



**T.C  
SAğLIK BAKANLIğI ÜNİVERSİTESİ  
HASEKİ EğİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ**

**RATLARDA  
KOLON ANASTOMOZUNDA  
KOLLAJEN DURA MATRİKS KULLANIMININ  
ANASTOMOZ GÜVENLİğİNE ETKİSİ**

**Dr. EZGİ TATLISU**

**Uzmanlık Tezi**

**İSTANBUL – 2017**



**T.C  
SAĞLIK BAKANLIĞI ÜNİVERSİTESİ  
HASEKİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**RATLARDA  
KOLON ANASTOMOZUNDA  
KOLLAJEN DURA MATRİKS KULLANIMININ  
ANASTOMOZ GÜVENLİĞİNE ETKİSİ**

**Dr. EZGİ TATLISU**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Op. Dr. EKREM FERLENGEZ**

**İSTANBUL – 2017**

<b>1.GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. YARA İYİLEŞMESİ.....	4
2.3. KOLLAJEN.....	6
2.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ.....	8
2.5 .ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER.....	10
2.5.1. Yaş.....	10
2.5.2. Beslenme.....	10
2.5.3. Hipoksi, Anemi, Hipoperfüzyon.....	11
2.5.4. Metabolik Hastalıklar.....	12
2.5.5 Sütür Tekniği ve Materyali.....	12
2.5.6. Anastomoz Düzeyi.....	13
2.5.7 Enfeksiyon.....	13
2.5.8 Dren Kullanımı.....	13
2.5.9 İyonize Radyasyon.....	13
2.5.10 Steroidler ve Kemoterapotik İlaçlar.....	14
2.6. KOLON ANATOMİSİ.....	14
2.6.1. Kolonun Arteriyel Sistemi.....	16
2.6.2. Kolonun Venöz Sistemi.....	17
2.6.3. Kolonun Sinirleri.....	18
2.6.4. Kolonun Lenfatikleri.....	18
2.6.5. Kolonun Histolojisi.....	19
2.7. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	21
2.7.1. Mekanik Yöntemler.....	21
2.7.2. Biyokimyasal Yöntemler.....	22
2.7.3. Histopatolojik Yöntemler.....	22
2.8.RATLARDA KOLON ANATOMİSİ.....	22
2.9.KOLLAJEN DURA MATRİKS.....	25
<b>3.MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>26</b>
3.1. CERRAHİ PROSEDÜR.....	27
3.2. PATLAMA BASINÇI ÖLÇÜMÜ.....	30
3.3. DOKUDA HİDROKSİ PROLİN ÖLÇÜMÜ.....	30
3.4. DOKUNUN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ.....	33
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>51</b>

## TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca, hekimlik sanatının bilgilerini ve cerrahi uygulamaların inceliklerini öğrendiğim değerli Hocam Sayın Op. Dr. Muzaffer Akıncı'ya,

Bu tezi hazırlamamda ve cerrahi eğitimimde ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen, cerrahinin usta-çırak ilişkisinde usta olmayı her yönüyle başarmış Tez Danışmanım Sayın Op. Dr. Ekrem Ferlengez'e,

Beni her zaman daha iyisini yapmaya teşvik eden, deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, cerrahinin akademik yönünde ilerleme hevesime ilham olmuş Sayın Doç.Dr. Fazilet Erözgen'e,

Asistanlığım boyunca eğitimim için elinden geleni yapmış, ilham verici kişilikleriyle örnek olmuş, birlikte çalışıyor olmaktan mutluluk duyduğum Sayın Genel Cerrahi Uzmanları'na,

Sevgi ve saygılarımı hep hissettiğim, Sayın Genel Cerrahi Asistanları'na,

Tezimim patolojik ve biyokimyasal verilerini saptamamda titiz çalışmalarıyla yardım eden Sayın Uzm. Dr. Saime Gül Barut ve Sayın Uzm. Dr. Zümrüt Işık'a,

Kliniğimizin tüm hemşire, personel ve sekreterlerine,

Bütün bu yıllar boyunca klinikte yaşadığım her türlü sevinç, üzüntü, ve yorgunlukta neye ihtiyacım varsa onu cömertce sunan annem Sayın Hamiyet Tatlısu, babam Sayın Kamil Tatlısu ve canımdan çok sevdiğim kardeşim Sayın Dr. Kadir Tatlısu'ya en içten duygularıyla teşekkür ederim.

## **TABLULAR DİZİNİ**

Tablo 1: Gastrointestinal Sistem ve Deride Yara İyileşmesinin Karşılaştırılması

Tablo 2: Rat ve İnsanda Kolonun Farkları

Tablo 3: Erlich-Hunt Modeli

Tablo 4: Anastomoz Patlama Basınçları

Tablo 5: Doku hidroksiprolin seviyeleri

Tablo 6: Histopatolojik değerlendirme

Tablo 7: İnflamasyon düzeyi

Tablo 8: Fibroblast Düzeyi

Tablo 9: Neovaskülarizasyon Düzeyi

Tablo 10: Kollajen Düzeyi

## **GRAFİKLER DİZİNİ**

Grafik 1: Anastomoz Patlama basınçları

Grafik 2: Gram Başına Doku Hidroksiprolin Miktarı

Grafik 3: Histopatolojik Değerlendirme

Grafik 4: İnflamasyon Düzeyi

Grafik 5: Fibroblast Düzeyi

Grafik 6: Neovaskülarizasyon

Grafik 7: Kollajen Düzeyi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kolonun Arteriyel Sistemi

Şekil 2: Kolonun Venöz Sistemi

Şekil 3: Kolonun Histolojisi

Şekil 4: Kolonun Histolojisi

Şekil 5: Kolonun Histolojisi

Şekil 6: Ratlarda Abdominal Kavite

Şekil 7: Ratlarda Barsaklar

Şekil 8: Ratın Anestezisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Şekil 9: Birinci Grupta Yapılan Anastomoz

Şekil 10: İkinci Grupta Yapılan Anastomoz ve Kollajen Dura Matriks

Şekil 11: Üçüncü Grupta Yapılan Anastomoz, Reoperasyon ve Kollajen Dura Matriks

Şekil 12: Anastomoz Patlama Basıncı Ölçüm Düzeneği

Şekil 13: Nekropside Anastomoze Doku

Şekil 14: Nekropside Batın İçi Adezyonlar

Şekil 15: Nekropside Genişlemiş Çekum

Şekil 16: Nekropside Genişlemiş Barsak Ansları

Şekil 17: Hematoksilen-eozin boyama ile x 100 büyütmede Denek 1-2'nin anastomoz histopatolojisi

Şekil 18: Hematoksilen-eozin boyama ile x 100 büyütmede Denek 2-7'nin anastomoz histopatolojisinde Evre 4 kollajen

Şekil 19: Hematoksilen-eozin boyama ile x 40 büyütmede Denek 2-1'in anastomoz histopatolojisi

Şekil 20: Hematoksilen-eozin boyama ile x 100 büyütmede Denek 3-2'nin anastomoz histopatolojisi

## 1. GİRİŞ

Gastrointestinal sistemin segmental rezeksiyonu; kanser, divertikülit, obstrüksiyon gibi pek çok malign yada benign patolojide genel cerrahların sıkça uyguladığı bir prosedürdür. Cerrahlar hastalıklı segmenti çıkardıklarında gastrointestinal sistem devamlılığını sağlamak için canlı, iyi iyileşmiş, fonksiyonel bir birleştirmeye ihtiyaç duyarlar. Bu birleştirme anastomoz olarak adlandırılır(1).

Anastomoz kaçakları %6 ile %27 arası değişen görülme oranları ve %30'a ulaşan mortalite oranları ile kolorektal cerrahinin en korkulan komplikasyonu olmayı sürdürmektedir(2). Bu duruma sebep olan faktörler araştırılmaya devam edilmekte, erkek cinsiyet, obezite, non-steroidal anti inflamatuvar ilaç kullanımı, gibi pek çok faktörün anastomoz kaçağı riski üzerinde etkisi bulunmaktadır(3).

Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi olarak değerlendirilebilecek anastomoz bütünlüğünün sağlanması ve iyileşmesi oldukça kompleks bir süreçtir ve kabaca fazlara bölünerek incelenmektedir. Akut inflamatuvar faz, proliferatif faz, remodeling ve matürasyon fazı gibi fazların anlaşılması önemli olup, kollajen bu süreçte anastomoz kuvvetini sağlayan en önemli moleküldür. Cerrahiden sonra kollajen metabolizmasında çok önemli bir enzim olan matriks metalloproteinazların artışı, matür kollajen yapımı ve kollajen lifleri arasındaki çapraz bağ oluşumu, anastomoz kuvvetinin önemli belirleyicilerindendir(4). Halsted'in 1887 yılında yaptığı bir çalışma anastomoz kuvvetinin bir diğer belirleyicisinin submukoza tabakasından sütür geçmek olduğunu belirledi ve günümüz cerrahi anastomozlarına yön verdi(5).

Günümüzde anastomoz komplikasyonlarını azaltmayı amaçlayan sütürlü veya sütürsüz yeni cerrahi teknikler, farklı maddelerin anastomoz üzerine etkinlikleri, farklı anastomoz uygulamalarının birbiriyle karşılaştırılması en güvenli anastomozu oluşturmak amacıyla araştırılmaya devam etmektedir(6,7,8,9). Literatürde fibrin doku yapıştırıcı kullanılarak anastomoz güvenliğine etkisini rat grupları üzerinde

değerlendiren bir çalışma mevcuttur(6). Başka bir çalışma ise benzer şekilde kolon anastomozlarını poliprolen mesh ile sarmış ve anastomoz güvenliğine etkisini değerlendirmiştir(7). Benzer çalışmalarda C-seal ve alginat adezyon bariyeri gibi farklı maddeler kullanılmıştır(8,9).

Kollejen dura matriks, kraniotomilerde dura kapatmak için kullanılan, avasküler, sığır aşil tendonundan üretilmiş, tip 1 kollajenden oluşan ve 6-8 hafta içinde rezorbe olan bir grefttir. Beyin cerrahisinde kullanımının operasyon süresini kısalttığı ve serebrospinal sıvı kaçağını azalttığı (10) ayrıca fibroblast infiltrasyonunu ve neovaskülarizasyonu arttırdığı saptanmıştır(11).

Biz bu çalışmamızda ilk defa denenilen bir yöntemle, fibroblast infiltrasyonunu arttıran aynı zamanda serebrospinal sıvı kaçağını azaltan kendisi de kollajenden oluşan kollajen dura matriksi, gastrointestinal sistemde kullanarak anastomoz güvenliğine etkisini ortaya koymayı amaçlamaktayız.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 TARİHÇE

Cerrahiye dair ilk yazılı bilgilere, milattan önce 1600'lü yıllara ait Antik Mısır papirüslerinde rastlanmıştır ve bu papirüsler bulan kişinin adına itafen, Edwin Smith Papirüsleri olarak adlandırılmıştır. Smith Papirüsleri; dini ve büyü ile ilgili kısımlar hariç tutulursa, tarihteki ilk nesnel ve bilimsel tıbbi belgedir ve modern tıbbın kökeninin Eski Mısır'da olduğu savının kuvvetli bir kanıtıdır(12).

Galen'in arter ve ven ayrımını yapabilmesi ve hemostaz üzerine çalışarak yeni teknikler geliştirmesinden sonra; 3. yüzyılda, Cosmas ve Damian isimli iki kardeşin siyahi bir kadavra bacağına beyaz bir dönore transplante ederek damarlar üzerinde anastomoz çalışması yaptıkları bilinmektedir(13). 19.yy'dan önce travmaya bağlı barsak perforasyonlarına sıkça rastlansa da kapatılması için uygulanan teknikler oldukça sınırlı idi. Milattan önce 800'lü yıllarda Hintli cerrah Sushruta'nın karınca çenelerini kullanarak bu yaralanmaları kapatmaya çalışmış ancak uzun yıllar barsak perforasyonları lethal olarak adlandırılmaya devam etmiştir(14). Diş hekimi William Morton'ın 1846'da eteri genel anestezi olarak kullanması cerrahi ilerlemeye katkıda bulundu. Fransız kimyager Louis Pasteur'ün çalışmalarında yara yeri enfeksiyonu ve mikroplar arasındaki bağlantıyı göstermesinden sonra Joseph Lister (1827-1912), 1865'de steril koşullar altında ilk ameliyatını, karbolik asitin antiseptik özelliğinden faydalanarak gerçekleştirdi(15).

İngiliz cerrah Benjamin Travers 1812'de yaralanmış barsağın sütüre edilebileceğini, 1826'da Antoine Lembert serozal yaklaştırma tekniğini bildirmiş, 1887'de Theodor Billroth özefajektomi ve gastrektomide anastomoz tekniklerini başarıyla uygulamıştır(16). Marm M. Ravitch 1959'da stapler kullanarak kolon, mide ve ince barsağı önce köpekler üzerinde sonra da insanlar üzerinde başarıyla anastomoz etmiştir(17). Getzen 1966 yılında ince barsaklar üzerinde everting ve

inverting sütür tekniklerini uygulayarak anastomoz gelişimine önemli katkılarda bulunmuştur(18).

Anastomoz teknolojisini günümüzde ilerlemeye ve araştırılmaya devam etmektedir. Bildirilen son gelişimden biri de 2017 yılında, dikişsiz ve staplersiz bir anastomoz tekniği olan Magnamosis'in yani magnetik bası anastomozunun ilk defa insanda denenmesi ve bu pilot çalışmada anastomoz kaçağı da dahil olmak üzere anastomozla bağlı bir komplikasyonun oluşmamasıdır(19).

## 2.2 YARA İYİLEŞMESİ

Anastomoz iyileşmesini anlayabilmek için yara iyileşmesinin genel prensiplerini bilmek oldukça önemlidir. Canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulması yara olarak tanımlanır. Yara iyileşmesi ise; inflamasyon ile başlayan ve yeni doku oluşumu ile sonuçlanan düzenli ve sıralı hücresel ve biyokimyasal olaylar bütünüdür (20).

Yara kapanma tipleri birincil, ikincil, ve üçüncül onarım olarak 3 tipte sınıflandırılır. Birincil onarım, yara kapamasında sütür, greft, flep gibi işlemler kullanılarak yaranın hemen kapatılmasıdır. İkinicil onarım, reepitelizasyon ve kontraksiyonla kapanacak olan yaralarda hiçbir cerrahi girişimin yapılmamasını tanımlar. Üçüncül onarım, kontamine yaranın seri debridman ve gerekli ise topikal veya sistemik antibiyoterapi sonrasında cerrahi yöntemlerle kapatılmasıdır. Gecikmiş birincil onarım olarak da bilinmektedir (21).

Her ne tipte olursa olsun yara iyileşmesi hemostaz ve inflamasyon ile başlar; proliferasyon, matürasyon ve remodelingle devam eder. Doku hasarı esnasında kan damarlarının yaralanması, başlangıçta arterioller vazokonstriksiyona, sonrasında subendotelial kollejenin trombositler ile temasına ve sonuç olarak trombosit agregasyonu, degranülasyonu ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna yol açar (20,21,22).

Kanın subendotelyal kollajenlerle teması, hageman faktörün aktivasyonuna, trombositlerin granül depolarının degranülasyonuna sebep olur ve sonrasında seratonin açığa çıkar. Trombosit alfa granüllerinden yara uyarıcı maddeler; yani büyüme faktörü, seratonin, trombosit active edici faktör , adenzin difosfat, tromboxan A2 salınır aynı zamanda hemostazın oluşması için fibrin pıhtısı polimorfonükleer lökositler ve monositler gibi inflamatuvar hücrelerin yaraya migrasyonunda görev yapar. Trombosit kökenli büyüme faktörünün fibroblastlar için kemoatraktan olduğu bilinmektedir ve anjiogenezis için oldukça kuvvetli bir uyarıcı olarak görev yapar. Trombositler tarafından oluturulan geçici pıhtı intrinsek ve ekstrinsek pıhtılaşma faktörlerinin, protrombini trombine ve fibrinojeni fibrine çevirmesi sonucunda stabil pıhtıya dönüşür ve hemostaz sağlanır ve hemostaz başlamasıyla inflamasyon başlamış olur (22).

Polimorfonükleer lökositler yarada 24-48 saatte pik yaparlar. Nötrofillerin temel görevi bakteri ve debrislerin fagositozudur. Ayrıca nötrofiller, sitokinlerin salındığı önemli bir kaynaktır ve kollejenaz gibi proteazların salınımında görev alır. Yara iyileşmesinde esansiyel kabul edilen ikinci hücre grubu makrofajlardır. Makrofajlar yaralanmadan 48-96 saat sonra yarada belirgin sayılara ulaşır ve iyileşme süreci tamamlanıncaya kadar yüksek kalır. Makrofajlar da nötrofiller gibi fagositiktir yanı sıra, anjiogenez, matriks birikimi ve remodellingde rol oynarlar. T lenfositler yara iyileşmesinde rol oynayan bir diğer inflamatuvar hücre grubudur; ve inflamatuvar evreden proliferatif evreye geçişte köprü görevi yapmaktadırlar (22).

Yara iyileşmesinin ikinci evresi, proliferasyon evresidir. Yara iyileşmesinin 4. ile 21. günleri arasında meydana gelir. Fibröz bir protein olan kollajenin, fibroblastlar tarafından sentezlendiği evredir. Bu evrede fibroblastlar için en önemli kemotaktik faktör, trombosit kaynaklı büyüme faktörüdür. Proliferasyon evresinde endotel hücrelerinin çoğalması optimal yara iyileşmesi için gerekli olan anjiogenezisi sağlar. Yarada; anjiogenez, fibroplazi ve epitelizasyon onarımı için iskelet oluşumu; fibroblastların, makrofajların, gevşek düzenlemiş kollajenin, fibronektinin ve hiyalüronik asitin biraraya gelerek oluşturduğu bağ dokusu ile sağlanır(21,22).

Yara iyileşmesinin son evresi matürasyon ve remodellingdir. Bu evrenin temel karakteristiği daha önce sentezlenen kollajenin reorganizasyonudur. Matriks mettaloproteinazları aracılığı ile kollajen yıkımı ve kollajen sentezi arasında bir denge oluşur ve bu denge yara kuvvetinin ve bütünlüğünün nihai belirleyicisidir. Kollajen birikimi yaralanmadan sonra 4-5. hafta sürer. Kollajen birikimindeki artışı, fibroblast sayısındaki artış ve hücre başına düşen kollajen üretimi artışıyla ilişkilidir. Gerilme kuvveti kollajen fibrillerinin organize olması ve aralarındaki çapraz bağların oluşmasıyla artar ve yaranın gerilim gücü yaralanmadan 3 hafta sonra %30 ve 12 hafta sonra %80'e ulaşır (21).

### **2.3. KOLLAJEN**

Yara iyileşmesinde doku devamlılığı, granülasyon dokusu ve bağ dokusu ile sağlanır. Bağ dokusunu oluşturan makromoleküler ara maddeler; kollajen, retikülin, elastin ve proteoglikanlardan oluşur(20). Bağırsağın submukozal tabakasında bulunan kollajenin miktar ve kalitesi gastrointestinal sistem yaralanmalarında iyileşmenin önemli bir belirleyicisidir(23). Bu tabakanın anastomoz iyileşmesindeki önemi ilk defa 1887 yılında Halsted tarafından saptanmıştır(5). Kollajen vücutta en fazla bulunan proteindir. Kollajen monomerleri, fibroblastların endoplazmik retikulumlarında bulunan ribozomların mesajcı ribonükleik asit (mRNA) özelliklerine göre sentezlenir. Alfa zincir adı verilen üçlü lineer polipeptit zincirden oluşmuştur ve her bir zincir 1400 aminoasit içerir. Bu zincir tekrarlayan tripletlerden oluşmuştur. İlk amino asit glisin, ikinci amino asit prolin, üçüncü aminoasit genellikle hidroksprolindir(20). Hidroksprolin ölçümü dokuların kollajen miktarını belirlemede önemli bir parametredir. Bu açıdan anastomotik yara iyileşmelerini değerlendirmede kullanılmaktadır(23). Her bir polipeptit zinciri sola dönen heliksiyal ve ana eksen etrafında sağa dönen süperheliks bir konformasyon gösterir. Kollajen monomerin uzunluğu 30000nm, çapı 150nm'dir(20).

Kollajenin 20 farklı alt tipi tanımlanmıştır. Tip 1 kollajen en çok rastlanan kollajendir ve başlıca kemik ve deride bulunur. Tip 2 kollajen daha çok kartilajda

bulunur. Tip 3 kollajen tip 1 ile birlikte bulunur. Tip 4 kollajen bazal membranlarda bulunur. Barsak duvarının içerdiği ana kollajen tipleri 1,3 ve 5'tir(21).

mRNA'dan translate edilen polipeptid zinciri yaklaşık 1000 aminoasit içerir ve protokollajen olarak adlandırılır. Protokollajenin endoplazmik retikulumu salınımı spesifik hidroksilazlarla, prolinin hidroksiproline ve lizinin hidroksilize hidroksilasyonu ile sonuçlanır. Prolilhidroksilaz kofaktör olarak demir ve oksijen, kosubstrat olarak alfa-ketoglutarat ve elektron verici olarak askorbik asite gereksinim duyar. Endoplazmik retikulumda protokollajen zinciri ayrıca galaktoz ve glukozun spesifik hidroksilizin kalıntılarına bağlanması ile glikolize edilir. Bu hidroksilasyon ve glikolizasyon adımları zincirdeki hidrojen bağlayıcı güçleri değiştirir, protokollajenin alfa-heliks yapısı almasına neden olan değişimlere yol açar. İyonik bağlar başlangıçta zayıf bağlansa da lizin kalıntılarının kovalent çapraz bağlanması ile protokollajen molekülü daha kuvvetli hale gelir. Sonuçta oluşan kollajen monomerleri intra-intermoleküler kovalent bağ oluşumu sayesinde daha polimerizedir(22).

Posttranslasyonel modifikasyonlar gibi kollajen sentezi de yeterli oksijen desteği ve kofaktörlerin (vitaminler ve metaller), nutrientlerin (aminoasitler ve karbonhidratlar) varlığı, lokal yara ortamı ve sistemik faktörlere yüksek oranda bağımlıdır(20). Kollajen proteolitik enzim yıkımına karşı oldukça dirençlidir ancak kendisine spesifik bir enzim olan kollejenaz ile yıkımı sağlanır. Hasarlanmış dokunun kollejenaz ile yıkımı yara iyileşmesinin önemli bir kısmını oluşturur(25).

Gastrointestinal sistemde en yüksek kollejenaz aktivitesinin kolonda bulunduğu saptanmıştır ve kolonda artmış anastomoz kaçağı oranlarının bu enzimin artmış aktivitesi ile ilişkili olması muhtemeldir. Proteaz inhibitörlerinin deneysel kullanımları artmış patlama basıncı ve anastomotik kollajen seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (26). Anastomoz etrafındaki bakteri ve inflamasyonun kollajenaz aktivitesini bozduğu, yara dokusunda artmış inflamatuvar hücre sayısının da kollejenaz aktivitesini arttırdığı bilinmektedir(27).

## 2.4 GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE ÖZELLEŞMİŞ YARA İYİLEŞMESİ

Gastrointestinal sistemde tam kat yaranın iyileşmesi genellikle onarım sürecinin ilk adımı olan barsak uçlarının biraraya getirilmesiyle başlar. Yetersiz iyileşme fistüllere sebebiyet verebilecekken aşırı iyileşme ise obstruktif seyredabilen striktürlere neden olur. Gastrointestinal sistemin optimal iyileşmesi emilim, bariyer, nütrisyon gibi fonksiyonlar açısından hayatidir (28).

Gastrointestinal sistem; dört tabakadan oluşan bir duvarla çevrilidir; Tunika mukoza, Tunika submukoza, Tunika muskularis, Tunika seroza (adventisya). Lümen, tunika mukoza tabakasının; epitelyum, lamina propria, ve altında bulunan muskularis mukoza tarafından desteklenmektedir. Submukoza tabakası kollejen ve elastik lifler açısından zengindir ve tunika mukozanın altında bulunmakta, nöral ve vasküler yapıları desteklemektedir. Tunika muskularis iç ve dış kas tabakalarından oluşur. En yukarıda ise peritoneal yüzey olan tunika seroza bulunmaktadır. Submukoza gastrointestinal traktın cerrahi onarımında en büyük gerilim kuvvetine sahiptir ve en büyük sütür tutma kapasitesine sahip tabakadır. Ayrıca serozal iyileşme için esansiyeldir. Klinikte gördüğümüz ekstraperitoneal ve serozası olmayan özefagus, rektum gibi segmentlerde görülen anastomoz defektleri serozanın gastrointestinal trakta yara iyileşmesinde ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır(22).

Gastrointestinal trakt diğer yaralarla benzer iyileşme seyrini izler. Ancak mezotelyal ve mukozal iyileşme skar oluşumu olmadan gerçekleşir. Yara ortamı, kolajen sentezi, kollejenaz aktivitesi, yara kuvveti ve skar oluşumu ile ilgili farklar Tablo 1’de özetlenmiştir.

		<b>GASTROİNTESTİNAL</b>	<b>DERİ</b>
<b>YARA ORTAMI</b>	pH	Trakt boyunca lokal ekzokrin salgılara bağlı olarak değişir.	Genellikle sabittir.(enfeksiyon ve sepsis hariç)
	mikroorganizmalar	Aerobik ve anaerobik Peritoneal kavite kontaminasyonu sorun yaratır.	Eksojen kontaminasyon veya hematojen yayılım
	Makaslama stresi	Feçes geçişi ve peristaltizm, anastomoz üzerine dağıtıcı güç uygular	Kas iskelet sisteminin hareketi sütür hattında gerilim yaratır.
	Doku oksijenasyonu	Vasküler desteğe ve neokapiller oluşumuna bağlıdır.	Oksijenin difüzyonuna ve dokuya transportuna bağlıdır.
<b>KOLLAJEN SENTEZİ</b>	Hücre tipi	Fibroblast ve düz kas hücreleri	Fibroblast
	Latirojenler	D-penisilinaminin kollejen çapraz bağlanmada etkisi yoktur.	Çapraz bağlanmada belirgin inhibisyon.
	Steroidler	Negatif etki	Kollajen birikiminde azalma
<b>KOLLEJENAZ AKTİVİTESİ</b>		Gastrointestinal trakta transeksiyon ve anastomoz sonrası artmış varlığı, dokunun sütür tutabilme kapasitesini azaltıp ayrılmaya neden olabilir	Belirgin rolü yok
		Preoperatif seviyeye hızlı ulaşma	Daha yavaş
<b>SKAR OLUŞUMU</b>	Yaş	Fetal yara alanında skarlaşma görülür.	Fetusda skarlaşma olmadan iyileşir

**Tablo 1:** Gastrointestinal Sistem ve Deride Yara İyileşmesinin Karşılaştırılması (22)

## 2.5 ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Her ne kadar anastomozun optimal iyileşmesini engelleyici durum her vakada açıkça ortaya konulmasa da, pek çok faktörün anastomoz iyileşmesini etkilediği bilinmektedir. Bu faktörler; sistemik ve lokal faktörler olarak ikiye ayrılarak incelenebileceği gibi; preoperatif, peroperatif ve postoperatif faktörler olarak da sınıflandırılabilir(22).

Yeterli kanlanma, vaskülit, anastomozda gerginlik olmaması, sağlıklı doku uçları, bakteriyel kontaminasyon, distal tıkanıklık, radyasyon hasarı, barsak hazırlığı ve antibiyotik kullanımı, hipertermi, cerrahi teknik ve dikiş materyali, lokal ve sistemik infeksiyon, hematoma, yabancı cisimler, mekanik travmalar, aşırı mobilizasyon, malnütrisyon, şok, sepsis, asidoz, hipovolemi, bazı ilaçlar, kan transfüzyonları, immun yetmezlik, malignite, obezite, anemi, vitamin eksiklikleri, hipoksi, üremi, diabet, koter kullanımı, sigara, multipl travma, steroid veya kemoterapötik ajan kullanımı gibi pek çok faktör çeşitli mekanizmalarla anastomoz iyileşmesi üzerinde etkilidir(29).

### 2.5.1. Yaş

Çoğu biliminsanı yaşlanmanın yara iyileşmesini bozduğuna inanır, klinik gözlemler de bu inancı destekler niteliktedir. Ancak yaşlılarda bozulmuş yara iyileşmesinin olası bir sebebi olarak altta yatan kronik hastalıklar yada yaygın ilaç kullanımı gibi hesaba katılması gereken bir çok faktör mevcuttur. Genç gönüllülerle kıyaslandığında 70 yaş ve üzeri gönüllülerde yüzeysel deri defekti epitelizasyonunda 1.9 günlük bir gecikme mevcuttur. Aynı gönüllülerde yarada deoksi ribonükleik asit (DNA) yada hidroksprolin birikiminde bir farklılık gözlenmemesine karşın, toplam aminoasit miktarının genç gönüllülerde belirgin olarak azalmış olduğu saptanmıştır. İleri yaşlarda yara kollajen sentezi bozulmamış olsa da, yaranın protein birikimi azalmıştır(30).

### 2.5.2. Beslenme

Protein-kalori malnütrisyonunun inflamasyon aşamasını uzattığı, fibroplaziyi,

proteoglikan ve kollajen sentezini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir(20). Yara iyileşmesi anlamında en aktif görülen aminoasit arjinindir ve yarada kollajen birikimini artması yönünde etkilidir(31). Yara iyileşmesinde en etkili olan vitaminler; vitamin A ve vitamin C'dir. Vitamin C; prolinin, hidrokspoline; lizinin, hidrosilazine dönüşebilmesi için gereklidir. Vitamin C yetersizliği durumunda gelişen yara yeri enfeksiyonu, bozulmuş nötrofil fonksiyonu ve azalmış kompleman aktivitesi nedeniyle daha şiddetli olma eğilimindedir(32). Vitamin A ise lizozomal membran labilitesi artışı, epidermal büyüme faktör reseptörlerinin artışı, inflamatuvar cevap aktivasyonu ve artmış kollajen sentezi ile etki gösterir. Plazma kortizol düzeylerinin artışı ile bozulan yara iyileşmesinin vitamin A ile antagonize edilebileceği gösterilmiştir(20). Çinko, yara iyileşmesinde kofaktörü olduğu 150'den fazla yara iyileşmesi üzerinde etkili enzim ile esansiyel bir elementtir. Eksikliği fibroblast proliferasyonunda azalma, kollajen sentezinde azalma ve epitelizasyonda gecikmeye sebep olur(23).

### **2.5.3. Hipoksi, Anemi, Hipoperfüzyon**

Kollajen sentezinin hidrosilasyon adımları kofaktör olarak oksijene ihtiyaç duyar. Artmış oksijen basınç seviyeleri, kollajen birikimini artırır ve yara yeri enfeksiyonu oranlarını azaltır. Gastrointestinal sistemde perianastomotik parsiyel oksijen basıncı ile anastomoz iyileşmesi doğru orantılıdır(33). Yara sıvısının belirgin özelliklerinden biri laktat konsantrasyonunun yüksek olmasıdır. Laktat ve hipoksi makrofajları anjiogenetik faktör yapımı için uyarır ve endotel proliferasyonu ile mikrosirkülasyon yeniden sağlanır. Arteriyel pariyel oksijen basıncı normal olmadığında hücre hareketi, çoğalması ve protein sentezi de normal değildir. Hipoksi kollajen sentezini ve yara gerilim kuvvetini azaltır. Deneysel örneklerde ısı, nem ve parsiyel karbondioksit basıncı sabit tutulmak şartı ile arttırılan oksijen konsantrasyonlarının kollajen sentezini orantılı olarak arttırdığı saptanmıştır. Epidermal hücreler için optimal gelişme sağlayan oksijen konsantrasyonu %10-50'dir. Bütün bu bulguların ışığında gastrointestinal sistemde perianastomotik parsiyel oksijen basıncı ile anastomoz iyileşmesi arasında doğrusal bir ilişki olduğu belirlenmiştir (20). Ayrıca hematokrit %15 in altına düşmediği sürece aneminin yara oksijen basıncına ve kollajen sentezine olumsuz etkisi yoktur (34).

#### **2.5.4. Metabolik Hastalıklar**

En iyi bilinen metabolik hastalıklardan biri olan diyabet, yara iyileşmelerinin bazı aşamalarında olumsuz etkiler ve bozulma meydana getirmektedir. Deneysel diyabet örneklerinde yara gerilim kuvvetinde ve hidroksi prolin düzeylerinde azalma saptanmış olup, bu azalma hem insulin tedavisi hem de A vitamini replasmanı ile geri döndürülebilmektedir(20). Diyabette görülen büyük ve küçük damar hastalıklarının oluşturduğu hipoksi sürece katkıda bulunmakta ve granülosit fonksiyonu, kapiller büyüme ve fibroblast proliferasyonunda bozulmalara yol açmaktadır(35). Tüm dünyada en çok büyüyen halk sağlığı problemi olan obezite, anastomoz kaçağı, abdominal kolleksiyon ve yara yeri enfeksiyonu gibi cerrahi ilişkili komplikasyonları 10 kat arttırmaktadır (36).

#### **2.5.5 Sütür Tekniği ve Materyali**

Yıllar süren çalışmalara rağmen en iyi sütür materyalinin hangisi olduğu sorusunun yanıtı net bir şekilde verilememiştir. Aynı şekilde sütür teknikleri de araştırılmış ve ‘‘En iyi teknik hangisidir?’’ sorusu bu anlamda yanıtız kalmıştır. Ancak everting ve inverting tekniklerinin, iyileşme açısından yapılan, hem klinik hem de deneysel karşılaştırılmalarında, inverting tekniğın daha efektif olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(37,38). Everting anastomozlarda kaçak riski ve adezyon oluşumu yüksek olmasına rağmen stenoz görülme sıklığı daha düşük saptanmıştır (39).

Tek kat, çift kat; devamlı ve tek tek anastomoz teknikleri; monoflaman, absorbable, non-absorbable sütürler, stapler ve elle anastomoztenikleri karşılaştırması pekçok deneysel çalışmada yapılmış olmasına rağmen konu tartışmalı olmaya devam etmektedir. Ancak anastomoz uçlarının seromüsküler olarak karşı karşıya gelmesi, distal obstrüksiyonun olmaması, mezenterik pencerenin kapatılması, anastomoz gerginliğinin olmaması anastomoz tekniğinde iyileşmeye etki eden olumlu faktörler olarak kabul edilirken; fekal kontaminasyon ve hematoma formasyonu olumsuz faktörler olarak değerlendirilmektedir (40).

### **2.5.6. Anastomoz Düzeyi**

İnce barsak anastomozları, kolonla karşılaştırıldığında daha az anastomoz kaçağı riski mevcuttur. Bunun temel sebebi olarak, kolon florasının yüksek bakteriyel yükü ve vasküler beslenme farklılıkları gösterilmektedir. Özellikle distal kolon ve rektum anastomozları, yüksek anastomoz kaçağı oranları ile dikkat çekmektedir. Low anterior rezeksiyon gibi derin pelvis yerleşimli cerrahilerde, teknik zorlukların anastomoz kaçağı riski üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (41,42).

### **2.5.7 Enfeksiyon**

Kolon, gastrointestinal traktın en yoğun bakteriyel içeriğe sahip bölgesidir ve rezeksiyon yapılan her gastrointestinal sistem cerrahisinde bakteriyel kontaminasyon olacaktır, yanısıra perforasyon yada divertikülit gibi patolojiler sonrası yapılan cerrahilerde bu kontaminasyon çok daha belirgindir(43). Yara içinde bakteri sayısının doku gramı başına 10<sup>5</sup> organizmayı geçmesi, inflamasyon fazını uzatmakta, kollejen depolanmasını engellemektedir(20). Hücre membranı için antiseptiklerin fibroplazide toksik etkileri vardır. Hipoklorit içeren antiseptikler neoanjiogenezisi irreversibl olarak bloke ederler. Povidoniodinin düşük konsantrasyonlarda bile fagositler için toksik etkileri mevcuttur ve lenfosit cevabını suprese eder (21).

### **2.5.8 Dren Kullanımı**

Pek çok cerrah, hematom, sıvı kolleksiyonu ve abse formasyonunu minimize edebileceği düşüncesi ile kolorektal cerrahide dren kullanmaktadır. Manz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma dren kullanımının intra peritoneal kanama ve anastomoz kaçağının erken saptanması açısından faydalı olduğunu savunurken(44), bir başka çalışma anastomozun açılmasına ve pelvik sepsis neden olabileceğini bildirmiştir(45). Sonuç olarak dren kullanımının cerrahi komplikasyonları önleme açısından etkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir (46).

### **2.5.9 İyonize Radyasyon**

İyonize radyasyon; atrofi, fibrozis, ve gecikmiş tamir ile sonuçlanan endotelial hücre hasarına sebep olmakta anjiogenezde gecikmeye yol açmaktadır. Hücre

bölünmesi üzerindeki en büyük etkisini G2 ve M fazı arasında gösterdiğinden hızlı bölünen keratinosit ve fibroblast gibi hücre popülasyonları iyonize radyasyona daha sensitiftirler (21).

### **2.5.10 Steroidler ve Kemoterapotik İlaçlar**

Glukokortikoidlerin kronik ve yüksek dozda kullanımı kollajen sentezini ve yara kuvvetini azaltır. Kullanılan steroid bileşeninin antinflamatuar etkisi arttıkça yara iyileşmesindeki inhibitör etkisi de o oranda artmaktadır. Kemoterapotik antimetabolit ilaçlar; yaranın deoksiribonükleikasit ve protein üretimi aynı zamanda erken hücre proliferasyonunu bozarak negatif etki oluşturmaktadır (22).

## **2.6 KOLON ANATOMİSİ**

Kalın barsak olarak adlandırılan gastrointestinal sistem bölümü, ileoçekal valvden anüse kadar uzanır ve yaklaşık 150 santimetre(cm) uzunluğundadır. Anatomik ve fonksiyonel olarak; kolon, rektum ve anal kanala ayrılarak incelenir. Kolonun kısımları ise; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolondur. Bu kısımlardan; inen kolon, hepatic ve splenic fleksuranın arka yüzleri retroperitoneal iken, çekum, transvers kolon, sigmoid kolon ise intraperitonealdir. Kolonun longitudinal kas lifleri bir araya gelerek tenya omentalis, tenya libera, tenya mesokolika denilen üç ayrı bant oluşturur. Sirküler kas lifleri ise haustra denilen keselenmeleri meydana getirir. Pilika semilunaris olarak adlandırılan hilal biçimli yapılarla haustalar birbirinden ayrılırlar. Appendiks epiploika ise tenyalara tutunan periton kaplı yağlı çıkıntılardır. Kolon duvarı içten dışa sırasıyla; mukoza, submukoza, sirküler kaslar, longitudinal kaslar ve serozadan oluşur (47,48).

Çekum; kolonun ilk parçasıdır ve sağ iliak fossada yer alır. ortalama 10 cm uzunluğunda, 7,5cm çapındadır. Arka yüzü iliakus ve psoas major kasları ile komşudur. Ön yüzünün komşuluğunda çekum boş ise, ince barsaklar; dolu ise karın duvarı bulunur. Çekum tamamen periton ile örtülü ve genellikle mobil bir barsak segmentidir. Çekum ile terminal ileumun birleşme yerinde ilioçekal valv bulunur.

İleoçekal valv hem ileum kapsamının çekuma geçmesini önler hem de kalım barsağa geçen içeriğin tekrar ileuma geri gelmesini önler (49).

Appendiks vermiformis; çekumun arka iç duvarından, ileoçekal valvin 2-3cm altından, üç tenyanın birleşme yerinden, uzun ince boru şeklinde çıkar. Ortalama 9cm uzunluğundadır. Retroçekal, pelvik, subçekal, postileal yada preileal yerleşimli olabilir(15,47).

Çıkan kolon ortalama uzunluğu 15-20cm olup sağ yanda karaciğere doğru uzanır ve sola öne dönerek hepatic fleksurayı oluşturur. Ön ve yan yüzleri periton ile örtülüdür. Arkada iliak kaslar, ileolumbar ligament, quadratus lumborum kası ve sağ böbrek ve sağ üreter ile komşudur. Ön yüzü ileum kıvrımları, omentum majusun sağ kenarı ve karın ön duvarı ile komşudur. İnen kolana benzer şekilde lateralde Told fasyası ile devam eder(22).

Transvers kolon; hepatic fleksuradan başlayarak aşağıya doğru konveks bir kavis yapar ve dalağın alt ucunda aşağıya doğru inerek splenic fleksurayı oluşturur. Ortalama uzunluğu 50cm'dir. Hepatic fleksura duodenum 2. parçası ve pankreas başı ile üst yüzü ise karaciğerin alt yüzü, safaya kesesi, büyük kurvatur ve dalağın ön ucu ile komşudur. Gastrokolik ligaman ile mideye bağlıdır. Büyük omentuma tamamen yapışıktır(20).

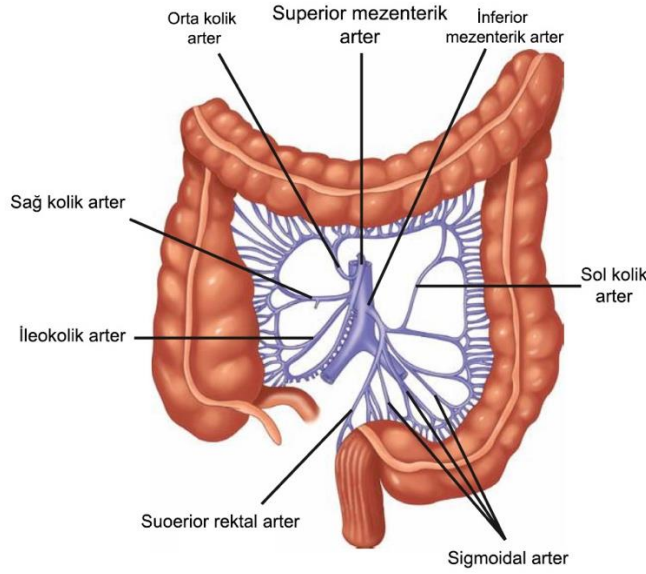
İnen kolon; splenic fleksuradan yaklaşık 25cm aşağı doğru ilerleyerek sol iliak fossaya kadar uzanır ve sigmoid kolonu oluşturur. Yan ve ön yüzü periton ile örtülüdür. Sol böbrek dış kenarı, psoas majör kası, quadratus lumborum kası ile komşudur. Sol subkostal arter ve sinir, sol ilioinguinal, sol genitofemoral, ve sol lateral kutaneal femoral sinirler, sol testiküler arter ve sinir, sol external iliak arter ve sol lumbal arterler, inen kolonu arkadan çaprazlar(20,21,22).

Sigmoid kolon ortalama uzunluğu 15 ila 50cm arasında olup oldukça mobil bir organdır. Rektum; sakrum konkavitesine doğru öne aşağıya doğru 13 - 15cm boyunca iner, koksiksin 2 - 3cm altına ulaşır, üçüncü sakral vertebra hizasında kanalın doğrultusu arkaya döner levator kasların içinden geçer, yaklaşık 3 - 4cm uzunluğundaki anal kanalı meydana getirerek anüste sonlanır. Sigmoid kolon periton

ile tamamen sarıdır ve uzunluğu değişebilen bir mezo ile karın arka duvarına tutunmuştur (48,49). Rektum; promontoryumun hemen önünde başlayarak sakrum ve koksiksin eğimine uygun bir şekilde aşağı ve arkaya doğru yönelir. Sakral bölgeyi geçip pelvik diafragmada anüs ile birleşir. Uzunluğu 12 ila 15cm boyunda olup, haustra, apendiks epiploika ve tenya içermez. Üst 2/3'lük kısmı periton ile örtülüdür (48,49).

### 2.6.1 Kolonun Arteryel Sistemi

Gastrointestinal sistemin embriyolojik gelişimi hakkındaki bilgiler, anatomik kan dolaşımını anlamada mükemmel bir temel sağlamaktadır. Ön barsak çölyak arterden, orta barsak superior mezenterik arterden, arka barsak ise inferior mezenterik arterden kanlanmasını sağlar (22).



Şekil 1: Kolonun Arteryel Sistemi (22).

Süperior mezenterik arter; L1 seviyesinde Trunkus Çölyakus'un 1.25cm distalinden aortanın önünden ayrılarak; çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun kanlanmasını arteria (a.) ileokolika, a. kolika dekstra ve a. kolika media dalları ile sağlar (20).

İnferior mezenterik arter; superior mezenterik arterin altından, aort bifurkasyonunun 2-4cm proksimalinden, renal arterlerin distalinden, lomber 3

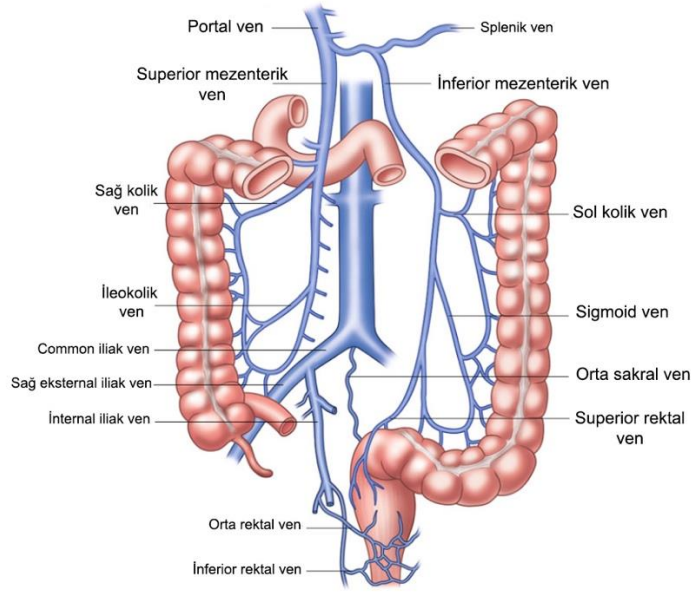
hizasında, infrarenal aortadan çıkarak inen kolon, sigmoid kolon ve üst rektumun beslenmesini sırası ile a. kolika sinistra, a. sigmoidea, a. rektalis süperior dalları ile sağlar (21,22).

İnferior mezenterik arter; süperior rektal arter olarak devam eder ve internal iliak arterin medial rektal arter dalı ve internal pudental arterin inferior rektal arter dalı ile birleşerek rektumun kanlanmasını sağlar (20,21,47).

Splenik fleksura hizasında inferior mezenterik arter ve superior mezenterik arter arasında kollateraller bulunur. İleokolik, sağ kolik, orta kolik, sol kolik arterler aralarında anastomoz oluşturarak Drummond'un Marjinal Arteri'ni meydana getirirler. Kolonun mezenterik sınırı boyunca yer alarak, kolona vasa rektaları verirler. Böylece mezenterik kenar boyunca devamlı kan akımı elde edilmiş olur. İnferior mezenterik arterin sol kolik dalı ile superior mezenterik arterin orta kolik dalı arasındaki anastomozlar ise Riolan arkı olarak adlandırılır. Riolan arkı ilk defa, Jean Riolan(1580-1657) tarafından tanımlanmıştır. Bu arterlerden herhangi biri tıkanıp zamana hayati bir kanal olarak işlev görerek kanlanmayı sağlar (20,47,48).

### **2.6.2. Kolonun Venöz Sistemi**

Kolonun venöz drenajı, arterial beslenmesine paraleldir. Sağ kolonun venöz dönüşü süperior mezenterik ven yoluyla portal vene, sol kolonun venöz dönüşü ise inferior mezenterik ven yoluyla splenik vene, oradan da portal vene olmaktadır. Çekum ve appendiksin venöz dönüşünü, ileokolik ven yoluyla superior mezenterik vene drene olmaktadır. İnferior mezenterik ven, treitz ligamanının solunda retroperitoneal lokalizasyonda gider, pankreasın posteriorunda splenik venle birleşir. Rektumun venöz drenajının portal ve sistemik dolaşımın her ikisine birden akımı mevcuttur. Rektumun üst kısmı süperior rektal ven aracılığıyla inferior mezenterik vene drene olur. Bu drenaj portal sistemidir. Orta ve alt bölge ise middle rektal ven ve inferior rektal ven aracılığıyla internal pudental vene oradan da internal iliak ven yoluyla sistemik dolaşıma drene olurlar. Süperior rektal ven (portal) ile middle ve inferior rektal venler (sistemik) arasında anastomozlar bulunmaktadır ve bunlar bir porto-sistemik şant meydana getirirler (20,21,22,47).



Şekil 2: Kolonun Venöz Sistemi (22).

### 2.6.3. Kolonun Sinirleri

Kolon hem sempatik hem parasempatik sinirler tarafından innerve edilir.ve bunlar arterlere paralel seyrederek. Sempatik sinirler T6-T12 ve L1-L3 den çıkarlar. Sağ kolon ve transvers kolonun parasempatik innervasyonu vagus sinirindedir. Sol kolonun parasempatik sinirleri S2-4 sakral sinirlerden gelecek oluşturulan nervi erigentesdir (20).

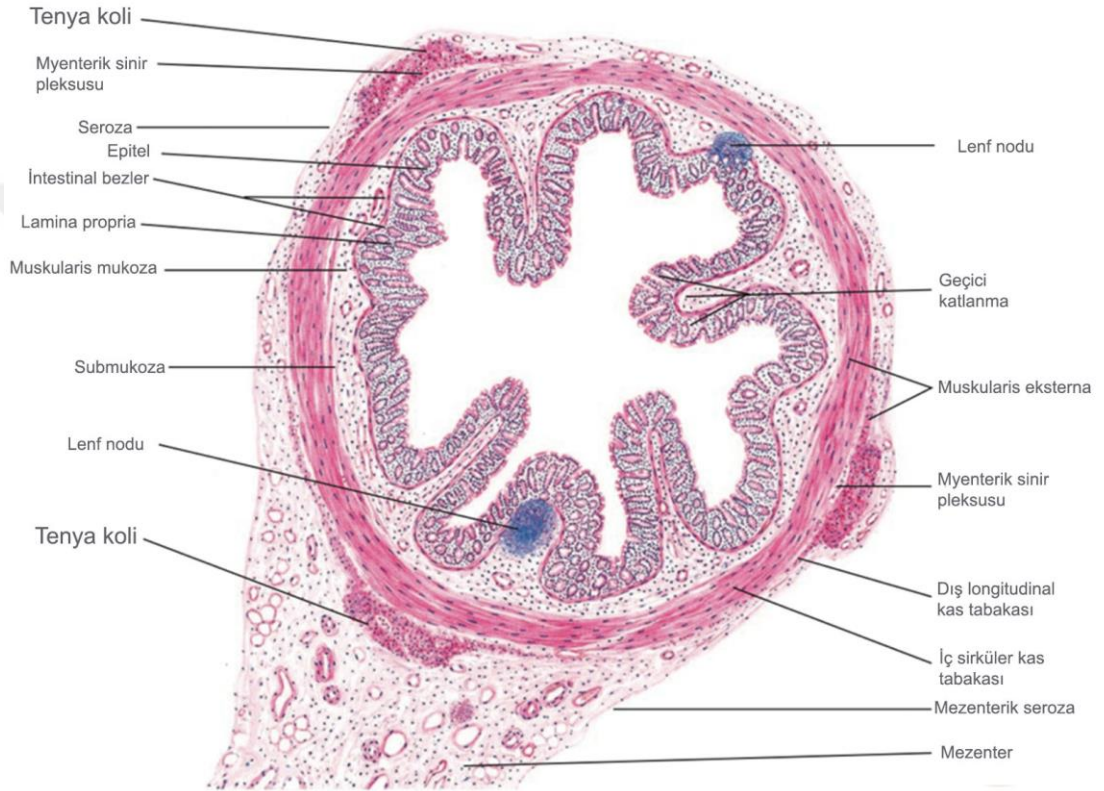
### 2.6.4. Kolonun Lenfatikleri

Kolon oldukça zengin bir kapiller lenfatik ağı sahiptir. Kolonik lenf nodları, epiploik lenf nodları, parakolik lenf nodları, intermedier lenf nodları, preterminal lenf nodları olarak dört gruba ayrılabilir. Epiploik lenf nodu grubu, serozal yüzde epiploik apendices içerisinde bulunur. Parakolik lenf nodu grubu, kolonik duvara komşu olarak bulunur. İntermedier lenf nodu grubu kolik kan damarları boyunca yerleşmiştir. Preterminal lenf nodu grubu superior ve inferior mezenterik arterlerin ana trunkusları boyunca yerleşir ve visseral arterlerin orjini lokalizasyonundaki paraaortik lenf nodlarına drene olurlar. Kolon ve üst 2/3 rektumun lenfatikleri esas olarak sisterna şiliye boşalan paraaortik lenf nodu zincirine drene olur. Alt rektumu ve anal kanalı anal kanalı drene eden lenfatikler hem paraaortik lenf nodlarına hem de lateralde

internal iliak sistem aracılığıyla yüzeysel inguinal lenf düğümü havuzuna drene olur (20,22,47,48).

### 2.6.5. Kolonun Histolojisi

Kolon duvarı; mukoza, submukoza, muskularis eksterna ve seroza olmak üzere 4 tabakadan oluşmuştur (50).



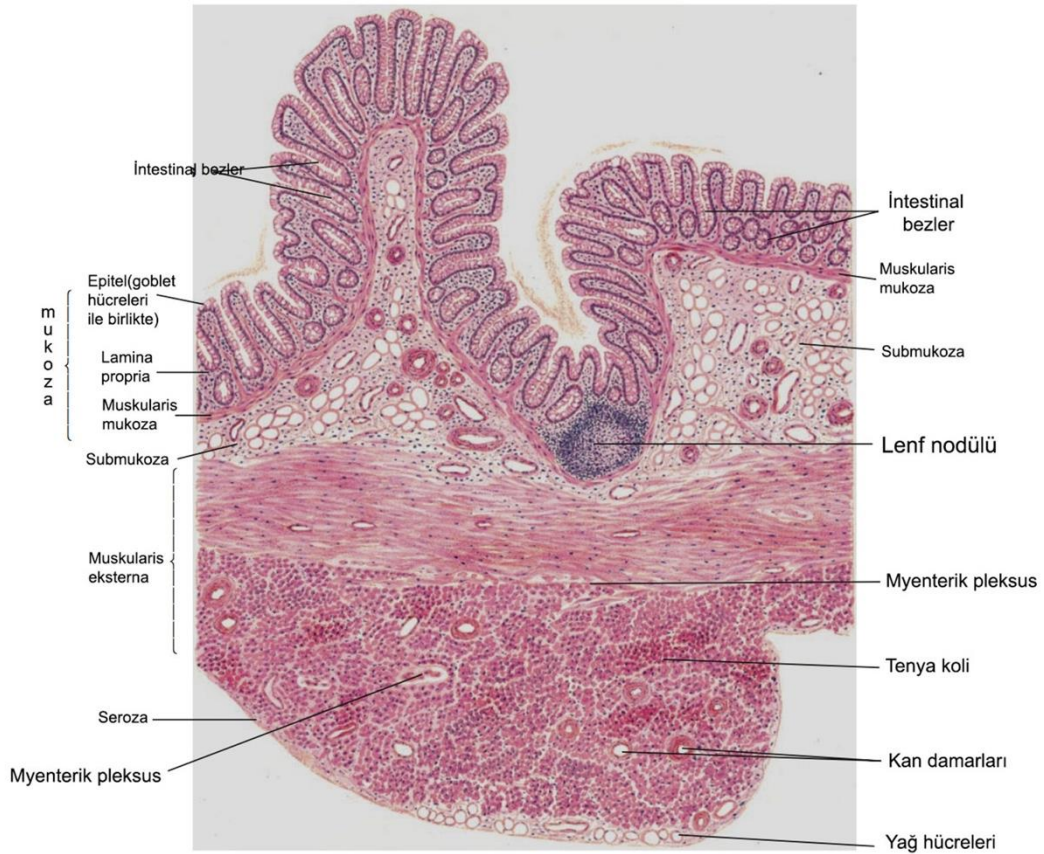
Şekil 3: Kolonun Histolojisi (50)

**Tunika Mukoza:** Lümeneye bakan yüzeyde ilk olarak mukoza tabakası bulunmaktadır ve sırasıyla, epitel, kripta, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmaktadır. Epitel; tek katlı basit kolumnar yada kübik olabilmektedir ayrıca çok sayıda emici hücre ve goblet hücreleri içeren uzun intestinal bezler ve az sayıda enterokromafin hücre içermektedir. Villus bulunmaması mukozanın önemli bir özelliğidir. Lamina propria; damar, sinir ve düz kas ve aynı zamanda inflamatuvar hücreleri (lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiyosit) içerir. Muskularis mukoza, mukozayı submukozadan ayıran ince bir kas tabakasıdır.

**Tunika Submukoza:** Arteriol, lenfatik ve venülleri içeren tabakadır. Meissner pleksusu bu tabakada bulunmaktadır (50).

**Tunika Muskularis:** İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelen ve bu iki kas tabakası arasında myenterik sinir pleksusu olarak bilinen, Auerbach pleksusunun yer aldığı kolonun üçüncü histolojik tabakasıdır. Dış longitudinal tabaka lifleri üç kalın longitudinal bant halinde toplanır ve tenia coli adı verilen yapıyı oluşturur (50).

**Tunika Seroza:** Kolonun en dış tabakasını oluşturan periton bölümüdür, visseral organlarla komşuluğu mevcuttur (50).



Şekil 4: Kolonun Histolojisi (50)



Şekil 5: Kolonun Histolojisi (50)

## 2.7. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### 2.7.1 Mekanik Yöntemler

Patlama basıncı ve kopma direnci ölçümleri anastomozun değerlendirilmesinde kullanılan mekanik yöntemlerdir. Patlama basıncı ölçümü, ilk defa 1964 yılında Chlumsky tarafından uygulanmıştır ve barsak içeriğini kaçak oluşana kadar hava yada sıvı ile doldurma doldurma mekanizmasına dayanır ve sıvı yada hava kaçağının görüldüğü basınç, patlama basıncı olarak kabul edilir (51).

Nelsen ve Anders, köpekten ince bağırsak segmentleri kullanarak, 2 ve 12 mililitre (ml) H<sub>2</sub>O/dakik (dk) insüflasyon oranları ile yapılan basınç ölçümlerinin benzer sonuçlar verdiğini saptanmıştır, ancak çok daha yüksek bir oran (50 ml/sn) verilirse patlama basıncı, önemli ölçüde artmaktadır. Ayrıca şişme kuvvetinin barsağa ne kadar uzun süre uygulanırsa, patlama ya da sızıntı için gerekli olan basıncın o oranda düştüğü sonucuna varmışlardır. Bu durum, çeşitli çalışmalarda bildirilen mutlak verilerin karşılaştırılmasını engelleyebilecek bir faktör içeriyor gibi görünmektedir (52).

Sonuç olarak barsak segmentinin artan lümen içi basınca karşı duvar direncini

anastomoz sonrası 2-3. günlerde en düşük değerde iken 7. güne kadar artış göstererek ameliyat öncesi düzeye çıkar ve patlama bu andan itibaren anastomoz hattı dışında bir barsak ansından olur. Bu nedenle patlama basıncı ölçümü iyileşmenin erken dönem değerlendirilmesi için uygun bir yöntemdir (51).

Kopma direnci (ayrılma kuvveti) ise; anastomoz hattının bulunduğu barsak segmentinin eksiz edilerek, karşıt yönlerde kuvvet uygulayan bir gerilim ölçer cihaza bağlanarak kopmaya neden olan kuvvetin ölçülmesidir (52).

### **2.7.2. Biyokimyasal Yöntemler**

Doku kollajen miktarı hidroksiprolin düzeyinin ölçümü ile saptabilir ve anastomoz iyileşmesini gösteren biyokimyasal bir parametre olarak kullanılır. Hidroksiprolen kollajen ve az sayıda ekstraselüler proteinde bulunan non-esansiyel bir aminoasittir. trans-4-hidroksi-L-prolin ve trans-3-hidroksi-L-prolin olmak üzere iki izomeri vardır. Graft versus host hastalığı, keloid oluşumu, vitiligo gibi pek çok patolojide artarken, azalmış seviyeleri zayıf yara iyileşmesi ile ilişkilidir (53).

Hidroksiprolin düzeyi doku ağırlığı ile orantılı olarak değerlendirilir. Hidroksiprolin düzeyinin yaklaşık olarak kollajen içeriğini yansıttığı düşünülmektedir. Anastomoz iyileşmesinde kollajen miktarı dışında kollajenin çaprazlaşma yeteneği de önemlidir; ancak bunun direkt ölçümü günümüz koşulları ve teknolojisi ile mümkün değildir (54).

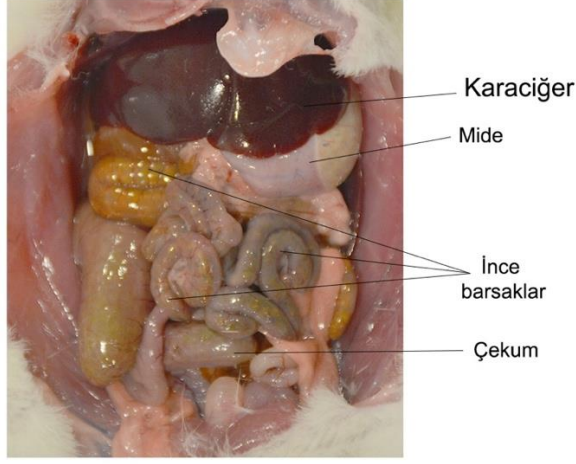
### **2.7.3. Histopatolojik Yöntemler**

Işık mikroskopu kullanarak anastomoz hattını içeren barsak bölgesinin hücrel infiltrasyonu ve fibroblastik aktivitesi incelenebilir, elektron mikroskopu kullanarak kollajen lifleri değerlendirmek de mümkündür (55).

## **2.8 RATLARDA KOLON ANATOMİSİ**

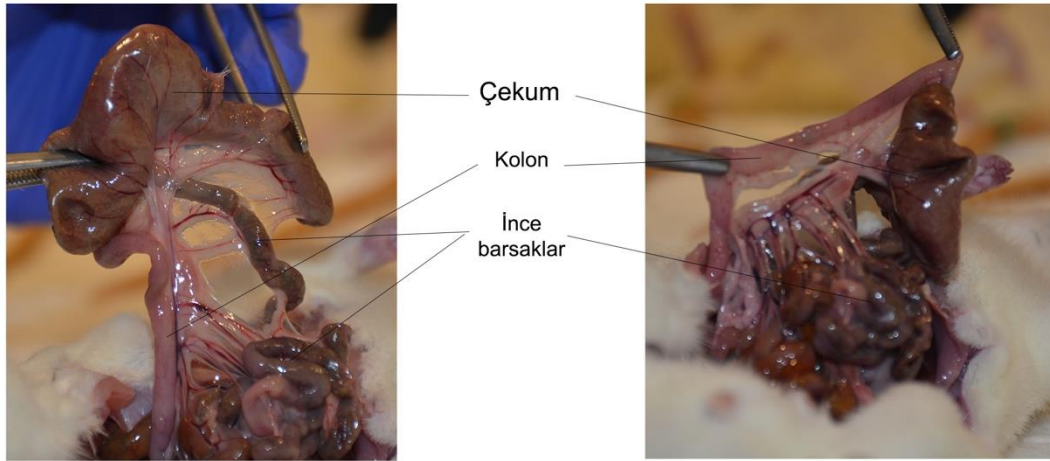
Ratlarda gastrointestinal anatomisi insan anatomisi ile oldukça benzerdir. Ratlarda da ince barsağın devamı olarak başlayan ve kuyruk kısmının önünde anüs olarak sonlanan bir kolon mevcuttur. Çekum ratlarda kolonun en geniş kısmını oluşturur ve 6-9 cm uzunluktadır. Çekum kaprofaji olarak adlandırılan dışkıının ikinci

kez sindiriminin yapıldığı ve ayrıca mikrobiyal fermantasyon ile selülozun sindirildiği kısımdır daha sonra daralarak insandaki gibi çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolon kısımlarını oluşturur (56).



Şekil 6: Ratlarda Abdominal Kavite

Ratlarda kolon uzunluğu ortalama 20-25 cm kadardır. Makroskopik olarak ayırt edilebilen tenya yapısı yoktur. Rektumda mukosal oblik pililer barsak uzun eksenine paraleldir böylece rektum kolonun diğer segmentlerinden ayırt edilir. Kolonun neredeyse tamamı mobildir ve insanlardan farklı olarak visseral periton ile örtülüdür (56).



Şekil 7: Ratlarda Barsaklar

	<b>RAT</b>	<b>İNSAN</b>
<b>Çekumdan rektuma uzunluk</b>	20-25cm	100-150cm
<b>Tenya koli</b>	-	+
<b>Haustra</b>	-	+
<b>Appendiks</b>	-	+
<b>Çekum</b>	Kör sonlanır. Uzunluğu diet ve flora ile ilişkilidir. Fermentasyon ve K ve B vitamin üretiminden sorumludur.	İleoçekal valvden başlar, proksimal kolon ile devam eder.
<b>Kaprafaji</b>	+	-
<b>Mukoza katlantılar</b>	Çekum ve proksimal kolonda: Transvers Orta kolonda: Yok Distal kolon ve rektumda: Longitudinal	Tüm Kolonda: Transvers
<b>Paneth hücresi</b>	-	+
<b>Mukoza</b>	+	+
<b>Goblet hücresi</b>	+	+
<b>Enteroendokrin hücreler</b>	+	+
<b>Rectum</b>	50-80mm uzunluğunda	12-15cm uzunluğunda
<b>Anüs</b>	Prolapsus çok nadir  Keratinize squamöz epitel	Non-keratinize squamöz epitel

Tablo 2: Rat ve İnsanda Kolonun Farkları (57).

## 2.9 KOLLAJEN DURA MATRİKS

Posterior fossa cerrahisinde serebro-spinal sıvı kaçağı insidansı %1-14 arasında değişmektedir. Büyük tümör cerrahileri, operasyon sonrası menenjit, re-operasyon gibi pek çok faktör beyin cerrahisinde serebro-spinal sıvı kaçağı riskini arttırıcı olarak saptanmıştır. 1970-80'lerde doku mühendisliği ile kollajen matriks geliştirilmiştir. Sonraki yıllarda beyin cerrahisi operasyonlarında dura kapatmak için kullanılan bir materyal olmuştur(58,59).

Kollajen dura matriks, sığır aşil tendonundan üretilmiş, %100 kollejen içerikli bir maddedir. Beyin cerrahisinde dura kapatmak amacıyla kullanılmakta ve serebro-spinal sıvı kaçağını azaltmaktadır. Kabul edilebilir sınırlarda olması koşuluyla psödomeningosel ve aseptik menenjit oluşumunu arttırdığı belirlenmiştir(58,59).

Kollejen dura matriks dokuyla uyumlu matriks yapıda bir materyaldir. Beyin cerrahisi kullanımı suture gerektirmemekte, ıslanıldığında jelleşerek dokuya tutunma ve üzerinde biriken kan ile fibrin çökmesi prensibine dayanmaktadır. 3-6 ay içerisinde vucutta resorbe olmaktadır. Kollajen matriks kullanımı fibroblast infiltrasyonu ve neovaskularizasyonu arttırmaktadır. Fibroblastlar 3-4. günlerde kollajen dura matriks içinde çoğalmaya başlar ve matriks porlarında kollajen deposit oluşumunu ve neovaskularizasyonu sağlar. Reoperasyon ve otopsi serilerinde kollajen dura matriksin altındaki dokuda yani beyinde, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna, reaktif enkapsülazisyona ve inflamatuvar reaksiyona sebep olmadığı belirlenmiştir(58,59).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Araştırma Ve Hayvan Laboratuvarı ve Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji ve Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesi Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışma süresince, 1964 Helsinki Deklerasyonu'nda yer alan laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımına dair kurallara ve Avrupa Konseyi'nin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) titizlikle uyulmuştur.

Ratlar, üstü paslanmaz metal kapaklı, yanlarında havalandırma pencereleri bulunan standart plastik kafeslerde ilk 2 gün tek, sonraki günler ilk iki grup yedişerli, son grup beşerli gruplar halinde yaşatıldılar. Kafeslerin tabanı odun talaşı ile kaplıydı ve bu talaş hergün değiştirildi. Kafeslerin bulunduğu ortam normal oda sıcaklığına ve nemine sahip olup, sürekli havalandırma yapılmaktaydı. Su ve yem kapları standart üstten geçmeli plastik kaplar olup, beslenme küçük laboratuvar hayvanları için özel olarak üretilmiş standart yemle yapıldı.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu önerisi gereği 3. Grup için 2 rat üzerinde pilot çalışma yapıldı. Hayvan kaybı olmaması üzerine çalışma planlandığı şekilde uygulandı. Çalışma sonunda 3. Gruptan 2 adet denek batın içi sepsis nedeniyle kaybedildi. Kalan deneklerde anastomoze dokuda hidroksiprolin miktarı ölçüldü, sigmoid kolonun anastomoze kısmı çıkarılarak, bu kısımda patlama basıncı ölçüldü. Doku histopatolojik olarak incelendi.

Çalışmamızda 21 adet Norveç Wistar Albino türü dişi rat kullanıldı. Ratlar ortalama 6-12 aylıktı ve 200-400 gram ağırlığındaydı. Hayvanlar kontrol grubu, anastomoz açıklığına destek olarak kollajen dura matriks grubu ve anastomoz kaçığında kollajen dura matriks grubu olmak üzere randomize olarak üç eşit gruba ayrıldı. Çalışmada denekler, 1. Grup 1. Denek (1-1) şeklinde numaralandırıldı.

Grup 1: (Kontrol) Anastomoz

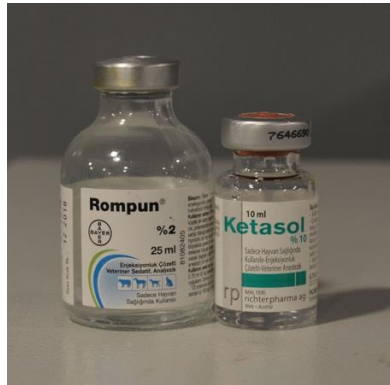
Grup 2: (Deney) Anastomoz+Anastomoz açıklığına destek olarak kollajen dura matriks grubu

Grup 3: (Deney) Anastomoz+Anastomoz kaçığında kollajen dura matriks grubu

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenler gruplarda normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları One Way ANOVA test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Koşullar sağlanmadığından Monte Carlo simülasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

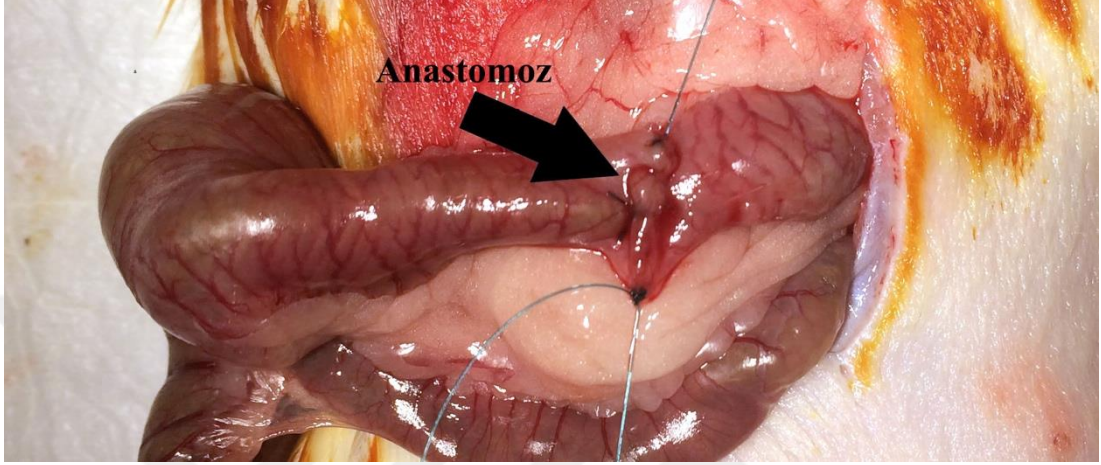
### 3.1 CERRAHİ PROSEDÜR

Ratlar üç gruba randomize edildi. Her üç gruba da ketamin/ksilazin HCl karışımı intraperitoneal 75/10 mg/kg olacak şekilde verilerek genel anestezi yapıldı. Abdominal bölgede traş sonrası, betadine ile antisepsi uygulandı. Ardından yaklaşık 5cm longitudinal insizyon ile batına girildi, sigmoid kolon bulunarak transvers şekilde 2'ye kesildi.



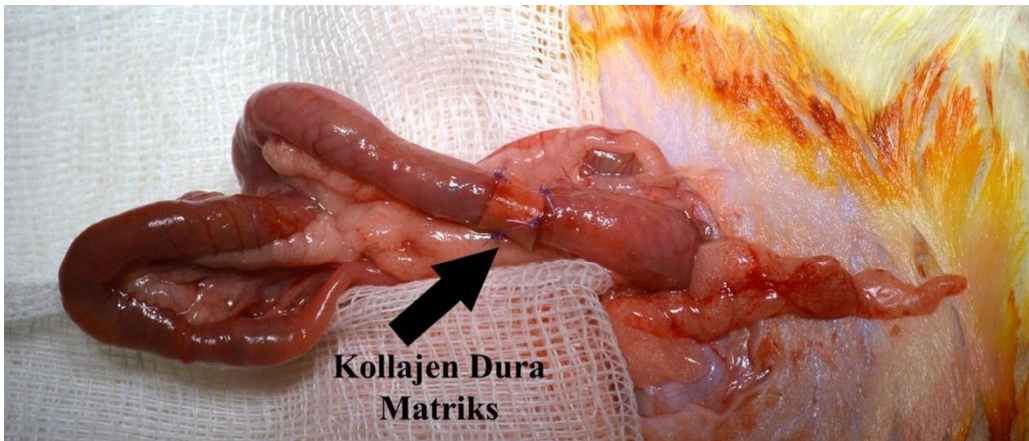
Şekil 8: Ratın Anestezisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Birinci grupta; sigmoid kolon bulunarak transvers şekilde 2'ye kesildikten sonra, 5.0 PDS ile tek kat üzerinden, elle, uç-uca ön duvarda 4 arka duvarda 4, toplamda 8 dikiş olacak şekilde devamlı dikişlerle anastomoz yapıldı. Ardından katlar anatomik planda kapatılarak operasyona son verildi. Operasyon sonrası derlenme sürecinde ratlara intraperitoneal %0,09 serum fizyolojik verilerek hidrasyon sağlandı.



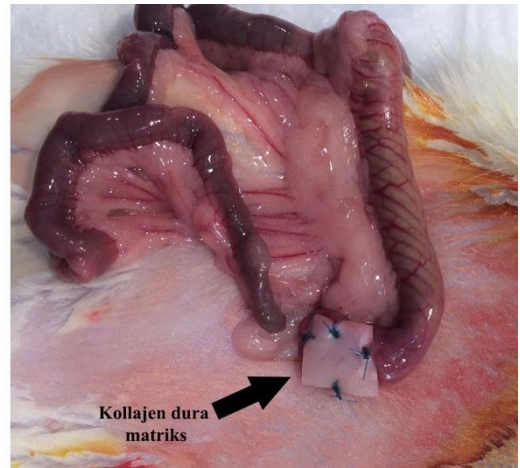
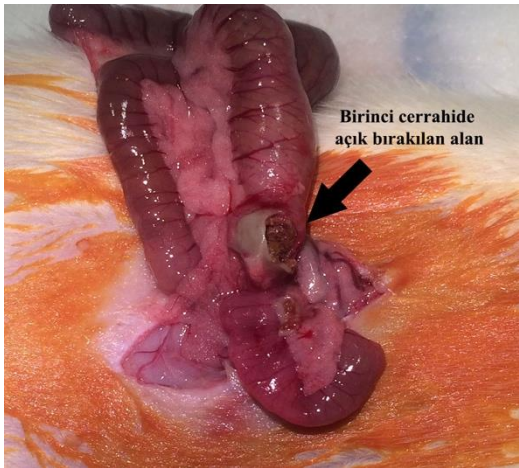
Şekil 9: Birinci Grupta Yapılan Anastomoz

İkinci grupta; sigmoid kolon bulunarak transvers şekilde 2'ye kesildi, 1/5 orta kısmı açık bırakılacak şekilde kenar 4/5'lik kısımları 5.0 PDS ile, tek kat üzerinden, elle, uç-uca, ön duvarda 4 arka duvarda 4, toplamda 8 dikiş olacak şekilde devamlı anastomoz yapıldı. 1/5 açık bırakılan orta kısma Kollojen Dura Matriksi yerleştirilerek 6.0 PDS ile tespit edildi. Ardından katlar anatomik planda kapatılarak operasyona son verildi. Operasyon sonrası derlenme sürecinde ratlara intraperitoneal %0,9 serum fizyolojik verilerek hidrasyon sağlandı.



Şekil 10: İkinci Grupta Yapılan Anastomoz ve Kollajen Dura Matriks

Üçüncü grupta; sigmoid kolon bulunarak transvers şekilde ikiye kesildi, 1/5 orta kısmı açık bırakılacak şekilde kenar 4/5'lik kısımları 5.0 PDS ile, tek kat üzerinden, ön duvarda 4, arka duvarda 4, toplamda 8 dikiş olacak şekilde elle, uç-uca kontinyu anastomoz yapıldı, sonrasında katlar anatomik planda kapatılarak operasyona son verildi. 12 saat sonra aynı şartlarda ratlara yeniden laparotomi yapıldı. Batın 30cc/kg olacak şekilde SF ile yıkandı ve bir önceki cerrahide açık bırakılan 1/5'lik orta kısma kollojen dura matriksi yerleştirilerek 6.0 PDS ile tespit edildi. Operasyon sonrası derlenme sürecinde ratlara intraperitoneal %0,9 serum fizyolojik verilerek hidrasyon sağlandı.



Şekil 11: Üçüncü Grupta Yapılan Anastomoz, Reoperasyon ve Kollajen Dura Matriks

Uygulanmadan sonra ratlar kafeslerinde 7 gün yaşatıldıktan sonra anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi uygulandı. Batın açılarak anastomoze doku çıkarıldı ve bu kısımda patlama basıncı ölçüldü. Anastomoze doku, ikiye kesilerek yarısı patolojik inceleme için kalan yarısı ise dokuda hidroksprolin bakılmak üzere biyokimyasal inceleme için uygun koşullarda saklandı.

### 3.2 PATLAMA BASINÇI ÖLÇÜMÜ

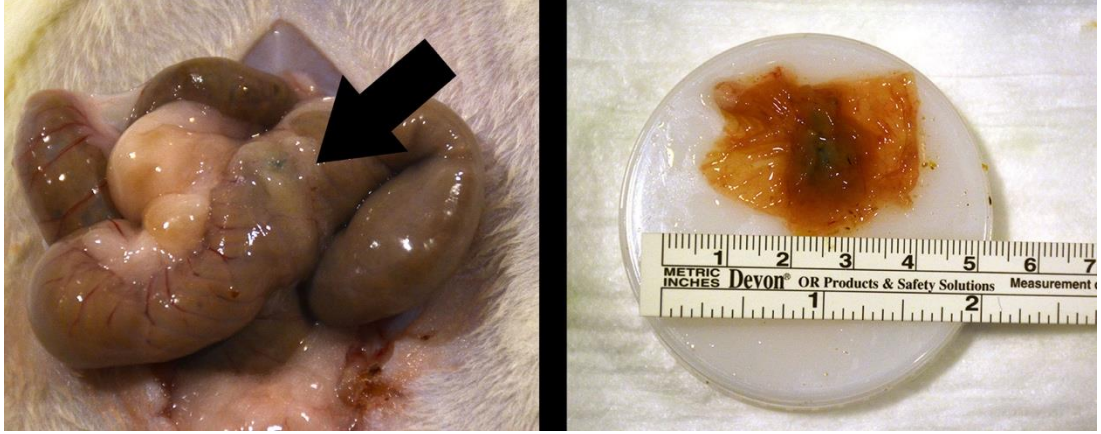
Ratlar sakrifiye edildikten sonra nekropsileri yapılmak üzere eski insizyon hattı açıldı. Batına girilerek anastomoze segment bulundu ve 3cm distal ve proksimalinden eksize edildi. Sfingomanometreye takılan bir sonda anastomoz hattına 1cm mesafeye ilerletildi. Kolon proksimalinden ve distalinden 3-0 ipekle bağlandı. Çıkarılan kolon segmenti yaklaşık 750cc %0.9 NaCl dolu bir küvet içine yerleştirilerek sfingomanometre yardımı ile şişirildi. Anastomoz hattındaki patlama sesi duyulduğu veya hava kaçağı görüldüğü andaki basınç saptandı.



Şekil 12: Anastomoz Patlama Basıncı Ölçüm Düzeneği

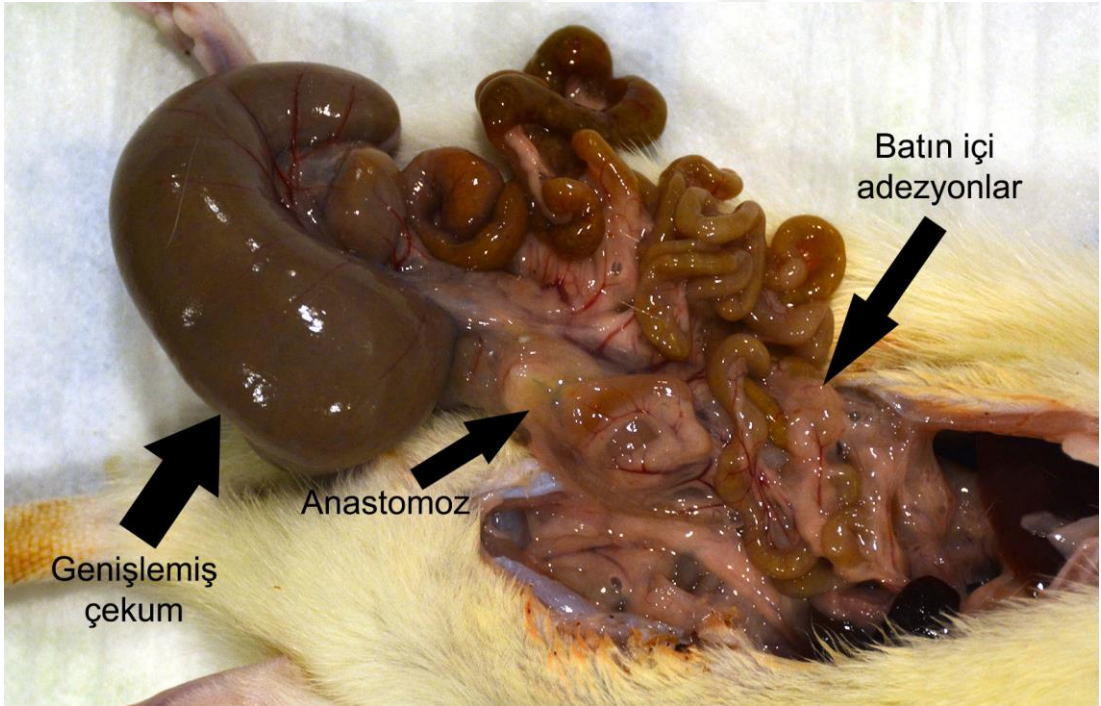
### 3.3. DOKUDA HİDROKSİ PROLİN ÖLÇÜMÜ

Patlama basınç ölçümü yapılan doku örnekleri, longitudinal olarak eşit bir şekilde ikiye ayrıldı. İlk parça hassas terazide tartılarak gram cinsinden ağırlığı belirlendi.



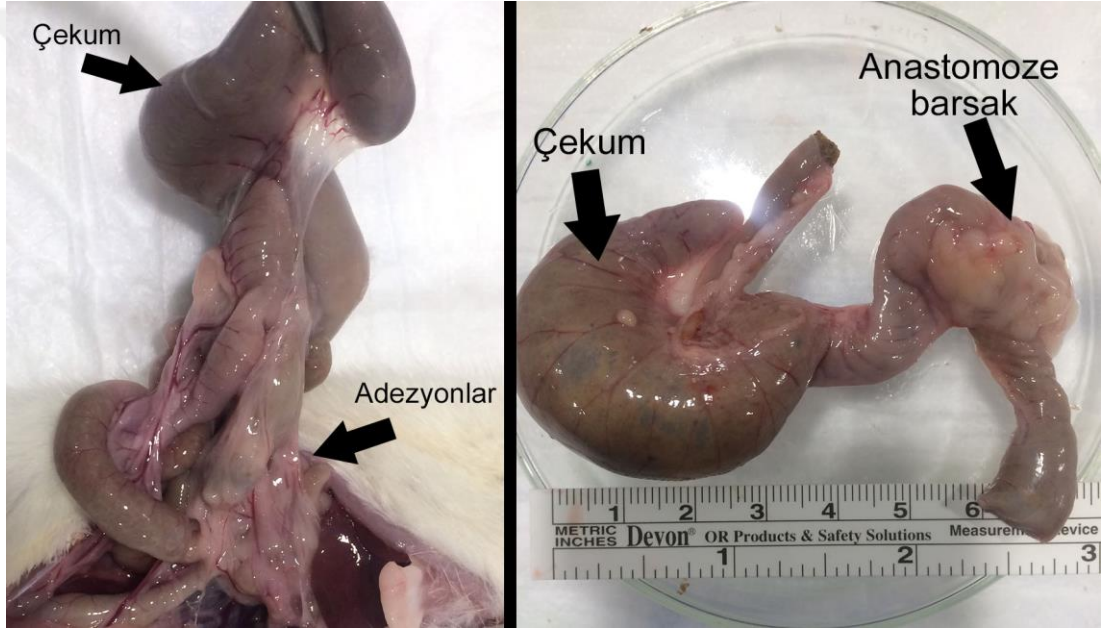
Şekil13: Nekropside Anastomoze Doku

Çalışma gününe kadar PBS eklenerek ‘‘Rat hydroxyproline(Hyp)ELISA Kit’’ ile hidroksprolin miktarları saptanmak üzere  $-20^{\circ}\text{C}$ ’de donduruldu. Çalışma günü  $2-8^{\circ}\text{C}$ ’de erimeyi takiben PBS eklendi.



Şekil 14: Nekropside Batın İçi Adezyonlar

Enzimle işaretlenmiş antikorlar, 37°C’de, 60 dakikka boyunca örnekle enzimatik reaksiyona sokuldu. Beş kez yıkamanın ardından 50µl kromagen A ve B eklendi, 37°C’de 10 dakikka beklenerek reaksiyonun gerçekleşmesi sağlandı. Bu esnada örneğin mavi renk aldığı görüldü. Sonrasında durdurucu solüsyon eklendi. Asit etkiyle örneğin sarı renk aldığı görüldü. Renk parlaklığı ile rat hidroksprolin seviyeleri pozitif korelasyon gösterdiğinden bu prensibe dayanarak ölçüm yapıldı. Yapılan ölçüm gram cinsinden doku ağırlıklarıyla orantılanarak, ölçüm değerleri ng/mL/1 gram protein cinsinden hesaplandı.



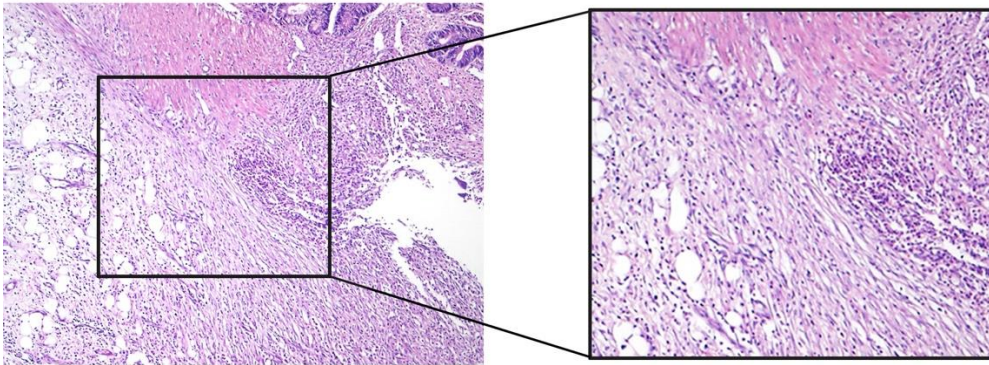
Şekil 15: Nekropside Genişlemiş Çekum



Şekil 16: Nekropside Genişlemiş Barsak Ansları

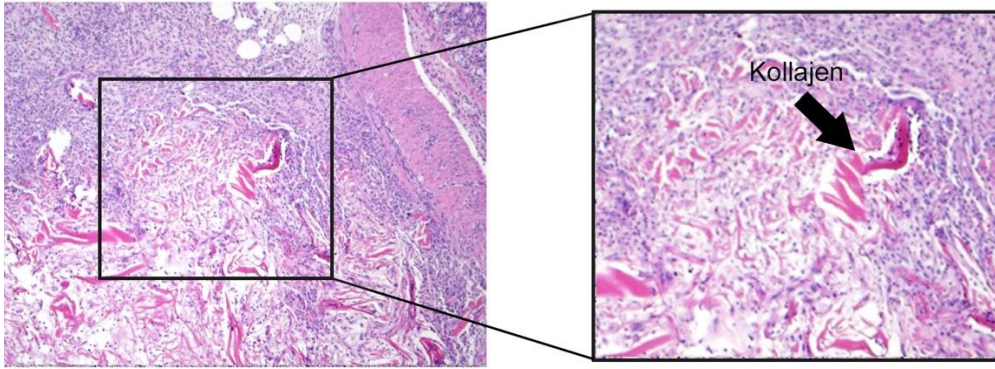
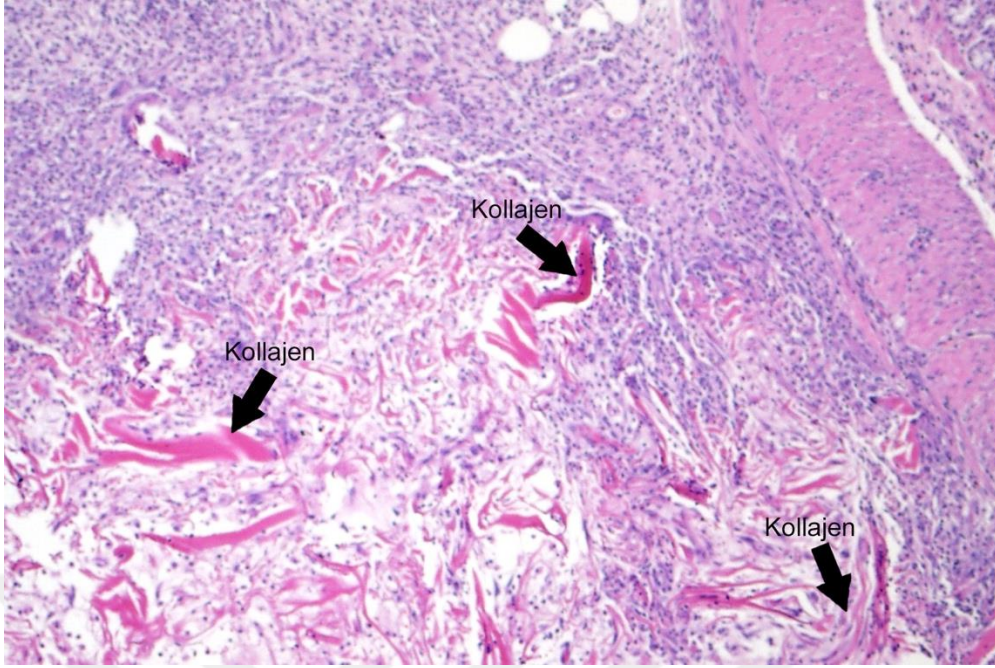
### 3.4 DOKUNUN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Doku örnekleri %10 luk formaldehitte tespit edildi. Daha sonra parafin bloklar halinde hazırlandı ve Hematoksilen-Eosin ile boyanarak tek bir patolog tarafından incelendi. İncelemede Erlich-Hunt Modeli kullanıldı. İncelemede inflamatuvar hücreler, fibroblastlar, neovaskülarizasyon düzeyi ve kollajen içeriği değerlendirildi.

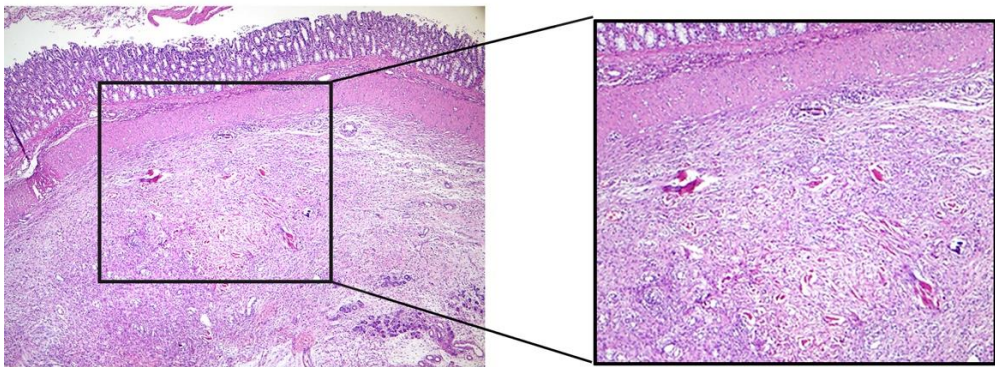


Şekil

17: Hematoksilen-eozin boyama ile x 100 büyütmede Denek 1-2'nin anastomoz histopatolojisi



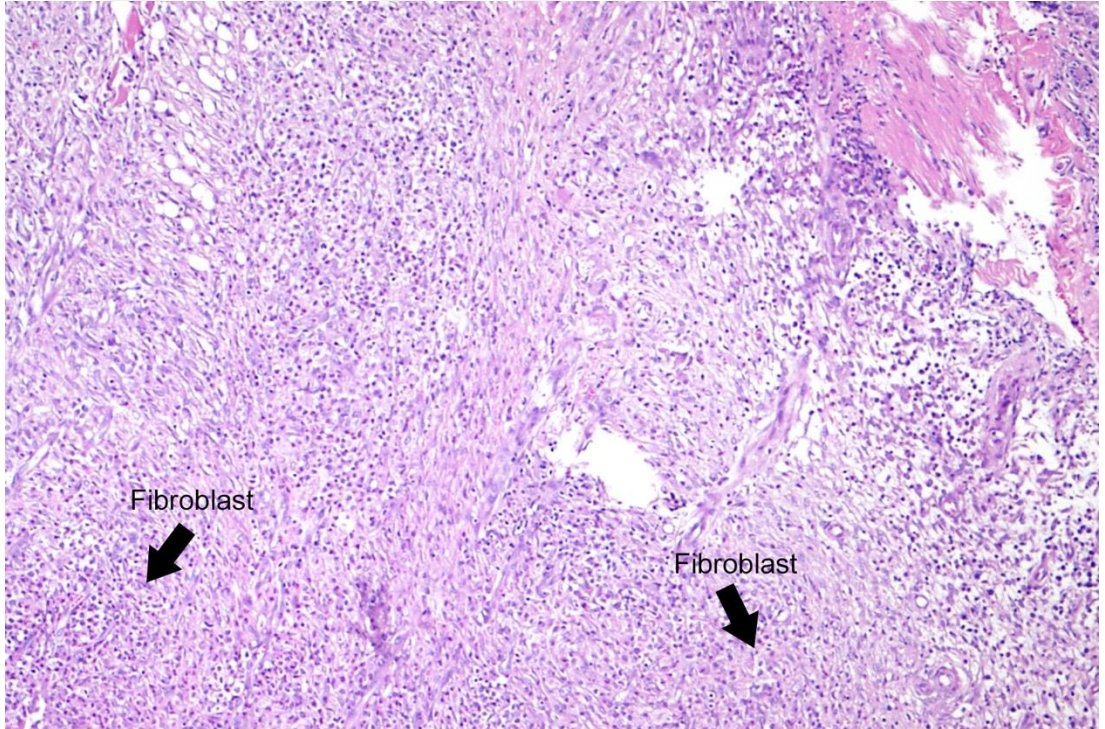
Şekil 18: Hematoksilen-eozin boyama ile x 100 büyütmede Denek 2-7'nin anastomoz histopatolojisi Evre 4 kollajen



Şekil 19: Hematoksilen-eozin boyama ile x 40 büyütmede Denek 2-1'in anastomoz histopatolojisi

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

Tablo 3: Erlich-Hunt Modeli



Şekil 20: Hematoksilen-eozin boyama ile x 100 büyütmede Denek 3-2'nin anastomoz histopatoloji

## 4.BULGULAR

Bu çalışmada deneysel kolon anastomoz modelinde kollajen dura matriksin kolonik anastomoz iyileşmesi üzerinde bir etkisinin olup olmadığı incelendi. Operasyon gruplarında hayvan deneyleri için orta etki büyüklüğünde (effect size=1.0) farkın istatistiksel olarak anlamlı olması öngörülerek 0,05 alfa anlamlılık seviyesinde %95 güç için örneklem büyüklüğü toplam 21 hayvan olarak belirlendi. Çalışma esnasında üçüncü grup olan; Anastomoz+Anastomoz kaçığında kollajen dura matriks grubunda ilk operasyondan 9 saat sonra, batin içi sepsis nedeniyle 2 adet rat kaybı yaşandı.

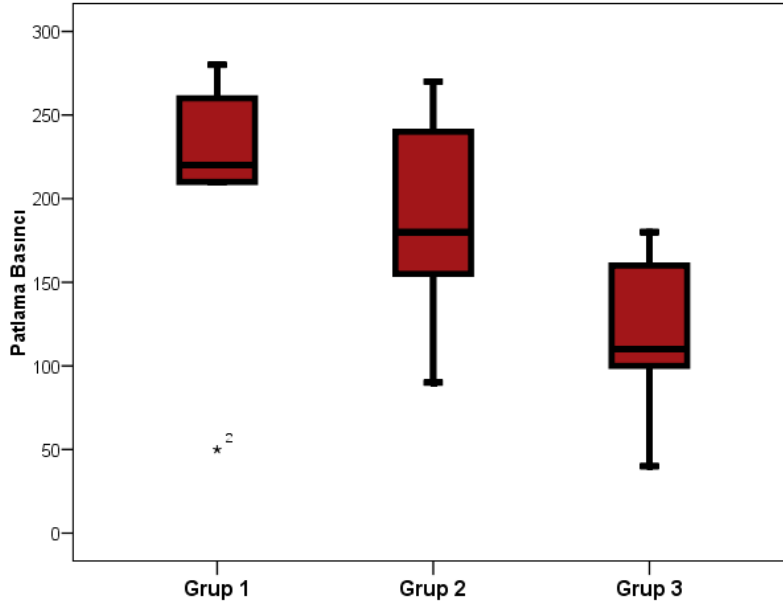
### Anastomoz Patlama Basınçları:

Grup 1 ortalama patlama basıncı 212,9±77,0 olarak bulundu. Grup 2 ortalama patlama basıncı 190,0±64,3 olarak bulundu. Grup 3 ortalama patlama basıncı 118,0±55,0 olarak bulundu. En yüksek patlama basıncı Grup 1’de, en küçük patlama basıncı Grup 3’te saptandı. Grup 1 > Grup 2 > Grup 3 olarak belirlendi. Grupların patlama basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,076). Ayrıca yapılan alt grup analizlerinde, Grup 1 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0.028).

**Tablo 4: Anastomoz Patlama Basınçları**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	p
	Min-Maks (Median)	Min-Maks (Median)	Min-Maks (Median)	
<b>Patlama Basıncı</b>	212,9±77,0 50-280 (220)	190,0±64,3 90-270 (180)	118,0±55,0 40-180 (110)	0,076

	<b>Patlama Basıncı</b>
	p
<b>Grup 1 vs. Grup 2</b>	0,440
<b>Grup 1 vs. Grup 3</b>	<b>0,028</b>
<b>Grup 2 vs. Grup 3</b>	0,122



Grafik 1: Anastomoz Patlama basınçları

#### **Doku hidroksiprolin seviyeleri:**

Grup 1'in, 1 Gram başına doku hidroksiprolin (Hidroksiprolin ng/mL / 1 Gram Protein) miktar ortalaması  $1327,2 \pm 399,9$  olarak hesaplandı. Grup 2'nin, 1 Gram başına doku hidroksiprolin (Hidroksiprolin ng/mL / 1 Gram Protein) miktar ortalaması  $595,4 \pm 219,4$  olarak hesaplandı.

Grup 3'ün, 1 Gram başına doku hidroksiprolin (Hidroksiprolin ng/mL / 1 Gram Protein) miktar ortalaması  $392,4 \pm 169,0$  olarak hesaplandı. Grupların doku hidroksiprolin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,216$ ).

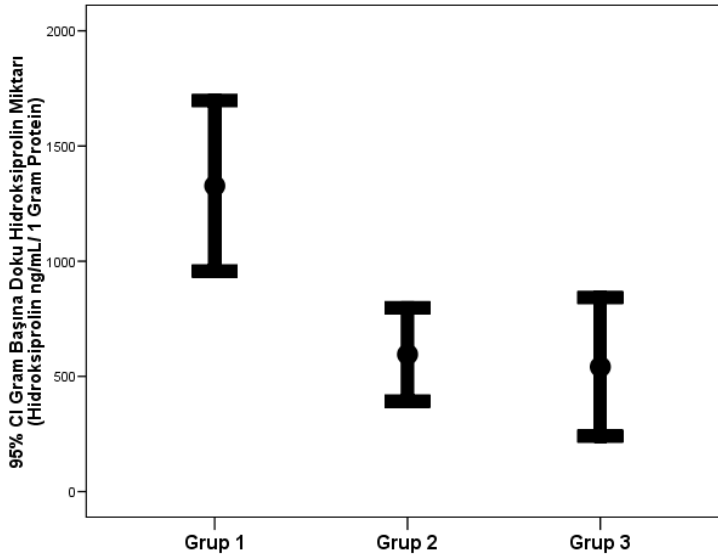
Grup 2 ve 3'ün ölçülen hidroksiprolin ve doku başına hidroksiprolin miktar ortalamaları Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.

**Tablo 5: Doku hidroksiprolin seviyeleri**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	p
<b>Doku (Gram)</b>	0,70±0,22 0,51-1,13 (0,60)	0,56±0,14 0,36-0,81 (0,55)	0,77±0,26 0,58-1,18 (0,62)	0,216
<b>Ölçülen Hidroksiprolin (Hidroksiprolin Doku ng/mL)</b>	884,9±217,2 634,3-1251,7 (874,4)	312,4±54,0 211,8-371,5 (316,0)	392,4±169,0 202,7-642,6 (413,6)	<0,001
<b>1 Gram Başına Doku Hidroksiprolin (Hidroksiprolin ng/mL / 1 Gram Protein)</b>	1327,2±399,9 877,5-1866,2 (1255,8)	595,4±219,4 352,9-967,9 (642,9)	541,4±242,2 232,8-738,9 (678,1)	<0,001

**Alt Grup Analizleri**

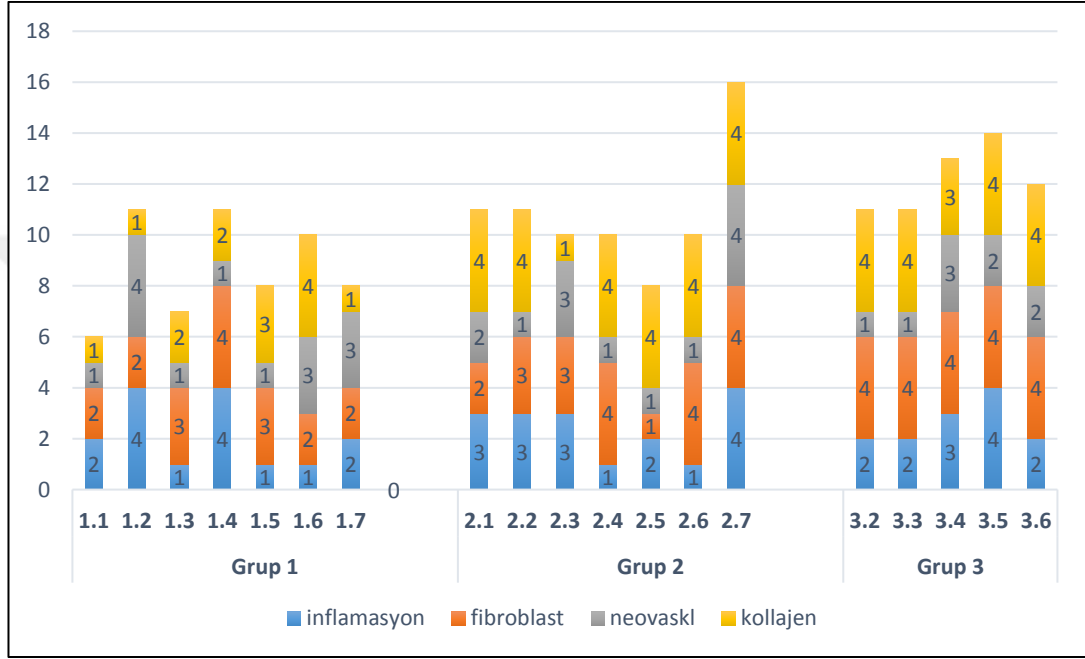
	<b>Ölçülen Hidroksiprolin (HYP Doku ng/mL)</b>	<b>1 Gram Başına Doku Hidroksiprolin miktarı</b>
	p	p
<b>Grup 1 vs. Grup 2</b>	<0,001	<0,001
<b>Grup 1 vs. Grup 3</b>	<0,001	<0,001
<b>Grup 2 vs. Grup 3</b>	0,679	0,951



**Grafik 2: Gram Başına Doku Hidroksiprolin Miktarı**

### Histopatolojik Değerlendirmeler:

Grafik 3’de görüldüğü üzere en yüksek inflamasyon, fibroblast, neovaskularizasyon ve kollajen düzeyi Grup 2’nin yedinci deneği olan 2.7’de saptanmıştır. En düşük inflamasyon, fibroblast, neovaskularizasyon ve kollajen düzeyi ise Grup 1’in birinci deneği olan 1.1’de saptanmıştır.



Grafik 3: Histopatolojik Değerlendirme

Grafik 3’de görüldüğü üzere en yüksek inflamasyon, fibroblast, neovaskularizasyon ve kollajen düzeyi Grup 2’nin yedinci deneği olan 2.7’de saptanmıştır. En düşük inflamasyon, fibroblast, neovaskularizasyon ve kollajen düzeyi ise Grup 1’in birinci deneği olan 1.1’de saptanmıştır.

**Tablo 6:** Histopatolojik değerlendirme

	Grup 1			Grup 2			Grup 3			p
	Ort.	SD	Median	Ort.	SD	Median	Ort.	SD	Median	
<b>İnflamasyon</b>	2,14	1,35	2	2,43	1,13	3	2,60	0,89	2	0,702
<b>Fibroblast</b>	2,57	0,79	2	3,00	1,15	3	4,00	0,00	4	0,029
<b>Neovaskularizasyon</b>	2,00	1,29	1	1,86	1,21	1	1,80	0,84	2	0,982
<b>Kollajen</b>	2,00	1,15	2	3,57	1,13	4	3,80	0,45	4	0,018

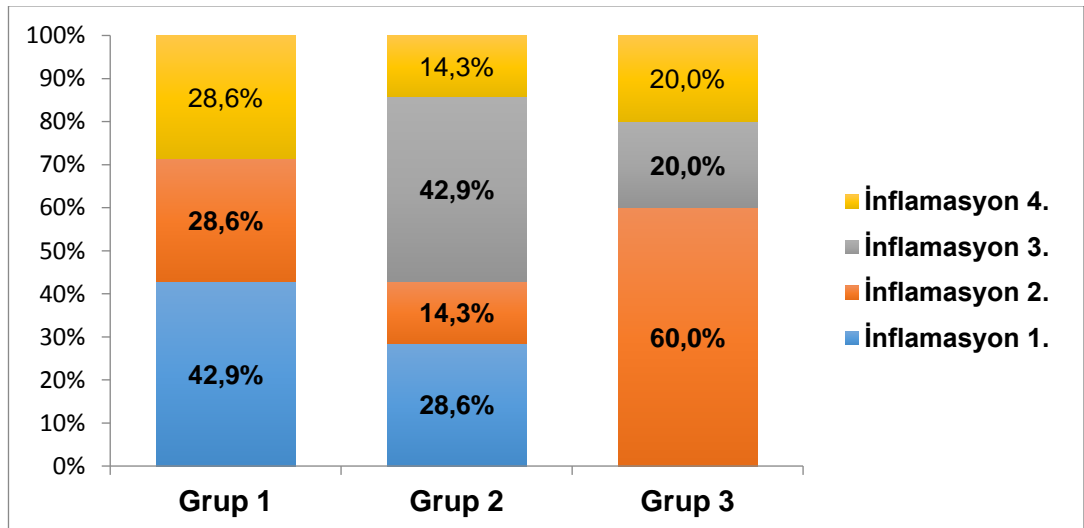
## İnflamasyon Düzeyi:

Grup 1’de evre 4 inflamasyon % 28.6 saptanmışken, Grup 2’de %14.3 Grup 3’de %20 olarak saptandı. Grupların inflamasyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,369$ ). Alt grup analizlerinde de gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.441$ ,  $p=0.376$ ,  $p=0.560$ ).

**Tablo 7: İnflamasyon düzeyi**

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		
		n	%	n	%	n	%	p
İnflamasyon	1	3	42,9	2	28,6	0	0,0	0,369
	2	2	28,6	1	14,3	3	60,0	
	3	0	0,0	3	42,9	1	20,0	
	4	2	28,6	1	14,3	1	20,0	

İnflamasyon	
p	
Grup 1 vs. Grup 2	0,441
Grup 1 vs. Grup 3	0,376
Grup 2 vs. Grup 3	0,560



**Grafik 4: İnflamasyon Düzeyi**

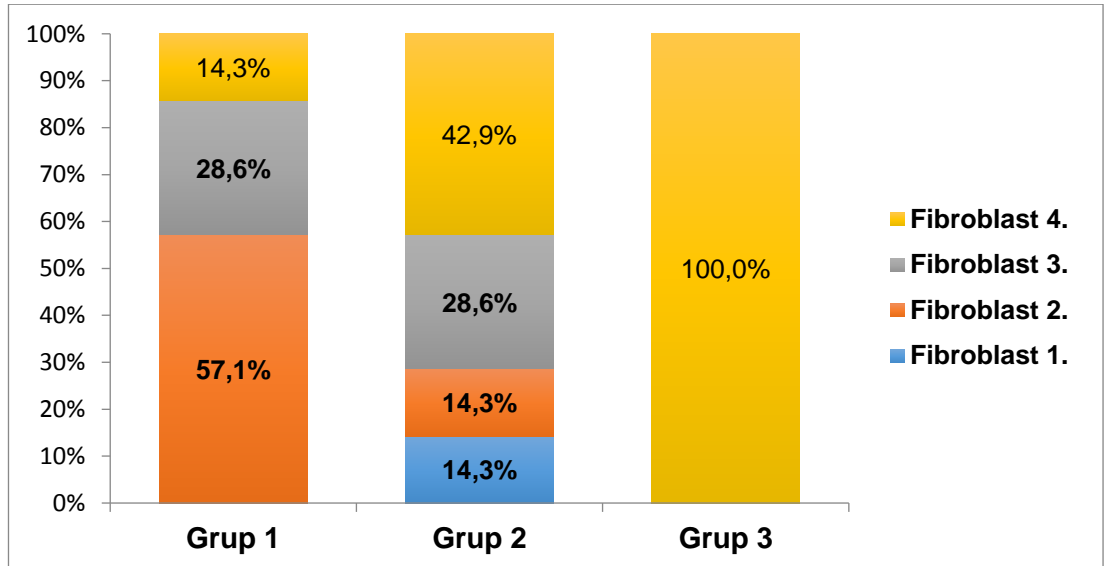
## Fibroblast Düzeyi:

Grup 1’de evre 4 fibroblast %14.3 saptanmışken, Grup 2’de %42.9, Grup 3’de %100 olarak saptandı. Grupların fibroblast düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.047$ ). Ayrıca yapılan alt grup analizlerinde, Grup 1 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.024$ ).

**Tablo 8: Fibroblast Düzeyi**

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		p
		n	%	n	%	n	%	
<b>Fibroblast</b>	1	0	0,0	1	14,3	0	0,0	0,047
	2	4	57,1	1	14,3	0	0,0	
	3	2	28,6	2	28,6	0	0,0	
	4	1	14,3	3	42,9	5	100	

Fibroblast	
	p
Grup 1 vs. Grup 2	0,331
Grup 1 vs. Grup 3	0,024
Grup 2 vs. Grup 3	0,366



**Grafik 5: Fibroblast Düzeyi**

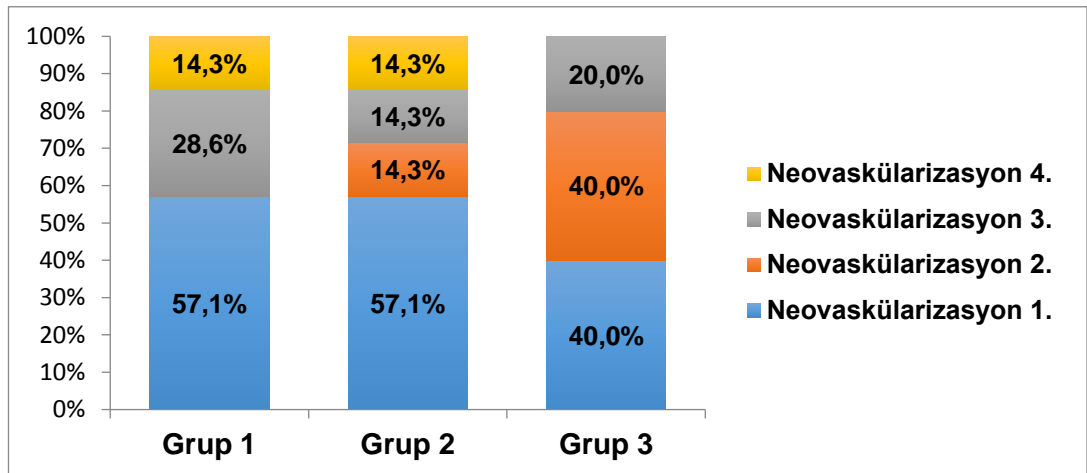
## Neovaskularizasyon Düzeyi

Grup 1’de evre 4 neovaskularizasyon % 14,3 saptanmışken, Grup 2’de %14,3 Grup 3’de %0 olarak saptandı. Grupların neovaskularizasyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.792$ ). Alt grup analizlerinde de gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=1.000$   $p=0.466$   $p=0.846$ ).

**Tablo 9: Neovaskularizasyon Düzeyi**

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		p
		n	%	n	%	n	%	
Neovaskularizasyon	1	4	57,1	4	57,1	2	40,0	0,792
	2	0	0,0	1	14,3	2	40,0	
	3	2	28,6	1	14,3	1	20,0	
	4	1	14,3	1	14,3	0	0,0	

Neovaskularizasyon	
	p
Grup 1 vs. Grup 2	1,000
Grup 1 vs. Grup 3	0,466
Grup 2 vs. Grup 3	0,846



Grafik 6: Neovaskularizasyon

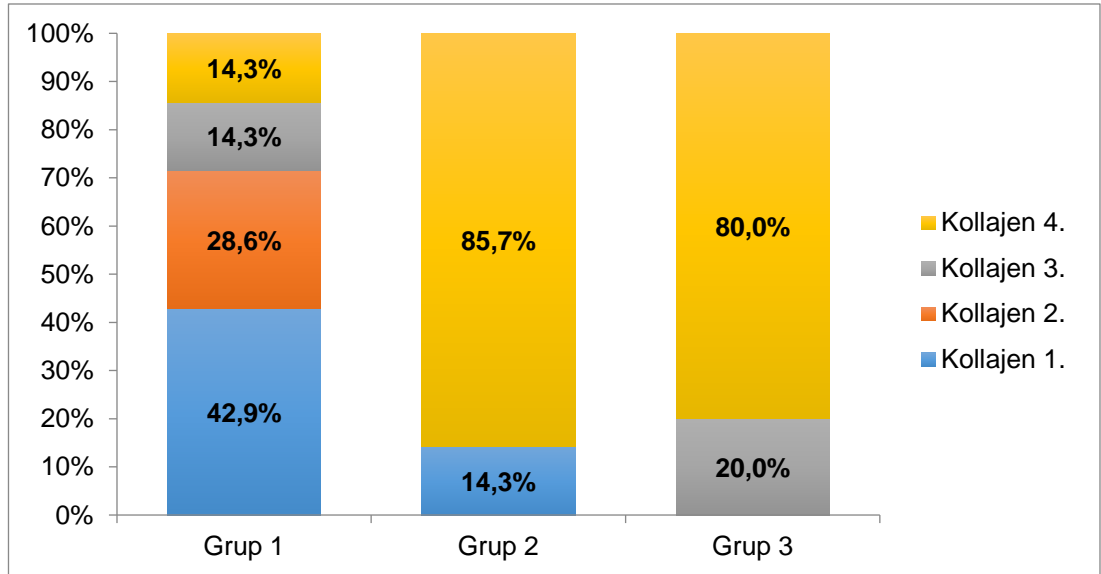
## Kollajen Düzeyi

Grup 1’de evre 4 kollajen % 14.3 saptanmışken, Grup 2’de %85.7 Grup 3’de %80.0 olarak saptandı. Grupların kollajen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.037$ ). Ayrıca yapılan alt grup analizlerinde, Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.042$ ).

**Tablo 10: Kollajen Düzeyi**

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		
		n	%	n	%	n	%	p
Kollajen	1	3	42,9	1	14,3	0	0,0	0,037
	2	2	28,6	0	0,0	0	0,0	
	3	1	14,3	0	0,0	1	20,0	
	4	1	14,3	6	85,7	4	80,0	

Kollajen	
p	
Grup 1 vs. Grup 2	0,027
Grup 1 vs. Grup 3	0,017
Grup 2 vs. Grup 3	0,689



Grafik 7: Kollajen Düzeyi

## 5.TARTIŞMA

Anastomoz kaçakları, hızla gelişen teknoloji ve artan tıbbi bilgi ve deneyime rağmen oluşmasını engelleyecek bir çözüm bulunamamış bir komplikasyon olmayı sürdürmektedir. Anastomoz kaçakları, hem anastomozun gastrointestinal sistemin özefagustan anüse kadar bütün kısımlarında uygulanması, hem de literatürde % 6-27 oranı ile sık görülmesi nedeniyle önemlidir(1). 2015 yılında yapılan bir çalışma anastomoz kaçağının, morbiditeyi %28,4'den %98,0'a, hastanede kalış süresini 5 günden 13 güne, uzun dönem mortaliteyi %20'den %36,4'e, tedavi maliyetini \$30,409.21'dan \$56,349.12'a çıkardığını saptamıştır(60). Bu verilere bakıldığında anastomoz kaçaklarının önlenemesinin yararının açıkça önemli olması çalışmamızı bu konu üzerine yoğunlaştırmamızda ekili olmuştur. Biz bu çalışmamızda, kollajen dura matriks kullanarak anastomoz kaçağını azaltabiliriz tezini sınamayı hedefledik.

Anastomoz iyileşmesi yara iyileşmesiyle paralel bir süreçtir ve inflamasyon ile başlar; proliferasyon, matürasyon ve remodellinge devam eder(21). Bizim çalışmamızda da kolon anastomozunun iyileşmesinin bu sırayı takip etmiş olması muhtemeldir. Ancak çalışma hidroksiprolin ve kollajen seviyelerini optimal şartlarda saptamak için 7. günde sonlandırıldığından 4-21 gün süren proliferasyon evresi ve matürasyon ve remodelling evresi tamamlanmamıştır. Anastomoz iyileşmesinde submukoza anastomotik uçları bir araya getiren sütürlerin tutunduğu ve böylece barsakta gerilim kuvveti oluşturan en önemli tabakadır. Bu tabakadaki kollajen birikimi yaranın iyileşme kuvvetini belirler. Anastomoz kuvvetinde post-op ilk 3. ve 4. günlerde belirgin azalma olur ve 4. günden sonra kollajen yapımındaki artış ve neovaskülarizasyon ile artar. Erken dönemde yara dudaklarını bir arada tutan kuvvet sütürler iken, sonrasında yara dudaklarını bir arada tutan kuvvet oluşan kollajen köprülerdir, yedinci günden sonra sütürlerin önemi kalmamıştır(61). Bu bilgiler ışığında ve literatürdeki diğer çalışmaları incelenerek denek sakrifikasyonları için çalışmamızda 7. gün seçilmiştir. Ayrıca Cronin yaptığı çalışmada, anastomoz patlama basıncı ölçümlerinde uygulanacak kuvvetin 3. günden sonra giderek arttığını, 7-10. günlerde en yüksek seviyesine ulaştığını, tıpkı patlama basıncı gibi hidroksiprolinin

de ilk 3 günde anastomoz bölgesinde konsantrasyonunun normal seviyeye göre %40 azaldığını, 5. günden sonra normale yaklaştığını bildirmiştir(62). Bu açıdan patlama basıncı ölçümlerimizin de 7. günde yapılması literatürle paralellik göstermektedir.

Anastomoz kaçağı riski ince barsaktan distale gittikçe artmakta, ince barsağa göre kolon ve rektumda; sağ-sol kolon karşılaştırmasında ise sol kolonda, daha yüksek anastomoz kaçağı riski görülmektedir. Bu 1955'te Cohn'un yaptığı çalışmaya göre artmış mikrobiyal yük ile ilişkili iken(63) hipoksi, vaskülarite azalması gibi pek çok faktörle ilişkili olduğunu belirleyen yayınlar mevcuttur(20,33). Bu çalışmada anastomoz hattı için distal kolon kullanılmış, böylelikle olası anastomoz kaçağı riski artırılmıştır. Yanı sıra üçüncü grupta anastomoz kaçağı modeli oluşturularak optimal şartlarda yapılmamış, yüksek risk teşkil eden anastomoz modelinde, kollajen dura matriksin etkisi denenmiştir. Çalışma riski arttırarak, kullanılan maddenin başarı yada başarısızlığı üzerinde daha kesin bilgilere sahip olmayı amaçlamıştır.

Literatür araştırmalarımız sonucu, kollajen dura matriksi gastrointestinal sistemin herhangi bir segmentinde uygulayan bir çalışmaya rastlamadık. Ancak çok sayıda anastomozu dıştan desteklemeyi hedefleyen yada intravenöz veya lokal ajanlarla anastomoz kaçağını önlemeyi hedefleyen çalışma saptadık. Fibrinojen-thrombin kollajen patch-TachoSil®(64), absorbable collagen cover-NeuraWrap®(65), omentum (66), fibrin glue ve adeziv film (67), topikal gentamisin(68), sildenafil sitrat (69), histoakrilik glue (70), amnion sargısı (71), kolon ucunda serozal abrazyon yaratmak (72), He:Ne lazer (73), poliglikolik asit mesh (74), aljinat jel ve sodyum hyalürinat karbosimetilselüloz (HA/CMC) film (75) gibi materyaller ve farmakolojik ajanlar kullanan pek çok deneysel araştırma bu çalışma ile benzer şekilde anastomoz kaçağı sorununa çözüm aramıştır.

Anastomoz kaçağına yol açabilecek çok sayıda risk faktörü mevcuttur. Cerrahın deneyimi, perforasyon, iskemi, kontaminasyon, eksize edilecek segmentin anatomik yeri, cinsiyet, malnütrisyon, steroid kullanımı, anemi, obezite, diyabet, böbrek yetmezliği, stoma tercihi, kemo-radyoterapi, sigara, alkol kullanımı, anastomoz gerginliği, multipl kan transfüzyonu, ameliyat süresi, dren kullanımı, hipoalbuminemi vb (76). Bu faktörlerden bazıları için önlemler alınabileceken yaş gibi

bazı faktörler için yapılabilecekler daha kısıtlı kalmaktadır. Bu çalışmanın amacı şartlar randomize edildiğinde, temel cerrahi prensipler doğru uygulandığında, gerginliksiz, iyi kanlanan bir anastomozda kaçak oluşumu nasıl azaltılabilir ve kaçak oluşmuş bir anastomozda tedavi nasıl yapılabilir sorusunun daha önce verilmiş yanıtlarına katkı oluşturabilmektir. Bu çalışmada şartları randomize etmek adına bütün anastomozlar tek bir cerrah tarafından yapılmıştır. Ancak tek cerrah tercihi, o cerrahın tecrübe ve becerisinin çalışmayı etkileyebilme potansiyelini de beraberinde getirmektedir.

Barsak anastomozu, birbirine bitleştirilmiş boru modeline indirildiğinde, sızdırmazlık sağlamak üzere ek yerleri desteklemek, bu çalışmanın ana prensibini oluşturmaktadır. Destek materyali olarak kullanılan kollejen dura matriksin yapısının kollajen olması özellikli bir durumdur. Bu durumun 2. ve 3. grupta kollajen düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmasının ana etkeni olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca kollajen dura matriksin fibroblast proliferasyonunu artırması ve beyin cerrahisinde serebrospinal sıvı kaçağını azaltması(58), sızdırmazlık hedefleyen bu çalışma için maddenin seçiminde belirleyici olmuştur.

Bu çalışma ile benzer prensiplere sahip başka çalışmalar omentum ile yapılmıştır. 1956 yılında Pettet serbest omentum greft ile ince barsak anastomozunda deneysel bir çalışma yürütmüştür (77). 2004 yılında 171 hasta üzerinde yapılan bir çalışma omentumun mekanik ve histolojik özellikleri dolayısıyla, omentoplastinin anastomoz kaçağı riskini azalttığını (%21.9'dan %6.4'e) belirtmiştir. Ayrıca Hartmann ve Milles operasyonlarında omentoplastinin septik komplikasyonları azalttığını saptamıştır (78). Bizim çalışmamız etik değerler gereği insanlar üzerinde yapılmamıştır. Ancak omentumun sağladığı mekanik etki çalışmamızda kollajen dura matriks ile saptanmamışken, kollajen ve fibroblast üzerindeki histolojik etkisi saptanmıştır. İnsanda değil de, rat gruplarında yapılan çalışmalara bakıldığında ise 2000 yılında Cui'nin gastroözefageal rat anastomozları üzerinde yaptığı çalışmada, omentoplastinin risk azaltıcı etkisi bulunmamıştır. Bakılan hidroksi prolin ve anastomoz patlama basınçları istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir (79).

2009 yılında Brezilya çıkışlı bir çalışma bizim çalışmamıza benzer şekilde, rat distal kolon anastomozları üzerinde yapılmıştır. Kontrol ve deney grupları üzerinden yapılan çalışmada her iki grubun karotis arterinden %30 kanama sağlanarak hemorajik şok modeli oluşturulmuştur. Birinci grupta polivinil klorid (P.V.C), ikinci grupta omentoplasti kullanılmış ve karşılaştırma için patlama basıncı ölçülmüştür. Çalışma bitiminde, omentumun destekleyici etkisinin anastomoz direncini arttırdığı sonucuna varılmıştır (80). Çalışmanın histopatolojik inceleme ve hidroksprolin ölçümü yapmaması eksik yönleri olsa da dışardan anastomoz desteklenme etkisi bakımından anlamlıdır. Bizim çalışmamızda ise dıştan destekleyici etki anastomoz patlama basınçlarını anlamlı yükseltmemiştir. Bu kullandığımız maddenin omentuma göre daha ince ve küçük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kullanılan malzemenin yani kollajen dura matriksin batın içinde kalan bir materyal ve heterograft olması, risk teşkil etmektedir. Önceki çalışmalarda beyin cerrahisi kullanımında risk oluşumunu düşündürecek bir bulgu yoktur. Ancak bu çalışmada hem artmış batın içi adezyonlar hem de genişlemiş barsak anslarının mevcut olması bu durumu doğrulamaktadır. Her ne kadar materyal rezorbe olabilen bir yapıya sahip olsa da, rezorbe olması için gereken 3-6 aylık süre olası bir ileus için uzun olarak değerlendirilmelidir.

Kollajen dura matriksin sürtünme riski nedeniyle komşu barsaklarda hasar oluşturma potansiyeli var gibi gözükse de yumuşak yapısı nedeniyle bu riskin göz ardı edilebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda bu komplikasyonla karşılaşmamış olmamız, yaptığımız bütün nekropsilerde kollejen dura matriksin omentum veya çevre dokularla kaplanmış olması da bu tezi desteklemektedir. Kollejen dura matriksin omentum veya çevre dokularla kaplanmış olması erken sonuçlar sunduğumuz bu 7 günlük çalışmada klinik bulgu yaratacak bir komplikasyon oluşturmaya da uzun dönemde ileus, internal herniasyon gibi ek komplikasyonlar oluşturabileceği akılda tutulmalıdır.

Kullandığımız material heterograft bir yabancı cisimdir, dolayısıyla inflamasyon riskini arttırmaktadır. 12 saat açık bıraktığımız barsak ansının olduğu 3.

Grupta abdominal kontaminasyon da mevcuttur. Gruplarda barsak hazırlığı yapılmamış ve proflaktik antibiyotik kullanılmamıştır. Bütün bu olumsuz faktörlerle anastomoz kaçağı riskini arttırmak istedik ancak çalışmamızda kollejen dura matriks uygulamasına bağlı denek kaybı olmamıştır. Yabancı cisimlerin oluşturduğu risk sütür materyallerinde de olduğu ve sütür materyali ve kollajen dura matriksin birlikte kullanımının bunu arttıracığı düşünülse de bunu kesin olarak saptayan bir çalışma henüz yoktur. Bizim çalışmamızda iflamasyon açısından gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın ilk parametresi olan patlama basınçları en yüksek Grup 1 'de saptanmıştır. Grup 1 ve 3 arasında da Grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Bunun sebebinin Grup 3'te oluşturulmuş anastomoz kaçağı modelinin yara iyileşmesini bozması olduğu düşünülebilir. 12 saat boyunca fekal kontaminasyona maruz kalan batında peritonit oluşmuş olması ve peritonitin yara iyileşmesini bozmuş olması muhtemeldir. Denek kaybının bu grupta ve kontaminasyonun 9. saatinde gerçekleşmiş olması da bu savımızı güçlendirmektedir. Ölen deneklerin nekropsileri yapıldığında şiddetli peritonit bulguları açıkça görülmekte idi. Kollajen dura matriks yara iyileşmesindeki bu bozulmayı ve peritonitin olumsuz etkilerini efektif şekilde geri döndürebilecek etki göstermemiş, sonucunda patlama basıncının en yüksek olduğu grup, Grup1 olmuştur.

Çalışmamızın ikinci parametresi olan 1 gram başına doku hidroksiprolin düzeylerinde de patlama basınçlarına benzer sonuçlar alınmıştır. Burada doku ağırlıkları açısından yaptığımız değerlendirme, aldığımız anastomoz kısımlarının ağırlıklarında standardizasyonu sağladığımızı göstermektedir. Aynı zamanda bunu gramla oranlıyor olmak standardizasyonu kuvvetlendirmektedir. Grup 2 ve 3'te kollajen dura matriks uygulaması doku hidroksiprolin düzeylerini arttırmamıştır. Grup 2 ve 3 arasında ise fark bulunmamıştır.

Histopatolojik incelemenin bazı parametreleri; patlama basınçları ve 1 gram başına doku hidroksiprolin düzeylerinin aksine Grup 2 ve 3 lehine istatistiksel olarak

anlamli fark oluşturmuştur. Gruplar arasında kollajen düzeyi açısından, kollajen dura matriks grupları lehine belirgin fark mevcuttur. Bu durum kollejen dura matriksin anastomoz iyileşmesine olumlu katkı yaptığı yönünde değerlendirilebilecekse de, patlama basınçları, 1 gram başına doku hidrokşiprolin düzeyleri ile korelasyon göstermediğinden, bu farkın kollajen dura matriksin kendi yapısının kollajen olması nedeniyle oluşan bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz. Üç grup arasında iflamasyon açısından fark yoktur. Bu durum kollajen dura matriksin yabancı cisim olarak algılanıp inflamasyon dengesini bozacağı korkumuzun yersiz olduğunu göstermektedir. Yabancı cisim reaksiyonları kronik inflamasyonlar olup cerrahiden aylar sonra grlebilsede (81), bu çalışmanın ilk bulgularında bunu destekleyecek veri yoktur. Gruplar neovaskülarizasyon açısından istatikseldolarak anlamli fark göstermemişlerdir.

Bu çalışmada kollajen dura matriks kullanımına bağlı denek kaybı yada anastomoz kaçağı olgusu saptanmamış olsa da kollajen dura matriksin bu konularla ilgili değerlendirilmesi tartışmaya açıktır. Sonuç olarak ratlarda kolon anastomozunda kollajen dura matriks kullanımının anastomoz güvenliğini arttırdığına yönelik bir veri bu çalışma ile ortaya konulamamıştır ancak çok belirgin artmış kollajen ve fibroblast düzeyi umut vadetmektedir. Tekniğin geliştirilmesi ve daha net sonuçların ortaya konabilmesi açısından uzun vadeli geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 5:CD001181.
2. Firdaus Hayati, Zairul Azwan Mohd Azman, Dian Nasriana Nasuruddin, Luqman Mazlan, Andee Dzulkarnaen Zakaria, Ismai Sagap. Serum Procalcitonin Predicts Anastomotic Leaks in Colorectal Surgery *Asian Pac J Cancer Prev*, 18 (7), 1821-1825
3. Vasiliu E.C, Zarnescu N.O, Costea R, Neagu S. Review of Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery *Chirurgia* (2015) Jul-Aug;110(4):319-26.
4. Yik-Hong Ho and Mohamed Ahmed Tawfik Techniques for colorectal anastomosis *World J Gastroenterol.* 2010 Apr 7; 16(13): 1610–1621.
5. Halsted WS. Circular suture of the intestine: an experimental study. *Am J Med Sci.* 1887;94:436–461.
6. Dr.H.Gülşen Yılmaz, Dr.Mustafa Odabaşı ve ark. Kolokolik anastomoz güvenliğinde fibrin doku yapıştırıcıların etkinliği *Ulusal Travma Derg.*(2001) 7: 087-090
7. Dr. Oğuzhan Dinçel, Kolon Anastomozlarının poliprolen meş ile sarılmasının anastomoz güvenliği üzerindeki etkisi *Ulusal Tez Merkezi* 2007
8. Bakker IS, Morks AN, Ten Cate Hoedemaker HO, Burgerhof JGM, Leuvenink HG, Van Praagh JB, Ploeg RJ, Havenga K; Collaborative C-seal Study Group. Randomized clinical trial of biodegradable intraluminal sheath to prevent anastomotic leak after stapled colorectal anastomosis. *Br J Surg.* 2017 Jul;104(8):1010-1019.

9. Chaturvedi AA, Yauw STK, Lomme RMLM, Hendriks T, van Goor H. Safety and Efficacy of Alginate Adhesion Barrier Gel in Compromised Intestinal Anastomosis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017 Jun 5.
10. Varun R. Kshetry, M.D., Bjorn Lobo, M.D., Joshua Lim, M.D., Burak Sade, M.D., Soichi Oya, M.D., Ph.D., and Joung H. Lee, M.D. Evaluation of Non-Watertight Dural Reconstruction with Collagen Matrix Onlay Graft in Posterior Fossa Surgery *J Korean Neurosurg Soc*. 2016 Jan; 59(1): 52–57.
11. Khorasani L, Kapur RP, Lee C, Avellino AM. Histological analysis of DuraGen in a human subject: case report. *Clin Neuropathol*. 2008 Sep-Oct;27(5):361-4.
12. Alex Vargas, Marcelo López, Claudio Lillo, María Josefina Vargas The Edwin Smith papyrus in the history of medicine *Rev Med Chile* 2012; 140: 1357-1362
13. Steven G. Friedman History of Vascular Surgery Second Edition, Chapter 2, 14-16, (2011).
14. Dieffenbach JF. Glückliche Heilung nach Aussebnidung eines Telles des Darms und Nettes. *Wsch Ges Heilk* 1836;26:401-413.
15. Clive R.G. Quick, Joanna B Reed, Simon J. F. Harper, Kourosch Saeb-Parsy, *Essential Surgery*, Fifth Edition;3-4 (2010).
16. Boschung U, Milestones in the history of intestinal anastomosis *Swiss Surg*. 2003;9(3):99-104
17. Ravitch MM, Brown IW, Davigulus GF. Experimental and clinical use of the Soviet bronchus stapling instrument. *Surgery*. 1959 Jul;46(1):97–108.
18. Getzen LC, Roe RD, Holloway CK. Comparative study of intestinal anastomotic healing in inverted and everted closures. *Surg Gynecol Obstet*. 1966 Dec;123(6):1219-27.

19. Graves CE, Co C, Hsi RS, Kwiat D, Imamura-Ching J, Harrison MR, Stoller ML. Magnetic Compression Anastomosis (Magnamosis): First-In-Human Trial. *J Am Coll Surg*. 2017 Aug 23. pii: S1072-7515(17)31701-5.
20. Sayek, İ. *Temel Cerrahi*, 1. Cilt, İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri, 242-256, (2013).
21. Sabiston David C, and Courtney M. Townsend. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 183-205, (2010).
22. F. Charles Brunicaardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock *Schwartz's Principles Of Surgery*, New York: McGraw-Hill Medical, 241-264, (2014).
23. Ogstrom H, Haglund U, Zederfeldt B. Beneficial effect on intestinal anastomosis of S-2441, A synthetic kallikrein-kinin antagonist: experimental studies in the rat. *Am J Surg* 1985;150:312-313.
24. Petrelli NJ, Cohen HC. DeRisi D, et al. The application of tissue adhesives in small-bowel anastomoses. *J Surg Oncol* 1982;19:59-61.
25. Clark RAF. Overview and general considerations of wound repair. In: The molecular and cellular biology of wound repair. RAF aark, PM Henson (ed). *Plenum press*, New York 1988, 3-33.
26. Delaney PV, Lalor D, Fitzgerald P, O'Malley E. The use of 'collagenase inhibitor' in prevention of large bowel anastomotic dehiscence. *Br J Surg* 1974;61:923.
27. Ohlsson K. Polymorphonuclear leukocyte collagenase. In: Woolley D, Evanson J, eds. Collagenase in nonnal and pathologic connective tissue. *Chicester, England: Wiley*, 1980: 209-222.
28. Thornton FJ, Barbul A, Healing in the gastrointestinal tract. *Surg. Clin NorthAm*. 1997;77:549

29. Marjanovic G, Hopt UT, Physiology of anastomotic healing *Chirurg*. 2011 Jan;82(1):41-7.
30. Holt D, Kirk SJ, Regan MC, et al. Effect of age on wound healing in healthy humans. *Surgery*. 1992;112:293.
31. Williams JZ, Abumrad NN, Barbul A. Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition. *Ann Surg*. 2002;236:369.
32. Levenson SM, Seifter E, VanWinkle W. Nutrition. In: Hunt TK, Dunphy JE, eds. *Fundamentals of Wound Management in Surgery*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1979:286.
33. Jonson K, Jensen JA, Goodson WH III, et al. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg*. 1991;214:605.
34. Kurz A, Sessler D, Leonhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med*. 1996;334:1209.
35. Yue DK, McLennan S, Marsh M, et al. Effects of experimental diabetes, uremia, and malnutrition on wound healing. *Diabetes*. 1987;36:295.
36. Tsukada K, Miyazaki T, Kato H, et al. Body fat accumulation and postoperative complications after abdominal surgery. *Am Surg*. 2004;70:347-351.
37. Trueblood HW, Nelsen TS, Kohatsu S, Oberhelman HA Jr. Wound healing in the colon: comparison of inverted and everted closures. *Surgery* 1969;65:919-930.
38. Goligher JC, Morris C, McAdam WAF, de Dombal Ft, Johnston D. A controlled trial of inverting versus everting intestinal suture in clinical large bowel surgery. *Br J Surg* 1970;57:817-822.
39. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin N Am* 1997; 77: 549-73.
40. Fielding I.P, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearny G. Anastomotic integrity after

- operations for large--bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J* 1980;281:411-414.
41. Shikata J, Shida T. Effects of tension on local blood flow in experimental intestinal anastomoses. *J Surg Res* 1986;40:105-111
42. Goligher, J.C, Graham, N.G, De Dombal, F.T. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. *Br J Surg.* 1970;57:109–118.
43. Hogstrom H, Jibom H, Zcderfeldt B, Haglund U. Influence of intraperitoneal *Escherichia coli* with septicemia on the healing of colonic anastomoses and skin wounds. *Eur Surg Res* 1985;17:128--132.
44. Manz CW, LaTendresse C, Sako Y The detrimental effects of drains on colonic anastomoses: an experimental study *Dis Colon Rectum.* 1970 Jan-Feb; 13(1):17-25.
45. Hilsabeck JR The presacral space as a collector of fluid accumulations following rectal anastomosis: tolerance of rectal anastomosis to closed suction pelvic drainage. *Dis Colon Rectum.* 1982 Oct; 25(7):680-4.
46. Hong-Yu Zhang, Chun-Lin Zhao, Jing Xie, Yan-Wei Ye, Jun-Feng Sun, Zhao-Hui Ding, Hua-Nan Xu, and Li Ding To drain or not to drain in colorectal anastomosis: a meta-analysis *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31: 951–960.
47. Josef E. Fisher, *Fisher's Master of Surgery*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, sixth edition, 1594-1839 (2012).
48. Peter F. Lawrence, *Essentials of Genel Surgery*, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, fifth edition, 300-327 (2013).
49. David E. Beck, Steven D. Wexner, Tracy L. Hull, Patricia L. Roberts, Theodore J. Saclarides, Anthony J. Senagore, Michael J. Stamos, Scott R. Steele, *The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery*, Springer Science Business Media New York, second edition, 2-63, (2014).

50. Victor P. Eroschenko, *DiFore's Atlas of Histology with Functional Correlations*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, eleventh edition, 291-312 (2008).
51. Hendriks, T. & Mastboom, W.J.B. *Dis Colon Rectum* (1990) 33: 891.
52. Nelsen TS, Anders CJ. Dynamic aspects of small intestinal rupture with special consideration of anastomotic strength. *Arch Surg* 1966;93:309–14.
53. Amit Kumar Srivastava, Piush Khare, Hemant Kumar Nagar, Navdeep Raghuvanshi, Rajnish Srivastava, Hydroxyproline: A Potential Biochemical Marker and Its Role in the Pathogenesis of Different Diseases, *Current Protein & Peptide* (2016) :6, 596 – 602.
54. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses: parameters for repair, *Dis Colon Rectum* 1990, 33:891-901.
55. Shomaf M, Histopathology of human intestinal anastomosis, *East Mediterr Health J.* 2003 May;9(3):413-21.
56. Katarína Vdoviaková, Eva Petrovová, Marcela Maloveská, Lenka Krešáková, Jana Teleky, Mario Zefanias Joao Elias, and Darina Petrášová, *Surgical Anatomy of the Gastrointestinal Tract and Its Vasculature in the Laboratory Rat Gastroenterology Research and Practice*, Volume 2016
57. Piper M. Treuting, Suzanne M. Dintzis, Kathleen S. Montine, *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat and Human*, Academic Press, Second Edition, (2017):220-221
58. Varun R. Kshetry, M.D., Bjorn Lobo, M.D., Joshua Lim, M.D., Burak Sade, M.D., Soichi Oya, M.D., Ph.D., and Joung H. Lee, M.D. Evaluation of Non-Watertight Dural Reconstruction with Collagen Matrix Onlay Graft in Posterior Fossa Surgery *J Korean Neurosurg Soc.* 2016 Jan; 59(1): 52–57.

59. Khorasani L<sup>1</sup>, Kapur RP, Lee C, Avellino AM. Histological analysis of DuraGen in a human subject: case report. *Clin Neuropathol*. 2008 Sep-Oct;27(5):361-4.
60. Turrentine FE, Denlinger CE, Simpson VB, Garwood RA, Guerlain S, Agrawal A, Friel CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Jones RS. Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks. *J Am Coll Surg*. 2015 Feb;220(2):195-206.61.
61. Bülent Kılıçoğlu, Sibel Serin Kılıçoğlu, Veli Çağatay Eren Gastro intestinal Sistemde Yara İyileşmesi S.D.ÜTıp Fak. Derg. 2005:12(1)/67-76.
62. Cronin K., Jackson D.S., Dunphy J.E. Specific activity of hydroxyproline tritium in the healing colon. *Surg Gyn Obst*, 1968; 1260: 1061- 65.
63. Cohn I, Rives JD. Antibiotic Protection of Colon Anastomoses . *Annals of Surgery*. 1955;141(5):707-713.
64. Suárez-Grau JM, Bernardos García C, Cepeda Franco C, et al. Fibrinogen-thrombin collagen patch reinforcement of high-risk colonic anastomoses in rats. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;8(9):627-633.
65. Bekler HI, Rosenwasser MP, Akilina Y, Bulut G. The use of an absorbable collagen cover (NeuraWrap) improves patency of interpositional vein grafts. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2010;44(2):157-61.
66. Liu Q-X, Deng X-F, Hou B, Min J-X, Dai J-G. Preventing and localizing esophagogastric anastomosis leakage by sleeve-wrapping of the pedicled omentum. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(43):16282-16286.
67. Ayhan B, Erikoglu M, Tavli SS, Toy H. A comparison of the application of fibrin glue and adhesive film for repair of anastomotic leaks in the rat. *Clin Invest Med*. 2012 Aug 4;35(4):E216-22.

68. Subhas G, Bhullar JS, Cook J, Shah A, Silberberg B, Andrus L, Decker M, Mittal VK. Topical gentamicin does not provide any additional anastomotic strength when combined with fibrin glue. *Am J Surg*. 2011 Mar;201(3):339-43.
69. Cakir T, Ozer I, Bostanci EB, Keklik TT, Ercin U, Bilgihan A, Akoglu M. Increased collagen maturity with sildenafil citrate: experimental high risk colonic anastomosis model. *Int J Surg*. 2015 Jan;13:152-6.
70. Weiss M<sup>1</sup>, Haj M. Gastrointestinal anastomosis with histoacryl glue in rats. *J Invest Surg*. 2001 Jan-Feb;14(1):13-9.
71. Senthil-Kumar P, Ni T, Randolph MA, Velmahos GC, Kochevar IE, Redmond RW<sup>1</sup>. A light-activated amnion wrap strengthens colonic anastomosis and reduces peri-anastomotic adhesions. *Lasers Surg Med*. 2016 Jul;48(5):530-7.
72. Yauw ST, Hoesseini A, Lomme RM, van Goor H. Serosal abrasion of bowel ends does not enhance anastomotic healing. *J Surg Res*. 2015 Feb;193(2):634-41.
73. Asencio-Arana F<sup>1</sup>, Torres-Gil V, Soriano FM, Perez-Sarrio R. Histological effects of He:Ne laser on the healing of experimental colon anastomoses in the rat. *J Clin Laser Med Surg*. 1990 Apr;8(2):27-33.
74. Henne-Bruns D, Kreischer HP, Schmiegelow P, Kremer B. Reinforcement of colon anastomoses with polyglycolic acid mesh: an experimental study. *Eur Surg Res*. 1990;22(4):224-30.
75. de la Portilla F, García-Cabrera AM, Pereira S, de Marco F, Molero M, Muntane J, Padillo FJ. An Experimental Study on the Use of Calcium Alginate to Heal Colonic Anastomoses. *J Invest Surg*. 2016;29(1):32-9.

76. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2003 May;46(5):653-60.
77. Pettet Jr, Judd Es, Woolner LB. Free omental grafts applied to intestinal anastomoses; results of an experimental study. *AMA Arch Surg*. 1956 Jun;72(6):925-30.
78. Agnifili A, Schietroma M, Carloni A, Mattucci S, Caterino G, Carlei F. [Omentoplasty is effective in lowering the complications of ano-rectal resections]. *Minerva Chir*. 2004 Aug;59(4):363-8.
79. Cui Y, Urschel JD. Omentoplasty reinforcement of esophagogastric anastomoses in rats. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 Dec;6(6):361-2.
80. Bolzam-Nascimento R<sup>1</sup>, Coy CS, Pereira YE, Leal RF, Reis RC, Mantovani M, Ayrizono Mde L, Chung WF, Fagundes JJ. Influence of omentoplasty on colonic anastomosis in animals submitted to hemorrhagic shock in rats. *Acta Cir Bras*. 2009 May-Jun;24(3):233-8.
81. Ibrahim M, Bond J, Medina MA, Chen L, Quiles C, Kokosis G, Bashirov L, Klitzman B, Levinson H. Characterization of the Foreign Body Response to Common Surgical Biomaterials in a Murine Model. *Eur J Plast Surg*. 2017 Nov;40(5):383-392.