclusion

In our study, calcium dobesilate showed mechanically, biochemically and histopathologically positive effects on colon anastomosis healing. There is still required additional studies of calcium dobesilate with different doses, application ways and timing.

GENEL BİLGİLER

Hippocrates'in (M.Ö. 460-370), barsak tıkanmasını tanımlayıp tedavi etmesinden günümüze cerrahide baş döndürücü atılımlar olmuştur. Geçmişte altın standart olarak kabul görmüş birçok teknik günümüzde Tıp Tarihi'nin tozlu raflarında yerini almıştır. 1991 yılında minimal invazif cerrahi teknik kullanılarak yapılan ilk laparoskopik kolon rezeksiyonu, kolon cerrahisindeki son büyük adım olmuştur (29, 36).

Kaynaklardan kolon kelimesini ilk defa Aristoteles'in (M.Ö. 384-322) kullandığı saptanmaktadır. Kolona yönelik ilk başarılı cerrahi girişim 1710 yılında Littré tarafından gerçekleştirilmiştir. Littré karın sol alt kadranından kolostomi açarak imperfore anüs tedavisini gerçekleştirmiştir. Pillore 1776 yılında distal kolon kanserinde çekostomiyi uygulamışken, ilk kolon rezeksiyonu 1832 yılında Kaybord tarafından gerçekleştirilmiştir (10). 1923 yılında Henri Hartmann tıkanmaya neden olmuş distal kolon kanserinde kendi adıyla da anılan tedavi yöntemini tanımlamıştır (90).

Kolon cerrahisi, bu ilk girişimlerden itibaren dikiş materyalleri ve uygulanan cerrahi tekniklerin gelişmesi yanında, erken teşhis ve tedavide önemli yer tutan kolonoskopik ve radyolojik görüntüleme teknikleri sayesinde hızla ilerlemiştir. Fakat kolon cerrahisinin özellikle acil uygulamaları halen komplikasyonlara adaydır (40). Bu komplikasyonlardan en önemlisi de hastanede kalış süresini yaklaşık 2 kat, mortalite oranını yaklaşık 3 kat arttıran anastomoz kaçaklarıdır (56, 108).

Kolon anastomozlarında ayrışma ve kaçak riski, zengin bakteri içeriği nedeniyle, diğer gastrointestinal sistem anastomozlarına göre daha yüksektir. (33, 83,

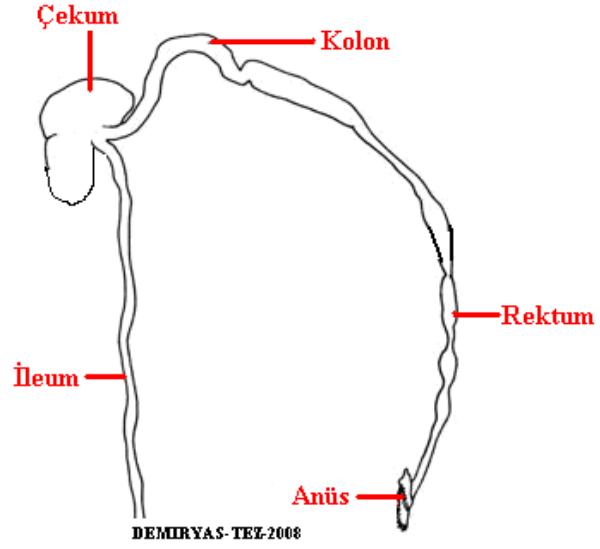
104, 108). Kolorektal cerrahide semptomatik anastomoz kaçağı oranı %4-5 (1, 24, 86) iken, endoskopik ve radyolojik yöntemlerle yapılan detaylı incelemeler sonrası bu oran saptanan asemptomatik kaçaklar ile birlikte %51'e kadar yükselebilir (1, 38, 40, 44, 47). Uygun bir anastomoz için, anastomoz yapılacak uçların yeterince kanlanması, infeksiyonun önlenmesi, anastomoz hattında gerilim olmaması gibi uyulması gereken temel cerrahi prensipler mevcuttur (36). Bu cerrahi kurallar yanında radyasyon, beslenme bozuklukları, iskemi, acil ameliyat gibi birçok faktör anastomoz iyileşmesine etki eder (22, 33, 56, 89, 98).

KALIN BARSAK EMBRİYOLOJİSİ

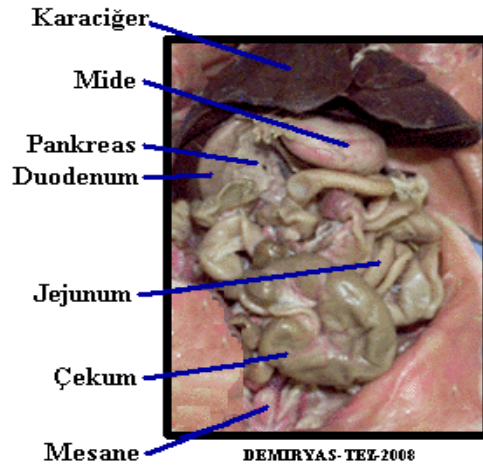
Sindirim sistemi epiteli endoderm kaynaklı iken kas ve periton içerikleri mezoderm kaynaklıdır. Kolonun gelişiminden orta barsak (midgut) ve alt barsak (hindgut) sorumludur. Orta barsaktan çekum, çıkan (asandan) kolon ve transvers kolonun proksimal 2/3 lük kısmı gelişir. Transvers kolonun distal 1/3 lük kısmı, inen (desandan) kolon, sigmoid kolon, rektum, anal kanalın proksimal parçası alt barsaktan meydana gelir. Anal kanalın distali ise ektoderm kaynaklıdır (34, 75, 90).

KOLONDA ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

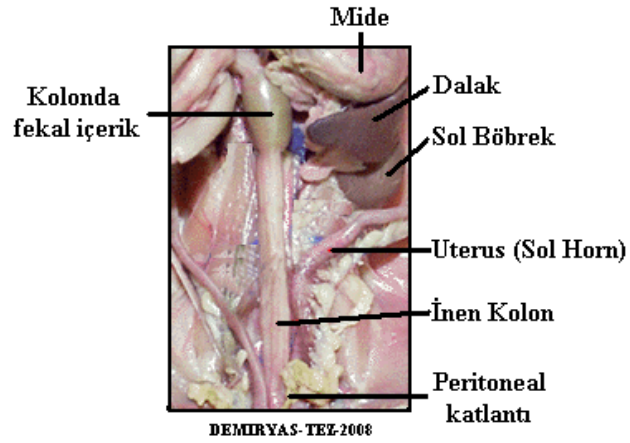
Sıçanlarda kalın barsak 3 bölümde incelenir; çekum, kolon (çıkan, transvers, inen kolon) ve rektum. Kalın barsak, ileoçekal kapak ile ileuma bağlanır. Ratlarda da kalın barsağın en uzun kısmı kolondur (Şekil 1). Kalın barsağın ana görevi, ince barsakta emilmeyen sıvı ve elektrolitlerin emilimidir. Tüm sıvı ve besinlerin emiliminden sonra geriye kalan posa ise dışkı olarak rektumda depolanır (Şekil 3) (2, 41, 46, 71). Sıçanda çekum oldukça büyüktür (Şekil 1, 2). İnce barsakta sindirilmemiş bitkisel besinlerin (selüloz gibi) sindiriminde rol oynayan mikroorganizmaları içerir ve bu esnada "B" vitaminleri sentezi gerçekleşir. Sentezlenen "B" vitaminleri dışkıyla atılır. Sıçan sentezlenmiş ve atılmış B vitaminlerinden yararlanmak için dışkısını yer (Kaprofaji). Günlük besin gereksinimleri 10-20 mg/kg, su gereksinimleri 50-90 ml/kg'dir (2). Yemlerinde protein oranı %18-20, selüloz oranı %1-5'dir.



Şekil 1. Sığanda kalın barsak anatomisi.



Şekil 2. Sığanın viseral anatomisi.



Şekil 3. Sığanda alt karın anatomisi.

İnsanda da sindirim kanalının ileumdan sonra gelen ve çekumdan anüse kadar uzanan yaklaşık 1,5 metrelik bölümüne kalın barsak denir. Sindirim sisteminin yaklaşık 1/5'ini oluşturur (10, 20, 34, 107). Kolon ise çekumun bitiminden rektum'a kadar uzanan kalın barsak bölümüdür. Kolon, ince barsaklardan üç temel özellik ile kolaylıkla ayrılabilir, bunlar: Taeniae coli, Haustra coli, Appendices epiploica (omental appendices) (20, 34, 61, 91).

Kolon duvarı dört tabakadan oluşur (içten dışa doğru sıralarsak): mukoza, submukoza, muskularis ve serozal tabakadır. Musküler tabaka, içte sirküler dışta ise Taeniae coli'leri oluşturan longitüdünel tabaka olarak iki kısımdan oluşur (22).

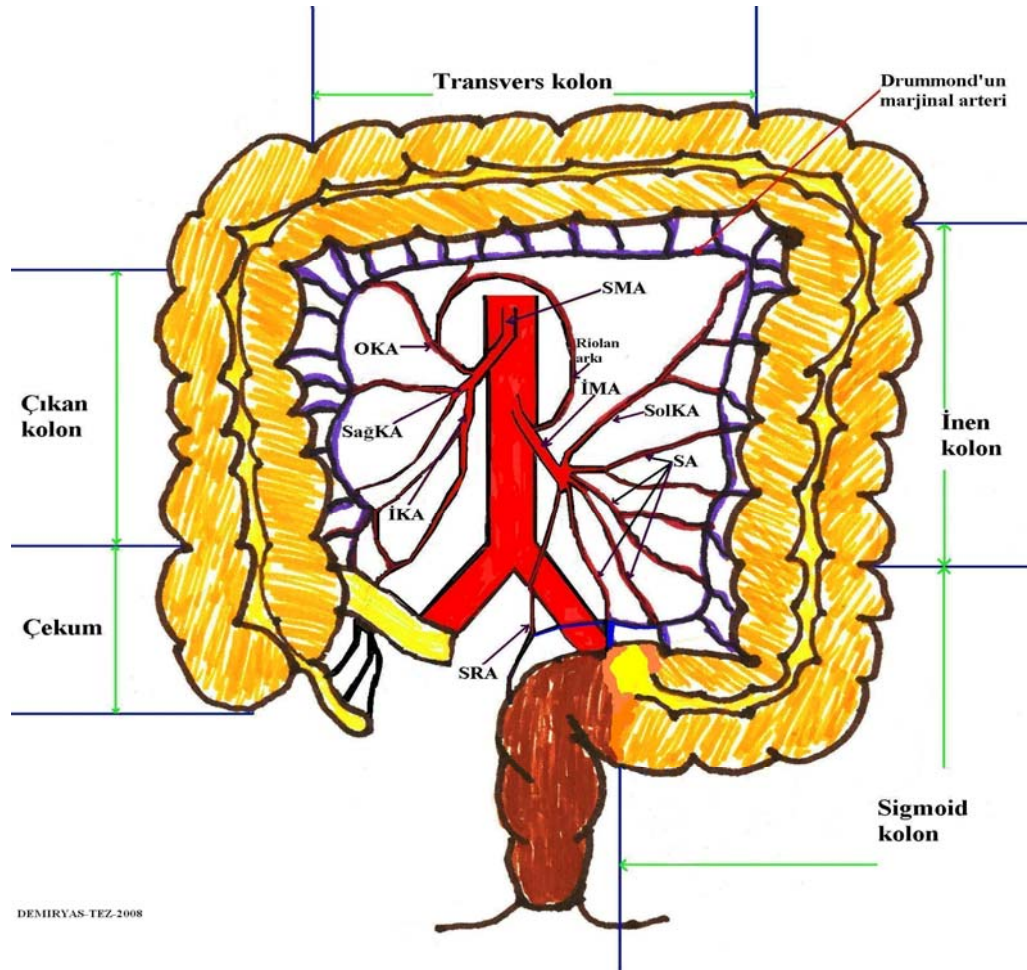
Kalın barsaklar; çekum, apandiks vermiformis, kolon (çıkan, transvers, inen ve sigmoid kolon), rektum ve anal kanaldan oluşur (34, 107). Klinik uygulamalarda pratik olarak çekumdan transvers kolon proksimaline kadar olan kısım sağ kolon, transvers kolon distalinden rektuma kadar olan kısım ise sol kolon olarak adlandırılır (22). Kalın barsağın çapı çekumdan distale doğru giderek daralır ve sigmoid kolonda 2,5-3 cm'ye kadar iner (10, 20).

Kolonun beslenmesi aortadan kaynaklanan iki ana arterin dallarıyla sağlanır. Üst mezenterik arter (SMA) ve alt mezenterik arterde (İMA) kolonda embriyolojik gelişime uygun olarak kanlanmayı sağlar (Şekil 4) (20, 61, 90, 91). SMA ve İMA dallarından çıkan yan dallar çekumdan rektosigmoid köşeye kadar tüm kolon boyunca uzanan Drummond'un marjinal arterini meydana getirirler (Şekil 4). Arterler kolon duvarına erişmeden önce vasa rektaları oluştururlar (10). Marjinal arterden kolona dik olarak çıkan kısa dalcıklar, kolonun mezoya yakın olan 2/3'lük bölümünü, uzun dalcıklar ise antimezenterik kısımda kalan 1/3'lük bölümünü beslerler (20). Bir diğer kollateral ağ ise orta kolik arter ile sol kolik arter arasında var olan Riolan arkusudur (Şekil 4). Bu kollaterallerin bilinmesi özellikle cerrahi anatomide önemlidir (20, 61, 90, 91).

Kolonun birincil görevleri depolama, emilim, salgılama ve taşımadır (10, 22). Kolonun kısımlarına göre görev dağılımı mevcuttur; örneğin elektrolit ve su emilimi proksimal kolonda daha belirgindir. Kolon gaz içeriği oldukça değişkenlik gösterebilir. İnce barsak yaklaşık 100 ml gaz içerirken kalın barsaktaki gaz miktarı daha fazladır. Mukozadan emilip akciğerlerden atılan gaz dışında kalan yaklaşık 400-1200 ml gaz flatus olarak vücuttan atılır. Barsak gazının yaklaşık %30-90'ı yutulan hava kaynaklı azottur.

Kolon fetüste steril iken doğumdan sonra bakteriyel flora oluşmaya başlar. Floradaki organizmaların çeşitleri çevresel ve diyetel faktörlere bağlı olsa da dışkı yaklaşık 400 çeşit doğal bakteri içerir. Normal dışkı florasının %99'u anaerobiktir. En baskını Bacteroides fragilis'dir. Aerobik florayı ise Coliform'lar (en baskını Escherichia coli'dir) ve enterococ'lar (en baskını Streptococcus faecalis'dir) oluşturur. Floradaki bakteriler safra pigmentlerini yıkarken, safra tuzlarının konjugasyonunda da görev alırlar. Ayrıca kolon motilitesi, "K" vitamini yapımı, kolon gazlarının yapım ve emilimlerinde rol oynarlar.

Kalın barsakta itici ve itici olmayan tip olmak üzere iki çeşit hareket mevcuttur. İtici olmayan hareket tek bir haustra içinde birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilen harekettir. Kolon içeriğinin karışması, sıvı-elektrolit değişimi için gereklidir. İtici olan hareketler birden fazla haustranın kasılması, kütleli itme ve peristaltizm olarak üç çeşittir (10).



Şekil 4. Kolonun anatomisi ve besleyici damarları (SMA: Superior mezenterik arter, İMA: İnförior mezenterik arter, İKA: İleokolik arter, SağKA: Sağ kolik arter, OKA: Orta kolik arter, SolKA: Sol kolik arter, SA: Sigmoid arterler, SRA: Superior rektal arter).

YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi yaralanmalardan sonra başlayan, hücresel düzeyde inflamasyon ve proliferasyon ile başlayıp yeni bir denge kurulması ile devam eden temel hemostatik süreçlerin yaşandığı bir cevaptır (6, 33, 35, 55, 56, 60, 105).

Üç dönemde incelenir:

- Hemostaz ve inflamasyon
- Proliferasyon
- Matürasyon

İnflamatuvar Dönem

Yaklaşık bir hafta sürer. İlk olarak yaralanan damardan kanama meydana gelmesi ile hemostatik süreç başlar ve bu sayede oluşan pıhtı ile kanama durdurulur. Yaralanan damardan çıkan trombositler, endotel altı kollajen ile temas ederek kümeleşmeye başlarlar ve pıhtılaştırma mekanizmasını başlatırlar. Bu temas sonucunda ortamda bulunan trombin, fibronektin, trombosit- α granüllerinden sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır.

Yaralanmadan hemen sonra görülen ve yaklaşık 5-10 dakika süren geçici vazokonstriksiyondan; yaralanma bölgesinden salınan katekolaminler, tromboksan A_2 , prostoglandin (PG) $F_{2\alpha}$ sorumludur. Bu sayede kan akımı azalarak pıhtı oluşumu kolaylaştırılır. Kanamanın durması ile beraber endotel ve mast hücrelerinden PGE_2 , PGI_2 ve endotel büyüme faktörü salgılanır ve böylece damar geçirgenliği artar ve vazodilatasyon gelişir.

Damar geçirgenliğinin artışı ile beraber IL-1, TNF- α , TNF- β gibi kemotaktik maddeler ile gelişen kemotaksis sürecinde; ortama ilk önce nötrofiller gelir. Nötrofiller, 2-3 gün sonra yerlerini makrofajlara bırakırlar. Makrofajlar başlıca fagositozdan, yara debridmanından, fibroblastların proliferasyonundan, matriks sentezinin hızlandırılmasından ve anjiogeneizde rol oynayan çok çeşitli büyüme faktörlerinin salınımından sorumludurlar.

Proliferasyon Fazı

Yaklaşık 4. günde başlar ve 3. haftaya kadar devam eder. Trombositler ve makrofajlardan salınan sitokinler ve büyüme faktörlerinin (en önemlileri PDGF ve EDF) etkisiyle, çevre dokulardan fibroblastlar, yara kenarlarındaki sağlam venüller ve yeni oluşan kapillerlerden endotel hücreleri gelirler. Yaralanmadan birkaç gün sonra başlayan, sağlam kenarlardan yara içine doğru ilerleyen epitelyal hücre proliferasyonu yaradan sıvı kaybını engellemede ve infeksiyonlara karşı koymada önemlidir. Kapiller vaskülarizasyon, fibroblastların yara matriksinde kalıcı destek doku oluşturmalarına yardımcıdır. Tüm dokularda kalıcı yara matriksindeki temel yapı molekülü hidrokspirolin ve hidrokstilizin hidrokstilasyonu ile meydana gelen kollajendir. Kollajen fibrilleri arasındaki bağlar yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlılığına etki eder.

Matürasyon Fazı

Kollajenin dengeye ulaştığı süreç proliferasyondan matürasyon fazına geçiş olarak tanımlanır. 6 aya kadar devam eder. Bu fazda kollajen yapım ve yıkımı bir arada olmasına karşın kollajen miktarında değişiklik olmaz. Kollajen fibrillerinin yerini, moleküller arası bantlar içeren fibrillerin alması ile gerilme kuvveti yavaş yavaş artar. Kapillerlerin ve fibroblastların sayıları azalır. Fibrillerin kalınlığının artmasıyla, gerilme kuvveti artar ancak hiçbir zaman eski haline dönemez.

KOLON ANASTOMOZLARININ İYİLEŞMESİ

Kolon anastomozlarının iyileşmesi çeşitli fazlardan oluşan bir kaskad ile düzenlenmekte olup, bu kaskadı lokal ve sistemik birçok faktör etkilemektedir. Günümüzde cerrahi teknik ve anestezideki gelişmeler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, preoperatif hasta hazırlığı, ve postoperatif hasta bakımı sayesinde morbidite ve mortalite oranları azalmıştır (28, 30, 52, 56, 92). Fakat elektif cerrahi ve en iyi koşullar altında bile vakaların hemen hemen %3-5'inde anastomozda yetersizlik ve kaçak meydana gelir. Bu nadir olmayan sorunun yüksek mortalite ve morbiditesi ciddi bir problemdir (1, 24, 86, 100, 105).

Kolon duvarı katlarının anatomisinin bilinmesi, anastomoz iyileşmesini anlamada temel esastır. Duvar, dört tabakadan meydana gelir (İçten dışa doğru sırasıyla):

- Mukoza
 - Epitel
 - Lamina propria mukoza
 - Lamina mükularis mukoza
- Submukoza
- Mükularis propria
 - Sirküler
 - Longitudinal
- Seroza

Mukozada en içte epitel tabakası bulunur ve tek katlı prizmatik epitel karakterindedir. Bunun hemen dışı btabakası lamina propria mukozadır; kan damarları, lenfatikler, sinir sonlanmaları yanında inflamatuvar ve mezenkimal hücreler bulunur. Bunun dışını ise ince bir tabaka şeklinde lamina mükularis mukoza sarar.

Mukozanın dışında ise submukoza bulunur. Sağlam gastrointestinal sistemde gerilim gücünün çoğunu submukoza sağlar. Anastomoz yapılmış barsak uçlarını bir araya getiren dikişleri tutabilecek ve taşıyabilecek güce sahip tek tabaka submukozadır (43, 56, 100). Submukoza, çoğunluğu matriks proteinlerince oluşturulan, gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Matriks proteinlerinin içeriği, deriden farklıdır ve büyük çoğunluğunu tip I (%68) kollajen meydana getirir. Tip III (%20) ve tip V (%12) kollajen daha azdır (56, 100, 105). Submukoza zengin bir damarsal ağa sahiptir.

Submukozanın dışında ve serozanın altında ise, içte sirküler, dışta longitudinal düz kas lifleri içeren, mükularis propria bulunur.

Kolon duvarının en dış tabakası olan seroza ise, mezenkimal hücreler ve matriksin oluşturduğu ince bir tabaka üzerine oturmuş mezotelyal hücreleri içeren viseral peritondur. Bu tabakada damarlanma ve lenfatik ağdan zengindir.

Kolonda da yara iyileşmesi temelde ciltteki yara iyileşmesiyle aynı aşamaları takip eder fakat bu konuda bildiklerimiz oldukça kısıtlıdır (55, 100). Sadece mukozal yaralanma varsa, bu cildin yeniden epitelizasyonu gibi, migrasyon ve proliferasyon

ile iyileşebilir. Vasküler hadiseler gibi çeşitli nedenlerle meydana gelen tam kat yaralanmalar, fibroblastik aktiviteyi uyarır ve skar oluşumu ile sonuçlanır (105).

Herman ve ark. (33, 49) tarafından kolon anastomozunun iyileşmesinde histolojik olarak 3 aşama ileri sürülmüştür:

I. İnflamasyon ve ödem dönemidir (0-4 günler). Yara bölgesinde hematoma, yaygın ödem, fibrin birikimi ve inflamatuvar hücre göçü mevcuttur. Ödem çoğunlukla submukozaldır. İlk yirmi dört saatte hakim hücre granülositlerdir. Temiz cerrahi yaralanmadan sonra bunu makrofajlar izler (105). Anjiogenezis yaralanmadan sonra oldukça erken (2.-3. günlerde) başlar (12, 104).

II. Proliferatif fibröz onarım dönemidir (3-14 günler). Ödem ve inflamasyon gerilerken fibroblastik aktivite öne çıkar. Fibroblastlar ve düz kas hücreleri bölgeye toplanarak matriks proteinlerini sentezlerler. 6-10. günler arasında kollajen lifleri submukoza ve serozada belirlemeye başlar (49, 105). Fibroblastik cevap serozal yönde de çok güçlüdür (14).

III. Yeniden organizasyon “Remodeling” dönemidir (10-180 günler). Granülasyon dokuları azalmaya başladıkça düzenli sıralar oluşturmaya başlayan düz kas hücreleri sayıca artar ve normal dokuya benzemek amacıyla çeşitli düzenlemeler yapılır.

Başlangıçtaki hematoma ve vazokonstriksiyonu takiben vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artar (35, 56, 100). İlk dört gün ödem ve inflamasyon mevcuttur. 24-48 saat içinde invajine olan mukoza ve submukozada yaygın inflamasyon sonucu nekroz gelişir ve bu kısım lümeneye düşer. İnvajine edilen kısım küçükse primer iyileşme meydana gelir ve bu nedenle anastomozu aşırı inverte etmekten kaçınılır (33). Barsak duvarının tam olarak karşı karşıya getirilmemesi ve araya mukozal parça girmesi de primer iyileşmeyi bozar (31, 33). Kaçak riskini azaltmak amaçlı serozanında yaklaştırılması önemlidir (56). Anjiogenezis, yaralanmadan en erken 2-3 gün sonra başlar (12, 104). Dördüncü güne doğru anastomoz bölgesinde granülasyon dokusu oldukça yoğundur. Postoperatif 3.-5. günlerde anastomoz hattında daha belirgin olmak üzere kolonun tamamında kollajenolitik aktivitede artma olur (33, 35). Kaçak açısından en riskli dönem bu dönem olup, anastomoz dayanıklılığı konulan dikişler ve anastomoz çevresindeki submukozanın dikişlerin gerilimi karşılayabilmesine bağlıdır (33, 35).

Postoperatif 4. günden başlayarak anastomoz bölgesinde güçlü kollajen uyarımı başlar ve izleyen her gün yara kuvveti giddikçe artar (33). Yedinci günde mukoza epitel proliferasyonu ve submukozal vasküler proliferasyon izlenir (33, 49).

Yeniden organizasyon döneminde, granülasyon dokusu azalır ve yerini düzenli hücre sıraları, düz kas hücreleri ve normal doku alır. Anastomoz bütünlüğü kollajen sentezi ve yıkımı arasındaki hassas dengeye dayanır (33, 56). Epitelyal rejenerasyon için en önemlisi, submukozal kollajen ağının rekonstrüksiyonudur (79). Yeniden organizasyon döneminde anastomoz incilir; bununla birlikte mükölaris mukoza ve mükölaris propria düzensiz kalır ve bu operasyondan bir yıl sonra bile fark edilebilir (49, 105).

Tüm bu veriler ışığında üçüncü günden sonra anastomoz gücünde belirgin bir artış olur (49, 53, 66, 104). Deneysel çalışmalarda, yedinci günden sonra, tam mekanik güç uygulamayla gelişen rüptürün, anastomoz hattı dışından olduğu saptanmıştır (105).

Kolonda Kollajen Sentezi

Fibronektin yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein olup sağlıklı submukozada düşük konsantrasyondadır (105). Yaralanmadan birkaç saat sonra artış sürecine girer ve bu sürecin en aktif olduğu dönem üçüncü beşinci günler arasındadır. Fibronektin, infiltran hücreler için iskelet görevi görür. Bu süreç proliferatif fazda azalır.

Kolonda hasarlanma olmadığı dönemde lamina propria ve submukozada kollajen I ve III'nin temel anlamı bilinmektedir. Yaralanmadan sonra kollajen gen ifadesinin ("gen ekspresyonu") aktiflendiği süreç kollajen I için üçüncü gün, kollajen III için ikinci gün zirve yapar (12, 15). Bununla birlikte immunohistokimyasal boyamalarda ikinci ve üçüncü günlerde her iki kollajen boyanmasında güçlü bir azalma yanında yedinci güne kadar aşamalı bir artış gözlenir (13). Kollajenin bu kaybı anastomozun 2,5 cm proksimal ve distalinde en belirgindir (27).

Kolon anastomozları ile kıyaslandığı zaman ince barsak anastomozları daha hızlı ve çok daha belirgin kollajen sentezine sahiptir (67). Ayrıca ince barsak anastomozlarında kollajen bozulması hemen hemen önemsizdir (50, 87, 104, 105). Bu ince barsak anastomozlarındaki yetersizlik oranlarının daha düşük olmasını açıklayabilir.

Önceden şekillendirilmiş kollajenin yıkımı kadar yeni sentezlenen ve depo edilen kollajenin kalite ve miktarı da yara direncini belirler (110). Bu faktörler

arasındaki denge, yaralanmayı takip eden erken dönemde yaranın güç ve bütünlüğünü tayin eder. Üçlü heliks yapısını dağıtarak diğer enzimlerle yıkımı kolaylaştıran spesifik kollajenazlar olmadıkça kollajen yıkıma dirençlidir. Anastomozda kollajenin ilk yıkımı, kollajenaz aktivitesindeki kısmi artıştan dolayıdır (53). Kollajenazların aktivitesi metalloproteinaz doku inhibitörleri aracılığı ile düzenlenir. Kollajenazlar yaralanmadan sonra birkaç saat içinde uyarılır ve anastomozda tam olarak saptanır (23). Metalloproteinazların doku inhibitörleri bundan çok kısa bir süre sonra ortaya çıkıp kollajenaz aktivitesini düzenler (85).

Granülositler ve fibroblastlar kollajenazların ana kaynağıdır. İlave olarak lümen içi bakterilerde kollajenazları sentezler (23, 51). İnfeksiyonlar veya abse oluşumuyla kollajenazların aşırı üretimi yüksek oranda yarada açılma ile sonuçlanacaktır (54). Metalloproteinazların sentetik inhibitörlerinin tümör nekrozis faktör (TNF) α oluşumu inhibisyonu ve anjiogenezis inhibisyonu gibi diğer ikincil ve farklı fonksiyonları da akılda tutulmalıdır (37, 102).

Yapılmış olan güncel bir çalışmada anastomoz kaçağı gelişmiş hastalardan rezeke edilen doku spesimenlerinde, öncelikle kollajen I ve III konsantrasyonlarında azalma olmakta ve normal iyileşme kontrolleri ile kıyaslandığında ise tüm kollajen içeriğinde azalma olmaktadır (93). Ameliyat zamanında kollajen ifadesinde farklılıklar mevcut olduğundan dolayı, barsak duvarı kollajen içeriğinde fenotipik ve genotipik değişiklikler olabilir; bu ise bilinen risk faktörleri olmamasına rağmen, en iyi koşullar altında bile, anastomoz iyileşmesindeki başarısızlıkları açıklayabilir. Kollajenin yıkıma uğraması anastomoz ayrışması ile sonuçlanabilir (25).

Kolon Anastomoz İyileşmesinde Büyüme Faktörlerinin Yeri

Büyüme faktörleriyle ilgili olarak anastomoz iyileşmesi sırasında mukozal onarımda işe yarar bazı veriler vardır (19). Sitokinlerin büyük çoğunluğu etkilerini epitel hücre popülasyonu üzerine gösterir. Bu etki özellikle hücre çoğalması üzerinedir ve poliaminler aracılı olabilir (105).

Epidermal büyüme faktörü (EGF), tüm sindirim sisteminde hücre çoğalmasının güçlü bir uyarandır. EGF, poliamin sentezini ayarlar ve barsak tamirini destekler. Cerrahi sonrası yaklaşık yedinci günde kolonik epitel ve fibroblast ifadesinde artış tespit edilir (105).

Dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β), başlıca barsak epitel tabakasında üretilmektedir. Fibroblast ve epitel hücrelerinde çoğalmayı baskılar, lenfosit

fonksiyonlarını düzenler ve fibroblast matriks sentezini uyarır. TGF- β kolon anastomozu iyileşmesi sürecinde kollajen I artışıyla doğrudan ilişkilidir (19). Aynı zamanda sindirim sisteminde iyileşmeyi bozan 5-Florourasil ile tedavide, TGF- β konsantrasyonlarında düşme gözlemlenmektedir. Barsak iyileşmesinde TGF- β 'nın öneminin altı çizilmelidir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (İGF-1), epitelyal tamiri artırır ve hücre çoğalmasını uyarır. Sistemik veya periton içine İGF-1 uygulaması anastomoz patlama basıncını artırır ama bu etkisini kollajen depozitlerini artırarak mı başardığı belirsizdir. Ama İGF-1 salınımına aracılık eden büyüme faktörü (GF), doza bağımlı bir şekilde kollajen depozitlerini artırır ve kolon iyileşmesini hızlandırır (105).

Keratinosit büyüme faktörü (KGF), stromal fibroblastlar aracılığı ile sentezlenir. KGF reseptör ve haberci RNA'sı barsakların tamamında, bir baştan bir başa mevcuttur. Kolonik anastomoz iyileşmesi sırasında KGF, bölgesel inflamasyonu azaltır, epitelyal çoğalmayı artırır, ameliyat sonrası ilk hafta patlama basıncını artırır fakat kollajen sentezini arttırmaz (105).

Nitrik oksit (NO), cilt ve sindirim sisteminde yara iyileşmesinde doğal olarak meydana gelen bir mediatördür. NO sentaz (iNOS) yara iyileşmesinin erken fazında up-regüledir ve başlıca makrofajlarda görülür. Eğer iNOS baskılanırsa anastomotik kopma direnci azalır (105).

YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler, kolon anastomoz iyileşmesini etkileyen faktörlerle benzerlik gösterir ve iki ana başlık altında toplanabilir (6, 33, 35, 55, 56):

a) Sistemik etkenler

Beslenme, yaş, ilaçlar, iskemi, sigara, radyasyon, diabet başlıcalarıdır.

Bunlara ilaveten, sistemik ödem, karaciğer hastalığı ve yetersizliği, şok, sepsis, asidoz gibi birçok neden yara iyileşmesini etkiler.

b) Lokal nedenler

Ateroskleroza sekonder periferik arter hastalıkları, vaskülit, uzun süren basınç artışı, venöz yetersizlik, doku fibrozisi, yabancı cisimler ve lokal infeksiyonlar.

KOLONDA ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Kolon cerrahisi, travma sonrası, immunsupresyon durumu veya yaşlılık gibi komplike durumlarda giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır. En uygun koşullarda, emin anastomozlarda bile başarısızlıklar olabilir. Anastomotik ayrışma için risk faktörleri klinik olduğu kadar deneysel olarak da değerlendirilmiştir. Büyük klinik çalışmalar lokal veya sistemik risk faktörleri bulmuşlardır (Tablo 1): Anemi, yaş (>60 yıl), preoperatif radyoterapi, acil operasyon, enfeksiyon varlığı, operasyon sırasında hipotansiyon, kan tansfüzyonu ile birlikte kan kaybı olması başta olmak üzere geniş ve kabarık bir liste oluşturulabilir (22, 33, 35, 36, 56, 100, 105).

Burada ifade edilmesi gereken diğer bir gerçekte, enterokütan fistüllerin %75'i bir operasyonu takiben meydana gelir (36, 58). Enterokütan fistül, bir barsak segmenti ile cilt arasındaki anormal iştiraktır. Cerrahide tek başına en korkulan komplikasyondur (58).

Tablo 1. Kolonda anastomoz iyileşmesini etkileyen faktörler.

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
Ameliyat öncesi barsak hazırlığı	Yaş
Antibiyotik profilaksisi	Alkolizm
Yeterli kan dolaşımı	Beslenme bozukluğu ve obezite
Sağlıklı doku uçları	Vitamin ve mineral eksiklikleri
Anastomoz tekniği	Hipovolemi ve şok
Anastomoz gerginliği	Sepsis, asidoz
İnfeksiyon veya bakteriyel bulaşma	Yandaş hastalıklar
Yabancı cisimler, drenaj kataterleri	Bağışıklık sistemi bozuklukları
Hematom	Sarılık
Distal tıkanıklık	Ağır anemi
Radyasyon	Kan transfüzyonları
Hipertermi	Malign hastalıklar
Mekanik travma	Hormonal faktörler
Denervasyon	Kullanılan ilaçlar

1) Lokal faktörler

Kolon ameliyatlarından önce mekanik barsak temizliği yapılması ve uygun antibiyotik kullanımının, kolon florasını ve ameliyat sırasında kirlenmeyi azalttığı, anastomoz kaçağı sıklığını önemli derecede düşürdüğü gösterilmiştir (33, 56, 64). Kolorektal ameliyatlar öncesi yapılan mekanik barsak temizliğinin amacı, barsağın

dışkı yükünü ortadan kaldırarak antibiyotiklerin etkinliğini arttırmak ve teknik açıdan ameliyatı kolaylaştırmaktır. Antibiyotiklerin, kolon mukoza hücreleri üzerine toksik etki eden amonyağın yapımını azalttığı, üreaz yapan bakterilerin sayısını düşürdüğü ve böylece iyileşme sürecine olumlu etki gösterdiği ileri sürülmüştür (64). Antibiyotik kullanmadan yapılan mekanik barsak temizliği, bakteri konsantrasyonunda ancak geçici bir düşüş sağlar. Antibiyotik profilaksisi, mekanik barsak temizliğine eklenirse infeksiyöz komplikasyonların sıklığında dikkate değer bir azalma sağlar ve anastomoz iyileşmesine olumlu etkide bulunurlar (56).

Ameliyat sırasında barsak içeriği ile karın kontaminasyonunu engellemek ve kesilen barsak duvarından kanamayı önlemek için kullanılan klamplar da hem mekanik travma yaratarak hem de lokal iskemi oluşturarak beslenmeyi bozabilir. Geleneksel klampların iç yüzeylerine silikon elastomer uygulayarak geliştirilen özel klamplarla barsağın her bölümüne, mezentere eşit ve yeterli basıncın uygulanması, böylece barsakta minimal hasar oluşması sağlanabilir (33).

Kolonun anastomoz için hazırlanması esnasında kaba ve fazla serbestlenmesi, hemostaz için aşırı koter kullanımı, kontaminasyonu engellemek amaçlı konulan klampların uzun süreli ve sıkı tutulması, sık ve sıkı dikişler kritik damarları hasarlayabilir ve dokuda iskemi oluşur (33, 56). Serbestlemenin yetersiz olması da anastomozda gerilimle sonuçlanır ve anastomoz perfüzyonu bozulur.

İdeal dikiş materyali, anastomoz bütünlüğü sağlanana kadar gücünü korumalı, az oranda doku reaksiyonu oluşturmalı infeksiyonu önlemelidir. Ayrıca düğüm güvenliği olmalıdır (33, 40).

Bütün anastomoz teknikleri iyileşmeyi bozmaktadır. Çünkü lokal kan akımını olumsuz etkilerler, doku düzensizliği yaratırlar ve dokuya yabancı cisim sokarlar (40). Barsak anastomozu için tarif edilmiş tekniklerde cerrah için önemli olan nokta, bunların arasından ustalaşabileceği birini seçmesidir (40).

Lokal mikrosirkülasyondaki gerilim en az kolonda tolere edilir (33, 40, 56). Dikişler kenarlardan uygun mesafede konmalı ve düğümler dokuyu strangüle etmeden güvenli bir şekilde bağlanmalıdır. Anastomoz tamamlandıktan sonra lümen açıklığı, doku kenarlarının canlılığı kontrol edilmelidir. Gerilim, torsiyon ve distal tıkanıklık olmadığından emin olunmalıdır (100). Dışa dönük “Everting” anastomozlarda kaçak riski yüksektir ve daha çok adezyon oluşumuna sebep olurlar, fakat stenoz sıklığı daha azdır (100).

Tek kat dikiş ile yapılan anastomozu savunan cerrahlar, doku kenarlarına daha az zarar verildiğine ve daha geniş lümen kaldığına inanırlar; Ayrıca çift kat dikiş ile yapılan anastomozların, iyileşmenin erken döneminde daha fazla dikiş materyali yanında içe dönük “inverte” dokuda iskemi oluşturarak inflamatuvar cevabı ve kollajen yıkımını arttırdığına inanırlar (100).

Tüm bunlar göz önüne alındığında, kolonda seroza, adale ve submukoza tabakalarından geçerek mukozayı lümeneye doğru çeviren; ayrı ayrı dikişlerle, tek kat üzerinden yapılan anastomoz tekniğinin hem elektif hem de acil durumlarda en güvenli teknik olduğu söylenebiliriz (40).

Stapler, daha geniş stoma yanında daha az travma, adezyon ve inflamatuvar cevap oluşturur. Stapler zımbaları hemostaz oluşturmazlar ve staplerle yapılan, özellikle de üst sindirim sistemi anastomozlarının en sık sorunlarından birisi anastomoz hattından kanamadır (33, 40, 100). Dıştan görülen kanama dikişle kontrol altına alınmalı, koter kullanılmamalıdır. Koter, zımbalarla elektrik iletisi sonucunda doku kaybı ve kaçak oluşturma riski taşımaktadır (40). Diğer bir sorun da, anastomoz yapılırken birden fazla stapler kullanımı ile kesilen zımba hatlarında bağırsağın kanlanmasının azalmasıdır. Bu durum geç dönem kaçaklara neden olabilir (40). Acil cerrahi uygulamalarında, özellikle barsak tıkanmalarında, barsağın kas tabakasının hipertrofisi veya inflamasyonlu ve ödemli olması durumlarında stapler kullanılacaksa özel bir dikkat gösterilmelidir, çünkü zımbaların atma riski vardır (40). Her ne kadar stapler kullanımı hızlı, ancak gözle görülür şekilde pahalı ise de randomize çalışmalar, staplerle ve dikişle yapılan anastomozlar arasında belirgin bir fark göstermemiştir (40). Stapler aletlerinin, özellikle sindirim sisteminin ulaşımı zor bölgelerindeki (aşağı kolorektal, özofagojejunal, özofagogastrik anastomozlar gibi) anastomozlarda kullanımı uygundur (40).

Geniş doku diseksiyonu ile yapılan anastomozlarda peritonun bakteriyel kirlenmeye karşı koruyucu özelliği bozulduğundan, infeksiyon ve kaçak oranı artmaktadır (35).

Drenler postoperatif infeksiyona sebep olabilecek koleksiyonları boşaltırlar ve kaçaklardan haberdar ederler. Ancak mikroorganizmalar için retrograd bir giriş yolu oluşturdukları gibi, anastomozu erode edebilir, adezyon oluşumunu uyarabilir ve hastayı rahatsız edebilirler.

Lokal infeksiyonlar (Peritonitis), anastomoz kaçaklarının en önemli nedenlerinden biridir. Kolon florasının zengin oluşu ve operasyon sırasında çevresel

bulaşlar olması lokal infeksiyonun nedeni olarak gösterilmektedir (33). Eğer peritonit varlığında kolon anastomozu uygulanıyorsa ayrışma oranları yüksektir (105). İnfeksiyon, yara dokusunda kollajenaz aktivitesini artırarak kollajen miktarında azalmaya neden olur (50).

2) Sistemik faktörler

Anestezist özellikle kritik hasta bakımında önemlidir. Buna en ideal örnek barsak iskemisi gibi acil cerrahi girişim gerektiren durumlardır. Acil cerrahi girişim sonrası morbidite ve mortalite, elektif girişimler sonrasına göre daha yüksektir. Yetersiz preoperatif değerlendirme, hipovoleminin düzeltilmemesi, akciğerlere aspirasyon, yetersiz gözlem, trakeal entübasyon sırasında yaşanan sorunlar, ameliyat sonrası dönemde hastanın yetersiz izlenmesi ve postoperatif yetersiz ventilasyon mortalitenin artmasına katkıda bulunurlar (40). Anestezist için acil cerrahide önemli ve sık karşılaşılan sorunlar, hipovolemi, kusma riski, hipopotasemi, atrial fibrilasyon, kardiyopulmoner bozukluklar ve sepsistir. Anestezist ameliyathanede cerraha anestezi sağlamaktan öte, hayati fizyolojik fonksiyonları gözlemeli ve desteklemelidir. Hasta ameliyat boyunca, kardiyovasküler ve pulmoner açıdan, etkin bir yoğun bakım görmelidir (40). Anestezist, hastaya uygun anesteziyi seçmeli, peri-postoperatif bakımında hastada normotermiyi sağlamalı, hipovolemi ve hipoksemiyi önlemeli, ağrıyı gidermeli ve gerekli ise yakın izlem amaçlı hastayı yoğun bakım servisine almalıdır (40, 105).

İlerlemiş yaşla yara iyileşmesinde yavaşlar. Yaş (Yaş>60 yıl) ile anastomoz kaçığı sıklığı arasında paralellik vardır (56, 105). Acil koşullarda ameliyata alınan hastalarda peritonit ve sepsis gibi genel durumu bozan patolojilerin görülme sıklığı artar (56).

Beslenme bozukluğu, malnütrisyon, alkolizm, vitamin (A, C, E) ve mineral (demir, çinko) eksiklikleri protein ve kollajen sentezinde görevli enzimlerde yapım ve fonksiyon bozukluklarına neden olur (56, 100). Ameliyat sonrası -enteral ya da parenteral yolla- hızla yeniden beslenmeye geçilmesi malnütrisyonun zararlı etkilerini geriye çevirir (105). Cerrahi girişim geçiren olgularda parenteral ve enteral beslenmenin en önemli amacı iyi ve yeterli bir yara iyileşme için en uygun kalori ve protein gereksinimini karşılamak ve azot dengesini korumaktır (39). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, kolon iyileşmesinde, normal ya da septik koşullarda, enteral beslenme parenteral beslenmeye üstündür (39). Kontrendikasyon yoksa,

saptanmış birçok avantajı nedeniyle, parsiyel veya total enteral beslenme tercih edilmektedir (39). Glutamin barsak mukoza hücreleri için ana enerji maddesidir. Glutaminle zenginleştirilmiş enteral beslenmenin infeksiyöz komplikasyonları azaltma, azot dengesini koruma, barsak mukozası iyileşmesini destekleme gibi yararları gösterilmiştir. Herhangi bir nedenle enteral yolun kullanımının geciktiği durumlarda beslenme protokolünün glutaminle zenginleştirilmesi anastomoz iyileşmesine olumlu etki yapmaktadır (39). L-argininin, immünonütrisyonunda anahtar elementlerden biridir (105). Arginin, nitrik oksit aracılığı ile vazodilatasyon yapar. Elektif kolorektal ameliyatlı hastalarda perioperatif argininden zenginleştirilmiş diyetin incelendiği güncel bir çalışmada hem infeksiyöz komplikasyon oranlarında azalma hem de kaçak oranında azalma yönünde bir akım saptanmıştır (105). Beslenme durumunu yansıtmak için klinikte sıklıkla yarılanma ömrü 19 gün olan albümin kan değerleri kullanılır. A vitamini, fibroblastları ve kollajen lifleri arasındaki bağları ve epitelizasyonu uyarırken; C vitamini lizin ve hidroksiprolin hidroksilasyonunda kofaktör olarak görev yapar. Bu vitaminlerin beslenme yoluyla eksik alınmaları yara iyileşmesinde olumsuz etkilere neden olabilir. Ayrıca E vitamininin, esansiyel yağ asitlerinin, bakır ve çinkonun yara iyileşmesi üzerine etkileri vardır. Birçok deneysel ve klinik çalışma preoperatif malnütrisyonun zararlı etkilerini vurgulamaktadır (100). Preoperatif olarak hastaları beslemek, sadece ağır preoperatif kilo kaybı olanlarda faydalıdır. Enteral ya da parenteral yolla postoperatif hızla yeniden beslenmeye geçilmesi ile malnütrisyonun zararlı etkileri tersine çevrilir (105).

Hipotermi'nin, yetersiz ısıtma haricinde belki de en önemli sebebi ameliyatın uzun sürmesidir. Sadece 2°C'lik hafif hipotermi, bakteriyel öldürmenin azalmasına neden olan doku hipoksisinde eşlik ettiği vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. İki büyük randomize çalışmayla gösterildi ki normotermi ve normoksi ile infeksiyon oranları azalmaktadır (40, 105).

Oksijenasyon, aerobik metabolizma, nötrofil fonksiyonları ve hidroksilasyon için gereklidir. İskemi oluşturan ateroskleroz, sigara, diyabet, ödem, basınç, vaskülit gibi nedenler oksijenasyonu bozarak yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilerler. Özellikle barsak mukozası iskemiye çok duyarlıdır (105). Sindirim sisteminde ve onun bir parçası olan kolonda iskemi hızla geri dönüşümsüz safhaya geçer ve doku rezeksiyon gerektirir. Eğer iskemiye reperfüzyon fazı izleyecekse iskeminin sonuçları geçici olabilir. Birçok antimikrobiyal savunma mekanizması oksijene bağımlı

olduğundan dolayı oksijen, bakteriyel temizlenme için gereklidir (105). İskemik anastomozlar kötü bir biçimde iyileşir ve bunu önlemede kullanılabilir birkaç tedavi seçeneği bulunur:

- Hiperbarik oksijen tedavisi, deneysel modellerde iskemik barsak iyileşmesini olumlu yönde arttırmaktadır (42, 105),
- Sigara içimi vazokonstriksiyonla geçici iskemiye neden olur ve bu yüzden olasılıkla yara iyileşmesini etkiler (88). İçmeyenler ile mukayese edildiğinde sigara içicilerinde kaçak oranı artmıştır(18),
- Epidural anestezinin teorik olarak splanknik kan akımını arttırdığına inanılır fakat çalışmalarla kanıtlanamamıştır (98).

Geleneksel olarak akut hemoraji ve aneminin doku kollajen depozitlerini azalttığı düşünülür. Çünkü yara kopma direncini azaltmaktadırlar. Anemi ve hipovolemi, iskemi sonucu dokuda parsiyel oksijen basıncını azaltarak anastomoz iyileşmesini geciktirir (56, 105).

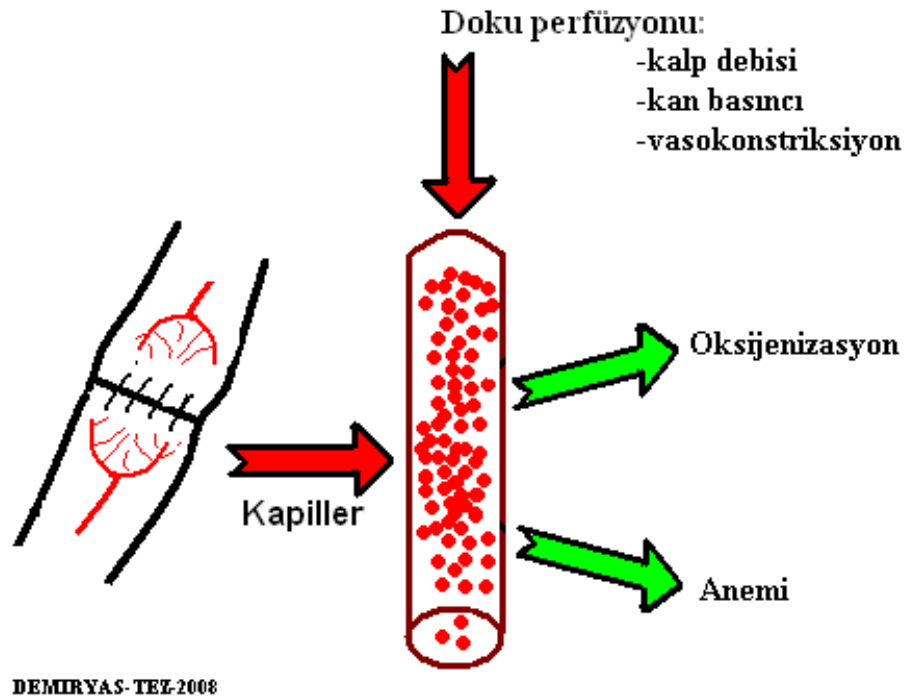
Doku oksijenizasyonun sürdürülmesinde esas olan doku perfüzyonudur (101) (Şekil 5). Doku perfüzyonu kalp debisi ve kan basıncına ilaveten vazokonstriksiyona sebep olan ağrı, soğuk, sigara içimi vs ile kontrol edilir (105). Doku perfüzyonu doku oksijen basıncı ile ilişkilidir buda yarada sentezlenen kollajenin miktarını doğrudan doğruya etkilemektedir. Yeterli oksijen dağılımı kollajen sentezi sırasında lizin ve prolin hidroksilasyonu için gereklidir (33). Anemi sıklıkla perfüzyonun artmasına sebep olan artmış kalp debisi aracılığıyla kompanse edilir. Parsiyel oksijen basıncının 55 mmHg değerinin altında olduğu dokularda kaçak oranı %10 iken (33); anastomoz iyileşmesinde kritik lokal parsiyel oksijen basıncı 25 mmHg'dir ya da bir başka deyişle preoperatif değer %50'sinden daha fazla azalmasıdır. Akut hemoraji, hipoproteinemi, Faktör XIII yetersizliği, C vitamini yetersizliği ve koagülasyonda bozukluklar gibi yara iyileşmesini olumsuz etkileyen sonuçları doğurur (105).

Kan transfüzyonları immün cevabı baskılar ve enfeksiyona yatkınlığı artırır. İntraperitoneal sepsis insidansını arttırarak kolon anastomozu iyileşmesini bozarlar (100).

Radyoterapinin uzun dönem etkileri arasında fibrozis, striktür oluşumu ve endarteritis obliteransa sekonder iskemi yer alır (100). Russell ve Welch radyoterapi uygulanmış dokularda uygulanacak primer anastomozun sepsis ve fistül oluşumuyla sonuçlanan bozulma sıklığını %31 olarak rapor etmişlerdir (36). Oksijenasyonu

bozmasının yanında fibroblastların çekirdek ve sitoplazmalarında hasara neden olurlar.

Kemoterapötik ilaçlar, kemik iliği depresyonu yaparak inflamatuvar fazda hücre proliferasyonunu bozarlar ve yara iyileşmesini etkilerler. Steroidler ise araşidonik asit metabolizmasını baskılar ve fibroblast sentezini bozarlar (33). Kortikosteroidler patlama basıncı ve gerilme kuvvetinde azalmaya sebep olurlar (56). Steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar ilk 3 günde kollajenolizi azaltırlar.



Şekil 5. İyileşmede gereken sistemik sirkülatuar faktörler. Doku perfüzyonunu başlıca etkileyen faktör doku oksijenizasyonudur. Eğer kan oksijenizasyonu akciğer fonksiyonları ile regüleyse; kalp debisi, vazokonstriksiyon ve kan basıncı doku perfüzyonunu regüle eder. Akut anemi ya da isovolemik hemoraji cilt altında yaralı doku oksijen basıncını azaltmaz (Crit Care Med 2003 Vol. 31, No 8, Fig 4'den değiştirilerek).

Diabet, yaralanma olmaksızın bile kollajen sentezi üzerine zıt etkiler gösterir. Deride, barsağa göre kollajen sentezini daha çok bozar. Diabetiklerde ileal ve kolonik anastomozlarda patlama basınçları azalmaktadır, bu kollajen depozitlerinin azalmasından değil anastomoz çevresinde abse oluşumunun artmasından kaynaklanmaktadır (105). Dermal iyileşmenin aksine diabetik kolon anastomoz iyileşmesinde –matriks metalloproteinazlarının kaynağı olarak görev yapan nötrofillerin sayısında artış ile karakterizedir. Bozulmuş diabetik iyileşme kemotaksi, fagositoz, bakteriyel öldürme, ısı şok proteini ifadesinde ve antioksidan sentezinde

azalma yanında serbest oksijen radikallerinde artmaya neden olur (105). Ayrıca GH azalması, glukokortikoid artışı, hücre proliferasyonu azalması, apoptozun artarak düzenlenmesi sonucu daha az granülasyon dokusu oluşur. Diabetin farklı organlardaki fibroblastlar üzerindeki etkisinde farklıdır (101). Yara iyileşmesinde yetersizliğe neden olan bu etkenlerin bazıları insülin aracılığıyla kan şekerinin restorasyonu sonucu geri döner; bunlardan bazıları, kollajen metabolizması, bakteriyel öldürmenin artması, İGF konsantrasyonunun restorasyonudur (105). Lokal yara iskemisine neden oldukları gibi yara infeksiyonu riskini de arttırırlar.

Travma sıklıkla sindirim sisteminde cerrahi gerektiren penetran yaralanmalarla komplikedir. Kolon yaralanmalarının primer tamir edildiği 2627 vakanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada kaçak oranı sadece %2,4 saptanmıştır. Bu çalışmada seçilmesi gereken metod olarak primer tamir önerilmiştir ve primer anastomozların güvenle uygulanabileceğinin altı çizilmiştir. Primer tamir, diversiyon işlemleriyle kıyaslandığında benzer mortalite oranlarını ve düşük morbidite oranlarına sahiptir (105).

İlave olarak kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek hastalıkları, siroz ve çeşitli sistemlere ait malign hastalıklar anastomoz iyileşmesini olumsuz etkiler (56).

KOLONDA ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

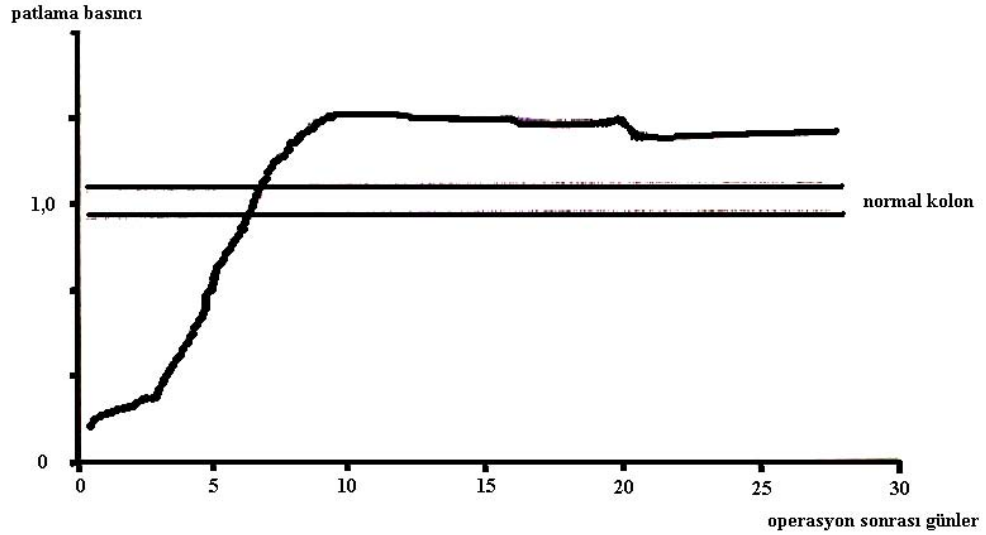
Anastomoz iyileşmesinin değerlendirilmesinde özellikle mekanik, biyokimyasal ve histolojik yöntemler kullanılır. Ancak nadir kullanılan bazı yöntemlerde vardır. Histolojik inceleme çoğu zaman kantitatif bir araç olmasa da, doku seviyesinde iyileşmenin saptanması açısından önemli bir göstergedir (21, 33, 35, 56, 105).

1) Mekanik Değerlendirme Yöntemleri

a) Patlama basıncı

Barsak segmentinin gaz veya sıvı ile artan intraluminal basınca karşı duvar direncini gösterir (33, 56). Anastomoz sonrası ikinci ve üçüncü günlerde en düşük değerde iken hızla artarak yedinci günde opere edilmemiş düzeye çıkar ve patlama bu andan itibaren anastomoz hattı dışında bir barsak ansından olur (105). Bu nedenle

iyileşmenin erken döneminin değerlendirilmesi için uygundur (35, 39). Anastomoz iyileşmesi göstermede bir haftadan sonra uygun bir yöntem değildir (56).



Şekil 6. Normal kolon anastomozu iyileşmesinin patlama basıncı eğrisi. Deneysel koşullarda - başlangıçta tutması için konulan dikiş materyali, sonrasında yeni sentezlenen matrikse bakarak-anastomozda kritik evre birinci haftadır. Birinci haftadan sonra, çevredeki kolon ile kıyaslandığında anastomozun kuvvetlenmesi sebebiyle kolonda patlama anastomoz dışından olur (Crit Care Med 2003 Vol. 31, No 8, Fig 3'den değiştirilerek).

b) Kopma direnci

Anastomoz hattını içeren barsak ansının uzun eksenine paralel kesilerek, standart genişlik ve uzunlukta hazırlanan şeridin iki ucuna karşıt yönlerde uygulanırken kopmaya neden olan kuvvettir. İkinci haftaya kadar olan değerlendirmelerde uygun bir parametredir (33, 56).

2) Biyokimyasal Yöntemler

Anastomoz iyileşmesinin biyokimyasal parametresi kollajen miktarı tayinidir. Kollajenin ana maddelerinden biri olan hidroksiprolinin ölçümü, anastomozdaki kollajen sentez miktarını objektif olarak yansıtır (39). Kollajen miktarı anastomozu izleyen ilk günde gerek yapımdaki azalma gerekse ilk 12 saatte artan kollajenaz aktivitesine bağlı olarak en düşük seviyesine iner. Anastomoz için en kritik dönem bu dönemdir (33, 56).

3) Histolojik Değerlendirme Yöntemleri

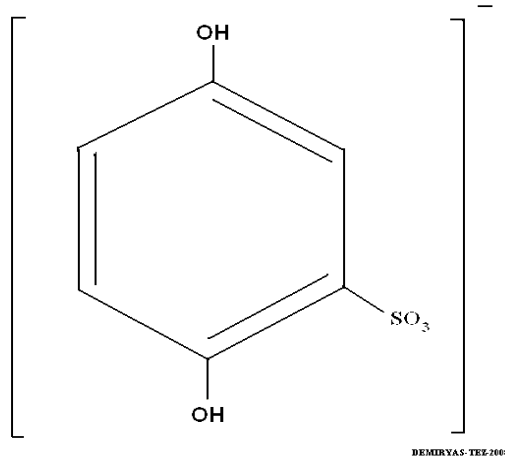
Işık mikroskopu ile anastomoz hattının hücrel infiltrasyonu, yeniden damar oluşumu ile damarlanma (vaskülarizasyon) ve fibroblastik aktivitesi incelenebilir. Kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilecek skorlamalar kullanılarak yara iyileşmesinin durumu değerlendirilebilir. Daha gelişmiş olarak da elektron mikroskopu kullanılarak kollajen lifleri detaylı olarak değerlendirilebilmektedir (35).

4) Diğer Yöntemler

Bunlar sintigrafik olarak fibroblast aktivitesinin incelenmesi, doppler ultrasonografi, mikroanjiografi ve lokal ısı ölçümleri gibi nadir kullanılan yöntemlerdir (35).

KALSİYUM DOBESİLAT

Kalsiyum dobesilat (*Doxium*[®] 500 mg kapsül, *Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye*), kalsiyum 2,5 dihidroksi-benzen sülfonat (Şekil 7) olup, iyi bilinen anjioprotektif etkileri vardır (8, 48, 69, 77, 94, 96). Kapiller seviyede etkileri olan sentetik veno-aktif bir ilaçtır (5, 80).



Şekil 7. Dobesilat Anyonu.

İnsanlar tek doz 500 mg kalsiyum dobesilat alındıktan sonra serum konsantrasyonları 25-137 μ M arasında değişir. Deneylede kullanılan dobesilate konsantrasyonları ise bu konsantrasyonlardan 2-40 kat daha yüksektir. Bununla birlikte dobesilate tedavisi klinik etkinliğin aşikar olarak görülebilmesi için haftalarca uygulanması gereken bir tedavidir. Oysa in vitro deneylede kısa süreli

olarak uygulanan ilacın etkisinin görülebilmesi için normalden çok daha yüksek konsantrasyonlarda uygulanması gerekmektedir (94).

Etkileri:

- Bradikinin, histamin, serotonin gibi vazo-aktif maddeleri (poliaminler) inhibe eder (5, 74, 78, 99),
- Serbest oksijen radikallerini (süperoksid anyonu, hidroksil radikalleri vb) temizler (26, 99),
- Mukopolisakkarid yıkılımını tetikleyen maddeleri inhibe eder (5, 78),
- Kapiller endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz aktivitesini artırır (94),
- Bazal membranın kollagen ağını düzenler(5, 99),
- Kapiller membran direncini düzenleyerek kapiller hiperpermeabiliteyi ve frajiliteyi azaltır (5, 16, 69, 70, 77, 94, 96),
- Trombosit agregasyonunu ve trombüs oluşumunu önler (3, 26, 68, 70, 94, 96, 99, 106),
- Eritrositlerin plastisite ve esnekliğini artırır (3, 68, 70),
- Fibrinojen gibi yüksek dansiteli plasma proteinlerini azaltır (5),
- Kan viskozitesini azaltır ve kanın akışkanlığını artırır (3, 68, 70, 94, 96, 99, 106),
- Lenfatik drenajı artırır ve lenf dolaşımını iyileştirir (3, 5, 16, 48, 69, 84, 96, 97).

Kalsiyum dobesilat, kapiller endotel hücrelerini soyulmaya ve vazoaktif maddelere karşı korur (69, 77). Ayrıca kapiller bazal membranın temel maddesi olan mukopolisakkaridin yıkılımdan sorumlu olan hyalüronidazı inhibe eder (5, 69, 77). Hücreler arası sahada anormal protein birikimi ve ödem oluşumuna engel olur. Kalsiyum dobesilat, albuminin transkapiller aşırı kaçışını azaltarak kapiller permeabiliteyi azaltır ya da normalleştirir (77). Makrofajlarla ilişkili normal proteolizi ve lenfatik transportu artırır. Bu etkileri sonucunda kalsiyum dobesilat, proteinden zengin ödemi azaltır (69). Bu etki ile yara iyileşmesinin 3. evresi olan yeniden organizasyona destek verir ve aşırı fibrozisi azaltır (69). Diabet hastalarına kalsiyum dobesilat verildiği zaman, intravenöz verilen radyoaktif olarak işaretlenmiş albuminin, damar içi tutulumunda önemli bir artış saptanmıştır (70). Serumda, albumin, beta-globulinler ve total protein konsantrasyonları artırmaktadır. Bu

bulgular da kapiller permeabilite artışında kalsiyum dobesilat'ın olumlu etkisini göstermektedir (70).

Damar duvarının kollajen yapısını düzeltir (99). Bir çalışmada kalsiyum dobesilat, vasküler intimal hiperplaziyi baskıladığı gösterilmiştir (26).

Dobesilat, makro ve mikrovasküler hücrelerde nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini artırır (94). Zayıflatılmış yapısal NO oluşumu, hipertansiyon, artmış trombosit agregasyonu, trombüs oluşumuna ilave olarak trombositlerin büyümesi, endotele lökosit yapışması ile ilişkilidir (94).

Kalsiyum dobesilat hücrel indirgenmiş glutatyonun (GSH) kaybını engeller, bu da diabet ve iskemi/reperfüzyon nedenli oksidatif stresin önüne geçmesine sebep olur (95).

Kalsiyum dobesilat tek başına hücre büyümesini değiştirmez, in vitro 10 µM kadardır. Molekül çok fazla miktarda indirgenmiş şeker (2-deoksi-D-riboz) üreterek oksidatif hasarı gidermektedir ve hem membran permeabilite değişiklikleri hem de DNA kırılmasını geciktirerek apoptozisi azalttığı gösterilmiştir (65). Kalsiyum dobesilat ilk olarak GSH aracılığıyla alkilenmiş moleküllere sülfhidril grubu transferini katalizler. Böylece alkilenmiş molekülleri daha az toksik ve kolay atılabilir metabolitlere konjuge eder. İkinci olarak oksitlenmiş glutatyon, glutatyon disülfid'in oluşumuyla bir peroksidaz reaksiyonunu katalizler. Bu nedenle glutatyon-S-transferaz, DNA ve membran lipidlerinin oksidatif hasarında tamir ve etkin bir detoksifiye edici olarak hareket eder (65).

Piller ve Browning (77), 100 ve 200 mg/kg dozlarında kalsiyum dobesilat verilmesini takiben ilk 20 dakika içinde mezenterik lenfatiklerde kasılma sıklığı azaldığını gösterdiler. Bunun anlamı ise dokulardan lenfin hızlı ve verimli ortadan kaldırılması olabilir. Fakat bu etkinin süresi bilinmemektedir. Lenf akımını arttıran ajanlar lenfagog olarak tanımlanmaktadır (82). Kalsiyum dobesilate bir lenfagogdur. İlaç sentripedal pompa fonksiyonunu uyararak lenfatik drenajı artırır (74). Kalsiyum dobesilat, anestezi altındaki ve hareketli kobay farelerde torasik kanaldaki lenf akımını da artırır. Bu belirgin lenfagog etki ilacın iskemik hasarı olan dokularda doku ömrü üzerine sağladığı düzelmeyi açıklamaktadır (78). Köpeklerin kalbinde, gözlenen lenfatik damar sayısını artırır (96, 97).

Kan ve plasmanın viskozitesinde azalma, eritrosit esnekliğinde artma, kırmızı hücrelerin agregasyon eğiliminde azalma, trombosit aşırı agregasyonunun baskılanması, normal damar duvar geçirgenliğinin yeniden yapılanması gibi

faktörlerin birlikteliği ile bozulmuş kapiller dolaşımın iyileşmesi başarılabilir. Etkileri gözönüne alındığında kalsiyum dobesilat, kapiller dolaşımın iyileştirilmesini sağlamada ideal bir ajan gibi görünmektedir (70).

Kalsiyum dobesilat, kapiller damarların olasılıkla endotelial tabakasına etkili olup (26); bu seviyedeki etkileri neticesinde kanın artmış viskozitesinde azalmaya ve dokulara kan akışında artışa neden olur (5, 48, 69, 70). Özellikle patolojik olarak kan viskozitesi artmış hastalarda etkisini gösterir. Tıkayıcı arteriyel hastalığı olan ve patolojik olarak kırmızı hücre esnekliği azalmış hastalarda, kalsiyum dobesilat ile tedavide eritrosit esnekliği yaklaşık %25 artırdığı gösterilmiştir (70).

Kalsiyum dobesilat ile yapılan bütün çalışmalarda ilacın iyi tolere edildiği gösterilmiştir (45). Yan etkileri oldukça nadir görülmele beraber en sık, bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve/veya diyare gibi sindirim sistemi rahatsızlıklarıdır. Baş dönmesi, flushing, ajitasyon ve baş ağrısı da görülebilir (70, 45, 103). Kalsiyum dobesilat çok nadiren (%0.2) bazen terlemenin de eşlik ettiği, hipertermi oluşturabilir, ilaca son verildikten sonra bu yan etki hızlıca kaybolmuştur(45). Yan etkiler ilacın daha önceki formu olan tablet formu ile daha belirgin ortaya çıkmıştır. Kullanıma sunulan kapsül formu, tablet formuna göre daha iyi tolere edilmektedir ve bu form ile gastrointestinal yan etkiler sıklığı %1'den daha azdır.

Kalsiyum dobesilat klinikde, kronik venöz yetersizlikte, hemoroidal hastalıkların özellikle akut ataklarında, proktitde ve diabetik retinopati gibi periferik mikrovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (5, 16, 26, 48, 69, 72, 80, 84, 94). İlacın proktoloji alanındaki sonuçları tatmin edicidir (4).

YÖNTEM ve GEREÇ

Bu deneysel çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hayvan Denepleri Etik Kurulu izniyle, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Deneysel çalışmada ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen, 10-12 haftalık Wistar Albino türü 50 Adet erkek sıçan kullanıldı. Çalışma süresince denek sıçanlar; uygun ısı (21 ± 1 °C) ve neme (%50-60) sahip sabit çevre koşullarında, standart sıçan yemi ve günlük taze şehir şebeke suyu ile beslenip, yonga talaşlı yataklığın kullanıldığı saydam plastik kafeslerde tutuldu.

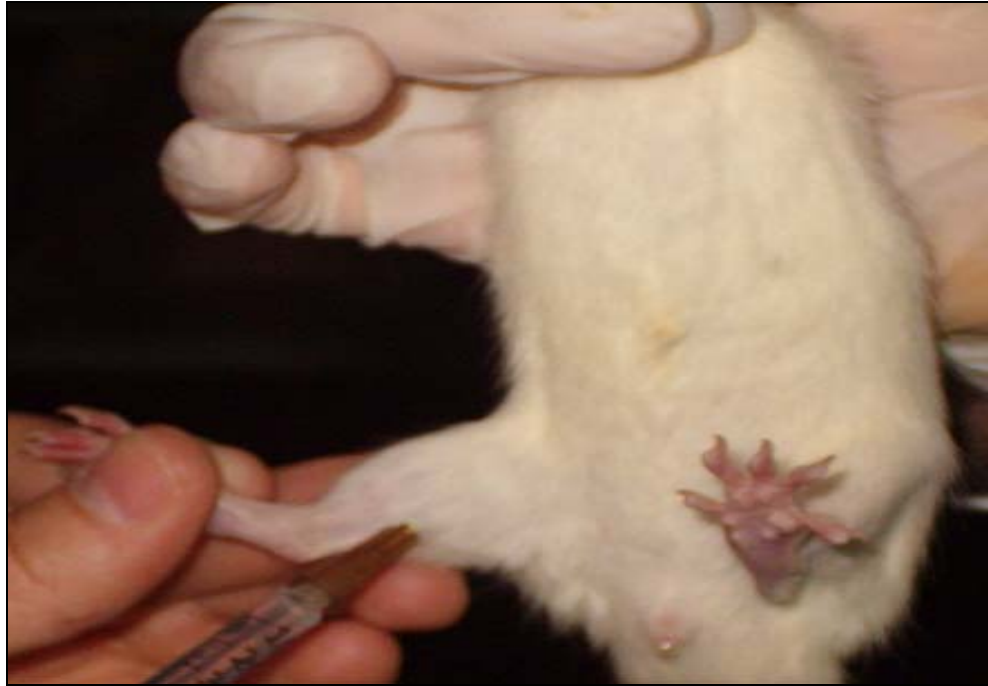
Rastlantısal olarak seçilen sıçanlardan, onar (n=10) denekli beş grup planlandı. Çalışmadaki her sıçana kolonik transeksiyon ve anastomoz yapılması planlandı. Kontrol grubu dışındaki sıçanlara farklı uygulama şekli ve farklı dozda kalsiyum dobesilat (*Doxium® 500 mg kapsül, Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş, İstanbul, Türkiye*) uygulanması planlandı (Tablo 2).

Kalsiyum dobesilate rutinde oral yolla kullanılır ve alınan dozun %50'si feçesle atılır. Kalsiyum dobesilat'ın kolon anastomozu üzerine etkilerinin araştırıldığı deneysel çalışma da bu nedenle enterik yolda kullanıldı. İntraperitoneal yol intravenöz yola benzer (yakın) uygulama özellikleri ve uygulama kolaylığı nedeniyle deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılır. Çalışmada intraperitoneal yolun seçilme amaçlarından biride ilacın, sistemik emilim ve kanla ulaşma dışında, kolona lokal olarak ulaşabileceği bir yol daha sağlamaktı.

Tablo 2. Çalışma gruplarına göre kalsiyum dobesilat uygulama şekli ve dozu.

	Denek sayısı	Uygulama yolu	İlaç dozu
Grup 1	n=10 (kontrol)	-	-
Grup 2	n=10	İntraperitoneal	50 mg/kg/gün
Grup 3	n=10	Gastrik gavaj	50 mg/kg/gün
Grup 4	n=10	İntraperitoneal	100 mg/kg/gün
Grup 5	n=10	Gastrik gavaj	100 mg/kg/gün

Sıçanlara barsak temizliği amaçlı hiçbir hazırlık yapılmadı. Her sıçana intramüsküler 80 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Lüleburgaz, Türkiye) ve “xylazine” HCl 10 mg/kg (Rompun® %2, Bayer, Leverkusen, Germany) enjekte edilerek dissosiyatif anestezi sağlandı (Şekil 8, 9) (2, 73). Sıçanın ameliyat masasına sırtüstü yatırılmasını takiben karın duvarı tıraş makinası ile tıraş edildi. Cilt, povidon iyot ile silinerek antisepsi sağlandı. 4 cm uzunluğunda standart orta hat insizyonuyla laparotomi işlemi uygulandı. Transvers kolon ortaya konuldu. Transvers kolona, damar sistemi korunarak, kolonik transeksiyon işlemi uygulandı. İki santimetre proksimal ve distal kolonik içerik sağma yöntemi ile temizlendi (Şekil 10).



Şekil 8. Sıçanlara kas içi ketamin uygulaması.



Şekil 9. Anestezisi altındaki denek.

Dikiş materyalinin anastomoz iyileşmesi üzerine etkisini en aza indirmek için emilmeyen, monoflaman olan yuvarlak iğneli 6/0 polipropilen dikişler ile kullanıldı. Yaklaşık 6-8 adet tek tek primer dikiş ile uç uca anastomoz işlemi uygulandı (Şekil 11, 12). Orta hat kesisi, faysa ve cilt ayrı ayrı olacak şekilde, devamlı 3/0 ipek dikişler kullanılarak kapatıldı. Tüm gruplardaki her şıçana aynı cerrahi prosedür uygulandı. El becerisinin sonuçlara en az etki etmesi için, her grupdan denekler, tek bir cerrah tarafından, karışık olarak ameliyat edildi.

Kalsiyum dobesilatın hammaddesi ilacın üreticisi Abdi İbrahim İlaç firmasından sağlandı. İlacın günlük hazırlaması işlemi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. İlaç, gavaj uygulamalarında distile su, intraperitoneal uygulamalarda ise serum fizyolojik içinde çözüldü ve hazırlanan ilaç aynı gün uygulandı (Şekil 13). Gavaj ile uygulama da dört numara beslenme tüpü kullanıldı. Kontrol grubu dışındaki tüm gruplara postoperatif 12. saatte başlanan kalsiyum dobesilat 5 gün boyunca günde tek doz halinde verildi.

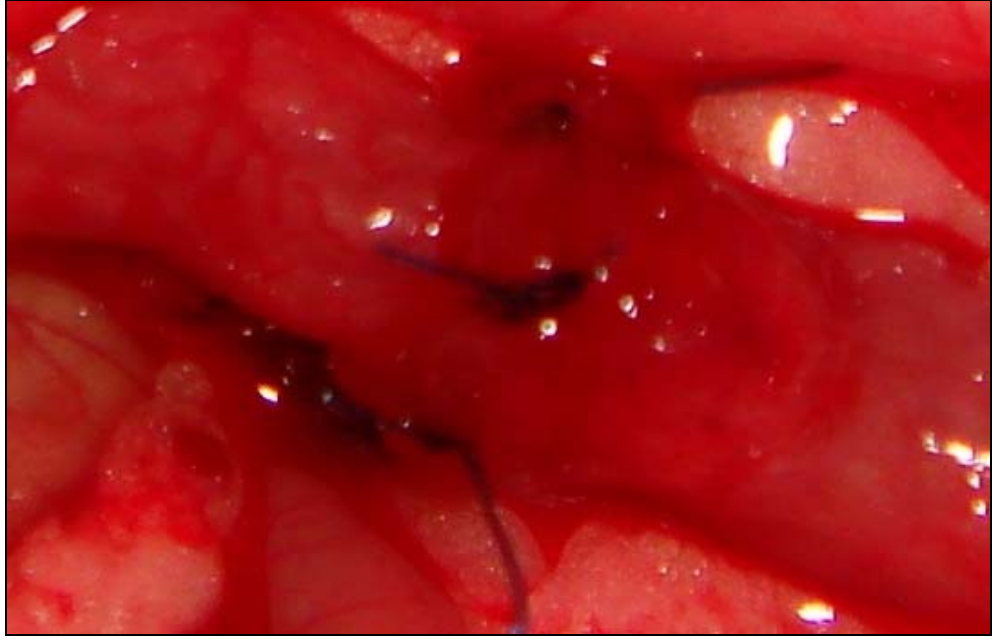
İlk hafta kolonda patlamanın anastomoz hattından olduğu ancak yedinci gün ve sonrasında patlamanın bu alanda değil, test edilen segmentin sağlam duvarından olacağı bilindiğinden, denekler ameliyat sonrası 5. günde yüksek doz eter inhalasyonu kullanılarak sakrifiye edildiler (2, 49, 76, 108). Daha sonra anastomoz örneklerinde patlama basıncı ölçümü yapıp, histopatolojik inceleme ve hidroksiprolin miktar tayini amacıyla örnekler alındı.



Şekil 10. Transeksiyon sonrası fekal içeriği temizlemiş transvers kolon uçları.



Şekil 11. Anastomoz sonrası görünüm.



Şekil 12. Anastomoz sonrası görünüm.



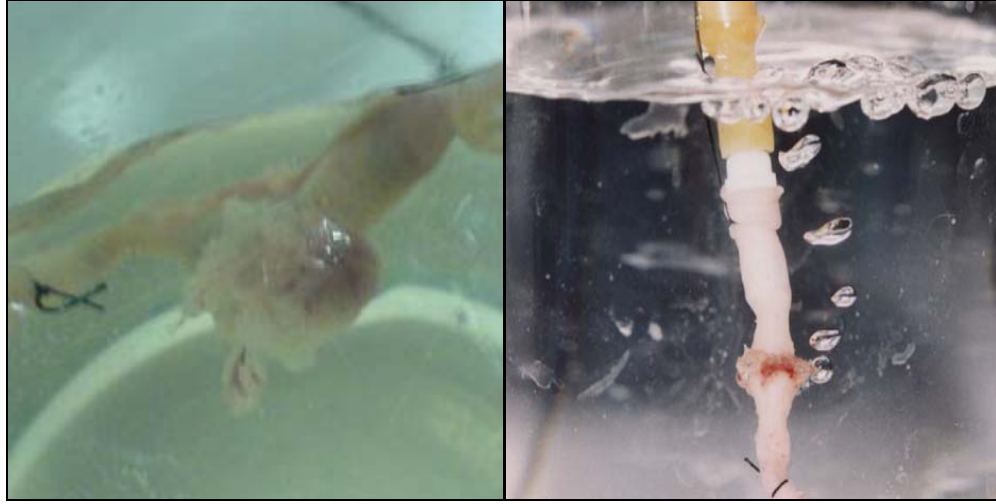
Şekil 13. A. Kalsiyum dobesilat'ın periton içi uygulaması. B. Gastrik gavajla uygulaması.

Patlama Basıncının Ölçülmesi

Hayvanlarda karın boşluğu açılarak anastomoz bölgesi ortada kalacak şekilde transvers kolon mezosundan ayrıldı, proksimal ve distalden 3 cm'lik kolon segmenti rezeke edildi. Rezeke edilen kolon segmenti içindeki fekal içerik temizlendi, distal uç 2/0 ipek bağlama dikişi ile bağlanarak kapatıldı. Anastomozun proksimaline sabit hızda akım veren infüzyon pompası (Perfusor fm[®] Braun, Şekil 14) ve lümen içi basıncı gösteren civalı manometre bağlandı. Barsak segmenti, içinde serum fizyolojik dolu bir kap içine yerleştirildi. Kapalı sistem içine 3 ml/dk'lık sabit hızla hava verildi. Anastomoz bölgesi ve manometre gözlenerek anastomoz hattı ya da dışındaki bir alandan hava kabarcıklarının çıktığı andaki basınç, patlama basıncı olarak kaydedildi (Şekil 15). Patlama basınçları mmHg cinsinden ölçüldü. Patlama basıncı ölçümünü takiben anastomoz hattını içine alacak şekilde yaklaşık 1 cm'lik segment şerit şeklinde çıkartıldı. 0,5 cm'lik yarısı histopatolojik inceleme için %10 formaldehid içinde tespit edilirken diğer yarısı alüminyum folyolara sarılarak -80 °C'de derin dondurucuda saklandı.



Şekil 14. Sabit akımlı infüzyon pompası (Perfusor fm[®] Braun).



Şekil 15. Anastomoz sahasından patlama.

Hidroksiprolin Miktar Tayininin Yapılması

Hidroksiprolin miktar tayini Bergman ve Loxley yöntemi modifiye edilerek gerçekleştirildi (7, 62, 63).

Solüsyonlar:

1. Solüsyon A: 1 birim Kloramin-T Trihidrat ekstra pure (Merck Darmstadt, Germany) %7 solüsyonundan ve 4 birim sitrat/asetat tamponu eklenerek taze hazırlandı.

Sitrat/Asetat tamponu: 57 g sodyum asetat.3H₂O (Merck Darmstadt, Germany), 37,5 g trisodyum sitrat.2H₂O (Merck Darmstadt, Germany), 5,5 g sitrik asit.H₂O (Merck Darmstadt, Germany) üzerine 385 ml izopropanol (Atabay Kimya Sanayi Ticaret A.Ş., Türkiye) ekleyip, 1 litreye dek distile su ile tamamlanarak hazırlandı.

2. Solüsyon B (Ehrlich's solution): 2 g p-dimetilamino-aldehit [(Merck-Schuchardt, Gehalt (GC): 99%)] ve 3ml %60'lık perklorik asit (Carlo Erbe Reagenti, Italy) kullanılarak hazırlanan çözeltiden 3 birim alıp üzerine 9 birim izopropanol koyup taze olarak hazırlandı.

Barsak numunelerinin tartılmalarında sonra numuneler 6 ml 6N HCl (Carlo Erbe Reagenti, Italy) içinde homojenize edildi (Şekil 16, 17). Numuneler Schott marka kapaklı 20 ml'lik cam tüpler içinde hidrolizasyon amacıyla 18 saat kaynar suda bekletildi (Şekil 18). Daha sonra buzlu suda soğutularak 10 ml'lik tüplere alınıp 8000xg'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra supernatant başka bir tüpe alınarak

buharlaşma ile eksilen miktar distile su ile tamamlandı (şekil 19). Sonra 6 ml 6N NaOH (Reidel-De Haen AG Seelze, Hannover, Germany) ile litmus kağıdı kullanılarak pH=4-9 aralığında olacak şekilde n6tralizasyon işlemi yapıldı.

İzopropanol ile L-4-Hidroksiprolin (BioChemika-Fluka 56250-5g \geq 99.0% product of France) kullanılarak taze hazırlanmış 0-4,68-9,37-18,75-37,5-75-150-300 μ g/ml miktarlarında standartlardan ve numunelerden 400 μ l yeni t6plere aktarıldı.

Sol6syon A'dan 250 μ l oksidasyon amacı ile her bir t6pe eklendi.

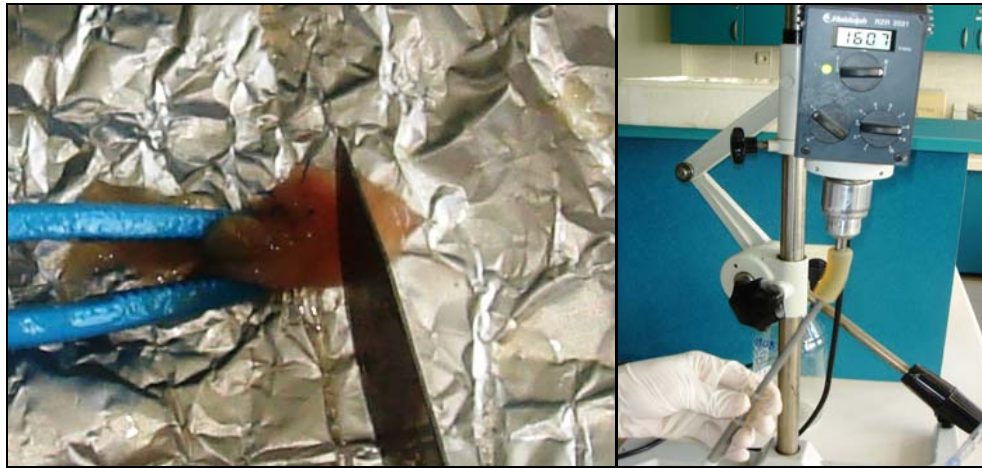
Oksidasyonun tamamlanabilmesi için t6pler 4 dakika kadar portt6ple birlikte çalkalandı.

Daha sonra, sol6syon B'den 1,5 ml her bir t6pe eklendi.

Son karıştırmayı yapıp, t6plerin 6st6 al6minyum folyo ile kapatılarak 35 dakika 60 $^{\circ}$ C su banyosunda bekletildikten sonra çıkarılıp, musluk suyunda soğutuldu.

10 dakika oda ısısında beklettikten sonra 30 dakika içinde spektrofotometrede 560 nm dalga boyunda 6l6ld6.

Absorbanslar grafiksel değerlendirmeye tabi tutulduktan sonra dil6syon katsayıları g6z 6n6nde tutularak sonuçlar mg/g yaş doku başına verildi.



şekil 16. Al6minyum folyolara sarılmış olan numuneler. **şekil 17.** Homojenizasyon.



Şekil 18. Hidrolizasyon.

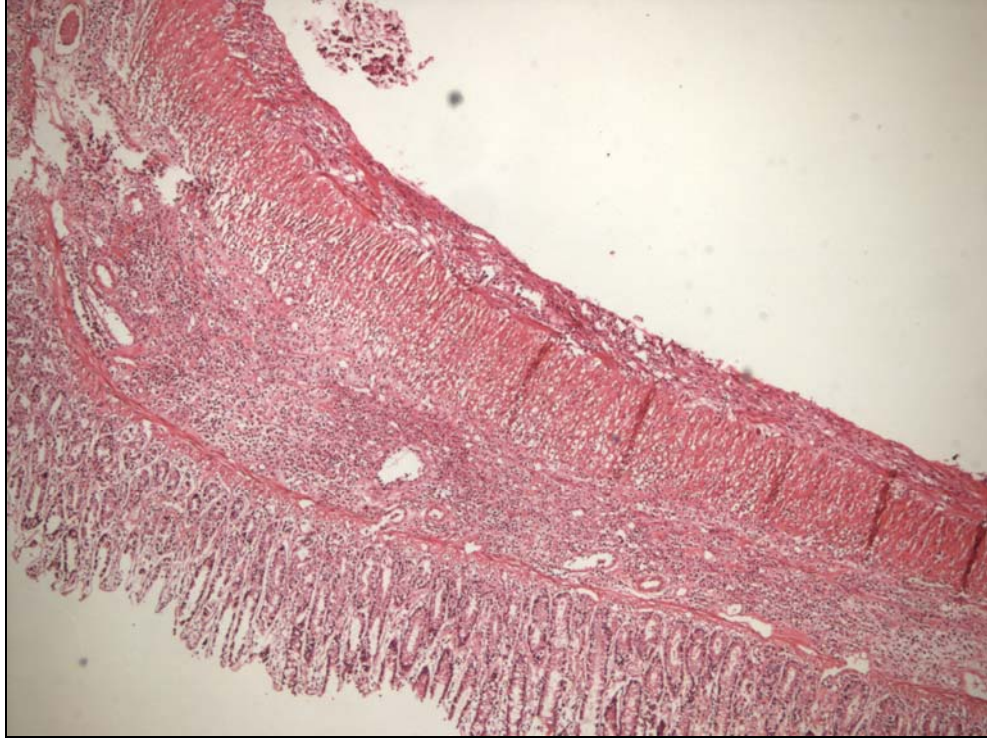
Şekil 19. Süpernatantın hazırlanması.

Histopatolojik Değerlendirme

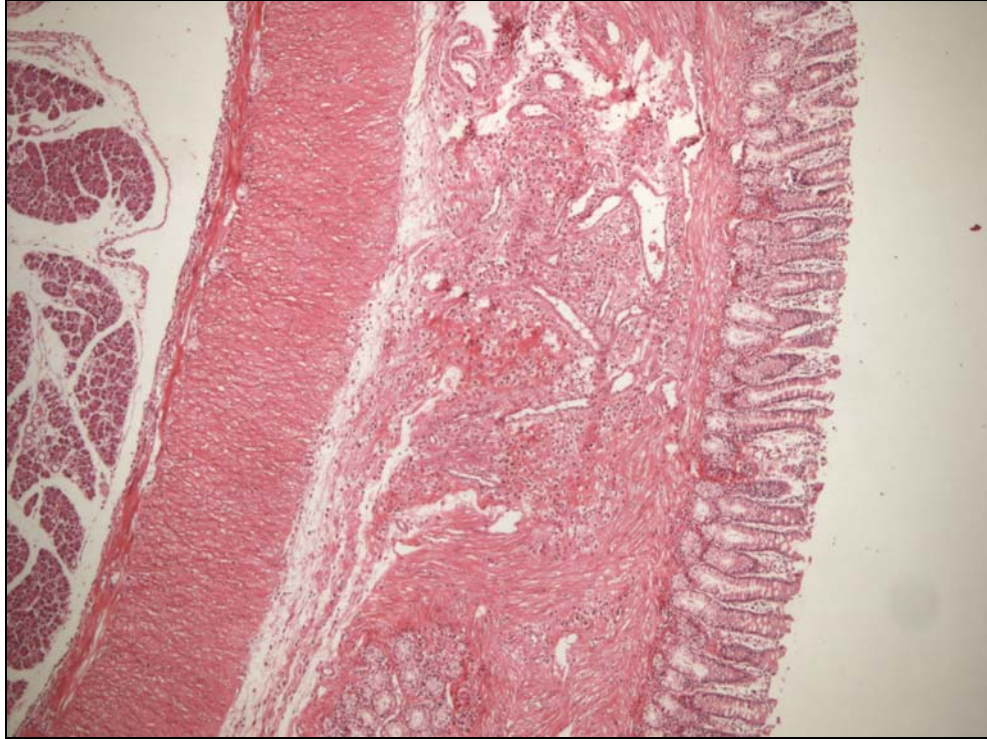
Patlama basıncı ölçümünü takiben anastomoz hattını içine alacak şerit şeklinde çıkartılan yaklaşık 1 cm'lik barsak segmentinin yarısı % 10 formaldehit içine konularak tespit edildi. Daha sonra kolon segmentlerinden yapılan kesitler ile barsağın tüm katları görülecek şekilde parafin içine yerleştirildi. Hazırlanan preparatlar histopatolojik inceleme için Hematoksilin + Eosin boyası ile boyandı. Mikroskopik bulgular ışık mikroskopisi altında değerlendirildi ve modifiye bir Ehrlich-Hunt sayısal skalası kullanılarak skorlandı (Tablo 3) (21, 32). Mikroskopik bulgular olarak nötrofil infiltrasyonu, mononükleer hücre infiltrasyonu, vaskülarizasyon, ve kollajen lifler incelenerek skorlandı (Şekil 20 ve 21). Bu skorlamada nötrofilik yoğunluk ile akut iltihap, mononükleer hücre yoğunluğuyla kronik iltihap değerlendirildi. Nötrofil infiltrasyonunun, mononükleer hücre infiltrasyonunun, vaskülarizasyonun ve kollajenizasyonun skorlanması için her gruptaki denekler ayrı ayrı değerlendirildi.

Tablo 3. Histolojik skorlar.

0	Bulgu yok
1+	Nadiren bulgu
2+	Hafif saçılmış
3+	Çok bulgu
4+	Birleşen hücre ve lifler



Şekil 20. Yoğun nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu yanında vaskülarizasyon ve kollajenizasyonun zayıf olarak görüldüğü barsak segmenti (H+E, x40).



Şekil 21. Nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonunun daha az görüldüğü aynı zamanda vaskülarizasyon ve kollajenizasyonun daha iyi olduğu barsak segmenti (H+E, x40).

BULGULAR

Yapılan anestezi, cerrahi girişim ve ilaç uygulamaları tüm denekler tarafından iyi tolere edildi. Ameliyat sonrası 5. günde yüksek doz eter inhalasyonu ile sakrifiye edilen olgulara yapılan laparotomilerde karın içi belirgin yapışıklık, abse, peritonit ve makroskopik kaçak tespit edilmedi.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde repeated measures anova posthoc tukey kramer testi ve ki kare testleri uygun olan yerlerde kullanıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Patlama basıncı değerleri

Patlama basınçları ölçülürken patlamaların tamamı anastomoz hattından meydana geldi. Patlama basınçlarının gruplara göre istatistiksel ortalama değerleri ve değerlerin gruplar arası karşılaştırması tablo 4 gösterilmektedir.

Kontrol grubuna (Grup 1) göre, 50 mg/kg/gün intraperitoneal (Grup 2) ve 50 mg/kg/gün gavaj (Grup 3) grubundaki patlama basınç değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ($p<0,05$). Grup (2) ve (3) arasındaki karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). 100 mg/kg/gün intraperitoneal (Grup 4) ve 100 mg/kg/gün gavaj (Grup 5) grubunda, Grup (1), (2), (3)'e göre patlama basınçları istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ($p<0,05$). Grup (4) ve (5) arasındaki karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4. Ortalama patlama basınç değerleri (mmHg).

Denek	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
1	76	76	104	126	120
2	74	100	100	134	130
3	70	106	80	130	116
4	66	80	76	140	132
5	64	90	110	140	100
6	70	126	100	128	134
7	68	104	110	114	130
8	78	100	88	136	116
9	74	114	84	148	128
10	76	110	124	155	132
<i>Ort</i>	<i>71,6</i>	<i>100,6</i>	<i>97,6</i>	<i>135,1</i>	<i>123,8</i>
\pm SS	<i>4,695</i>	<i>15,262</i>	<i>15,313</i>	<i>11,628</i>	<i>10,727</i>

Hidroksiprolin değerleri

Hidroksiprolin değerlerinin gruplara göre istatistiksel ortalama değerleri ve değerlerin gruplar arası karşılaştırması tablo 5’de gösterilmektedir.

Kontrol grubuna (Grup 1) göre, 50 mg/kg/gün intraperitoneal (Grup 2) ve 50 mg/kg/gün gavaj (Grup 3) grubundaki hidroksiprolin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ($p<0,05$). Grup (2) ve (3) arasındaki karşılaştırmada ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). 100 mg/kg/gün intraperitoneal (Grup 4) ve 100 mg/kg/gün gavaj (Grup 5) grublarında, Grup (1), (2), (3)’e göre hidroksiprolin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ($p<0,05$). Grup (4) ve (5) arasındaki karşılaştırmada ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 5. Ortalama hidroksiprolin değerleri (mg/g yaş doku).

Denek	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
1	0,172	0,170	0,233	0,296	0,279
2	0,168	0,215	0,225	0,341	0,311
3	0,165	0,233	0,175	0,311	0,263
4	0,161	0,179	0,172	0,350	0,324
5	0,159	0,190	0,245	0,353	0,223
6	0,164	0,296	0,229	0,303	0,343
7	0,161	0,225	0,243	0,258	0,319
8	0,171	0,229	0,190	0,345	0,250
9	0,172	0,245	0,180	0,363	0,306
10	0,170	0,241	0,290	0,372	0,336
<i>Ort</i>	<i>0,1663</i>	<i>0,2223</i>	<i>0,2182</i>	<i>0,3292</i>	<i>0,2954</i>
\pm SS	<i>0,0049</i>	<i>0,0368</i>	<i>0,0382</i>	<i>0,0358</i>	<i>0,0398</i>

Histopatolojik inceleme sonuçları

Histopatolojik incelemede istatistiksel olarak anlamlılık gösteren skorların gruplara göre dağılımı ve karşılaştırılması tablo 6’da gösterilmektedir.

Tablo 6. Gruplara göre skorların dağılımı.

	Nötrofil skoru	Mononükleer hücre skoru	Vaskülarizasyon skoru	Kollajenizasyon skoru
Grup 1 (Kontrol)	+++/>++	++	++/>+++/>+	++/>+
Grup 2 (50 mg/kg/gün, İntraperitoneal)	+++/>++	++/>+	+/>++/>+++	++
Grup 3 (50 mg/kg/gün, Gavaj)	++/>+++	+/>++	++	++
Grup 4 (100 mg/kg/gün, İntraperitoneal)	+++/>++/>+	+	++/>+++/>+	++
Grup 5 (100 mg/kg/gün, Gavaj)	+/>++	+/>++	+/>++	++

1) Nötrofil infiltrasyonu skorlarında

Kontrol grubunda (Grup 1), skor (2) ve (3)’deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). 50 mg/kg/gün intraperitoneal (Grup 2) ve 50 mg/kg/gün gavaj (Grup 3) gruplarında, skor (2) ve (3) artışları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (2) ve (3), hem Grup (1) hem de kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). 100 mg/kg/gün intraperitoneal (Grup 4) ve 100 mg/kg/gün gavaj (Grup 5) gruplarında, skor (1) ve (2) artışları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Ayrıca Grup (4)’deki, skor (3) artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (4) ve (5), diğer gruplarla karşılaştırıldığında skor (1)’deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (4) ve (5) kendi arasında karşılaştırıldığında, Grup (4)’de skor (3)’deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

2) Mononükleer hücre infiltrasyonu skorlarında

Grup (1)’de, skor (2)’deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (2) ve (3)’deki, skor (1) ve (2) artışları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Grup (2) ve (3), Grup (1) ile karşılaştırıldıklarında skor (1)'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (2) ve (3), kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup (4)'de, skor (1) istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ($p<0,05$). Grup (4), Grup (1) ile karşılaştırıldığında skor (1)'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (1), (2), (3) ve (5), Grup (4) ile karşılaştırıldıklarında skor (2)'deki artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0,05$). Grup (5)'de, skor (1) ve (2)'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (5), Grup (1) ile karşılaştırıldığında skor (1)'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (5), Grup (2) ve (3) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup (5), Grup (4) ile karşılaştırıldığında skor (2)'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0,05$).

3) Vaskülarizasyon skorlarında

Grup (1)'de, skor (1), (2) ve (3)'deki artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (2) ve (4)'de, skor (1), (2) ve (3)'deki artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (1), (2) ve (4) kendi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup (3)'de, skor (2)'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (1), (2) ve (4), Grup (3) ile karşılaştırıldıklarında skor (1) ve (3)'deki artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (5), Grup (3) ile karşılaştırıldığında skor (1) ve (2)'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (5)'de, skor (1) ve (2)'deki artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (1), (2) ve (4), Grup (5) ile karşılaştırıldıklarında skor (3)'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (5), Grup (3) ile karşılaştırıldığında skor (1) ve (2)'deki artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

4) Kollajenizasyon skorlarında

Grup (1)'de, skor (1) ve (2)'deki artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (2), (3), (4) ve (5)'de, skor (2)'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup (1), Grup (2), (3), (4) ve (5) ile karşılaştırıldığında skor (1)'de istatistiksel olarak anlamlı olan artış vardı ($p<0,05$). Grup (2), (3), (4) ve (5) kendi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

İlk defa Aristoteles'in "kolon" kelimesini kullanmasından laparoskopik kolon rezeksiyonunun yapıldığı günümüze kadar ki uzun süreçte gelişen, dikiş materyalleri, cerrahi teknikler, asepsi-antisepsi, profilaksi ve tedavide kullanılan antibiyotikler ve nütrisyon gibi birçok faktör sayesinde kolon cerrahisi olumlu yönde bir ilerleme göstermiştir. İlerlemeye paralel olarak, yıllar içinde kaçak riski ve kaçak nedenli mortalite-morbidite oranlarında belirgin bir azalma görülmüştür. Tüm gelişmelere rağmen özellikle acil kolorektal cerrahi halen komplikasyonlara adaydır ve bu komplikasyonlardan da en önemlisi hastanede kalış süresini yaklaşık 2 kat, mortalite oranını yaklaşık 3 kat arttıran anastomoz kaçaklarıdır (21, 40, 57, 105, 108, 109).

Kolon anastomozlarında ayrışma ve kaçak riski, diğer sindirim sistemi anastomozlarına göre daha yüksektir. (33, 56, 83, 108). Kolon cerrahisi, ince barsak cerrahisine göre daha yüksek mortalite ve morbitideye sahiptir (25). Kolon anastomozlarında riskin yüksek olmasının en önemli nedenlerinden biri yüksek bakteriyel içeriktir (83, 104, 108).

Kolorektal cerrahide semptomatik anastomoz kaçağı gelişme oranı %3-%5'dir (1, 21, 24, 57, 86, 105). Bu oran, endoskopik ve radyolojik metodlarla detaylı bir inceleme sonrası saptanan asemptomatik kaçaklarla birlikte, %51'e kadar yükselebilmektedir (1, 38, 44, 47).

Cerrahin bilgisi, becerisi ve deneyimi hastaya ait olumlu faktörlerle harmanlandığında anastomoz iyileşmesinde başarı kaçınılmazdır. İyileşme sürecinde cerrahın, kendisi ve kendisi dışındaki kavşak noktalarında son derece kontrollü ve uyanık olması gereklidir. Bu bağlamda ameliyat öncesi, sırası ve sonrasındaki

hastane bakımı son derece önemlidir. Hastane bakımı kavramının spektrumu çok geniştir. Bu cerrahi hekiminden hastanın sorumlu hemşiresine, hastane personelinden anesteziye, hastadan hasta yakınlarına kadar uzanan çok faktörlü bir kavramdır. Bu çok faktörlü iyileşme sürecinde en önemli görev ve sorumluluk cerrahi hekimine düşmektedir. Cerrah, elektif koşullarda yapacağı bir ameliyatta hastaya preoperatif hazırlık için gerekli zamanı sağlamalıdır. Diabetik bir hastanın kan şekerinin düzenlenmesi, kardiyopulmoner problemleri olan bir hastanın kardiyopulmoner yönden ameliyata hazırlanması, sigara, alkolizm, karaciğer hastalıkları veya beslenme bozukluğuna bağlı gelişebilecek hipoalbumineminin ve hipoproteineminin düzeltilmesine zaman ayırmalıdır. Cerrah, mekanik barsak temizliği uygulanması ve buna eklenen profilaktik antibiyotik tedavisi sonrası yapacağı ameliyata yoğunlaşmalıdır. Cerrah, preoperatif dönemde, hastalığa yapacağı tedaviyi planlamalı ve zihninde bitirmelidir (36, 40, 110).

Cerrah, ameliyatın başlamasıyla birlikte hastalık ve hasta ile yalnız başınadır. Cerrahın uygun bir anastomoz için dikkat etmesi gereken başlıca hususlar arasında: Anastomoz uçlarında yeterli kan akımının olması, anastomoz hattında gerilim oluşturmayacak şekilde kolon anslarının titizlikle serbestlenmesi ve dokulara saygılı olunması, ameliyat sırasında barsak içeriğinin peritona ve yaraya bulaşımın engellenmesi, uygun dikiş materyali ve dikiş tekniği kullanması sayılabilir. Bunların içindeki en önemli lokal etken, kesik barsak uçlarının kanlanmasıdır. Bu durum, besleyici damarların uygun disseksiyonuna ve perioperatif sıvı tedavisine bağlıdır (40). Cerrahi tekniğin yanında anastomoz iyileşmelerini olumsuz yönde etkileyen: Diabet, radyasyon, immunsupresyon, beslenme bozuklukları, iskemi, şok ve acil ameliyat gibi ilave birçok faktör de bulunmaktadır (20, 22, 30, 33, 36, 40, 56, 58, 61, 81, 89, 98, 110).

Yara iyileşmesinde doku oksijenlenmesi önemli bir yer tutar. Yara iyileşmesi hipoksiden olumsuz yönde etkilenir (33, 42, 55, 105). Dokunun yeterli oksijenizasyonu kan hacmi, doku perfüzyonu ve arteriyal oksijen doygunluğu ile sağlanır (101). Yeterli doku oksijenlenmesi, nötrofillerin normal oksidatif fosforilasyonu, lökosit aktivasyonu, fibroblast üretimi, anjiogenez ve yeniden epitelizasyon için gereklidir (33, 42, 56, 105).

Günümüze kadar kolonik anastomoz kaçaklarını engellemek için koyun barsağı, kıkırdak plaklar, kaz trakeası, ham deri gibi ilginç olanlar da dahil pek çok ilaç, cerrahi teknik, protez, yapıştırıcı maddeler gibi dıştan bariyer oluşturacak

ürünler denenmiştir ancak günümüze kadar ideal bir algoritim saptanamamıştır (9, 57).

Kalsiyum dobesilat (*Doxium*[®] 500 mg kapsül, *Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye*), kalsiyum 2,5 dihidroksi-benzen sülfonat olup, iyi bilinen anjioprotektif etkileri sahiptir (8, 17, 48, 69, 77, 94, 96). Kapiller seviyede etkileri olan sentetik veno-aktif bir ilaçtır (5, 80).

İnsanlarda tek doz 500 mg kalsiyum dobesilat alındıktan sonra serum konsantrasyonları 25-137 µM arasında değişmektedir (94). Kalsiyum dobesilat, etkisini birçok sistem üzerinden göstermektedir. Etkilerini kısaca sıralarsak: Bradikinin, histamin, serotonin gibi vazo-aktif maddeleri (poliaminler) inhibe eder (5, 74, 78, 99, 106); serbest oksijen radikallerini (süperoksid anyonu, hidroksil radikalleri vb) temizler (17, 26, 99); mukopolisakkarid yıkılımını tetikleyen maddeleri inhibe eder (5, 78); kapiller endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz aktivitesini artırır (94); Bazal membranın kollagen ağını düzenler(5, 99); kapiller membran direncini düzenleyerek kapiller hiperpermeabiliteyi ve frajiliteyi azaltır (5, 16, 68, 69, 70, 77, 94, 96, 106); trombosit agregasyonunu ve trombüs oluşumunu önler (3, 26, 68, 70, 94, 96, 99, 106); eritrositlerin plastisite ve esnekliğini artırır (3, 68, 70); fibrinojen gibi yüksek dansiteli plazma proteinlerini azaltır (5); kan viskozitesini azaltır ve kanın akışkanlığını artırır (3, 70, 94, 96, 99, 106); lenfatik drenajı artırır ve lenf dolaşımını iyileştirir (3, 5, 16, 48, 69, 84, 96, 97).

Damar duvarının kollajen yapısını düzeltir (99). Dobesilat, makro ve mikrovasküler hücrelerde nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini artırır (94). Zayıflatılmış yapısal NO oluşumu, hipertansiyon, artmış trombosit agregasyonu, trombüs oluşumuna ilave olarak trombositlerin büyümesi, endotele lökosit yapışması ile ilişkilidir (94).

Kalsiyum dobesilat tek başına hücre büyümesini değiştirmez, in vitro 10 µM kadardır. Bu molekül çok fazla miktarda indirgenmiş şeker (2-deoksi-D-riboz) üreterek oksidatif hasarı gidermektedir ve hem membran permeabilite değişiklikleri hem de DNA fragmantasyonunu geciktirerek apoptozisi azalttığı gösterilmiştir (65).

Piller (77, 78), kalsiyum dobesilat'ın mezenterik lenfatiklerde kasılma sıklığı azalttığını ve torasik kanaldaki lenf akımını artırdığını göstermiştir. Lenf akımını artıran ajanlar lenfagog olarak tanımlanmaktadır (82). Kalsiyum dobesilate bir lenfagogdur. İlacın spesifik gücü, sentripedal pompa fonksiyonunu uyararak lenfatik drenajı artırmasıdır (74).

Kan ve plasmanın viskozitesinde azalma, eritrosit esnekliğinde artma, kırmızı hücrelerin agregasyon eğiliminde azalma, trombosit aşırı agregasyonunun baskılanması, normal damar duvar geçirgenliğinin yeniden yapılanması gibi faktörlerin birlikteliğiyle bozulmuş kapiller dolaşımın iyileşmesi başarılabilir. Tüm bunların sonucunda kalsiyum dobesilat, kapiller dolaşımın iyileştirilmesini sağlamada ideal bir ajan gibi görünmektedir (70).

Kalsiyum dobesilat'ın etkileri, ilacın kolonik anastomoz iyileşmesinde olumlu sonuçlar doğurabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ilacın, iskemi-reperfüzyon da dahil birçok alanda araştırılmasına rağmen taradığımız kaynaklarda kolonik anastomoz üzerine etkisinin araştırılmamış olması, bu çalışmanın planlanmasında önemli bir etken olmuştur.

Kalsiyum dobesilat rutinde oral yolla kullanılır ve alınan dozun %50'si feçesle atılır. Kolon anastomozu üzerine, kalsiyum dobesilat'ın etkilerinin araştırıldığı bu deneysel çalışmada enterik yolda kullanıldı. İntraperitoneal yol, intravenöz yola benzer (yakın) uygulama özellikleri ve uygulama kolaylığı nedeniyle deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılır. Bu çalışmada intraperitoneal yolun seçilmesinin ek bir amacı da ilacın, sistemik emilim ve kanla ulaşma dışında, kolona lokal olarak ulaşabileceği bir yol daha sağlamaktır.

Çalışmada rastlantısal olarak seçilen sıçanlardan, onar (n=10) denekli beş grup planlandı. Çalışmadaki her sıçana kolonik transeksiyon ve anastomoz yapıldı. Kontrol grubu dışındaki sıçanlara uygulama şekli ve dozu farklı olacak şekilde kalsiyum dobesilat postoperatif 12. saatte başlandı ve 5 gün boyunca günde tek doz olarak uygulandı. Kalsiyum dobesilat, Grup (2)'ye 50 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal olarak; Grup (3)'e 50 mg/kg/gün dozunda gastrik gavajla, Grup (4)'e 100 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal olarak, Grup (5)'e 100 mg/kg/gün dozunda gastrik gavajla uygulandı. Takip süresince deneklerde eksitus görülmedi.

Denekler ameliyat sonrası 5. günde yüksek doz eter inhalasyonu kullanılarak sakrifiye edildi. Daha sonra anastomoz iyileşmesini değerlendirme parametreleri olarak, anastomoz örneklerinde patlama basıncı ölçülüp, histopatolojik inceleme ve hidrokspirolin miktar tayini yapıldı.

Yaralanmayı takiben gelişen primer hemostazda trombosit agregasyonunun ve lokal pıhtının önemini bildiğimizden ve Kalsiyum dobesilat'ın trombosit agregasyonunu ve trombüs oluşumunu önlemesi (3, 26, 68, 70, 94, 96, 99, 106) düşünüldüğünde bir çelişki oluşmakta gibi görülmekte, erken dönemde hemostaz

problemleri doğmaması için uygulamaya postoperatif 12. saatte başladık. Bunda da başarılı olduk çünkü hiçbir denekte erken ya da geç dönemde hematomla karşılaşmadık.

Ayrıca inflamasyon döneminde permeabilite artışı sonucu özellikle submukozal sahada ödem meydana geldiği düşünülürse (33, 49, 105) kalsiyum dobesilat'ın: Bradikinin, histamin, serotonin gibi vazo-aktif maddeleri (poliaminler) inhibe etmesi (5, 74, 78, 99, 106); kapiller membran direncini düzenleyerek kapiller hiperpermeabiliteyi ve frajiliteyi azaltması (5, 16, 68, 69, 70, 77, 94, 96, 106); eritrositlerin plastisite ve esnekliğini arttırması (3, 68, 70); kan viskozitesini azaltıp ve kanın akışkanlığını arttırması (3, 70, 94, 96, 99, 106); lenfatik drenajı arttırıp ve lenf dolaşımını iyileştirmesi (3, 5, 16, 48, 69, 84, 96, 97); Makrofajlarla ilişkili normal proteolizi ve lenfatik transportu arttırması sonucunda proteinden zengin ödemi azaltması (31); Serumda, albumin, beta-globulinler ve total protein konsantrasyonları arttırması (70), düşünüldüğünde ilaç uygulamaya postoperatif 12. saatte başlamanın geç olmadığını düşündük.

Patlama basınçları ölçümleri ve hidroksprolin miktar tayinleri sonucunda, uygulama şekliinden bağımsız fakat doz bağımlı olarak; kalsiyum dobesilat uygulanan grupların hepsinde, kontrol grubuna (Grup 1) göre hem patlama basınç değerleri hem de hidroksprolin değerleri anlamlı artmıştı ($p<0.05$). 50 mg/kg/gün dozunda, intraperitoneal uygulama grubuyla (Grup 2), gavaj uygulama grubu (Grup 3) arasında, hem patlama basıncı değerleri hem de hidroksprolin düzeyleri açısından, anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Aynı şekilde, kalsiyum dobesilat'ın 100 mg/kg/gün dozunda uygulandığı intraperitoneal grupla (Grup 4) gavaj grubu (Grup 5) arasında, hem patlama basınçları hem de hidroksprolin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Fakat kalsiyum dobesilatın 50 mg/kg/gün dozunda uygulandığı gruplarla (Grup 2 ve 3), 100 mg/kg/gün dozunda uygulandığı gruplar (Grup 4 ve 5) arasında hem patlama basıncı değerleri hem de hidroksprolin düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Çalışmamızda intraperitoneal uygulama ile gavaj uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptamadık. Bunda ilaç uygulamasının tek doz olarak yapılmasının etkili olabileceğini düşündük. Çünkü önceki in vivo ve in vitro çalışmalarda tekrarlayan dozlarda ilaç uygulaması sonrası özellikle antioksidan etki artmıştır (16). Doz artımı ile lenfatik akım artmaktadır (77, 78), bununda 100

mg/kg/gün dozunda uygulanan kalsiyum dobesilatın hem patlama basıncı değerleri hem de hidroksprolin düzeylerindeki artışı açıklayabileceğini düşündük.

Yeterli doku oksijenlenmesinin, nötrofillerin normal oksidatif fosforilasyonu, lökosit aktivasyonu, fibroblast üretimi, anjiogenez ve yeniden epitelizasyon için mutlak gerekli olduğunu bilmekteyiz (33, 42, 56, 105). Dokunun yeterli oksijenizasyonu, kan hacmi, doku perfüzyonu ve arteriyal oksijen doygunluğu ile sağlandığını düşünürsek (55, 101); kontrol grubuna göre, kalsiyum dobesilat uygulanan tüm gruplardaki, hem patlama basıncı değerleri hem de hidroksprolin düzeylerindeki artışı açıklayabiliriz. Çünkü kalsiyum dobesilat, kapiller endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz aktivitesini arttırdığını (94), bazal membranın kollagen ağını düzenlediğini(5, 99), kapiller damarların olasılıkla endotelial tabakasına etkili olup (26); bu seviyedeki etkileri neticesinde kanın artmış viskozitesinde azalmaya ve dokulara kan akışında artışa neden olduğunu(5, 48, 69, 70), trombosit agregasyonunu ve trombüs oluşumunu önlediğini (3, 26, 68, 70, 94, 96, 99, 106), eritrositlerin plastisite ve esnekliğini arttırdığını (3, 68, 70) çeşitli çalışmalar göstermiştir. Tüm bu etkiler sonucunda da kalsiyum dobesilatın dokuda yeterli oksijenizasyonu sağlayacağını düşünüyoruz ve sonuçlarımızda bizi destekler mahiyettedir.

Histopatolojik incelemelerin sonucunu irdelemeden önce birkaç temel kavram hatırlanmalıdır: Akut iltihapta, çoğunluğunu nötrofillerin oluşturduğu lökosit infiltrasyonu, ödem ve permeabilite artışı şeklinde gelişen vasküler değişiklikler karakteristiktir. Kronik iltihapta ise mononükleer hücre artışı, doku yıkımı, yeni damar oluşumu (anjiogenezis) ve fibrozis karakteristiktir. Yara iyileşmesinde vaskülarizasyon ve kollajenizasyon artışı ise önemli iyileşme belirteçlerdir. Akut iltihap üç olasılıktan biri ile sonuçlanır (60):

- 1) Rezolüsyon. En sık rastlanılan sonuç histolojik ve fonksiyonel olarak normal duruma dönecek şekilde onarımdır. Bu olay kimyasal mediatörlerin nötralizasyonu veya uzaklaştırılması vasküler geçirgenlikte normale dönme ve damar dışına çıkan nötrofillerin apoptozis yoluyla ölümünü takiben lökosit göçünde azalmayı kapsar. Daha sonra, lenfatik drenaj ve makrofajların beraberce etkileri ile ödem sıvısı, iltihabi hücreler ve nükleer debriler olay yerinden temizlenir
- 2) Skarlaşma veya fibrozis. İnflamasyonun rejenere olmayan bir dokuda gelişmesi sonrası fibrinöz eksüda ve abse oluşumuyla sonuçlanmasındır.

3) Kronik iltihaba ilerleme. Normal yapı ve fonksiyonun yeniden kazanılması veya nedbeleşme ile sonuçlanır.

Tüm bu bilgiler ışığında histopatolojik inceleme sonuçlarımız:

- 50 mg/kg/gün kalsiyum dobesilat uygulanan gruplar (Grup 2 ve 3), uygulama şekline bağımsız olarak kontrol grubuyla (Grup 1) karşılaştırıldığında nötrofil infiltrasyonunda anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). 100 mg/kg/gün intraperitoneal uygulanan grupta (Grup 4) ise nötrofil infiltrasyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görüldü ($p<0,05$). Bu azalma 100 mg/kg/gün gavajla uygulanan grupta (Grup 5) daha belirgindi ve intraperitoneal uygulama grubuyla karşılaştırıldığında fark anlamlıydı ($p<0,05$).
- Kalsiyum dobesilat uygulanan tüm gruplarda mononükleer (lenfoplazmositer) hücre infiltrasyonu, kontrol grubuna göre, anlamlı derecede azalmıştı. 100 mg/kg/gün intraperitoneal uygulama grubunda bu azalma anlamlı derecede daha belirgindi ($p<0,05$).
- Vaskülarizasyonda, uygulama dozundan bağımsız olarak, kalsiyum dobesilat'ın intraperitoneal uygulamalarının kontrol grubuna üstünlüğü saptanmadı ($p>0,05$). 50 mg/kg/gün gavajla uygulama grubundaki azalma kontrol grubuna göre anlamlıydı ($p<0,05$). 100 mg/kg/gün gavajla uygulama grubunda bu azalma daha belirgindi ($p<0,05$).
- Kalsiyum dobesilat'ın, doz ve uygulama şekline bağımsız olarak, uygulandığı tüm gruplarda kollajenizasyon artışı kontrol grubuna göre anlamlıydı ($p<0,05$).
- Hiçbir grupta makroskopik kaçak ve abse saptanmadı.

Tüm gruplarda kollajenizasyon artmaktadır ($p<0,05$). Bunun skor (2) olması da anlamlıdır. Çünkü kolon anastomoz iyileşmesinde, kollajenolitik etki 2. ve 3. günlerde belirgindir (27). Kollajen yıkımından sorumlu kollajenazlar başlıca nötrofil, fibroblast ve lümen içi bakterilerce sentezlenmektedir (23, 51). Bu iki bulgunun ışığında, çalışmada nötrofillerdeki azalmanın kollajen artımı ile uyumludur. Kalsiyum dobesilatın, 100 mg/kg/gün dozlarında akut iltihabı ve kronik iltihabı

azaltması yanında uygulanan dozdan bağımsız olarak kollajenizasyonu artırdığı saptanmıştır. Bunlar yara iyileşmesinde olumlu etkilerdir.

Vaskülarizasyon, ilacın oral kullanıldığı gruplarda, özellikle 100 mg/kg/gün dozunda daha belirgin olarak, azalmaktadır ($p<0,05$). Akut iltihap, 100 mg/kg/gün uygulamalarında belirgin olarak azalmaktadır ($p<0,05$) ve bu azalma gavajla uygulamada daha fazladır ($p<0,05$). Kronik iltihap, tüm gruplarda azalmaktadır ($p<0,05$) ve bu azalma 100 mg/kg/gün intraperitoneal uygulamalarda anlamlı derecede fazladır ($p<0,05$). Vaskülarizasyondaki azalma, iltihabi yanıtta azalma ile açıklanabilir. Vaskülarizasyonda, özellikle oral gruplardaki azalma; bu gruplarda akut iltihabın anlamlı derecede az olmasıyla açıklanabilir. Ama sonuçta vaskülarizasyondaki azalma yara iyileşmesinde istemeyen bir sonuçtur.

Kalsiyum dobesilat, akut iltihabı ve vaskülarizasyonu 100 mg/kg/gün oral dozlarında daha belirgin azaltmaktadır. Bunu ilacın %50 feçesle atılması olabilir.

Çalışmada, değerlendirme parametrelerine dahil olmadığı halde, ilaç uygulanan gruplarda karın içi belirgin yapışıklık saptanmadı. Bu, postoperatif dönemde yapışıklıkların doğurduğu morbidite ve mortalite göz önüne alındığında araştırılmalıdır.

Tüm bulgular ışığında, kalsiyum dobesilat kolonik anastomoz iyileşmesi üzerine uygulanan dozla ilişkili olarak olumlu etkilere sahip gibi görülmektedir. Oral ya da parenteral kullanım şeklinin etkinliğini araştırmak için doz titrelili ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Kolorektal cerrahi teknolojideki gelişime paralel olarak hızla gelişmektedir. Laparoskopik kolorektal cerrahi uygulamaları ile konvansiyonel cerrahi sonuçları yakalansa da anastomoz kaçaqları hala esas mortalite ve morbidite nedenidir. Özellikle acil koşullarda kaçak riski daha da artmaktadır. Günümüze kadar anastomoz kaçaqlarını engellemek için birçok çalışma yapıldı, ancak ideal bir algoritim saptanamadı. Çalışmada, kapiller düzeyde etkilere sahip, kan akımını, lenf akımını ve hücrel oksijenizasyonu arttıran kalsiyum dobesilatın kolon anastomozu üzerine etkileri, farklı doz ve uygulama şekilleriyle karşılaştırmalı olarak incelendi ve şunlar tespit edildi:

- Hiçbir grupta makroskopik kaçak ve abse saptanmadı.
- Uygulama şeklinden bağımsız olarak, 50 ve 100 mg/kg/gün dozlarında patlama basınç değerlerini arttırmıştır ($p<0,05$). Bu artış 100 mg/kg/gün dozunda daha belirgindir ($p<0,05$).
- Yine uygulama şeklinden bağımsız olarak, 50 ve 100 mg/kg/gün dozlarında hidroksprolin düzeyleri arttırmıştır ($p<0,05$). Bu artış 100 mg/kg/gün dozunda daha belirgindir ($p<0,05$).
- Histopatolojik olarak, 100 mg/kg/gün gavaj dozunda nötrofil infiltrasyonu (akut iltihap) ve vaskülarizasyonu azaltmaktadır ($p<0,05$). 100 mg/kg/gün intraperitoneal dozunda mononükleer hücre infiltrasyonu (kronik iltihap) azalmaktadır ($p<0,05$). Doz ve uygulama şeklinden bağımsız olarak kollajenizasyonu arttırmıştır ($p<0,05$).
- Kalsiyum dobesilat, mekanik ve biyokimyasal olarak, kolonik yara iyileşmesi üzerine doz bağımlı olumlu etki göstermiştir ve bu etki uygulama şeklinden bağımsız olarak saptanmıştır. Histopatolojik inceleme sonucunda akut ve kronik iltihabi hücrelerin azalması yanında kollajenizasyonun artması anastomoz iyileşmesine olumlu etkileri destekleyici bulgulardır.

Kalsiyum dobesilatın kapiller saha ve sellüler düzeydeki olumlu etkileri düşünüldüğünde çalışmamızda ışığında kolonik anastomoz kaçaqlarını önlemede etkili olabilir, fakat bu konuda ek çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Akgun A, Kuru S, Uraldi C, Tekin O, ve ark. Early effects of fibrin sealant on colonic anastomosis in rats: an experimental and case-control study. *Tech Coloproctology* 2006; 10:208-214
2. Altuğ T, Uğurlu S, Taşkın Eİ, ve ark. Deney hayvanları uygulama ve etik kursu ders notları. Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2004
3. Angehrn F. Efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency: An open-label, multicenter study. *Current Therapeutic Research* 1995; 56:346-357
4. Aran J. Calcium dobesilate in the treatment of acute and chronic haemorrhoids: report of a clinical trial. *Rivista Medica della Svizzera Italiana* 1980; 45:17-20
5. Arceo A, Berber A, Trevino C. Clinical evaluation of the efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology* 2002; 53:208-214
6. Barbul A. Wound healing. Ed: FC Brunnicardi. *Schwartz's Principles of Surgery*, Eighth edition. McGraw-Hill Companies, Inc, USA, 2005;223-248
7. Bergman I, Loxley R. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. *Ann Chem* 1963; 35:1961-1965

8. Berson I. A new synthetic veinotropic agent in proctology. *Sch Rundschau Med* 1972; 2:52-54
9. Bertagnolli MM, Mahmoud NN, Daly JM. Colorectal Carcinoma, Surgical Aspects of Colorectal Carcinoma. *Hematology/oncology Clinics of North America* 1997; 11:655-677
10. Bozfakioğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon hastalıkları. Ed: Ü Değerli, Y Bozfakioğlu. *Cerrahi Gastroenteroloji*, 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1990; 142-168
11. Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002; 132:805-814
12. Brasken P, Lehto M, Renvall S. Changes in connective tissue composition of the submucosal layer of colonic anastomosis. An immunohistologic study in rats. *Acta Chir Scand* 1989; 155:413-419
13. Brasken P, Lehto M, Renvall S. Fibronectin, laminin, and collagen types I, III, IV and V in the healing rat colon anastomosis. *Ann Chir Gynaecol* 1990; 79:65-71
14. Brasken P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl* 1991; 1-51
15. Brasken P, Renvall S, Sandberg M. Fibronectin and collagen gene expression in healing experimental colon anastomoses. *Br J Surg* 1991; 78:1048-1052
16. Brunet J, Farine JC, Garay RP, et al. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat. *European Journal of Pharmacology* 1998; 358:213-220
17. Brunet J, Farine JC, Garay RP, et al. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 1998; 12:205-212
18. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, et al. Involvement of ornithine decarboxylase and polyamines in epidermal growth factor-induced recovery of gastric mucosa from gastric lesions provoked by stress. *Regul Pept* 1998; 74:73-84
19. Buckmire MA, Parquet G, Greenway S, et al. Temporal expression of TGF-beta1, EGF, and PDGF-BB in a model of colonic wound healing. *J Surg Res* 1998; 80:52-57

20. Buğra D. Anatomi. Ed: K Alemdaroğlu, T Akçal, D Buğra. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, 2. baskı. Tasarım, Ofset Hazırlık, İstanbul, 2004; 1-10
21. Cetinkaya K, Dinc S, Gulcelik MA, et al. Granulocyt macrophage-colony stimulating factor improves impaired anastomotic wound healing in rats treated with intraperitoneal mitomycin-c. Surg Today 2005; 35:290-294
22. Chang GJ, Shelton A, Schrock TR, et al. Large intestine. Ed: LW Way, GM Doherty. Current Surgical Diagnosis and Treatment, 11 th edition. McGraw-Hill Companies, Inc, New York, 2003; 705-755
23. Chowcat NL, Savage FJ, Hembry RM, et al. Role: Role of collagenase in colonic anastomoses. A reappraisal. Br J Surg 1988; 75:330-334
24. Clemmensen T. Application of tisseel in colonic anastomosis. Bol Inform Immuno 1983; 2:26-31
25. Cohen CRG, Vaizey CJ. Colon. Ed: RM Kirk. General Surgical Operations, Fifth edition. Churchill Livingstone Elsevier, China, 2006; 235-257
26. Cortelekoglu T, Bozkurt AK, Ustundag N, et al. The effects of clopidogrel and calcium dobesilate on intimal Hyperplasia following vascular injury. Acta Chir Belg 2006; 106
27. Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon . Surg Gynecol Obstet 1968; 126:747-753
28. Crystal RF, Chang P. The surgeon, the surgery, the patient and the disease: factors complicating colonic surgery. Ann Surg 1975; 181:9-11
29. Delaney CP, Neary PC, Heriot AG, et al. Development of laparoscopic colorectal surgery. Operative Techniques in Laparoscopic Colorectal Surgery. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 11
30. Debas HT, Thomson FB. A critical review of colectomy with anastomosis. Surg Gynec Obstet 1972; 135:747
31. Ellison G. Wound healing in the gastrointestinal tract. Semin Vet Med Surg 1989; 4:287-289
32. Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. Ann Surg 1973; 177:222-227
33. Ersoy YE. Sıçanlarda sol kolon anastomozunda, anastomoz iyileşmesi ve klamp hattı perfüzyonuna pentoksifilin ve papaverinin etkileri. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2003

34. Ertem D, Marur T, Özkuş K. Abdomen. Çev.Ed: K Şahinoğlu, Kliniğe Yönelik Anatomi. Ed: KL Moore, AF Dalley, Clinically Oriented Anatomy, 4. edition. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007; 246-256
35. Ethridge RT, Loeng M, Phillips LG. Wound healing. Ed: CM Townsend, RD Beauchamp, BM Evers, KL Mattox. Sabiston Textbook of Surgery, 18 th edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc, Philadelphia, 2008; 191-216
36. Evenson AR, Shrikhande G, Fischer JE. Abdominal abscess and enteric fistula. Ed: MJ Zinner, SW Ashley. Maingot's Abdominal Operations, 11 th edition. McGraw-Hill Companies, Inc, USA, 2007; 179-199
37. Galardy RE, GrobelnyD, Foellmer HG, et al. Inhibition of angiogenesis by the matrix metalloproteinase inhibitor N-[2R-2(hydroxamidocarbonylmethyl)-4-methylpentanoyl]-L-tryptophan methyamde. Cancer Res 1994; 54:4715-4718
38. Goligher JC, Graham NG, de Dombal FT. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. Br J Surg, 1970; 57:109-118
39. Gökpınar İ, Gürleyik E, Pehlivan M, et al. Erken enteral ve glutaminli enteral beslenmenin kolon anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi: Deneysel çalışma. Ulus Travma Derg 2006; 12:17-21
40. Göksoy E, Sarıbeyoğlu K. Genel bilgiler. Çev.Ed: E Göksoy. Acil Karın Cerrahisi. Ed: Jones PF, Krukowski ZH, Youngson GG. Emergency Abdominal Surgery, 3. edition. Yüce Yayım, İstanbul, 2002; 1-35
41. Gude WD, Cosorove GE. Histological Atlas of the Labarotory Mouse. Plenum Press, New York, 1982
42. Güzel S. İskemik kolon modelinde anastomoz iyileşmesine hiperbarik oksijen ve pgg-glukanın etkileri. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2003
43. Hallstead WS. Circular suture of the intestine-An experimental study. Am J Med Sci 1887; 94:436-461
44. Harrison RC, Oka H. Rectal anastomosis: sutures and glue. Contemp Surg 1982; 21:17-21
45. Hauser GA. Varicose veins in pregnancy: Recent experience with medicinal therapy. Rivista Medica della Svizzera Italiana 1980; 45:409-413
46. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the Laboratory Rat. Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1976

47. Hedberg SE, Welch CE. Complications following surgery of colon. Surg Clin North Am 1963; 43: 775
48. Herbute NP, Fliche E, Monnier L. Involvement of nitric oxide in the inhibition of aortic smooth muscle cell proliferation by calcium dobesilate. International Journal of Angiology 1999; 8:5-10
49. Herrmann JB, Woodward SC, Pulaski EJ. Healing of colonic anastomosis in the rat. Surg Gynecol Obstet 1964; August:269
50. Hesp FL, Hendriks T, Lubbers EJ, et al. Wound healing in the intestinal wall. Effects of infection on experimental ileal and colonic anastomoses. Dis Colon Rectum 1984; 27:462-467.
51. Hesp WL, Hendriks T, Schillings PH, et al. Histological features of wound repair: A comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. Br J Exp Pathol 1985; 85:72-75
52. Hojer H, Wetterfors J. Systemic prophylaxis with doxycycline in surgery of the colon and rectum. Ann Surg 1978; 187:362-364
53. Irvin TT, Hunt TK. Reappraisal of the healing process of anastomosis of the colon. Surg Gynecol Obstet 1974; 138:741-746
54. Irvin TT. Collagen metabolism in infected colonic anastomoses. Surg Gynecol Obstet 1976; 143:220-224
55. İpek T. Yara iyileşmesi. Ed: S Aydın, T Akça, T Çolak. Cerrahi Hastalarda Tanı ve Fizik Muayene. Nobel Kitabevi, Adana, 2008; 451-457
56. Kahya AS. Kolon obstrüksiyonu nedeniyle uygulanan rezeksiyon sonrası, düşük molekül ağırlıklı heparin, papaverin ve pentoksifilin anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2001
57. Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H, et al. Sutureless colonic anastomosis in the rat: a randomized controlled study. Tech Coloproctol 2002; 6:143-146
58. Kapan M, Göksoy E. Gastrointestinal fistüller. Ed: E Göksoy. Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji-I, 2. Baskı. Bilimsel Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2003; 447-455
59. Kiyama T, Onda M, Tokunaga A, et al. Effect of matrix metalloproteinase inhibition on colonic anastomotic healing in rats. J Gastrointest Surg 2001; 5:303-311

60. Kutlu K. Akut ve kronik iltihap. Çev.Ed: U Çevikbaş. Robbins Temel Patoloji. Ed: V Kumar, R Cotran, SL Robbins. Robbins Basic Pathology, 7. edition. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003; 33-59.
61. Kuzu MA, Ensari CÖ. Kolon, rektum ve anüs cerrahisi sonrası gelişen komplikasyonlar. Ed: İ Sayek. Temel Cerrahi, 3. baskı. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2004; 1278-1292
62. Lee HS, Huang GT, Chen CH, et al. Less reversal of liver fibrosis after prolonged carbon tetrachloride injection. Hepatogastroenterology 2001; 48:1312–1315
63. Lee HS, Shun CT, Chiou LL, et al. Hydroxyproline content of needle biopsies as an objective measure of liver fibrosis: Emphasis on sampling variability. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20:1109-1114
64. Lee Veen HH, Wapnick S, Falk G. Effect of prophylactic antibiotics on colonic healing. Am J Surg 1976; 131:47-49
65. Losa GA, Graber R, Farine JC. Prevention of oxidation and apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells exposed to calcium dobesilate. International Journal of Angiology 1999; 8:11-15
66. Mansson P, Zhang XW, Jeppsson B, et al. Anastomotic healing in the rat colon.: Comparison between a radiological method, breaking strength and bursting pressure. Int J Colorectal Dis 2002; 17:420-425
67. Martens MF, Hendriks T. Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat. Differences between small and large bowel. Gut 1991; 32:1482-1487
68. Martinez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I, et al. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous diseases. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 20:1-8
69. Menteş BB, Görgül A, Tatlıcıoğlu E. Efficacy of calcium dobesilate on the treating acute attacks of hemorrhoidal disease. Dis Colon Rectum 2001; 44:1489-1495
70. Mörl H, Hacker H, Bierewitz HC. The treatment of occlusive arterial disease with Dexium 500. Therapiewoche 1984; 34:2009-2014
71. Murathanoğlu O. Kalın Barsak. Histoloji. İ.Ü. Fen Fakültesi Basımevi, İstanbul, 1996; 210-211

72. Müler GE. Treatment of hemorrhoidal syndrome with calcium dobesilate. *Der Praktische Arzt* 1988; 575:248-258
73. Öztürk ME. Preoperatif alanin-glutaminden zenginleştirilmiş diyetin elektif kolon anastomozu üzerine etkileri. Uzmanlık tezi, Dr. Lütfi Krdar Kartal Eēitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2004
74. Pecchi S, De Franco V, Damiani P, et al. Calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs. *La Clinica Terapeutica* 1990; 132:409-417
75. Petorak İ. Sindirim organları. *Medikal Embriyoloji*, 2. baskı. Beta Yayım Basım Daēıtım Aē,1986; 194-209
76. Phillips JD, Kim CS, Fonkalsrud EW. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. *Am J Surg* 1992; 163:71-77
77. Piller N, Browning J. Effect of calcium dobesilate on the functional capabilities of mesenteric lymphatics in the guinea pig. *Res Exp Med* 1986; 186:167-172
78. Piller NB. The lymphagogue action of calcium dobesilate on the flow of lymph from the thoracic duct of anesthetized and mobile guinea pigs. *Lymphology* 1988; 21:124-127
79. Podolsky DK, Review article: Healing after inflammatory injury-Coordination of a regulatory peptide network. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:87-93
80. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, et al. Veno-activedrugs in the managements of chronic venous disease. An International consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2005; 33:309-319
81. Ravitch MM, Brolin R, Kolter J, et al. Studies in the healing of intestinal anatomoses. *World J Surg* 1981; 5:627
82. Repa I, Garnic JD, Hollenberg NK. Myocardial infarction treated with two lymphagogues, calcium dobesilate (CLS 2210) and hyaluronidase: A Coded, Placebo-Controlled Animal Study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990; 16:286-291

83. Rolandelli RH, Koruda MJ, Settle RG. Effects of intraluminal infusion of short-chain fatty acids on the healing of colonic anastomosis in the rat. *Surgery* 1986; 100:198
84. Sarabia M, Leon S, Vivas J, et al. Calcium dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of hemorrhoidal crises: A randomized, controlled study with an initial double-blind, double-dummy period. *Current Therapeutic Research* 2001; 62:524-529
85. Savage FJ, Lacombe DL, Hembry Rm, et al. Effect of colonic obstruction on the distribution of matrix metalloproteinases during anastomotic healing. *Br J Surg* 1998; 85: 72-75
86. Scheele VJ, Herzog J, Muhe E. Anastomosensicherung am Verdauungstrakt mit Fibrinkleber, Nachtechnische Grundlagen, experimentelle Befunde, klinische Erfahrungen. *Zentralbl Chir* 1978; 177:513-517
87. Seifert WF, Wobbes T, Hendriks T. Divergent patterns of matrix metalloproteinase activity during wound healing in ileum and colon of rats. *Gut* 1996; 39:14-119
88. Shashidharan M, Lin KM, Ternent CA, et al. Influence of arginine dietary supplementation on healing colonic anastomosis in the rat. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1613-1617
89. Shikata J, Shida T. Effect of tension on local blood flow in experimental intestinal anastomoses. *J Surg Res* 1986; 40:105
90. Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al. Large intestine and anorectum. Ed: JE Skandalakis. *Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery*. Medical Publications Ltd, Greece, 2004; Vol II: 861-936
91. Snell RS. The abdomen: Part II, The abdominal cavity. Ed: RS Snell. *Clinical Anatomy for Medical Students*, Fourth edition. Little, Brown and Company, USA, 1992; 207-305
92. Sökücü N, Akyüz A. Kolorektal ameliyatlarda mekanik barsak temizliği. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi* 1991; 1:6-7
93. Stumpf M, Cao W, Klinge U, et al. Collagen distribution and expression of matrix metalloproteinases 1 and 13 in patients with anastomotic leakage after large-bowel surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 386:502-506

94. Suschek C, Kolb H, Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvasculer endothelial cells. *British Journal of Pharmacology* 1997; 122:1502-1508
95. Szabo ME, Haines D, Garay E, et al. Antioxidant properties of calcium dobesilate in ischemic/reperfused diabetic rat retina. *European Journal of Pharmacology* 2001; 428:277-286
96. Szlavy L, Repa I, Lengyel I, et al . Calcium dobesilate (CLS 2210) protects the myocardium in early acute myocardial infarction: A preliminary randomized, double-controlled study of its effects on biochemical markers. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15:89-95
97. Szlavy L, Repa I, Lengye I, et al. Effects of intravenous streptokinase and CLS 2210 (calcium dobesilate) on the biochemical markers of early acute myocardial infarction. A Historic Comparison with Both Studies. *Angiology* 1992; 43:741-747
98. Takanishi DM, Michelassi F. Concepts in surgery of the large intestine. Ed: CEH Scott-Conner. *Chassin's Operative Strategy in General Surgery*, 3rd edition. Springer-Verlag, New York, 2002; 361-382
99. Tamàs P, Csermely T, Ertl T, et al. Calcium dobesilate lowers the blood pressure in mild to moderate midtrimester hypertention. *Gynaecologic and Obstetric Investigation* 1999; 47:210-213
100. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997; 77:549-573
101. Verhofstad MH, Bisseling TM, Haans EM, et al. Collagen synthesis in rat skin and ileum fibroblasts is affected differently by diabetes-related factors. *Int J Exp Pathol* 1998; 79:321-328
102. Wang P, Ba ZF, Galardy RE, et al. Administration of a matrix metalloprotein ase inhibitor after hemorrhage improves cardiovascular and hepatocellular function. *Shock* 1996; 6:377-382
103. Widmer L, Biland L, Barras JP. Doxium[®] 500 in chronic venous insufficiency: A double-blind placebo-controlled multicentre study. *International Angiology* 1990; 9:105-110
104. Wise L, Mc Allister W, Stein T, et al. Studies on the healing of anastomoses of small and large intestines. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141:190-194

105. Witte MB, Barbul A. Repair of full-thickness bowel injury. *Crit Care Med* 2003; 31:538-546
106. Wollina U, Abdel-Naser MB, Mani R. A review of the microcirculation in skin in patients with chronic venous insufficiency: The problem and the evidence available for therapeutic options. *Lower Extremity wounds* 2006; 5:169-180
107. Yıldırım M. Kalın Barsaklar. İnsan Anatomisi, 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1996; 139-141
108. Yılmaz HG, Odabasi M, Buyukbayram H, et al. Kolonik anastomoz güvenliğinde fibrin doku yapıştırıcının etkinliği. *Ulus Travma Dergisi* 2001; 7:87-90
109. Zacharakis E, Demetriades H, Kanellos D, et al. Contribution of insülin-like growth factor I to the healing of colonic anastomoses in rats. *Journal of Investigative Surgery* 2007; 20:9-14
110. Zollinger RM, Zollinger RM. Surgical technique, Anesthesia, Preoperative preparation and postoperative care. *Zollinger's Atlas of Surgical Operations*, Eighth edition. McGraw-Hill Companies, Inc, USA, 2003; 1-9