



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

**RATLARDA İNTESTİNAL ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNDE PRP
(PLATELET RICH PLASMA)'NIN ETKİSİ**

Dr. Zülküf AKELMA

GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2023



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

**RATLARDA İNTESTİNAL ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNDE PRP
(PLATELET RICH PLASMA)'NIN ETKİSİ**

Dr. Zülküf AKELMA

GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Atila KORKMAZ**

ANKARA, 2023

TEŞEKKÜR

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde genel cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca sadece iyi bir cerrah olmanın ötesinde iyi ve donanımlı bir insan olmamız için çabalayan anabilim dalı kurucumuz Prof. Dr. Dikmen Akyürek Arıbal'a sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Bilgi ve tecrübesiyle her daim rehberimiz olan, tez danışmanım, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Atıla Korkmaz'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Tecrübesi ve vizyonu ile ufukumuzu açan Prof. Dr. Sadık Ersöz'e, kısa zamanda kendisinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Mete Dolapçı'ya sonsuz minnetlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden çokça şeyler öğrendiğim Prof. Dr. Süleyman Özdemir ve Prof. Dr. Kamil Gülpınar'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Birer hoca ve abi olan, eğitimimde büyük katkıları olan, her dara düştüğümde yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Zafer Şahlı ve Dr. Öğr. Üyesi Hasan Turgut Aydın'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez süreci boyunca bana yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Tahir Ercan Patıroğlu ve Doç. Dr. Tuba Çandar'a şükranlarımı sunarım.

Bu eğitim süreci boyunca zor zamanları birlikte kolayladığımız, birlikte üzüldüğümüz ve sevindiğimiz Dr. Sacit Altuğ Kesikli'ye, Dr. Gökhan Gökdere'ye, Dr. Alper Kılınçer'e, Dr. Yiğit Baydar'a ve Dr. Ozan Erdoğan'a; medikal asistanımız Semra Yüksel'e, başta servisimizin başhemşiresi Songül Doğan olmak üzere tüm hemşire, sekreter ve personelimize sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu bozkır kenti güzelleştiren, hayli hikâye biriktirdiğimiz ve birlikte sevinip göğsüne baktığımız Selçuk Çelik, Emrah Üşüdü, Danyal Gümüş, Onur Erden, Emel Yazıcı, Okan Karakuş ve Mehmet Aydoğan'a sonsuz teşekkür ederim. Yine bu eğitim sürecini güzel kılan Asya Eylül Ağaoğlu Çelebi ve Meriç Eroğlu'na çok teşekkür ederim.

Bu süreçte o muhlis gülüşü ile hep yanımda olan Ceren İlgar'a çok teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde hep yanımda olan, kıymetlilerim babam, annem ve kardeşlerime sonsuz teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. YARA İYİLEŞMESİNİN KISA TARİHÇESİ	3
2.2. YARA İYİLEŞMESİ EVRELERİ	4
2.2.1. Hemostaz ve İnflamasyon.....	5
2.2.2. Proliferasyon.....	6
2.2.3. Matürasyon ve Remodeling	8
2.3. GASTROİNTESTİNAL DOKULARDA YARA İYİLEŞMESİ.....	9
2.4. ANASTOMOZ TEKNİKLERİ	10
2.5. ANASTOMOZ KAÇAĞI RİSK FAKTÖRLERİ	11
2.5.1. Lokal Faktörler.....	12
2.5.2. Sistemik Faktörler	15
2.6. PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS (PK) VE HIPEC	16
2.7. TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (PRP).....	18
2.8. GASTROİNTESTİNAL ANASTOMOZLARIN	
DEĞERLENDİRİLMESİ.....	19
2.8.1. Mekanik Yöntem	19
2.8.1.1. Patlama Basıncı	19
2.8.1.2. Kopma Gücü	20
2.8.2. Biyokimyasal Yöntem	20
2.8.3. Histopatolojik Yöntem.....	21

3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	22
3.1. DENEY HAYVANLARI VE PROTOKOLÜ	22
3.2. PRP HAZIRLANMASI	23
3.3. ANESTEZİ.....	24
3.4. CERRAHİ TEKNİK.....	24
3.5. ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI.....	27
3.6. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	27
3.7. HİDROKSİPROLİN ÖLÇÜMÜ	28
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
4. SONUÇLAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKÇA	43
8. EKLER	50
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	50

KISALTMALAR

HIPEC	: Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy
PK	: Peritoneal karsinomatosis
CRS	: Sitoredüktif cerrahi
PDGF	: Platelet derived growth factor
TGF-β	: Transforming growth factor- β
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
PAF	: Platelet-activating factor
İL-1	: Interlökin-1
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
GİS	: Gastrointestinal sistem
PMNL	: Polimorfonüklear lökositler
MNL	: Mononüklear lenfositler
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
SF	: Serum Fizyolojik
HE	: Hematoksilen & Eosin

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Deney gruplarına göre histopatolojik parametrelerin dağılımı	31
Tablo 4.2. Deney gruplarına göre PMNL ve MNL parametrelerinin dağılımı	32
Tablo 4.3. Deney gruplarına göre fibroblast ve trikrom boyaması sonuçlarının dağılımı	33
Tablo 4.4. Deney gruplarına göre anastomoz patlama basıncı ve hidroksiprolin değerlerinin ortalamaları	34
Tablo 4.5. Deney grupları ile anastomoz patlama basıncı ve hidroksiprolin değerlerinin ilişkisi.....	35
Tablo 4.6. Deney grupları ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi.....	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Yara iyileşmesi fazları.....	5
Şekil 2.2. Kollajen sentezi basamakları.....	7
Şekil 2.3. Kollajen sentezi ve yıkımı arasındaki denge.....	10
Şekil 4.1. Grupların anastomoz patlama basınçları	34
Şekil 4.2. Grupların hidroksiprolin değerleri	35



RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1. Ratlar hipotermiden korunmaları için ortamdaki sıcaklığı 38 °C olan yoğun bakım ünitesine (Vetario) alındılar	23
Resim 3.2. Elde edilen jel PRP.....	24
Resim 3.3. Genel anestezinin ardından sıçanın hazırlanması, %10 povidon iyot ile asepsi	25
Resim 3.4. Anastomoz hattı.....	26
Resim 3.5. PRP'nin anastomoz hattına uygulanması.....	26
Resim 3.6. Anastomoz segmentinin basınç ölçümü	27
Resim 4.1. Grup 3: Sağlam mukoza, PMNL'den zengin ve ödem yok	32
Resim 4.2. Grup 2: PMNL'den zengin, mukozada nekroz ve ödem.....	32
Resim 4.3. Grup 2: Sağlam mukoza, PMNL'den zengin ve hafif nekroz.....	33
Resim 4.4. PMNL'den zengin bir alanın yakından görünümü.....	33

ÖZET

Akelma Z. Ratlarda İntestinal Anastomoz İyileşmesinde PRP (Platelet Rich Plasma)'nin Etkisi, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, 2023

Amaç: Son yıllarda peritoneal karsinomatozisli hastalarda sıcak kemoterapi olarak bilinen HIPEC sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. HIPEC'in bu hastalarda beklenen yaşam süresini uzattığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Ancak kemoteröpatik bir ajanın kullanılması yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olmaktadır. Bu çalışmada HIPEC yapılan ratlar 5.günde sakrifiye edildikten sonra ölçülecek anastomoz patlama basıncı, hidroksiprolin düzeyi ve histopatolojik değerlendirmeler ile PRP'nin anastomoz güvenliğine erken dönemde de katkısı olduğu yönündeki hipotezin test edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma her grupta 8 adet, 8-10 haftalık, ağırlıkları 300-400 gr arasında olan Wistar-albino erkek ratlar olacak şekilde üç grupta yapıldı. 3 adet rat ise PRP hazırlanması için donör olarak kullanıldı. Grup 1 kontrol grubu olarak tanımlandı ve kolon anastomozu sonrası 42 °C sıcaklıkta serum fizyolojik (SF) uygulandı. Grup 2 ratlara kolon anastomozu sonrası 42 °C sıcaklıkta Cisplatin uygulandı. Grup 3 ratlara kolon anastomozu etrafına PRP jel uygulaması sonrası 42 °C sıcaklıkta Cisplatin uygulandı. Ratlar postoperatif 5.günde sakrifiye edilerek anastomoz patlama basıncı, hidroksiprolin düzeyi ve histopatolojik olarak gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubu anastomoz patlama basıncı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0.05$). Grup 2 ve Grup 3 arasında patlama basıncı olarak bir fark görülmemiştir ($p=0,937$). Hidroksiprolin düzeyi olarak üç grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,338$). Histopatolojik olarak Grup 3 ile diğer gruplar arasında anastomoz hattında ödem açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: PRP uygulamasının anastomoz bölgesinde yara iyileşmesine mekanik ve biyokimyasal olarak yapılan kantitatif değerlendirmede ortalama değerleri sadece HIPEC yapılan Grup 2'ye göre yüksek çıkmış olsa da istatistiki olarak net bir etkisinin olmadığı görülmüştür. PRP'nin klinik kullanımı için ileri çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.

Anahtar Kelimeler: HIPEC, PRP, patlama basıncı, anastomoz ve hidroksiprolin

ABSTRACT

Akelma Z. The Effect of PRP (Platelet Rich Plasma) on Healing of Intestinal Anastomosis in Rats Ufuk University Faculty of Medicine Thesis in General Surgery 2023

Aim: In recent years, HIPEC, which is popularly known as hot chemotherapy, has been used frequently in patients with peritoneal carcinomatosis. HIPEC has been proven in many studies to prolong life expectancy in these patients. However, the use of a chemotherapeutic agent also causes a delay in wound healing. In this study, it was aimed to test the hypothesis that PRP contributes to anastomotic safety in the early period with anastomotic burst pressure, hydroxyproline level and histopathological evaluations which were measured in the rats undergone HIPEC that had been sacrificed on the 5th day.

Material and Method: The study was carried out in three groups of 8 Wistar-albino male rats, 8-10 weeks old and weighing between 300-400 g in each group. Three rats were used as donors for the preparation of PRP. Group 1 was defined as the control group and saline (SF) was applied at 42 °C after colon anastomosis. Group 2 rats were administered Cisplatin at 42 °C after colon anastomosis. Group 3 rats were given Cisplatin at 42 °C after PRP gel application around the colon anastomosis. The rats were sacrificed on the 5th postoperative day, and comparisons were made between the groups in terms of anastomotic burst pressures, hydroxyproline levels and histopathology.

Results: Anastomotic burst pressure in the control group was significantly higher than the other groups ($p < 0.05$). There was no difference in burst pressure between Group 2 and Group 3 ($p = 0.937$). No significant difference was found between the three groups in terms of hydroxyproline levels ($p = 0.338$). Histopathologically, there was a significant difference between Group 3 and other groups in terms of edema at the anastomotic line ($p < 0.05$).

Conclusion: Although the mean values of the PRP application were higher than the HIPEC group in the quantitative evaluation of the wound healing performed mechanically and biochemically in the anastomosis area, it was observed that there was no statistically clear effect. PRP needs to be supported by further studies for its clinical use.

Key words: HIPEC, PRP, burst pressure, anastomosis and hydroxyproline

1. GİRİŞ

Periton, karın boşluğunun iç yüzünü döşeyen (paryetal periton) ve çeşitli solid organlarla bağırsakların büyük kısmını örten (visseral periton) seröz bir membrandır¹. Bazı gastrointestinal ve jinekolojik tümörler periton ve periton boşluğunda yayılma potansiyeline sahiptirler. Bu durum genellikle prognozun kötüleşmesi anlamına gelmektedir. Peritoneal karsinomatozis (PK) olarak adlandırdığımız bu tablo hastalarda beklenen yaşam süresini belirgin bir biçimde azaltmaktadır. Son yıllarda, dünya çapında birçok tıp merkezinde loko-rejyonel kontrol ve uzun süreli sağkalımı amaçlayan yeni bir terapötik yaklaşım ortaya konulmuştur². Son otuz yılda intraperitoneal yayımlı tümörlerin biyolojisi ve yayılma yollarının anlaşılması ve peritoneal bariyerin tümöral yayılımına karşı koruyucu işlevinin anlaşılması, PK'nin bir loko-rejyonel hastalık olduğu kavramını ortaya çıkarmıştır. Diğer organlara ait sistemik metastazların yokluğunda agresif sitoreduktif cerrahi (CRS), Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapy (HIPEC) ve sistemik kemoterapiyi birleştiren multimodal yaklaşımlar önerilmiş ve aslında hastalığın loko-rejyonel kontrolünü iyileştirmek ve sonuçta sağkalımı artırmak için umut verici yöntemler olarak kabul edilmiştir³. Böylece son yıllarda PK'li hastalarda sıcak kemoterapi olarak bilinen HIPEC sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. HIPEC, kemoterapi ilaçların karın boşluğuna infüzyonu sırasında sıcaklık ve kemoterapi ilaçlarının sinerjik mekanizmasıyla tümör hücrelerini öldüren bir adjuvan tedavi teknolojisidir⁴. Yapılan çalışmalar intraoperatif olarak değerlendirilen tümör kitlesine bağlı olarak primer kolorektal tümörleri ve sekonder PK'si olan hastaların tedavi ile önemli bir sağkalım avantajı yaşadığını göstermiştir. Non-ovaryen peritoneal maligniteleri olan hastalarda ortalama sağkalım, intraoperatif tümör yüküne bağlı olarak dört yıla kadar yükseltilebilmiştir⁵.

HIPEC'in böylesi yararları olduğu gösterilse de morbiditeye ve mortaliteye yol açan komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Bunlar; gastrointestinal komplikasyonlar (ileus, anastomoz kaçağı, gastrik staz, pankreatik ve bilier fistül), pulmoner komplikasyonlar (plevral effüzyon ve pnömoni), hematolojik komplikasyonlar (nötropeni, anemi ya da kemik iliği supresyonu), böbrek yetmezliği, venöz tromboemboli ile üriner sistem enfeksiyonları olarak bildirilmiştir⁶. Anastomoz kaçağı CRS+HIPEC'deki tüm komplikasyonlar içinde en sık görülen ve en korkulanı olup

literatürde %5 ile %34 arasında oranlarda bildirilmektedir ⁷. Bu nedenle cerrahlar genellikle hastaların yaşam kalitesinin düşmesine, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olan anastomoz kaçağı nedeniyle abdominal sepsisi önlemek için ileostomi veya kolostomiyi tercih etmektedirler ⁸.

Dikiş teknikleri ve materyallerindeki gelişmelere rağmen anastomoz kaçağı bir problem olmaya devam etmektedir. Spontan perforasyonu, septisemi ve artan anastomoz kaçağı yüzdesini önlemek için birçok madde ve yöntem kullanılmıştır. Bu ajanların büyük çoğunluğu deneysel hayvan modellerinde (esas olarak sıçan) denenmiştir⁹. Trombositten zengin plazma (PRP) da son zamanlarda sıklıkla üzerinde çalışma yapılan bir diğer ajandır. PRP, az miktarda periferik kandan kolayca elde edilir ve üretimi kabaca iki aşamalı bir santrifüjleme veya tek aşamalı bir santrifüjleme tekniğini gerektirir. PRP'nin etkileri temel olarak trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), hepatosit büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) dahil olmak üzere büyüme faktörlerinin endojen konsantrasyonuna atfedilmektedir. Ayrıca PRP biyokimyasal analizinde interleukin (IL)-1 β , IL-6 ve IL-4 gibi inflamatuvar biyomoleküller de rapor edilmiştir¹⁰. Bu faktörlerin sinerjik etkisi, normal yara iyileşmesinde yer alan süreçler olan anjiyogenezi, hücre mitozunu ve hücre dışı matris yeniden şekillenmesini modüle eder ve/veya artırır ¹¹.

Cerrahlar, anastomozun güvenilirliği konusunda minimum şüphe ile güvenli bir anastomoz yapmayı ve daha konforlu bir postoperatif dönem sunmayı amaçlar ¹². Yapılan hayvan deneyi çalışmalarında PRP'nin HIPEC yapılan hayvanlarda anastomoz güvenliğini artırdığı ortaya konmuştur ¹³⁻¹⁵. Bu yapılan çalışmalarda deney hayvanları 7. günde sakrifiye edildikten sonra anastomozların değerlendirilmesi yapılmıştır.

Bu çalışmada HIPEC yapılan ratlar 5.günde sakrifiye edildikten sonra anastomoz patlama basınçları, hidroksiprolin düzeyleri ve histopatolojik değerlendirmeler ile PRP'nin anastomoz güvenliğine erken dönemde de katkısı olduğu yönündeki hipotezin test edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YARA İYİLEŞMESİNİN KISA TARİHÇESİ

Yara bakımının tarihi ile cerrahinin kendi tarihi genelde paralellik gösterir. En eski paleolitik bulgulardan bazıları, uzun kemik kırıklarının onarıldığını ve göğüs kafesine yerleşik ok uçlarını ortaya çıkararak uygarlığın yükselişinden önce bile şifacıların kendi toplumlarında travmayla ilgilendiğini göstermektedir¹⁶.

Yara iyileşmesi ile ilgili en eski bilgiler Sümerlerin yaklaşık MÖ 2000 yıllarında kullandığı iki tedavi yöntemine dayanır: Bunlar; büyü sözleri içeren ruhani metot ve yaraya lapa benzeri materyallerin uygulandığı fiziksel metottur. Dünyanın en eski uygarlıklarından biri olan eski Mısırlılar hem travmatik hem de cerrahi yaralarla ilgilendiler. Şifacılar arasında sihirbazlar, rahipler ve swnw adı verilen sıradan uygulayıcılar vardı ve bunların hepsi hastaları tedavi etmek için büyü, ilaç ve manuel müdahalelerin bir kombinasyonunu kullanıyordu¹⁶. Yunanlılar, özellikle Mısırlılardan aldıkları mirasla yara bakımında bir adım daha ileri giderek akut ve kronik olarak yaraları sınıflandırdılar. Bergamalı Galen yeterli bir iyileşme sağlamak için nemli bir ortamın önemine vurgu yapmıştır¹⁷.

Macar obstetrisyen Semmelweis muayene öncesi ellerin kalsiyum hipoklorit ile yıkanması sonucu puerperal ateşin önemli ölçüde azaldığını bildirmiş ve bunun sonucunda antiseptik prosedürlerin öncüsü olmuştur. Louis Pasteur mayalanma olayında bakterilerin etkili olduğunu göstermesiyle mikropların var olduğu ve daima ortamdan sağlandığını belirterek spontan üretim teorisini çürütmüştür. Joseph Lister antiseptikleri keşfedip antisepsisiyi kurarak yara iyileşmesine en belirgin katkılardan birini yapmıştır. Lister'den etkilenen Robert Wood Johnson ise iyodoform emdirilmiş pamuk bez formunda antiseptik pansuman üretimi ile sonuçlanan on yıllık bir araştırma yapmıştır. Bu çalışmaların birikimi sonucunda Alexander Fleming penisilini bulmuş ve antibiyotik üretiminin başlamasını sağlamıştır¹⁶. Antibiyotikler cerrahi ve yara bakımı ortamını birçok yönden değiştirmiştir.

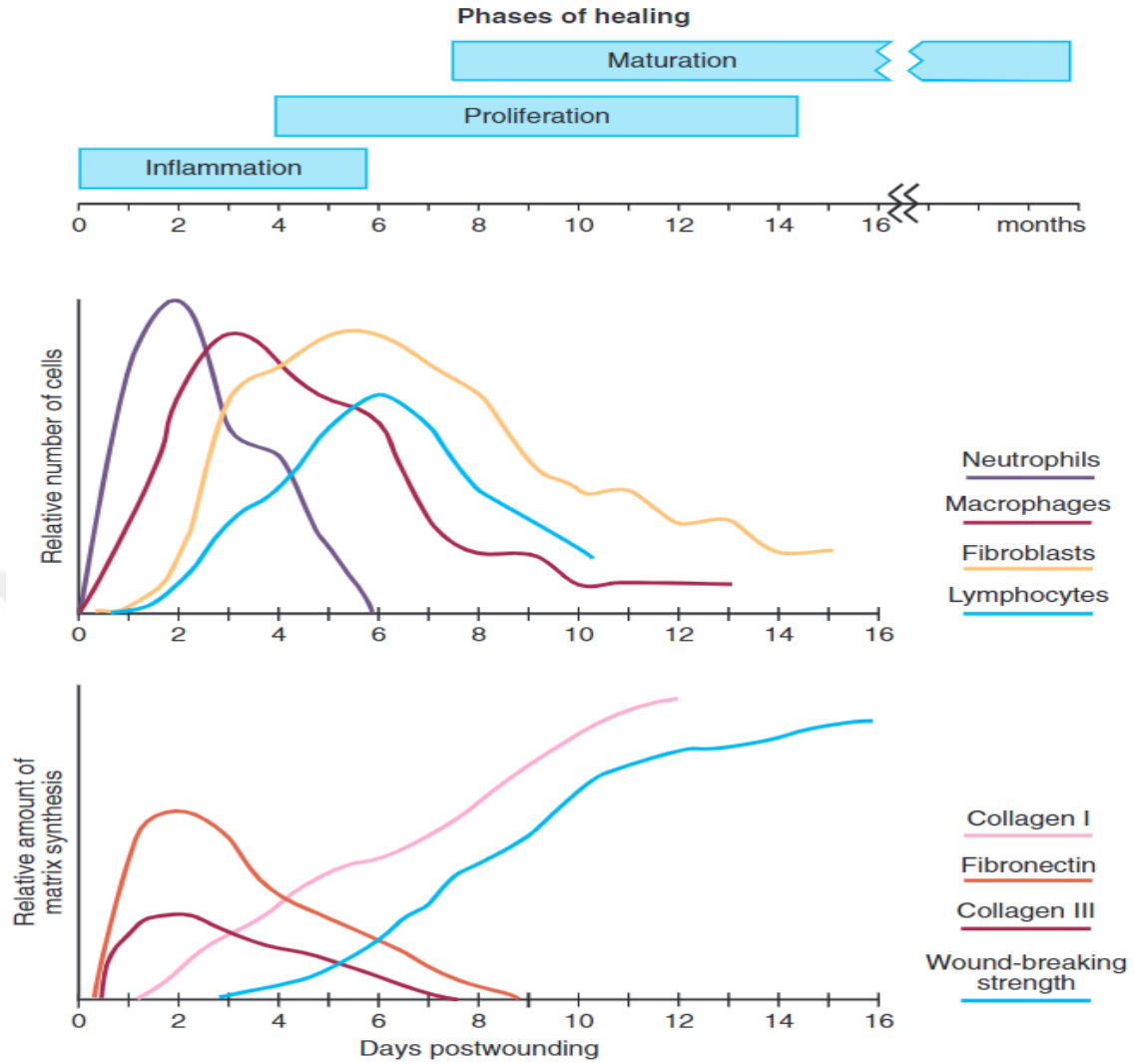
Yara bakımı, hem hastaların ihtiyaçlarını hem de cerrahin ilgili patolojiye ilişkin anlayışını yansıtacak şekilde zaman içinde gelişmiştir. Yeni cerrahi teknikler, vasküler anastomozlar ve greftler kanın dokulara perfüzyonuna imkân sağlamıştır. Louis C.

Argenta ve Michael Moryk, 1997'de negatif basınçlı yara tedavisini yeniden başlatmıştır. Yara vakumlarının üçüncü boşluktaki sıvıyı uzaklaştırarak granülasyon dokusunun oluşumunu hızlandırdığını ortaya koymuşlardır¹⁸. Modern yara bakımında geline aşama bu alana dair son nokta değildir. Teknolojinin gelişimi beraberinde farklı yara kalıplarının da ortaya çıkmasına yol açmıştır. Örneğin, laparoskopik cerrahi çok daha küçük iyatrojenik yaralar üretmiştir. Cerrahi alan enfeksiyonları, kalite kriterlerine bağlı ölçümler ile yara enfeksiyonunu en aza indirmek için araştırma ve müdahaleler için yeni teşvikler yaratmıştır.

Günümüzde yara tedavisinde klasik yöntemlere ek olarak inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve biyomühendislikle üretilmiş dokular da kullanılmaktadır. Geliştirilen tüm bu tedavi yöntemlerinin amacı optimal yara iyileşmesini sağlayabilmektir¹⁷.

2.2. YARA İYİLEŞMESİ EVRELERİ

Yara canlı dokudaki anatomik, fonksiyonel ve fizyolojik bütünlüğün bozulması demektir. Yara iyileşmesi her birinde hücrel olayların ve biyokimyasal aktivitelerin yer aldığı, birbiri üzerine binmiş, tahmin edilebilir aşamalar izler: Bunlar; (a) hemostaz ve inflamasyon, (b) proliferasyon ve (c) matürasyon ve remodeling fazlarıdır¹⁷. Bu olayların tahmini süreleri Şekil-1 de gösterilmiştir. Bu aşamaların herhangi birindeki gecikme ya da olumsuzluk, yaranın iyileşmesinde gecikmeye ya da kapanmamasına yol açacaktır.



Şekil 2.1. Yara iyileşmesi fazları

Barbul Adrian, Efron David T., Kavalukas Sandra L. Wound healing. İçinde: Brunicardi Charles F., Andersen Dana K., Billiar Timothy R., ed. *Schwartz's principles of surgery*. 10. bs; 2015:241-271.

2.2.1. Hemostaz ve İnflamasyon

Hemostaz yara iyileşmesinde ilk gerçekleşen olaydır. Yapısal bütünlüğün kaybı, koagülasyon kaskadını ve vasküler duvarların konstriksiyonunu başlatır; ortaya çıkan pıhtı oluşumu ve trombosit agregasyonu daha fazla kan kaybını sınırlar. Platelet α granüllerinden platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), platelet-activating factor (PAF), fibronektin ve serotonin gibi çok sayıda yara aktive edici maddeler salınır. Fibrin pıhtısı hemostazı sağlamanın yanında, polimorfonükleer lökositler (PMNL, nötrofiller) ve monositler gibi inflamatuvar hücrelerin yaraya göçü için yapı iskelesi görevi görürler¹⁷.

Yaralanmayı takip eden hücresel infiltrasyon karakteristik belli bir sıralama izler. İnflamasyon fazında PMNL'ler yara yerine ilk gelen hücrelerdir ve sayıları 24-48 saatte pik yapar¹⁹. Artmış vasküler geçirgenlik, lokal prostaglandin salınımı, kompleman faktörleri, interlökin-1 (İL-1), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), TGF- β , platelet faktör 4 gibi kemotaktik maddeler ve bakteri ürünleri nötrofil göçünü uyarır¹⁷.

Nötrofillerin nonspesifik savunma sisteminin elemanları olarak yara yüzeyindeki ana görevi, yabancı cisim ve bakterilerin fagositozu ve proteaz salınımıyla da travmadan zarar gören hücre kalıntılarının yara bölgesinden temizlenmesidir¹⁹. Ayrıca yara iyileşmesinin ileri aşamalarında anjiogenez ve kollajen sentezinde önemli görevleri olan TNF- α 'nın ana kaynağıdır¹⁷. Nötrofiller görevlerini tamamladıktan sonra makrofajlar tarafından yara bölgesinden temizlenirler.

Yaraya ikinci olarak gelen inflamatuvar hücre grubu başarılı bir iyileşme için temel kabul edilen makrofajlardır¹⁷. Sistemik dolaşımdaki monositlerden veya yara bölgesindeki mononükleer hücreler yardımıyla üretilirler. Genelde yaralanmadan sonraki 48-96 saatte önemli miktara ulaşırlar ve iyileşmenin sonuna kadar yara yerinde kalırlar. Makrofajlar sadece fagositoz yapmakla kalmaz, çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri ve nitrik oksit sentezi gerçekleştirirler¹⁹. Aktive olan makrofajlar lenfositleri uyarır. Ardından lenfositler de interferon (IFN), TNF- α ve İL-1 gibi lenfokinleri salgılar. Bu salınan mediyatörler hücre proliferasyonunu, matriks sentezini ve anjiyogenezi düzenlerler.

Yara yerine gelen bir diğer hücre grubu ise T lenfositlerdir. Makrofajlardan daha az sayıda bulunurlar ve genelde yaralanmadan sonra bir hafta civarında pik yaparlar. İnflamatuvar dönemden proliferatif döneme geçiş aşamasında köprü görevi yaparlar. Yara iyileşmesi için gerekli oldukları bilinse de yara iyileşmesindeki rolleri tam açıklanamamıştır²⁰.

2.2.2. Proliferasyon

Yara iyileşmesinin ikinci aşamasıdır ve kabaca 4 ile 12. günler arasında yer alır. Bu aşamada doku devamlılığı yeniden inşa edilir. Bu evre, fibrin ve fibronektinden oluşan geçici ağın yerini alan yeni sentezlenmiş hücre dışı matrisin fibroblast göçü ve birikmesi ile karakterize edilir²¹. Fibroblastlar ve endotel hücreleri yara iyileşmesine son katılan

hücrelerdir ve fibroblastlar için en güçlü kemotaktik faktör PDGF'dir. Fibroblastlar, bağ dokusundaki mezenkimal hücrelerden farklılaşan özelleşmiş hücrelerdir; dolaşımdaki hücrelerden diapedez ile yara yerine ulaşmazlar²². Fibroblastların yara çevresine gittiklerinde, birincil fonksiyonları olan matriks sentezini ve remodelingi gerçekleştirmek için önce çoğalmaları, sonra aktive olmaları gerekir¹⁷. Bu aşamada endotel hücreleri de yara yerinde çoğalarak iyi bir yara iyileşmesi için gerekli olan yeni kapiller oluşumuna (anjyogenez) katılırlar. Kapiller vaskülarizasyon fibroblastların yara matriksinde kalıcı destek doku oluşturmaya yardımcı olur.

Kalıcı yara matriksindeki temel yapı molekülü kollajendir. Yara iyileşmesi için önemli olanlar Tip I ve Tip III kollajendir. Tip I kollajen deride hücre dışı matriksin temel bileşeni iken Tip III yara iyileşmesi sürecinde daha belirgindir. Kollajen sentezi Şekil-2.2'de görüldüğü gibi çeşitli hücre içi ve hücre dışı basamaklardan geçerek üretilmektedir.

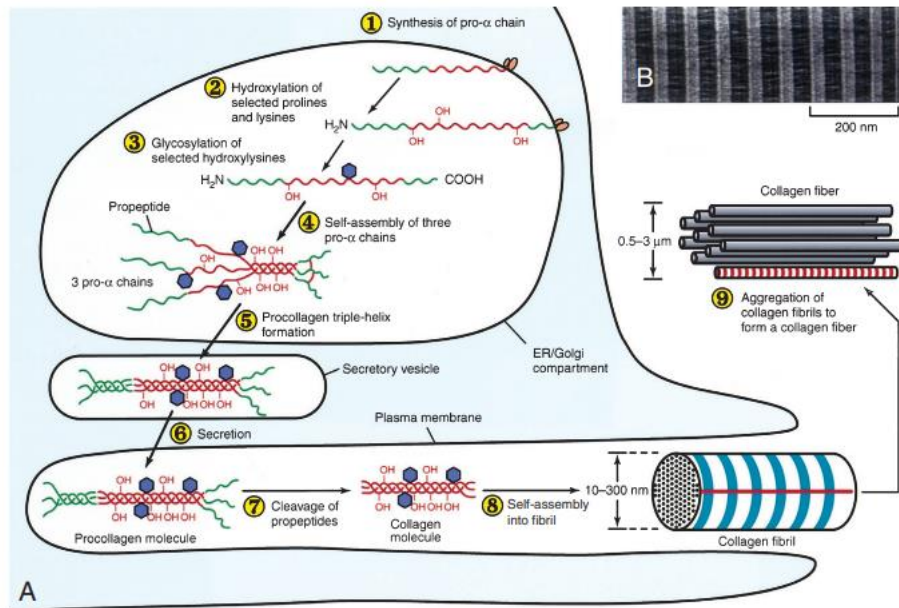


FIGURE 6-5 Intracellular and extracellular events in the formation of a collagen fibril. **A**, Collagen fibrils are shown assembling in the extracellular space contained within a large infolding in the plasma membrane. As one example of how collagen fibrils can form ordered arrays in the extracellular space, they are shown further assembling into large collagen fibers, which are visible with a light microscope. The covalent cross links that stabilize the extracellular assemblies are not shown. **B**, Electron micrograph of a negatively stained collagen fibril revealing its typical striated appearance. ER, Endoplasmic reticulum. (**A**, From Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al [eds]: *Molecular biology of the cell*, ed 4, New York, 2002, Garland, p 1100; **B**, Courtesy Robert Horne.)

Şekil 2.2. Kollajen sentezi basamakları

Leong M, Murphy. Kevin D., Phillips LG. Wound healing. İçinde: Townsend CM, Beauchamp DR, Evers MB, Mattox KL, ed. *Sabiston textbook of surgery*. 20. bs Philadelphia: Elsevier; 2017:130-162.

Bu üretim sırasında çok sayıda faktör kollajen sentezini etkileyebilir. C vitamini (askorbik asit), TGF- β , IGF-I ve IGF-II kollajen sentezini artırır. IFN-y, Tip I prokollajen mRNA sentezini azaltır ve glukokortikoidler prokollajen gen transkripsiyonunu inhibe ederek kollajen sentezinin azalmasına neden olur²². Yine kollajen sentezi ve translayon sonrası modifikasyonlar yeterli oksijen desteğinin, yeterli gıdaların (aminoasitler ve karbonhidratlar) ve kofaktörlerin (vitaminler ve eser metaller) varlığı gibi sistemik faktörlere ve lokal yara ortamına (vasküler destek ve enfeksiyonsuz ortam) çok bağımlıdır¹⁷. Bu faktörlerden birinin veya birkaçının eksikliği yara iyileşmesinde bozukluğa yol açacaktır.

Fibroblastlar granülasyon dokusunun oluşumunda önemli olan glikozaminoglikanların sentezinde de etkin rol oynarlar. Yarada bulunan önemli glikozaminoglikanlar olan kondroitin sülfat ve dermatan sülfatı iyileşmenin ilk üç haftasında konsantrasyonlarını artıracak şekilde sentezlerler. Kollajen alt birimlerinin fibrillere ve fiberlere dönüşmesinin sülfatlı proteoglikanlar tarafından sağlanan kafese bağımlı olduğu düşünülmektedir¹⁷.

2.2.3. Matürasyon ve Remodeling

Proliferasyon ve anjiogenez sonrası matürasyon ve remodeling aşaması başlar. Skarın matürasyonu ve remodelingi fibroblastik fazda başlar ve daha önce sentezlenen kollajenin tekrar organize olmasıyla karakterizedir. Kollajen miktarı yaralanmadan 2-3 hafta sonra en yüksek düzeyine ulaşır. Bu dönemde ise kollajen sentezi ve yıkımı devam eder, ancak kollajen miktarı değişmez. Fibroblastlar ve makrofajlar bu aşamada kaybolurlar ve yoğun hücresel ve yüksek vasküleritesi olan yara yerinde daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu yer almaya başlar¹⁹. Böylelikle pembe mor görünümlü yaranın rengi soluklaşır. Yara kuvveti ve taze yaradaki mekanik bütünlük yeni biriken kollajenin miktarı ve kalitesi ile belirlenir. Yara kenarında matriks birikimi karakteristik bir gidişat izler. Fibronektin ve Tip III kollajen erken matriks iskeletini oluşturur. Glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar sonraki önemli matriks elemanları olup Tip I kollajen final matrikstir¹⁷. Yaralanma sonrası birkaç hafta içinde yaradaki kollajen miktarı platoya ulaşır, ancak yaradaki gerilme kuvveti birkaç ay daha artmaya devam eder. Gerilme kuvveti ile kollajen fibrillerin kalınlığı arasında doğru orantı vardır, ancak epiderm hiçbir zaman eski şeklini alamaz¹⁹.

Yara iyileşmesinin bütün bu aşamalarından sonra yaralarda morfolojik olarak üç ana özellik olan yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve bağ dokusu birikimi sağlanarak yara iyileşmesi tamamlanmış olur¹⁹. Epitelizasyon yaraya komşu epitelyal hücrelerin göçü ve proliferasyonu ile karakterizedir. Genellikle yaralanmayı takiben 24 saat içinde başlar ve dudakları birbirine yakınlaştırılmış olan insizyonel yaralarda 48 saat içinde epitelizasyon tamamlanmış olur. Kontraksiyon ise tüm yaralarda görülür. Cerrahi olarak yara dudakları birbirlerine yakınlaştırılamayan yaralar sekonder iyileşme dediğimiz bu mekanizma ile iyileşirler. Miyofibroblastlar kontraksiyondan sorumlu hücrelerdir.

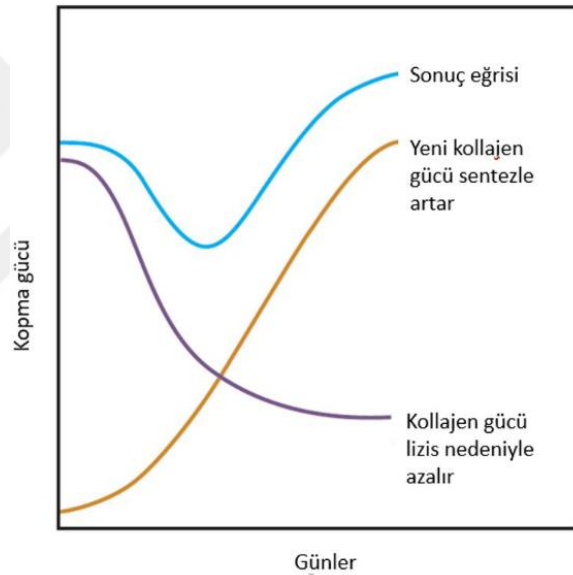
2.3. GASTROİNTESTİNAL DOKULARDA YARA İYİLEŞMESİ

Gastrointestinal sistem (GİS) anatomik olarak özofagus ve rektum alt 2/3 kısmı hariç genellikle mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dört katmandan oluşur. En iç tabaka olan mukoza epiteli, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Bu tabakanın dışında kollajen ve elastik liflerden oluşan submukoza bulunur. Bağırsak duvarının bütünlüğünü ve mekanik gücünü bu tabaka sağlar. 1887'de Halsted submukozanın GİS'te gerilme kuvvetinin büyük kısmını sağladığını keşfetti. GİS'teki yara iyileşmesinde en etkin olan tabakadır. Bu tabakanın üzerinde muskularis propria bulunur. Sirküler ve longitudinal kas tabakalarını içerir. En dışta ise periton uzantısı olan seroza tabakası bulunur. Anastomoz sırasında serozal tabakaların karşı karşıya getirilmesi ise kaçak riskini minimize eder.

Tam kat gastrointestinal yaraların tamirinde ilk aşama yara uçlarının cerrahi veya mekanik olarak karşı karşıya getirilmesi olup bu işlem onarım sürecinin ilk basamağıdır. Bu işlem için genellikle sütürler ya da stapler kullanılır. GİS'teki yara onarımı sürecindeki başarısızlık önemli morbidite ve mortalite sebebi olan kaçak ve fistüllere yol açar. Buna karşın aşırı iyileşme de lümende daralmaya yol açabilir. Gastrointestinal yolun tamiri, lüminal yapının bütünlüğünün sağlanmasında ve motor, emilim ve bariyer fonksiyonlarının yeniden kazanılmasında temel teşkil eder¹⁷.

Yukarıda yara iyileşmesinde anlatıldığı gibi, bir gastrointestinal anastomozda da iyileşme inflamasyon aşaması ile başlar, vazokonstriksiyon ile ilk hemostatik yanıt verilir ve bunu artan damar geçirgenliği takip eder. Bu geçirgenlik sayesinde nötrofillerin yara yerine göçü kolaylaşır. Kısa süre sonra ise büyüme faktörlerinin sentez ve salgılanmasında etkili olan makrofajlar ortaya çıkar. Anastomozdaki granülasyon dokusu

proliferatif fazın başlangıcına işaret eder ve yara kollajeni hem yıkıma hem de senteze uğrar. Anastomozun gücü esas olarak submukozal tabaka içinde yer alan kollajen fibrillerinden türetilir²³. Ameliyat sonrası ilk birkaç günde yara bölgesindeki kollajenaz aktivitesine bağlı kollajen yıkımı nedeniyle anastomoz gücü düşüktür. Bu nedenle erken dönemde anastomoz gücü, hem fibroblastlar hem de düz kas hücreleri tarafından büyük miktarlarda yeni kollajen sentezlenene kadar mevcut kollajenin sütür veya stapler tutma kapasitesine bağlıdır²³. Bu nedenle postoperatif 1. veya 2.günde yeni kollajen sentezi oluşana kadar anastomoz gücü Şekil-2.3'te görüldüğü gibi zayıf olacaktır. GİS'teki yara iyileşmesinin son aşaması ise oluşturulan anastomozun olgunlaşmasını içerir. Anastomoz bölgesinde makrofaj ve fibroblast yoğunluğu azalırken yerlerini yeni oluşan kollajen demetleri alır.



Şekil 2.3. Kollajen sentezi ve yıkımı arasındaki denge

Bu diagram gastrointestinal sistem yara iyileşmesindeki kollajen sentezi ve kollajen yıkımı arasındaki dengeyi göstermektedir. Kollajen yıkımının kollajen yapımından fazla olduğu zayıf periyot, dengeyi bozacak herhangi bir faktörle uzayabilir. (Dunphy JE: Fundamentals of Wound Management in Surgery. New York, NY: Chirurgecom, Inc.;1976 p.29)

2.4. ANASTOMOZ TEKNİKLERİ

GİS cerrahisinde çeşitli nedenlerle yapılan bağırsak rezeksiyonu sonrası proksimal ve distal uçlarının devamlılığının sağlanması işlemine anastomoz denir. Bağırsak anastomoz sanatı 19. yüzyıla kadar uzanır. Nicholas Senn 1893'te gerçekleştirdiği incelemesinde (1844–1908, Chicago), bağırsak sütürasyonu için “eski ve

modern yöntemlere” atfettiği yaklaşık 60 farklı teknik tespit etti ve bunu ilaveten 33 yeni bağırsak sütür yöntemi izledi²⁴. Günümüzde elle ve stapler ile olmak üzere iki farklı teknikle anastomoz yapılmaktadır. Elle anastomozda en çok uygulanan teknik arka duvar kilitleyerek devamlı, ön duvar Connell usulü ve tek tek konulan dikişlerdir. Stapler tekniğinde ise lineer ve sirküler olmak üzere iki farklı yöntemle anastomoz yapılır. Sirküler stapler ile uç uca, uç-yan, yan-uç anastomozlar yapılır ve en çok rektum ve özefagus anastomozlarında kullanılır. Lineer stapler ise daha çok yan yana anastomoz yapmak için kullanılır. Prospektif, randomize çalışmalar anastomoz kaçağı oranları, hastanede kalış süresi veya genel morbidite açısından stapler ve elle yapılmış anastomozlar arasında herhangi bir farkın olmadığını ortaya koymuştur²⁵.

İnce bağırsak ve kolonun devamlılığı için en çok başvurulanan anastomoz şekli, anatomik ve fizyolojik yapıya da uygun olan uç uca (end-to-end) şeklidir. Bir bağırsak segmenti diğerinden çap olarak büyükse uç yan (end-to-side) şekli uygulanabilir. En çok kolon ile ileum arasındaki anastomozlarda tercih edilir. İleorektal anastomozlarda yine çap farkı olmasından kaynaklı yan uç (side-to-end) yöntemi tercih edilebilir. En kolay olarak tanımlanan anastomoz şekli ise yan yana (side-to-side) olan şekildir. Dikişlerin konulması ya da staplerin konulması görülerek yapıldığı için bir darlık söz konusu olmaz ve cerrah istediği genişlikte bir anastomoz yapabilir.

2.5. ANASTOMOZ KAÇAĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Geleneksel olarak bir anastomozun komplikasyonsuz iyileşmesi için gerginlik olmamalı, yeterli kan desteği olmalı, yeterince beslenebilmeli ve enfeksiyon olmamalıdır. Bunun yanında diseksiyon sırasında dokulara gerekli saygının gösterilmesi, iyi ve keskin diseksiyonla beraber yeterli hemostazın sağlanması ve cerrahi deneyim anastomoz güvenliğinde etkili olan diğer faktörlerdir.

Yara iyileşmesi başarısızlığı, doku onarımı bileşenlerinden birinin derecesinde veya süresinde bir anormallik olduğunda meydana gelir. Özünde, “yaralanan dokunun mekanik bütünlüğünün zamanında iyileşmesindeki bir kesinti olarak tanımlanabilir²³.

Anastomoz kaçağındaki risk faktörleri lokal ve sistemik olarak ikiye ayrılabilir.

LOKAL FAKTÖRLER	SİSTEMİK FAKTÖRLER
Doku hipoperfüzyonu Cerrahi teknik yetersizliği Anastomoz gerginliği Sağlıksız doku uçları Distal obstrüksiyon Lokal enfeksiyon Hematom Yabancı cisim	Yaş Malnütrisyon Obezite Şok, sepsis Sigara Diabetes mellitus Ağır anemi Vitamin ve/veya mineral eksikliği Medikasyon (Steroid, kemoterapötikler...) Sarılık Kan transfüzyonu Sistemik kemoterapi veya HIPEC uygulaması

2.5.1. Lokal Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen en önemli lokal faktör anastomoz bölgesinin oksijenizasyonu ve perfüzyonudur¹⁹. İskemik bir dokuda yara iyileşmesi de iyi olmayacaktır. Yara yeri oksijenizasyonu vasküler anatomi, vazomotor kontrol ve dokudaki oksijen basıncı olmak üzere üç faktöre bağlı olarak değişiklik gösterir. Perioperatif dönemde hipovolemi olması durumunda vücudun hayati organları koruma refleksinden kaynaklı olarak gastrointestinal sistemde perfüzyon daha da azalacaktır. Bu nedenle cerrahın hastada güvenli bir anastomoz için iyi bir lokal perfüzyona, yeterli kalp debisi ve optimal oksijen saturasyon seviyelerine sahip olduğundan emin olması gerekir²³. Bunun yanında lokal doku perfüzyonu vasküler arkaların korunmasına ve anastomoz geriliminin önlenmesine bağlıdır. Anastomozdaki gerginlik ise kolonda en az tolere edilen durumdur. Ayrıca anastomoz bölgesine yeterli oksijen perfüzyonu fibroblastların aktivasyonu ve kollajen sentezi için gereklidir. Oksijen basıncı 40 mm Hg altına düştüğü zaman olgun kollajen oluşumu bozulur²³. Yine oksijen basıncı 20-25 mm Hg altına düşerse enerji metabolizması bozulur ve fibroblast oluşumu durur¹⁹. 10mm Hg

altında ise büyüme faktörleri, anjiogenesis ve epitelizasyon tamamen bozulur ve anastomoz kaçağı olur²³.

Cerrahi teknik, anastomoz kaçağı için bir diğer lokal risk faktörlerindendir. Anastomoz sırasında en az inflamatuvar cevap ve bakteri kolonizasyonu sağlayan dikiş materyallerinin en güvenli oldukları savunulmaktadır¹⁹. En uygun dikişlerin monofilaman ve absorbe olmayan ya da yavaş absorbe olan dikişler olduğu ve kolorektal anastomozda ilk olarak tercih edilebilecekleri literatürdeki çalışmalarda belirtilmiştir²⁶. Yine inflamatuvar reaksiyonun az olması ve yara iyileşmesini hızlandırması nedeniyle stapler yardımıyla yapılan anastomozlar da anastomoz kaçağını önlemede etkilidir. Yapılan çalışmalarda elle ve stapler ile yapılan anastomozlarda kaçak riski açısından anlamlı bir fark görülmemiştir²⁶. Lember'tin tanımlamasından bu yana cerrahlar invert edilerek yapılan anastomozların evert edilerek yapılan anastomozlara göre anastomoz kaçağı riski açısından daha güvenli olduğuna inanırlar. Evert edilerek yapılan anastomozlarda mukozanın sütür hattından protrude olması yara iyileşmesini olumsuz etkileyeceği için kaçak riskini artırmaktadır. Buyers ve Meier²⁷ yaptıkları çalışmada evert edilerek yapılan anastomozlarda da yara iyileşmesinin iyi olduğu ve anastomoz kaçağının az olduğunu ortaya koydular. Ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalar invert edilerek yapılan anastomozun daha güvenli olduğunu göstermiştir. Evert edilerek yapılan anastomozların daha çok adezyona ve lokal komplikasyona sebep olduğu ve normal histolojik yapının daha geç oluştuğu artık bilinmektedir¹⁹. Lember tarafından geliştirilip Czerny tarafından modifiye edilen çift katlı anastomoz tekniği 19 ve 20.yy ilk yarısına kadar GİS anastomozunda standart yöntem olarak kabul edilmiştir. Halsted ve Gambee tarafından geliştirilen tek katlı anastomoz tekniğinin ortaya çıkardığı sonuçlar bu yöntemin popülerleşmesine imkân sağlamıştır²⁶. Çift katlı anastomozlarda tek katlı olanlara göre inflamasyon ve iskeminin daha sık olması nedeniyle yara iyileşmesinin daha geç olduğu görülmüştür. Yine sütürlerin tek tek ya da devamlı konulmasının yara iyileşmesine etkisi araştırılmış; bazı çalışmalar devamlı dikişlerin anastomoz bölgesinde kan dolaşımı ve kollajen metabolizmasını olumsuz etkilediğini ve ayrıca anastomoz bölgesinde darlığa yol açtığını ortaya koymuştur²⁸. Ancak son klinik ve deneysel çalışmalarda bir tekniğin diğerinden üstün olduğu gibi bir sonuç elde edilememiştir²⁶.

Anastomoz bölgesinde yabancı cisim olarak dren kullanımının inflamasyonu artırarak yara iyileşmesini bozduğu literatürde tartışılan bir başka konudur.

İntraperitoneal ve ekstraperitoneal anastomozlarda dren kullanımı, komplikasyonların erken teşhisi ve etkilerinin önlenmesi veya azaltılması açısından geniş çapta tartışılmaktadır²⁹. Periton boşluğunun boşaltılmamasının periton içi apse gibi daha fazla komplikasyona yol açabileceği ve anastomoz kaçağı tanısında gecikmeye yol açarak morbidite ve mortaliteyi artıracak düşüncesiyle geleneksel olarak GİS cerrahisi sonrası dren kullanımı genelde kabul edilmiştir. Ancak Khan ve ark.³⁰ yaptıkları çalışmada drensiz grupta periton içi apsenin gözlemlenmediğini ve intraperitoneal apse oluşumunu önlemek için drenin gerekli olmadığını bildirmişlerdir. Yine drenlerin, anastomoza komşu dokuların ve omentumun dikiş hattına yapışmasını engelleyerek veya asendan enfeksiyona neden olarak anastomoz kaçak riskini artırdığı düşünülmektedir¹⁹. Ancak ekstraperitoneal bölge anastomozlarında anastomoz çevresinde periton bulunmadığı için ölü mesafeye yayılan bakteriler kolay kolay fagosite edilemezler. Yine buna bağlı olarak drene edilemeyen hematoma kolaylıkla enfekte olup anastomoz kaçağına yol açabilir. Kolorektal anastomoz ne kadar distalde olursa kaçak riski de o denli yüksek olacaktır. Total mezorektal eksizyonun (TME) kullanılmaya başlanması ve rektum kanseri için preoperatif radyoterapinin artan kullanımı anastomoz iyileşmesinde ek sorunlara neden olmaktadır³¹. TME ile tedavi edilen rektum kanserli hastalarda geçici stoma açılmasının ve presakral boşluğa bir veya daha fazla dren yerleştirilmesinin anastomoz kaçağını önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur³². Bu yüzden ekstraperitoneal anastomozlarda geçici ileostomi ya da kolostomi açılmasıyla birlikte drenaj uygulaması anastomoz kaçağının önlenmesi için önerilmektedir¹⁹.

Lokal enfeksiyonlar, yara iyileşmesinin inflamatuvar fazını uzatıp doku proteazlarını aktive ederek yara iyileşmesini bozarlar. Artmış doku proteazları büyüme faktörlerini sindirerek epitelizasyonu ve kollajen oluşum süresini uzatırlar³³. Lokal enfeksiyon riskini azaltmak için kolorektal cerrahi operasyonları öncesi mekanik bağırsak temizliği yapılır. Bu konu da literatürde halen tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalarda elektif kolorektal cerrahiden önce bağırsak hazırlığının ihmal edilmesinin postoperatif anastomoz kaçağı oluşumu üzerinde hiçbir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür²³. Acil durumlarda preoperatif bağırsak hazırlığı olmadan intraoperatif yapılan bağırsak temizliğinin anastomoz kaçağı açısından riski azalttığı bildirilmiştir¹⁹. Bu yüzden elektif kolorektal cerrahi öncesi bağırsak hazırlığının gerekli olduğu cerrahi dogması yeniden gözden geçirilmesi gereken bir konudur.

2.5.2. Sistemik Faktörler

Cerrahların birçoğu yaşlanmanın, gecikmiş ya da bozulmuş yara iyileşmesi ile sonuçlanan intrensek fizyolojik değişikliklere yol açtığına inanır¹⁷. Yapılan ve iyi tasarlanmış bir sıçan modeli çalışmasında tek başına ileri yaşın, ileal ve kolonik anastomozun kollajen içeriğini veya gücünü etkilemediği gösterilmiş ve diğer bazı çalışmalar da yaşın anastomoz komplikasyonları açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığını doğrulamıştır²³. Bu nedenle ileri yaşlarda ortaya çıkan ve yara iyileşmesine olumsuz etkileri olan sistemik hastalıkların asıl nedenler olduğu düşünülmüştür.

Beslenmenin yara iyileşmesindeki rolünün önemi Hipokrat'tan beri bilinmektedir. Yetersiz beslenen hastalar, onarım için gerekli vitamin (Vitamin A, C, B6) ve minerallerin (çinko ve demir) bir kısmından yoksun olduklarından anastomoz kaçağı açısından risk taşırlar²³. Özellikle uzun süreli protein malnütrisyonda yara iyileşmesi gecikebilmektedir. Vücut ağırlığının %30'unun kaybı anastomozlarda ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir¹⁹. Çinko ve demir DNA sentezi, protein sentezi ve hücrel çoğalmada yer alan birçok reaksiyonda kofaktör görevi görür³³. Çinko ve/veya demir eksiklikleri, fibroblast proliferasyonunun ve kollajen sentezinin bozulmasına neden olur. C vitamini kollajen sentezi sırasında prolinin hidroksiprolin dönüşümünde etkilidir. A vitamini ise yara yerine makrofaj göçünün sağlanmasında etkilidir. Bunların eksikliği de anastomoz kaçağı açısından risk oluşturur.

Yara enfeksiyonunu bozan bir başka metabolik durum ise diyabetes mellitustur. Kontrolsüz diyabet inflamasyon, anjiyogenez ve kollajen sentezinde azalmaya yol açar¹⁷. Diyabet hastalarında kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçağı, yara yeri enfeksiyonu, üriner komplikasyonlar ve hastaneye başvuru sayılarının daha fazla olduğu ortaya konulmuştur³⁴.

Kan transfüzyonu yara iyileşmesini olumsuz etkileyerek anastomoz kaçağı riskini artırır. Bunun yara iyileşmesinin inflamatuvar fazındaki bir değişikliğe, özellikle de yarada bulunan makrofajların migrasyon veya fonksiyonundaki bir bozulmaya bağlı olduğu düşünülmektedir²³. Hipovolemi ve anemi de yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Ancak perfüzyon yeterli olduğu sürece aneminin yara iyileşmesini bozmadığı gösterilmiştir²³. Hafif ya da orta şiddette normovolemik anemi, hematokrit düzeyi %15'in altına düşmedikçe yara oksijen basıncını ve kollajen sentezini kötü yönde etkilemez¹⁷.

Kronik ya da yüksek doz glukokortikoid kullanımı kollajen sentezini ve yara kuvvetini azaltır. Steroidler etkilerini daha çok inflamatuvar fazda gösterirler. Bu yüzden antiinflamatuvar etkisi ne kadar fazla ise yara iyileşmesini önleyici etkisi de o kadar fazladır¹⁷. Preoperatif uzun süreli steroid kullanımının kolorektal cerrahide anastomoz kaçığında bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuş olup steroid kullanan hastalarda kaçak oranı %11,8 iken, steroid kullanmayanlarda bu oranın %2,4 olduğu bildirilmiştir³⁵.

Son yıllarda immünsupresif veya immünmodülatör ilaç kullanan hastaların oranı artmıştır. Kanser, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve organ nakli sayısında artış ve bu ilaçların tedavide olan etkinlikleri bu oranın artışıdaki en büyük etkindir. Ancak tüm kemoterapötik, antimetabolit ilaçlar DNA ve protein sentezini ve başarılı onarımda kritik öneme sahip olan erken hücre proliferasyonunu önleyerek yara iyileşmesini bozarlar. Kemoterapötik ilaçların ekstrasvazasyonu etkilenen bölgede doku nekrozuna, belirgin ülserasyon ve iyileşme süresinde uzamaya yol açar¹⁷. Tek anastomozlu 797 hasta üzerinde yapılan tek merkezli bir çalışmada, çok değişkenli analizde preoperatif kemoterapinin anastomoz kaçığı için en güçlü bağımsız risk faktörlerinden biri olduğu ortaya konmuştur³⁶. Özellikle kemoterapi kürü alınırken yapılan anastomozlarda yara iyileşmesi belirgin olarak gecikmektedir¹⁹.

2.6. PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS (PK) VE HIPEC

Kolorektal kanser için adjuvan tedavideki gelişmelere rağmen peritoneal yüzey, nüksü olan hastalarda hala önemli bir başarısızlık bölgesi olmaya devam etmektedir. Bazı gastrointestinal ve jinekolojik tümörler periton ve periton boşluğunda yayılma potansiyeline sahiptirler. Bu durum genellikle prognozun kötüleşmesi anlamına gelmektedir. Peritoneal Karsinomatozis (PK) olarak adlandırılan bu tablo hastalarda beklenen yaşam süresini belirgin bir biçimde azaltmaktadır³. Kolon kanseri rezeksiyonu sonrası nüks ile başvuran hastalarda periton yüzeyi metastaz oranı yaklaşık %25-35'tir³⁷. Kolorektal kanserin operatif yönetiminde peritoneal yüzeye tümör implantasyonunun yüksek insidansı, serozal penetrasyonun bir sonucu olarak serbest intraperitoneal tümör embolisine bağlı olabilir. Diğer nedenler lenfatiklerden malign hücrelerin sızması, diseksiyona bağlı travma sonucu kanser hücrelerinin yayılması, karın içi kanser hücrelerinin fibrinlere tutunması ve yara iyileşme sürecinde buralara yerleşik olan tümör

hücrelerin büyümesi olabilir³⁸. Yeni kemoterapötik ajanlar tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmasına rağmen sonuçlar yaklaşık %25'lik yanıt oranları ve kemoterapinin sağkalım üzerindeki sınırlı etkisi ile hayal kırıklığı yaratmaya devam etmektedir³⁷. Metastatik kolorektal kanser için palyatif cerrahi ve sistemik kemoterapi sonrası iki yıllık sağkalım oranları %10-20 olarak bildirilmektedir³⁹. Son yıllarda dünya çapında birçok tıp merkezinde loko-rejyonel kontrol ve uzun süreli sağkalımı amaçlayan yeni bir terapötik yaklaşım ortaya konulmuştur². Son otuz yılda intraperitoneal yayımlı tümörlerin biyolojisi ve yayılma yollarının anlaşılması ve peritoneal bariyerin tümöral yayılımına karşı koruyucu işlevinin anlaşılması, PK'nin bir loko-rejyonel hastalık olduğu kavramını harekete geçirmiştir: Diğer organlara ait sistemik metastazların yokluğunda agresif CRS, HIPEC ve sistemik kemoterapiyi birleştiren multimodal yaklaşımlar aslında hastalığın loko-rejyonel kontrolünü iyileştirmek ve sonuçta sağkalımı artırmak için umut verici yöntemler olarak kabul edilmiştir³. Böylece son yıllarda PK'li hastalarda popüler olarak sıcak kemoterapi olarak bilinen HIPEC sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. HIPEC, kemoterapi ilaçlarının karın boşluğuna infüzyonu sırasında sıcaklık ve bu ilaçların sinerjik mekanizmasıyla tümör hücrelerini öldüren bir adjuvan tedavi teknolojisidir⁴. Yöntem klinik olarak ilk kez 1980 yılında pseudomiksoma peritonei tanılı bir hastayı tedavi eden Spratt ve ark.⁴⁰ tarafından uygulanmış ancak daha sonra Sugarbaker³⁸ tarafından popülerize edilmiş ve Sugarbaker prosedürü olarak anılmaktadır. HIPEC, son yıllarda artık çeşitli primer ve sekonder peritoneal tümörlerin ve bunların komplike malign asitlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar intraoperatif olarak değerlendirilen tümör kitlesine bağlı olarak primer kolorektal tümörleri ve sekonder PK'si olan hastaların tedavi ile önemli bir sağkalım avantajı yaşadığını göstermiştir. Non-ovaryen peritoneal maligniteleri olan hastalarda ortalama sağkalım, intraoperatif tümör yüküne bağlı olarak dört yıla kadar yükseltilebilmiştir⁵.

HIPEC'in böylesi yararları olduğu gösterilse de morbidite ve mortaliteye de yol açabilmektedir. Bunlar gastrointestinal komplikasyonlar (ileus, anastomoz kaçağı, gastrik staz, pankreatik ve bilier fistül), pulmoner komplikasyonlar (plevral effüzyon ve pnömoni), hematolojik komplikasyonlar (nötropeni, anemi ya da kemik iliği supresyonu), böbrek yetmezliği, venöz tromboemboli ile üriner sistem enfeksiyonlarıdır⁶. Anastomoz kaçağı CRS+HIPEC'deki tüm komplikasyonlar içinde en sık görüleni ve en korkulunu olup literatürde %5 ile %34 arasında oranlarda bildirilmektedir⁷. Hasta faktörleri (yaş,

performans durumu, komorbidite, hemoglobin, albümin), hastalık faktörleri (histopatoloji, peritoneal karsinomatosis indeksi [PCI], önceki cerrahi skor [PSS], süre), cerrahi ve teknik faktörler (kan kaybı, anastomoz tipi ve sayısı, HIPEC için kullanılan ilaçlar, HIPEC ile ilgili anastomoz zamanlaması, HIPEC'in kendisi) şeklinde geniş bir şekilde kategorize edilebilen çeşitli faktörlerin morbiditeyi etkilediği bilinmektedir⁷. Yine HIPEC'de kullanılan yüksek konsantrasyonlu kemoterapili hipertermi fizyolojik iyileşmeyi etkileyebilir; böylece anastomoz kaçaklarının ve gastrointestinal komplikasyonların insidansını artırabilir. Bu nedenle cerrahlar hastaların yaşam kalitesinin düşmesine, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olan anastomoz kaçağı nedeniyle abdominal sepsisi önlemek için ileostomi veya kolostomiye tercih etmektedirler⁸.

2.7. TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (PRP)

Plateletten zengin plazma (platelet rich plasma - PRP) tam kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek konsantrasyonda platelet içeren plazma komponentidir⁴¹. PRP, maksillofasiyal rekonstrüktif cerrahide, ortopedik cerrahide, plastik cerrahide ve diyabetik deri ülserlerinde yaygın olarak kullanılmakta olup gelişmiş yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu açısından kabul edilebilir etkileri vardır⁴². PRP, az miktarda periferik kandan kolayca elde edilir ve üretimi kabaca iki aşamalı bir santrifüjleme veya tek aşamalı bir santrifüjleme tekniği gerektirir. PRP'nin etkileri temel olarak trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), hepatosit büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) dahil olmak üzere büyüme faktörlerinin endojen konsantrasyonuna atfedilmektedir. Ayrıca PRP biyokimyasal analizinde interleukin (IL)-1 β , IL-6 ve IL-4 gibi inflamatuvar biyomoleküllerin de bulunduğu bildirilmiştir¹⁰. Bu faktörlerin sinerjik etkisi normal yara iyileşmesinde yer alan süreçler olan anjiyogenezi, hücre mitozunu ve hücre dışı matriks yeniden şekillenmesini modüle eder ve/veya artırır¹¹.

Anastomoz kaçağı bağırsak cerrahisinde hala önemli bir komplikasyon olmaya devam etmektedir. Modern cerrahi için kabul edilebilir anastomoz kaçağı oranı %3 ila %6 arasında değişmektedir; ancak bu oranların düşürülmesi için halen daha ileri çalışmalar yapılmaktadır⁴³. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda büyüme faktörlerinin bağırsak anastomozuna uygulanmasının umut verici terapötik sonuçlar verdiğine ilişkin

bulgular gösterilmiştir ⁴⁴. PRP'nin intestinal sistemde yara iyileşmesine katkısı olduğu ratlarda yapılan birçok çalışmada ortaya konulmuştur ^{9-15,44}.

2.8. GASTROİNTESTİNAL ANASTOMOZLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İntestinal sistem anastomozlarının değerlendirilmesinde mekanik, biyokimyasal ve histopatolojik yöntemler kullanılır. Anastomoz onarımı ve cerrahi tekniklerdeki değişikliklerin, ilaç uygulamalarının veya yerleşik prosedürlerdeki diğer herhangi bir değişikliğin etkilerini değerlendirmek için tercih edilen ölçüm çoğunlukla mekanik veya biyokimyasal yöntemler veya her ikisi birlikte olacaktır⁴⁵.

2.8.1. Mekanik Yöntem

Anastomoz iyileşmesinde mekanik gücün değerlendirilmesi önemli bir parametredir. Bu amaçla temelde farklı iki yaklaşım seçilebilir. Birinci olarak, bağırsak duvarının artan intralüminal basınca direncinin bir ölçüsü olarak ifade edilen patlama basıncı seçilebilir. İkinci olarak, longitudinal yönde uygulanan kuvvetlere karşı bağırsak duvarının direncini yansıtan kopma gücü seçilebilir⁴⁵.

2.8.1.1. Patlama Basıncı

Anastomoz iyileşmesini erken dönemde en iyi gösteren parametre, anastomoz patlama basıncıdır. Anastomoz patlama basıncı kolonik anastomozun lümen içi basınç artışına dayanıklılığını gösteren mekanik değerlendirme yöntemidir ⁴⁶. Teknik ilk kez 90 yıl önce Chlumsky tarafından uygulanmıştır. 1964'ten itibaren daha düzenli bir veri akışı ortaya çıkmaya başlamış ve yazarlar öncelikli olarak çeşitli dikiş tekniklerini karşılaştırmakla ilgilenmişlerdir⁴⁵.

Ameliyat sonrası ilk birkaç günde yara bölgesindeki kollajenaz aktivitesine bağlı kollajen yıkımı nedeniyle anastomoz gücü düşüktür. Bu yüzden postoperatif 1. veya 2.günde yeni kollajen sentezi oluşana kadar anastomoz gücü zayıf olacaktır. Buna bağlı olarak patlama basıncı ilk üç gün içerisinde en düşük seviyesindedir. Sonrasında anastomoz kuvveti hızlıca geri kazanılır. Ameliyat sonrası iki ve üçüncü günde ince bağırsak anastomozlarının patlama basıncı, normal bağırsak patlama basıncının %50'si civarındadır. Bu oran kalın bağırsakta %35-%75 arasındadır. Patlama basıncı ameliyat sonrası 7.günde %100'e ulaşır ve patlama noktası genelde dikiş hattının dışındadır²³.

2.8.1.2. Kopma Gücü

Kopma gücü anastomoz segmentlerine longitudinal yönde uygulanan giderek artan bir kuvvet uygulanarak ölçülür. Teknik ilk olarak Hermann ve ark. tarafından intestinal anastomozlarda uygulanmıştır⁴⁵. Kopma gücünün gelişimi ameliyat sonrası ilk hafta boyunca patlama basıncınıninkine benzer görünmektedir. Rezeksiyon sonrası yeni yapılan bir anastomozun kopma gücü normal bağırsak segmentinin yaklaşık olarak %30'u kadardır⁴⁷. Anastomozun gücü ilk bir veya iki gün sonra minimum değerlere ulaşır. Bundan sonra hızlı bir güç kazanımı gerçekleşir. Yedi günlük anastomozlar, yeni yapılan anastomozlardan daha güçlüdür; ancak yine de hasar görmemiş bağırsaktan önemli ölçüde daha zayıftır⁴⁵. Udèn ve ark.⁴⁸ yaptıkları çalışmada ameliyattan 56 gün sonra anastomoz kopma gücünün ameliyat edilmemiş olan bağırsak segmentlerinin sadece yüzde 70'i kadar olduğunu ortaya koymuşlardır.

Kopma gücü ve patlama basıncı temelde farklı özellikler gösterdiğinden farklı sonuçlar beklenebilir. Kopma gücü patlama basıncından biraz daha uzun bir sürede (muhtemelen iki haftaya kadar) anastomoz gücünü değerlendirmede kullanılabilir⁴⁵.

2.8.2. Biyokimyasal Yöntem

Hücre dışı matriks kollajenler, proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşur. Hücre dışı matriksin yeniden yapılanmasını ve yeniden şekillenmesini içeren yara onarımı üzerine yapılan çalışmalarda muhtemelen bu protein sınıfının yara gücünden birincil derecede sorumlu olduğuna inanıldığından, dikkatler esas olarak kollajenin davranışına odaklanmıştır⁴⁵. Enterik anastomozlarda kollajenin miktarının belirlenmesi, çoğu dokuda kollajen proteinlere özgü bir amino asit olan hidroksiprolinin miktarının belirlenmesi ile eş anlamlıdır. Hidroksiprolin seviyesi her zaman mevcut kollajen miktarı için bir ölçü olarak alınır. Genellikle kuru ağırlık temelinde ifade edilen anastomoz hidroksiprolin konsantrasyonları postoperatif ilk dönemde büyük ölçüde değişir. Kollajen miktarı anastomozu izleyen ilk günde gerek yapımındaki azalma ve gerekse ilk 12 saatte artan kollajenaz aktivitesine bağlı olarak en düşük seviyesine iner²³. Anastomotik hidroksiprolin konsantrasyonları ameliyattan iki ile dört gün sonra tekrar yükselmeye başlar ve sonunda hasar görmemiş bağırsaktaki konsantrasyonun üzerine çıkar⁴⁵. Enfeksiyon, hipovolemi, lavaj, pektin, prostaglandin, A vitamini, aprotinin, sitostatikler

ve beslenme dahil olmak üzere çeşitli deney grupları arasında anastomotik hidroksiprolin konsantrasyonlarının karşılaştırılması son on yılda yaygın olarak kullanılmıştır. Çoğunlukla, daha düşük bir anastomoz hidroksiprolin konsantrasyonunun daha az kollajen varlığını ve dolayısıyla daha zayıf iyileşmeyi yansıttığı görüşü benimsenir⁴⁵.

2.8.3. Histopatolojik Yöntem

Çeşitli deneysel anastomoz serilerini karşılaştırırken niceliksel değerlendirme için birincil araç değildir, ancak yara iyileşmesinin gidişatını ve sonucunu doku düzeyinde tanımlamak kesinlikle çok yararlıdır. Genellikle bu yöntemde inflamatuvar hücre birikimi, fibroblast aktivitesi, kollajen birikimi, vaskülarizasyon ve neoanjiogenez değerlendirilir⁴⁹.



3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. DENEY HAYVANLARI VE PROTOKOLÜ

Bu çalışma Kobay Deney Hayvanları Laboratuvar A.Ş. Yerel Etik Kurulu'nun 20.05.2022 tarih, 619 onay numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma Kobay Deney Hayvanları Laboratuvar A.Ş.'nin laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma her grupta 8 adet, 8-10 haftalık, ağırlıkları 300-400 gr arasında olan Wistar-albino erkek ratlar olacak şekilde üç grupta yapıldı. 3 adet rat ise PRP hazırlanması için donör olarak kullanıldı.

Sıçanların deneyde kullanılmadan önce kafeslerde su kısıtlaması olmadan, standart yem ve normal musluk suyu ile beslenip ortam koşullarına uyum göstermesi sağlanmıştır. Sıçanlar sabit sıcaklıkta, 12 saat karanlık 12 saat aydınlık ortamda barındırılmıştır.

İlk grup ratlarda cerrahi işlemle inen kolon tam kat kesildikten sonra proksimal ve distal kolon ansları 5/0 prolene ile uç uca, tek kat anastomoze edildi. Ardından 42 °C sıcaklıktaki 30 cc serum fizyolojik (SF) karın içerisine verildikten sonra karın 3/0 ipek sütür ile kapatıldı. 45 dakika sonra yeniden laparotomi yapılarak karın içi yıkandıktan sonra 3/0 ipek ile kas ve deri ayrı ayrı kapatılarak operasyon sonlandırıldı.

İkinci grup ratlara anestezi işlemi sonrası cerrahi işlemle yine inen kolon segmenti tam kat kesildikten sonra 5/0 prolene ile tek kat uç uca anastomoz yapıldı. Ardından 5mg/kg Cisplatin (Koçak Farma) içeren 42 °C sıcaklıkta 30 cc SF karın içerisine verildikten sonra karın 3/0 ipek sütür ile kapatıldı. 45 dakika sonra yeniden laparotomi yapılarak karın içi yıkandıktan sonra 3/0 ipek ile kas ve deri ayrı ayrı kapatılarak operasyon sonlandırıldı.



Resim 3.1. Ratlar hipotermiden korunmaları için ortamdaki sıcaklığı 38 °C olan yoğun bakım ünitesine (Vetario) alındılar

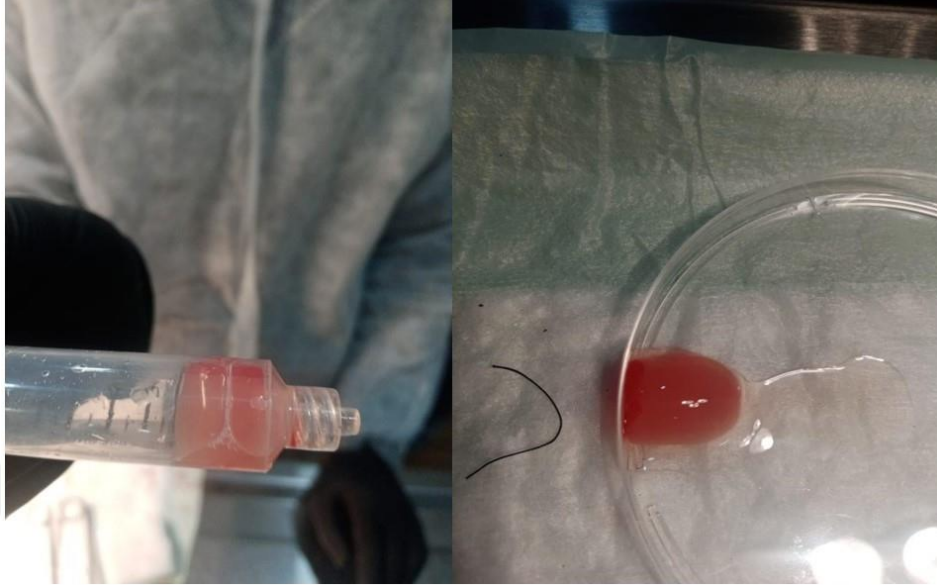
Üçüncü grup ratlara anestezi işlemi sonrası cerrahi işlemle yine inen kolon segmenti tam kat kesildikten sonra 5/0 prolene ile tek kat uç uca anastomoz yapıldı. Ardından donör olan 3 rattan kardiyak ponksiyon ile alınan yaklaşık 8'er cc kandan elde edilen PRP anastomoz üstüne yayıldı. Ardından 5mg/kg Cisplatin içeren 42 °C sıcaklıkta 30 cc SF karın içine verildikten sonra karın 3/0 ipek sütür ile kapatıldı. 45 dakika sonra yeniden laparotomi yapılarak karın içi yıkandıktan sonra 3/0 ipek ile kas ve deri ayrı ayrı kapatılarak operasyon sonlandırıldı.

Ardından ratlar hipotermiden korunmaları için ortamdaki sıcaklığı yaklaşık 38 °C olan yoğun bakım ünitesine (Vetario) alındılar (Resim 3.1). Operasyon sonrası ratlar yeterli solunum ve mobilizasyon kapasitesine gelene kadar yoğun bakım ünitesinde izleme alındılar.

3.2. PRP HAZIRLANMASI

PRP'yi hazırlamak için üç donör fare kullanıldı. Sıçanların her birinden kardiyak ponksiyon yoluyla yaklaşık 9 mL kan alındıktan sonra numuneler 1 mL sodyum-sitrat içeren 10 mL'lik tüplere çekildi (Progenis Prp Syringe). Ardından alınan kan 1500 rcf'de ve 22°C'de 7 dakika santrifüj edildi. İlk santrifüj işlemi sonrasında tüpte altta kırmızı kan hücreleri üstte plazma ve aralarında oluşan buffy coat tabakası olmak üzere üç katman ortaya çıktı. Plazma ve buffy coat başka bir steril tüpe alındı ve 1500 rcf'de 22°C'de 9

dakika tekrar santrifüjlendi. Tüpün alt kısmından yaklaşık 2 mL PRP toplandı (Resim 3.2.). Ardından PRP'nin visköz jel formunu etkinleştirmek için 200µL PRP hacmi 100µL kalsiyum klorid ile karıştırıldı.



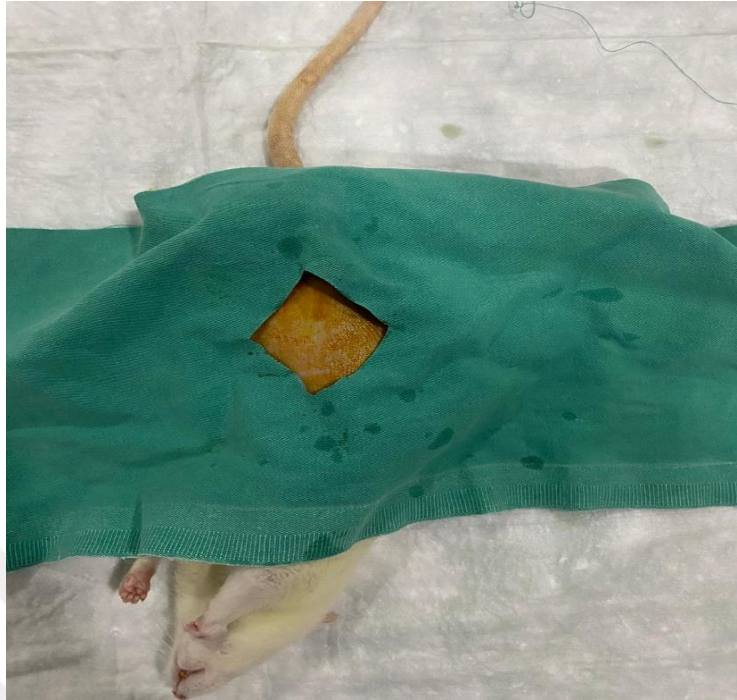
Resim 3.2. Elde edilen jel PRP

3.3. ANESTEZİ

Çalışma gruplarındaki hayvanlara ilk olarak ağırlıklarına (gram) göre 5mg/kg'dan Xylazine- 50mg/kg'dan Ketamine, her anestezi dozu hesaplanarak intraperitoneal yolla yapıldı ve anestezi giriş süresince beklendi. Anestezi derinliği parmak kısırtma hareketiyle değerlendirildi, parmak kısırtma hareketine cevap veren hayvanlara ek doz anestezi işlemi ilk dozun yarısı kadar tekrar intraperitoneal yapıldı.

3.4. CERRAHİ TEKNİK

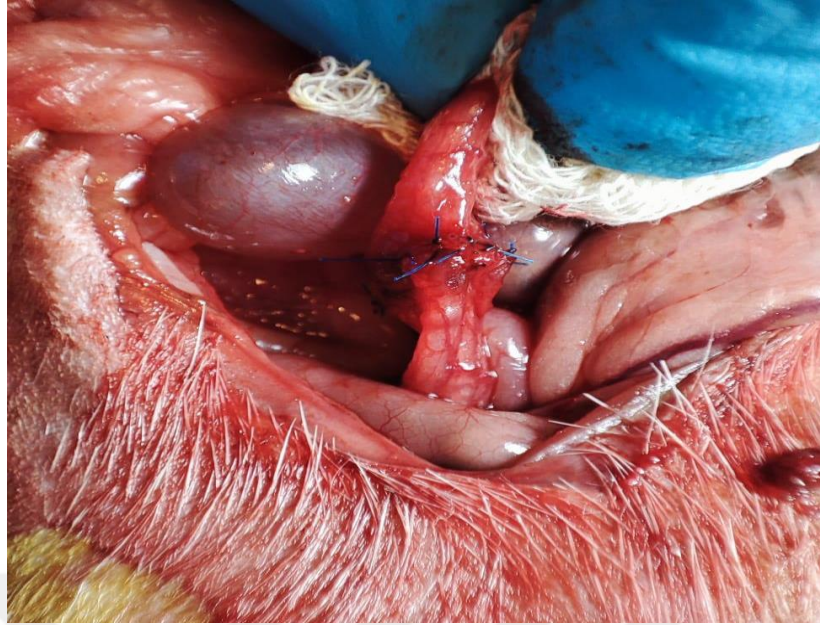
Anesteziyi takiben tüm ratların abdominal bölgeleri tıraş edildikten sonra betadinle antisepsi sağlandı (Resim 3.3). Ardından yaklaşık 4 cm'lik orta hat kesisi ile deri ve deri altı katmanlar geçilerek karına girildi. Pelvik refleksiyonun yaklaşık 3 cm proksimalinde inen kolon bulundu. İnen kolon tam kat kesildi. Distal ve proksimal anslar feçes içeriğinden temizlendi. Ardından 5/0 prolene ile tek tek, uç uca tek kat anastomoz yapıldı (Resim 3.4).



Resim 3.3. Genel anestezinin ardından sıçanın hazırlanması, %10 povidon iyot ile asepsi

Anastomoz yapıldıktan sonra birinci grup ratlara 42 °C sıcaklıktaki 30cc SF karın içerisine verildikten sonra karın 3/0 ipek sütür ile kapatıldı. 45 dakika sonra yeniden laparotomi yapılarak karın içi yıkandıktan sonra 3/0 ipek ile kas ve deri ayrı ayrı kapatılarak operasyon sonlandırıldı.

İkinci grup ratlara anastomoz yapıldıktan sonra 5mg/kg Cisplatin (Koçak Farma) içeren 42 °C sıcaklıkta 30 cc SF karın içerisine verildikten sonra karın 3/0 ipek sütür ile kapatıldı. 45 dakika sonra yeniden laparotomi yapılarak karın içi yıkandıktan sonra 3/0 ipek ile kas ve deri ayrı ayrı kapatılarak operasyon sonlandırıldı.



Resim 3.4. Anastomoz hattı

Üçüncü grup ratlara ise donör olan 3 rattan kardiyak ponksiyon ile alınan yaklaşık 8'er cc kandan elde edilen PRP anastomoz üstüne yayıldı (Resim 3.5.). Ardından 5mg/kg Cisplatin içeren 42 °C sıcaklıkta 30 cc SF karın içerisine verildikten sonra karın 3/0 ipek suture ile kapatıldı. 45 dakika sonra yeniden laparotomi yapılarak karın içi yıkandıktan sonra 3/0 ipek ile kas ve deri ayrı ayrı kapatılarak operasyon sonlandırıldı.

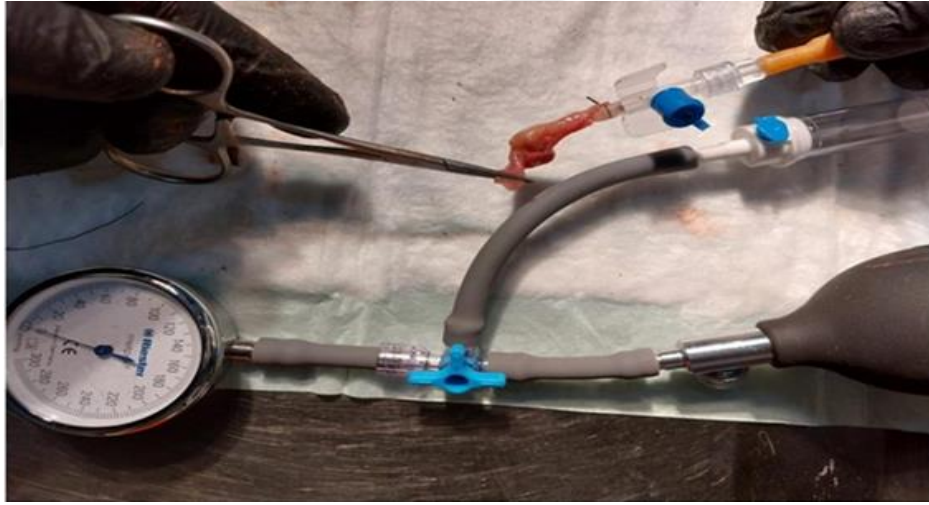


Resim 3.5. PRP'nin anastomoz hattına uygulanması

Operasyon sonrası ratlara ilk iki gün sadece sıvı diyet verildi. Üçüncü günden sonra normal diyetle geçildi. Postoperatif izlemde antibiyotik verilmedi. Postoperatif izlem sırasında her gruptan birer rat anestezideye bağlı gelişen solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

3.5. ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI

Postoperatif beşinci günde her gruptaki ratlara yeniden relaparotomi yapıldı. Anastomoz hattının 2 cm distal ve proksimalinden rezeksiyon yapılarak anastomoz hattı çıkarıldı. Çıkarılan anastomoz hattında patlama basıncı ölçümü için eksize edilen segmentin bir ucu klemplendi, diğer ucuna ise 3/0 ipek ile 22 gauge intraket tespit edilerek tansiyon manşonuna bağlandı (Resim 3.6.). Ardından anastomoz hattı fosfat tampon çözelti içerisine konuldu. Tansiyon manşonu çok yavaş şişirilerek lümen içi basınç artışına başlandı. Hava kabarcığının görüldüğü ilk değer patlama basıncı olarak kaydedildi.



Resim 3.6. Anastomoz segmentinin basınç ölçümü

3.6. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Ratların sakrifiye edilip anastomoz patlama basıncı bakılmasının ardından anastomoz hattı dikey olarak ikiye ayrıldı. Bir parçası fosfat tamponu içerisinde ependorf tüplere konularak hidroksprolin incelemesi için ayrıldı. Diğer parçası ise %10 formaldehit içerisine konularak histopatolojik inceleme için ayrıldı. Dokular formaldehit içerisinde 24 saat bekletildi. Ardından makroskopik örnekleme yapılmak üzere doku takip kasetlerine alındı. Doku takip kasetleri cihaz içerisinde (Leica Asp 300s) 13 saatlik

takip aşamasından geçirildi. Takip işleminden sonra doku gömme cihazında parafin bloklama işlemi yapıldı. Buzluk tablasında soğutulan bloklardan mikrotom cihazı (Leica BM 2245) yardımıyla 4 mikron ayarında kesitler alındı. Kesilip lama alınan doku örnekleri deparafinize edilmek üzere etüvde 75 °C' de 25 dakika parafinize edildi. Her anastomoz hattından hem hematoksilin&eoizin (HE) hem de kollajen düzeyi belirlemek için masson trikrom boyama yapıldı. Boyama işlemi ardından lamalar kurutuldu ve lamel ile kapatılarak mikroskopta incelemeye hazır hale getirildi. HE boyaması Leica Autostainer XL cihazı yardımıyla yapılırken, masson trikrom boyaması ise manuel olarak prosedüre uygun olarak boyama yapıldı.

3.7. HİDROKSİPROLİN ÖLÇÜMÜ

Ratların sakrifiye edilip anastomoz patlama basıncı bakılmasının ardından anastomoz hattı dikey olarak ikiye ayrıldı. Bir parçası 1cc fosfat tampon çözeltisi (PBS-Ph:7.2) içerisinde ependorf tüplere konuldu. Doku örnekleri 220 V ile +4°C'de 10 dakika sonikasyona tabi tutuldu ve analize kadar -80°C'de saklandı (Sonics Vibra Cell Model CV18 Seri No:20140603222, USA). Oda sıcaklığında eritilen homojenatlar daha sonra +4°C'de 10 dakika santrifüjlendi (Hettich. Seri No: 0003834-04-00 Tuttlingen, Almanya). Numunedeki hidroksiprolin konsantrasyonları, ticari olarak temin edilebilen bir enzime bağlı immünosorbent Hidroksiprolin Test Kiti (Rat Hydroxyproline, HYP ELISA Kit, BT Lab, Çin) kullanılarak ölçüldü. Bu test, kompetitif inhibisyon enzimi immünoassay tekniğini kullanır. Hidroksiproline özgü bir monoklonal antikor, bir mikropalakaya önceden kaplanmıştır. Hidroksiproline özgü önceden kaplanmış antikor ile biyotin etiketli hidroksiprolin ve etiketlenmemiş hidroksiprolin (standartlar veya numuneler) arasında kompetitif bir inhibisyon reaksiyonu başlatıldı. İnkübasyondan sonra bağlanmamış konjugat yıkanarak uzaklaştırıldı. Daha sonra, horseradish peroksidazına (HRP) konjüge edilmiş avidin, her mikropalaka ilave edildi ve inkübe edildi. Bağlı HRP konjugatının miktarı, numunedeki hidroksiprolin konsantrasyonuyla ters orantılıydı. Substrat solüsyonunun eklenmesinden sonra, geliştirilen rengin yoğunluğu numunedeki hidroksiprolin konsantrasyonuyla ters orantılıydı. Doku homojenatlarının her örneğinin protein miktarı Lowry yöntemi ile hesaplandı⁵⁰. Doku hidroksiprolin değerleri mg protein başına ng olarak ifade edildi. Tüm analizler, üreticinin talimatlarına göre yapıldı.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin tanımlayıcı bulguları frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri hesaplanarak gösterilmiştir. $p < 0,05$ tüm analizler için anlamlı kabul edilmiştir ve ilişkiler %95 güven aralığında değerlendirilmiştir.

Deney grupları ile kategorik değişkenler olan histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla ki kare testi yapılmıştır. Patlama basıncı, hidroksiprolin değerleri ile deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığına her üç grup için Kruskal Wallis, kendi aralarında ikili gruplar arasında ise Mann Whitney U testine göre karar verilmiştir. Verilerin Fisher'ın normal dağılıma uygunluk testine göre normal dağılıma uymadıkları saptanmıştır. Bu nedenle non parametrik testler tercih edilmiştir.

4. SONUÇLAR

4.1. ELDE EDİLEN BULGULAR

Deney her grupta sekiz rat olacak şekilde üç grup halinde yapıldı. İzlemde her gruptan birer rat postoperatif izlemde anestezi ve cerrahi strese bağlı olarak kaybedildi. Tüm gruplar postoperatif 5.günde ekssanguinasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Sakrifiye edildikten sonra her gruptan birer ratta anastomoz kaçağı olduğu görüldü.

Deney gruplarına göre histopatolojik parametrelerin dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Nekroz, nötrofiller, makrofajlar, lenfositler, ödem ve vaskülarite dereceleri skorlanarak anastomoz iyileşmesini değerlendirmek amacıyla kullanıldı (Resim 4.1, 4.2,4.3 ve 4.4). Bu amaçla bulgular kanıt yok, hafif artış, orta derece artış ve yüksek derece artış olarak sınıflandı.

Nekroz incelendiğinde Grup 1’de 2 hayvanda hafif artış, 1’er hayvanda orta ve yüksek artış görülmüştür. Grup 2’de 4 hayvanda kanıt yokken, 3 hayvanda hafif artış gözlenmiştir. Grup 3’te ise 4 hayvanda hafif artış gözlenmişken 2 hayvanda orta derecede artmıştır. Deney gruplarında hafif ödem artışı gruplar arasında sırasıyla 5, 3 ve 0 hayvanda bildirilmiştir. Grup 2’de bir hayvanda ise orta derecede artmıştır.

Grup 1’de 2, Grup 2’de 4 hayvan, Grup 3’te ise hayvanların tamamında hafif derecede vaskülarite artmıştır. Grup 1’de 5 hayvanda, Grup 2’de 3 hayvanda orta derecede vaskülarite artmıştır. Hafif derecede granülasyon artışı gruplarda sırasıyla 2, 3 ve 6 hayvan; orta derecede artış ise 4,4 ve 0 hayvanda bildirilmiştir. Sadece Grup 1’deki 1 hayvanda yüksek artış vardır.

Tablo 4.1. Deney gruplarına göre histopatolojik parametrelerin dağılımı

		Grup 1 N (%)	Grup 2 N (%)	Grup 3 N (%)
Nekroz	Kanıt yok	3 (42,9)	4 (57,1)	1 (14,3)
	Hafif artış	2 (28,6)	3 (42,9)	4 (57,1)
	Orta derece artış	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (28,6)
	Yüksek derece artış	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ödem	Kanıt yok	2 (28,6)	3 (42,9)	7 (100,0)
	Hafif artış	5 (71,4)	3 (42,9)	0 (0,0)
	Orta derece artış	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)
Vaskülarite	Hafif artış	2 (28,6)	4 (57,1)	7 (100,0)
	Orta derece artış	5 (71,4)	3 (42,9)	0 (0,0)
Granülasyon	Kanıt yok	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)
	Hafif artış	2 (28,6)	3 (42,9)	6 (85,7)
	Orta derece artış	4 (57,1)	4 (57,1)	0 (0,0)
	Yüksek derece artış	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Toplam		7 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)

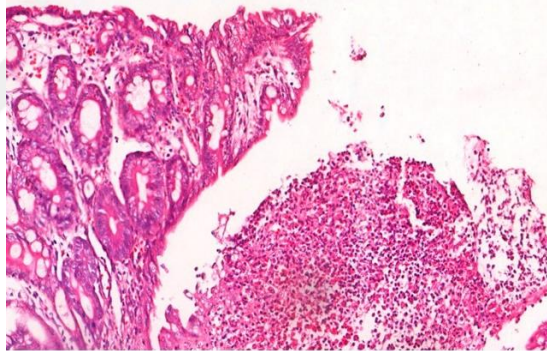
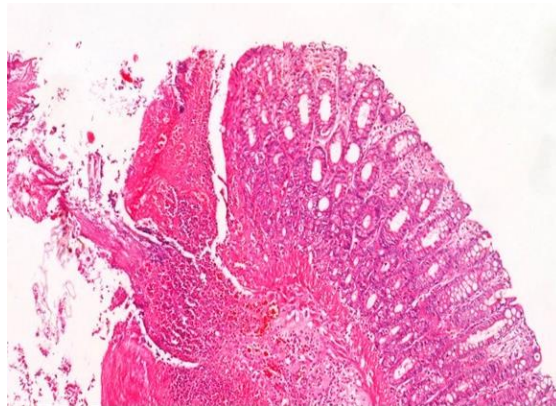
Grup 1’de 1 hayvanda hafif artış, 3’er hayvanda orta ve yüksek PMNL artışı bildirilmiştir. Aynı zamanda Grup 1 deney hayvanlarının 2’sinde hafif MNL artışı gözlenirken, 4 hayvanda orta derecede ve 1 hayvanda yüksek derecede MNL artışı saptanmıştır.

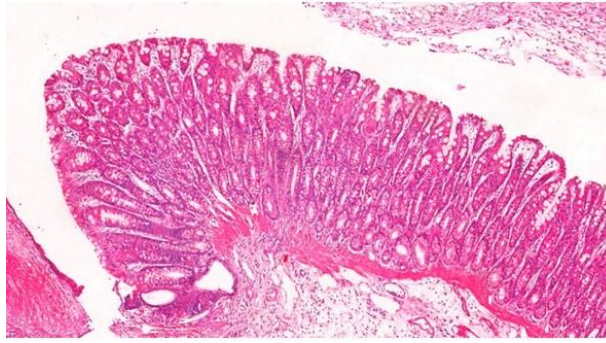
Grup 2 ve Grup 3’te 3 hayvanda orta derecede 4 hayvanda yüksek derecede PMNL artışı saptanmıştır. Grup 2’de 5 hayvanda hafif, 1 hayvanda ise orta derecede MNL artışı gözlenmiştir. Grup 3’e bakıldığında 3 hayvanda kanıt yokken, 4 hayvanda hafif MNL artışı bildirilmiştir.

Tablo 4.2. Deney gruplarına göre PMNL ve MNL parametrelerinin dağılımı

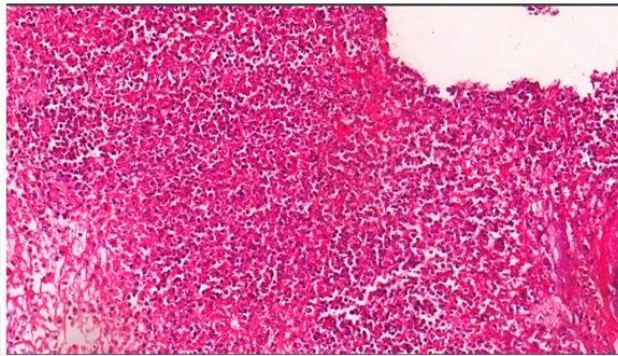
		Grup 1 N (%)	Grup 2 N (%)	Grup 3 N (%)
PMNL	Hafif artış	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Orta derece artış	3 (42,9)	3 (42,9)	3 (42,9)
	Yüksek derece artış	3 (42,9)	4 (57,1)	4 (57,1)
MNL	Kanıt yok	0 (0,0)	1 (14,3)	3 (42,9)
	Hafif artış	2 (28,6)	5 (71,4)	4 (57,1)
	Orta derece artış	4 (57,1)	1 (14,3)	0 (0,0)
	Yüksek derece artış	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Toplam		7 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)

Deney gruplarına göre fibroblast ve trikrom boyaması sonuçlarının dağılımı tablo 4.3'te sunulmuştur. Grup 1 ve Grup 2'nin tamamında fibroblast hafif artmış, Grup 3'te ise 6 hayvanda hafif artmışken 1 hayvanda kanıt yoktur. Trikrom boyamada Grup 1'de 6 hayvanda hafif artış görünürken, Grup 2'nin tamamı, Grup 3'te ise 5 hayvanda görülmüştür (Tablo 4.3).

**Resim 4.1.** Grup 3: sağlam mukoza, PMNL'den zengin ve ödem yok**Resim 4.2.** Grup 2: PMNL'den zengin, mukozada nekroz ve ödem



Resim 4.3. Grup 2: Sağlam mukoza, PMNL'den zengin ve hafif nekroz



Resim 4.4. PMNL'den zengin bir alanın yakından görünümü

Tablo 4.3. Deney gruplarına göre fibroblast ve trikrom boyaması sonuçlarının dağılımı

		Grup 1	Grup 2	Grup 3
		N (%)	N (%)	N (%)
Fibroblast	Kanıt yok	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)
	Hafif artış	7 (100,0)	7 (100,0)	6 (85,7)
Trikrom boyaması	Kanıt yok	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)
	Hafif artış	6 (85,7)	7 (100,0)	5 (71,4)
	Orta derece artış	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Toplam		7 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)

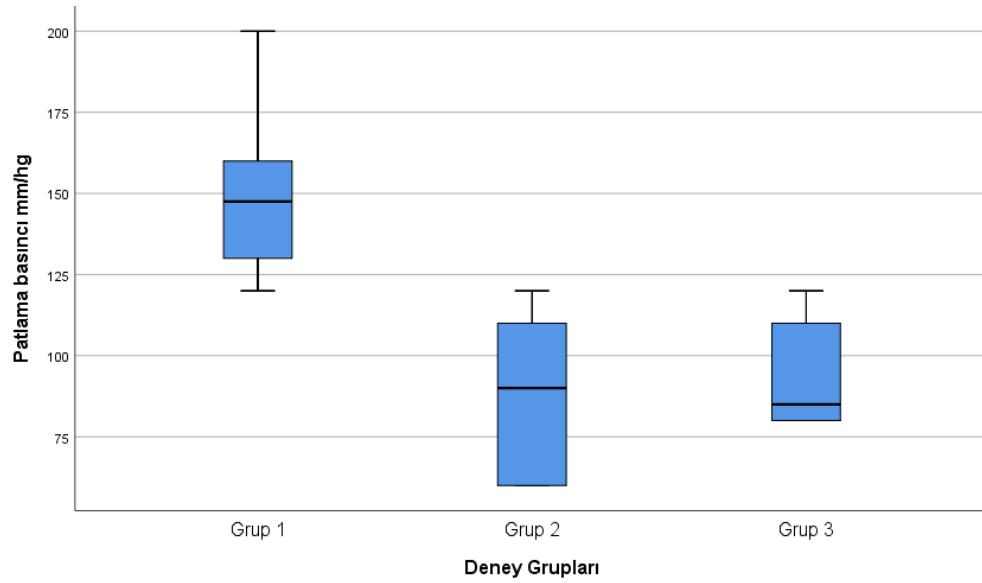
Her deney grubunda bir anastomoz kaçağı (%14) görüldü.

Tablo 4.4'te gösterildiği gibi ortalama anastomoz patlama basınçları Grup 1, 2 ve 3'te sırasıyla $150,83 \pm 28,35$, $88,33 \pm 24,83$ ve $93,33 \pm 17,51$ mm/hg idi (Şekil 4.2). Toplam basınç ortalaması ise $110,83 \pm 36,87$ mm/hg'dir. Hidroksiprolin ortalama değerleri ise Grup 1'de $296,99 \pm 74,77$, Grup 2'de $234,78 \pm 78,27$ ve Grup 3'te $321,34 \pm 166,33$ ng/mg idi (şekil 4.2). Tüm grupların ortalama hidroksiprolin seviyesi ise ortalama

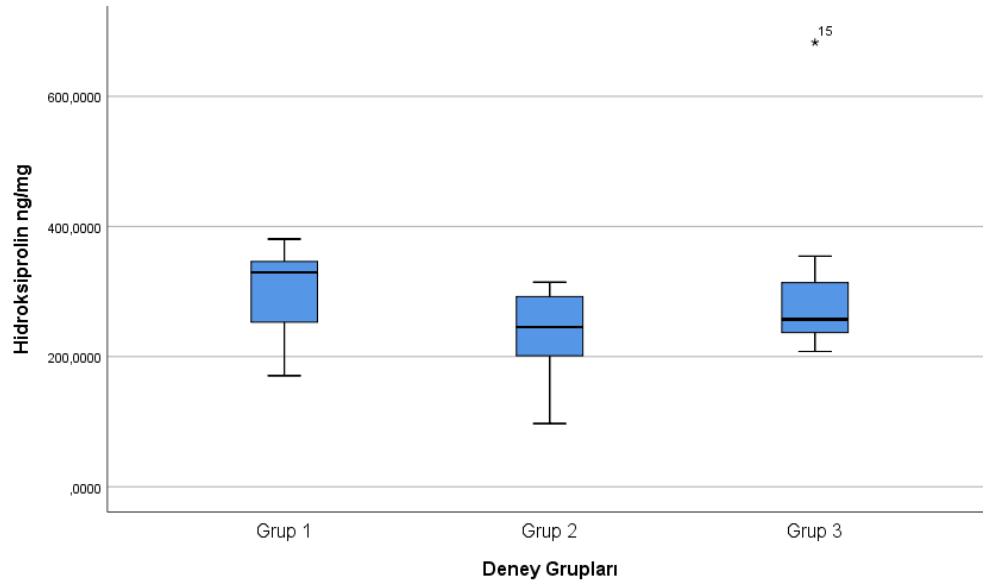
284,37 $\pm$ 114,93 ng/mg dir. Her iki değişkenin ortalamaları ve uç değerleri Şekil 4.1 ve 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Deney gruplarına göre anastomoz patlama basıncı ve hidroksiprolin değerlerinin ortalamaları

		N	Ortalama	St.sapma	Minimum	Maximum
Patlama basıncı	Grup 1	6	150,83	28,35	120	200
	Grup 2	6	88,33	24,83	60	120
	Grup 3	6	93,33	17,51	80	120
	Total	18	110,83	36,87	60	200
Hidroksiprolin. ng/mg	Grup 1	7	296,99	74,77	170,67	380,67
	Grup 2	7	234,78	78,27	96,95	314,40
	Grup 3	7	321,34	166,33	207,97	682,89
	Total	21	284,37	114,93	96,95	682,89



Şekil 4.1. Grupların anastomoz patlama basınçları



Şekil 4.2. Grupların hidroksiprolin değerleri

Deney grupları ile anastomoz patlama basıncı ve hidroksiprolin değerlerinin ilişkisi üç grup arasında Kruskal Wallis analizi, grupların ikişerli analizinde ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Buna göre her üç grup arasında anastomoz patlama basınçları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Grup 1'in ortalama patlama basıncı 147,50 ile en yüksek değerde ve Grup 2 ve Grup 3 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Başka bir deyişle Grup 1 deney grubundaki anastomoz patlama basıncı Grup 2 ve Grup 3 deney grubundan anlamlı olarak daha yüksektir. Grup 2 ve Grup 3 arasında ise patlama basınçları açısından bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5'te gösterildiği gibi gruplar arasında ortalama hidroksiprolin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Tablo 4.5. Deney grupları ile anastomoz patlama basıncı ve hidroksiprolin değerlerinin ilişkisi

		Median	P*	P**	P***	P****
Patlama basıncı	Grup 1	147,50	0,004	0,002	0,002	0,937
	Grup 2	90,00				
	Grup 3	85,00				
Hidroksiprolin. ng/ml	Grup 1	329,40	0,338	0,128	0,710	0,535
	Grup 2	245,27				
	Grup 3	257,30				

P*: Her üç grup için p değeri, P**: Grup 1 ve Grup 2 için p değeri,

P***: Grup 1 ve Grup 3 için p değeri, P****: Grup 2 ve Grup 3 için p değeri

Deney grupları ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Her üç grup arasında histopatolojik parametrelerin değerlendirilmesinde ödem, vaskülarite, granülasyon, MNL parametrelerinde artış olup olmaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Nekroz, PMNL parametrelerindeki artışın gruplar arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği saptanmıştır.

Tablo 4.6. Deney grupları ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi

		Grup 1 N (%)	Grup 2 N (%)	Grup 3 N (%)	p
Nekroz	Kanıt yok-hafif artış	5 (29,4)	7 (41,2)	5 (29,4)	0,291
	Orta-yüksek artış	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	
Ödem	Kanıt yok	2 (16,7)	3 (25,0)	7 (58,3)	0,017
	Hafif-orta artış	5 (55,6)	4 (44,0)	0 (0,0)	
Vaskülarite	Kanıt yok-hafif artış	2 (15,4)	4 (30,8)	7 (53,8)	0,022
	Orta-yüksek artış	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0,0)	
Granülasyon	Kanıt yok-hafif artış	2 (16,7)	3 (25,0)	7 (58,3)	0,017
	Orta-yüksek artış	5 (55,6)	4 (44,0)	0 (0,0)	
PMNL	Hafif-orta artış	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	0,826
	Yüksek artış	3 (27,3)	4 (36,4)	4 (36,4)	
MNL	Kanıt yok-hafif artış	2 (13,3)	6 (40,0)	7 (46,7)	0,007
	Orta-yüksek artış	5 (83,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	

Deney gruplarında fibroblast ve kollajen varlığı için yapılan trikrome boyama açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada PRP'nin anastomoz iyileşmesine etkisi patlama basıncı bakılarak mekanik yönden, hidroksiprolin düzeyleri bakılarak biyokimyasal yönden ve histopatolojik değerlendirme ile doku yenilenmesi yönünden değerlendirildi. Literatürde bu konuyla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda^{8,12-15} anastomoz güvenliğini değerlendirmek için benzer yöntemler kullanılmıştır.

Anastomoz kaçağı kolorektal kanser cerrahisinin ciddi bir komplikasyonudur. Geleneksel olarak bir anastomozun komplikasyonsuz iyileşmesi için gerginlik olmamalı, yeterli kan desteği olmalı, yeterince beslenebilmeli ve enfeksiyon olmamalıdır. Bunun yanında diseksiyon sırasında dokulara gerekli saygının gösterilmesi, iyi ve keskin diseksiyonla beraber yeterli hemostazın sağlanması ve cerrahi tecrübe anastomoz güvenliğinde etkili olan diğer faktörlerdir. Tüm bu saydığımız faktörlere dikkat edilmesine rağmen, bu komplikasyon tümörün lokalizasyonuna, cerrahi tekniğe ve acil cerrahiye bağlı olarak, bu tür bir ameliyat geçiren hastaların %2-19'unda görülür⁵¹. Bu oran CRS+HIPEC yapılan hastalarda literatürde %5 ile %34 arasında değişmektedir⁷. Anastomoz kaçağının beraberinde getirdiği yüksek morbidite, mortalite ve maliyet nedeniyle anastomoz iyileşmesinde etkili olabilecek ve güçlü bir anastomoz sağlayabilmek için birçok farmakolojik ajan (immünomodülatörler, hormonlar, büyüme faktörleri, antibiyotikler ve proteinaz inhibitörleri vb.) daha önce topikal veya sistemik olarak uygulanarak üzerine çalışmalar yapılmıştır. PRP son yıllarda hayvan deneyleri üzerinde anastomoz iyileşmesine katkısı olup olmadığı yönünden üzerine çalışılan bir diğer faktördür^{14,15}. PRP, yara iyileşmesinde kritik bir role sahip çeşitli büyüme faktörleri içerir. PRP uygulamasının amacı, inflamasyonun mümkün olan en erken aşamasında trombositlerden salınan çoklu canlı büyüme faktörleri ile fibroblastların aktivasyonunu ve kollajen oluşumunu hızlandırarak anastomoz kuvvetini artırmasını sağlamaktır.

Çalışmamızda her grupta, bir hayvanda (%14) anastomoz kaçağı görülmüştür. Yine anastomoz kaçağı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu açıdan çalışmamızda çıkan sonuç literatürdekiyle benzer bulunmuştur.

Anastomoz gücünün değerlendirilmesinde en sık kullanılan mekanik yöntemler patlama basıncı ve kopma gücü yöntemleridir. Bu yöntemlerin hiçbirinin ideal yöntem

olduğu söylenemez. Tek başına patlatma tekniği transmural basıncı eşit olarak dağıtır ve bu nedenle klinik duruma daha yakın bir test yöntemi olarak kabul edilir⁵². Anastomoz patlama basıncı, anastomoz iyileşmesinin dolaylı bir göstergesidir. Kollajen sentezi ve yıkımı arasındaki dengeyi yansıtır⁵³. HIPEC kullanımı hem sıcaklığın yüksek oluşu hem de kemoterapik ajan içermesi nedeniyle yara iyileşmesini bozarak anastomoz kaçağı riskini artırmaktadır⁷. Anastomoz patlama basıncı açısından çalışmamızda kontrol grubunun kemoterapötik ajan verdiğimiz diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek çıktığı görüldü. Yapılan birçok deneysel çalışmada^{8,13-15} intraperitoneal kemoterapi verilen gruplarda anastomoz patlama basıncının anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiş olup sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Görür ve ark.⁵⁴, Ocak ve ark.¹⁵ ve Buk ve ark.¹⁴ yaptıkları çalışmada postoperatif 7.günde sakrifiye ettikleri ratlarda PRP verilen grupların kemoterapi verilen gruplarla arasında patlama basıncı açısından anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymuşlardır. Yamaguchi ve ark.⁵³ ise yaptıkları çalışmada farklı dozlarda PRP ile yapılan anastomozlarda postoperatif 5.günde patlama basıncı açısından farklılık gözlememişlerdir. Geropoulos ve ark.⁵⁵ literatürdeki 18 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerine dahil edilen çalışmaların %50'sinde (9/18) kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, PRP ile tedavi edilen anastomoz patlama basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulmamışlar ancak, beş çalışmada PRP uygulamasının altta yatan bir tıbbi veya cerrahi durum varlığında, anastomoz patlama basıncına olumlu etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda sadece HIPEC yapılan grup ile HIPEC+PRP yaptığımız gruplar arasında anastomoz patlama basıncı açısından ortalama olarak PRP yapılan grupta daha yüksek çıksa da anlamlı bir fark görülmemiştir. Literatürde postoperatif 4.günde anastomoz gücünün %80'ine ulaştığı ve 7.günde en yüksek düzeyine ulaştığı bildirilmiştir¹³. Bu açıdan beşinci günde sakrifiye edilen deneklerdeki anastomoz patlama basıncının değerlendirme için yeterli olduğunu ve hayvanların erken dönemde sakrifiye edilmediklerini söyleyebiliriz.

Hücre dışı matriks, kollajenler, proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşur. Hücre dışı matriksin yeniden yapılanmasını ve yeniden şekillenmesini içeren yara onarımı üzerine yapılan çalışmalarda muhtemelen bu protein sınıfının yara gücünden birincil derecede sorumlu olduğuna inanıldığından, dikkatler esas olarak kollajenin davranışına odaklanmıştır⁴⁵. Hidroksiprolin seviyesi, anastomoz alanı da dahil olmak

üzere, doku kollajen sentezinin yaygın olarak kabul edilen bir belirteçidir⁵⁶. Artan kollajen sentezi ve kollajen olgunlaşmasının hidroksiprolin molekülleri tarafından indüklendiği düşünülmektedir. Genel olarak, düşük bir hidroksiprolin seviyesi yara iyileşmesini olumsuz etkiler⁴⁵. Buk ve ark.¹⁴ postoperatif 7. günde sakrifiye ettikleri denekler üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol grubu deneklerde hidroksiprolin seviyelerini diğer iki denek grubundan anlamlı yüksek bulurlarken, HIPEC+PRP yaptıkları grup deneklerinde seviyelerin HIPEC yaptıkları grup deneklerinden anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ocak ve ark.¹⁵ ve Alakuş ve ark.⁵⁷ ise yine postoperatif 7.günde sakrifiye ettikleri denekler üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol grubu ve HIPEC+PRP yaptıkları deneklerdeki hidroksiprolin seviyelerinin HIPEC yaptıkları gruba göre anlamlı olarak yüksek bulurken; kontrol grubu ve HIPEC+PRP yaptıkları gruplar arasında kontrol grubu hidroksiprolin seviyeleri yüksek çıksa da istatistiki olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Kolon anastomozu ve anastomoz sonrası anastomoz etrafına PRP uygulaması yapılan bir çalışmada PRP yapılan grupta hidroksiprolin seviyesinin sadece kolon anastomozu yapılmış kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıktığı bildirilmiştir¹². Bizim çalışmamızda HIPEC+PRP yaptığımız grupta ortalama hidroksiprolin düzeyi en yüksek çıkarken, HIPEC yaptığımız grupta ise en düşük olarak çıkmıştır. Ortalama değerlerde oluşan bu farklılık ise gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Tek bir parametre olarak hidroksiprolin seviyeleri bazen yanlış sonuçlar verebilir. Bunun nedeni hidroksiprolinin kollajenin kalitesinden çok kollajen fibrillerinin miktarını göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. Kollajen miktarına ek olarak kollajenin kalitesi de anastomoz güvenliği açısından önem arz eder. Bu durumdan kaynaklı anastomoz kalitesini mekanik olarak gösteren anastomoz patlama basıncı ile biyokimyasal olarak bu durumu gösteren hidroksiprolin düzeyleri arasında farklılıklar gözlenebilir⁵⁸.

PMNL'ler yara yerine ilk gelen hücrelerdir ve sayıları 24-48 saatte pik yapar. Nötrofillerin birincil görevi bakterilerin ve doku debrislerinin fagositozudur¹⁹. Yaraya ikinci olarak gelen inflamatuvar hücre grubu başarılı bir iyileşme için temel kabul edilen makrofajlardır¹⁷. Sistemik dolaşımdaki monositlerden veya yara bölgesindeki mononükleer hücreler yardımıyla üretilirler. Anastomoz hattında granülasyon dokusunun oluşumu proliferatif faza geçişin başladığını gösterir⁵⁶. Daha sonra proliferasyon safhasında makrofajlardan salınan sitokinler aracılığıyla yara yerinde fibroblastların

aktivasyonu gerçekleşir. Yara yerinde matriks sentezi ve remodeling için önemli hücrelerdir. İyi bir yara iyileşmesi için gerekli olan neovaskülarizasyon da bu dönemde gerçekleşir. Aghayeva ve ark.⁵⁸ çeşitli kemoterapötik ajanları kullanarak yaptıkları çalışmada postoperatif 4.günde sakrifiye ettikleri denekler arasında kontrol grubu ile kemoterapik ajan verdikleri gruplar arasında PMNL, MNL ve epitelizasyon açısından bir fark olmadığını ortaya koyarlarken, fibroblast ve kollajen oluşumunu kontrol grubundaki deneklerde daha yüksek düzeyde bulmuşlardır. Lopez ve ark.¹³ HIPEC'te paclitaxel kullanımının anastomoz iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada postoperatif 4.günde sakrifiye ettikleri denekler üzerindeki çalışmada kontrol grubu ile deney grupları arasında inflamasyon, fibroblast, neoangiogenez ve kollajen oluşumu açısından anlamlı bir fark görülmediğini bildirmişlerdir. Görür ve ark.⁵⁴ yaptıkları çalışmada HIPEC+PRP uygulaması yaptıkları denekler ile sadece HIPEC yaptıkları denekler arasında postoperatif 7.günde anastomoz hattında ödem ve epitel dokusunda nekroz açısından anlamlı bir fark görüldüğünü bildirmişlerdir. Buk ve ark.¹⁴ ile Ocak ve ark.¹⁵ ise PRP uygulamasında daha az inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem görüldüğünü ve bu bulguların PRP'nin anastomoz yara iyileşmesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu düşündüğünü öne sürmüşlerdir. Yaptığımız çalışmada inflamasyon, epitelde nekroz ve fibroblast açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak anastomoz hattında ödem açısından PRP yapılan grup ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir. Yara iyileşmesinde ödemin olumsuz etkisi düşünüldüğünde PRP'nin anastomoz iyileşmesine olumlu bir katkısı olduğunu söyleyebiliriz. Vaskülarite açısından deney gruplarında kontrol grubuna göre kötü sonuçların ortaya çıkmış olması ise bize kemoterapik ajanın etkisi olduğunu düşündürmüştür. Yapılan bir çalışmada anastomoz hattında vazküleritenin ve hidroksiprolin düzeylerinin azalmasında intraperitoneal kemoterapik ajanın kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir⁵⁹.

Geleneksel olarak anastomoz yapılan hastalarda bağırsak seslerinin yeniden başlaması ve gaz veya gayta çıkışını takiben oral alım kademeli olarak artırılarak başlanır. Bu yaklaşımdaki temel gerekçeler paralitik ileus ve anastomoz kaçağı riskinin artacağı yönündeki korkulara dayanmaktadır. Dağ ve ark.⁶⁰ yaptıkları çalışmada kolorektal cerrahi sonrası erken dönemde oral alımına başlanmasının ileus ve anastomoz kaçağı açısından bir risk oluşturmadığını ve hastanede yatış süresini de anlamlı olarak düşürdüğünü

bildirmişlerdir. Bu hastalar ortalama 4-7 gün arasında taburcu ediliyorlar. Bu bağlamda PRP'nin erken dönemde anastomoz gücüne olumlu etkisi ortaya konulabilirse bunun klinik kullanım açısından daha etkili olacağı fikrini bizlerde uyandırmıştır. Literatürde 7.günde sakrifiye edilen ratlarda PRP'nin anastomoz güvenliği üzerine etkin olduğu gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda ve Yamaguchi ve ark.⁵³ yaptıkları çalışmada postoperatif 5.günde anlamlı bir fark görülmemiş olması PRP'nin klinik çalışmalarda kullanımı konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyacı olduğunu düşündürmüştür.



6. SONUÇ

Bu çalışma, HIPEC uygulamasının anastomoz patlama basıncı ile hidroksprolin düzeylerinin düşük olması ve histopatolojik olarak yara yerinde ödem ve nekroza yol açması nedeniyle anastomoz bölgesi yara iyileşmesini bozduğu ve anastomoz kaçağı açısından risk oluşturduğunu ortaya koymuştur.

PRP uygulamasının anastomoz bölgesinde yara iyileşmesine mekanik ve biyokimyasal olarak yapılan kantitatif değerlendirmede ortalama değerleri HIPEC yapılan gruba göre yüksek çıkmış olsa da istatistiki olarak net bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

PRP uygulamasının histopatolojik olarak yara yerinde ödemi azaltarak yara iyileşmesine olumlu bir etkisi olduğu gözlenmiştir.

Literatürde konu ile ilgili hayvan deneyi olarak bile çok az çalışma olması ve insan bağırsak sistemi üzerinde yapılmış bir çalışma olmaması nedeniyle klinik pratiğe uygulanabilirliği konusunda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Özmen Cihan Akgül Dr. *Peritonitis Karsinomatoza ve Tüberküloz Peritonitin Radyolojik Bulguları, Us, Bt ve Mrg*. 2004.
2. Ceelen WP, Hesse U, de Hemptinne B, Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg* 2002;87(8):1006-1015. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01538.x
3. Coccolini F. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):6979. doi:10.3748/wjg.v19.i41.6979
4. Zhu ZG, Tang R, Yan M, et al. Efficacy and safety of intraoperative peritoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion. *Dig Surg*. 2006;23(1-2):93-102. doi:10.1159/000093778
5. Brücher B, Piso P, Verwaal V, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and hipec-overview and basics. *Cancer Invest*. 2012;30(3):209-224. doi:10.3109/07357907.2012.654871
6. Mehta SS, Gelli M, Agarwal D, Goéré D. Complications of cytoreductive surgery and hipec in the treatment of peritoneal metastases. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(2):225-229. doi:10.1007/s13193-016-0504-6
7. Somashekhar SP, Rohit KC, Ramya Y, et al. Bowel anastomosis after or before hipec: a comparative study in patients undergoing crs+hipec for peritoneal surface malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(1):214-223. doi:10.1245/s10434-021-10661-3
8. Pelz JOW, Doerfer J, Decker M, Dimmler A, Hohenberger W, Meyer T. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) decrease wound strength of colonic anastomosis in a rat model. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(8):941-947. doi:10.1007/s00384-006-0246-y
9. Daglioglu YK, Duzgun O, Sarici IS, Ulutas KT. Comparison of platelet rich plasma versus fibrin glue on colonic anastomoses in rats. *Acta Cir Bras*. 2018;33(4):333-340. doi:10.1590/s0102-865020180040000005

10. Özçay N, Özdemir H, Besim H. Role of platelet-rich fibrin on intestinal anastomosis wound healing in a rat. *Biomedical Materials*. 2018;13(4):045006. doi:10.1088/1748-605X/aab8e1
11. Geropoulos G, Psarras K, Giannis D, et al. World journal of gastrointestinal surgery platelet rich plasma effectiveness in bowel anastomoses: A systematic review conflict-of-interest statement: PRISMA 2009 checklist statement. *World J Gastrointest Surg*. 2021;13(12):1736-1753. doi:10.4240/wjgs.v13.i12.1736
12. Yol S, Tekin A, Yilmaz H, et al. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. *J Surgical Research*. 2008;146(2):190-194. doi:10.1016/j.jss.2007.05.015
13. López-López V, Lynn PB, Gil J, et al. Effect of paclitaxel-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on colonic anastomosis in a rat model. *Clin and Transl Oncol*. 2019;21(4):505-511. doi:10.1007/s12094-018-1948-7
14. Buk OF, Ocak S, Genc B, Avcı B, Uzuner HO. Is platelet-rich plasma improves the anastomotic healing in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin: an experimental rat study. *Ann Surg Treat Res*. 2020;98(2):89. doi:10.4174/astr.2020.98.2.89
15. Ocak S, Buk OF, Genc B, Avcı B, Uzuner HO, Gundogdu SB. The effects of platelet-rich-plasma gel application to the colonic anastomosis in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an experimental rat model. *Int Wound J*. 2019;16(6):1426-1432. doi:10.1111/iwj.13207
16. Brocke T, Barr J. The history of wound healing. *Surg. Clin. North Am*. 2020;100(4):787-806. doi:10.1016/j.suc.2020.04.004
17. Barbul Adrian, Efron David T., Kavalukas Sandra L. Wound healing. In: Brunickardi Charles F., Andersen Dana K., Billiar Timothy R., eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. ; 2015:241-271.
18. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg*. 1997;38(6):563-576; discussion 577.

19. Kılıçoğlu Bülent, Kılıçoğlu Sibel Serin, Eren Veli Çağatay. Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi. *SDÜ Tıp Fak Derg.* 2009;12(1):67-76.
20. Schäffer M, Barbul A. Lymphocyte function in wound healing and following injury. *Br J Surg.* 2003;85(4):444-460. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00734.x
21. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J. Int. Med. Res.* 2009;37(5):1528-1542. doi:10.1177/147323000903700531
22. Leong M, Murphy. Kevin D., Phillips LG. Wound healing. In: Townsend CM, Beauchamp DR, Evers MB, Mattox KL, eds. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Elsevier; 2017:130-162.
23. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: healing in gastrointestinal anastomoses, part I. *Microsurgery.* 2006;26(3):131-136. doi:10.1002/micr.20197
24. Chen C. The art of bowel anastomosis. *Scand. J. Surg.* 2012;101(4):238-240. doi:10.1177/145749691210100403
25. Docherty JG, McGregor JR, Akyol AM, Murray GD, Galloway DJ. Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. *Ann Surg.* 1995;221(2):176-184. doi:10.1097/00000658-199502000-00008
26. Slieker JC, Daams F, Mulder IM, Jeekel J, Lange JF. Systematic review of the technique of colorectal anastomosis. *JAMA Surg.* 2013;148(2):190. doi:10.1001/2013.jamasurg.33
27. Buyers RA, Meier LA. Everting suture of the bowel: experimental and clinical experience in duodenal closure and colorectal anastomosis. *Surgery.* 1968;63(3):475-480.
28. Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. *J Surgical Research.* 1990;48(5):504-515. doi:10.1016/0022-4804(90)90021-S
29. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for

- colorectal anastomotic leaks. *Br J Surgery*. 2015;102(5):462-479. doi:10.1002/bjs.9697
30. Khan DrS. Is prophylactic drainage of peritoneal cavity after gut surgery necessary?: a non-randomized comparative study from a teaching hospital. *J. Clin. Diagnostic Res*. 2015;9. doi:10.7860/JCDR/2015/8293.6577
 31. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease*. 2006;8(4):259-265. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.00999.x
 32. Peeters KCMJ, Tollenaar RAEM, Marijnen CAM, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg*. 2005;92(2):211-216. doi:10.1002/bjs.4806
 33. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg*. 2001;38(2):A1-140. doi:10.1067/msg.2001.111167
 34. Tan DJH, Yaow CYL, Mok HT, et al. The influence of diabetes on postoperative complications following colorectal surgery. *Tech Coloproctol*. 2021;25(3):267-278. doi:10.1007/s10151-020-02373-9
 35. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg*. 2006;202(3):439-444. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.10.019
 36. Sneider EB, Davids JS. Effect of chemotherapy, radiation, or immunosuppression on the integrity of the intestinal anastomosis. *Semin Colon Rectal Surg*. 2014;25(2):105-109. doi:10.1053/j.scrs.2014.04.008
 37. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer*. 2001;37(8):979-984. doi:10.1016/S0959-8049(01)00058-2
 38. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg*

- Oncol.* 1998;14(3):254-261. doi:10.1002/(SICI)1098-2388(199804/05)14:3<254::AID-SSU10>3.0.CO;2-U
39. Benson A B. Therapy for advanced colorectal cancer. *Semin oncol.* 1998;5 (Suppl 11):2-11.
 40. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980;40(2):256-260.
 41. Yılmaz B. Plateletten zengin plazma uygulamaları. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2013;59(3). doi:10.4274/tftr.78700
 42. Saleem M, Pisani F, Zahid FM, et al. Adjunctive platelet-rich plasma (prp) in infrabony regenerative treatment: a systematic review and rct's meta-analysis. *Stem Cells Int.* 2018;2018:1-10. doi:10.1155/2018/9594235
 43. Kingham PT, Pachter LH. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009;208(2):269-278. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.015
 44. Sozutek A, Colak T, Cetinkunar S, et al. The effect of platelet-rich-plasma on the healing of left colonic anastomosis in a rat model of intra-abdominal sepsis. *J Invest Surg.* 2016;29(5):294-301. doi:10.3109/08941939.2015.1111473
 45. Hendriks T, Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomoses. *Dis Colon Rectum.* 1990;33(10):891-901. doi:10.1007/BF02051930
 46. Dere Ö, Yazkan C, Nazlı O. Deneysel kolon anastomoz kaçığı modeli: sütür sayısı azaltılarak yapılan anastomoz deneysel anastomoz kaçığı modeli. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi.* Published online December 29, 2020:155-158. doi:10.47572/muskutd.796608
 47. Blomquist P, Jiborn H, Zederfeldt B. The effect of relative bowel rest on healing of colonic anastomoses. Breaking strength and collagen in the colonic wall following left colon resection and anastomosis in the rat. *Acta Chir Scand.* 1984;150(8):671-675.

48. Udén P, Blomquist P, Jiborn H, Zederfeldt B. Influence of proximal colostomy on the healing of a left colon anastomosis: An experimental study in the rat. *Br J Surg*. 2005;75(4):325-329. doi:10.1002/bjs.1800750411
49. Aciroğlu R. *Siçanda Kolon Anastomozu Modelinde e Vitaminin Yara İyileşmesi Üzerine Erken Dönem Etkileri*. Tıp fakültesi; 2021.
50. Waterborg JH. The lowry method for protein quantitation. In: Walker JM, ed. *The Protein Protocols Handbook*. Humana Press; 2009:7-10. doi:10.1007/978-1-59745-198-7_2
51. Koedam TWA, Bootsma BT, Deijen CL, et al. Oncological outcomes after anastomotic leakage after surgery for colon or rectal cancer. *Ann Surg*. 2022;275(2):e420-e427. doi:10.1097/SLA.0000000000003889
52. Makrin V, Lev-Chelouche D, Even Sapir E, Paran H, Rabau M, Gutman M. Intraperitoneal heated chemotherapy affects healing of experimental colonic anastomosis: An animal study. *J Surg Oncol*. 2005;89(1):18-22. doi:10.1002/jso.20161
53. Yamaguchi R, Terashima H, Yoneyama S, Tadano S, Ohkohchi N. Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: prp concentration is a key factor. *J Surg. Res*. 2012;173(2):258-266. doi:10.1016/j.jss.2010.10.001
54. Gorur M, Sozutek A, Irkorucu O, Karakaya B. The influence of platelet-rich plasma (PRP) on colonic anastomosis healing impaired by intraperitoneal 5-flourouracil application. An experimental study. *Acta Cir Bras*. 2020;35(5). doi:10.1590/s0102-865020200050000004
55. Geropoulos G, Psarras K, Giannis D, et al. Platelet rich plasma effectiveness in bowel anastomoses: A systematic review. *World J Gastrointest Surg*. 2021;13(12):1736-1753. doi:10.4240/wjgs.v13.i12.1736
56. Munireddy S, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal healing: gastrointestinal tract and adhesions. *Surg. Clin. North Am*. 2010;90(6):1227-1236. doi:10.1016/j.suc.2010.08.002

57. Alakuş H, Göksu M, Ertan S, Akgün S. Does platelet-rich plasma (PRP) improve colonic anastomotic healing in rats undergoing cisplatin-paclitaxel-based HIPEC? *Indian J Surg.* 2022;84(1):157-163. doi:10.1007/s12262-021-02871-6
58. Aghayeva A, Benlice C, Bilgin IA, et al. The effects of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion on colonic anastomosis: an experimental study in a rat model. *Tumori Journal.* 2017;103(3):307-313. doi:10.5301/tj.5000610
59. Yüceyar S, Ertürk S, Temiz M, et al. Role of the antiangiogenetic drug paclitaxel on healing of intestinal anastomosis: an experimental study. *Tech Coloproctol.* 2005;9(3):201-205. doi:10.1007/s10151-005-0227-0
60. Dag A, Colak T, Turkmenoglu O, Gundogdu R, Aydin S. A randomized controlled trial evaluating early versus traditional oral feeding after colorectal surgery. *Clinics.* 2011;66(12):2001-2005. doi:10.1590/S1807-59322011001200001

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURULU BAŞVURU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	Protokol Numarası	619
	Protokol Adı	Ratlarda İntestinal Anastomoz İyileşmesinde PRP(Platelet Rich Plasma)'nin Etkisi
	Başvuru Tarihi	13.05.2022
	Sorumlu Araştırmacı Adı-Unvanı	Zülküf AKELMA
	Sorumlu Araştırmacı Çalıştığı Kurum	Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
KARAR BİLGİLERİ	Yardımcı Araştırmacılar	-
	Onay Numarası	619
	Onay Tarihi	20.05.2022
	Onaylanan Hayvan Türü ve Sayısı	30 adet, Erkek, Wistar Albino Rat
	Onay Bilgileri	Proje amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntem yönünden incelenmiş, çalışmanın gerçekleşmesinde etik sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.
KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURUL ÜYELERİ	Etik Kurul Başkanı A.Begüm BUĞDAYCI AÇIKKOL	e- imzalı
	Etik Kurul Başkan Yardımcısı Prof. Dr. Güneş ESENDAGLI	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Doç. Dr. M. Kürşat DERİCİ	e- imzalı
	Sorumlu Veteriner Hekim Orkun TARKUN	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Biyolog Fatma Nur İNÇEH	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Veteriner Hekim Murat Okan HATİPOĞLU	-
	Etik Kurul Üyesi Biyolog Canan ÇAKIR ÇOBAN	-
	Etik Kurul Üyesi Zeynep AYDIN TARAKÇI	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Adil KIŞ	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Uzman Diğdem YÖYEN ERMIŞ	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Ali VAROL	e- imzalı

Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret A.Ş.
 Merkez Ofis : Uzay Çağı Caddesi, 1308. Sokak No:6 (Odtü Teknokent)
 Yenimahalle - Ankara
 Şube Ofis : İ.O.S.B 21.Cadde 520.Sokak No:2/2 Yenimahalle – Ankara
 Telefon : 0 (312) 394 70 94 | Faks : 0(312) 995 06 94
 www.kobay.com.tr– bilgi@kobay.com.tr