

**TC
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PERİTONİTLİ ORTAMDA KLORHEXİDİN GLUKONAT
EMDİRİLMİŞ KOMPRES VE METRONİDAZOL EMDİRİLMİŞ
KOMPRES KULLANIMININ BARSAK ANASTOMOZU
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali AKSU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN

Danışman

Uzmanlık Tezi değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi asistanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimleri ile cerrahi eğitimimdeki ufkumu geliştirmeme yardımcı olan ve yeni ufuklara yelken açmamda yol gösterici olan değerli hocalarım; başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN olmak üzere diğer hocalarım Prof. Dr. Osman DOĞRU, Prof. Dr. Ziya ÇETİNKAYA, Doç. Dr. Nurullah BÜLBÜLLER, Doç. Dr. Cemalettin CAMCI, Doç. Dr. Erhan AYGEN, Doç. Dr. Refik AYTEN, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt KIRKIL, Yrd. Doç. Dr. Mustafa GİRGİN, Yrd. Doç. Dr. Koray KARABULUT'a sonsuz saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım esnasında her konuda benden anlayış ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN'a, istatistiksel değerlendirmeler esnasında yardımlarından dolayı Genel Cerrahi Kliniği Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Erhan AYGEN'e, deneyler esnasında yardımcı olan Uz.Dr.Ahmet TÜRKOĞLU ve Uz.Dr.Mehmet Buğra BOZAN'a, biyokimyasal parametrelerin ve sonuçların değerlendirilmesinde yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Necip İLHAN'a, patolojik incelemelerde yardımcı olan Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. A. Ferda DAĞLI'ya ve Araş. Gör. Dr. Gökhan ARTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım dostluk ve arkadaşlıklarını hiçbir zaman unutmayacağım asistan arkadaşlarım, klinik ve ameliyathane hemşire, teknisyen, personel, sekreter arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Doğduğum andan itibaren benim yaşam anlayışıma yol gösteren, bana her türlü desteklerini esirgemeyen aileme, özellikle başasistanlık sürecinin zorlu icaplarında yorgunluğumu benimle paylaşan hayat arkadaşlarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu tez Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından TF.11.42 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Kalın barsakta hem patojen mikroorganizmaların fazlalığı, hem de kollojenaz enzim aktivitesinin yüksekliği nedeniyle anastomoz kaçığı riski gastrointestinal traktın diğer yerlerine göre daha yüksektir. Genel cerrahi kliniklerinde gerek elektif gerekse acil kolon ameliyatlarında kirli batın olması durumunda özellikle sol kolona yapılacak girişimlerde primer anastomozdan kaçınılmakta ve çok basamaklı prosedürler tercih edilmektedir. Bu deneysel çalışmada peritonitli ortamda sol kolon anastomozlarında klorhekzidin glukonat ve metronidazol emdirilmiş batın kompresleri kullanılmasının anastomoz güvenliği açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde Wistar – Albino cinsi 21 adet rat üzerinde 3 eşit gruba ayrılarak yapıldı. Orta hat laparotomi sonrası pelvik peritonun 2 cm üzerinden sol kolon tam kat kesildi. Fekal kontaminasyon için lümen içindeki gayta yaralanmanın çevresine bulaştırıldı. Daha sonra karın iki kat üzerinden (fasia ve cilt) 3/0 ipeklerle devamlı olarak kapatıldı. 1 gün sonra genel anestezi altında batın tekrar açıldı. Kolon anastomozuna başlamadan önce batın 1. gruptaki ratlara izotonik sodyum klorür emdirilmiş materyal kullanarak temizlendi ve çift kat kolon anastomozu uygulandı. 2. grupta batın metronidazol emdirilmiş materyalle temizlenerek çift kat kolon anastomozu uygulandı. 3. grupta ise klorhekzidin glukonat emdirilmiş materyalle batın temizlenerek anastomoz uygulandı. Postoperatif 10. günde relaparotomi yapılarak anastomoz hattında doku hidroksprolin seviyesi, anastomoz patlama basınçları ölçüldü ve histopatolojik değerlendirme yapıldı. Anastomoz patlama basıncı ortalama değer verileri en yüksek Grup III'te tespit edildi ($p<0.05$ Grup I-III, Grup II-III). Doku hidroksprolin düzeyi ortalama değer verileri en yüksek Grup III'te izlendi ($p<0.005$ Grup I-III, Grup II-III). Histopatolojik bulgular üç grup içinde değerlendirildiğinde barsak dokusunda iyileşme skoru açısından Grup II ve Grup III arasında anlamlı farklılık yokken her iki gruptaki iyileşme skoru Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermekteydi ($p<0.005$). Sonuç olarak antibakteriyal solüsyon emdirilmiş materyal kullanımının peritonitli ortamda rezeksiyon primer anastomozda anastomoz güvenliğini arttırdığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Peritonit, Kolon Anastomozu, Klorheksidin Glukonat,
Anastomoz Kaçağı

ABSTRACT
THE EFFECTS OF CHLORHEXIDINE GLUCONATE AND
METRONIDAZOLE IMPREGNATED COMPRESSES USED ON BOWEL
ANASTOMOSIS IN PERITONITIS ENVIRONMENT

The risk of leakage from an anastomosis is higher in large intestine in comparison to the other parts of gastrointestinal tract due to the presence of large amount of pathogen microorganisms and high collagenase enzyme activity in large intestine. In general surgery clinics, in both elective and emergent colon operations primary anastomosis is avoided during operations especially on the left colon, and multi-step procedures are preferred if there is a dirty abdomen. The aim of this experimental study was to evaluate use of the chlorhexidine gluconate and metronidasole impregnated compresses in terms of anastomosis safety in the left colonic anastomosis in presence of peritonitis.

This study was conducted in the experimental research center at Firat University on 21 Wistar-Albino rats by dividing them in 3 groups of equal numbers. After median laparotomy, the whole layer of left colon was cut 2 cm over the pelvic peritoneum. The faeces within the lumen was spread around the injury for fecal contamination. Then, two layers (fascia and skin) of the abdomen were closed with 3/0 silk. After one day period relaparotomy was made under general anesthesia. The abdomen was cleared isotonic sodium chloride with impregnated material before starting colonic anastomosis in first group and then double layer colonic anastomosis was performed. In the second group abdomen was cleared with the metronidasole impregnated compresses then double layer colonic anastomosis was performed. In the third group abdomen was cleared with the chlorhexidine gluconate impregnated compresses then double layer colonic anastomosis was performed. Tissue hydroksiproline levels, anastomosis bursting pressures were measured and histopathologic findings on the anastomosis line were evaluated on the postoperative tenth day by performing relaparotomy. The highest anastomosis bursting pressure was found in Group III ($p<0.05$). The highest tissue hydroksiproline level was found in Group III ($p<0.005$ Group I-III, Group II-III). When histopathologic findings were evaluated by comparing three groups, the healing of the intestine tissue score was

found istatistically insignificant between group II and III, for both group II and III healing score was istatistically significant higher than group I ($p < 0.05$ Group I – III and Group I-II). Consequently, it was observed that cleaning the abdomen before the anastomosis using antibacterial soaked material increased resection safety in the presence of peritonitis and anastomosis safety in primary anastomosis.

Key Words: Peritonitis, Colon Anastomosis, Chlorehexidin Hydroclorure, Anastomosis Leakage

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Anatomi	1
1.1.1. Kolon Anatomisi	1
1.1.1.1. Çekum	2
1.1.1.2. Çıkan Kolon ve Hepatik Fleksura	2
1.1.1.3. Transvers Kolon	2
1.1.1.4. Splenik Fleksura	2
1.1.1.5. İnen Kolon	2
1.1.1.6. Sigmoid Kolon	3
1.1.1.8. Rektum	3
1.1.1.9. Anal Kanal	3
1.1.2. Arteriyel Beslenme	3
1.1.2.1. Superior Mezenterik Arter (SMA)	3
1.1.2.2. İnferior Mezenterik Arter (İMA)	4
1.1.2.3. SMA ve İMA Arasındaki Kollateralleşme	5
1.1.2.4. Rektum ve Anal Kanalın Arterleri	5
1.1.3. Venöz Drenaj	6
1.1.4. Lenfatik Drenaj	8
1.1.4.1. Epikolik Lenf Bezleri	8
1.1.4.2. Parakolik Lenf Bezleri	8
1.1.4.3. Mezokolik (İntermezenterik) Lenf Bezleri	8
1.1.4.4. Mezenter Kökü (Principal) Lenf Bezleri	8
1.1.5. Sinirler	9
1.2. Kolonun Histoloji ve Fizyolojisi	11
1.2.1. Histoloji	11
1.2.1.1. Tunika Mukoza	11
1.2.1.2. Tunika Submukoza	12
1.2.1.3. Tunika Muskularis	12
1.2.1.4. Tunika Seroza	12
1.2.2. Fizyoloji	12
1.2.3. Flora	12
1.3. Periton	13
1.3.1. Anatomi ve Patofizyoloji	13

1.3.2. Peritonit	14
1.3.2.1. Primer Peritonitler	15
1.3.2.1.a. Spontan Peritonitler	15
1.3.2.1.b. Periton İçi Protezlere Bağlı Peritonitler	15
1.3.2.1.c. Granülomatöz Peritonitler	15
1.3.2.2. Sekonder Peritonitler	15
1.3.2.2.a. Perforasyona Bağlı Peritonitler	15
1.3.2.2.b. Postoperatif Sekonder Peritonitler	15
1.3.2.2.c. Posttravmatik Sekonder Peritonitler	15
1.3.2.3. Tersiyer Peritonitler	16
1.3.3. Karın İçi Abseler	16
1.3.4. Karın İçi İnfeksiyonların Şiddetinin Belirlenmesi	17
1.4. Yara İyileşmesi	19
1.4.1. Yara İyileşmesi Tipleri	20
1.4.1.1. Primer Yara İyileşmesi	20
1.4.1.3. Sekonder Yara İyileşmesi	20
1.4.3.1. İnflamatuar Faz	23
1.4.3.1.a. Hemostaz	23
1.4.3.1.b. İnflamasyon	23
1.4.3.1.b.1. İnflamatuar Hücreler	24
1.4.3.1.b.1.1. Nötrofilik Granülositler	24
1.4.3.1.b.1.2. Monosit ve Makrofajlar	25
1.4.3.2. Proliferatif Faz	26
1.4.3.2.a. Anjiogenezis	26
1.4.3.2.b. Myofibroblastlar	27
1.4.3.2.c. Fibronektin	27
1.4.3.3. Rejeneratif Faz	27
1.4.3.3.a. Proteoglikanlar	28
1.4.3.3.b. Kollajen	28
1.4.3.3.c. Epitelizasyon	29
1.4.3.3.d. İnterlökinler (IL)	30
1.4.4. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi	30
1.4.4.1. Mukozal İyileşme	32
1.4.4.2. Submukozal ve Serozal İyileşme	33
1.4.4.2.a. Fibronektin	34
1.4.4.2.b. Lamilin	34
1.4.4.2.c. Kollajen Sentezi	34
1.4.4.2.c.1. Kollajenoliz	34
1.4.5. Gastrointestinal Sistem Anastomozlarında Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	35
1.4.5.1. Lokal Faktörler	35
1.4.5.1.a. Anastomoz Bölgesinin Perfüzyonu ve Oksijenizasyonu	35

1.4.5.1.b. Cerrahi Teknik	36
1.4.5.1.c. Bakteriyel Kontaminasyon	36
1.4.5.1.d. Hematom ve Yabancı Cisimler	37
1.4.5.1.e. Barsak Hazırlığı	37
1.4.5.1.f. Radyasyon	37
1.4.5.2. Sistemik Faktörler	38
1.4.5.2.a. Yaş	38
1.4.5.2.b. Beslenme	38
1.4.5.2.b.1. C Vitamini	38
1.4.5.2.b.2. A Vitamini	38
1.4.5.2.b.3. Çinko	38
1.4.5.2.c. Kan Transfüzyonu	38
1.4.5.2.d. Hipovolemi ve Anemi	38
1.4.5.2.e. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar	39
1.4.5.2.f. Kortikosteroidler	39
1.4.5.2.f.1. Anabolik Steroidler	39
1.4.5.2.g. Sistemik Antineoplastik Kemoterapi	39
1.4.5.2.h. Diabet	39
1.4.5.2.i. Malign Hastalıklar	39
1.4.5.2.j. Üremi	39
1.4.5.2.k. Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma	39
1.4.5.2.l. Büyüme Faktörleri	40
1.4.5.2.m. Mekanik Stresler	40
1.4.5.2.n. Cerrahi Teknik	40
1.4.5.2.o. Sütür Materyali	41
1.4.5.2.p. Doku tipi	41
1.4.6. Anastomoz İyileşmesini İnceleme Yöntemleri	41
1.4.6.1. Mekanik İnceleme Yöntemleri	42
1.4.6.1.a. Anastomoz Patlama Basıncı	42
1.4.6.1.b. Kopma Direnci (Ayrılma Kuvveti)	42
1.4.6.2. Biyokimyasal Yöntemler	42
1.4.6.3. Histopatolojik Değerlendirme	43
1.5. Klorhexidin Glukonat	43
1.5.1. Mikroorganizmalar ve Virüslere Etkisi	44
1.5.1.1. Aktivite Spektrumu	44
1.5.1.2. Pratik Durumlarda Test Yapılması	46
1.5.1.3. Kullanılmakta Olan Testler	47
1.5.1.4. Direnç	48
2. GEREÇ VE YÖNTEM	50
2.1. Deneklerin Hazırlanması	50
2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması	50
2.3. Anestezi ve Cerrahi Uygulama	50

2.4. Deneklerin Bakımı	51
2.5. Relaparatomi Yapılması ve Örneklerin Alınması	51
2.5.1. Anastomoz Bölgesi Patlama Basıncının Ölçülmesi	51
2.5.2. Örneklerin Alınması	52
2.6. Histopatolojik Değerlendirme	52
2.7. Hidroksiprolin Değerinin Ölçülmesi	53
2.8. İstatistiksel Değerlendirme	54
3.BULGULAR	55
3.1. Doku Hidroksiprolin Düzeyleri	55
3.2.Patlama Basınçlarının Değerlendirilmesi	56
3.2.Histopatolojik Değerlendirme	57
4. TARTIŞMA	63
5. KAYNAKLAR	69
6. ÖZGEÇMİŞ	78

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Feçesteki mikrobiyal flora	13
Tablo 2. Mannheim peritonit indeksi	18
Tablo 3. Modifiye mannheim peritonit indeksi	18
Tablo 4. Yara iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen faktörler	41
Tablo 5. Mevcut el florasına karşı el hijyeni için kullanılan çeşitli ajanların etkileri	47
Tablo 6. Mikroskobik incelemede kullanılan parametreler	53
Tablo 7. Gruplar arası doku hidröksirolin değerleri	55
Tablo 8. Gruplar arası anastomoz bölgesi patlama basıncı düzeyleri	57
Tablo 9. I. Grup (kontrol) histopatolojik inceleme sonuçları	59
Tablo 10. II. Grup (metronidazol) histopatolojik inceleme sonuçları	60
Tablo 11. III. Grup (klorhekzidin) histopatolojik inceleme sonuçları	61

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Superior mezenterik arter ve dalları	4
Şekil 2. İnferior mezenterik arter ve dalları	5
Şekil 3. Sma ve ima arasındaki ilişkiler	6
Şekil 4. Kolonun venöz drenajı	7
Şekil 5. Kolonun lenfatik drenajı	9
Şekil 6. Abdominal aortik pleksustan kolonun sinirsel inervasyonu	10
Şekil 7. İnen ve sigmoid kolonun parasempatik inervasyonu	11
Şekil 8. Yara iyileşmesinin dönemleri ve fizyopatolojisi	23
Şekil 9. Klorhekzidin glukonat molekülünün kimyasal formülü	44
Şekil 10. Anastomoz patlama basıncı düzeylerinin gruplara göre ortalama Değerleri	52
Şekil 11. Doku hidroksiprolin düzeylerinin gruplara göre ortalama Değerleri	56
Şekil 12. Patlama basıncı düzeylerinin gruplara göre ortalama değerleri	57
Şekil 13. Grup I anastomoz hattı histopatolojik görüntüsü	60
Şekil 14. Grup II anastomoz hattı histopatolojik görüntüsü	61
Şekil 15. Grup III anastomoz hattı histopatolojik görüntüsü	62

KISALTMALAR LİSTESİ

12-HETE	: 12-Hidroksi Eikosotetraenoik Asit
ADP	: Adenozin Difosfat
APACHE-II	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlıl Değerlendirmesi-II
bFGF	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
C3a	: Kompleman Faktör 3a
C3b	: Kompleman Faktör 3b
C5a	: Kompleman Faktör 5a
CFU	: Birim Başına Koloni Sayısı
CR1	: Kompleman Resptör 1
CR3	: Kompleman Reseptör 3
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
Eo	: Eozinofil
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HCl	: Hidroklorik Asit
IL	: İnterlökin
IL-1	: İnterlökin-1
İMA	: İnferior Mezenterik Arter
İMV	: İnferior Mezenterik Ven
Kol	: Kollojen
L	: Lenfosit
MNH	: Mononükleer Hücre
MOF	: Çoklu Organ Yetmezliği
MIC	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MPI	: Mannheim Peritonit İndeksi
MRSA	: Metisilin Rezistan Staphilococcus Aureus
NaCl	: Sodyum Klorür
Neo	: Neovaskularizasyon
O₂	: Oksijen

OH-P	: Hidroksi Prolin
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PDGF	: Platelet Derive Büyüme Faktörü
PIA	: Altana Peritonit İndeksi
PI	: Plazma Hücresi
PMN	: Polimorf Nüveli Lökosit
RNA	: Ribonükleik Asit
SAPS	: Kısaltılmış Akut Fizyoloji Skoru
SMA	: Superior Mezenterik Arter
SMV	: Süperior Mezenterik Ven
SSS	: Sepsis Şiddet Skoru
TGF-α	: Transforme Edici Büyüme Faktörü – Alfa
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü – Beta
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör – Alfa
VRE	: Vankomisin Dirençli Enterokok

1. GİRİŞ

Gastrointestinal sistem anastomozları, genel cerrahi kliniklerinde en sık yapılan ameliyatlardan biridir. Kolon anastomozlarını iyileştirmeye yönelik çalışmalar uzun yıllardır birçok kolorektal cerrahin ilgisini çekmektedir. Anastomoz kaçakları ise kolon anastomozu sonrası mortalite, morbidite ve hastanede kalışın temel nedenidir (1–4).

Gastrointestinal sistemde anastomoz kaçığının en fazla görüldüğü bölüm kolon olup distal kolona gidildikçe risk artar (1, 5). Gerek arteriyel beslenmesinde kollateral bağlantıların azlığı, gerek içerdiği zengin bakteri florası, gerekse kollojenaz enzim aktivitesinin yüksekliği cerrahi müdahaleler sonrasında kaçak oluşmasını kolaylaştırmaktadır (6–9). Bunun yanında kolon cerrahisi uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda yandaş sorunlar olması da kolon cerrahisini daha riskli hale sokmaktadır (10, 11).

Genel cerrahi kliniklerinde gerek elektif gerekse acil kolon ameliyatlarında kirli batın olması durumunda özellikle sol kolona yapılacak girişimlerde primer anastomozdan kaçınılmakta ve çok basamaklı prosedürler tercih edilmektedir (12, 13). Bunun sebebi kontamine ortamda yara iyileşmesinin bozulması, anastomoz kaçığı riskinin yüksek olması, morbidite ve mortalitenin artmasıdır (14, 15). Kolon anastomozları çeşitli sütür materyalleri kullanılarak farklı şekillerde (tek kat-çift kat, inverting-everting, devamlı-separe dikiş, uç-uca, uç-yan, yan-yan, el veya staplerle, biofragmentabl anastomatik halka ile anastomoz gibi) yapılabilir (16–18). Anastomoz yaparken en önemli noktalar; anastomoz hattında yeterli dolaşımın sağlanması ve iyi bir cerrahi tekniktir.

Bu deneysel çalışmamızda; peritonitli ortamda yapılan sol kolon anastomozlarında klorhexidin glukonat emdirilmiş ve metronidazol emdirilmiş kompreslerin anastomoz güvenliği üzerine olan etkilerini araştırdık.

1.1. Anatomi

1.1.1. Kolon Anatomisi

Kolon, mide-barsak sisteminin ileoçekal valv ile rektosigmoid köşe arasında kalan yaklaşık 150 cm' lik bölümüdür. Başlangıcını terminal ileumun çekuma açıldığı ileoçekal valv oluşturur. Sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolonla devam ederek rektosigmoid köşede rektumla birleşerek kalın

barsağı meydana getirir. Kolonun kas tabakalarından en dışta olanı longitudinal kas tabakasıdır. Bu lifler birbirlerinden eşit uzaklıkta üç bölgede yoğunlaşarak kolonun tenyalarını meydana getirirler. Tenyaların eni 5–6 mm kadardır. Rektosigmoid köşede şerit özelliklerini yitirerek rektumun longitudinal kas liflerine karışırlar. Tenyaların boyu kolon boyundan daha kısa olduğu için kolon üzerinde cipleşmeler meydana gelir ki bunlara da kolonun haustraları denmektedir. Kolon üzerinden karın boşluğuna doğru çıkıntı yapan peritonla kaplı yağ dokuları apandices epiploika adını alırlar (19).

1.1.1.1. Çekum

Kalın bağırsağın başlangıç kısmı olan çekum aynı zamanda en geniş bölümü olup sağ iliak fossada yer alır. Ortalama uzunluğu 6 cm, genişliği 7,5 cm'dir. Üzeri tamamen peritonla örtülüdür. İleoçekal valv, çekumun posteromedialine açılan anatomik bir sfinkterdir. Çekumun iç yan ve arka yüzüne, ileoçekal valvin 2 cm altına apandis açılır.

1.1.1.2. Çıkan Kolon ve Hepatik Fleksura

Çekumdan yukarı doğru devam eden kolon karaciğer sağ lobu komşuluğuna kadar uzanır. Yaklaşık 20 cm boyundadır. Karaciğer altında sola ve aşağı doğru dönerek transvers kolonla devam eder. Bu dönüş noktasına sağ kolon köşesi (hepatik fleksura) denir. Çıkan kolon ön ve yan yüzlerinde peritonla kaplıdır. Duodenum, sağ böbrek ve üreterle yakın komşuluğu vardır. (19–22).

1.1.1.3. Transvers Kolon

Sağ kolon köşesinden başlayıp, karnı sağdan sola doğru kateder. Dalak önünde sol kolon köşesini (splenik fleksura) oluşturarak aşağıya döner. Yaklaşık 50 cm uzunluğundadır. Transvers kolon tüm yüzeylerinde peritonla kaplıdır. Transvers kolon mezosu ile pankreas ön yüzüne ve sol böbrek kapsülüne asılır (19–22).

1.1.1.4. Splenik Fleksura

Distal transvers kolon ile inen kolon arasındadır. Frenokolik ve splenokolik ligamanlarla fikse olup, dalak ile komşudur (20–22).

1.1.1.5. İnen Kolon

Ortalama 25 cm uzunluğunda olup, splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanır. Sol üreterle yakın komşuluğu vardır. Yan ve ön yüzü peritonla örtülüdür (20–22).

1.1.1.6. Sigmoid Kolon

Ortalama 10–30 cm. uzunluğunda olup, psoas major kasının iç kenarından minor pelvis girişinden başlar. S harfi şekli çizerek üçüncü sakral vertebra hizasında rektumla sonlanır. Uzunluğu değişebilen bir mezo ile karın arka duvarına tutunmuştur (20–22).

1.1.1.7. Rektosigmoid Bölge

Bazı anatomik farklılıkları ile kolonun diğer bölümlerinden ayrılır. Periton, tenyalar ve appendices epiploikalar bu bölgede kaybolur (23).

1.1.1.8. Rektum

Rektum yaklaşık 12–15 cm uzunluğunda ve sigmoid kolon ile sakrum eğilimini takip eden anal kanal arasında uzanır. Rektumun üst 1/3 bölümü ön ve yan yüzlerinde peritonla örtülüdür. Orta 1/3 bölümünün yalnızca ön yüzü periton tarafından çevrilir. Alt 1/3 bölümü peritoneal izdüşümün altındadır. Rektum üç keskin kavis içerir. Proksimal ve distal kavisler sola doğru konveks, orta kavis ise sağa doğru konvektir. Dördüncü sakral cisim seviyesinde başlayarak sakrumu örten ve sınırlarla damarların üzerinden geçen, rektumun arkasında uzanan Waldeyer fasyası yoğun bir rektosakral fasyadır. Ekstraperitoneal rektumun önünde erkekte rektovezikal septum ve kadında rektovajinal septum olarak bilinen Denonvillier fasyası bulunur (23,24).

1.1.1.9. Anal Kanal

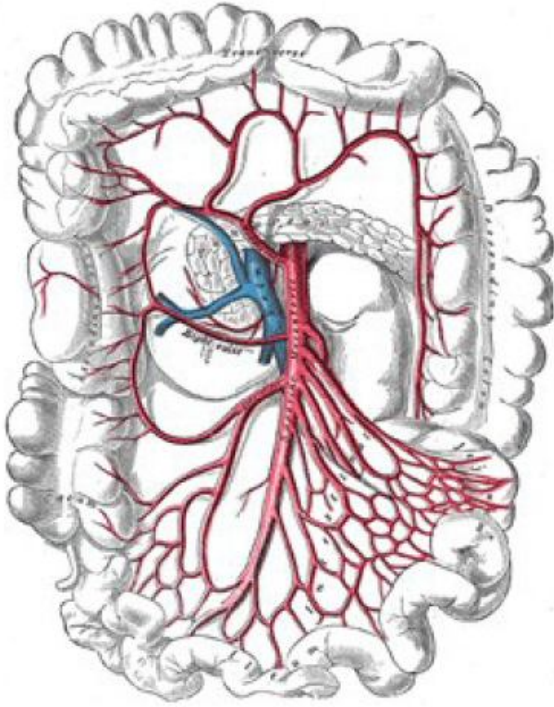
Anal kanal pelvik diafram ile anal sınır arasında yaklaşık 4 cm uzunluğundadır. Anatomik anal kanal, anal sınırdan dentat sınıra kadar uzanır. Bununla birlikte pratikte cerrahi anal kanal ise anal sınırdan puborektalisin rektal tuşe ile palpe edilebilen sirküler alt sınırını oluşturan anorektal halkaya dek uzanan bir yapı olarak tanımlanır. Anorektal halka dentat sınırın 1,5–2 cm üzerindedir. Anal sınır, anodermal ve perianal deri arasında ki birleşme yeridir. Dentat sınır anal sınırın 1,5–2 cm üzerinde yerleşmiş gerçek bir mukokutanoz bileşkedir (23, 24).

1.1.2. Arteriyel Beslenme

1.1.2.1. Superior Mezenterik Arter

Superior Mezenterik Arter (SMA), çölyak arterin yaklaşık 1 cm altından, L1 düzeyinde karın aortundan çıkar. SMA barsakların etrafında rotasyon hareketlerini gerçekleştirdikleri eksendir (25-27). SMA'nın en önemli dalları, inferior

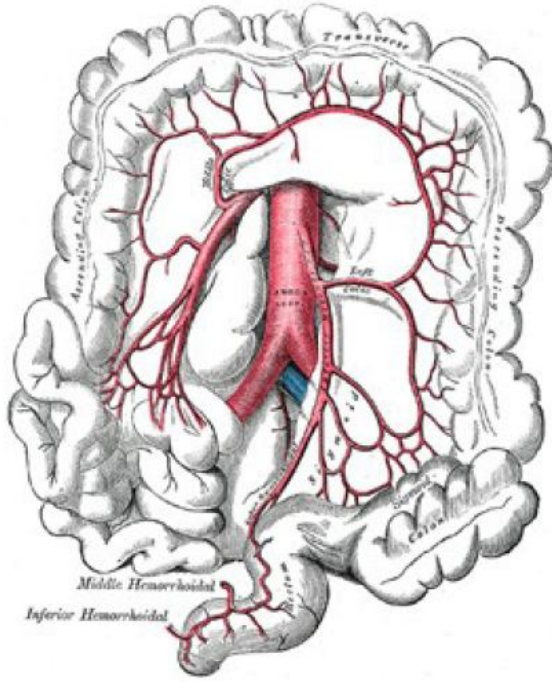
pankreatikoduodenal arter, jejunal dallar, ileal dallar, ileokolik arter, sağ kolik arter ve orta kolik arterdir (5, 6). Midgut'u (duodenumun distal yarısı, jejunum, ileum, çekum, apendiks, çıkan kolon ve proksimal 2/3 transvers kolon) besler (25) (Şekil 1).



Şekil 1. SMA ve dalları

1.1.2.2. İnförior Mezenterik Arter (İMA)

İki süperior rektal arter dalına bölünerek sonlandığı rektumun arkasına doğru ilerlediği yol boyunca sadece sol yanından kollateraller veren düz, kıvrıntısız bir arterdir. İlk verdiği dal sol kolik arterdir. Sigmoid dallar verir. Splenik fleksuradan rektumun ortasına kadar olan kalın bağırsağı besleyen kısa bir arterdir (26, 27) (Şekil 2).



Şekil 2. İMA ve dalları

Mezenter damarlarının birbirleri arasında zengin kollateral dolaşım vardır. Bu yan dal ağının zengin olması nedeniyle en azından iki ya da üç ana damarın tıkanması ya da kritik darlığa sahip olması durumunda klinik bulgular ortaya çıkar (25, 27).

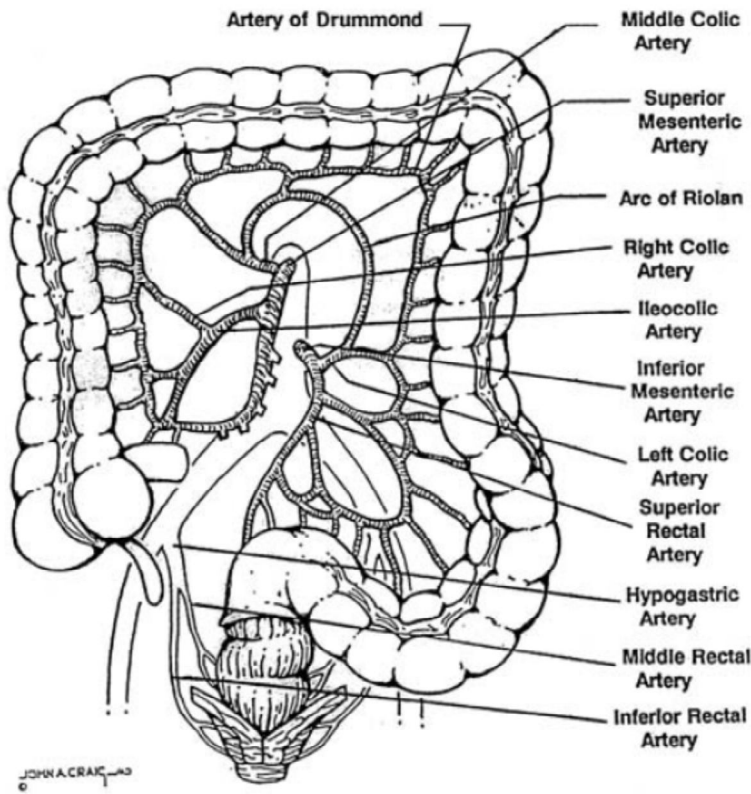
1.1.2.3. SMA ve İMA Arasındaki Kollateralleşme

SMA ve İMA arasında üç önemli ilişki vardır (Şekil 3). En önemlisi Drummond'un marjinal arteridir. Normalde kolonun mezenter yüzeyine yakın ve küçük olan bu arter SMA ve İMA tıkanığında genişler. İkinci önemli ilişki Riolan arkıdır (meandering mezenterik arter). Bu yapı mezenter içinde ve daha merkezde yer alır, sol ve orta kolik arterleri birleştirir. Arteriografilerde görüldüğünde hemen daima viseral arteriyel tıkanmayı gösterir (25-27).

1.1.2.4. Rektum ve Anal Kanalın Arterleri

Bunlar superior, medial, inferior ve median sakral arterlerdir. Superior rektal arter İMA'nın terminal dalı olup, a.iliaca komunis sinistra'yı caprazladıktan sonra oluşur. Rektumun arka duvarına doğru iner. S3 seviyesinde ikiye ayrılarak üst ve orta rektumu besler. Orta rektal arter, a.iliaca internadan çıkar. Erkeklerde rektumun kas

yapısı ve prostat bezini besler. Kadınlarda bazen olmayabilir. Yerini uterin arter alır. Denonvillier fasyası boyunca geçer ve anorektal halka seviyesinde anorektal yüzden rektal duvara girerler. İnférieur rektal arter internal pudental arterden çıkar. Öne ve mediale doğru ilerleyerek anal kanalın pektinat çizgi distalinde kalan kısmı beslerler (23). Median sakral arter aort bifürkasyonunun hemen altında çıkar ve periton arkasından alt lomber vertebraların, sakrumun ve koksiksin ön yüzünden aşağı doğru iner. Rektum arka duvarına birkaç küçük dal verir (24).



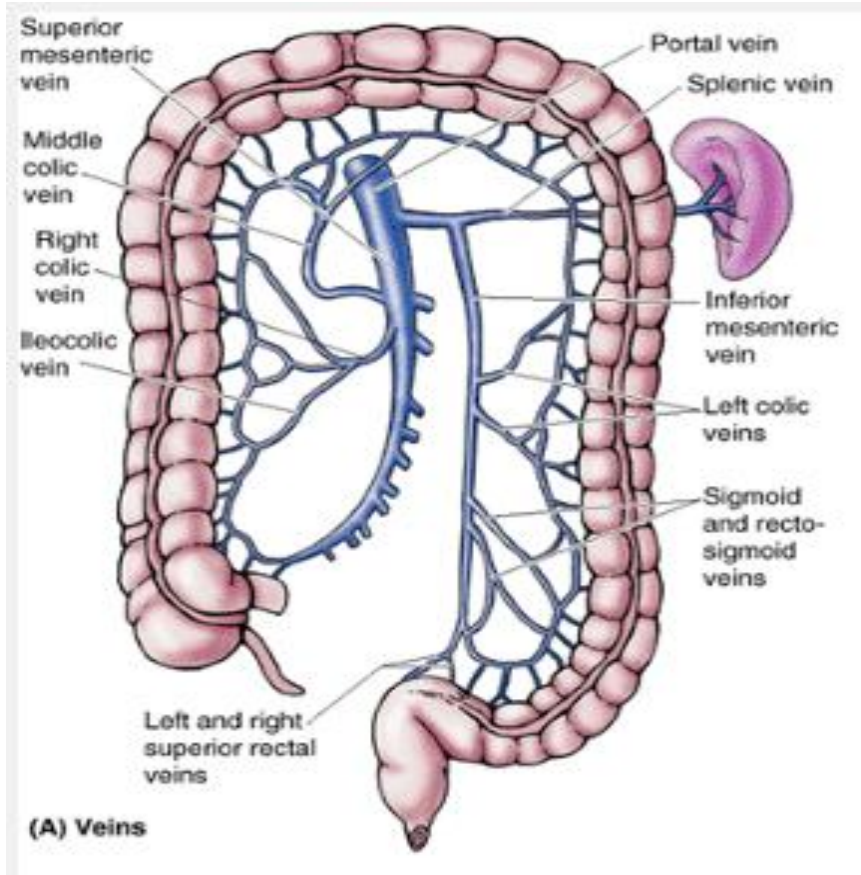
Şekil 3. SMA ve İMA arasındaki ilişkiler

1.1.3. Venöz Drenaj

Aynı isimli arterlerin beslediği alanlardaki venöz dönüşü sağlarlar. Sağ kolonun venöz dönüşü süperior mezenterik ven (SMV) yoluyla portal vene ulaşır. Sol kolonun venöz dönüşü ise inferior mezenterik ven (İMV) yoluyla splenik vene, oradan da portal vene olmaktadır. İMV, inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal

rektumu drene eder (Şekil 4). Treitz ligamanının solunda retroperitoneal lokalizasyonda gider, pankreasın posteriorunda splenik venle birleşir (23). Rektumun venöz drenajı arterlerine paralel seyrederek, portal ve sistemik (kaval) dolaşımın her ikisine birden boşalır. Rektumun üst kısmı süperior rektal ven aracılığıyla İMV'e drene olur. Bu drenaj portal sistemdedir. 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. Bunlar bir porto-sistemik şant meydana getirirler. Dentat sınırın üzerinde üç submukozal hemoroidal yapı vardır.

Sol lateral, sağ posterolateral ve sağ anterolateral internal hemoroidal venler süperior rektal vene drene olur. Dentat hattın altında eksternal hemoroid venler pudental venlere drene olur (24).



Şekil 4. Kolonun venöz drenajı

1.1.4. Lenfatik Drenaj

Kolon, submukoza ve muskularis mukozada lokalize sirküler dizilmiş lenfatik kanallarla çevrilidir. Bu nedenle tümörler barsağı genellikle çepeçevre sarma eğilimindedirler. Bu segmental yapı tümörlerin longitudinal intramural yayılımını sınırlar. Submukozal ve serozal zonlara dairesel ilerlemeler yine anüler lezyonlarla sonuçlanır. Lenfatikler de arterleri takip eder (Şekil 5).

1.1.4.1. Epikolik Lenf Bezleri

Küçüktür ve hemen kolon duvarı üzerinde seröz membranın altında yerleşmişlerdir.

1.1.4.2. Parakolik Lenf Bezleri

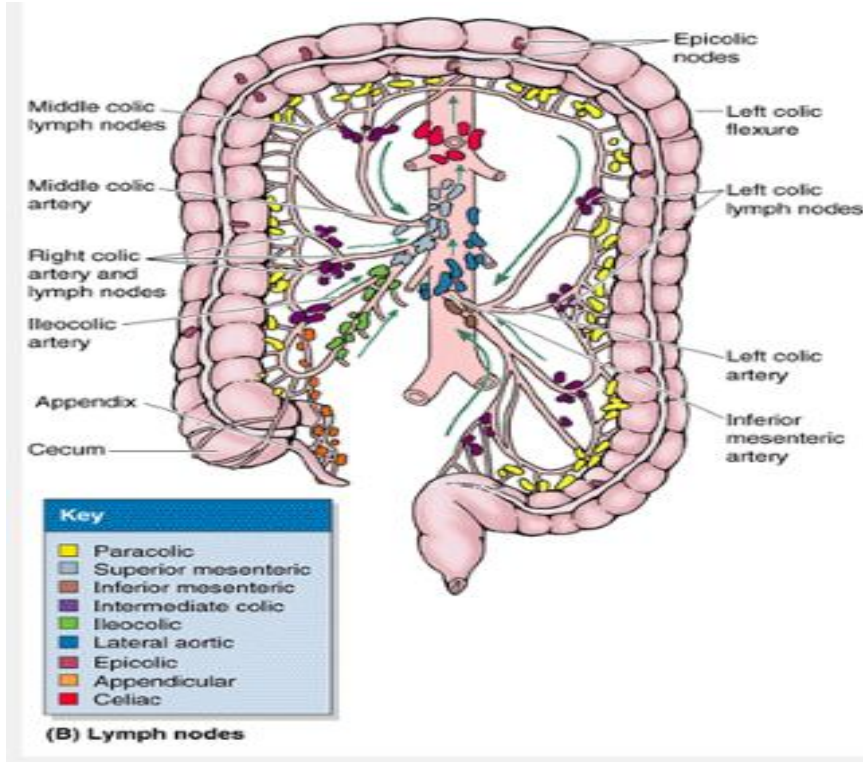
Barsak duvarı ile marjinal arter arasında bulunurlar.

1.1.4.3. Mezokolik (İntermezenterik) Lenf Bezleri

Kolonun esas damarları SMA, İMA boyunca uzanırlar.

1.1.4.4. Mezenter Kökü (Principal) Lenf Bezleri

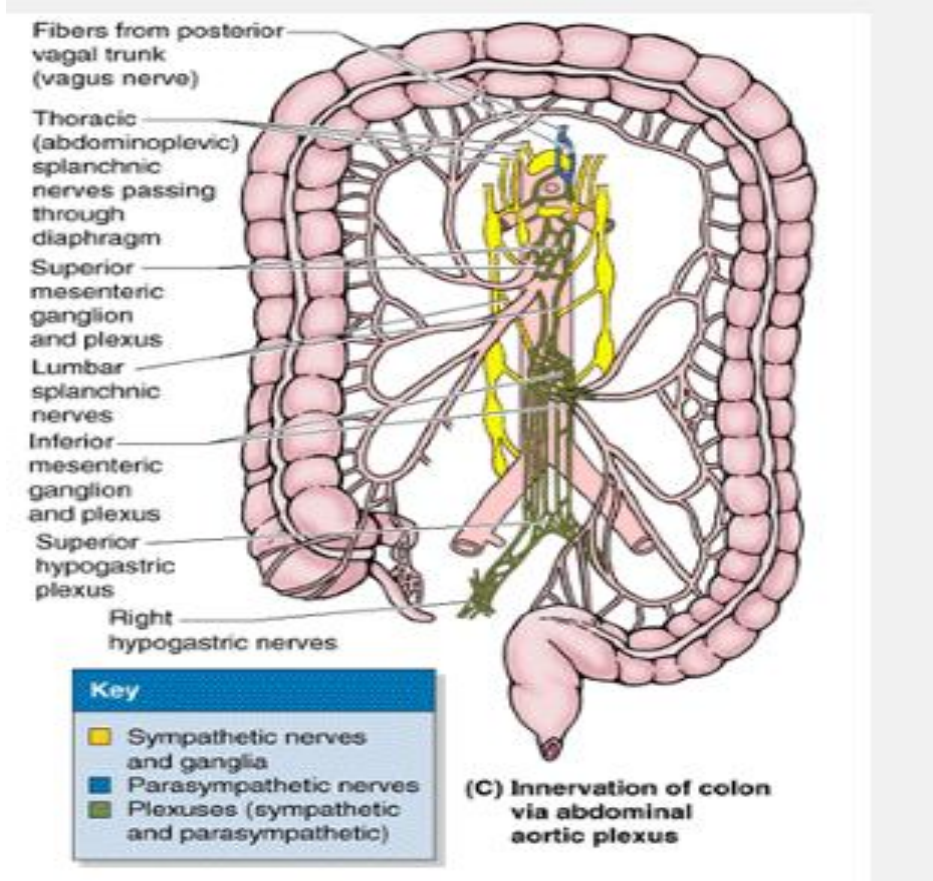
Süperior ve inferior mezenterik arter kökü etrafındaki ve aortik düğümler ile sol lomber düğümleri içerir. Rektum ve anal kanal lenf yolları, biri pektinat çizginin üstünde, diğeri de altında olmak üzere iki duvar dışı pleksus oluşturur. Üst pleksus, arka rektum düğümlerinden süperior rektal arter boyunca bir düğüm zincirine ve İMA boyunca aortik ganglionlara drene olur. Orta ve inferior rektal arteri takip eden lenf ganglionları ise hipogastrik ganglionlara ve pelvis yan duvarlarında iliaka interna lenf ganglionlarına drene olur. Rektum alt, anal kanal ve perineal derinin lenfatik drenajı her iki taraf inguinal lenf bezleri ve a.iliaca interna etrafındaki lenf bezlerine doğru olmaktadır (23, 24).



Şekil 5. Kolonun lenfatik drenajı

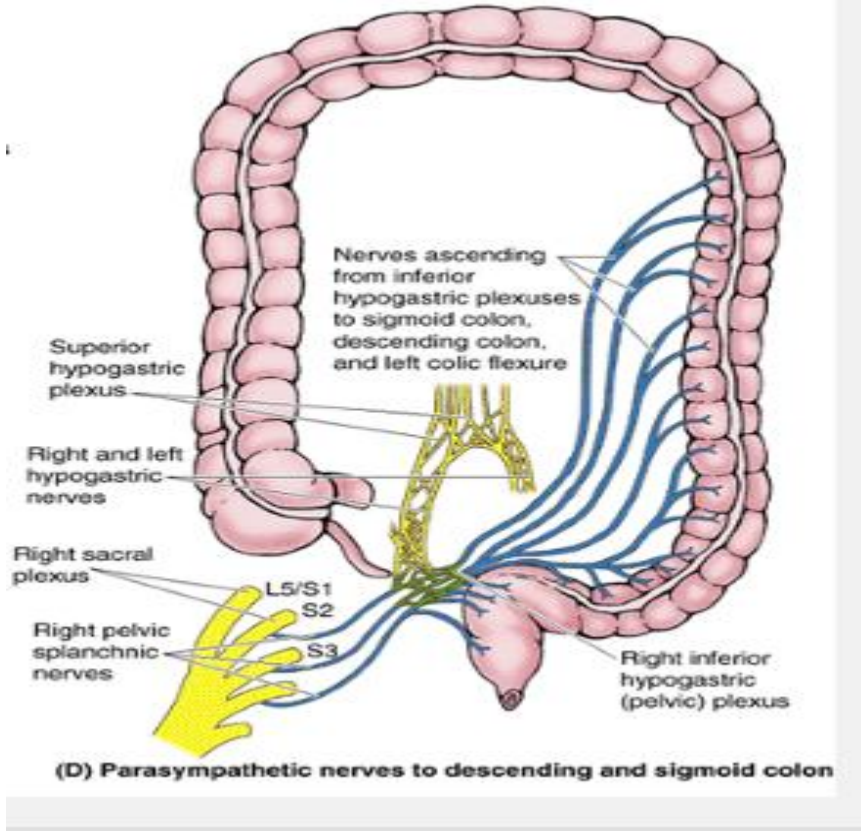
1.1.5. Sinirler

Sempatik sinirler peristaltizmi inhibe ederken, parasempatikler ise stimüle eder. Sağ kolona giden sempatik lifler spinal kordun aşağı altıncı torasik segmentinden kaynaklanır. Torasik splanik sinirlerle çölyak pleksusa sonra da süperior mezenterik pleksusa geçerler. Sağ kolonun parasempatikleri sağ vagustan gelir. Sol kolonun ve rektumun sempatik innervasyonu ilk üç lumbal segmentten kaynaklanır. Bu sinirler, preaortik pleksuslara katılır ve aorta bifurkasyonunun aşağısında inferior mezenterik pleksus adını alır (23, 24) (Şekil 6).



Şekil 6. Abdominal aortik pleksustan kolonun sinirsel inervasyonu

Sol kolonun parasempatikleri rektumun her iki yanında ‘nervi erigentesleri’ oluşturmak üzere sakral sinirlerden (S2, S3, S4) gelir (Şekil 7). Sakral parasempatiklerin uzantıları splenik fleksura bölgesine hipogastrik pleksuslar yoluyla çıkar (23, 24).



Şekil 7. İnen ve sigmoid kolonun parasempatik innervasyonu

1.2. Kolonun Histoloji ve Fizyolojisi

1.2.1. Histoloji

Sindirim kanalında görülen 4 tabaka kolonda da vardır.

1.2.1.1. Tunika Mukoza

Mukoza yüzey epitelyumu, kripta, lamina propria ve lamina muskularis mukozadan oluşur. Barsağın bu bölümünde villus yoktur. Yüzey epiteli basit kolumnar veya küboidal epitelden oluşur. İntestinal bezler uzundur. Çok sayıda goblet ve emici (absorbtiv) hücre, az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler mevcuttur. Lamina propria; fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücrelerin gevşek bir kolleksiyonunu içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3'lük bölümünde sınırlıdır. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler, lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiyositlerdir. Muskularis mukoza ince bir kas tabakasıdır. Mukozayı daha derin submukozadan ayırmaktadır (28, 29).

1.2.1.2. Tunika Submukoza

Lamina proprianın hücrel içeriği submukozal stromada da yer alır. İki nöral pleksus submukozal bölgede yer alır. Bunlar; Meissner submukozal pleksus ve derin submukozal pleksustur. Submukoza arteriolleri, venülleri ve lenfatikleri içerir (28, 29).

1.2.1.3. Tunika Muskularis

İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu iki kas tabakası arasında yer alır. Dış longitudinal tabaka lifleri tenya coli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır (28, 29).

1.2.1.4. Tunika Seroza

Peritondur. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar (intraperitoneal). Asenden kolon, desenden kolon ve rektumun bir bölümü ile anal kanal peritonun arkasında kalır (28, 29).

1.2.2. Fizyoloji

Kolon'un başlıca fonksiyonları; depo, absorpsiyon, ilerletme ve defekasyondur. Tüm bu fonksiyonlar nöral, hümorale ve müsküler yapıların lokal ve santral seviyelerdeki yakın koordinasyonu ile sağlanmaktadır (23).

1.2.3. Flora

Doğumda insan kolonu sterildir. Ancak saatler içinde oral bölgeden anal bölgeye doğru kolonizasyon başlar. Kolondaki dominant bakteri Bakteriodes'dir. İlk olarak doğumdan 10 gün sonra görülür. Doğumdan 3–4 hafta sonra karakteristik gayta florası yerleşmiştir. Kolondaki bakteriyel popülasyon anaerobik ve aerobik bakterilerden oluşur. Yaklaşık olarak fekal içeriğin üçte biri canlı bakteriden oluşur. Feçesin 1 gramında yaklaşık olarak 10^{11} ilâ 10^{12} bakteri bulunur. Anaerobik organizmalar aerobiklere göre 10000:1 oranında dominanttır (Tablo 1). Kolondaki bakteriyel floranın bilinmesinin cerrahi açısından önemi proflaksi ve tedavide kullanılacak antibiyotik açısından rehber olmasıdır (30). Gastrointestinal sistem lümeni içerisinde mikroorganizma sayısı farklı olup, bu sayıyı lümen içi pH, mukus miktarı, safranın varlığı ve barsak motilitesi etkiler (30). Kolonda pH yaklaşık 6,8–7,8 arasında değişim göstermektedir. Lümen içi mikroorganizma sayısını etkileyen diğer faktörler immün yetmezlik, mukozal lizozomal aktivite, çevresel koşullar, beslenme, anatomik anomaliler ve antibiyotik kullanımınıdır (31).

Tablo 1. Feçesteki mikrobiyal flora

Organizma	Konsantrasyon (cfu/ml)	
Aerobik ve fakültatifler		
Mikroorganizmalar (total)	10^7	10^{12}
Enterobakteria	10^4	10^{10}
Streptokok	10^5	10^{10}
Stafilokok	10^4	10^7
Laktobasil	10^6	10^{10}
Fungus	10^2	10^6
Anaerobik bakteriler		
Bakteriodes	10^{10}	10^{12}
Bifidobakterium	10^8	10^{10}
Streptokok	10^8	10^{11}
Klostridium	10^6	10^{11}
Eubakterium	10^9	10^{12}

1.3. Periton

1.3.1. Anatomi ve Patofizyoloji

Peritoneal boşluk vücuttaki en geniş damar dışı alanı oluşturur. İki kısmı vardır; paryetal periton ve viseral periton. Karın duvarının iç yüzünü örten paryetal periton transversalis fasyanın devamı olan endoabdominal fasya ile desteklenmektedir. İç organları örten bölüme visseral periton denir. Visseral periton parietal peritondan daha incedir, parankimal organlarda kapsül ve içi boş organlarda seroza olarak adlandırılır. Visseral periton karaciğer, safra kesesi, dalak, mide, uterus, over ve ince barsakları tamamen; pankreas, mesane ve kolonu kısmen sarar (32). Peritoneal boşluk kadınlarda fallop tüplerinin açıklığı dışında tamamen kapalı olup küçük ve büyük omentum boşlukları olarak ikiye ayrılır. Küçük omentum boşluğu midenin arkasında yer alır ve bursa omentalis olarak adlandırılır. Her iki boşluk Winslow açıklığı sayesinde birbiri ile ilişkilidir (32).

Peritonun iki büyük kıvrımı vardır: İlki mezenter olarak adlandırılır ve arka parietal peritondan ince barsaklara uzanır. Yelpeze şeklindeki bu oluşum, ince

barsakları karın arka duvarına bağlar. Her iki yaprağı arasında ince barsaklara ait arter, ven, lenfatikler ve sinirler yer alır. İkincisi ise omentum majustur. Mide ve transvers kolona tutunan viseral peritonun kendi üstüne kıvrılması sonucu meydana gelmiştir. Bir önlük gibi barsakları örter. Büyük omentum fazla miktarda yağ depolayıp lenf ganglionları içerir. Karın içi enfeksiyonları sınırlamaya ve parietal peritona geçmesini engellemeye çalışır (33).

Periton yüzeyi tek sıra yassı mezotelyal hücrelerden oluşur. Kalınlığı ortalama 1 mm'dir. Paryetal periton hem somatik hem otonom inervasyon alırken viseral periton sadece otonom inervasyon alır. Her iki periton yaprağında ağırlı uyarana duyarlılık açısından bölgesel farklılıklar söz konusudur (32).

Erişkinde periton yüzeyi tüm beden deri yüzeyine yakındır. Normalde paryetal peritonla viseral periton arasında kayganlığı sağlayan yaklaşık 50 ml berrak, transüda karakterinde bir sıvı mevcuttur. Bu sıvıdaki hücrelerin antibakteriyel özelliği vardır.

Normalde periton boşluğu sterildir (34). Tüm periton yüzeyi su ve suda çözünen düşük molekül ağırlıklı maddelerin difüzyonuna katılırken partiküllerin emilimi sadece diafragmatik lenfatikler aracılığıyla olur. Diafragmanın alt yüzündeki özel lenfatik kanallar (lakunalar), mezotelyal hücreler arasındaki küçük delikler (stomata) aracılığıyla peritoneal boşluğa açılır. Buradan torasik kanal yoluyla subklavyen vene boşalır (33). Karın zarı deliklerinin büyüklüğü 8–12 μm 'dir. Daha büyük partiküller ancak omentumdan emilir. Bakterilerin ortalama çapı 0,5–2 μm arasında olduğu için kolaylıkla karın boşluğundan temizlenirler (32).

Peritonun yaralanma ve enfeksiyona cevabı hızlıdır. Hasar 4 saat içinde yuvarlak hücreler tarafından kaplanır. Tam iyileşme 1 haftayı bulur. Mezotelyal hücreler plasminojen aktivatörlerinden zengindir. Dolayısıyla periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Bu fibrinolitik etki peritonitte önemli rol oynar (32).

Peritoneal boşluğun bakteriler ile kontamine olması akut inflamatuvar cevabı tetikler. Bu cevapta en az 4 ana hücre tipi önemli rol oynar: Makrofajlar, mezotelyal hücreler, kapiller endotel hücreleri ve nötrofiller. Ayrıca trombositler, damar düz kas hücreleri ve fibroblastlar da inflamatuvar cevapta rol oynar (32).

1.3.2. Peritonit

Karın içi enfeksiyonlar şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1.3.2.1. Primer Peritonitler

1.3.2.1.a. Spontan Peritonitler

Primer peritonit genellikle karın dışı odaktan kaynaklanan bir enfeksiyonun hematojen yayılımı sonucu olur. Çocuklarda üriner veya respiratuar sistemdeki pnömokok enfeksiyonları, nefrotik sendrom ve lupus eritematozus gibi başlıklar en sık sebep iken, erişkinde siroz ve bazı immun yetmezlik durumları en sık görülen sebeplerdir. Primer peritonit olduğu kesinleşmiş ise etken olan mikroorganizmaya yönelik antibiyoterapi başlanmalıdır (33).

1.3.2.1.b. Periton İçi Protezlere Bağlı Peritonitler

Bu başlık altında peritoneal diyaliz, peritoneovenöz şant ve ventriküloperitoneal şant kaynaklı peritonitler kast edilmektedir. Tedavide amaç kaynağın ortadan kaldırılması ve uygun antibiyoterapidir (32).

1.3.2.1.c. Granümatöz Peritonitler

Tüberkuloz peritonit, actinomyces peritoniti, candida peritoniti ve amip peritoniti bu başlık altında incelenir (32).

1.3.2.2. Sekonder Peritonitler

1.3.2.2.a. Perforasyona Bağlı Peritonitler

Sekonder peritonitlerin % 80'ini oluşturur. Mide ve duodenum perforasyonlarında başlangıçta peritonit kimyasal özellikteyken, daha sonra translokasyon nedeniyle bakteriyel peritonite dönüşür. Tüm peritonitlerin % 22'si kolon perforasyonlarına bağlıdır. Solid organlardaki abselerin rüptürü de sekonder peritonit yapar. Nekrotizan pankreatitteki bakteriyel peritonitin sebebi gastrointestinal sistemden bakteri translokasyonudur (32).

1.3.2.2.b. Postoperatif Sekonder Peritonitler

Sekonder peritonitlerin % 10–20' sini oluşturur. Genellikle 4–7. gün arası anastomoz bölgesinden olan kaçağa bağlıdır.

1.3.2.2.c. Posttravmatik Sekonder Peritonitler

Künt veya penetran travma sonrası içi boş organ rüptürleri olabilir. Künt travmalarda perforasyon bazen geç dönemde oluşabilir. Bu yüzden tanı yöntemlerinden gerektiğince faydalanılmalıdır. Penetran yaralanmalarda erken dönemde karın içi enfeksiyon olarak kabul edilmez. Amerika ve Avrupa cerrahi enfeksiyon dernekleri 24 saatten az zaman geçmiş gastrointestinal traktus

perforasyonlarını karın içi enfeksiyon olarak kabul etmemektedir (32). Karın içi enfeksiyonlar polimikrobiyal olmasına rağmen belli organizmaların daha fazla ürettiği gözlenmiştir. Gram negatif basiller özellikle E. coli en sık görülen aerob bakteridir. Anaerolardan ise en sık Gram negatif bacteroidesler (özellikle B. fragilis) daha sonra da clostridia ve peptokoklar üremiştir. Peritoneal inflamatuvar cevabın iki önemli parçası olan peritoneal sıvı ve fibrin fazla miktarda olduğu zaman enfeksiyonu artırıcı rol oynar. Deney hayvanlarında E. coli ile beraber izotonik verildiğinde sıvı miktarı ile doğru orantılı olarak enfeksiyon şiddetlenmektedir. Sıvının opsonize edici proteinleri seyrelttiği ve fagositozu engellediği öne sürülmektedir.

Deney hayvanlarında periton içine dışkı konarak oluşturulan peritonitlerde iki evre izlenir. Birinci haftadaki peritonit evresinde mortalite yüksektir ve peritoneal sıvı kültürlerinde E. Coli ürer. Daha sonra abse evresi takip eder, bu dönemde mortalite pek olmaz ve hemokültürde üreme beklenmez. Abse içeriğinin kültüründe ise zorunlu anaeroblar ürer. Sekonder peritonitli hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası yeterli destek tedavisi verilmeli, uygun ve geniş spektrumlu antibiyoterapi sağlanmalıdır. Cerrahi tedavi ise asıl sebebi yok etmeye yönelik olmalıdır (32).

1.3.2.3. Tersiyer Peritonitler

Karın içi enfeksiyonlarda konakçı defans yetersizliği sonucu oluşur. Akut süpüratif peritonitlerin çoğu cerrahi ve antibiyoterapi ile tedavi edilirken bazen enfeksiyon sınırlı bir odakta (abse) devam edebilir. Daha nadir olarak da enfeksiyon bulguları olduğu halde belirli bir odak bulunamaz. Klinik olarak hiperdinamik kardiyovasküler bulgular, lökositoz ve hipermetabolik bir tablo vardır. Multisistem organ yetmezliği gelişebilir. Tedavide amaç multisistem organ yetmezliğini önlemektir. Destek tedavisi, antibiyotik tedavisi ve gerekirse cerrahi ile kombine edilebilir (32).

1.3.3. Karın İçi Abseler

Çevre dokudan fibröz bir kapsül ile ayrılmış pürülan sıvı koleksiyonlarıdır. Genellikle nekrotik doku ve bakteri içerdikleri halde bazen steril olabilirler. Abselerin sekonder peritonitlerden sonra gelişmesi daha sıktır. Abse oluşumu başarılı bir peritoneal savunma mekanizmasının göstergesidir. Patojenler sınırlandırıldığından diffüz peritonitlere oranla prognoz daha iyidir (34).

1.3.4. Karın İçi İnfeksiyonların Şiddetinin Belirlenmesi

Hastalığın ciddiyetini belirlemeye yönelik objektif kriterlerin olmaması nedeni ile karın içi infeksiyonu olan hastalara yönelik eski çalışmaların yorumlanması, tartışılması ve sonuçlarının karşılaştırılmasında sorunlar yaşanmıştır. Bunu önlemek amacı ile 1980'li yılların başından itibaren değişik parametreler kullanılarak karın içi infeksiyonun şiddetini belirlemeye yönelik çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bir skorlama sisteminin başarısı, risk guruplarını güvenilir bir şekilde ortaya koyabilmesi, mortalite riskini doğru olarak tahmin edebilmesi, agresif cerrahi girişim gerekecek hastaları belirleyebilmesi ve değişik tedavi yöntemlerinin uygulandığı hasta guruplarını karşılaştırabilme imkanını vermesine bağlıdır (32).

Karın içi infeksiyon şiddetini belirlemek amacı ile kullanılan prognostik skorlama sistemlerinden bazıları, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation = APACHE II), Kısaltılmış Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score = SAPS), Sepsis Şiddet Skoru (Sepsis Severity Score = SSS), Çoklu Organ Yetersizliği (Multiple Organ Failure = MOF), Mannheim Peritonit İndeksi (Mannheim Peritonitis Index = MPI) ve Altona Peritonit İndeksi (Peritonitis Index Altona = PIA)'dır. Bunlardan sadece MPI ve PIA peritonitlere özel skorlama sistemleri olup diğerleri yoğun bakım ünitelerinde yatan tüm kritik hastalar için de kullanılmaktadır. MPI, 1987 yılında Wacha ve arkadaşları, PIA ise yine aynı yıl içinde Wittman ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Bu iki sistemden MPI'nin daha çok taraftarı olup karın içi infeksiyonlar ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemi yaş, cinsiyet, organ yetersizliği, habaset varlığı, peritonit süresi, kolon katılımı, yayılımın genişliği ve periton sıvısının özellikleri gibi parametrelerin puanlaması ile hesaplanmaktadır (Tablo 2 ve 3) (32).

Tablo2. Mannheim peritonit indeksi (32)

Risk Faktörü	Puan
<50 yaş	5
Kadın olması	5
Organ yetmezliği varlığı	7
Malignite varlığı	4
Preop peritonit süresi >24 saat	4
Sepsis kaynağı	
Nonkolonik	4
Diffüz jeneralize	6
Eksuda	
Berrak	0
Bulanık	6
Fekal/Püylü	12
Toplam skor	

Tablo 3. Modifiye mannheim peritonit skorlaması (32)

Risk Faktörü	Puan
Yaygınlık	
Yok	0
Fokal	3
Jeneralize	6
Eksuda	
Berrak	0
Bulanık	6
Barsak içeriği / püy	12
Toplam skor	

Fuegger, MPI skoru 21 'in altında olan hastalarda mortaliteyi %2,3, 21 –29 arası olanlarda %22,5; 29'un üzerinde olanlarda ise %59,1 olarak bildirilmektedir (32).

APACHE II, hastanın yaşı, kronik sağlık durumu ile klinik ve laboratuvar sonuçlarından oluşan 12 fizyolojik değişkenin ağırlıklı puanlaması ile oluşturulmuştur. Yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik hastalarda hastalık şiddetini

ve risk guruplarını belirlemek amacı ile en çok kullanılan skorldama sistemidir. Karın içi infeksiyonu olan hastalarda yapılan birçok çalışma, APACHE II skorldama sisteminin bu hastalarda güvenle kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca Amerika ve Avrupa cerrahi infeksiyon dernekleri de bu skorldama sisteminin karın içi infeksiyonu olan hastalarda kullanılmasını önermektedir (32).

Karşılaştırmalı klinik çalışmalar PIA skorldama sisteminin doğru tahmin yeteneğinin MPI ve APACHE II sistemlerine göre daha kötü olduğunu, MPI skorunun ise peritonitli hastalarda risk guruplarını tanımlama, hastalık sonuçlarını tahmin edebilme ve güvenilirlik açısından en az APACHE II kadar başarılı sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (32).

1.4. Yara İyileşmesi

Cilt ve mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması ya da kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerin geçici veya tamamen kaybolmasına yara adı verilir (35-37). Yaranın iyileşmesi, yaralı dokunun yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesidir. İyileşme süreci yaralanma anından itibaren başlar. Günler, aylar hatta yıllarca sürebilir (36-38). Doku bütünlüğünün bozulduğu yerde, bütünlüğü yeniden sağlamak için organizma faaliyete geçer. Bu faaliyet; hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal olaylar zinciri şeklindedir. Bu olaylar sonucunda dokudaki bütünlük tekrar sağlanırken zamanla gerilmeye olan dayanıklılık artar. İlkel canlılarda yara iyileşmesi dokunun orjinal şeklini alması ile sonlanabilir. Ancak insanlarda dokuların rejenerasyon yeteneği düşüktür. Bu nedenle yara iyileşirken genelde o bölgede skar dokusu oluşur (38).

Anastomoz iyileşmesinin temeline inildiğinde asıl olay yara iyileşmesidir. Ancak gastrointesinal sistemdeki yara iyileşmesi cilt ve mukozalardaki yara iyileşmesine benzer bazı siklulardan geçse de bir takım farklılıklar içermektedir (35).

Son yüzyılda iyileşmenin temel kuralları hakkında bilgilerde hızlı ilerlemeler kaydedilmiştir. Yara iyileşmesinin immünoloji, biyokimya ve temel fizyolojisinin büyük kısmı bilinmektedir. Bu konuda çalışmalar sürmektedir. Moleküler seviyede yara iyileşmesinin nasıl regüle edildiği tam olarak anlaşılamamıştır (39).

1.4.1. Yara İyileşmesi Tipleri

Yara iyileşmesinin, primer, gecikmiş primer, sekonder ve kısmi kat yara iyileşmesi olmak üzere dört tipi vardır (40).

1.4.1.1. Primer Yara İyileşmesi

Kesici aletlerle dokular kesilip birbirinden ayrıldığında, eğer doku defekti gelişmemişse, yaranın olduğu saatler içinde yara kenarlarının sütürlerle ya da diğer mekanik yöntemler kullanılarak kapatılması ile primer yara iyileşmesi sağlanır. Ameliyat yarası bunun tipik örneğini oluşturur. Bu işlem primer sütür olarak da adlandırılır (40).

1.4.1.2. Gecikmiş Primer Yara İyileşmesi

Kontamine yaralarda vücudun normal savunma mekanizmalarının devreye girmesi için yara 3–4 gün açık bırakılır. Bu yaralarda, inflamatuvar hücrelerin yara bölgesine toplanarak, enfeksiyonu sınırlamasını takiben yaranın suture edilmesi ile gecikmiş primer iyileşme sağlanır. Enfekte yumuşak dokuların tedavisi bunun tipik örneğini teşkil eder. Bu tip yara iyileşmesine, tersiyer iyileşme veya gecikmiş primer sütür de denir (40).

1.4.1.3. Sekonder Yara İyileşmesi

Açık, kirlenmiş, enfekte olmuş veya doku defekti gelişmiş yaralar karşılaştırılıp dikilirse gerginlik olur ve iyileşme esnasında oluşan inflamatuvar artıkların drenajı zorlaşır. Böyle yaralar açık bırakılıp basit, emici bir pansuman ile örtülür. İnflamasyon fazının gelişmesi ve enfeksiyonun tamamen iyileşmesi beklenir. Açık, tam kat yara kapanması için hem yara kontraksiyonu hem de epitelizasyona imkân tanınır (40).

1.4.1.4. Kısmi Kat Yara İyileşmesi

Dermisin yüzeysel parçası ve epidermisi içeren kısmi kat yara başlıca epitelizasyonla iyileşir. Epitelial hücrelerle birlikte kıl follikülleri ve sebace glandlar da dermisi kapatmak için çoğalırlar. Minimal kollajen birikimi olup yara kontraksiyonu gözlenmez (40).

1.4.2. Yara İyileşme Mekanizmaları

Yara iyileşmesi birbirinden çok farklı üç biyolojik mekanizma ile olur.

1.4.2.1. Epitelizasyon

Yara kenarındaki zarar görmemiş epitel hücrelerinin yanısıra kıl follüküllerindeki ya da yağ bezlerindeki epitelyal hücrelerin göçleri ile başlar. Epitelyal hücre migrasyonu yaralanmadan sonraki saatler içinde olur. Hücre proliferasyonu gerektirmez. Bu hücre migrasyonunu başlatan uyarının ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Fakat serbestleşen mediatörlerle, hücre-matriks etkileşimiyle ve serbest kenar etkisiyle olduğu düşünülmektedir. Migrasyondan sonra epitelyal hücre proliferasyonu başlar (41).

1.4.2.2. Kontraksiyon

Yarada meydana getirilen güçlerle yara dudaklarının birbirine yaklaşmasıdır. Doku kaybı olan yaralarda, yara bölgesinin büyüklüğü çevre dokunun bütün kalınlığında sentripedal doğrultuda hareket etmesiyle küçültülmeye çalışılır. Yaranın oluşmasından sonra 5–7. günde başlayan bu kontraksiyon hareketi yaranın genişlik ve şekline bağlı olmaksızın sabit bir hızla 39. güne kadar devam eder. Kontraksiyon açık yaraların kapanmasında yaklaşık % 80 oranında etkilidir. Ancak, nadiren yaranın spontan kapanmasını sağlar. Yara kontraksiyonu, bir kontraktıl protein olan aktin filamentlerinden zengin miyofibroblastlarla sağlanır. Ancak kontraksiyon nisbeti miyofibroblast miktarı ile doğrudan ilişkili değildir. Kontraksiyon tamamlandığında, belirli bir yöne doğru hareket olanağının azalmasından dolayı distorsiyon meydana gelebilir. Genellikle açık yaralarda yara kenarlarının karşılaşmasından önce çevre dokudaki elastik gerilim kontraksiyon kuvvetini aştığından kontraksiyon durur ve açık alanda kollajen birikimi devam eder. Bu sonuç, iyileşme bölgesinde yapı ve fonksiyon bozukluğuna yol açar. Spontan kapanan tam kalınlıktaki cilt yaraları ve yaralanan özofagus, koledok gibi tübüler organlar bu mekanizmayı kullanırlar (41).

1.4.2.3. Bağ Dokusu Matriksinin Depolanması

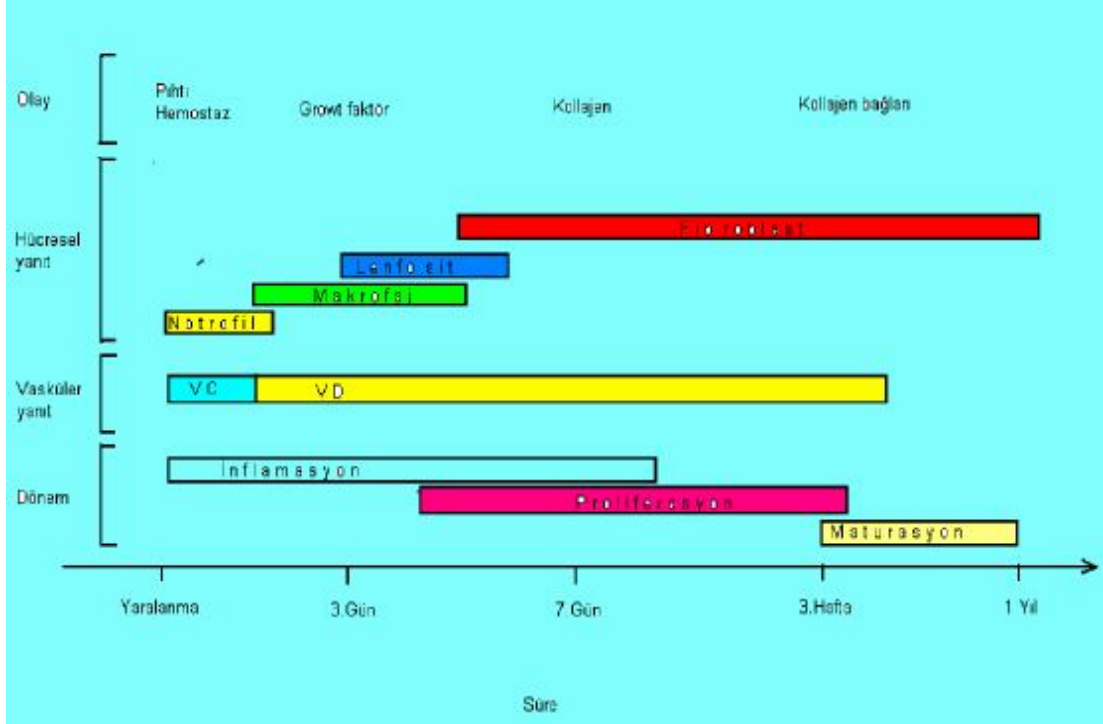
Primer kapatılan cilt, tendon ve intestinal anastomozlarda önemli bir mekanizmadır. Yaralanan alana gelen fibroblastlar yeni bağ dokusu matriksi sentez ederler. Oluşan kollajen liflerin çarpışması dokuların direncini ve devamlılığını temin eder (38).

1.4.3. Yara İyileşmesinin Evreleri

İdeal bir yara iyileşmesi süreci sırasında, dokuların normal anatomik ve fonksiyonel bütünlüğü skar dokusu oluşmadan gerçekleşmelidir. Karaciğer parankiminin restorasyonu bunun iyi bir örneğini oluşturmaktadır. Fakat genel olarak diğer dokuların iyileşme sürecinde skar dokusu oluşmakta, ancak anatomik ve fonksiyonel bütünlük sağlanabilmektedir (35, 42 - 44). Organizma yaranın tamiri amacıyla, travma tipine bağlı olmaksızın yara bölgesinin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerinin yeniden kazanılmasını sağlayacak bir seri fizyolojik olayı başlatır. Bu olaylar, hemostaz ve inflamatuvar hücre faaliyetleri ile karakterize inflamasyon fazı, endotel ve fibroblast proliferasyonu ile karakterize proliferatif faz, bağ dokusu ve ara madde sentezi, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu ile karakterize rejeneratif faz aşamalarından meydana gelir (Şekil 8). Tüm yara tiplerinde yara iyileşmesi birbirinin içine geçmiş şu üç fazdan oluşur; (42-45)

1. Hemostaz ve inflamasyon
2. Proliferasyon (fibroplazi)
3. Olgunlaşma ve yeniden yapılanma

Bu safhalardan birindeki gecikme veya olumsuzluk, yaranın kapanmaması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır (45).



Şekil 8. Yara iyileşmesinin dönemleri ve fizyopatoloji

1.4.3.1. İnflamatuvar Faz

Bu faz yaklaşık 72 saat sürer ve şu aşamalardan oluşur (46);

1.4.3.1.a. Hemostaz

Biyolojik tamirin primer amacı hemostazı sağlamaktır. Travmaya cevabın erken döneminde yara bölgesinde vazokonstriksiyon ve pıhtılaşma fenomeni ile vasküler oklüzyon gelişir. Travma ile kan damarlarının endotel bütünlüğünün bozulması, kan elemanlarının doku aralığına çıkmasına sebep olur. Subendotelial tabakadaki Tip IV ve Tip V kollojenler, platelet agregasyonuna yol açar. Tıkaç oluşumu ile koagülasyonun ilk basamağı oluşur. Plateletler ve hasarlanmış hücreler koagülasyon faktörlerini aktive eden çeşitli faktörler salgılar. Sonuç olarak fibrinojen fibrine dönüştürülerek hemostaz sağlanmış olur. Oluşan fibrin ağı plazmaya geçirgen olmayan bir bariyer oluşturur. Bu bariyer, yaranın kanamasını ve bakteriyel kontaminasyonunu engeller (35, 46).

1.4.3.1.b. İnflamasyon

Travma ve yabancı cisimlerle doku harabiyetine karşı oluşan bağışıklık yanıtıdır. İnflamasyon, harap olmuş dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün

tamir ve yeniden kurulması için esastır. Aktive olan plateletler, von Willebrand faktör, fibronektin, serotonin, platelet derive büyüme faktörü (platelet derived growth factor = PDGF), platelet aktive edici faktör (platelet activating factor = PAF), adenozin difosfat (ADP), Faktör V, 12 –hidroksi eikosatetraenoik asit (12-HETE) ve tromboksan A2 salgılayarak inflamasyonu başlatırlar. Platelet agregasyonu ve koagülasyon esnasında açığa çıkan mediatörlerden, serotonin, histamin, bradikinin ve araşidonik asit metabolitleri kapiller permeabilityyi artırarak nötrofil göçünü kolaylaştırırlar ve lökositleri aktive ederler. Sonuç olarak nötrofiller inflamasyon bölgesine gelirler (35, 46).

1.4.3.1.b.1. İnflamatuar Hücreler

Yara tamirinin ilk fazı içindeki hücresel elemanlar 2–4 saat sonra migrasyon yapan inflamatuvar hücreler ve 32 saat sonra migrasyon yapan fibroblastlardan ibarettir. Yarayı çoğunlukla nötrofilik granüositler ve eş zamanlı olarak makrofajlar infiltre eder. Makrofaj ve nötrofilik granüositlerin migrasyonunda, kompleman faktör 3a ve 5a (C3a ve C5a), kan pıhtısından salınan kollajen ve fibrin yıkım ürünleri gibi kemotaktik faktörler rol alır (47).

1.4.3.1.b.1. 1. Nötrofilik Granüositler

İnflamatuar faz, erken ve geç periyod olarak ikiye ayrılır. İlk 6 saat içinde granüositlerin yara alanına migrasyonu gerçekleşir. Granüositlerin lokal endotelyuma yapışması artar. Koagülasyon sistemi aktivasyonu ve platelet agregasyonundan kaynaklanan birçok kemotaktik substansın (kallikrein, fibrinopeptidler, C3a ve C5a, lökotrien B4 ve bakteriyel dış membran proteinleri) migrasyonu ile endotelial hücreler ve bozulan bazal membran aracılığı ile yara infiltre edilir. Granüositler, myeloperoksidaz, elastaz, asidik hidrolaz, nötral proteaz ve lizozim gibi enzim yüklü granüller taşır. Bakteriyel defans ve debridmanda primer olarak rol alır. Yara eğer patojen bakterilerle infiltre olmazsa granüositik infiltrasyon birkaç gün sonra son bulur (47).

Kontaminasyon: Enfekte yaralarda granüositik hareketlerin devam etmesi tamirin birinci fazını uzatarak, yara iyileşmesinde gecikmeye yol açar. Oponizasyon ve fagositoz bakteriyel eliminasyon esnasında çok önemli iki granüositik olaydır. Nötrofillerdeki immunoglobulin G (Ig G), kompleman proteinlerinden kompleman 3b (C3b) ve C3b'yi algılayan kompleman reseptör 1 ve 3 (CR1 ve CR3) reseptörleri

opsonizasyonda rol oynar. Bu olay bakteri yüzeyine yapışmayı ve granülositler tarafından fagositozu artırır. Büyük operasyon ve travma gibi katabolik durumlar diabetes mellitus ve kronik hastalıklar immun sistemin opsonik kapasitesini düşürür. Fagositoz sonrası mikroorganizma oksijen bağımlı bir yolla öldürülür (48).

1.4.3.1.b.1.2. Monosit ve Makrofajlar

Yara iyileşmesinde, nötrofillerden sonra inflamasyon bölgesinde görülen hücreler monosit ve makrofajlardır. Bunlar geç inflamatuvar fazda fonksiyon yaparlar. Makrofajlar yara yerine bakteri ürünleri ve C5a uyarısı ile gelirler. Ancak makrofaj için en potent uyarıcı transforme edici büyüme faktörü beta (transforming growth factor beta: TGF- β)'dir. Nötrofiller gibi, aktive olmuş makrofajlar da bakterisidal oksijen ara ürünleri sentezler. Makrofajlar ayrıca yüzden fazla farklı molekül sentezler. Bunlar inflamatuvar cevap üzerinde etkili polipeptidler olup en iyi bilineni interlökin-1'dir (35). Makrofajlar, yara iyileşmesinde debridman ve salgıladıkları sitokinler aracılığıyla doku tamirinin regülasyonunda gereklidir. Yaralanmadan sonra birkaç hafta yara alanında buldukları saptanmıştır. Makrofajlar granülositlerle birlikte aktive olduktan sonra doku parçalanma ürünleri üretir. Sahip oldukları proteolitik enzimlerin (elastaz, kollajenaz, katapsin B, plazmin aktivatör) hücre içi fagositozla beraber hücre dışı etkileri de vardır. Enzimatik yıkım ürünleri kemotaktiktir. Yara alanına monositleri çeker. Makrofajlar iyileşme sürecinde merkezi düzenleyici hücre olarak görev yapar (42, 43). Salgıladıkları interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi mediatörler, lenfosit, fibroblast, keratinosit ve endotelial hücrelerin fonksiyon ve proliferasyonlarını etkiler. IL-1 lenfosit ve fibroblast proliferasyonunu artırıp, kollajen sentezini tetikler. TNF- α yara alanında gelişen kapillerleri uyaran majör bir neoanjiogenetik faktör olarak tespit edilmiştir. TNF- α uyarısı ile yara kenarlarından başlayan bir neovaskülarizasyon, oksijen (O₂) gradientini yükselterek fagositozu artırır. Makrofajlar tarafından üretilen temel fibroblast büyüme faktörü (basic fibroblast growth factor: bFGF), epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor: EGF), transforme edici büyüme faktörü alfa ve beta (transforming growth factor-alfa ve beta: TGF- α ve TGF- β) yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Bu mediatörler hücre büyüme ve bölünmesini uyarıcı veya inhibe edici peptidler olarak bilinir. Her bir faktör hücre yüzeyinde spesifik reseptörleri olan hedef hücrelere sahiptir (42, 43, 49).

Fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor: FGF), endotelial hücreler üzerinde mitojenik etkiye sahiptir ve fibroblast proliferasyonunu uyarır. EGF, migrasyon ve keratinositlerin büyümesi üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir. PDGF, fibroblastlar için mitojenik ve kemotaktiktir. TGF- β , reversibl bir şekilde keratinosit, T ve B lenfosit ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder. Monosit ve makrofajların kemotaksisini etkiler. Büyüme faktörleri sinerjistik olarak çalışabilir fakat tam anlaşılmayan bir yolla kompleks bir şekilde yara iyileşmesinin düzenlenmesinde antagonist etki yapar. Yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin terapötik değerinin olup olmadığı halen araştırılmaktadır (42).

1.4.3.2. Proliferatif Faz

Yara tamirinin ikinci fazı proliferasyonla karakterize olduğu için proliferatif faz olarak isimlendirilir. Yaralanmadan bir gün sonra başlar ve 14 güne kadar devam edebilir (50). Neovaskülarizasyonla çok damarlı bir doku oluşur. İnflamatuvar fazdaki dominant hücre olan lökositlerle beraber histiyositler, fibrositler, fibroblastlar, plazma hücreleri, mast hücreleri, anjioblastlar ve myofibroblastlar lezyon alanına hareket eder. Aktive lökositlerin endotele yapışmasının ve mast hücrelerinden bradikinin salınmasının sonucu olarak vasküler permeabilite artar. Büyük moleküler ağırlıklı maddeler (albumin, fibrinojen) hücre dışına çıkıp, ödeme yol açar. Yara ödemi fibrositlerin, fibroblastlara dönüşümü, için başlatıcı uyarı görevi yapar. Yeni kapiller ve fibroblastların oluşumu epitelizasyon için gereklidir. Fibroblastlar substrat olarak parçalanmış kan pıhtılarından kaynaklanan aminoasitleri kullanarak tüm iyileşme süreci boyunca çoğalıp migrasyon yapar (46, 51) .

1.4.3.2.a. Anjiogenezis

Mevcut venüllerin anjiogenik uyarıya maruz kalması ile bu damarlardaki endotelial hücreler vasküler bazal membranı parçalayıcı enzimler sekrete eder. Bu olaydan 24 saat sonra endotel hücreleri anjiogenik uyarı doğrultusunda göç ederler. Bunlar bölünüp farklılaşarak tübüler bir lümen oluşturur ve böylece vasküler ağın dalları meydana gelir (35). Doku travmasından sonra en erken olaylardan biri vasküler yaralanmanın bulunduğu yerde aktif plateletlerden TGF- β ve PDGF açığa çıkmasıdır. PDGF, anjiogenik bir madde olup vasküler düz kas gelişmesini uyarır.

Anjiogenezisde heparinin de önemli etkileri vardır. Heparin, endoteliyal hücre hareketini uyarır. Anjiogenetik faktörlere bağlanarak etkilerini artırır. Heparin bağlayan büyüme faktörünü serbestleştirip, aktivasyonunu artırır. Heparin antagonistleri anjiogenezisi bloke eder (35). Kollajen sentez ve yıkımı, endotelyal bazal membran kompozisyonunu veya sellüler matriks bağlantılarını değiştirerek anjiogenezisi kontrol eder. Diğer bir deyimle, anjiogenezis vasküler ekstrasellüler matriks birikimi ve modülasyonu ile kontrol edilir (35).

Yara bölgesi normal koşullarda hipoksik olup düşük oksijen basıncı, anjiogenezis için bir uyarıcıdır. Neovaskularizasyon ilerledikçe yara bölgesi hipoksisi ortadan kalkar. Bu da anjiogenik uyarıyı azaltır ve ortadan kaldırır (35).

1.4.3.2.b. Myofibroblastlar

Yara kontraksiyonunda, ilk olarak 1979'da Gabbiani tarafından tanımlanan ve düz kas hücresi ve fibroblast arasında bir yapısal özellik gösteren miyofibroblastlar rol oynarlar (50). Miyofibroblastlar beta ve gama aktinden oluşan kontraktil aktin mikrofilament sistemi içeren hücrelerdir. Yaralanmadan sonraki üçüncü günde ortaya çıkar ve 10-21'nci günler arası maksimum düzeye ulaşır. Yaranın kontraksiyon derecesi ile bu hücrelerin sayısı arasında direkt bağlantı vardır. Yara yüzeyi miyofibroblastların kontraksiyonu ile küçültülür. Kontraksiyon sayesinde yara kenarları her gün yaklaşık 1-2 mm ilerler. Kollajen fibril maturasyonu yara kontraksiyonuna çok az katkıda bulunur. Kontraksiyon tamamlandığında bu hücreler ortamdaki kaybolur. Daha sonra, bu bölgede yumuşak granülasyon dokusu oluşur ve üzerini epitel dokusu kaplar (42, 52).

1.4.3.2.c. Fibronektin

Erken yara ekstrasellüler matriksinin, major komponenti olan fibronektin yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Travmatize olan endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından sentezlenir. Fibronektin; hücreler, kollajen ve heparin için bağlanma yerleri ihtiva eder. Hücre yüzeylerinde, konnektif doku matriksinde ve hücre dışı sıvıda bulunur. Bu hücrelerin fibrin matriksine yapışmasında rol oynar (53).

1.4.3.3. Rejeneratif Faz

Yara iyileşmesinin son fazı olan rejeneratif fazda yeni konnektif doku oluşur. Travmayı takiben aktif platelet ve makrofajların salgıladıkları mediatorlerin etkisi

ile çevre dokudan fibroblastların yara bölgesine gelmesi ve proliferasyonu sağlanır. Aktif fibroblastlar beta-interferon sekrete eder. Bu mediatör, otokrin bir inhibitördür. Fibroblastlar her 18–20 saatte bir bölünür. Plazma, fibroblastlar için mitojen ve gelişme faktörleri içerir (35). Fibroblastların kollajen fibrillerini sentezledikten sonra mitotik aktiviteleri sonlanır. Kollajen fibrilleri matüre olurken hücre dansitesi ve yara vaskülarizasyonu azalır. Skar formasyonu başlar. Hem kollajen birikimi hem de fibroblast oryantasyonu, son fazda hücre dışı matriksin çoğunu oluşturan fibronektinle belirlenir (54, 55). Yeni oluşmuş granülasyon dokusunda hücre hareketi hyaluronik asitin varlığına bağlıdır. Hyaluronik asit hücre motilitesi ve mitozunu artırır. Hücre laminası ve yer substansı arasındaki yapışma ve ayrılma kolaylaştırır. (54).

1.4.3.3.a. Proteoglikanlar

İntersellüler aralıktaki kollajen, kollajenoz ve nonkollajenoz retikulin, elastin, hyaluronik asit, kondroitin, heparan, dermatan, keratan sülfattan meydana gelen mukopolisakkaritler, protein polisakkaritler ve glikoproteinlerdir. Proteoglikanlar veya glikozaminoglikanlar (mukopolisakkarit) hücreler arası maddeler olup, bir veya daha fazla kovalan bağlanmış polisakkarit içeren proteinlerdir (35, 42). Bunlar ekstrasellüler matriks ve hücre yüzeyinde bulunur. Hücre yüzeyi proteoglikanları hücre matriks etkileşiminde önemlidir. Ekstrasellüler proteoglikanlar ise bazal membranın permeabilitesi ve dokunun dayanıklılığında rol oynar (35, 42).

1.4.3.3.b. Kollajen

Kollajen üçlü helikal konformasyonda bir molekül olup fibroblastlar tarafından sentez ve sekrete edilir. Bir kısmının gen lokusları bilinen 13 tip kollajen mevcuttur. Kollajen molekülleri, prolin ve lizin hidroksilasyonu, hidroksilizinin glikozilasyonu ve proalfa kollajen zincirlerinin üçlü heliks içine girmesi ile prokollajen fibriller meydana getirir. Daha sonra prokollajenden, protokollajen hidroksilaz enzimiyle kollajen monomerden oluşur. Kollajen monomerler fibriller içinde toplanır, intermoleküler bağlarla stabilize olur. Gerilmeye ve erimeye dayanıklı bir yapı kazanır. Kollajenin üçlü helikal yapısı birçok proteaza dirençlidir (35, 42, 55). Askorbik asit, hem prolin ve lizin hidroksilazlar için zorunlu

kofaktördür. Kollajen biyosentezini uyarır. Prokollajen mRNA' larının düzeyini artırır. Aynı şekilde TGF- β , insulin-like growth faktör ve interlökin-1 kollajen sentezini artırır. TNF- α , İnterferon- δ ve steroidler kollajen gen transkripsiyonunu inhibe eder (35, 55). İyileşme sürecinin farklı evrelerinde muhtelif kollojenler ortaya çıkmakla birlikte tip-I ve tip-V önemlidir. İyileşen yaralarda kollajen tip-III baskındır. Kollajen tip-V neovaskülarizasyonla birlikte artar. Endotelyal hücreler ile kollajen tip-V arasında güçlü bir korelasyon vardır. Yaralanmadan üç hafta sonra taze skar nihai gerginliğinin %20' sine ulaşır. Zamanla oluşan artış, sadece kollajen birikimi ile değil aynı zamanda kollajenin çekilmesi ile de oluşur (35, 44, 55).

1.4.3.3.c. Epitelizasyon

Eğer tüm epidermal katlar etkilenmişse epitelizasyon yara kenarlarından başlar. Yüzeysel yaralarda bazal hücre tabakaları sağlam ise epitelizasyon sağlam kalan diferansiye matür epidermis hücrelerinin mitozu ile sağlanır. Reepitelizasyon üç bölümden oluşur; bazal lamina hücrelerinin hareketi, yara yüzeyinin karşısına geçen hücrelerin mitozu ve yeni oluşmuş hücrelerin maturasyonu (51).

Yaralanmadan 24 saat sonra bazal hücre tabakasından hücreler ameboid tarzda yaranın karşısına geçer. Bazal laminanın üzerine veya bazal lamina parçalandığı takdirde fibrin, Tip V kollajen ve fibronektinden oluşan geçici lamina üzerine göç eder. Keratinositler kendi matrikslerini oluşturur. Hareket kapasitelerinin yanında keratinositlerin fibronektin üretme kapasitesi de vardır. Yukarıda anlatıldığı gibi fibronektin, hücrelerin hareket ettiği matriksi de oluşturur. Hücre hareketi esnasında geçici bazal lamina, üretilen Tip IV kollajen ve lamilin ile son formuna çevrilir (47, 54). Tahrip olmuş epitelyal hücrelerin birbirlerine temasının kaybolması migrasyonu başlatır. Bunu izleyen yara kapanması devresinde tüm yüzler temas edince migrasyon biter. Yeni bazal lamina adım adım yapılır. Yaralanma sonrası 12–48 saat içinde yaralanma alanına yakın bazal hücrelerde mitotik aktivite artar. Matür epidermis genellikle hücre proliferasyonunu düzenleyen, mitozu inhibe eden faktörler üretir. Yarada epidermis fonksiyonları bozulur ve bu faktörler sentezlenemez. Böylece mitoz üzerindeki inhibisyonun kaybolması ile kalan hücreler proliferere olurlar. EGF ve FGF gibi çeşitli faktörler mitozu uyararak, granülasyon ve epitelizasyonu stimüle ederler (49).

1.4.3.3.d.İnterlökinler (IL)

IL-l'in mitoz üzerinde uyarıcı etkisi vardır. IL-1, IL-2 üreten T lenfositleri tetikler. IL-2 ise T-lenfosit, B lenfosit, granülosit, monosit ve natürel killer hücrelerini aktive eder. Fibroblast proliferasyonunu uyarır (49). Yara iyileşmesinde son basamak epitelyal maturasyondur. Bu basamak epidermal tabakanın rejenerasyonuna yol açan hücre maturasyonu ile karakterizedir. Bu hücre farklılaşması esnasında enzimatik metabolizma artar. Epitelyal glikojen, DNA ve RNA içeriği artar. Keratinizasyon başlar ve sonunda desmozomlar bir hücrenin diğerine yapışmasını artırır. Yara matür epidermisle kaplanır (51).

1.4.4. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesinin büyük oranda cilt yaralarında incelenmiş ve bilgilerin çoğu buradan elde edilmiştir. Ciltte meydana gelen bu olay, aynı zamanda diğer doku ve organlardaki tamir olayı için de benzer kabul edilmiştir. Ancak, bazı dokularda yara iyileşmesi, cilt ile tamamen aynı şekilde gerçekleşmemektedir. Gastrointestinal sistem (GİS) dokuları da bunlardan biridir (45). 2003 yılında ABD'de yaklaşık 5 milyon sindirim sistemi operasyonu kayıtlara geçmiştir. Bu kayıtlara göre, özefagus ve kolorektal operasyonlarda halen %10-20 oranında anastomoz kaçağı görülmektedir (56). Kolon cerrahisindeki mortalite ve morbidite oranlarının yüksekliği araştırmacıları anastomoz iyileşmesi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapmaya yönlendirmiştir. Tüm dokularda zedelenme sonrası hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon, olgunlaşma ve yeniden yapılanma fazları ortak olmasına karşın tüm dokular aynı şekilde iyileşmemektedir. Barsaktaki iyileşmede birçok farklılık olup bunlar iyileşmenin hızını ve sonucunu etkilemektedir (44);

1. Normal şartlarda gerilme kuvveti, cilt yaralarına göre barsakta çok daha hızlı kazanılmaktadır.

2. Cilt yaralarının aksine barsak yaralarında fibroblastlara ek olarak düz kas hücreleri de kollajen sentezler.

3. Cilt ve barsak yaralarında fibroblastlardan kollajen sentezi farklı mekanizmalarla düzenlenir.

4. Barsaktaki iyileşmeye mukoza, submukoza ve serozal katmanların katkısı da farklıdır.

5. Gastrointestinal kanalda lümenin içerdiği geniş mikroorganizma havuzu, sütür hattının kapatılmasında serozanın etkisi, hipovolemi durumunda perfüzyonu tercihen azalan özel damarsal beslenme gibi diğer birçok farklı özellikler mevcuttur. GİS anatomik olarak çok tabakalı duvar yapısına sahip lümenli organlardan oluşur. En iç tabaka olan mukoza epiteli, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmaktadır. Özefagus dışında epitel tüm GİS'de bazal membran üzerine oturmuş kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Submukoza, damarlardan ve konnektif dokudan oluşan bir tabakadır. Barsak duvarının bütünlüğünü ve mekanik gücünü bu tabaka sağlar. GİS'deki kollajenin büyük kısmı buradadır. Bunun %68'i tip I, %20'si tip III, %12'si tipV kollajendir. Ayrıca elastin de içeren submukoza yara iyileşmesindeki en önemli tabakadır. Submukozanın üzerinde muskularis propria vardır. En dış tabakayı bağ dokusu ve mezotel hücrelerinden meydana gelen seroza oluşturur (45). GİS'de yara iyileşmesi temel olarak inflamasyon, proliferasyon-fibroplazi ve olgunlaşma evrelerini içerir. İlk olarak yara dudaklarında vazokontraksiyon gelişir. Ardından vazodilatasyon, vazoaktif maddelerin salınımı ve permeabilite artışı ile inflamasyon başlar. Yaralanmadan 3 saat sonra bölgeye nötrofiller gelir. 12–24 saatte maksimum düzeye ulaşır. Daha sonra makrofajlar ve takiben fibroblastlar yara bölgesine gelir. Makrofajlar, salgıladıkları sitokinlerle inflamasyonu kontrol ederler. Düz kas hücreleri ile fibroblastların proliferasyonunu, kollojen sentezini ve ayrıca neovaskülarizasyonu uyarırlar. GİS'de yara iyileşmesinde kollojen sentezinden fibroblastların yanı sıra düz kas hücreleri de sorumludur. Yarada kollojen sentezi ile beraber proliferasyon evresine geçiş başlar (45). Submukoza sağlam barsaktaki gerilim kuvvetinin en önemli kaynağı ve anastomotik uçları bir araya getiren sütürlerin tutunduğu başlıca katmandır (45). Bu tabakadaki kollojen birikimi yaranın mekanik direncini ve sütürleri taşıma kapasitesini belirler (45). İyileşen sütür hattının gerilim kuvveti, nitelik ve niceliksel olarak tamir olayının düzeyini yansıtır. Yapılan birçok çalışmada, ilk 3–4 gün içinde barsak anastomoz kuvvetinde belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun öncelikli olarak yara bölgesindeki artmış kollejenaz aktivitesine bağlı olduğu düşünülmüş, ancak gerçekte kollojen miktarında bir azalma tesbit edilememiş, bu nedenle anastomoz kuvvetindeki düşüşün kollojen liflerinin enzimatik yapısındaki yetersizliğe bağlı olduğu kabul edilmiştir (45). Bir başka çalışmaya göre; yara bölgesine geçici olarak gelen nötrofillerden salınan

proteazlar ve serbest oksijen radikallerinin, hücre dışı matriste değişiklik meydana getirerek gerilim kuvvetinde azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür. Dördüncü günden itibaren yara bölgesinde kollojen yapımı ve birikimi belirginleşmeye başlar ve kollajen miktarındaki artışla birlikte anastomoz kuvvetinde de artış meydana gelir (45). Proliferasyon evresinde kollajen sentezi ile birlikte yeni kapiller damarlar oluşur. Yarada biriken laktik asidin anjiogenezi uyardığı düşünülmektedir. Anjiogenez ilerledikçe yaradaki oksijen kullanımını artmaya başlar. Enerji metabolizması değişir (45). Submukozada sentezlenen kollajen fibrilleri yaranın iki dudağı arasında köprüler oluşturur. Erken dönemde yara dudaklarını bir arada tutan kuvvet süturler ise de kollojen köprülerinin artmasıyla 7–14. günlerde süturlerin önemi kalmaz. Olgunlaşma ve yeniden yapılanma evresiyle birlikte kollojen fibrillerindeki çapraz bağlar artar. Bu evrede yara daha az hücreli bir hale gelir. Fazla sayıdaki kapillerlerin bir kısmı okule olur. Granülasyon dokusu yerini skar dokusuna bırakır. Kolon anastomozlarının mekanik dayanıklılığı 14. günde normal dokunun %45'i kadardır. 4. ayda ise %75'i düzeyine ulaşır (45). Mide ve ince barsakların kanlanması çok iyi olup ayrıca bakteri kolonizasyonu da azdır. Bu organların rezeksiyon ve anastomozları sonucu anastomoz sızdırması çok az görülmekte ve bir hafta sonra anastomoz yeterli sağlamlığa ulaşmaktadır. Özefagus ve kolonun kanlanması ise mide ve ince barsaklara göre daha azdır. Distal kolondaki yüksek bakteri kontaminasyonu bir yandan kollajen sentezini geciktirirken diğer yandan da kollojenaz etkisini artırarak kollajenin aşırı lizisine neden olmaktadır (45). Dokuda yapılan hidroksi prolin tayinleri kollajen miktarını gösterir. Bu ölçüm uzun yıllardan beri bilinen anastomoz iyileşmesini ortaya koyan yöntemdir (57, 58).

1.4.4.1.Mukozal İyileşme

Barsak epiteli, başta kolumnar hücreler (enterosit ve kolonositler) olmak üzere goblet hücreleri, daha az oranda entero-endokrin ve Paneth hücreleri ile diğer küçük hücre grupları gibi değişik epitelyal hücre topluluklarından oluşur. Barsak mukozal yüzeyi, yaşam boyu devam eden hızlı bir döngüye sahiptir. Vücudun en hızlı hücre döngüsü ince ve kalın bağırsak epitel yüzeyinde her 24 –96 saatte bir gerçekleşir.

Barsağın tek tabakalı epiteli mikroorganizmalar, antijenler, diyet maddeler ve sindirim enzimi karışımlarından oluşan karmaşık dış ortama karşı bir bariyer

görevi görür (59, 60). Gastrointestinal kanaldaki epitelyal hasarların en az üç farklı yoldan tamir edildikleri gösterilmiştir. Birincisinde canlı epitel hücreleri, hasarın komşuluğundaki bölgeden hasarlı bölgeye doğru göç ederek lezyonu örter. İn vivo ve in vitro olarak gerçekleşen bu olay mukozal yeniden yapılanma olarak isimlendirilmektedir. Daha derin mukozal hasarlanmayı önleyen ilk mekanizmadır (61). Mukozal yeniden yapılanma ile epitel devamlılığı hücre çoğalması için gerekenden çok az bir süre olan dakikalar ya da saatler içinde tamamlanabilir. İkinci yol ise yüzey epitel devamlılığının tekrar yapılandırılmasından sonra hücre proliferasyonu ile kaybedilen hücrelerin yerine konmasıdır. Bu olay hasarlanmadan 12–16 saat sonra başlar ve birkaç gün içinde tamamlanır (62). Üçüncü olay ise indiferansiye epitel hücrelerinin diferansiyasyonu ve maturasyonudur. Bu diferansiyasyon ve maturasyon mukozal epitelin çeşitli fonksiyonel aktivitelerinin idamesi için gereklidir (61).

1.4.4.2. Submukozal ve Serozal İyileşme

Submukoza bağırsağın daha çok bağ dokusu ve damarlardan oluşan farklı bir tabakasıdır. Gastrointestinal kanalda kollajenin en çok bulunduğu ve barsağın yapısal bütünlüğünün sağlandığı yerdir. Ciltten oldukça farklı olarak %68 tip I, %20 tip III ve % 12 tip V kollajen içerir (63). Barsak düz kas hücrelerinin tip V kollajeni bağlayan reseptörlerinin olması bu tabakada bulunan kollajenin muskularis mukoza ve muskularis propriadaki düz kas hücreleri tarafından salgılandığını göstermiştir (64). Submukoza sağlam barsaktaki gerilim kuvvetinin en önemli kaynağı ve anastomotik uçları bir araya getiren süturlerin tutunduğu başlıca katmandır (44). Olgunlaşma ve yeniden yapılanma fazında anlatıldığı gibi yara iyileşmesi primer olarak kollajen depolanması ile ilgilidir. Aynı şekilde, bağırsak anastomozlarının iyileşme periyodunda da en önemli faktör anastomozdaki kollagen miktarıdır. Anastomozlardaki iyileşmenin ilk günlerinde hidroksiprolin düzeylerinde %20'ye varan azalma görülür (65, 66). Anastomoz gerginliğinde 3. ve 4. günde progresif bir azalma olur (67). Üç-dört gün sonra yara bölgesinde kollagen yapımı ve birikimi belirginleşmeye başlar. Kollajen miktarındaki artışla birlikte anastomoz kuvvetinde de artış meydana gelir. Yapılan deneysel çalışmalarda intestinal anastomoz sonrası 2. günde protein sentezinde artma olduğu, tüm segmentlerde kollajen miktarında artış

olduğu, postop 4–7. günler arasında ise kollajen birikiminin en fazla anastomoz segmentinde oluştuğu gösterilmiştir (44, 68, 69).

Tüm yaralarda olduğu gibi sindirim kanalında da yara iyileşmesinin esas bazı önemli biyokimyasal olaylara bağlıdır. Bu olaylarda rol oynayan maddeler arasında fibronektin, lamilin ve kollajen ön planda gelmektedir (66).

1.4.4.2.a. Fibronektin

Fibronektin, hücrelerin üst üste kümelenmesi, hücrenin ortama tutunması, hareketliliğinin artması ve bazı makromoleküllere (kollajen, fibrin, fibrinojen vb.) bağlanması gibi birçok hücrenel aktivitede görev alır (49, 50, 53).

1.4.4.2.b. Lamilin

Yara iyileşmesinin erken evrelerinde, revaskularizasyon ve reepitelizasyon aşamalarında bazal membranlarda yoğun olarak bulunur. Epitelizasyon tamamlandıktan sonra bazal membranın yeniden yapılanması sırasında da yara kenarından başlamak üzere yeniden sentezlenir. Hücrenin büyüme, gelişme, göç ve değişim gibi aktivitelerini hızlandırır (43, 46).

1.4.4.2.c. Kollajen Sentezi

İn vivo çalışmalarda kolon anastomozu sonrası ilk hafta boyunca kollajen sentezi artar. Sıçan kolonunda, tüm yara iyileşmesi süresince kollajen sentezi, en çok anastomoz hattında ve anastomozun 0–2,5 cm proksimalinde artar. Kollajen sentezindeki artış bu mesafeden daha uzakta ve anastomozun distalinde daha azdır. Ameliyattan 3–4 gün sonra anastomoz hattının 5 mm'den daha dışında kollajen sentezi en üst düzeyine ulaşır. Anastomoz hattında ise kollajen sentezi 7. gün normalin 6–10 katı kadar artarak en üst düzeyine ulaşır. Yedinci günde anastomozun 1,5 cm proksimalinde kollajen sentezi normalin 5 katını, 0,5–1,5 cm distalinde ise 3 katını geçmiştir(43, 44, 54, 55).

1.4.4.2.c.1. Kollajenoliz

Ekstrasellüler matrikstekki protein komponentlerinin yıkımında iki ana sınıf enzim olduğu kabul edilmektedir. Bunlar; kollajenaz ve jelatinaz gibi metalloproteazlar ve plazminojen aktivatör ailesidir. Bu enzimler birbiri ile etkileşerek ekstrasellüler matriksi parçalayan zincirleme reaksiyonu oluşturur. Ekstrasellüler matrikstekki proteolitik aktivite muhtemelen geçicidir ve kısmi olarak inhibitörlerin üretimi ile kontrol edilir. Metalloproteaz enzim genleri ise büyüme

faktörleri, bazı hormonlar ve fibronektin gibi uyaranların genetik transkripsiyon kontrolü altındadır (56, 70, 71). Barsaktaki kollajenaz ve plazminojen aktivatör sisteminin nasıl çalıştığı tam olarak bilinmemektedir. İn vitro çalışmalarda kalın barsakta, sindirim sisteminin diğer yerlerine göre daha fazla kollajenoliz aktivitesi tespit edilmiştir. Kollajenolizis hakkında dolaylı bilgi veren, kolonda anastomoz iyileşmesinin erken evrelerindeki hidroksiprolin çalışmalarından elde edilen sonuçlar ameliyat sonrası 3–5. günlerde kollajen yıkımının sentezden daha fazla olduğunu göstermiştir (52, 57, 70, 72). Gastrointestinal sistemdeki her yaralanmadan sonra kollojenaz yapımında artış gözlenmiştir. Bu artış yaralanma yerine lokalize kalmamakta tüm gastrointestinal traktusta izlenmektedir. Bu da iyileşme sürecinin lokal kontrol mekanizması ile değil genel bir reaksiyon olduğunu göstermektedir.

1.4.5. Gastrointestinal Sistem Anastomozlarında Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kollajen yıkım ve sentezini dengeleyen lokal ve sistemik faktörler olarak birçok iç ve dış faktör kolon anastomozlarında iyileşmeyi etkiler (58, 72, 73).

1.4.5.1.Lokal Faktörler

1.4.5.1.a. Anastomoz Bölgesinin Perfüzyonu ve Oksijenizasyonu

Anastomozun iyileşmesini etkileyen en önemli lokal faktör anastomoz bölgesinin perfüzyonu ve oksijenizasyonudur. Fibroblastların metabolizması ve proliferasyonu için oksijenizasyon gereklidir. Ayrıca kollojen molekülündeki çapraz bağların oluşumu için de oksijen gereklidir. Anastomoz sırasındaki doku oksijen basıncının rezeksiyondan önceki basıncın %50'sinden az olması durumunda kaçak oranını %100'e yaklaşır. Güvenli bir anastomoz için intestinal kan akımının %30'un üzerinde olması gerekir (45). Anastomoz yapılırken barsağın aşırı ve kaba mobilizasyonu beslenmede kritik damarları zedeleyerek anastomozun bütünlüğüne zarar verebilir (74). Yetersiz mobilizasyon nedeniyle gergin anastomozlarda ise azalmış perfüzyona bağlı inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma görülür (75). Gerilime bağlı lokal mikrodolaşımın azalmasının en az tolere edildiği yer kalın barsaktır (44).

1.4.5.1.b. Cerrahi Teknik

Kolon anastomozları üzerinde etkisi araştırılan faktörlerden biridir. Kullanılan dikiş materyalleri incelendiğinde, tüm dikişlerin inflamatuvar bir cevap oluşturduğu görülmüştür. En az inflamatuvar cevap ve bakteri kolonizasyonuna neden olan dikiş materyalinin, yara iyileşmesi açısından en avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır. En uygun dikişlerin monoflaman sentetik absorbe olmayan dikişler olduğu savunulmaktadır (45). Sütur teknikleri değerlendirildiğinde, kontinu dikişlerin tek tek dikişlere göre yara kenarında daha fazla iskemi ve inflamasyona neden olduğu ve yara iyileşmesini geriletmediği saptanmıştır. Aynı zamanda kontinu dikişlerle yapılan anastomozlarda erken dönemde anastomoz darlığı daha sık görülmektedir (45). İnverte edilerek yapılan anastomozların eventre edilerek yapılan anastomozlara göre sağlam olduğu gösterilmiştir. Evertre edilerek yapılan anastomozların daha çok adezyona ve lokal komplikasyona sebep olduğu, sekonder olarak ve normal histolojik yapının çok daha geç olduğu bilinmektedir. Evertre edilen anastomozların tek avantajı lümenin daha geniş olmasıdır. Çift tabaka anastomozlarda, tek tabakaya göre yarada iskemi ve inflamasyon daha fazla olduğu ve iyileşmenin geciktiği gösterilmiştir. Ayrıca çift tabaka anastomozlarda lümen daha dar olmaktadır (45). İntestinal anastomozda cerrahi tekniğe bağlı hatalar 4. ve 7. günlerde kaçak riskini artırır. Ancak artmış kollajen sentezinin bozulması veya çeşitli nedenlerle bloke edilmesi daha sonraki günlerde ortaya çıkan kaçaqlara da neden olur. Gerilim kuvveti ve ayrılma direncinin artmasında en önemli faktör, ihtiva ettiği kollajen miktarından daha çok mevcut kollajenin intramoleküler ve intermoleküler kovalen bağlarının artmasıdır (35).

1.4.5.1.c. Bakteriyel Kontaminasyon

Lokal enfeksiyon ve anastomoz kaçaklarının en önemli nedenlerinden biridir. Kolon florasının zengin oluşu ve operasyon sırasında çevresel bulaşmaların olması lokal enfeksiyonun nedeni olarak gösterilmektedir. Bakteri sayısı midede milimetrede 10^3 iken; kolonda bu sayı 10^{11} olarak bulunmuştur. Kolondaki bakteri sayısında yüksekliğe rağmen yabancı cisim bulunmadığı durumlarda anastomoz etrafında enfeksiyon oluşması nadiren görülür. Bunun nedeni peritonun koruyucu fonksiyonudur. Periton bakterileri dilue ederek fagosite edilmelerini hızlandırır. Enfeksiyon yara dokusunda kollejenaz aktivitesini artırarak kollojen miktarında

azalmaya neden olur. Enfeksiyon varlığında anastomoz çevresinde ve komşuluğundaki kolon duvarında kollojen aktivitesinde azalma görülmüştür (45).

1.4.5.1.d. Hematom ve Yabancı Cisimler

Özellikle ekstraperitoneal anastomozlarda enfeksiyon riskini artırarak iyileşmeyi olumsuz etkiler. İlk defa Halsted peritonit oluşmasında bakterilerle beraber bulunan yabancı cisimlerin önemini göstermiştir. Anastomozların çevresine yerleştirilen drenlerin anastomotik yara iyileşmesine etkisi net olarak açıklanamamaktadır. Fakat anastomoz çevresine dren konulmasının morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir. Drenlerin anastomoza komşu dokuların ve omentumun dikiş hattına yapışmasını engelleyerek veya enfeksiyona neden olarak anastomoz kaçak riskini arttırdığı düşünülmektedir. Drenlerin anastomozu korumadığı izlenmiştir, çok gerekmedikçe konulmaması ve fazla yerinde bırakılmaması gerekir (45). Ekstraperitoneal anastomozlarda özellikle drenaj uygulaması, anastomoz çevresinde hematom oluşmasının önlenmesi açısından önerilmektedir. Bu gibi anastomozlarda anastomoz çevresinde periton bulunmadığı için ölü mesafeye yayılan bakteriler fagosite edilemezler. Anastomoz çevresinde oluşan hematom kolaylıkla enfekte olabilir. Bunun için aşağı anterior rezeksiyon yapılan vakalarda, pelvis içine antibiyotik verilmesi ve 5 güne kadar antibiyoterapiye devam edilmesi, pelvis tabanının tamamen kapatılmayarak drenaj uygulanması önerilmektedir. Ekstraperitoneal anastomozların ileostomi veya kolostomi ile korunması da öneriler arasındadır (45).

1.4.5.1.e. Barsak Hazırlığı

Kolon anastomozları öncesinde rutin olarak yapılmaktadır. Mekanik barsak hazırlığı çeşitli yöntemlerle yapılır. Mekanik barsak temizliği ve antibiyotik profilaksisi ile kolorektal ameliyatların yol açtığı septik komplikasyonlar büyük ölçüde azaltılır. Acil durumlarda bazen barsak hazırlığı olmadan da anastomoz yapmak gerekmektedir. Bu durumda intraoperatif barsak temizliğinin anastomoz kaçağı açısından riski azalttığı bildirilmektedir (45).

1.4.5.1.f. Radyasyon

Lokal ya da tüm vücudun radyasyona maruz kalması, yara iyileşmesinde gecikmeye yol açar. Erken lokal inflamatuvar cevap ve tüm vücutta ana hücrelerin baskılanması, diğer hızlı çoğalan hücrelerden; kemik iliği, retikulo endotelial sistem

hücreleri, barsak mukoza epitelinin baskılanması durumunda cerrahi girişim yapılamayabilir. Radyasyondan 6–8 hafta sonra cerrahi yapılmamalıdır. Operasyon radyasyonun lokal inflamatuvar dönemi geçtikten sonra fakat arteriyel ve kapiller damarlar üzerinde oblitere edici geç etkisi başlamadan önce yapılmalıdır (45).

1.4.5.2. Sistemik Faktörler

1.4.5.2.a. Yaş

Yaş ilerledikçe anastomoza bağlı komplikasyonların da arttığı görülmektedir (45).

1.4.5.2.b. Beslenme

Yara iyileşmesini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Özellikle uzun süreli protein malnutrüsyonunda GİS'de yara iyileşmesi gerileyebilmektedir. Vücut ağırlığının %30'unun kaybı anastomozlarda ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Deneysel çalışmalarda erken postoperatif enteral beslenmenin kolonik anastomoz yara iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir (45).

1.4.5.2.b.1. C Vitamini

Kollojen sentezinde önemli olan prolinin hidroksiprolin'e çevrilmesinde rol oynar, eksikliği yara iyileşmesini etkileyebilir (42).

1.4.5.2.b.2. A Vitamini

Yara iyileşmesine olumlu etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (45).

1.4.5.2.b.3. Çinko

Eksikliğinde yara iyileşmesi gecikir ve çinko verilmesi ile yara iyileşmesinde hızlanma görülür. Bu etki proliferatif fazda görülür ve epitel hücrelerini kapsar (45).

1.4.5.2.c. Kan Transfüzyonu

Yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemekte ve anastomoz kaçak oranını artırmaktadır (45).

1.4.5.2.d. Hipovolemi ve Anemi

Yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Hipovolemiyle birlikte olmadığı sürece anemi yara iyileşmesini etkilemez. Dokuların oksijenizasyonu için kanın oksijen içeriği değil, parsiyel oksijen basıncı önemlidir. Bu nedenle anemi çok şiddetli değilse doku oksijenizasyonu ve yara iyileşmesi bozulmamaktadır (45).

1.4.5.2.e. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

Prostaglandin sentezini azaltarak anastomotik yara iyileşmesine olumlu etkisinin olabileceği düşünülmektedir (45).

1.4.5.2.f. Kortikosteroidler

Nitrojen düzeyini azaltıp büyüme ve bağ dokusu metabolizmasını baskırlar. Bu etkileri kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu baskılamalarına bağlıdır. Kortikosteroidler antienflamatuvar etkileri ile hücrel fonksiyonları baskılaması sonucu yara iyileşmesini geciktirirler (45).

1.4.5.2.f.1. Anabolik Steroidler

Yapılan çalışmalarda protein sentezini arttırarak ve nitrojen kaybını azaltarak anabolik etki yapmakta ve yara iyileştirmesini hızlandırmaktadır (45).

1.4.5.2.g. Sistemik Antineoplastik Kemoterapi

Verildiği zamana ve doza göre yara iyileşmesini etkileyebilir. Özellikle kemoterapi kürü alınmaktayken yapılan anastomozlarda yara iyileşmesi belirgin olarak gecikmektedir. İntraperitoneal kemoterapi ise yara iyileşmesini daha da olumsuz etkilemektedir. Yarada önemli rol oynayan nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar üzerindeki sitotoksik etkinin bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (45).

1.4.5.2.h. Diabet

Enflamasyonda rol oynayan nötrofil, makrofaj ve lenfosit fonksiyonlarının bozulmasına, fibroblast proliferasyonunu bozarak kollojen depolanmasının azalmasına yol açmakta ve yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca diabet mikrovasküler dolaşım bozukluklarına da neden olarak kan akımının azalmasına yol açar (45).

1.4.5.2.i. Malign Hastalıklar

Katabolik etkileri nedeniyle yara iyileşmesini geciktirirler (45).

1.4.5.2.j. Üremi

Renal asidozlu hastalarda, yara komplikasyonlarında ve yara iyileşmesinin gecikmesinde artış olur (45).

1.4.5.2.k. Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma

Protein sentezi üzerinde olumsuz etkiler yapıp yara iyileşmesini olumsuz etkiler (45).

1.4.5.2.l. Büyüme Faktörleri

Son yıllarda yara iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmıştır. EGF'nin anastomozda makrofaj migrasyonunu ve fibroblast proliferasyonunu arttırdığı, kollojen sentezini uyardığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmış olup ayrıca EGF'nin kollojenaz aktivitesini de azaltabileceği saptanmıştır. PDGF, TGF- β ve IL-1 β 'nin da yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Glukagon fosfat ile makrofaj fonksiyonlarının artması da anastomozdaki iyileşmeyi hızlandırır (45). Büyüme hormonu verilmesinin anabolik etkisi makrofajları uyarmakta ve anastomoz iyileşmesi hızlanmaktadır. Ayrıca büyüme hormonunun anastomozdaki kollajen birikimini artırarak anastomoz kuvvetini ve kollajen içeriğini artırdığı kanıtlanmıştır (45).

1.4.5.2.m. Mekanik Stresler

Hareket, yaranın devamlı travmaya maruz kalarak geriliminin artmasına yol açar. Öksürük ve distansiyon intraabdominal basınç artmasına yol açarak yaranın iyileşmesini olumsuz etkiler (76).

1.4.5.2.n. Cerrahi Teknik

Yara iyileşmesi ve potansiyel komplikasyonlar arasındaki farklılıklar bir ölçüde lümen içine doğru katlanmaya yol açan seroza-seroza sütürü (inversiyon tekniği) ile lümen dışına katlanmaya yol açan mukoza-mukoza (eversiyon tekniği) sütüründen kaynaklanır. Eversiyon tarzı sütür, inversiyon tarzı anastomozlara oranla daha az lümen daralmasına sebep olmaktadır. Ayrıca eversiyon tarzı sütürlerde daha az ödem oluşmaktadır. Buna karşılık her iki anastomoz yönteminde de mikroskopik iyileşme süreci aynıdır. Histolojik olarak kollajen oluşumunda farklılık olmaması, bu kuvvet farklılığının daha çok anastomoz bölgesinde oluşan ödeme bağlı olduğunu düşündürmektedir (77, 78). İlk kez Halsted, kolon anastomozunda tek kat inversiyon sütürünü önermiştir. Kolon anastomozunun tek kat ile yapılması daha az stenoza sebep olmakta ve muhtemelen de daha hızlı iyileşmektedir. Ancak bunun için tek kat sütürde mukozal kan akımını ve lümen çapını azaltmamak için invert edilen doku miktarının en az düzeye indirilmesine dikkat edilmesi gerekmektedir (79). Devamlı sütürde, kollajen konsantrasyonunun anastomoz ile anastomozun proksimalinde daha az olduğu ve bu tip sütürün daha yüksek oranda komplikasyonla seyrettiği görülmüştür. Ayrıca devamlı sütürler anastomozun proksimalinde daha fazla

dilatasyona ve fekal göllenmeye sebep olur. Bu ise kollajen sentezi ve kollajenolizis arasındaki dengeyi bozup kollajen konsantrasyonunun tekrar eski miktarına ulaşmasını geciktirir (76, 80).

1.4.5.2.o. Sütür Materyali

Cerrahi tekniğin önemli öğelerinden biri kullanılan dikiş materyalidir. En ideal dikiş materyali en az reaksiyon oluşturmaktır. İstisnasız tüm dikiş materyalleri anastomoz hattında yabancı cisim gibi davranıp az veya çok inflamatuvar reaksiyona sebep olmaktadır. Prolen ve krome katgut en az, ipek ise en fazla hücrel reaksiyon oluşturur (79, 81, 82).

1.4.5.2.p. Doku tipi

Bazı dokularda rejenerasyon çok iyidir (karaciğer, pankreas, böbrek, tiroid gibi). Doku ne kadar özelleşmiş ise rejenerasyon kabiliyeti o kadar azalır. Merkezi sinir sistemi ve çizgili kaslarda rejenerasyon olmaz. Deri, solunum ve sindirim sistemleri epiteli hayat boyunca rejenerasyon kabiliyetini sürdürür. Hasara uğrayan doku miktarı da önemli bir faktördür. Defekt büyüdükçe rejenerasyon sürer (38, 47).

Tablo 4. Yara iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen faktörler

Lokal Etkenler	Sistemik Etkenler
Dolaşımın bozuk olması	Malnütrisyon
Anastomozda gerginlik	Sepsis, enfeksiyon
Yara dudaklarının sağlığı	Hipovolemi
Bakteriyel kontaminasyon, enfeksiyon	İlaçlar (kemoterapi, steroid vs.)
Distal obstrüksiyon	İmmün yetmezlikler
Radyasyon hasarı	Kan tranfüzyonu
Barsakların mekanik kirliliği	Üremi, sarılık
Hipertermi	Yaş

1.4.6. Anastomoz İyileşmesini İnceleme Yöntemleri

Anastomoz iyileşmesinin parametreleri mekanik, biyokimyasal ve histolojik olarak incelenebilir.

1.4.6.1. Mekanik İnceleme Yöntemleri

1.4.6.1.a. Anastomoz Patlama Basıncı

Patlama basıncı, artan intraluminal basınca karşı duvar direncini gösteren bir parametredir. Bu yöntemin esası, patlama basıncı ölçülecek barsak parçasının su banyosu içerisinde hava veya boya ilave edilmiş sıvı ile şişirilmesi ve manometre aracılığı ile basıncın kaydedilmesidir. Bu yöntemin kullanımının Clumsky'e dayanan 90 yıllık bir geçmişi vardır. İntraluminal basıncın uygun hızda arttırılmasının (2–12 ml H₂O/dk) sonucu daha güvenilir kıldığı saptanmıştır. Bu parametre kullanılarak yapılmış birçok deneysel çalışma incelendiğinde, patlama basıncı değerlerinin çalışmalar arası kıyaslanmanın uygun olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmalardaki patlama basınçları ancak aynı çalışmanın kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı ve güvenilir değerlendirmeler yapılabilmektedir. Literatürde belirli bir modelde (enfeksiyon, lavaj, nutrisyon vs.) ve belirli bir segmentte (ileum, çıkan kolon, sigmoid vs.) yapılmış anastomozlar için birer ortalama değer vermenin doğru olmayacağı gösterilmiştir (72, 83).

1.4.6.1.b. Kopma Direnci (Ayrılma Kuvveti)

Barsak segmentinin uzun eksenine paralel olarak kesip çıkartılan bir barsak şeridinin iki ucuna zıt yönde uygulanan ve kopmaya yol açan kuvvettir. Bu işlem ölçüm için geliştirilen “tensiometre” (gerilimölçer) cihazı ile yapılmaktadır. Postoperatif 4. günden itibaren başlayan yeni kollajen sentezi ile paralellik gösterir. Anastomozdan 10 gün sonra anastomozun kopma direnci, opere edilmemiş kolonun yaklaşık % 50'sidir. Patlama basıncından daha yavaş olarak yeniden kazanıldığı için yara iyileşmesinin geç dönem belirteçidir. Bu yöntem, uygulanan kuvvetin tüm duvara eşit olarak dağılmasının mümkün olmayacağı varsayılarak birçok araştırmacı tarafından eleştirilmiş ve güvenilir kabul edilmemiştir (83).

1.4.6.2. Biyokimyasal Yöntemler

Anastomoz iyileşmesinin biyokimyasal parametresi kollajen konsantrasyonudur. Kollajen submukozal dokudadır ve barsak duvarının devamlılığını ve mekanik kuvvetini oluşturur. Hidroksiprolin omurgalıların dokularında hemen hemen yalnızca kollajende (kollajende % 14 ve elastinde % 2) bulunur. Diğer hayvan proteinlerinde önemli miktarda yoktur. Hidroksiprolin dağılımının tek tipliliği bu aminoasidi iyileşme sürecinin gözlenmek istendiği

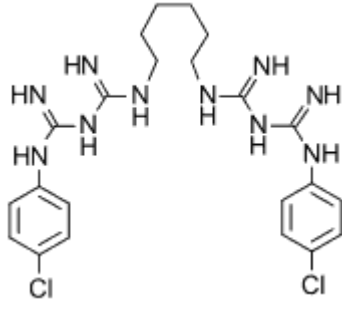
dokulardaki kollajen metabolizması çalışmalarında yararlı bir belirteç yapar (84). Hidroksiprolin düzeyi birim yaş dokuda ağırlık olarak ($\mu\text{g}/\text{mg}$ yaş doku) verilmektedir. Bu değer nonkollajenoz matryallerini de içermektedir. Ancak bu ihmal edilebilir bir değerdir ve hidroksiprolin düzeyinin bire bir kollajen içeriğini yansıttığı kabul edilmiştir. Anastomoz iyileşmesinde kollajen içeriği kadar kollajenin kalitesi ve çaprazlaşma yeteneği de önemlidir. Ancak bunu direkt olarak belirleyen bir yöntem yoktur (72, 83). Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesini değerlendiren bir diğer biyokimyasal yöntem de intramural pH ölçümüdür. Teknik olarak zor olmasına rağmen anastomoz bölgesinin kanlanması ve dolayısıyla yara iyileşmesi açısından kantitatif veriler elde edilebilir (83).

1.4.6.3. Histopatolojik Değerlendirme

İnflamatuvar göç, nekrozun derecesi, kapiller ve mukozal onarımın durumu semikantitatif olarak belirlenmiş ve çeşitli skorlamalara tabi tutularak anastomoz iyileşmesinin belirteci haline getirilmiştir. Nekrozun ve inflamatuvar göçün fazla oluşu granülosit kökenli kollajenaz aktivitesinin artması ve dolayısıyla daha zayıf iyileşme ile sonuçlanmaktadır (85).

1.5. Klorheksidin Glukonat

Klorheksidin bir katyonik biguaniddir ve ilk defa 1954'te antimikrobiyal bir ajan olarak yayınlanmıştır (86). Asetat (diasetat), glukonat ve hidroklorid tuzlarından oluşur (Şekil 9). %0.5 ila 0.75 sıvı solüsyonlarında veya bazı deterjan preparatlarında kullanılır (Bazı deterjan preparatlarında %2-4 oranında kullanılır.) (86). Organik matryaller, doğal çözücülerde ve anyonik emülsiyon içeren el kremleri varlığında aktivitesi büyük oranda düşer. %0.1'lik klorheksidin içeren solüsyonlarda klorheksidin inaktivasyonu psödomonas spp gibi ajanlarca kontaminasyona yol açar (86).



Şekil 9. Klorheksidin Glukonat Molekülünün Kimyasal Formülü

Ana hedefi bakteriyal sitoplazmik membrandır. Sitoplazmik iç membranda klorheksidin ciddi hasara yol açtıktan sonra proteinlerin ve nükleik asitlerin presipitasyonu ve koagülasyonu oluşur. Ayrıca gram negatiflerin dış membranlarında ve gram pozitiflerin hücre duvarında da hasar oluşturur (86). Klorheksidin ayrıca mayaların hücre membranlarının hasarlanmasına da neden olur ve bakteriyal sporların dışa büyümelerini engeller ancak germinasyonu engellemez (86). Eğer klorheksidin hidrolize olursa az miktarda karsinojenik para-kloranilin ortaya çıkar; bu kimyasala imal edilen klorheksidin solüsyonlarında rastlanmıştır. 70⁰C üzerindeki ısılarda klorheksidin stabil değildir ve para-kloraniline dönüşür. İngiliz farmakopedisinde 100 mg klorheksidin için 0.25 mg para-kloranilin üst sınır kabul edilmektedir (86).

1.5.1. Mikroorganizmalar ve Virüslere Etkisi

1.5.1.1. Aktivite Spektrumu

Klorheksidin aktivite spektrumu konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda çoğu gram pozitif bakteriye (örneğin 1 µgr/ml), gram negatif bakteriye (örneğin 2-2,5 µgr/ml) ve bakteriyal sporlara karşı bakteriyostatik etkilidir. 20 µgr/ml ve üzeri klorheksidin konsantrasyonlarında mayalarda da olduğu gibi bakterisidal etkisi izlenir (86). Burkholderia cepacia ve S. aureus türleri için gerçek etkin konsantrasyonları %0.004 ila %0,4 arasındadır (Faktör 100), ve gerçek öldürme zamanları farklı destekleyicilerle <15 dakikadan >360 dakikaya değişmektedir. Çoğu çalışmada hızlı inaktivasyon dozları S. aureus, E.coli, Vibrio cholerae ve mayalar gibi mikroorganizmalara karşı geniş minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) vardır (86). Sıvı sabunda kullanılığında %4 konsantrasyonunda klorheksidin

kullanılır ve çeşitli gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı bakterisidal etkilidir (86). Bazı karşılaştırılmalı süspansiyon testlerinde klorheksidinin (%4) metisilin duyarlı S.aureus ile karşılaştırıldığında metisilin dirençli S.aureus (MRSA)'da daha az etkili olduğu izlenmiştir (86). Bu durum enterkoklarda da vardır. Enterococcus türleri ve vankomisin dirençli enterokok (VRE)'a karşı klorheksidin (%4) rezidüel aktivitenin nötralizasyonu dışlanırsa süspansiyon testlerinde etkisiz bulunmuştur (86). İlaçsız el yıkama ürünleri ile karşılaştırıldığında klorheksidin tabanlı yıkama değişik antibiyotik dirençli bakterilerde (MRSA, VRE veya yüksek düzeyde gentamisin dirençli enterokok gibi) düşük azalma sağlar (86). Klorheksidinin sporosidal etkisi yoktur (86). Mikobakterisidal aktivitesi hakkındaki veriler net değildir. Bir yayında %4 klorheksidinin Mycobacterium smegmatis'e karşı oldukça iyi aktivite gösterdiği belirtilmiştir (1 dakikada $>6 \log_{10}$ birimde azalma), aksine Mycobacterium tuberculosis ile yapılan başka bir çalışmada %4 klorheksidinin daha az aktivite gösterdiği izlenmiştir (1 dakikada $<3 \log_{10}$ birim azalma) (86). %1.5'lik klorheksidin Mycobacterium bovis'e karşı yeteri etki gösterememiştir ve %0.5'lik klorheksidinin Mycobacterium avium, Mycobacterium kansasii veya Mycobacterium tuberculosis'e karşı 120 dakika içerisinde aktivitesi olmadığı izlenmiştir (86).

Trichophyton mentagrophytes gibi dermatofitlere karşı klorheksidin (%1,5) hiçbir aktivite göstermemektedir (86).

HIV, sitomegalovirus, influenza virüsler, RSV ve herpes simpleks virüsler gibi çoğu kapsüllü virüse karşı antiviral aktivitesi tanımlanmıştır (86) ancak rotavirus, adenovirüs veya enterovirüs gibi çıplak virüslere karşı virüsidal etkisi düşüktür (86).

Diğer ajanlarla karşılaştırıldığında klorheksidin nazokomiyal enfeksiyonlara karşı benzalkonium klorid veya povidin iyodine karşı daha az etkindir (86).

Klorheksidinin iyi rezidüel aktivitesi vardır ancak rezidüel aktivite dikkatlice yapılmalıdır. Test çalışmalarında klorheksidinin yanlış pozitif sonuç verdiği aktüel maruziyet süresine göre bakteriyostatik konsantrasyona yol açması nötralizasyonda yetersiz görünmektedir. Tariflenen in vitro testlerde efektif nötralizasyonda belirgin zorluklar vardır ve bu aktif ajan için yanlış pozitif aktivite verileri vermektedir (86). Rezidüel efekt gibi klinik yararları gösterilememiştir.

1.5.1.2. Pratik Durumlarda Test Yapılması

Deneysel olarak kontamine edilen ellerin 1 dakikalık %4 klorhekzidinli sabunlarla yıkanmasının E.coli düzeyini ortalama 3.08 log₁₀ ünite azalma izlenmiştir. 52 denekli, deneklerin günde 24 defa 5 gün boyunca el yıkadığı bir çalışmada %4 klorhekzidinli sabunla (ortalama azalma 0.76 log₁₀ ünite) ellerini yıkayanlarda ilaçsız sabun (ortalama azalma 0.21 log₁₀ ünite) ve povidin iyot (ortalama azalma 0.32 log₁₀ ünite) ile yıkayanlara oranla bakteri düzeylerinde belirgin azalma izlendi. Deneysel olarak MRSA ile kontamine edilmiş ellerde klorhekzidin tabanlı sabunun basit sabun kadar etkili olduğu izlendi (86). Benzer sonuçlar ellerin S.aureus ile kontamine edildikten sonra da elde edildi. %4 klorhekzidin bazlı sabunla 20 saniye yıkanması ile Klebsiella spp türlerinde 2,1'den 3,0 log₁₀'a azalma izlendi. Eğer eller rotavirusla kontamine edilir ve 10 saniye klorhekzidinli sabunla tedavi edilirse test virüsü sayısında %86,9 azalma izlendi, etanolle olan %70'lik azalma ve izopropanolol ile olan %70'lik azalma ile karşılaştırıldığında belirgindi (%99,8) (86). %4 klorhekzidin içeren sabunlarla 30 saniye tedavi uygulanması rotavirusta 0.27'den 0,5 log₁₀ ünite azalmaya neden olmaktadır. Pratik koşullar ve ellerin çekilme oranları terimleri altında klorhekzidin bazlı sabunların bakteriyal sporlara (ör; B.atrophaeus) olan etkisi ilaçsız sabunlarla benzerdir, 10 saniye veya 60 saniye endike olsa da klorhekzidin sporsidal aktivitesyi belirgin önleyememektedir (86). Uygulama süresine dayanarak %4 klorhekzidin el florasında 0.35 ila 2.29 log₁₀ ünite azalmaya yol açar (Tablo 5).

Tablo 5. Mevcut el florasına karşı el hijyeni için kullanılan çeşitli ajanların etkileri (86)

Ajan Tipi	Konsantrasyon (%)	Tedavi Süresi (dakika)	Ortalama Temizleme Miktarı (\log_{10})
Sabun	Ölçülmemiş	2	0-0.05
	Ölçülmemiş	3	0.3-0.57
	Ölçülmemiş	5	0.3-0.4
Klorhekzidin	4	2	0.35-1.0
	4	3	0.68-1.75
	4	5	0.9-1.6
	4	6	1.2
	4	10	2.29
Trikloran	1	5	0.6
	2	2	0.3
	2	5	0.8
Etanol	70	2	1.0
	70	3	1.32
	80	2	1.5
	85	3	2.1-2.5
	95	2	2.1
İzopropanol	60	5	1.7
	70	0.5	1.5
	70	1	0.7-0.8
	70	2	1.2-1.65
	70	3	1.5-2.0
	70	5	2.1-2.4
	80	3	2.3
n-propanol	60	3	2.4
	60	1	1.1
	60	3	0.8-2.9
	60	5	2.05-2.9

1.5.1.3. Kullanılmakta Olan Testler

Klorhekzidinle ilgili ilk çalışmalar 1955'te yapılmıştı. %1 klorhekzidin içeren el kremi kuru ellere uygulandı ve 30 dakika sonunda mevcut cilt bakterisi sayısı azaldı. Başka bir klinik çalışmada 4 ay boyunca nörocerrahi ve vasküler cerrahi birimlerinde çalışan 74 personel %4 klorhekzidin bazlı sıvı sabun ve sade sabun kullandı. Sade sabun kullananlarda (ortalama birim başına koloni sayısı –CFU- 125)

olan kontaminasyon sayısı %4 klorhekzidinli sabunla (ortalama CFU 150) olandan belirgin az izlendi. Klinik durumlar altında %1 triklosan ile el yıkamaya göre %4 klorhekzidinli el yıkamanın total bakteriyal sayıda daha etkili olduğu belirtildi (86). Aksine klorhekzidin kullanımı sonrası gram negatif bakteriler daha fazla elimine edilmektedir. 2 saatten kısa süren ameliyatlarda cerrahların ellerinde mevcut olan florada 3 dakika süreyle %4 klorhekzidin uygulanmasından sonra koloni sayısında 3,5 log10 üniteden (preoperatif) 3.15 log10 üniteye (postoperatif) azaldığı izlendi. 3 saatten daha fazla süren ameliyatlarda %4 klorhekzidinin mevcut cilt bakteri sayısını taban değer altında tutamadığı gösterilmiştir (4.5 preoperatif ve 5.2 postoperatif)(86).

1.5.1.4. Direnç

Klorhekzidin direnci klorhekzidin için MIC değerinin 317 izole edilen *P.aeruginosa*nın incelenmesini içeren 1982 tarihli çalışmaya dayanır, sonuçta klorhekzidin direncinin MIC açısından ≥ 50 mg/L olduğu bulunmuştur (86).

Gram pozitif bakteri türlerinde klorhekzidin direnci nadirdir. *Streptococcus* ve *Enterococcus* türlerinde henüz direnç bildirilmemiştir. Ancak *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Providencia sturatii*, *P.aeruginosa*, *P.cepacia* ve *S.marcescens* gibi gram negatif bakterilerde klorhekzidin direnci sıkça bildirilmektedir. Farklı türlerin direnç frekansı değişkenlik göstermektedir. Klinik olarak izole edilen *P.mirabilis* türlerinin %84.6'sı klorhekzidine dirençlidir. Diğer gram negatif bakterilerde oran daha düşüktür. *C.albicans*'ta direnç oranı %10,5 olarak tespit edilmiştir (86).

Litrede 600 mg klorhekzidin ile tekrarlayan mesane yıkanması veya paraplejik hastalarda kateter çantalarına klorhekzidin uygulanması sonrası kazanılmış klorhekzidin direnci *S.aureus* ve birçok gram negatif bakteride belirtilmiştir. Klorhekzidin direnci hastaneye izole olmaktadır. Deneysel 196 gram negatif izolasyonunda direnç izlenmemiştir (86).

Yüksek klorhekzidin MIC değerleri olası testlerde test bakterilerinin zayıf azalmasına bağlıdır. MIC değeri 1600 mikrogr/ml kadar yüksek olabilmektedir ve *Providencia* direnci gibi deneme testleri ile korele olarak yavaş ve yetersiz bakteriyek azalma izlenir. Direnç tek olabilir, ancak çarpaz rezistansla diğer ani-infektif ajanlara karşı da oluşabilmektedir. Endüstri ve hastanelerdeki *P.aeruginosa* izolasyonu sonucunda antibiyotiklere ve klorhekzidine direncin tariflenmesi sağlanmıştır. Antiseptik ajanlarla antibiyotikler arasındaki çarpaz rezistans nedeniyle

dozları dikkatli ayarlanmalıdır. Onkoloji hastalarının kan kültürlerinden elde edilen çeşitli nonfermante gram negatif bakteriler litrede >500 mg klorhekzidin dozu ile inaktive olabilmektedir (86).

Çok çeşitli mekanizmalarla direnç izlenmiştir. Kazanılmış direnç bakteriler hücrenin iç veya dış membranına, hücre yüzeyine veya hücre duvarına bağlıdır. Ayrıca bu durum klorhekzidin direncini kodlayan plazmidlerle de açıklanabilir ve diğer bakteri türlerine de transfer olabilmektedir (86). Üriner trakt enfeksiyonuna yol açan *P.mirabilis* ve *S.marcescens*'te gösterildiği gibi lipid içeriğinde değişiklik veya antiseptiğin azaltılmış adsorbsiyonu direncin ana mekanizması olarak dışlanabilir (86).

Bakterinin klorhekzidine rekürren maruziyeti adaptasyona neden olabilir ve dirençlerinde rol alabilir. Bu fenomen *S.marcescens*'te gösterilmiştir. Bir örnek olarak lens solüsyonlarında %0,001 ila 0,006 arasında klorhekzidin kullanılması enfekte olmayan solüsyonlara göre *S.marcescens*'in çoğalmasını engellemektedir (86). *P.aeruginosa*'nın litrede 5 mg klorhekzidinle tekrarlayan maruziyeti MIC değerinin <10'dan 70 mg/L'ye 6 günde çıkmasına neden olmaktadır (86). *Streptococcus sanguis* da olduğu gibi devamlı klorhekzidin maruziyeti sonucu MIC değerinde artış izlenmektedir (86). Genel olarak hastanelerde klorhekzidinle yüksek oranda maruziyet direnç artışına neden olmaktadır (86).

Klorhekzidin direnci nasokomiyal enfeksiyonlarla sonuçlanmaktadır. Bir bildiri Hickman çizgilerini dezenfekte etmek için plastik klemlerde ve bakım elemanlarının ellerinde kullanılan %0.5 klorhekzidin solüsyonuna adapte olan bakterilere bağlı 3'ü mortal seyreden 12 bakteriyemi belirtilmiştir (86). Başka birinde ise dezenfektan solüsyonların *Burkholderia multivorans* ile kontaminasyonu sonucunda cerrahi alan enfeksiyonları izlenmiştir (86). Özellikle gram negatif bakterilerde klorhekzidin direnci endemik ise klorhekzidin bazlı el antiseptikleri klorhekzidin dirençli türlerce nasokomiyal enfeksiyon'da artışa neden olmaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deneklerin Hazırlanması

Çalışmamızda Lokal Etik Kurul onayının alınmasından sonra Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (FÜDAM) sağlanan ağırlıkları 200 – 250 gr arasında değişen Wistar Albino tipi rat kullanılmıştır. Deneylerde laparotomi ve anastomozlar tek cerrah tarafından FÜDAM laboratuvarlarında yapıldı. Tüm denekler aynı standart yemlerle ve şehir içme suyu ile beslenerek aynı ortamda yetiştirildi. Deneyden 12 saat önce denekler aç bırakıldı.

2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Deney hayvanları her biri 7 elemandan oluşan randomize gruplara ayrıldı.

Grup 1 (n=7) (Kontrol Grubu): Laparotomi yapılarak kontaminasyon sonrasında batın içi SF ile yıkayıp SF emdirilmiş spançlarla korunarak kolon anastomozu yapılan grup

Grup 2 (n=7): Laparotomi yapılarak kontaminasyon sonrasında batın içi SF ile yıkayıp metronidazol (Flagyl®Eczacıbaşı) emdirilmiş spançlarla korunarak kolon anastomozu yapılan grup

Grup 3 (n=7): Laparotomi yapılarak kontaminasyon sonrasında batın içi SF ile yıkayıp klorheksidin glukonat (Klorhex solüsyon®Drogsan) emdirilmiş spançlarla korunarak kolon anastomozu yapılan grup

2.3. Anestezi ve Cerrahi Uygulama

Hayvanlara intramüsküler ketamin hidroklorid (50 mg/kg; Ketalar®Pfizer) ve ksilazin hidroklorid (5 mg/kg; Rompun®Bayer) uygulanarak anestezi altına alındı. Abdomen duvarı traş edildi ve %10 povidin iyodin solüsyonu ile abdomen duvarının antisepsisi sağlandı. Aseptik şartlarda 4 cm'lik vertikal orta hat insizyonu ile laparotomi uygulandı. Sol kolon peritoneal refleksiyonun 2–3 cm üzerinden tam kat kesildi. Fekal peritonitin kesinlikle oluşması için lümen içindeki feces yarananmanın çevresine bulaştırıldı. Daha sonra karın iki kat üzerinden (fasia ve cilt) 3/0 ipeklerle devamlı olarak kapatıldı. Bir gün sonra genel anestezi altında batın tekrar açılıp peritonit Mannheim Peritonit İndeksi modifiye edilerek değerlendirildi. Kolon anastomozuna başlamadan önce batın SF ile yıkandı. 1. gruptaki ratlarda batın serum fizyolojik emdirilmiş spançlarla, 2. grup ratlarda metronidazol (Flagyl®Eczacıbaşı) solüsyonu emdirilmiş spançlarla ve 3. grupta klorheksidin

glukonat (Klorhex solüsyon®Drogsan) emdirilmiş spançlarla korunarak kolon anastomozu gerçekleştirildi. Postoperatif 10. günde relaparotomi yapılarak anastomoz hattında doku hidroksprolin düzeyi, anastomoz patlama basınçları ölçüldü ve histopatolojik değerlendirme yapıldı. Deney süresince ek anestezi madde ihtiyacı 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®Pfizer) ile sağlandı. Anastomozlar tamamlandıktan sonra karın iki kat üzerinden (fasia ve cilt) 3/0 ipeklerle devamlı olarak kapatıldı.

Peritonit Skorlaması: Makroskopik bulgulara dayanarak deneklerdeki peritonitin derecelendirilmesi için Mannheim Peritonitis indeksindeki makroskopik bulgular modifiye edilerek ratlardaki peritonit skorları belirlendi.

2.4. Deneklerin Bakımı

Denekler operasyona kadar ve operasyondan sonra relaparotomi yapılacak güne kadar (10.gün) toplu halde standart ısı ve rutubette FÜDAM laboratuvarlarında muhafaza edildi. Bu süre zarfında bütün ratlara normal diyet verildi. Grup 1'den 3 adet rat bu süre dolmadan öldü. Üç yeni rat aynı yöntemlerle deneye eklendi.

2.5. Relaparotomi Yapılması ve Örneklerin Alınması

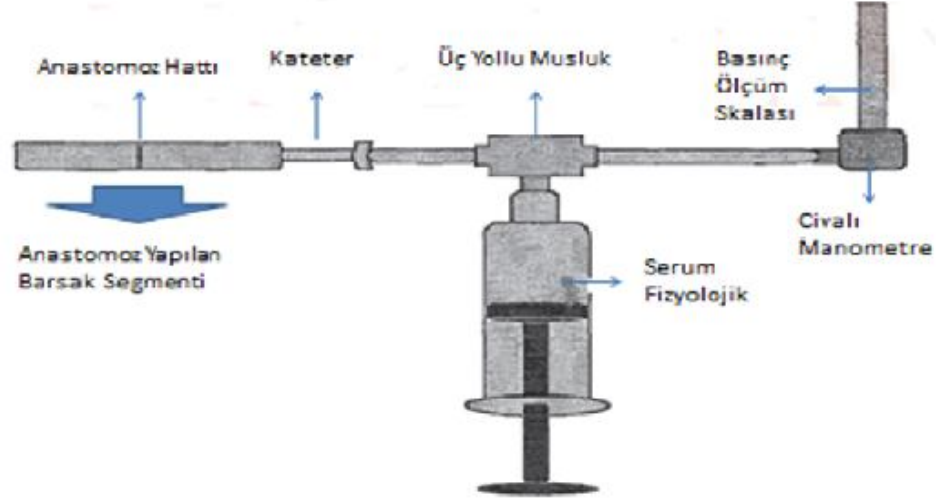
Postoperatif onuncu günde tüm deney hayvanlarında anastomoz iyileşmesini değerlendirmek amacı ile genel anesteziyi takiben batın duvarındaki sütürler alınarak batın açıldı.

2.5.1. Anastomoz Bölgesi Patlama Basıncının Ölçülmesi

Tüm gruplar hakkında bilgisi olmayan tek cerrah tarafından ratların karınları anastomoz kaçağı, abse, fistül gibi komplikasyonlar açısından değerlendirildikten sonra, aşağıda tariflenen düzenek kullanılarak anastomoz patlama basınçları in-vivo olarak ölçüldü.

Anüsten bir kateter 3–4 cm ilerletilerek, anastomoz hattı ortasına ucu gelecek şekilde yerleştirildi. Batın içi serum fizyolojik ile dolduruldu. Kolon anastomozunun 2 cm altından ve 2 cm üstünden 2/0 ipekle bağlandı. İçinde kateter yerleştirilmiş iki ucu bağlı kolon segmenti 4ml/dk infüzyon hızında infüzyon pompası kullanılarak (Abbott LC 5000 infuzor USA), metilen mavisi ile renklendirilmiş izotonik ile şişirildi. Şişirilme işlemi sırasında basınç değerleri, basınç transduseri (Abbott tekli transpact USA) yardımıyla monitörize (Petaş KMA 375 S/N 0013 Türkiye) edildi. Şişirilme işlemi sürerken basınç değerleri takip edildi. Mavi renkli sıvının kaçtığı,

batındaki mayinin metilen mavisi ile boyandığı ve basıncın aniden düştüğü değer patlama basıncı olarak kaydedildi.



Şekil 10. Anastomoz patlama basınç ölçümünün şematik görünümü

2.5.2. Örneklerin Alınması

Anastomoz hattını içine alacak şekilde 2 cm'lik kolon segmenti rezeke edildi, kolon lümeni boyunca açılarak izotonik ile yıkanıp intestinal içerikten arındırıldı. Bu dokunun üçte biri histopatolojik inceleme için % 10'luk formol içeren flakonların içine konuldu. Kalan üçte ikilik doku hidrokspirolin değerini tayin etmek için alüminyum folyo kâğıda sarılarak biyokimya laboratuvarında -80°C'de muhafaza edildi.

2.6. Histopatolojik Değerlendirme

Anastomoz bölgesinden alınan doku örnekleri rutin doku takip işleminden sonra parafin bloklara gömüldü. 4-5 mikron kalınlığındaki doku kesitlerine hemotoksilen-eozin uygulandıktan sonra ışık mikroskobu ile incelendi.

Mikroskopik incelemede:

I. Anastomoz bölgesindeki iltihap hücrelerinin tipleri (polimorf nüveli lökosit – PMN - ile lenfositler ve plazma hücreleri), neovaskularizasyon ve kollajen lif yoğunluğu semikantitatif olarak -, +, ++, +++ şeklinde derecelendirildi.

II: Anastomoz bölgesindeki yara iyileşme derecesi 1 ile 5 arasında aşağıdaki şekilde skorlandı.

Skor 1: Sadece fibrinopürülan eksuda var ise,

Skor 2: Anastomoz bölgesinin %25'inden azında granülasyon dokusu gelişmiş ise

Skor 3: Anastomoz bölgesinin %25-75'inde granülasyon dokusu gelişmiş ise

Skor 4: Anastomoz bölgesinin %50' sinden fazlasında granülasyon dokusu var ve %25'inden azında kollajen lifler var ise

Skor 5: Anastomoz bölgesinin %25'inden fazlasında kollajen lifler var ise

Tablo 6. Mikroskopik incelemede kullanılan parametreler

Anastomoz Bölgesinde	
PMN.	-,+,++,+++
Lenfosit, plasmositler(L-Pl)	-,+,++,+++
Kollajen lif	-,+,++,+++
Neovaskülarizasyon	-,+,++,+++
Yara İyileşmesi	
Grade I	Fibrinopürülan eksuda
Grade II	%25'den az granülasyon dokusu
Grade III	%25–75 granülasyon dokusu
Grade IV	%75'den çok granülasyon dokusu veya %25'den az kollajen lif
Grade V	%25'den çok kollajen lif

2.7. Hidroksiprolin Değerinin Ölçülmesi

Doku homojenizasyon işlemleri sırasında bidistile su ile temizlenip kurutma kağıdı ile kurutularak küçük parçalara ayrıldı. -80°C derecede dondurularak deney gününe kadar saklandı. Çalışma esnasında çözülerek izotonik sodyum klorür (NaCl) ile yıkandı ve kurutma kağıdına serilerek kendi halinde kurumaya bırakılarak tartıldı. Cam tüplere konularak 100°C dereceye ayarlanmış etüvde 72 saat kurutuldu. Kontaminasyon engellenerek kurutulan dokular küçük bir havan içinde toz haline getirildi. Bu kuru dokuların her birinin kuru ağırlıkları hassas terazide ölçülerek

kaydedildi. Toz halindeki dokular 15 ml'lik vidalı kapaklı cam tüpler içerisine konularak üzerine 2 ml 12 N hidroklorik asit (HCl) ilave edildi. Daha sonra etüvde 130°C derecede 3 saat kaynatılarak hidrolize edildi. Buharlaşma nedeni ile miktarı 1 ml'nin altına düşenler ölçülerek 12 N HCl ile tekrar 1 ml'ye tamamlandıktan sonra 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Üstteki süpernatant kısımdan 0,5 ml alınıp üzerine 0,5 ml isopropanol eklenerek 2500 x g'de 10 dakika daha santrifüj edildi. Sonra üst fazdan 0,3 ml alınarak çalışıldı. Hidroksiprolin (OH-P) tespiti Woessner'in tarif ettiği yöntemle kısmen modifiye edilerek yapıldı. Deney işlemleri sırasında OH-P standardı, kloramin-T, P-dimetil amino benzaldehit, Perklorik asit, İsoopropanol, Na asetat-3 H₂O, Na sitrat 5,5 H₂O, 12 N HCl, 1 mM HCl kimyasalları kullanıldı. Numune ve kor tüpleri üzerine reaktifler sıraya göre eklendikten sonra vorteksle karıştırıldı ve 60°C derecede su banyosunda 25 dakika inkübe edildikten sonra 558 nm'de kore karşı okundu. Sonuçlar mg/g kuru doku olarak verildi.

2.8. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma gruplarında elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Parametreler açısından gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. $p < 0.05$ olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

3.BULGULAR

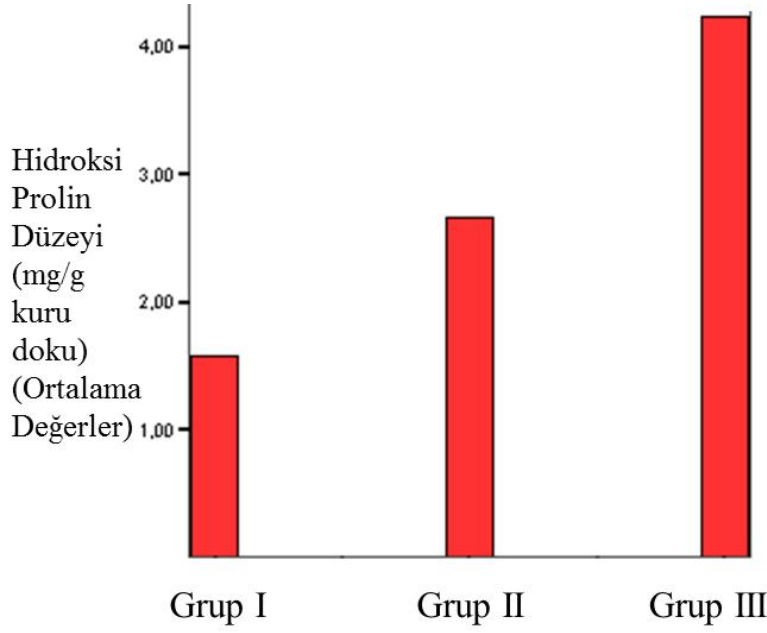
Grup I'de üç rat anastomozdan sonraki 1, 2 ve 4. günlerde öldü. Ölen ratların karınları açılıp incelendiğinde anastomoz kaçağı olduğu gözlemlendi. Denek sayılarını tamamlamak için I. Gruba üç rat daha eklenip deneye devam edildi. Diğer gruplarda mortalite olmadı.

3.1. Doku Hidroksiprolin Düzeyleri

Tüm gruplar göz önüne alındığı zaman doku hidroksi prolin düzeylerinin kontrol grubunda Grup II ve Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi (Grup I ile Grup II arası $p=0,002$; Grup I ile Grup III arası $p<0.05$). Metronidazol emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz uygulanan Grup II doku hidroksi prolin düzeyleri klorhezidin emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz yapılan Grup III doku hidroksi prolin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük izlendi ($p=0,004$). Tüm gruplarda anastomoz hattı doku örneklerinden alınan hidroksiprolin düzeyleri Tablo 7 ve Şekil 11'de verilmiştir.

Tablo 7. Gruplar arası doku hidroksiprolin değerleri (mg/g kuru doku)

Numara	I. Grup	II. Grup	III. Grup
1	1,33	2,47	4,7
2	1,35	2,88	4,91
3	1,56	3,56	3,36
4	2,05	2,32	3,7
5	1,62	2,36	4,7
6	1,21	2,32	4,91
7	1,91	2,72	3,36



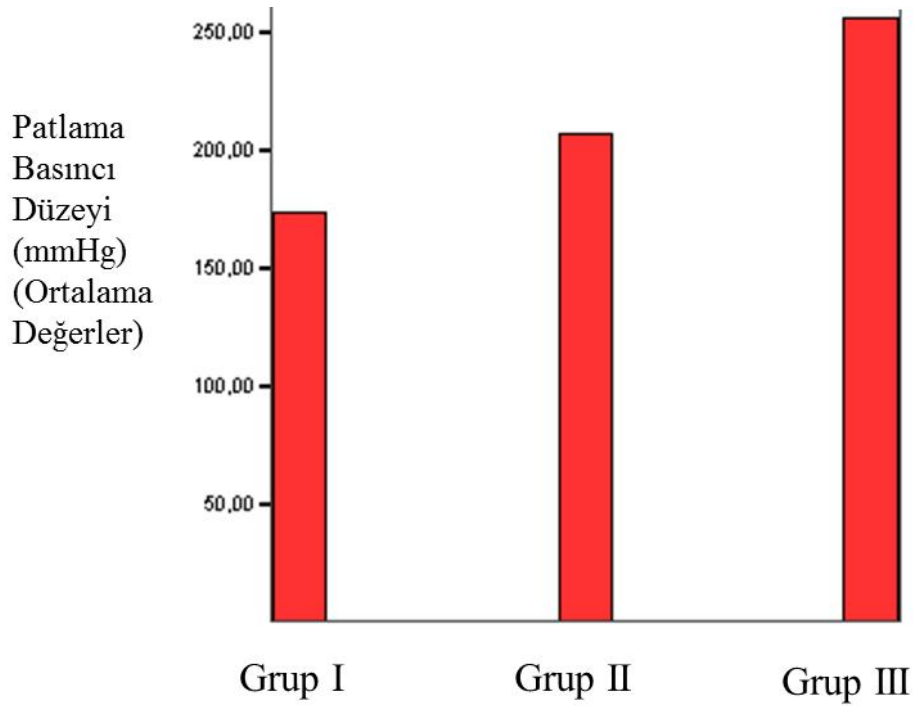
Şekil 11. Doku hidroksi prolin düzeylerinin gruplara göre ortalama değerleri

3.2. Patlama Basınçlarının Değerlendirilmesi

Tüm gruplar göz önüne alındığı zaman anastomoz patlamam basınçlarının kontrol grubunda Grup II ve Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi (Grup I ile Grup II arası $p=0,002$; Grup I ile Grup III arası $p<0.05$). Metronidazol emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz uygulanan Grup II anastomoz patlama basınç düzeyleri klorhezidin emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz yapılan Grup III anastomoz patlama basınç düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük izlendi ($p=0,002$). Tüm gruplarda 10. günde elde edilen patlama basınçları Tablo 8 ve Şekil 12'de verilmiştir.

Tablo 8. Gruplar arası anastomoz bölgesi patlama basıncı düzeyleri (mmHg)

Numara	I. Grup	II. Grup	III. Grup
1	149	228	270
2	196	228	249
3	188	202	277
4	194	198	258
5	176	200	248
6	174	199	251
7	139	196	242



Şekil 12. Patlama basıncı düzeylerinin gruplara göre ortalama değerleri

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Tüm gruplar göz önüne alındığında doku PMN düzeyleri kontrol grubu ile Grup II arasında istatistiksel olarak anlamsız fark gösterirken kontrol grubu ile Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (Grup I ile Grup II arası $p=0,107$; Grup I ile Grup III arası $p=0,002$). Metronidazol emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz uygulanan Grup II doku PMN düzeyleri klorheksidin emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz yapılan

Grup III doku PMN düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği izlendi ($p=0,01$).

Doku mononükleer hücre (MNH) (Lenfosit) düzeyleri kontrol grubu ile Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterirken kontrol grubu ile Grup III arasında istatistiksel olarak anlamsız farklılık mevcuttu (Grup I ile Grup II arası $p=0,023$; Grup I ile Grup III arası $p=0,07$). Metronidazol emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz uygulanan Grup II doku MNH(Lenfosit) düzeyleri klorhekzidin emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz yapılan Grup III doku MNH(Lenfosit) düzeylerinden istatistiksel olarak anlamsız farklılık gösterdiği izlendi ($p=0,06$).

Doku MNH (Eozinofil) düzeyleri kontrol grubu ile Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamsız farklılık mevcuttu (Grup I ile Grup II arası $p=1$; Grup I ile Grup III arası $p=0,479$). Metronidazol emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz uygulanan Grup II doku MNH (Eozinofil) düzeyleri klorhekzidin emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz yapılan Grup III doku MNH(Eozinofil) düzeylerinden istatistiksel olarak anlamsız farklılık gösterdiği izlendi ($p=0,293$).

Doku kollojen düzeyleri kontrol grubu ile Grup II arasında istatistiksel olarak anlamsız farklılık gösterirken kontrol grubu ile Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (Grup I ile Grup II arası $p=1$; Grup I ile Grup III arası $p=0,014$). Metronidazol emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz uygulanan Grup II doku kollojen düzeyleri klorhekzidin emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz yapılan Grup III doku kollojen düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği izlendi ($p=0,15$).

Doku neovaskülarizasyon düzeyleri kontrol grubu ile Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (Grup I ile Grup II arası $p=0,026$; Grup I ile Grup III arası $p=0,029$). Metronidazol emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz uygulanan Grup II doku neovaskülarizasyon düzeyleri klorhekzidin emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz yapılan Grup III doku neovaskülarizasyon düzeylerinden istatistiksel olarak anlamsız farklılık gösterdiği izlendi ($p=0,705$).

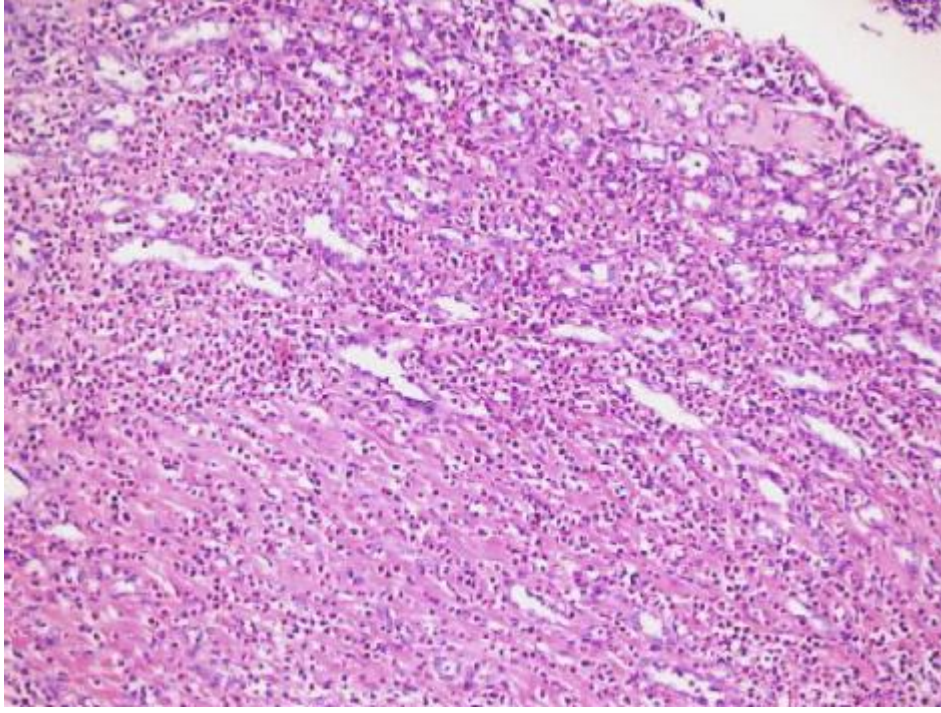
Doku yara iyileşme düzeyleri kontrol grubu ile Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (Grup I ile Grup II arası $p=0,01$; Grup I ile Grup III arası $p=0,07$). Metronidazol emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz uygulanan Grup II doku yara iyileşme düzeyleri klorheksidin emdirilmiş kompreslerle batın temizliği yapılarak anastomoz yapılan Grup III doku yara iyileşme düzeylerinden istatistiksel olarak anlamsız farklılık gösterdiği izlendi ($p=0,335$).

Üç gruba ait histopatolojik değerlendirme Tablo 9, 10 ve 11’de verilmiştir. Şekil 13, 14 ve 15’de gruplara ait histopatolojik görüntüler verilmiştir.

Tablo 9. I. Grup (Kontrol) histopatolojik inceleme sonuçları

No	PMN	MNH (L)	MNH (Eo)	Kol	Neo	İyileşme Skoru				
						I	II	III	IV	V
1	++	+	+	++	+++			X		
2	++	++	-	++	++		X			
3	++	++	-	++	++			X		
4	+	+	+	+	++		X			
5	++	+	+	+	+++			X		
6	++	++	++	++	++			X		
7	++	++	++	++	+				X	

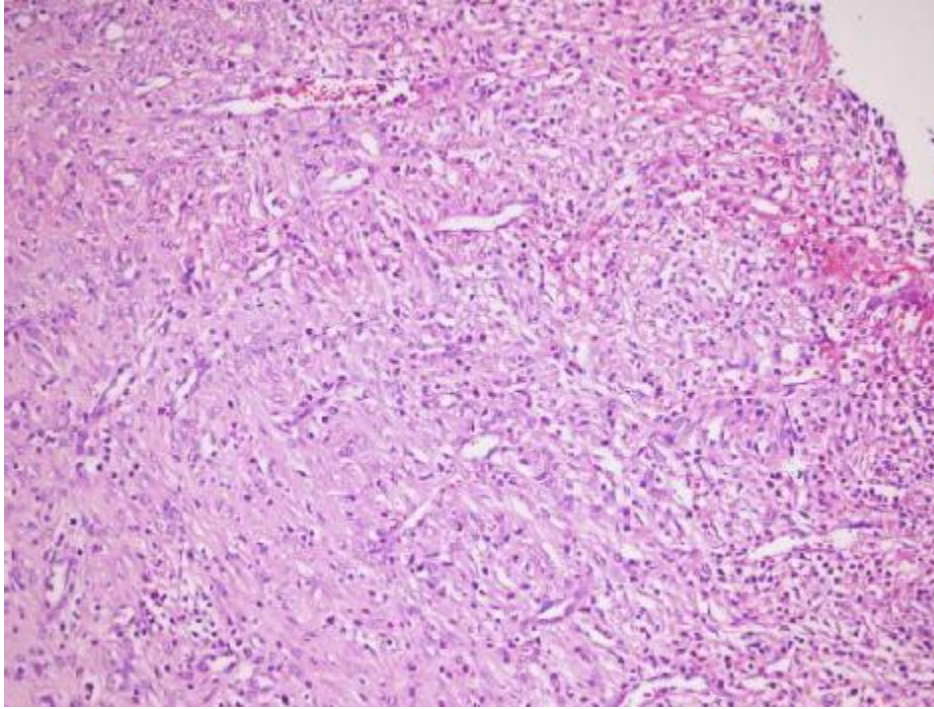
PMN: Polimorf Nüveli Lökosit
MNH: Mononükleer Hücre
L: Lenfosit
Eo: Eozinofil
Kol: Kollojen
Neo: Neovaskülarizasyon



Şekil 13. Grup I anastomoz hattı histopatolojik görüntüsü (x100 büyütme)

Tablo 10. II. Grup (Metronidazol) histopatolojik inceleme sonuçları

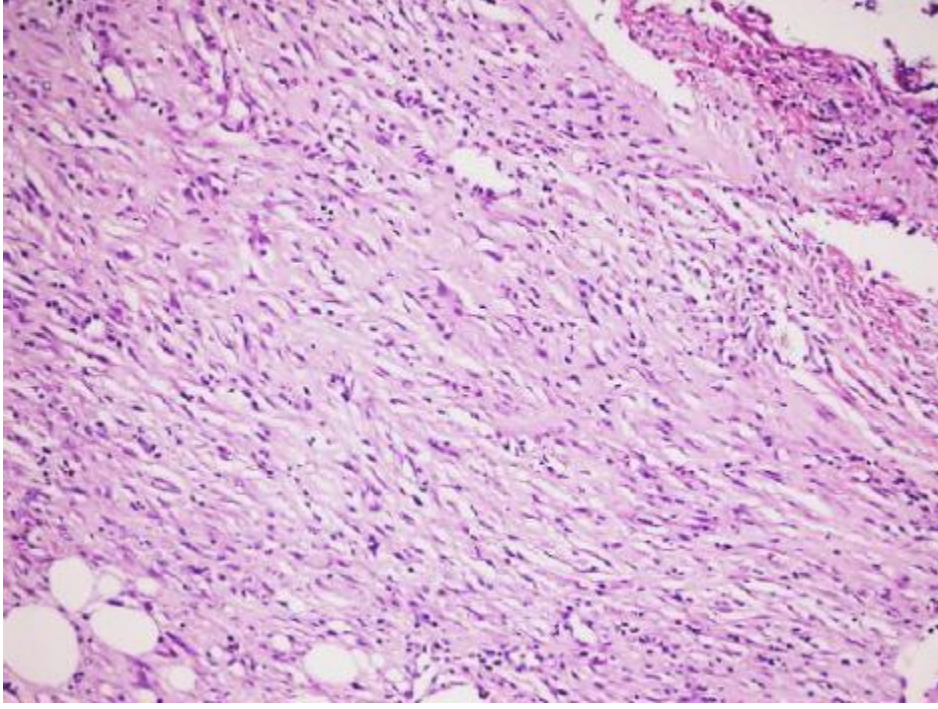
No	PMN	MNH (Len)	MNH (Eo)	Kol	Neo	İyileşme Skoru				
						I	II	III	IV	V
1	+	+	+	++	+					X
2	+	+	-	++	++					X
3	++	+	-	++	+					X
4	+	+	+	++	++					X
5	+	+	++	+	+					X
6	++	+	+	++	+					X
7	++	+	++	+	+			X		



Şekil 14. Grup II Anastomoz hattı histopatolojik görüntüsü (x100 büyütme)

Tablo 11. III. Grup (Klorhekzidin) histopatolojik inceleme sonuçları

No	PMN	MNH (Len)	MNH (Eo)	Kol	Neo	İyileşme Skoru				
						I	II	III	IV	V
1	-	+	+	+++	-				X	
2	+	++	-	++	+			X		
3	+	++	-	++	+					X
4	-	++	+	+++	+				X	
5	+	+	+	+++	++				X	
6	-	+	+	+++	+				X	
7	-	+	-	++	++					X



Şekil 15. GrupIII anastomoz hattı histopatolojik görüntüsü (x100 büyütme)

4. TARTIŞMA

Anastomoz kaçağı veya ayrılması, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açtığından dolayı kolorektal cerrahinin en önemli komplikasyonlarından birisidir (52, 78). Bu komplikasyonları en aza indirebilmek için pek çok araştırmacı barsak anastomozlarında yara iyileşmesi üzerine çeşitli çalışmalar yapmışlardır (52, 78). Son yıllarda yara iyileşmesi mekanizması daha iyi anlaşılmıştır. Buna rağmen klinik uygulamada yara iyileşmesi açısından riskli bulunarak kolonik anastomoz yerine kolostomi açılan vakaların oranı az değildir. Kolon anastomozlarında kaçak oranı, gastrointestinal sistemin diğer lokalizasyonlarında yapılan anastomozlara göre daha yüksektir (89). Morbidite ve mortalite açısından ince barsak anastomozları ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüştür.

İntestinal anastomozlardaki bütün kaçakların insidansı %2 – 35 arasındadır. Bunların çoğu hastanın defans mekanizması tarafından sınırlanan minimal kaçaklardır. Sistemik ve lokal faktörler anastomozun yara iyileşmesinde rol oynamaktadır. Anemi, hipovolemi, düşük arteriyel pO₂, nötropeni, düşük O₂ saturasyonu, malnutrisyon, vitamin, çinko eksikliği, yüksek doz kortikosteroidler ve üremi anastomoz iyileşmesini azaltan sistemik faktörlerden bazılarıdır. Lokal faktörler ise enfeksiyonlar, intestinal içerikler, profilaktik antibiyotikler, sütürasyon teknikleri, sütür materyalleri, radyasyon ve mezenterik vasküler oklüzyondan oluşmaktadır (69).

Kolon lümeni içerisindeki mikroorganizma sayısı gastrointestinal sistemin diğer bölümlerindekinden daha fazla olduğu için, kolon anastomozlarında ayrılma riski, mide ve ince barsak anastomozlarından daha fazladır (69). Kolon rezeksiyon ve anastomozları, özellikle de sol kolonun distal bölgesi, yüksek derecede anastomoz kaçağı ve ayrılması riskini taşır. Bu komplikasyonlar yüksek morbidite ve mortaliteye yol açarlar (44). Kolon anastomozu yapılan hastalardaki postoperatif mortalitelerin %20–80'i anastomoz kaçağı ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyledir (44). Yara iyileşmesinde meydana gelen bütün morfolojik ve kimyasal olayların en önemli sonucu; yara gerilim kuvvetinin yaralanmadan önceki düzeyine gelmesidir (40, 46). Kolon anastomozlarının iyileşme süreci üzerine birçok lokal ve sistemik faktör etki eder. Bu faktörlerin ortak özelliği barsak duvarındaki kollajen fibrilleri üzerine etki etmeleridir (2, 55, 78). Barsak duvarının kollajen içeriğinin

niteliği ve niceliği barsak anastomozunun iyileşme sürecinde dayanıklılık ve sağlamlığı belirler (54). Madden ve arkadaşları (87), yara iyileşmesi biyolojisinde kollajenin yerini açıklamak için sadece ne kadar kollajenin mevcut olduğunu bilmenin yetmeyeceğini, kollajenin sentez ve lizis oranlarının da bilinmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Cronin yaptığı bir çalışmada (88), anastomoz patlama basıncı ölçümlerinde anastomoz yaptıktan sonraki 3. günden itibaren uygulanacak olan kuvvetin giderek arttığını ve 7–10. günlerde maksimuma ulaştığını, aynı zamanda ilk 3 günde hidroksprolin konsantrasyonunun anastomoz bölgesinde %40 azaldığını ve yaklaşık 5. günden itibaren normale yaklaştığı, 10–14. günlerde ise normalin üstüne çıktığını bildirmiştir.

Jiborn ve arkadaşları yaptıkları deneysel bir çalışmada (78), sol kolon rezeksiyonu ve anastomozundan sonra tüm kolonda kollajen konsantrasyonunda hissedilir derecede azalma göstermişlerdir. Postoperatuar ilk 4 gün süresince lizisin üstün olduğunu, 7. günde ise artmış net kollajen miktarının sentezinin başladığını göstergesi olduğunu belirterek tüm kolonun rezeksiyon ve anastomoz travmasına tepki gösterdiğini ve kolon iyileşmesindeki nazik dengenin kollajen lizis ve sentezi arasında var olduğunu kabul etmişlerdir.

Hawley (89), sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada kolon rezeksiyonu ve anastomoz sonrası ilk günlerde tüm gastrointestinal traktusta kollajenaz aktivitesinin arttığını göstermiştir. Yeşilkaya ve arkadaşları (90), köpeklerde tek kat, çift kat anastomozları karşılaştırmışlar, her iki anastomoz türünde de hidroksprolin düzeyinin 5. günden sonra artmaya başladığını ancak tek kat anastomozlarda daha yüksek seviyeye ulaştığını dolayısı ile tek kat anastomozların daha sağlam olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmalardan çıkan ortak sonuç; anastomozdan sonraki 3–4. günlerde kollajen lizisi ön planda olup anastomoz direnci yok denecek kadar düşüktür. 4. günden sonra yeni kollajen sentezi ile birlikte anastomoz direnci artar. 10–14. günlerde normal barsak direncine erişir.

Bilindiği gibi yaralardaki yabancı cisimler yara iyileşmesini negatif yönde etkilemektedirler. Yaralarda en sık görülen yabancı cisim sütür materyalleridir. En ideal sütür materyali en az reaksiyon oluşturmaktır.

Deneysel çalışmaların sonuçlarına göre inverte ve everte anastomozlarda yara iyileşmesi ve klinik sonuçlar benzerdir (91, 92). Fakat tam iyileşme gelişene kadar

geçen süredeki davranış şekilleri farklıdır. Getzen klasik makalesinde (92), evert Anastomoz tekniğini savunmuştur. Bu teknikle lümen daralması olmadığını, yara dudaklarındaki açılma 90 dereceden fazla olduğu için damarlarda bükülmenin daha az, dolayısıyla beslenme bozukluğunun olmadığını, ödemin daha az geliştiğini, kanama odaklarının gözle görülebildiğini söylemiştir. Ayrıca ilk 21 günde invert Anastomozun kopma kuvvetinin evert Anastomozun 2/3'ü kadar olduğunu, bunun kollajen ve fibrin oluşumundan çok Anastomoz ödemi ve inflamasyon gelişmesi ile gerilemesine bağlı olduğunu, hatta inflamasyonun invert Anastomozda 3 aya kadar devam edebildiğini söylemiştir. Trueblood ise (93), evert Anastomoz tekniğinin mezenter, omentum ve barsaklar arasında yoğun yapışıklıklar oluşturduğunu, bu yapışıklıkların dikiş hattı açılmadan açılmadığını söylemektedir. Invert Anastomozda ise Anastomoz hattının dikişlerin görülmesine engel olmayan, kolayca ayrılabilen ince bir yapışıklıkla kaplandığını, normal barsak yapısına daha erken dönüldüğünü ve Anastomozun daha kuvvetli olduğunu, intraluminal basınç değişikliklerine daha güzel direnç gösterdiğini söylemektedir. Bugün kabul edilen ise her iki tekniğin de birbirlerine üstünlükleri olduğu fakat her ikisinin de yeterli ve güvenilir bir Anastomoz sağlayabildiğidir. Biz çalışmamızda tüm gruplarda normal barsak yapısına daha erken dönüldüğünü ve Anastomozun daha kuvvetli olduğunu düşünerek invert Anastomoz tekniğini kullandık.

Kolon Anastomozunun tek kat yapılmasının daha az stenoza sebep olduğu ve daha hızlı iyileştiği düşünülmektedir (78). Çift sıra dikiş tekniğinde çok sık yapılan bir hata Anastomozun aşırı inversiyonudur. Submukozanın karşı karşıya gelmemesi sonucu mukozal iyileşme gecikir, kanlanma bozulur ve Anastomoz kaçağı gelişebilir (94). Submukoza intestinal duvarın en sağlam ve en iyi kanlanan bölgesidir (94). Primer yara iyileşmesi için submukozal apozisyon gereklidir (95). Böylece submukozal vasküler yapı bozulmaz, subserozal ve intermusküler alanlarda intestinal devamlılık düzgün bir şekilde sağlanır. Villöz epitel hızla restore olarak epitelyal defekt 10 gün içinde kapanır (95).

Enfeksiyonu azaltan diğer bir nokta da luminal basınç artışıyla birlikte tek tek dikişler arasındaki mesafenin açılarak intestinal kaçak oluşmasına bağlı enfeksiyon ve apse gelişebilirken devamlı dikişlerde Anastomozun daha da sıkılaşmasıdır (96).

Barsak anastomozlarının iyileşme derecesini tayin edebilmek için mekanik, biyokimyasal ve histopatolojik yöntemler kullanılmaktadır (77, 78). Mekanik yöntem olarak anastomoz bölgesini de içeren barsak segmentlerinin patlama basınçları ölçülmektedir. Biyokimyasal yöntemlerle doku kollajen düzeyinin belirteci olarak doku hidrokspirolin düzeyi tayin edilmektedir (78). Histopatolojik olarak da anastomoz yarasının iyileşme evreleri incelenmektedir (78). Anastomoz sağlamlığı, patlama basıncı veya gerilme direnci ile değerlendirilir (77, 97). Gerilme direncinde kuvvet vektörü longitudinal planda olduğu için lümenli organlarda bu ölçümün basıncı tam olarak yansıtmadığı belirtilmektedir (97). Patlama basıncının, intraluminal basıncı ölçtüğünden canlı sistemlerde fizyopatolojik gelişimi daha iyi yansıttığı savunulmaktadır (77, 98).

Herrmann ve arkadaşları (99), sol kolon anastomozlarının kopma güçlerini ve patlama basınçlarını karşılaştıran deneysel bir çalışma yapmışlardır. Patlama basıncı ölçümlerinin anastomozun zayıf noktalarını tespit edebileceğini belirtmişler ve anastomozdan sonra maksimum patlama basıncının 8 –10. günlerde görüldüğünü ve barsak rüptürünün bundan sonraki günlerde anastomozun uzağından gerçekleştiğini belirterek, patlama basıncı ölçümlerinin anastomozun 8 –10. gününden sonraki zamanlarda yara gücünün tayininde yararlı bir yöntem olmadığını ifade etmişlerdir. Kopma gücü ölçümlerinin yaralardaki sütürlerin alınarak sütür materyallerinin etkilerini ortadan kaldırdığından yara direncinin tayininde daha doğru sonuç verdiğini söylemişlerdir.

Jiborn 7, 10, 14 ve 28. günlerde patlama basıncı değerlerinin birbirine yakın olduğunu 7. günde intakt barsak grubunun patlama basıncını yakaladığını belirtmiştir (78). Jiborn çalışmasında patlama basıncı ölçümlerinde ayrılmanın 4. günde anastomoz hattında, 7. günde ise anastomoz hattının dışında meydana geldiğini belirtmiştir (78). Bu çalışmalar dikkate alınarak çalışmamızda da anastomoz hattı patlama basıncı ölçümleri 10. günde yapılmıştır. Çalışmamızda anastomoz gücünü ölçmede patlama basıncı tayinlerini uygulama kolaylığı nedeniyle seçtik.

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda intraabdominal enfeksiyonun kolon anastomozu iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir (100 – 103). Ahrendt ve arkadaşları (103), sıçanlarda çekum bağlanması ve delinmesi ile oluşturdukları enfeksiyon modelinde, enfeksiyonun anastomoz patlama basıncı ve kollajen

konsantrasyonunda azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Thomas ve arkadaşları (102), intraabdominal enfeksiyon varlığında, ameliyat sonrası üçüncü günde anastomoz hattında kollajen miktarında kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir. Schrock ve arkadaşları (100), yaptıkları klinik çalışmada, enfeksiyon varlığında yapılan kolon anastomozunun yüksek anastomoz kacağı riski taşıdığını bildirmişlerdir. Yamakawa ve arkadaşları (101), yaptıkları deneysel çalışmada, enfeksiyonun anastomoz iyileşmesini bozduğunu göstermişlerdir.

Metronidazol, ilk defa 1959 yılında *Trichomonas vaginalis* enfeksiyonu tedavisinde kullanılan 5-nitroimidazol bileşigidir. Amebiasis ve anaerobik enfeksiyonlarda aminoglikozit gibi diğer antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılmaktadır (104). Metronidazolün bakterisit etkisi nitro gruplarının anyonik radikaller, nitrozo derivelere ve hidroksilamine indirgenmesi sonucu DNA'nın helikal yapısına zarar vermesi ile olmaktadır. Bu indirgenme reaksiyonu elektron transport sisteminin redoks potansiyeli olan bileşenleri üzerinden olmaktadır. Metronidazolün anaeroblara diğre bir etki mekanizması da oksijenli ortamda serbest oksijen radikalleri oluşturmaya neden olmasıdır. Bu mekanizma özellikle metronidazole duyarlı anaeroblarda özellikle etkilidir (105).

Klorheksidin bir katyonik biguaniddir ve ilk defa 1954'te antimikrobiyal bir ajan olarak yayınlanmıştır (86). Asetat (diasetat), glukonat ve hidroklorid tuzlarından oluşur. %0,5 ila 0,75 sıvı solüsyonlarında veya bazı deterjan preperatlarında kullanılır (Bazı deterjan preperatlarında %2-4 oranında kullanılır.) (86). Ana hedefi bakteriyal sitoplazmik membrandır. Sitoplazmik iç membranda klorheksidin ciddi hasara yol açtıktan sonra proteinlerin ve nükleik asitlerin presipitasyonu ve koagülasyonu oluşur. Ayrıca gram negatiflerin dış membranlarında ve gram pozitiflerin hücre duvarında da hasar oluşturur (86). Klorheksidin ayrıca mayaların hücre membranlarının hasarlanmasına da neden olur ve bakteriyal sporların dışa büyümelerini engeller ancak germinasyonu engellemez (86). Klorheksidin aktivite spektrumu konsantrasyonuna bağımlıdır. Düşük konsantrasyonlarda çoğu gram pozitif bakteriye (örneğin 1 µgr/ml), gram negatif bakteriye (örneğin 2-2,5 µgr/ml) ve bakteriyal sporlara karşı bakteriyostatik etkilidir. 20 µgr/ml ve üzeri klorheksidin konsantrasyonlarında mayalarda da olduğu gibi bakterisidal etkisi izlenir (86).

Çalışmamızda peritonitli ortamda sol kolon anastomozu farklı batın içi enfeksiyon temizleme materyalleri kullanılarak yapıldı ve gruplar arasındaki fark incelendi. Anastomoz iyileşmesi parametreleri açısından patlama basıncı ve doku hidroksprolin düzeyi en yüksek olan Grup III idi. Histopatolojik olarak iyileşme skoru kontrol grubu ile Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ve Grup II ile Grup III'te daha iyi skorlar elde edildi. Ancak Grup II ve Grup III arasında histopatolojik iyileşme skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu sonuç Grup II ve III'de antibakteriyal solüsyon emdirilmiş batın temizleme materyallerinin kullanılmasının anastomoz güvenliği açısından daha yararlı olacağını gösterdi.

Sonuç olarak modern tıp ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen, kolon anastomoz kaçakları ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olarak önemini korumaktadır. Genelde abdominal operasyonlarda kirli batın tablosu ile karşılaşılması durumunda cerrahlar genellikle primer anastomozdan çekinmekte ve iki basamaklı prosedürleri uygulamaktadırlar. Bu da hasta konforu ve maliyet açısından dezavantaj getirmektedir. Birçok faktör anastomoz kaçaklarının oluşmasında rol oynamaktadır.

Bu çalışma ile antibakteriyal solüsyon emdirilmiş batın temizleme materyallerinin kullanılmasının enfekte batının zararlı etkilerini azaltarak anastomoz güvenliğini arttırabileceği bu sayede intestinal anastomozlardaki morbidite ve mortalite oranlarının azaltılabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçlardan yola çıkılarak, kirli batında primer anastomozu daha güvenilir kılmak için antibakteriyal solüsyon emdirilmiş batın temizleme materyallerinin kullanılması alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak klinik kullanım için daha kapsamlı ve çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Fielding LP, Steaward B, Kearney G. Anastomotic integrity after operation for large bowel canceria multicentre study. *BMJ* 1980; 281: 411–414.
2. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997;77: 549–573.
3. Dinç S, Alagöl H, Gülçelik MA, Özbirecikli B, Kuru B, Renda N, Ustun H. Locally applied GM. CSF improves the impaired bowel anastomosis in rats with long term corticosteroid treatment. *World J Surg* 2002; 26: 1208–1213.
4. Cali RL, Smyrk TC, Blatchford GJ et al. Effect of prostaglandin E1 and steroid on healing colonic anostomoses. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1148-1151.
5. Matheson NA, Irving AD. Single layer anastomosis in the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 619–624.
6. Hongstrom H, Hanglud U, Zedelfeld B. Tension leads increased neutrophil acumulation and decreased laparotomy wound strength. *Surgery* 1999;107:215.
7. Uluocak K. Kolon anastomoz yetersizliklerinin sebepleri ve önlemesi. *Dirim* 19. 1992;67: 34–42.
8. Kılıçoğlu B, Kılıçoğlu SS, Eren VC. Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi, *SDU. Tıp Fak Derg* 2005; 12: 67–76.
9. Akkuş A. Kirli batında taurolidinin pirimer anastomoz üzerine etkisi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul: TC Sağlık Bakanlığı Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Genel Cerrahi Kliniği, 2004.*
10. Beahs OH. Complications of colonic surgery. *Surg Clin North Am* 1967; 47: 983.
11. Schrock TR, Denevey JW, Dumphy JE. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973; 5: 513–518.
12. Conrad JK, Foreman ML, Gogel BM, Fisher TL, Livingston SA. Changing management trends in penetrating colon trauma. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 466–471.
13. Brasel KJ, Borgstrom DC, Weigelt JA. Management of penetrating colon trauma: A costutility analysis surgery 1999; 125: 471–479.

14. Ahrendt GM, Tantry US, Barbul A. Intraabdominal sepsis impairs colonic reparative collagen synthesis. *Am J Surg* 1996; 171: 102–107.
15. Parc Y, Frileux P, Schmitt G. Management of postoperative peritonitis after anterior resection: experience from referral intensive care unit. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 579–587.
16. Karahasanoğlu T, Kolorektal cerrahide ilkeler, insizyonlar, anastomoz teknikleri, drenler. Alemdaroğlu K. Akcal T. Buğra D. (editors) *Kolon rektum ve anal bölge hastalıkları*. İstanbul: Tasarım, Ofset Hazırlık ve Baskı. 2003: 103 –111.
17. Konishi F, Saito Y, Ugajin H. Sutureless anastomosis using biofragmentable anastomosis ring. *Surg Today* 1995; 25: 783–789.
18. Cossu ML, Coppola M, Fais E. The use of the valtrac ring in the upper and lower gastrointestinal tract, for single, double and triple anastomoses: a report of 50 cases. *Am Surg* 2000; 66: 759–762.
19. Buğra D. Kolon, rektum, anal bölge anatomisi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi* 2004; 1: 1–11.
20. İlgi S. *Gastrointestinal Sistem Anatomisi*. 1. Baskı, İstanbul: Melisa Matbaacılık, 1996: 901–906.
21. Ernest W. *Anatomy*. 2th ed. America: Williams -Wilkins. 1990: 218–226.
22. Odar İV. *Anatomi*. 2. baskı. İstanbul: Salmanlar Ofset, 1984: 95 –115.
23. Romolo JL: Embryology and anatomy of the colon. George D (editor). *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, Zuideman 1996: 3 –16.
24. Skandalakis EJ. (Ed). *Colon and rectum. Surgical Anatomy and Technique*. New York: Hamilton printing, 1995: 401 –470.
25. Dere F. *Karın duvarları ve pelvis*. *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı*. 5. Baskı Adana:, Nobel Tıp Kitabevi 1999; 248-316.
26. Van Damme JPJ. Behavioral anatomy of the abdominal arteries. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 699-725.

- 27.Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Smith III RB, Skandalakis LJ, Skandalakis PN. Skandalakis Cerrahi Anatomi. Basaklar AC (Çeviri Editörü), Ankara: Palme Pub. Ltd. 2008; 579-610
- 28.Sternberg SS. Colon. Histology for Pathologists, NewYork: RavenPress, 1992:573 –588.
- 29.Rosai J, Large Bowel. In Ackerman’s Surgical Pathology, New York: St. Louis Mosby 1996: 729–799.
- 30.Menteş B, İrkorucu O. Kolon Fizyolojisi. Alemdaroğlu K, Akcal T, Buğra D. (editors) Kolon Rektum ve Anal Bolge Hastalıkları. İstanbul: Tasarım, Ofset Hazırlık ve Baskı. 2003: 31 –37
- 31.Ashley SW. Preoperative bowel preparation. Compron JL. (Ed) Current Surgical Therapy Mosby- Year Book, Washington: St. Louis 1995; 210-213.
- 32.Ertekin C. Karın İci Enfeksiyonlar. Kalaycı G.(Ed). Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp, 2002: 217–243.
- 33.Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz’s Cerrahinin İlkeleri. Geçim İE, Demirkıran A (Çeviri Editörleri). Ankara: Tarlan LTD. 2008;1265-1340.
- 34.Wittman DW. Abdominal enfeksiyonlar. Sayek İ. (Editor). Temel Cerrahi. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1998: 1408 –1436.
- 35.Engin A.(editor) Yara iyileşmesi. Genel Cerrahi Tamı Ve Tedavi ilkeleri. Birinci Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti, 2000: 132–144.
- 36.Clark RA. Cutaneous tresue repair: Basic bio logic consideration. IJ Am. Acam Dermatol 1985; 13: 701–725.
- 37.Amold HL, Odom RB, James WD.(editors) Andrews Disease of the Skin, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1990.
- 38.Cohen IK, Diegelman RF, Crosland MC. Wound care and wound healing. Schwartz SI, (editor) Principles of Surgery, 6 th edition, USA: Mc Graw Hill Inc, 1994; 279 –303.
- 39.Kaynak A. Ameliyat. Kartal A. Yuksel T.(editors). Multiorgan Yetmezliği Hasta Bakımı ve Önlemler. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1994: 91 –144.

- 40.Değerli U. (Editor) Yara, Yara Bakımı Ve Tetanos Profilaksisi. Genel Cerrahi. Beşinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1995: 37 –42.
- 41.Engin A. Yara İyileşmesi. Sayek İ (editor). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi. 1991: 185–197.
- 42.Adzick NS. Wound Healing. Sabiston DC. (editor) Sabiston's Textbook of Surgery. 15.baskı, Philadelphia: Saunders Company, 1997: 207 –220.
- 43.Form DM, Pratt BM, Mardi JA. Endothelial cell proliferation during angiogenesis. In vitro modulation by basement membrane components. Lab Invest 1986; 55: 521– 530.
- 44.Rolandelli RH, Koruda MJ, Settle RG et al. Effects of intraluminal infusion of short chain fatty acids on the healing of colonic anastomosis in the rat. Surgery 1986; 100: 198.
- 45.Kılcoğlu B, Kılcoğlu SS, Eren VC. Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi. SDU. Tıp Fak. Derg 2005; 12: 67–76.
- 46.Clare RAF. Basics of cutaneous wound repair. J Dermatol Surg Oncol 1993; 19: 693– 706.
- 47.Moore M, Dawson M. Mechanism of connective tissue disease. Gardner E. (editor) Pathologic Basis Of The Connective Tissue Diseases. 2.baskı London :Edward Arnold, 1992; 171 -226.
- 48.Laato M, Niinikoski J, Lundberg C, Gerdin B. Inflammatory reaction and blood flow in experimental wounds inoculated with staphylococcus aureus. Eur Surg Res 1988; 20: 33–38.
- 49.Schultz G, Rotatory DS, Clare W. EGF and TGF- α in wound healing and repair. Journal of Cellular Biochemistry 1991;45: 346–352.
- 50.Krizek TJ, Harries RHC, Robson MC. Biology of tissue injury and repair. Georgiade GS.(Ed.) Maxillofacial and Reconstructive Surgery, Third Edition, USA: Baltimore, 1997:324-327.
- 51.Cevikbaş U. (çeviri editörü) Temel Patoloji. 2.baskı. İstanbul: Nobel & Yuce, 1995: 47 – 60.

52. Verhofstad MHJ, Hendriks T. Diabetes impairs the development of early strength, but not the accumulation of collagen, during intestinal anastomotic healing in the rat. *Br J Surg* 1994; 81: 1040–1045.
53. Hsieh P, Chen LB. Behavior of Cells Seeded on isolated Fibronectin Matrices. *JCB* 1983; 96:1208–1217.
54. Carlson MA. Acute wound failure. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 607–633.
55. Miller EJ, Gay S. The Collagens. An overview and update. *Methods in enzymol*, 1987; 144:3–41.
56. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. *Microsurgery* 2006;26: 131–136.
57. Madden JW, Arem A J. Wound Healing: Biologic and clinical feature. Sabiston DC. (editor) *Sabiston's Textbook of Surgery*. 15. baskı, Philadelphia: Saunders Company, 1991:164-167
58. Tornqvist A, Blomquist P, Jiborn M, Zeder B. Anastomotic healing after resection of left colon stenosis effect on collagen metabolism and anastomotic strength. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 217–221.
59. Blikslager AT, Roberts MC. Mechanisms of intestinal mucosal repair. *J Am Vet Med Assoc*. 1997; 211: 1437–1441.
60. Lipkin M, Sherlock P, Bell B. Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. II. Cell renewal in stomach, ileum, colon and rectum. *Gastroenterology* 1963; 45: 721–729.
61. Sturm A, Dignass AU. Modulation of gastrointestinal wound repair and inflammation by phospholipids. *Biochim Biophys Acta* 2002;1582: 282–288.
62. Nusrat A, Delp C, Madara JL. Intestinal epithelial restitution. Characterization of a cell culture model and mapping of cytoskeletal elements in migrating cells. *J Clin Invest* 1992; 89: 1501–1511.
63. Graham MF, Diegelmann RF, Elson CO, Lindblad WJ, Gotschalk N, Gay S, Gay R. Collagen content and types in the intestinal strictures of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 257–265.

64. Grotendorst GR, Seppa HE, Kleinman HK, Martin GR. Attachment of smooth muscle cells to collagen and their migration toward platelet -derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78: 3669 –3672.
65. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Temel Patoloji.* Ozoran Y, Cevikbaş U. (çeviri editörleri) 6.baskı İstanbul: Elma Basım, 1994: 56 –57.
66. Martens MF, Hendriks T. Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. *Gut* 1991;32: 1482–1487.
67. Mast BA. Healing in other tissues. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 529 –547.
68. Phillips JD, Kim CS, Fonkalsrud EW, Zeng H, Dindar H. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. *Am J Surg* 1992;163: 71–77.
69. Brasken P, Renvall S, Sandberg M. Fibronectin and collagen gene expression in healing experimental colonic anastomoses. *Br J Surg* 1991;78: 1048 –1052.
70. Mastboom WJB, Hendriks T, Boer HHM. Collagen Changes Around Intestinal Anastomosis in Germ Free Rats. *Br J Surg* 1989; 76: 797 –801.
71. Mignatti P, Tsuboi R, Robbins E, Rifkin DB. In vitro angiogenesis on the human amniotic membrane. Requirement for basic fibroblast growth factor induced proteinases. *JCB* 1989; 108:671 –682.
72. Koruda MJ, Rolandelli RM. Current research review experimental studies on the healing of colonic anastomoses. *JSR* 1990; 48: 504–515.
73. Aguilar-Nascimento JE, Mathie RT, Man WK, Williamson RC. Enhanced intraanastomotic healing by operative lavage with nutrient solutions in experimental left sided colonic obstruction, *Br J Surg* 1995; 82: 461 –464.
74. Schrock T, Cerra F, Hawley PR, et al: Wounds and wound healing (clinical conference). *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 1–15.
75. Hogstrom H, Haglund U, Zederfeldt B. Tension leads to increased neutrophil accumulation and decreased laparotomy wound strength. *Surgery* 1990; 107: 215–219.

76. Chung RS. Blood Flow in Colonic Anastomoses. Effect of stapling and suturing. *Ann Surg* 1987; 206: 335–339.
77. Hogstrom H, Haglund U, Zederfeldt B. Suture technique and early breaking strength of intestinal anastomoses and laparotomy wounds. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 441–443.
78. Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses. The effect of suture technique on collagen metabolism in the colonic wall. *Am J Surg* 1980; 139: 406–411.
79. Hogstrom H, Haglund U. Postoperative decrease in suture holding capacity in laparotomy wounds and anastomoses. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 533–535.
80. Ballantyne GH. The Experimental basis of intestinal suturing. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 61–71.
81. Grafner H, Anderson L, Lowenhjelm P, Walther B. The Healing Process of anastomoses of the Colon. A Comparative Study Using Single, Double -Layer or Stapled Anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 767–771.
82. Kozol RA, Mulligan M, Downes RJ, Forouhar FA, Kreutzer DL. Colonic anastomotic edema. Evaluation of stapled vs. Hand-sewn anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 503–505.
83. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses: Parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 891–901.
84. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg* 1985; 72: 606–609.
85. Hesp WL, Hendriks T, Schillings PH. Histological features of wound repair: A comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Br J Surg* 1985; 66: 511–518.
86. Kampf G, Kramer A. Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. *CMR* 2004; 17: 863–893 485.
87. Madden JW, Peacock EE. Studies on the biology of collagen during wound healing. Role of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. *Surgery* 1968; 64: 288–294.

88. Croinin K, Jackson DS, Dunphy JE. Specific activity of hidroxyproline tritium in the healing colon. *Surg Gyn Obst* 1968; 1260:1061 –1065.
89. Hawley PR, Fauk W P, Hunt TK, Dunphy J E. Collagenase activity in the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1970; 57: 896–900.
90. Yeşilkaya Y, Soyhan N, Bengisu N, Sen M, Arıtaş Y. The effects of different suture techniques on collagen metabolism in experimental distal colonic anastomoses. *Br J Surg* 1985; 72: 987–989.
91. Scott HW, Sawyers JL. *Surgery of the stomach, duodenum and small intestine*. Boston, 1992;(2): 740–757.
92. Getzen LC, Holloway CK. Comparative study of intestinal anastomotic healing in inverted and everted closures. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 123: 1219 -1227.
93. Trueblood HW, Nelsen TS, Kohatsu S, Oberhelman HA. Wound healing in the colon. Comparison of inverted and everted closures. *Surgery* 1969; 65: 919 –930.
94. Trimpi HD, Khubchandani IT, Sheets JA, Stasik JJ. Advances in intestinal anastomosis. Experimental study and an analysis of 984 patients. *Dis Colon Rectum* 1977; 20: 107–117.
95. Jansen A, Becker AE, Brummelkamp WH, Keeman JN, Klopper PJ. The importance of the apposition of the submucosal intestinal layers for primary wound healing of intestinal anastomosis. *Surg Gyn Obst* 1981;152: 51–58.
96. Harder F, Vogelbach P. Single layer end on continuous suture of colonic anastomoses. *Am J Surg* 1988; 155:611 –614.
97. Christensen H, Oxlund H. Growth hormone increases the collagen deposition rate and breaking strength of left colonic anastomoses in rats. *Surgery* 1994;116: 550–556.
98. Jonsson K, Jibom W, Zederfeldt B. Healing of ileocolic anastomoses. Breaking strength and collagen content in intestinal wall after ileocolic resection and anastomoses in the rat. *Acta Chir Scand* 1985; 151:629–633.
99. Herrmann JB, Woodward SC, Pulaski ES. Healing of colonic anastomoses in the rat. *Surg Gyn Obst* 1964; 11: 269–275.

100. Shrock TR, Deveney CW. Factors contributing to leakage of colonic anastomosis. *Ann Surg* 1973;177:513–518.
101. Yamakawa T, Patin C, Sobel S. Healing of colonic anastomosis following resection for experimental diverticulitis. *Arch Surg* 1971; 103: 17–21.
102. Thomas T, Irvin CH. Collagen metabolism in infected colonic anastomoses. *Surg Gyn Obst* 1976;143:220.
103. Ahrendt GM, Gardner K. Loss of colonic structural collagen impairs healing during intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1994;129:1179.
104. García-Rubio I, Martínez-Cócerca C, Santos Magadán S, Rodríguez-Jiménez B, Vázquez-Cortés S. Hypersensitivity reactions to metronidazole. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34:70-2.
105. Francesco VD, Zullo A, Hassan C, Giorgio F, Rosania R, Ierardi E. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2011;2:35-41.

6. ÖZGEÇMİŞ

08.08.1980 yılında Kahramanmaraş Afşin ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Afşin’de yer alan okullarda yaptım. 1998 yılında Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım ve tıp fakültesi eğitimimi 2005 yılında tamamladım. 2006 Eylül Tus döneminde halen görev yapmakta olduğum Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.