

Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi

Bülent Kılıçoğlu*, Sibel Serin Kılıçoğlu**, Veli Çağatay Eren***

*S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi IV. Cerrahi Kliniği

**S.B. Ankara Dr.Z.T.B. Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

***S.D. Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi A.B. Dalı.

Özet

Gastrointestinal sistemde anastomoz kaçakları cerrahide sık rastlanılan problemlerden biridir. Biz bu derlememizde yara iyileşmesindeki lokal ve sistemik faktörlerin yanı sıra cerrahi tekniğin anastomozlardaki etkilerini tartıştık.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal sistem, yara iyileşmesi.

Abstract

Wound healing in gastrointestinal tract

Anastomotic leak of gastrointestinal tract is one of the most common problems. In This review we discussed the effect of surgical technique in anastomose besides the local and Systemic factors in wound healing.

Key words: Gastrointestinal tract, wound healing.

Giriş

Bir çok dokuda meydana gelen yaraların iyileşme mekanizmaları bazı farklılıklar göstermesine rağmen, hepsinde ortak olan ve bilinen klasik özellikler mevcuttur. Yara iyileşmesi kavramı genellikle, vücudun bozulan bütünlüğünü kollajenden yapılmış bir nedbe yardımıyla yeniden sağladığı bir olay olarak kabul edilmektedir. 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 dokuları da bunlardan biridir (1-9).

Yara iyileşmesinin prensipleri:

Cilt ve/veya mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması yada kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına yara adı verilir. Yaranın iyileşmesi, yaralı dokunun yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesidir. İyileşme süreci yaralanma anından itibaren başlar günler, aylar ve hatta yıllarca sürebilir (10-11). Yaralanma, hücreyel iyileşme ile sonuçlanan bir dizi organize ve kompleks biyokimyasal ve sellüler olayı tetikler. Yara iyileşmesi birbirleriyle bağlantılı üç farklı

Yazışma Adresi: Dr Bülent Kılıçoğlu
8. cadde 441. sokak Yazıkırı B sitesi A/3 Blok D:4,
Ümitköy, ANKARA
Email: blentklolu@yahoo.com
Tel: 0 532 254 99 52-0 312 236 02 48

faza ayrılır.

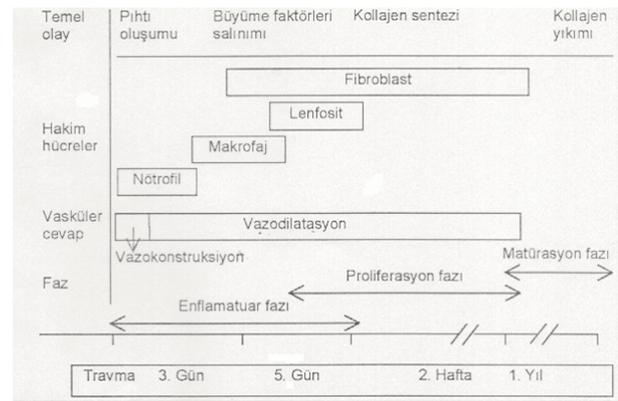
a- Hemostaz ve İnflamasyon

b- Proliferasyon

c- Olgunlaşma ve yeniden Yapılanma

Bu safhalardan birindeki gecikme veya olumsuzluk, yaranın kapanmaması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır (12).

Yara iyileşmesinin dönemleri ve bu dönemlerde etkili olan hücreler ve olaylar Şekil 1'de görülmekte.



Şekil 1: Yara iyileşmesinin dönemleri ve fizyopatolojisi

a- Hemostaz ve inflamatuvar faz

Bu faz kendi içinde trombosit, granülosit ve makrofajların hakim olduğu dönemlere ayrılabilir. Yaralanmadan hemen sonra başlar, bu süreçte hemostaz oluşur ve inflamatuvar materyaller birikir (13).

Enflamasyon normal bir dokunun travmaya karşı verdiği akut cevaptır. İlk olarak yaralanan damarlardan kanama ile hemostatik süreç başlar ve pıhtı ile kanama durdurulur. Travmada yaralanan damarlardan çıkan trombositlerin endotel altı kollejen ile teması sonucu trombositlerin kümeleşmesi başlar ve pıhtılaşma mekanizması harekete geçer. Trombositlerin kollejenle teması ve önceden ortamda bulunan trombin ve fibrinonektin, trombosit alfa granüllerinden sitokin ve büyüme faktörleri salgılanmasına neden olur (13-14).

Trombositlerden salgılanan faktörler; platelet derive growth faktör (PDGF), transformik groft faktör- β (TGF- β), platelet activating faktör (PAF), fibrinonektin ve seratonindir. Sitokinler ise interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör α (TNF α)'dır. Yaralanmadan sonra başlayan geçici vazokontrüksiyon 5-10 dakika sürer. Pıhtı oluşumu ile kanama durdurulduktan sonra, endotel hücrelerinden salgılanan histamin, Prostaglandin E2 (PGE2), prostasiklin, endotelial büyüme faktörü ile damar geçirgenliği artar ve vazodilatasyon gelişir (14).

Yara iyileşmesinde hemostatik ve trombosit kaynaklı faktörlerin fonksiyonları;

Hemostatik faktör	Fonksiyon
Fibrin, fibrinonektin	Koagülasyon, kemotaksis, hücre göçü

FXIII	Kemotaksis, yapışma
-------	---------------------

Kompleman	Antimikrobiyal etki, kemotaksis
-----------	---------------------------------

Trombosit kaynaklı faktörler

Sitokinler growth faktörler	Kemotaksis, mitogenez, fibroplazi
-----------------------------	-----------------------------------

Fibrinonektin	Matris oluşumu, vazokontrüksiyon, kemotaksis
---------------	--

PAF, Tromboksan A2	Trombosit agregasyonu, vazokontrüksiyon, kemotaksis
--------------------	---

Trombosit faktör 4 (PF4)	Fibroblast kemotaksisi
--------------------------	------------------------

Serotonin	Damar geçirgenliği artışı, nötrofil kemotaksisi
-----------	---

İnflamasyon fazında yaralanma bölgesine ilk gelen hücreler nötrofillerdir. İnflamasyonun neden olduğu

artmış damar geçirgenliği, kompleman faktörler, IL-1, TNF- α , TNF- β , PF-4 gibi kemotaktik maddeler nötrofil kemotaksisini uyarır. Travmayı takiben 6 saat sonra yarada görülürler, ilk üç gün boyunca hakim olan hücrelerdir. Nötrofiller nonspesifik savunma sisteminin elemanı olarak, yara yüzeyindeki ana görevi yabancı cisim ve bakterilerin fagositozu ve proteaz salınımıyla da travmadan zarar gören hücre kalıntılarının yara bölgesinden temizlenmesidir. Nötrofiller görevlerini yaptıktan sonra makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Maksimum sayıya 1-2. günlerde ulaşırlar ve yara temizlendikten sonra 2-3. günlerde sayıları azalır (13-14).

Makrofajlar sistemik dolaşımdaki monositlerden veya mevcut dokudaki mononükleer hücrelerden kaynaklanan fagositoz yapan hücrelerdir. Yaralanmanın 2-3. gününde yara yüzeyinde makrofaj hakimiyeti başlar. Makrofajlar, sadece fagositoz yapmakla kalmaz aynı zamanda çeşitli sitokin, büyüme faktörleri ve nitrik oksit sentezlerini gerçekleştirirler. Nitrik oksit sentezi hipoksik koşullarda artar. Endotelial hücreler; fibroblast, monosit ve lenfositlerde nitrik oksit sentezini hızlandırır. Nitrik oksit sentezinin engellenmesi yara iyileşmesini geciktirir. Aktive olan makrofajlar lenfositleri aktive eder, lenfositler de interferon (IFN), TNF- α , interlökin-1 (IL-1) gibi lenfokinleri salgılar. İnflamatuvar faz boyunca yara, gerilme gücüne dayanıklı değildir (13-14).

Makrofajların yara iyileşmesindeki rolü ve etki mekanizması:

Etki	Mekanizma
1-Fagositoz ve antimikrobiyal etki	Oksijen radikalleri -H ₂ O ₂ , -O ₂ , -OH Nitrik oksit
2-Yara debritleme	Fagositoz, Enzimler, kollejenaz, elastaz
3-Matris sentezi	Growth faktör -TGF- β , EGF, PDGF Sitokinler -TNF α , IL-1, INF Enzimler -kollejenaz, arjinaz Prostaglandinler -PGE2
4-Hücre aktivasyonu	Growth faktör -PDGF, TGF β , EGF, IGF

	Sitokinler -TNF- α , IL-1, IL-6 Fibrinonektin
5-Angiogenez	Growth faktör -bFGF, VEGF -Sitokinle -TNF- α

b- Proliferatif faz

Bu fazda; fibroblastlar, epitel ve endotel hücreleri etkindir. Yara gerilme gücünde belirgin bir artış meydana gelir. Fibroblastlar yara bölgesine çevre dokulardan gelir, endotelyal hücreler ise yara kenarındaki sağlam venüllerden veya anjiogenez sonucu oluşan yeni kapillerlerden ortaya çıkar. Fibroblast ve endotelyel hücrelerin proliferasyonundan, trombosit ve aktive makrofajlardan kaynaklanan sitokinler ve büyüme faktörleri sorumludur (13-14).

PDGF ve EGF fibroblastların proliferasyonundan sorumlu başlıca büyüme faktörleridir. Doku kaybı olan yaralarda sıvı kaybını engellemede ve enfeksiyon oluşumuna karşı koymada epitelial hücre artışı önemlidir. Yaralanmadan birkaç gün sonra yara kenarındaki veya sağlam bölgedeki epitel, yara içine doğru proliferer olur. Yeni kapillerlerin oluşumu ile yara bölgesi pembe veya kırmızı-mor renkte görülür. Kapiller vaskülarizasyon, fibroblastların yara matrisinde kalıcı destek doku oluşturmasına yardımcı olur. Kalıcı yara matrisindeki temel yapı molekülü kollajendir. Kollajen cilt, kemik ve tüm canlı dokuların başlıca yapı proteindir. Kollajen molekülü hidroksprolin ve hidrokstilizin hidrokstilasyonundan meydana gelir. Bu amino asitlerin hidrokstilasyonu ve kollajen arası bağların sağlamlaştırılması için C vitamini gereklidir. Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilin kuvvetine ve sağlamlığına etki eder. Vücutta sentez edildiği bilinen 19 tip kollajen olmasına karşın yarada en yüksek oranda tip I kollajen bulunur. Skar dokusunda da en çok tip I daha az oranda tip IV kollajen bulunur(13-14).

c- Olgunlaşma ve yeniden yapılanma fazı Proliferasyon ve neovaskülarizasyonun sona ermesiyle yeniden yapılanma fazı başlar. Yara iyileşmesinde inflamatuvar ve proliferatif fazların iç içe oluşup geliştiği gibi yeniden yapılanma ve proliferasyon fazında da bir çok olay iç içe oluşur. Proliferatif fazdan yeniden yapılanma fazına geçiş kollajenin dengeye ulaştığı süreç olarak tanımlanır. Bu faz sırasında yoğun hücresele ve yüksek vaskülaritesi olan

daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu ile replase olur. Fibroblast ve makrofajlar kaybolur. Kollajen birikimi yaralanmadan 2-3 hafta sonra en yüksek değere ulaşır. Yeniden yapılanma döneminde kollajen sentezi ve yıkımı devam eder, ama kollajen miktarı değişmez. Kollajen sentezi ile birlikte kollajen yıkımı yara matrisinin maturasyonu süresince devam eder. Kapillerlerin yoğunluğu ve fibroblastların sayısı azalır. Pembe mor görünümlü yaranın rengi soluklaşır. Gerilme kuvveti kollajen fibrillerinin yerini daha fazla moleküller arası bantlar içeren organize fibrillerin alması ile yavaş yavaş artar. Gerilme kuvveti ile kollajen fibrillerinin kalınlığı arasında doğru orantı vardır fakat epiderm hiçbir zaman eski şeklini alamaz. Skar dokusu gerilme kuvveti yaralanmadan bir haftadan sonra yaralanmamış cildin %3'üne, 3 hafta sonra %20'sine, 3 ay sonra ise %80'ine ulaşır ve daha fazla artmaz (13-14).

Yara iyileşmesinde bütün bu safhaların sonunda yaralarda morfolojik olarak üç ana özellik olan yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve bağ dokusu birikimi sağlanarak yara iyileşmesi tamamlanmış olur. Yaralanmayla dokuda meydana gelen doku hasarının durumuna bağlı olarak iyileşme mekanizmasında değişiklik olmaksızın bu üç olayın karakterlerinde bir tanesi ön plana geçebilir; Parmak amputasyonunda kontraksiyonun, yüzeysel doku kaybında epitelizasyonun, primer sütürle kapatılan cerrahi yaralarda bağ dokusu birikiminin daha fazla olması buna örnek olarak gösterilebilir (13).

Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi:

Yara iyileşmesi temel olarak tüm dokularda birbirine benzemekle birlikte GİS'de farklı bazı özellikler taşır. Normal şartlarda gerilme kuvveti barsakta cilt yaralarına göre çok daha hızlı oluşmaktadır (15). Cilt yaralarının aksine barsak yaralarında fibroblastlara ek olarak düz kas hücreleri de kollajen sentezler (16). Cilt ve barsak yaradındaki fibroblastlardan kollajen sentezi farklı mekanizmalarla düzenlenir.(17) Gastrointestinal kanalda; lümenin içerdiği geniş mikroorganizma havuzu, sütür hattının kapatılmasında serozanın etkisi, hipovolemi durumunda perfüzyonu tercihli olarak azalan, mide barsak kanalına özel damarsal beslenme gibi 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. Özafagus 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 ve bunun %68'i tip I, %20'si tip III, %12'si tipV kollajendir. Ayrıca elastinde içeren submukoza yara iyileşmesindeki en önemli tabakadır. Submukozanın üzerinde muskularis propria vardır. Muskulasis propria sirküler ve longitudinal kas tabakasını içerir. En dış tabakayı bağ dokusu ve mezotel hücrelerinden meydana gelen seroza oluşturur (9-18). Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi temel olarak inflamasyon, proliferasyon-fibroplazi ve olgunlaşma evrelerini içerir. İlk olarak yara dudaklarında vazokonstriksiyon gelişir, ardından vazodilatasyon, vazoaaktif maddelerin salınımı ve permeabilite artışı ile inflamasyon başlar ve yaralanmadan 3 saat sonra bölgeye nötrofiller gelir ve 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 (1-9-18-19). Submukoza sağlam barsaktaki gerilim kuvvetinin en önemli kaynağı ve anastomotik uçları bir araya getiren sütürlerin tutunduğu başlıca katmandır (9). Bu tabakadaki kollojen birikimi yaranın mekanik direncini ve sütürleri taşıma kapasitesini belirler (9). İyileşen sütür hattının gerilim kuvveti, nitelik ve niceliksel olarak tamir olayının düzeyini yansıtır. Yapılan bir çok çalışmada, ilk 3-4 gün içinde barsak anastomoz kuvvetinde belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun öncelikli olarak yara bölgesindeki artmış kollojenaz 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 (20-21). Bir başka çalışmaya göre; yara bölgesine geçici olarak gelen nötrofillerden salınan proteazlar ve serbest oksijen radikallerinin, hücre dışı matrisde değişiklik meydana getirerek gerilim kuvvetinde azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür. Dördüncü günden itibaren yara bölgesinde kollojen yapımı ve birikimi belirginleşmeye başlar ve kollojen miktarındaki artışla birlikte anastomoz kuvvetinde de artış meydana gelir (20).

Proliferasyon evresinde kollojen sentezi ile birlikte yeni kapiller damarlar oluşur ve yarada biriken laktik asidin anjiogenezi uyardığı düşünülmektedir. Anjiogenez ilerledikçe yaradaki oksijen kullanımı artmaya başlar ve enerji metabolizması değişir (19-22).

Submukozada sentezlenen kollojen fibrilleri yaranın iki dudağı arasında köprüler oluşturur. Erken dönemde yara dudaklarını bir arada tutan kuvvet sütürler ise de kollojen köprülerinin artmasıyla 7-14. günlerde sütürlerin önemi kalmaz. Olgunlaşma ve yeniden yapılanma evresiyle birlikte kollojen fibrillerindeki çapraz bağlar artar . Bu evrede yara daha az hücreli bir hale gelir ve fazla sayıdaki kapillerlerin bir kısmı oküle 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 (18-19).

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. Özofagus ve kolonun kanlanması ise mide ve ince barsaklara göre daha azdır. Distal kolondaki yüksek bakteri kontaminasyonu bir yandan kollojen sentezini geciktirirken diğer yandan da kollojenaz etkisini artırarak kollojenin aşırı lizisine neden olmaktadır (23-24).

Gastrointestinal sistem anastomozlarında yara iyileşmesini etkileyen faktörler:

1-Lokal faktörler:

GİS anastomozlarında daha güçlü anastomoz hattı elde etmek amacıyla pek çok cerrahi yöntemem ve lokal madde uygulaması denenmiştir.

Kolorektal cerrahide Biyofregmantable anastomotik ring (BAR) kullanımı sütürsüz anastomoz tekniği olarak nitelendirilir. Sütürsüz anastomoz kavramı ilk olarak 1826 yılında Denans tarafından ortaya atıldı. Hardy ve arkadaşları 1985 yılında absorbe edilebilir polyglycolic acid ve %12,5 oranında baryum sulfat'tan oluşan, radyoopakt alet BAR'ı geliştirdiler. Bu alet yüzük şeklinde birbirinin aynı iki parçadan oluşmaktadır. Anastomoz yapılacak barsak segmentleri bu iki yüzük arasında sıkıştırılır. Ameliyattan 11-16 gün sonra BAR parçalanır ve feçesle atılır. Oluşan anastomoz 70 mmHg intraluminal basınca dayanabilir, bu basınç insanlarda intestinal obstrüksiyon durumunda karşılaşılan

basınçtan daha yüksektir. BAR'ın elektif ve acil cerrahide kullanımının avantajları; basit ve kolay uygulanabilir olması, operasyon süresinin kısa olması, güvenli olması ve anastomoz bölgesinde yabancı cisim kalmamasıdır. BAR kullanımının yol açtığı komplikasyonların düşük olması nedeniyle kolon cerrahisinde kullanımı uygun görülmektedir (25-31). Coloshied anastomoz bölgesini intesinal sekresyonlar ve fekal kontaminasyondan koruyarak yara iyileşmesini hızlandıran, latex'ten yapılmış yumuşak, kollabe olabilen bir tüptür. Anastomoz bölgesinde intralüminal olarak kullanıldığı için peristaltik kontraksiyonlara uyar kolon dilate olduğunda genişler, kolon kollabe olduğunda daralır. Anastomozun proksimal submukozal bölgesine 2-0 polyglycolic acid sütür materyali ile continui sütürlerle monte edilir, operasyonda 5-6 gün sonra anüsten çıkar. Coloshield kolon anastomozlarında kullanılan ileri bir tekniktir, mortalite ve morbiditeyi azaltır ve komplikasyonları çok azdır (32-33).

Fibrin yapıştırıcılarının kolon anastomozları üzerine etkisi araştırılmış, anastomoz bölgesine fibrin yapıştırıcısı uygulamasıyla daha güçlü bir anastomoz hattı elde edilmiştir (34).

Yara iyileşmesi kollojen sentez ve yıkımının arasındaki dengeye bağlıdır ancak kollojen yıkımının yara iyileşmesindeki rolü iyi anlaşılammıştır. Matrix metalloproteinase inhibitörü lokal olarak kullanılarak kolon anastomozu üzerine etkisi araştırılmıştır. Matrix metalloproteinase inhibisyonunun submukozal bölgede kollojen ağını kalınlaştırdığı ve yara iyileşmesini kolaylaştırdığı tesbit edilmiştir (35). Matrix metalloproteinase anastomoz yapılan kolonda oluşur normal kolonda oluşmaz, salınımı interlökin-1 ve growth faktör gibi sitokinler tarafından düzenlenir (36)

Becaplermin'in (Plateret derive growth faktör) normal ve iskemik kolon anastomozları üzerine lokal olarak uygulanmış ve etkisi araştırılmıştır. İskeminin kolon anastomozu üzerindeki olumsuz etkisini becaplermin ortadan kaldırmıştır fakat non iskemik kolon üzerine bir etkisi olmamıştır (37).

Elektrik stimülasyonları farklı dokularda yara iyileşmesini arttırmaktadır. Pozitif elektrik yüklü tanecik yapısında bir madde olan dietilaminoetil-sefades (DEAE-S) kolonik anastomoz üzerine topikal olarak uygulandığında yara iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediği fekal peritonit durumunda kollojen birikimini ve anastomoz mekanik direncini arttırdığı tesbit edilmiştir. (38).

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. Perianastomotik dokuda oksijen basıncı 20-25 mmHg altına düşerse yaradaki enerji metabolizması bozulur ve fibroblast proliferasyonu durur, oksijen basıncı 40 mmHg'nin altına düşmesi durumunda anastomozda kaçak olasılığı artar. Anastomoz sırasındaki doku oksijen basıncının rezeksiyondan önceki basıncın %50'sinden az olması durumunda kaçak oranını %100'e yaklaşıp. Güvenli bir anastomoz için intestinal kan akımı %30'unun üzerinde olması gerekir (1, 18-19, 39). 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. Bu açıdan metal zımbalar kullanılan staplerlerin de oldukça avantajlı olduğu ve inflamatuvar reaksiyonun az olması nedeniyle yara iyileşmesinin hızlandığı saptanmıştır (1, 9, 19). Stapler kullanılarak yapılan anastomozların anastomoz kaçığını önlemede etkilidir. Klinik bir çalışmada stapler ile yapılan anastomozlarda anastomoz kaçığı %9 olarak bulunmuştur (40). Sütür teknikleri değerlendirildiğinde, kontinü dikişlerin tek tek dikişlere göre yara kenarında daha fazla iskemi ve inflamasyona neden olduğu ve yara iyileşmesini geriletmediği saptanmıştır. Aynı zamanda kontinü dikişlerle yapılan anastomozlarda erken dönemde anastomoz darlığı daha sık görülmektedir (1-18). İnverte edilerek yapılan anastomozların eventre edilerek yapılan anastomozlara göre sağlam olduğu gösterilmiştir. Everte edilerek yapılan anastomozların daha çok adezyona ve lokal koplükasyona sebep olduğu, sekonder olarak ve normal histolojik yapının çok daha geç olduğu bilinmektedir. Everte 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 (1, 9, 18-19). Ekstra peritoneal anastomozlarda tek kat yapılan anastomozun daha az kaçak riski taşıdığı (40); peritoneal refleksiyonun üzerindeki

anastomozlarda tek kat veya çift kat anastomozlar arasında fark olmadığı görülmüştür (41).

Bakteriyel kontaminasyon; lokal enfeksiyon ve anastomoz kaçaklarının en önemli nedenlerinden biridir (42). Kolon florasının zengin oluşu ve operasyon sırasında çevresel bulaşmaların olması lokal enfeksiyonun nedeni olarak gösterilmektedir (43). Bakteri sayısı midede milimetrede 10^3 iken; kolonda bu sayı 10^{11} olarak bulunmuştur (44). Kolondaki bakteri sayısında yüksekliğe rağmen yabancı cisim bulunmadığı durumlarda anastomoz etrafında enfeksiyon oluşması nadiren görülür. Bunun nedeni peritonun koruyucu fonksiyonudur. Periton bakterileri dilüe ederek fagosite edilmelerini hızlandırır (43-44). Bu yüzden intraperitoneal anastomozlarda dren kullanılmasını gerektiren haklı bir neden bulunmamaktadır. Enfeksiyon yara dokusunda kollejenaz aktivitesini artırarak kollojen miktarında azalmaya neden olur (45-46). Enfeksiyon varlığında anastomoz çevresinde ve komşuluğundaki kolon duvarında kollojen aktivitesinde azalma görülmüştür (47).

Hematom ve yabancı cisimler özellikle ekstraperitoneal anastomozlarda enfeksiyon riskini artırarak iyileşmeyi olumsuz etkiler (45). İlk defa Halsted peritonit oluşmasında bakterilerle beraber bulunan yabancı cisimlerin önemini göstermiştir (44). 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, çok gerekmedikçe konulmaması ve fazla yerinde bırakılmaması gerekir (9, 18, 48).

Ekstraperitoneal anastomozlarda özellikle drenaj uygulaması, anastomoz çevresinde hematoma oluşmasının önlenmesi açısından önerilmektedir. Bu gibi anastomozlarda anastomoz çevresinde periton bulunmadığı için ölü mesafeye yayılan bakteriler fagosite edilemezler. Anastomoz çevresinde oluşan hematoma kolaylıkla enfekte olabilir. Bunun için Low anterior rezeksiyon yapılan vakalarda, pelvis içine antibiyotik verilmesi ve 5 güne kadar antibiyoterapiye devam edilmesi, pelvis tabanının tamamen kapatılmayarak drenaj uygulanması önerilmektedir. Ekstra peritoneal anastomozların ileostomi veya kolostomi ile korunması da öneriler arasındadır (44-

45).

Barsak hazırlığı kolon anastomozları öncesinde rutin olarak yapılmaktadır. Mekanik barsak hazırlığı çeşitli yöntemlerle yapılır. Bunların başlıcaları; konvansiyonel yöntem, nazogastrik tüpten izotonik veya hipertonic solüsyon verilerek yapılan barsak lavajı, oral mannitolle yapılan hazırlık, elemental diyet kullanımı, polietilen glikol ile yapılan hazırlıktır. Mekanik barsak temizliği ve antibiyotik profilaksisi ile kolorektel ameliyatların yol açtığı septik komplikasyonlar büyük ölçüde azaltılır. Acil durumlarda bazen barsak hazırlığı olmadanda anastomoz yapmak gerekmektedir. Bu durumda intraoperatif barsak temizliği anastomoz kaçığı açısından riski azalttığı bildirilmektedir (49-50). Lokal yada 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 (51-52).

b- Sistemik faktörler

Yaş ilerledikçe anastomoza bağlı komplikasyonların da arttığı görülmektedir. Ancak deneysel olarak yaşın yara iyileşmesine direkt etkisi saptanmamıştır. İleri yaşlarda daha fazla görülen malignansilerin, malnütrüsyonun, kardiyovasküler ve pulmoner problemlerin anastomozları olumsuz yönde etkileyen asıl nedenler olduğu düşünülmektedir (9-18). Beslenme yara iyileşmesini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Özellikle uzun süreli protein malnütrüsyonunda GİS'e yara iyileşmesi gerileyebilmektedir. Vücut ağırlığının %30'unun kaybı anastomozlarda ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Deneysel çalışmalarda erken postoperatif enteral beslenmenin kolonik anastomoz yara iyileşmesini arttırdığı gösterilmiştir. C vitamini kollojen sentezinde önemli olan prolinin hidrokspiroline çevrilmesinde rol oynar, eksikliği yara iyileşmesini etkileyebilir. A vitamininde yara iyileşmesine olumlu etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (1, 9, 18-53). Çinko eksikliğinde yara iyileşmesi gecikir ve çinko verilmesi ile yara iyileşmesinde hızlanma görülür. Bu etki proliferatif fazda görülür ve epitel hücrelerini kapsar (42).

Kan transfüzyonu yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemekte ve anastomoz kaçak oranını artırmaktadır. Bunun immün süpresyon eksikliğine bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Kan transfüzyonu sonrası lokal enfeksiyon riski artmaktadır. Ayrıca lenfosit ve makrofajların süpresyonu yara iyileşmesinin inflamasyon evresindeki olayları olumsuz etkilemektedir(9, 54).

Hipovolemi ve anemi de yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler ameliyat sırasında kan volmünün %10'luk kaybı, postoperatif 3. günde kolonik ve ileokolik anastomozda anlamlı derecede kollojen azalmasına neden olur (55-56). 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 (9,57-60). Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların prostaglandin sentezini azaltarak anastomotik yara iyileşmesine olumlu etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Ancak kortikosteroid alanlarda, makrofaj fonksiyonlarının ve yara iyileşmesinin inflamasyon evresinin baskılanması sonucu postoperatif dönemde anastomotik yara iyileşmesi gerilemektedir (1, 9, 18, 61).

Kortikosteroidler nitrojen düzeyini azaltıp büyüme ve bağ dokusu metabolizmasını baskırlar. Bu etkileri kollojen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu baskılamalarına bağlıdır. Kortikosteroidler antiinflamatuvar etkileri ile hücre fonksiyonları baskılanması sonucu yara iyileşmesini geciktirirler (62- 65).

Anabolik steroidler yapılan çalışmalarda protein sentezini artırarak ve nitrojen kaybını azaltarak anabolik etki yapmakta ve yara iyileştirmesini hızlandırmaktadır (62).

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 dahada olumsuz etkilemektedir. Yarada önemli rol oynayan nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar üzerindeki sitotoksik etkinin bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan deneysel bir çalışmada intraperitoneal yolla verilen 5-FU'nun kolonik yara iyileşmesini bariz bir şekilde bozduğu fakat bu etkinin 5-FU ile birlikte çinko verilmesiyle geri döndürülebildiği gösterilmiştir (1, 9, 66-68). Diabet enflamasyonda rol oynayan nötrofil, makrofaj

ve lenfosit fonksiyonlarının bozulmasına, fibroblast proliferasyonunu bozarak; kollojen depolanmasının azalmasına yol açmakta ve yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (69-70). Ayrıca diabet mikrovasküler dolaşımı bozukluklarına da neden olarak kan akımının azalmasına yol açar.

Malign hastalıklar, katabolik etkileri nedeniyle yara iyileşmesini geciktirirler (63).

Üremi ile birlikte renal asidozlu hastalarda, yara komplikasyonlarında ve yara iyileşmesinin gecikmesinde artış olur (42).

Karaciğer fonksiyonlarında bozulma protein sentezi üzerinde olumsuz etkiler yapar ve yara iyileşmesinin bozulması ve yara enfeksiyonu gibi komplikasyonlarda artma olur (42).

Son yıllarda büyüme faktörlerinin yara iyileşmesi üzerine ve diğer etkileri araştırılmıştır. Epitelial büyüme faktörü'ün (EGF) anastomozda makrofaj migrasyonunu ve fibroblast proliferasyonunu arttırdığı, kollojen sentezini uyardığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmış olup ayrıca EGF'nin kollejenaz aktivitesinde azaltabileceği saptanmıştır. Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve interlökin -1 β 'nin da yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Glukagon fosfat ile makrofaj fonksiyonlarının artması da anastomozdaki iyileşmeyi hızlandırır (9,19, 71).

Growth hormon verilmesinin anabolik etkisi makrofajları uyarmak ve anastomoz iyileşmesi hızlanmaktadır (62, 65, 72). Ayrıca growth hormon'un anastomozdaki kollajen birikimini artırarak anastomoz kuvvetini ve kollajen içeriğini artırdığı kanıtlanmıştır(72). GİS cerrahisinde peritonitler, kolonik anastomoz kaçakları, peritoneal adezyonların oluşması gibi problemlerle sıkça karşılaşılır. Aşırı gram - bakteri kontaminasyonu peritonitli hastalarda ölümler daha sık olmaktadır. Anastomoz kaçakları kolon cerrahisinde en yaygın ölüm nedenidir. Enfeksiyonların nedeni operasyon alanının barsak içeriği ile kirlenmesidir. Anastomoz kaçakları kolorektal cerrahide başlıca ölüm nedenlerindedir. Cerrahin yeteneği, cerrahi teknik, anastomozun düzeyi, sigara, obesite, kötü beslenme dahil olmak üzere çeşitli faktörler anastomotik kaçaklara neden olan risk faktörleridir. Johnson, yeni bir anastomoz gücünün, ameliyat olmamış barsak duvarının yaklaşık 2/3'ü kadar olduğunu, ilk 3 gün içinde bu gücün ameliyattan hemen sonraki değerinin yaklaşık %15'ine düştüğünü görmüş ve bunun erken postoperatif dönemde dikiş tutma kapasitesinde hızlı bir azalmayı

ifade ettiğini göstermiştir. 4. günden sonra güçte hızlı bir artış kaydedilmesi, 7. günde anastomozun ameliyattan hemen sonrakinden daha güçlü olması, anastomozu köprüleyen dokuda kollejen sentez ve depolanmasına bağlanmaktadır. Bu dönemde barsak duvarı yırtılma kuvvetine direncini tekrar kazanmış durumdadır. Cronin yaptığı bir çalışmada anastomoz patlama basıncı ölçümlerinde, anastomoz yapıldıktan sonraki 3. günden itibaren uygulanacak kuvvetin giderek arttığını ve 7-10. günlerde maksimuma ulaştığını, aynı zamanda ilk 3 günde hidrokspromin konsantrasyonunun anastomoz bölgesinde normalden %40 azaldığı ve yaklaşık 5. günde normale yaklaştığı, 10-14. günlerde ise normarın üstüne çıktığını bildirmiştir (73).

Anastomoz kaçaklarını önlemek için yöntem ve metodlar denenmiştir. Profllaktik antibiyotik kullanımı önerilmiş fakat anastomoz kaçak derecesi üzerinde etkili olmamıştır. Optimal preoperatif kolonik hazırlığın anastomoz kaçakları üzerinde etkili olduğu, zor anastomozlarda stapler'in normal sütürlerden daha iyi sonuç verdiği, kolostominin kaçağı önlemediği fakat sonuçlarını en aza indirdiği, omentoplasti, peritoneal drenaj, gastrik tüp, biyofragmentable anastomik ring ve coloshild'in anastomotik kaçağı önlemede etkili olduğu görülmüştür (73).

Gastrointestinal sistemde, sistemik veya lokal uygulama ile anastomozda yara iyileşmesini hızlandırmak ve güçlü bir anastomoz hattı elde etmek için çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiş fakat rutin klinik uygulamada kullanılan bir madde bulunamamıştır.

Kaynaklar

1. Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. *J Sug Res* 1990 May;48(5):504.
2. Debas HT, Thomson FB: A critical review of colectomy with anastomoses 1972. 541-556
3. Irvin TT, Hunt TK, The effect of trauma on colonic healing. *Br. J. Surgery* 1974; 61:430
4. Rolandelli RH, Buckmine MA, Bernstein KA. Intravenous butyrate and healing of colonic anastomoses in rat. *Dis Colon Rectum* 1197 Jan;40(1):67
5. Karaasnoğlu T, Alçiçek S, Altunkaya E, et al. Effect on fibrin glue on irradiated colonic anastomoses. *Dis Colon Rektum* 1997 Oct; 40(10):1240
6. Wutzler P, Sauerbrei A, Klöcking R, Burkhardt J, Schacke M, Trust R, Fleischer W, Reimer K. Virucidal and chlamydicidal activities of eye drops with povidone-iodine liposome complex. *Ophthalmic Res* 200;32:118-125
7. Reimer K, Vogt P.M, Broegmann B, Hauser J, Rossbach O, Kramer A, Rudolph P, Bosse B, Schreier H, Fleischer W. An innovative topical drug formulation for wound healing and infection treatment: in vitro and in vivo investigations of a povidone- iodine liposome hydrogel. *Dermatology* 2000;201:235-241
8. K. Reimer, W. Fleischer, B. Brögmann, H. Schreier, P. Burckhard, A. Lanzendörfer, H. Gumbel, H. Hoekstra, W. Behrens-Baumann: Povidone-Iodine Liposomes- An overview. *Dermatology* 1997;195(suppl 2):93-96
9. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg. Clin North Am* 1997;77:549-573
10. Marks R, Dykes P, Motley R. *Clinical Signs and Procedures in dermatology* 1. st ed. London 1993;35
11. Arnold HL, Odom RB, James WD. *Andrews Disease of the skin, clinical Dermatology*, 8th ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 1990
12. Witt MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* June 77:509-528, 1997
13. Necmi Akut ve kronik yara bakımı Ankara 2003 Sayfa 17-33
14. Kalaycı Göksel Genel cerrahi I. Cilt Ankara 2002 Sayfa 53-60
15. Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. *Surg Gynecol obstet* 126 (4): 747 53, 1968
16. Graham MF, Drucker DE, Diegelmann RE, Elson CO. Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. *Gastroenterology* 92(2):400-405, 1987.
17. Martens MF, Huyben CM, Hendriks T. Collagen synthesis in fibroblast from human colon: Regulatory aspects differences with skin fibroblasts. *Gut* 33(12):16664-70, 1992.
18. Graham MF, Blomquist P, Zederfeldt B. The alimentary canal. (In) *Wound healing: Biochemical and clinical Aspects* (Eds) Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ. WB Saunders Company 1992, Philadelphia:433-449.
19. Brasken P. Healing of experimental colon anastomoses. *Eur J Surg* 1991;Suppl 566:8-51.
20. Mast BA: Healing in other tissues. *Surg Clin North Am* 77:529-47, 1997
21. Oxlund H, Chritensen H, Seyer-Hansen M, Andreassen TT. Collagen deposition and mechanical strength of colon anastomoses and skin incisional wounds of rats. *J Sug Res* 66:25-30, 1996.
22. Höglström H, Haglund U. Postoperative decrease in suture holding capacity in laparotomy wounds and anastomoses. *Acta Chir Scand* 1985;151:533-535
23. Hesp Flem, Hendriks T, Lubbers A-JC, de-Boer HHM: Wound healing in the intestinal wall: A comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Dis colon Rectum* 1984;27:99-104
24. Martens MF WC, Hendriks TH: Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the

- rat: differences between small and large bowel. Gut, 1991;32:1482-1487.
25. Gabriel A, Ghtulescu, Nancy Morin, Prasad Jetty, Paul Belliveau Revisiting the biofragmentable anastomotic ring: Is it safe in colonic surgery? *Ann Surg* 2003 April ;46(2): 98-98
 26. Ora R., Levy Y., Sayfan Y. Sutureless intestinal anastomosis with a biofragmentable anastomotic ring. *Harefuah* 1992 Nov 1;123(9): 313-5, 372
 27. Di Castrol A., Biancari F., Brocato R., Adam EA., Truosolo B., Massi G. Intestinal anastomosis with the biofragmentable anastomosis ring. *Am J Surg* 1998 Nov; 176(5): 472-4
 28. Choi HJ., Kim HH., Jung GJ., Kim SS. Intestinal anastomosis by use of the biofragmentable anastomotic ring: is it safe and efficacious in emergency operations as well? *Dis Colon Rectum* 1998 Oct; 41(10): 1281-6
 29. Valle M., Biancari F., Caviglia A., D'Andrea V., Basalice PF. The biofragmentable anastomotic ring in elective colon resections. *Int Surg* 1998 Jan-Mar;83(1):58-9
 30. Wany SM., Lai IR., Liang JT., Chang KJ. Colorectal surgery using a biofragmentable anastomotic ring. *Taiwan yi zhi. J* 1996 Oct;95(10):798-801
 31. Konishi F., Saito Y., Ugajim H., Okada M. Sutureless anastomosis using a biofragmentable anastomotic ring *Surg Today* 1995;25(9):783-9
 32. Coloshield -1 Ravo B *Dis Colon Rectum* Jul 1988; 31(7):579-2
 33. Coloshield-2 Egozi L., Sorrento JJ., Golub R. *Dis Colon Rectum* Feb 1993;36(2):191-3
 34. Kanellos I., Mantzoros I., Goulimaris I., Zacharakis E., Zavitsanakis A., Betsis D, Effects of the use of fibrin glue around the colonic anastomosis of the rat. *Tech Coloproctol* 2003 Jul;7(2):82-4,
 35. Kiyama T, Onada M, Tokunaga A, Efron DT, Barbul A Effect of matrix metalloproteinase inhibition on colonic anastomotic healing in rats. *J Gastrointest Surg* 2001 May-Jun;5(3):303-11
 36. Shaper KR, Savage FJ, Herbry RM, Boulos PB regulation matrix metalloproteinases in a model of colonic wound healing in a rabbit. *Dis Colon Rectum* 2001 Dec;44(12):1857-66
 37. Sarıbeyoğlu K, Baca B, Hamzaoğlu I, Pekmezci Z, Karahasanoğlu T, Hamzaoğlu H Dose of becaplermin (Platelet-derived growth factor-BB) reverses detrimental effects of ischemia on colonic anastomosis? *Dis Colon Rectum* 2003 Apr;46(4):516-20
 38. Guler M, Kologlu M, Kama NA, Renda N, Gozanan U, Yuksek YN, Daglar G Effect of topically applied charged particles on healing of colonic anastomoses. *Arch Surg* 2002 Jul;137(7):813-7
 39. Kashiwagi H. The lower limit of tissue blood flow for safe colonic anastomoses: An experimental study using laser Doppler velocimetry. *Surg Today* 1993;23:430-438.
 40. Goligher LC, Et Al: A controlled comparison of one and two layer techniques of for high and low colorectal anastomoses. *Br J Surg* 1977; 64: 609-614.
 41. Yeşilkaya Y, Soyhan N, Bengisu N. The effects of different suture techniques on collagen metabolism in experimental distal colonic anastomoses. *Br.J.surg.* 1985;72:987.
 42. Schilling JA. Wound Healing. *Surg Clin North Am.* 1976;56:859-874.
 43. Hawley PR: Causes and prevention of anastomotic breakdown. *Dis. Colon Rectum* 1973 Jul. 16:4,272-277
 44. Uluocak K, Kolon anastomoz yetmezliklerinin sebepleri ve önlenmesi. *Dirim* 1992;67. sayı 1-2:34-42
 45. Hawley PR, Fault WP, Hunt TK, Durphy JE: Collagenase activity in the gastrointestinal tract. *Br.J.Surg.* 1970; 57:896-901
 46. Irvin TT: Collagen metabolism in infected colonic anastomoses. *Br. J. Surg.* 1975;62:659
 47. Schrock TR, Deveney CW, Dunfy JE: Factors contributing to leakage of colonic anastomosis. *Ann Surg* 1973;177:513-51
 48. Smith JH, Connolly JC, Carne PW ve ark. The effect of drainage materials on colonic healing. *Br J Surg* 1982;69:153-155
 49. 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
 50. Tsunado A, Shibusawa M, Kamiyama G, Takata M, Choh H, Kusano M: Iodine absorption after intraoperative bowel irrigation with povidone-iodine. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1127-1132
 51. Speyer JL, Sugabaker PH: 5-FU chemotherapy and pelvic radiation in the treatment of large bowel cancer. *Surgery* 1986;58:826-83
 52. Bland K, Palin W, Von Fraunhofer A, Morris R, Adcock R, Tobin G. Experimental and clinical observations of the effects of cytotoxic chemotherapeutic drugs on wound healing. *Ann Surg* 1994 ;199:782-790
 53. Demetriades H, Botsios D, Kazantzidou D ve ark. Effect of early postoperative enteral feeding on the healing of colonic anastomoses in rats. *Eye J Res* 1999;31:57-63
 54. Tadros T, Wobbes T, Hendriks T Blood transfusion impairs the healing of experimental intestinal anastomoses. *Ann Surg* 1992;215:276-281
 55. Foster ME, Laycock JRD, Silver IA and Leaper DJ: Hypovolaemia and healing in colonic anastomoses. *Br J Surg* 1985, Vol 72. October, 831-834
 56. Koloğlu M, Sayer I, Koloğlu ve ark: Effect of persistently elevated intraabdominal pressure on healing of colonic anastomoses. *Am J Surg* 1999;178:293-297.

57. Foster ME, Laycock JRD, Silve IA ve ark. Hypovolemia and healing in clonic anastomoses. *Br J Surg* 1985;72:831-834
58. Hartmann M, Jönsson K, Zederfeldt B. Importance of dehydration in anastomotic and subcutaneous wound healing: An experimental study in rats. *Eur J Surg* 1992;158:79-82
59. Heughan C, Grislis G, Hunt TK. The effect of anemia on wound healing. *Am J Surg* 1974;179:163-167.
60. Hunt TK, Zederfeldt B, Goldstick TK. Oxygen and healing. *Am J Surg* 1969;118:521-526.
61. Eubanks TR, Greenberg JJ, Hendriks T, Wobbles T ve ark. The effects of different corticosteroids on the healing colon anastomoses and cecum in rat model. *Am J Surg* 1997;63:266-269
62. Ehrlich P, Hunt TK. The effect of cortisone and anabolic steroids on the tensile strength of healing wound. *Ann Surg.* 1969;170:203-306.
63. Kim SC, Buchmiller LT, Fonkalsrud WE, Philips D. The effect of anabolic steroids on ameliorating the adverse effect of chronic corticosteroids on intestinal anastomotic healing in rabbits. *Gyn. And Obs. Surg.* 1993;176:73-79
64. Hendriks T, Mastboom WBJ. Healing of ex. Intestinal anastomoses parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990;33(10):891-901
65. Hamzaoğlu İ, Karahasanoğlu T, Aydın S, Şahin DA, Çarkman S, Sarıyar M, Alemdaroğlu K. The effects of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses. *Am J Surg* 1998;176:458-461.
66. De Roy van Zuidewijin DB, Henriks T, Wobbles T ve ark. Healing of Intraperitoneal colonic anastomoses: Effect of antineoplastic agent. *Eur J Surg Oncol* 1987;13:27-33
67. De Roy van Zuidewijin DB, Henriks T, Wobbles T ve ark. Intraperitoneal-cytostatics impair healing of experimental intestinal anastomoses. *Br J Cancer* 1991;63:937-941
68. Tümer AR, Kama NA, Tümer L ve ark Effects of 5-fluorouracil and zinc on healing of colonic anastomoses in rabbits. *Eur J Surg* 1999;165:369-377
69. Mast BA, Cohen IK, Diegelman RF, Linbland WJ. Wound healing: Philadelphia, WB Company, 1992 1. Ed: 344-355
70. Kuşlu SN. Diabetik sıçanlarda kolon anastomozuna epidermal growth faktörün etkisi. Uzmanlık tezi 1997.
71. Mustoe TA, Cutler NR, Allman RM ve ark. A phase II study to evaluate recombinant platelet-derived growth factor-BB in treatment of stage 3 and 4 pressure ulcers. *Arch Surg* 1994;129:213-219.
72. Christensen H, Ckemmitz J, Christensen BC, Oxlund H Collogen structural organisation of healing colonic anastomoses and the effect of growth hormone treatment. *Dis Colon Rectum* 1995;38:11.
73. Gainant A. Prevention of anastomotic dehiscence in colorectal surgery. *J Chir (Paris)* 2000 feb;137(1):45-50