

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KORE RED GİNSENG'İN RATLARDA DENEYSEL SAĞ
KOLONİK ANASTOMOZLARININ İYİLEŞMESİNDE ETKİSİ**

Dr. Ufuk TALİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa CÖMERT

ZONGULDAK
2013

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**KORE RED GİNSENG'İN RATLARDA DENEYSEL SAĞ
KOLONİK ANASTOMOZLARININ İYİLEŞMESİNDE ETKİSİ**

Dr. Ufuk TALİ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa CÖMERT**

**ZONGULDAK
2013**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Kore Red Ginseng'in Ratlarda Deneysel Sağ Kolonik Anastomozların İyileşmesinde Etkisi"

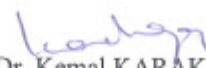
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Ufuk TALİ

Tez Savunma Tarihi: 02/04/2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa CÖMERT


Prof. Dr. Mustafa CÖMERT
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Ali Uğur EMRE
Üye


Doç. Dr. Kemal KARAKAYA
Üye

UYGUNDUR
10/06/2013


Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan



TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince, eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm sayın hocalarım; Prof. Dr. Mustafa Cömert, Doç. Dr. Hamdi Bülent Uçan, Doç. Dr. Öge Taşçılar, Doç. Dr. Ali Uğur Emre, Doç. Dr. Güldeniz Karadeniz Çakmak, Doç. Dr. Kemal Karakaya, Yrd. Doç. Dr. Fatma Ayça Gültekin ve tıp eğitimimin temellerini aldığım Ege Üniversitesi Tıp Fakültesindeki hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki desteklerinden ötürü Patoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Banu Doğan Gün, Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Şerefden Açıkgöz ve Biyoistatistik Anabilim Dalından Öğr. Gör. Mustafa Çağatay Büyükuysal'a şükranlarımı sunarım.

Ayrıca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Op. Dr. İlhan Taşdöven, Op. Dr. Cebirail Ataş, Dr. Mustafa Satır, Op. Dr. Muzaffer Önder Öner, Op. Dr. Hüseyin Bayrak, Dr. Serap Çağlayan Çabalak, Dr. Onur Merdivan, Dr. Murat Yülüklü, Dr. Demet Sümer, Dr. Erkan Aksoy, Dr. Sait Tayfun, Dr. Metin Varlı, Dr. Selçuk Özkan, Dr. Ali Gençoğlu ile genel cerrahi yoğun bakım, ameliyathane ve servis hemşire ve personeline asistanlığım süresince göstermiş oldukları anlayış ve hoşgörülerinden dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm tıp eğitimim boyunca maddi ve manevi olarak desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli ailem; Yılmaz Tali, Zübeyde Tali, Pınar Tali, Doğan Tali, Asena Hilal Tali'ye ve biricik eşim Cennet Tali'ye sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

ÖZET

Ufuk Tali "Kore Red Ginseng'in Ratlarda Deneysel Sağ Kolonik Anastomozlarının İyileşmesinde Etkisi" Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel cerrahi, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2013.

Giriş-Amaç: Anjiyogenez; yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu desteklemek için önemli bir parametredir. Kolon anastomoz iyileşmesine katkıda bulunmak adına, önceki venüllerden gelişen kılcal damarların ve anastomoz sahasındaki yeni kapillerlerin oluşması da dahil, doku kan akımı ve oksijenasyonu çok önemli faktörlerdir. Bu işlemler anastomoz sahası kollajen, damarsal yapılar ve fibroblast yapısıyla dolana kadar devam etmektedir. Kore Red Ginsengi (KRG) in vitro olarak profilerasyon, migrasyon ve insan umbilikal ven endotel hücrelerinin tüp formasyon oluşumunu arttırırken; in vivo olarak da anjiyogenezi stimüle etmektedir. Bu çalışmanın amacı rat modelinde KRG'nin, deneysel sağ kolon anastomoz iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem:

Gruplar: 40 rat randomize şekilde 4 gruba ayrıldı.

- Kontrol grupları (Grup A ve B)
- KRG grupları (Grup C ve D)

Deneysel model:

Cerrahi prosedür sağ kolonun transeksiyonundan ve el ile anastomozundan oluşmaktaydı.

Ratlara işlemden 5 gün önce başlanıp ve günlük 50 mgr/kg KRG veya eşit hacimde su oragastrik sonda yardımıyla verildi.

Grup A ve C anastomoz iyileşmesinin 3. gününde, Grup B ve D ise 7. Gününde sakrifiye edildi.

Ölçülen parametreler:

- Anastomoz komplikasyonları ve anastomoz patlama basıncı değerleri
- Anastomoz hattında hidroksiprolin ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)
- Histopatolojik değerlendirme (yara iyileşmesi skorlaması)

Sonuçlar: Herhangi bir anastomotik komplikasyon gözlenmedi. Çalışma sırasında ölen rat olmadı. KRG gruplarında patlama basıncı değerleri kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Anastomoz hattında Hidroksiprolin (HPO) içeriği de KRG gruplarında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Histopatolojik incelemede KRG alan grupların, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında kollajen birikimi ve fibroblast miktarının arttığı görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Bu deneysel çalışmada KRG'in ratlarda yapılan sağ kolonik anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu sonuçları olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kolon anastomozu, KRG, Hidroksiprolin.

ABSTRACT

Tali Ufuk “ The effects of KRG on the healing of intestinal anastomosis in rats with experimental right colonic anastomosis” Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Thes is in General Surgery, Zonguldak 2013.

Introduction--Purpose: Angiogenesis is important for promoting wound healing, and tissue regeneration. Tissue blood flow and oxygenation are very significant factors contributing to the healing of colonic anastomosis, new capillaries grow from preexisting venules and capillaries into the anastomotic area. These processes continue until the anastomosis is filled with a vascular, collagen–fibroblast matrix. Korean red ginseng water extract KRGE increased in vitro proliferation, migration, and tube formation of human umbilical vein endothelial cells, as well as stimulated in vivo angiogenesis. The aim of this study was to assess the effect of Korean red ginseng (KRG) on healing of experimental colonic anastomosis in a rat model.

Material and Methods:

Groups: Fourty rats were randomized into four groups;

- Control groups (Group A and B)
- KRG groups (Group C and D)

Experimental Design

- The surgical procedure consisted of a transection and handsewn anastomosis of the right colon.
- The animals were daily received either KRG (50mgr/kg) or an equal volume of water by gavages 5 days before operation.
- Groups A and C rats were sacrificed on 3. days of anastomotic healing. Groups B and D rats were sacrificed on 7. days of anastomotic healing.

Measured Parameters

- Anastomotic complications, and anastomotic bursting pressure (BP)measurements
- Hydroxyproline at the anastomosis (HPO) ($\mu\text{g/g}$ wet tissue)
- Histopathological evaluation (scoring of wound healing)

Results: No anastomotic complications were observed. There were no mortalities during the study. The colonic bursting pressures of the KRG groups were statistically significantly better than the control groups ($p<0,05$). The HPO content ($\mu\text{g/g}$ wet tissue) was also significantly higher in the KRG groups than in the control groups ($p<0,05$). Histopathological examination confirmed that KRG treatment significantly increased collagen deposition and fibroblast ingrowth compared with controls.

Conclusion: The peri-operative administration of the KRG has a positive influence on the healing of colonic anastomosis in rats.

Key Words: Colon anastomosis, KRG, Hydroxyproline.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGRELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER.....	ix
RESİMLER.....	x
TABLolar	xi
GRAFİKLER	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalın Barsak Embriyolojisi.....	4
2.2. Kolonda Anatomi ve Fizyoloji.....	4
2.3. Yara İyileşmesi.....	8
2.3.1. Hemostaz ve inflamatuvar dönem.....	9
2.3.2. Proliferasyon fazı	10
2.3.3. Matürasyon ve remodeling fazı.....	10
2.4. Kolon Anastomozlarının İyileşmesi.....	10
2.4.1. Kolonda kollajen sentezi	14
2.4.2. Kolon anastomoz iyileşmesinde büyüme faktörlerinin yeri.....	15
2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	16
2.6. Kolonda Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler	17
2.6.1. Lokal faktörler.....	18
2.6.2. Sistemik faktörler	20
2.7. Kolonda Anastomoz İyileşmesinin Değerlendirilmesi	25
2.7.1. Mekanik değerlendirme yöntemleri	26
2.7.2. Biyokimyasal yöntemler	27
2.7.3. Histolojik değerlendirme yöntemleri	27

2.7.4. Diğer Yöntemler	27
2.8. Korean Redginseng	28
2.8.1. Botaniği	28
2.8.2. Tarihsel ve Popüler Kullanımı	28
2.8.3. Kimyasal bileşimi.....	29
2.8.4. İmmunomodülasyon ve antiinflamatuvar etki.....	30
2.8.5. Ginsengin antikarsinojenik etkisi	32
2.8.6. Ginsengin kardiyovasküler etkileri	33
2.8.7. Ginsengin Afrodisyak Etkisi	33
2.8.8. Güvenlik	34
3. YÖNTEM VE GEREÇ	35
3.1. Gruplar	35
3.2. Cerrahi İşlem.....	36
3.3. Sakrifikasyon.....	39
3.4. Patlama Basıncı Ölçümü	39
3.5. Biyokimyasal İncelemeler.....	41
3.6. Histopatolojik Değerlendirme	41
3.7. İstatistiksel İnceleme	43
4. BULGULAR	44
4.1. Anastomoz Patlama Basıncı Değerleri.....	44
4.2. Doku Hidroksiprolin Düzeyleri.....	45
4.3. Histopatolojik İnceleme	46
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	58

SİMGRELER VE KISALTMALAR

AIDS	: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
CO ₂	: Karbon dioksit
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ERK	: Ekstrasellüler protein kinaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HUVEC	: İnsan umbilikal ven endotelyal hücresi
IL-I	: İnterleukin 1
İGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
İKA	: İleokolik arter
İMA	: Alt mezenterik arter
İNOS	: Nitrik oksit sentaz
KGF	: Keratinosit büyüme faktörü
KRG	: Korean redginseng
ml	: Mililitre
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NF-KB	: Nükleer faktör kappa beta
NO	: Nitrik oksit
O ₂	: Oksijen
ODC	: Ornitin dekarboksilaz
OKA	: Orta kolik arter
PBMC	: Periferik kan mononükleer hücre
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PG F ₂ α	: prostoglandin F ₂ α
SA	: Sigmoid arter
SMA	: Üst mezenterik arter
SRA	: Süperior rektal arter
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü

TNF- α	:	Tümör nekroz faktör alfa
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
Mmol	:	Mikromol

ŞEKİLLER

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Sıçanda kalın barsak anatomisi	5
Şekil 2. Sıçanın viseral anatomisi	5
Şekil 3. Sıçanda alt karın anatomisi	6
Şekil 4. Kolonun anatomisi ve besleyici damarları	8
Şekil 5. İyileşmede gereken sistemik sirkülatuvar faktörler	24
Şekil 6. Normal kolon anastomozu iyileşmesinin patlama basıncı eğrisi	26
Şekil 7. Çeşitli ginsenosidlerin biyokimyasal yapıları	30

RESİMLER

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 1. Kore Redginseng kökü	28
Resim 2. Anestezi altındaki denek	36
Resim 3. Sıçanlara kas içi ketamin uygulaması	37
Resim 4. Anastomoz hattı	38
Resim 5. Gastrik gavaj uygulaması	39
Resim 6. Patlama basıncı ölçülmesi	40
Resim 7. A – C grubu histopatolojisi	42
Resim 8. B - D grubu histopatolojisi	43

TABLÖLAR

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Kolonda anastomoz iyileşmesini etkileyen faktörler	17
Tablo 2. Ehrlich–Hunt Modeli	42
Tablo 3. Patlama basınç değerleri ve standart sapmaları	44
Tablo 4. Ortalama hidroksiprolin değerleri (µg/g yaş doku)	45
Tablo 5. İnflamatuvar reaksiyon	47
Tablo 6. Neoangiogenezis	48
Tablo 7. Fibroblastik aktivite	49
Tablo 8. Kollajen birikimi	50

GRAFİKLER

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
Grafik 1. Gruplara göre anastomoz patlama basınç değerlerinin dağılımı	45
Grafik 2. Gruplara göre doku hidroksiprolin değerlerinin dağılımı	46
Grafik 3. Gruplara göre inflamatuvar reaksiyonunun dağılımı	47
Grafik 4. Gruplara göre neoangiogenezin dağılımı	48
Grafik 5. Gruplara göre fibroblastik aktivitenin dağılımı	49
Grafik 6. Gruplara göre kollajen birikiminin dağılımı	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anastomozlar gastrointestinal sistem (GİS) cerrahisinin vazgeçilmez öğeleri olmakla birlikte potansiyel komplikasyonları yüksek morbidite ve mortalite riskine sahiptir. Son 50 yılda teknik, donanım ve hasta faktörlerindeki iyileşmelere karşın kolorektal anastomoz kaçakları günümüzde dahi yüksek oranlarda (%10-20) görülmekte ve yoğun fekal içerik nedeniyle korkutucu sonuçlar doğurabilmektedir (1, 2, 3, 4). Anastomoz iyileşmesini önemli düzeyde bozan birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler içinde splanknik sistemde perfüzyon bozukluğu, lokal enfeksiyon varlığı (peritonit), hemorajik sok ve şiddetli kan kaybı sayılabilir. Bunların çoğu anastomoz hattında perfüzyonu azaltıp iskemi veya hipoperfüzyona hatta daha kötü sonuçlara yol açan iskemi-reperfüzyon hasarına neden olmaktadır (5, 6, 7, 8, 9, 10). Anastomoz iyileşmesinde kollajen sentezi oksijene bağımlı bir basamak olup anastomoza kan akımının azalması kaçaklara yol açabilmektedir. Diğer taraftan iskemik bağırsağın reperfüzyonu iskemi nedeniyle oluşan hasardan daha fazla zarar verebilmektedir. Reperfüzyon esnasında oluşan süperoksit radikalleri kollajen matrikse zarar vererek anastomoz iyileşmesini bozmaktadır (11, 12, 13). Kolon gastrointestinal sistemde anastomoz kaçağı açısından en hassas bölgedir (14). Kolonda dikiş hattının iyileşmesinde doku vaskülarizasyonu ve oksijenizasyonu primer faktörlerdir (6, 15).

Anastomoz iyileşmesinde etkili olduğu düşünülen diğer faktörler, cerrahi teknik, hastanın nutrisyonel durumu, anastomozun lokalizasyonu (sol-sağ kolon), operasyon tipi, hasta yaşı, obstrüksiyon varlığı ve operasyonun acil veya elektif olması olarak sıralanabilir (15, 16). Yeterli oksijenizasyon; uygun yara iyileşmesi, nötrofillerin normal oksidatif fonksiyonu, lökosit aktivasyonu, fibroblast üretimi, anjiyogenezis ve reepitelizasyon için vazgeçilmezdir (17, 18).

Normal yara iyileşmesi ve doku onarımı belirli bir uyarana cevap olarak salınan regülatuar peptitlerin kontrolü altındadır. Bu peptitler veya büyüme faktörleri lokal ve sistemik etkilere sahiptir (19). KRG'in yara iyileşmesine pozitif etkisinin olduğu gösterilmiştir (20). Ancak sağ kolon anastomozuna etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır(01.04.2013 tarihi itibarıyla). Biz çalışmamızda deneysel sağ kolon

anastomoz modelinde, düşük doz KRG uygulamasının anastomoz iyileşmesine etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Hippocrates'in (M.Ö. 460-370), barsak tıkanmasını tanımlayıp tedavi etmesinden günümüze cerrahide baş döndürücü atılımlar olmuştur. Geçmişte altın standart olarak kabul görmüş birçok teknik günümüzde Tıp Tarihi'nin tozlu raflarında yerini almıştır. 1991 yılında minimal invazif cerrahi teknik kullanılarak yapılan ilk laparoskopik kolon rezeksiyonu, kolon cerrahisindeki son büyük adım olmuştur (21, 22).

Kaynaklardan kolon kelimesini ilk defa Aristoteles'in (M.Ö. 384-322) kullandığı saptanmaktadır. Kolona yönelik ilk başarılı cerrahi girişim 1710 yılında Littré tarafından gerçekleştirilmiştir. Littré karın sol alt kadranından kolostomi açarak imperfore anüs tedavisini gerçekleştirmiştir. Pillore 1776 yılında distal kolon kanserinde çekostomiyi uygulamışken, ilk kolon rezeksiyonu 1832 yılında Kaybord tarafından gerçekleştirilmiştir (23). 1923 yılında Henri Hartmann tıkanmaya neden olmuş distal kolon kanserinde kendi adıyla da anılan tedavi yöntemini tanımlamıştır (24).

Kolon cerrahisi, bu ilk girişimlerden itibaren dikiş materyalleri ve uygulanan cerrahi tekniklerin gelişmesi yanında, erken teşhis ve tedavide önemli yer tutan kolonoskopik ve radyolojik görüntüleme teknikleri sayesinde hızla ilerlemiştir. Fakat kolon cerrahisinin özellikle acil uygulamaları halen komplikasyonlara adaydır (64). Bu komplikasyonlardan en önemlisi de hastanede kalış süresini yaklaşık 2 kat, mortalite oranını yaklaşık 3 kat arttıran anastomoz kaçaklarıdır (25, 26).

Kolon anastomozlarında ayrışma ve kaçak riski, zengin bakteri içeriği nedeniyle, diğer gastrointestinal sistem anastomozlarına göre daha yüksektir (27, 28, 29, 26). Kolorektal cerrahide semptomatik anastomoz kaçağı oranı %4-5 (30, 31, 32) iken, endoskopik ve radyolojik yöntemlerle yapılan detaylı incelemeler sonrası bu oran saptanan asemptomatik kaçaklar ile birlikte %51'e kadar yükselebilir (30, 33, 64, 34, 35). Uygun bir anastomoz için, anastomoz yapılacak uçların yeterince kanlanması, enfeksiyonun önlenmesi, anastomoz hattında gerilim olmaması gibi

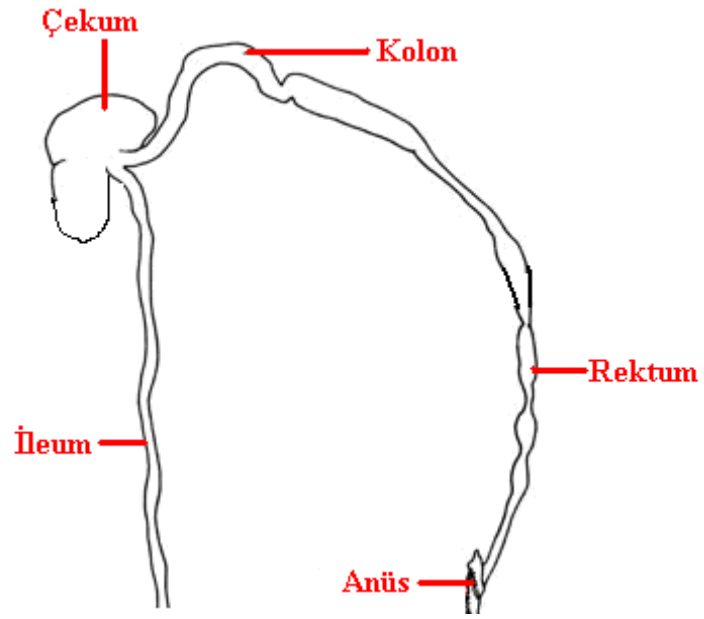
uyulması gereken temel cerrahi prensipler mevcuttur (22). Bu cerrahi kurallar yanında radyasyon, beslenme bozuklukları, iskemi, acil ameliyat gibi birçok faktör anastomoz iyileşmesine etki eder (36, 27, 25, 37, 38).

2.1. Kalın Barsak Embriyolojisi

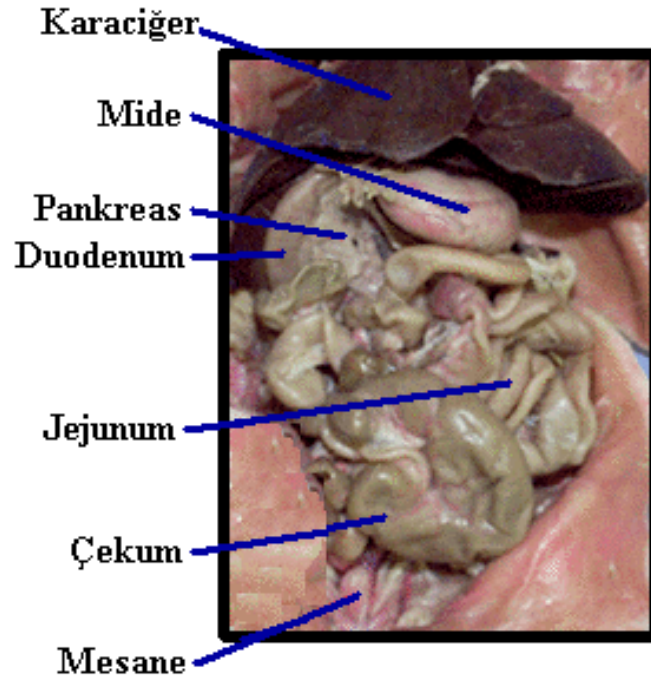
Sindirim sistemi epiteli endoderm kaynaklı iken kas ve periton içerikleri mezoderm kaynaklıdır. Kolonun gelişiminden orta barsak (midgut) ve alt barsak (hindgut) sorumludur. Orta barsaktan çekum, çıkan (asandan) kolon ve transvers kolonun proksimal 2/3 lük kısmı gelişir. Transvers kolonun distal 1/3 lük kısmı, inen (desandan) kolon, sigmoid kolon, rektum, anal kanalın proksimal parçası alt barsaktan meydana gelir. Anal kanalın distali ise ektoderm kaynaklıdır (39, 40, 24).

2.2. Kolonda Anatomi ve Fizyoloji

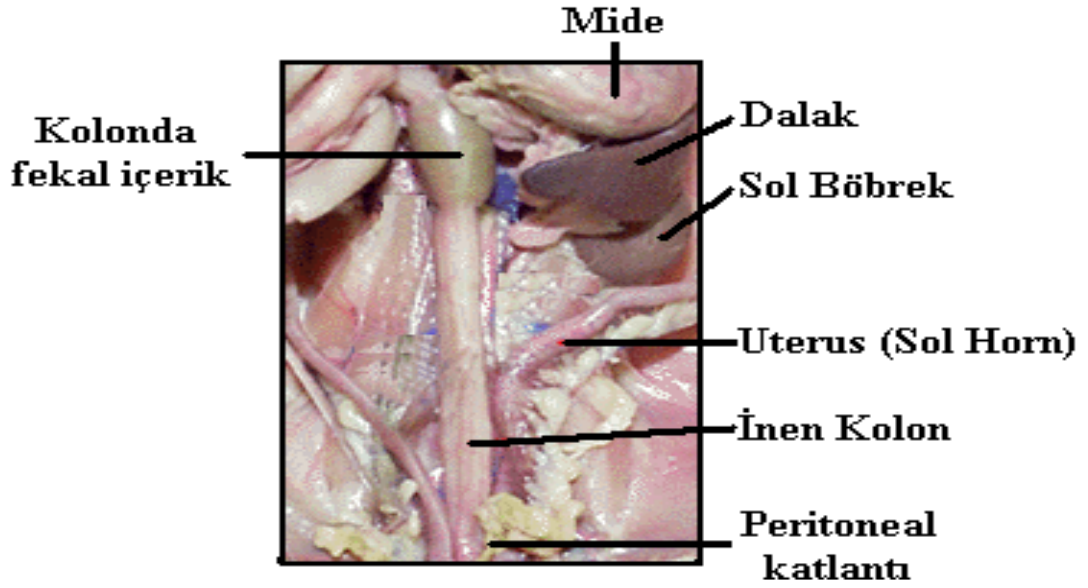
Sıçanlarda kalın barsak 3 bölümde incelenir; çekum, kolon (çıkan, transvers, inen kolon) ve rektum. Kalın barsak, ileoçekal kapak ile ileuma bağlanır. Ratlarda da kalın barsağın en uzun kısmı kolondur (Şekil 1). Kalın barsağın ana görevi, ince barsakta emilmeyen sıvı ve elektrolitlerin emilimidir. Tüm sıvı ve besinlerin emiliminden sonra geriye kalan posa ise dışkı olarak rektumda depolanır (Şekil 3) (41, 42, 43, 44). Sıçanda çekum oldukça büyüktür (Şekil 1, 2). İnce barsakta sindirilmemiş bitkisel besinlerin (selüloz gibi) sindiriminde rol oynayan mikroorganizmaları içerir ve bu esnada “B” vitaminleri sentezi gerçekleşir. Sentezlenen “B” vitaminleri dışkıyla atılır. Sıçan sentezlenmiş ve atılmış B vitaminlerinden yararlanmak için dışkısını yer (Kaprofaji). Günlük besin gereksinimleri 10-20 mgr/kg, su gereksinimleri 50-90 ml/kg’dır (41). Yemlerinde protein oranı %18-20, selüloz oranı %1-5’dir.



Şekil 1. Sıçanda kalın barsak anatomisi



Şekil 2. Sıçanın visceral anatomisi



Şekil 3.Sığanda alt karın anatomisi

İnsanda da sindirim kanalının ileumdan sonra gelen ve çekumdan anüse kadar uzanan yaklaşık 1,5 metrelik bölümüne kalın barsak denir. Sindirim sisteminin yaklaşık 1/5'ini oluşturur (23, 46, 39, 47). Kolon ise çekumun bitiminden rektum'a kadar uzanan kalın barsak bölümüdür. Kolon, ince barsaklardan üç temel özellik ile kolaylıkla ayrılabilir, bunlar: Taeniae coli, Haustra coli, Appendices epiploica (omental appendices) (46, 39, 48, 49).

Kolon duvarı dört tabakadan oluşur (içten dışa doğru sıralarsak): mukoza, submukoza, muskularis propria ve serozal tabakadır. Musküler tabaka, içte sirküler dışta ise Taeniae coli'leri oluşturan longitüdinale tabaka olarak iki kısımdan oluşur (36).

Kalın barsaklar; çekum, apandiks vermiformis, kolon (çıkan, transvers, inen ve sigmoid kolon), rektum ve anal kanaldan oluşur (39, 47). Klinik uygulamalarda pratik olarak çekumdan transvers kolon proksimaline kadar olan kısım sağ kolon, transvers kolon distalinden rektuma kadar olan kısım ise sol kolon olarak adlandırılır (36). Kalın barsağın çapı çekumdan distale doğru giderek daralır ve sigmoid kolonda 2,5-3 cm'ye kadar iner (23, 46).

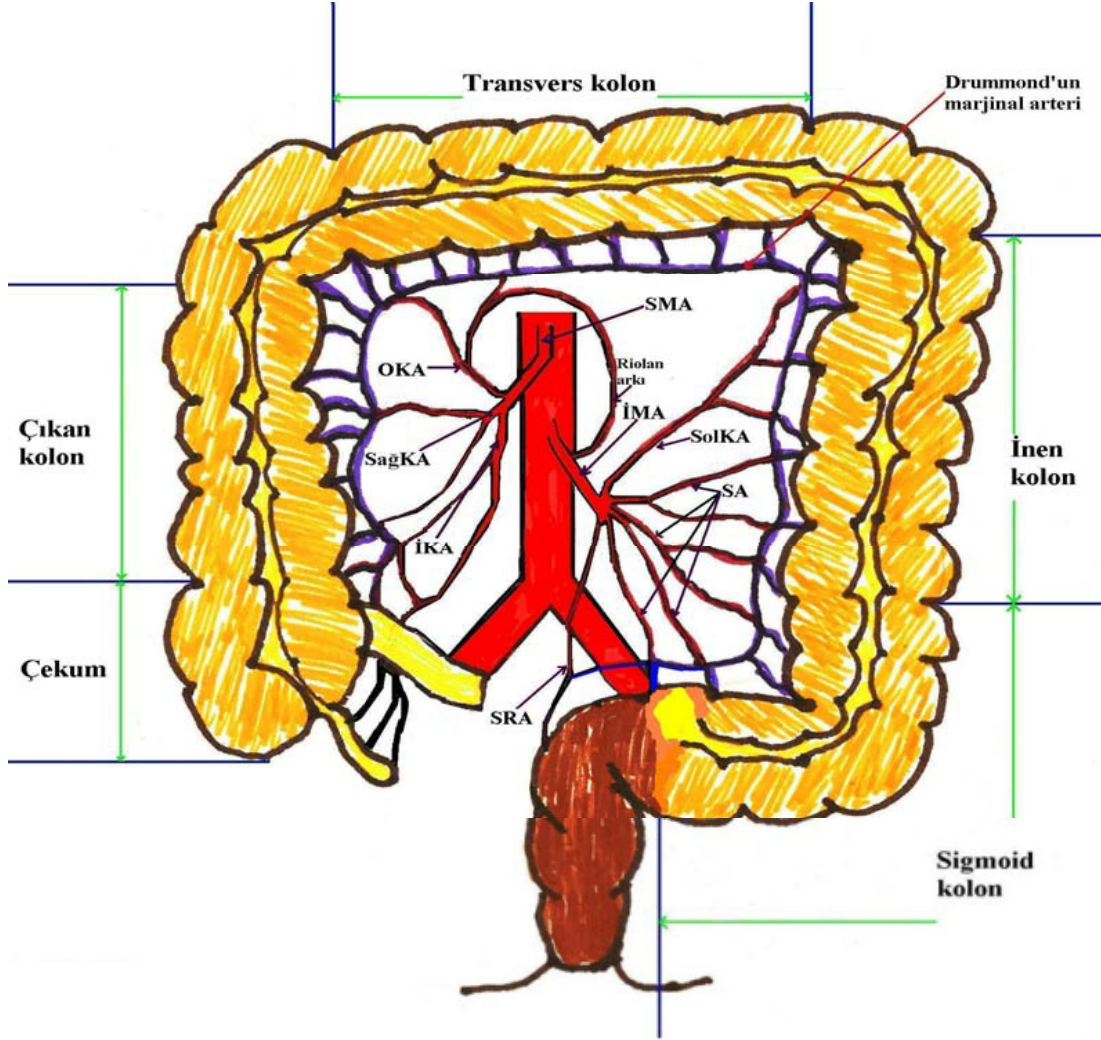
Kolonun beslenmesi aortadan kaynaklanan iki ana arterin dallarıyla sağlanır. Süperior mezenterik arter (SMA) ve inferior mezenterik arter (İMA) kolonda embriyolojik gelişime uygun olarak kanlanmayı sağlar (Şekil 4) (46, 48, 24, 49). SMA ve İMA dallarından çıkan yan dallar çekumdan rektosigmoid köşeye kadar tüm kolon boyunca uzanan Drummond'un marjinal arterini meydana getirirler (Şekil 4). Arterler kolon duvarına erişmeden önce vasa rektaları oluştururlar (45). Marjinal arterden kolona dik olarak çıkan kısa dalcıklar, kolonun mezoya yakın olan 2/3'lük bölümünü, uzun dalcıklar ise antimezenterik kısımda kalan 1/3'lük bölümünü beslerler (46). Bir diğer kollateral ağ ise orta kolik arter ile sol kolik arter arasında var olan Riolan arkusudur (Şekil 4). Bu kollaterallerin bilinmesi özellikle cerrahi anatomiye önemlidir (46, 48, 24, 49).

Kolonun birincil görevleri depolama, emilim, salgılama ve taşımadır (23, 36). Kolonun kısımlarına göre görev dağılımı mevcuttur; örneğin elektrolit ve su emilimi proksimal kolonda daha belirgindir. Kolon gaz içeriği oldukça değişkenlik gösterebilir. İnce barsak yaklaşık 100 ml gaz içerirken kalın barsaktaki gaz miktarı daha fazladır. Mukozadan emilip akciğerlerden atılan gaz dışında kalan yaklaşık 400-1200 ml gaz flatus olarak vücuttan atılır. Barsak gazının yaklaşık %30-90'ı yutulan hava kaynaklı azottur.

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

Kalın barsakta itici ve itici olmayan tip olmak üzere iki çeşit hareket mevcuttur. İtici olmayan hareket tek bir haustra içinde birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilen harekettir. Kolon içeriğinin karışması, sıvı-elektrolit değişimi için

gereklidir. İtici olan hareketler birden fazla haustranın kasılması, kütleli itme ve peristaltizm olarak üç çeşittir (23).



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

2.3. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi yaralanmalardan sonra başlayan, hücresel düzeyde inflamasyon ve proliferasyon ile başlayıp yeni bir denge kurulması ile devam eden temel hemostatik süreçlerin yaşandığı bir cevaptır (50, 27, 51, 52, 25, 53, 54).

Üç dönemde incelenir:

- Hemostaz ve inflamasyon
- Proliferasyon
- Matürasyon ve remodeling

2.3.1. Hemostaz ve inflamatuvar dönem

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

Yaralanmadan hemen sonra görülen ve yaklaşık 5-10 dakika süren geçici vazokonstriksiyondan; yaralanma bölgesinden salınan katekolaminler, tromboksan A₂, prostoglandin (PG) F₂ α sorumludur. Bu sayede kan akımı azalarak pıhtı oluşumu kolaylaştırılır. Kanamanın durması ile beraber endotel ve mast hücrelerinden PGE₂, PGI₂ ve endotel büyüme faktörü salgılanır ve böylece damar geçirgenliği artar ve vazodilatasyon gelişir.

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

2.3.2. Proliferasyon fazı

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

2.3.3. Matürasyon ve remodeling fazı

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

2.4. Kolon Anastomozlarının İyileşmesi

Kolon anastomozlarının iyileşmesi çeşitli fazlardan oluşan bir kaskad ile düzenlenmekte olup, bu kaskadı lokal ve sistemik birçok faktör etkilemektedir. Günümüzde cerrahi teknik ve anesteziye gelişmeler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, preoperatif hasta hazırlığı, ve postoperatif hasta bakımı sayesinde morbidite ve mortalite oranları azalmıştır (55, 56, 57, 25, 58). Fakat elektif cerrahi ve en iyi koşullar altında bile vakaların hemen hemen %3-5'inde

anastomozda yetersizlik ve kaçak meydana gelir. Bu nadir olmayan sorunun yüksek mortalite ve morbiditesi ciddi bir problemdir (30, 31, 32, 59, 54).

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

- Mukoza
 - Epitel
 - Lamina propria mukoza
 - Lamina msklaris mukoza
- Submukoza
- Msklaris propria
 - Sirküler
 - Longitudinal
- Seroza

Mukozada en ite epitel tabakası bulunur ve tek katlı prizmatik epitel karakterindedir. Bunun hemen dışında bulunan tabaka lamina propria mukozadır; kan damarları, lenfatikler, sinir sonlanmaları yanında inflamatuvar ve mezenkimal hücreler bulunur. Bunun dışını ise ince bir tabaka şeklinde lamina msklaris mukoza sarar.

Mukozanın dışında ise submukoza bulunur. Sağlam gastrointestinal sistemde gerilim gücünün çoğunu submukoza sağlar. Anastomoz yapılmış barsak uçlarını bir araya getiren dikişleri tutabilecek ve taşıyabilecek güce sahip tek tabaka submukozadır (60, 25, 59). Submukoza, çoğunluğu matriks proteinlerince oluşturulan, gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Matriks proteinlerinin içeriği, deriden farklıdır ve büyük çoğunluğunu tip I (%68) kollajen meydana getirir. Tip III (%20) ve tip V (%12) kollajen daha azdır (25, 59, 54). Submukoza zengin bir damarsal ağa sahiptir.

Submukozanın dışında ve serozanın altında ise, içte sirküler, dışta longitudinal düz kas lifleri içeren, msklaris propria bulunur.

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

Kolonda da yara iyileşmesi temelde ciltteki yara iyileşmesiyle aynı aşamaları takip eder fakat bu konuda bildiklerimiz oldukça kısıtlıdır (52, 59). Sadece mukozal yaralanma varsa, bu cildin yeniden epitelizasyonu gibi, migrasyon ve proliferasyon ile iyileşebilir. Vasküler hadiseler gibi çeşitli nedenlerle meydana gelen tam kat yaralanmalar, fibroblastik aktiviteyi uyarır ve skar oluşumu ile sonuçlanır (54).

Herman ve ark. (27, 61) tarafından kolon anastomozunun iyileşmesinde histolojik olarak 3 aşama ileri srlmştir:

- I. İnflamasyon ve dem dönemidir (0-4 günler). Yara bölgesinde hematoma, yaygın dem, fibrin birikimi ve inflamatuvar hücre g mevcuttur. dem çoğunlukla submukozaldır. İlk yirmi dört saatte hakim hücre granlositlerdir. Temiz cerrahi yaralanmadan sonra bunu makrofajlar izler (54). Anjiogenezis yaralanmadan sonra oldukça erken (2.-3. günlerde) başlar (62, 29).
- II. Proliferatif fibröz onarım dönemidir (3-14 günler). dem ve inflamasyon gerilerken fibroblastik aktivite ne çıkar. Fibroblastlar ve düz kas hücreleri bölgeye toplanarak matriks proteinlerini sentezlerler. 6-10. günler arasında kollajen lifleri submukoza ve serozada belirmeye başlar (61, 54). Fibroblastik cevap serozal yönde de çok güçlüdür (63).
- III. Yeniden organizasyon “Remodeling” dönemidir (10-180 günler). Granülasyon dokuları azalmaya başladıkça düzenli sıralar oluşurmaya başlayan düz kas hücreleri sayıca artar ve normal dokuya benzemek amacıyla çeşitli düzenlemeler yapılır.

Başlangıçtaki hematoma ve vazokonstriksiyonu takiben vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artar (51, 25, 59). İlk dört gün ödem ve inflamasyon mevcuttur. 24-48 saat içinde invajine olan mukoza ve submukozada yaygın inflamasyon sonucu nekroz gelişir ve bu kısım lümeneye düşer. İnvajine edilen kısım küçükse primer iyileşme meydana gelir ve bu nedenle anastomozu aşırı inverte etmekten kaçınılır (27). Barsak duvarının tam olarak karşı karşıya getirilmemesi ve araya mukozal parça girmesi de primer iyileşmeyi bozar (65, 27). Kaçak riskini azaltmak amaçlı serozanın yaklaştırılması önemlidir (25). Anjiogenezis, yaralanmadan en erken 2-3 gün sonra başlar (62, 66). Dördüncü güne doğru anastomoz bölgesinde granülasyon dokusu oldukça yoğundur. Postoperatif 3.-5. günlerde anastomoz hattında daha belirgin olmak üzere kolonun tamamında kollajenolitik aktivitede artma olur (27, 51). Kaçak açısından en riskli dönem bu dönem olup, anastomoz dayanıklılığı konulan dikişler ve anastomoz çevresindeki submukozanın dikişlerin gerilimi karşılayabilmesine bağlıdır (27, 51).

Postoperatif 4. günden başlayarak anastomoz bölgesinde güçlü kollajen uyarımı başlar ve izleyen her gün yara kuvveti gittikçe artar (27). Yedinci günde mukoza epitel proliferasyonu ve submukozal vasküler proliferasyon izlenir (27, 41).

Yeniden organizasyon döneminde, granülasyon dokusu azalır ve yerini düzenli hücre sıraları, düz kas hücreleri ve normal doku alır. Anastomoz bütünlüğü kollajen sentezi ve yıkımı arasındaki hassas dengeye dayanır (27, 25). Epitelyal rejenerasyon için en önemlisi, submukozal kollajen ağının rekonstrüksiyonudur (67). Yeniden organizasyon döneminde anastomoz inceler; bununla birlikte mükülaris mukoza ve mükülaris propria düzensiz kalır ve bu operasyondan bir yıl sonra bile fark edilebilir (61, 54).

Tüm bu veriler ışığında üçüncü günden sonra anastomoz gücünde belirgin bir artış olur (29, 61, 68, 69). Deneysel çalışmalarda, yedinci günden sonra, tam mekanik güç uygulamayla gelişen rüptürün, anastomoz hattı dışından olduğu saptanmıştır (54).

2.4.1. Kolonda kollajen sentezi

Fibronektin yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein olup sağlıklı submukozada düşük konsantrasyondadır (54). Yaralanmadan birkaç saat sonra artış sürecine girer ve bu sürecin en aktif olduğu dönem üçüncü-beşinci günler arasındadır. Fibronektin, infiltran hücreler için iskelet görevi görür. Bu süreç proliferatif fazda azalır.

Kolonda hasarlanma olmadığı dönemde lamina propria ve submukozada kollajen I ve III'nin temel anlamı bilinmektedir. Yaralanmadan sonra kollajen gen ifadesinin ("gen ekspresyonu") aktiflendiği süreç kollajen I için üçüncü gün, kollajen III için ikinci gün zirve yapar (62, 70). Bununla birlikte immunohistokimyasal boyamalarda ikinci ve üçüncü günlerde her iki kollajen boyanmasında güçlü bir azalma yanında yedinci güne kadar aşamalı bir artış gözlenir (71). Kollajenin bu kaybı anastomozun 2,5 cm proksimal ve distalinde en belirgindir (72).

Kolon anastomozları ile kıyaslandığı zaman ince barsak anastomozları daha hızlı ve çok daha belirgin kollajen sentezine sahiptir (73). Ayrıca ince barsak anastomozlarında kollajen bozulması hemen hemen önemsizdir (74, 75, 29, 54). Bu ince barsak anastomozlarındaki yetersizlik oranlarının daha düşük olmasını açıklayabilir.

Önceden şekillendirilmiş kollajenin yıkımı kadar yeni sentezlenen ve depo edilen kollajenin kalite ve miktarı da yara direncini belirler (76). Bu faktörler arasındaki denge, yaralanmayı takip eden erken dönemde yaranın güç ve bütünlüğünü tayin eder. Üçlü heliks yapısını dağıtarak diğer enzimlerle yıkımı kolaylaştıran spesifik kollajenazlar olmadıkça kollajen yıkıma dirençlidir. Anastomozda kollajenin ilk yıkımı, kollajenaz aktivitesindeki kısmi artıştan dolayıdır (68). Kollajenazların aktivitesi metalloproteinaz doku inhibitörleri aracılığı ile düzenlenir. Kollajenazlar yaralanmadan sonra birkaç saat içinde uyarılır ve anastomozda tam olarak saptanır (77). Metalloproteinazların doku inhibitörleri bundan çok kısa bir süre sonra ortaya çıkıp kollajenaz aktivitesini düzenler (78).

Granülositler ve fibroblastlar kollajenazların ana kaynağıdır. İlave olarak lümen içi bakterilerde kollajenazları sentezler (77, 79). Enfeksiyonlar veya abse oluşumuyla kollajenazların aşırı üretimi yüksek oranda yarada açılma ile sonuçlanacaktır (80). Metalloproteinazların sentetik inhibitörlerinin tümör nekrozis faktör (TNF) α oluşumu inhibisyonu ve anjiogenezis inhibisyonu gibi diğer ikincil ve farklı fonksiyonları da akılda tutulmalıdır (81, 66).

Yapılmış olan güncel bir çalışmada anastomoz kaçağı gelişmiş hastalardan rezeke edilen doku spesimenlerinde, öncelikle kollajen I ve III konsantrasyonlarında azalma olmakta ve normal iyileşme kontrolleri ile kıyaslandığında ise tüm kollajen içeriğinde azalma olmaktadır (45). Ameliyat zamanında kollajen ifadesinde farklılıklar mevcut olduğundan dolayı, barsak duvarı kollajen içeriğinde fenotipik ve genotipik değişiklikler olabilir; bu ise bilinen risk faktörleri olmamasına rağmen, en iyi koşullar altında bile, anastomoz iyileşmesindeki başarısızlıkları açıklayabilir. Kollajenin yıkıma uğraması anastomoz ayrışması ile sonuçlanabilir (82).

2.4.2. Kolon anastomoz iyileşmesinde büyüme faktörlerinin yeri

Büyüme faktörleriyle ilgili olarak anastomoz iyileşmesi sırasında mukozal onarımda işe yarar bazı veriler vardır (83). Sitokinlerin büyük çoğunluğu etkilerini epitel hücre popülasyonu üzerine gösterir. Bu etki özellikle hücre çoğalması üzerinedir ve poliaminler aracılı olabilir (54).

Epidermal büyüme faktörü (EGF), tüm sindirim sisteminde hücre çoğalmasının güçlü bir uyarandır. EGF, poliamin sentezini ayarlar ve barsak tamirini destekler. Cerrahi sonrası yaklaşık yedinci günde kolonik epitel ve fibroblast ifadesinde artış tespit edilir (54).

Dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β), başlıca barsak epitel tabakasında üretilmektedir. Fibroblast ve epitel hücrelerinde çoğalmayı baskılar, lenfosit fonksiyonlarını düzenler ve fibroblast matriks sentezini uyarır. TGF- β kolon anastomozu iyileşmesi sürecinde kollajen I artışıyla doğrudan ilişkilidir (19). Aynı

zamanda sindirim sisteminde iyileşmeyi bozan 5-Florourasil ile tedavide, TGF- β konsantrasyonlarında düşme gözlemlenmektedir. Barsak iyileşmesinde TGF- β 'nın öneminin altı çizilmelidir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (İGF-1), epitelyal tamiri artırır ve hücre çoğalmasını uyarır. Sistemik veya periton içine İGF-1 uygulaması anastomoz patlama basıncını artırır ama bu etkisini kollajen depozitlerini arttırarak mı başardığı belirsizdir. Ama İGF-1 salınımına aracılık eden büyüme faktörü (GF), doza bağımlı bir şekilde kollajen depozitlerini artırır ve kolon iyileşmesini hızlandırır (54).

Keratinosit büyüme faktörü (KGF), stromal fibroblastlar aracılığı ile sentezlenir. KGF reseptör ve haberci RNA'sı barsakların tamamında, bir baştan bir başa mevcuttur. Kolonik anastomoz iyileşmesi sırasında KGF, bölgesel inflamasyonu azaltır, epitelyal çoğalmayı artırır, ameliyat sonrası ilk hafta patlama basıncını artırır fakat kollajen sentezini arttırmaz (54).

Nitrik oksit (NO), cilt ve sindirim sisteminde yara iyileşmesinde doğal olarak meydana gelen bir mediatördür. NO sentetaz (iNOS) yara iyileşmesinin erken fazında up-regüledir ve başlıca makrofajlarda görülür. Eğer iNOS baskılanırsa anastomotik kopma direnci azalır (54).

2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler, kolon anastomoz iyileşmesini etkileyen faktörlerle benzerlik gösterir ve iki ana başlık altında toplanabilir (50, 27, 51, 52, 25):

a) Sistemik etkenler

Beslenme, yaş, ilaçlar, iskemi, sigara, radyasyon, diabet başlıcalarıdır. Bunlara ilaveten, sistemik ödem, karaciğer hastalığı ve yetersizliği, şok, sepsis, asidoz gibi birçok neden yara iyileşmesini etkiler.

b) Lokal nedenler

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

2.6. Kolonda Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kolon cerrahisi, travma sonrası, immunsupresyon durumu veya yaşlılık gibi komplike durumlarda giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır. En uygun koşullarda, emin anastomozlarda bile başarısızlıklar olabilir. Anastomotik ayrışma için risk faktörleri klinik olduğu kadar deneysel olarak da değerlendirilmiştir. Büyük klinik çalışmalar lokal veya sistemik risk faktörleri bulmuşlardır (Tablo 1): Anemi, yaş (>60 yıl), preoperatif radyoterapi, acil operasyon, infeksiyon varlığı, operasyon sırasında hipotansiyon, kan transfüzyonu ile birlikte kan kaybı olması başta olmak üzere geniş ve kabarık bir liste oluşturulabilir (36, 27, 51, 22, 25, 59, 54).

Burada ifade edilmesi gereken diğer bir gerçekte, enterokütan fistüllerin %75'i bir operasyonu takiben meydana gelir (22, 84). Enterokütan fistül, bir barsak segmenti ile cilt arasındaki anormal iştiraktır. Cerrahide tek başına en korkulan komplikasyondur (84).

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

Tablo 1. Kolonda anastomoz iyileşmesini etkileyen faktörler

2.6.1. Lokal faktörler

Kolon ameliyatlarından önce mekanik barsak temizliği yapılması ve uygun antibiyotik kullanımının, kolon florasını ve ameliyat sırasında kirlenmeyi azalttığı, anastomoz kaçağı sıklığını önemli derecede düşürdüğü gösterilmiştir (27, 25, 85). Kolorektal ameliyatlar öncesi yapılan mekanik barsak temizliğinin amacı, barsağın dışkı yükünü ortadan kaldırarak antibiyotiklerin etkinliğini arttırmak ve teknik açıdan ameliyatı kolaylaştırmaktır. Antibiyotiklerin, kolon mukoza hücreleri üzerine toksik etki eden amonyağın yapımını azalttığı, üreaz yapan bakterilerin sayısını düşürdüğü ve böylece iyileşme sürecine olumlu etki gösterdiği ileri sürülmüştür (85). Antibiyotik kullanmadan yapılan mekanik barsak temizliği, bakteri konsantrasyonunda ancak geçici bir düşüş sağlar. Antibiyotik profilaksisi, mekanik barsak temizliğine eklenirse infeksiyöz komplikasyonların sıklığında dikkate değer bir azalma sağlar ve anastomoz iyileşmesine olumlu etkide bulunurlar (25).

Ameliyat sırasında barsak içeriği ile karın kontaminasyonunu engellemek ve kesilen barsak duvarından kanamayı önlemek için kullanılan klempler de hem mekanik travma yaratarak hem de lokal iskemi oluşturarak beslenmeyi bozabilir. Geleneksel klemplerin iç yüzeylerine silikon elastomer uygulayarak geliştirilen özel klemplerle barsağın her bölümüne, mezentere eşit ve yeterli basıncın uygulanması, böylece barsakta minimal hasar oluşması sağlanabilir (27).

Kolonun anastomoz için hazırlanması esnasında kaba ve fazla serbestlenmesi, hemostaz için aşırı koter kullanımı, kontaminasyonu engellemek amaçlı konulan klampların uzun süreli ve sıkı tutulması, sık ve sıkı dikişler kritik damarları hasarlayabilir ve dokuda iskemi oluşur (25, 27). Serbestlemenin yetersiz olması da anastomozda gerilimle sonuçlanır ve anastomoz perfüzyonu bozulur.

İdeal dikiş materyali, anastomoz bütünlüğü sağlanana kadar gücünü korumalı, az oranda doku reaksiyonu oluşturmalı infeksiyonu önlemelidir. Ayrıca düğüm güvenliği olmalıdır (27, 64).

Bütün anastomoz teknikleri iyileşmeyi bozmaktadır. Çünkü lokal kan akımını olumsuz etkilerler, doku düzensizliği yaratırlar ve dokuya yabancı cisim sokarlar (64). Barsak anastomozu için tarif edilmiş tekniklerde cerrah için önemli olan nokta, bunların arasından ustalaşabileceği birini seçmesidir (64).

Lokal mikrosirkülasyondaki gerilim en az kolonda tolere edilir (25, 27, 64). Dikişler kenarlardan uygun mesafede konmalı ve düğümler dokuyu strangüle etmeden güvenli bir şekilde bağlanmalıdır. Anastomoz tamamlandıktan sonra lümen açıklığı, doku kenarlarının canlılığı kontrol edilmelidir. Gerilim, torsiyon ve distal tıkanıklık olmadığından emin olunmalıdır (59). Dışa dönük “Everting” anastomozlarda kaçak riski yüksektir ve daha çok adezyon oluşumuna sebep olurlar, fakat stenoz sıklığı daha azdır (59).

Tek kat dikiş ile yapılan anastomozu savunan cerrahlar, doku kenarlarına daha az zarar verildiğine ve daha geniş lümen kaldığına inanırlar; Ayrıca çift kat dikiş ile yapılan anastomozların, iyileşmenin erken döneminde daha fazla dikiş materyali yanında içe dönük “inverte” dokuda iskemi oluşturarak inflamatuvar cevabı ve kollajen yıkımını arttırdığına inanırlar (59).

Tüm bunlar göz önüne alındığında, kolonda seroza, adale ve submukoza tabakalarından geçerek mukozayı lümeneye doğru çeviren; ayrı ayrı dikişlerle, tek kat üzerinden yapılan anastomoz tekniğinin hem elektif hem de acil durumlarda en güvenli teknik olduğu söylenebilir (64).

Stapler, daha geniş stoma yanında daha az travma, adezyon ve inflamatuvar cevap oluşturur. Stapler zımbaları hemostaz oluşturmazlar ve staplerle yapılan, özellikle de üst sindirim sistemi anastomozlarının en sık sorunlarından birisi anastomoz hattından kanamadır (27, 59, 64). Dıştan görülen kanama dikişle kontrol altına alınmalı, koter kullanılmamalıdır. Koter, zımbalarla elektrik iletisi sonucunda doku kaybı ve kaçak oluşturma riski taşımaktadır (64). Diğer bir sorun da, anastomoz yapılırken birden fazla stapler kullanımı ile kesişen zımba hatlarında bağırsağın kanlanması azalmasıdır. Bu durum geç dönem kaçaklara neden olabilir (64). Acil

cerrahi uygulamalarında, özellikle barsak tıkanmalarında, barsağın kas tabakasının hipertrofisi veya inflamasyonlu ve ödemli olması durumlarında stapler kullanılacaksa özel bir dikkat gösterilmelidir, çünkü zımbaların atma riski vardır (64). Her ne kadar stapler kullanımı hızlı, ancak gözle görülür şekilde pahalı ise de randomize çalışmalar, staplerle ve dikişle yapılan anastomozlar arasında belirgin bir fark göstermemiştir (64). Stapler aletlerinin, özellikle sindirim sisteminin ulaşımı zor bölgelerindeki (aşağı kolorektal, özofagojejunal, özofagogastrik anastomozlar gibi) anastomozlarda kullanımı uygundur (64).

Geniş doku diseksiyonu ile yapılan anastomozlarda peritonun bakteriyel kirlenmeye karşı koruyucu özelliği bozulduğundan, infeksiyon ve kaçak oranı artmaktadır (51).

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

Lokal infeksiyonlar (Peritonitis), anastomoz kaçaklarının en önemli nedenlerinden biridir. Kolon florasının zengin oluşu ve operasyon sırasında çevresel bulaşlar olması lokal infeksiyonun nedeni olarak gösterilmektedir (27). Eğer peritonit varlığında kolon anastomozu uygulanıyorsa ayrışma oranları yüksektir (54). İnfeksiyon, yara dokusunda kollajenaz aktivitesini arttırarak kollajen miktarında azalmaya neden olur (74).

2.6.2. Sistemik faktörler

Anestezi özellikle kritik hasta bakımında önemlidir. Buna en ideal örnek barsak iskemisi gibi acil cerrahi girişim gerektiren durumlardır. Acil cerrahi girişim sonrası morbidite ve mortalite, elektif girişimler sonrasına göre daha yüksektir. Yetersiz preoperatif değerlendirme, hipovoleminin düzeltilememesi, akciğerlere aspirasyon, yetersiz gözlem, trakeal entübasyon sırasında yaşanan sorunlar, ameliyat sonrası

dönemde hastanın yetersiz izlenmesi ve postoperatif yetersiz ventilasyon mortalitenin artmasına katkıda bulunurlar (64). Anestezist için acil cerrahide önemli ve sık karşılaşılan sorunlar, hipovolemi, kusma riski, hipopotasemi, atrial fibrilasyon, kardiyopulmoner bozukluklar ve sepsistir. Anestezist ameliyathanede cerraha anestezi sağlamaktan öte, hayati fizyolojik fonksiyonları gözlemeli ve desteklemelidir. Hasta ameliyat boyunca, kardiyovasküler ve pulmoner açıdan, etkin bir yoğun bakım görmelidir (64). Anestezist, hastaya uygun anesteziyi seçmeli, peri postoperatif bakımında hastada normotermiyi sağlamalı, hipovolemi ve hipoksemiye önlemeli, ağrıyı gidermeli ve gerekli ise yakın izlem amaçlı hastayı yoğun bakım servisine almalıdır (54, 64).

İlerlemiş yaşla yara iyileşmesinde yavaşlar. Yaş (Yaş>60 yıl) ile anastomoz kaçağı sıklığı arasında paralellik vardır (25, 54). Acil koşullarda ameliyata alınan hastalarda peritonit ve sepsis gibi genel durumu bozan patolojilerin görülme sıklığı artar (25).

Beslenme bozukluğu, malnütrisyon, alkolizm, vitamin (A, C, E) ve mineral (demir, çinko) eksiklikleri protein ve kollajen sentezinde görevli enzimlerde yapım ve fonksiyon bozukluklarına neden olur (25, 59). Ameliyat sonrası -enteral ya da parenteral yolla- hızla yeniden beslenmeye geçilmesi malnütrisyonun zararlı etkilerini geriye çevirir (54). Cerrahi girişim geçiren olgularda parenteral ve enteral beslenmenin en önemli amacı iyi ve yeterli bir yara iyileşme için en uygun kalori ve protein gereksinimini karşılamak ve azot dengesini korumaktır (86). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, kolon iyileşmesinde, normal ya da septik koşullarda, enteral beslenme parenteral beslenmeye üstündür (86). Kontrendikasyon yoksa, saptanmış birçok avantajı nedeniyle, parsiyel veya total enteral beslenme tercih edilmektedir (86). Glutamin barsak mukoza hücreleri için ana enerji maddesidir. Glutaminle zenginleştirilmiş enteral beslenmenin infeksiyöz komplikasyonları azaltma, azot dengesini koruma, barsak mukozası iyileşmesini destekleme gibi yararları gösterilmiştir. Herhangi bir nedenle enteral yolun kullanımının geciktiği durumlarda beslenme protokolünün glutaminle zenginleştirilmesi anastomoz iyileşmesine olumlu etki yapmaktadır (86). L-argininin, immünonütrisyonda anahtar

elementlerden biridir (54). Arginin, nitrik oksit aracılığı ile vazodilatasyon yapar. Elektif kolorektal ameliyatlı hastalarda perioperatif argininden zenginleştirilmiş diyetin incelendiği güncel bir çalışmada hem infeksiyöz komplikasyon oranlarında azalma hem de kaçak oranında azalma yönünde sonuçlar elde edilmiştir (54). Beslenme durumunu yansıtmak için klinikte sıklıkla yarılanma ömrü 19 gün olan albümin kan değerleri kullanılır. A vitamini, fibroblastları ve kollajen lifleri arasındaki bağları ve epitelizasyonu uyarırken; C vitamini lizin ve hidroksiprolin hidroksilasyonunda kofaktör olarak görev yapar. Bu vitaminlerin beslenme yoluyla eksik alınmaları yara iyileşmesinde olumsuz etkilere neden olabilir. Ayrıca E vitamininin, esansiyel yağ asitlerinin, bakır ve çinkonun yara iyileşmesi üzerine etkileri vardır. Birçok deneysel ve klinik çalışma preoperatif malnütrisyonun zararlı etkilerini vurgulamaktadır (59). Preoperatif olarak hastaları beslemek, sadece ağır preoperatif kilo kaybı olanlarda faydalıdır. Enteral ya da parenteral yolla postoperatif hızla yeniden beslenmeye geçilmesi ile malnütrisyonun zararlı etkileri tersine çevrilir (54).

Hipotermi'nin, yetersiz ısıtma haricinde belki de en önemli sebebi ameliyatın uzun sürmesidir. Sadece 2°C'lik hafif hipotermi, bakteriyel öldürmenin azalmasına neden olan doku hipoksisininde eşlik ettiği vazokostriksiyon ile sonuçlanır. İki büyük randomize çalışmayla normotermi ve normoksi ile infeksiyon oranlarının azaldığı gösterilmiştir (54, 64).

Oksijenasyon, aerobik metabolizma, nötrofil fonksiyonları ve hidroksilasyon için gereklidir. İskemi oluşturan ateroskleroz, sigara, diyabet, ödem, doku basıncı, vaskülit gibi nedenler oksijenasyonu bozarak yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilerler. Özellikle barsak mukozası iskemiye çok duyarlıdır (54). Sindirim sisteminde ve onun bir parçası olan kolonda iskemi hızla geri dönüşümsüz safhaya geçer ve doku rezeksiyon gerektirir. Eğer iskemiye reperfüzyon fazı izleyecekse iskeminin sonuçları geçici olabilir. Birçok antimikrobiyal savunma mekanizması oksijene bağımlı olduğundan dolayı oksijen, bakteriyel temizlenme için gereklidir (54). İskemik anastomozlar kötü bir biçimde iyileşir ve bunu önlemede kullanılabilir birkaç tedavi seçeneği bulunur:

- Hiperbarik oksijen tedavisi, deneysel modellerde iskemik barsak iyileşmesini olumlu yönde arttırmaktadır (54, 87),
- Sigara içimi vazokonstriksiyonla geçici iskemiye neden olur ve bu yüzden olasılıkla yara iyileşmesini etkiler (88). İçmeyenler ile mukayese edildiğinde sigara içicilerinde kaçak oranı artmıştır (89),
- Epidural anestezinin teorik olarak splanknik kan akımını arttırdığına inanılır fakat bu durum çalışmalarla kanıtlanamamıştır (38).

Geleneksel olarak akut hemoraji ve aneminin doku kollajen depozitlerini azalttığı düşünülür. Çünkü yara kopma direncini azaltmaktadırlar. Anemi ve hipovolemi, iskemi sonucu dokuda parsiyel oksijen basıncını azaltarak anastomoz iyileşmesini geciktirir (25, 54).

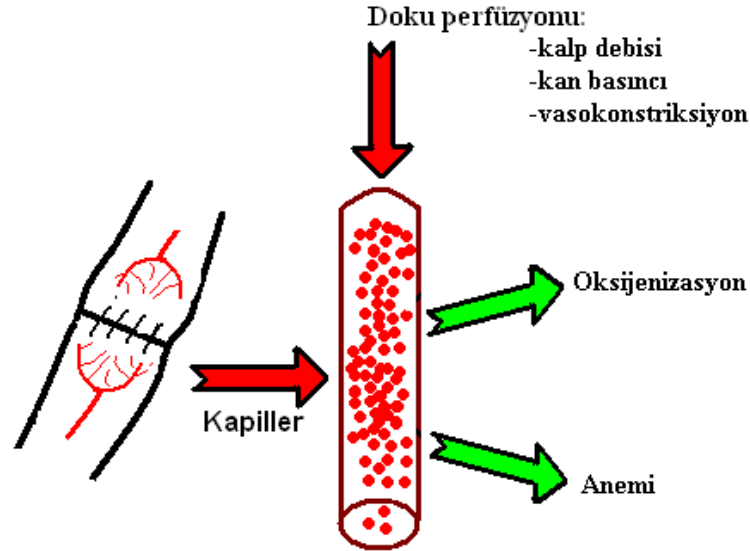
Doku oksijenizasyonun sürdürülmesinde esas olan doku perfüzyonudur (90) (Şekil 5). Doku perfüzyonu kalp debisi ve kan basıncına ilaveten vazokonstriksiyona sebep olan ağrı, soğuk, sigara içimi vs ile kontrol edilir (54). Doku perfüzyonu doku oksijen basıncı ile ilişkilidir buda yarada sentezlenen kollajenin miktarını doğrudan doğruya etkilemektedir. Yeterli oksijen dağılımı kollajen sentezi sırasında lizin ve prolin hidroksilasyonu için gereklidir (27). Anemi sıklıkla perfüzyonun artmasına sebep olan artmış kalp debisi aracılığıyla kompanse edilir. Parsiyel oksijen basıncının 55 mmHg değerinin altında olduğu dokularda kaçak oranı %10 iken (27); anastomoz iyileşmesinde kritik lokal parsiyel oksijen basıncı 25 mmHg'dir ya da bir başka deyişle preoperatif değer %50'sinden daha fazla azalmasıdır. Akut hemoraji, hipoproteinemi, Faktör XIII yetersizliği, C vitamini yetersizliği ve koagülasyonda bozukluklar gibi yara iyileşmesini olumsuz etkileyen sonuçları doğurur (54).

Kan transfüzyonları immün cevabı baskılar ve enfeksiyona yatkınlığı artırır. İntraperitoneal sepsis insidansını artırarak kolon anastomozu iyileşmesini bozarlar (59).

Radyoterapinin uzun dönem etkileri arasında fibrozis, striktür oluşumu ve endarteritis obliteransa sekonder iskemi yer alır (59). Russell ve Welch radyoterapi

uygulanmış dokularda uygulanacak primer anastomozun sepsis ve fistül oluşumuyla sonuçlanan bozulma sıklığını %31 olarak rapor etmişlerdir (22). RT Oksijenasyonu bozmasının yanında fibroblastların çekirdek ve sitoplazmalarında hasara da neden olur.

Kemoterapötik ilaçlar, kemik iliği depresyonu yaparak inflamatuvar fazda hücre proliferasyonunu bozarlar ve yara iyileşmesini etkilerler. Steroidler ise araşidonik asit metabolizmasını baskılar ve fibroblast sentezini bozarlar (27). Kortikosteroidler patlama basıncı ve gerilme kuvvetinde azalmaya sebep olurlar (25). Steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar ilk 3 günde kollajenolizi azaltırlar.



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

Diabet, yaralanma olmaksızın bile kollajen sentezi üzerine zıt etkiler gösterir. Deride, barsağa göre kollajen sentezini daha çok bozar. Diabetiklerde ileal ve kolonik anastomozlarda patlama basınçları azalmaktadır, bu kollajen depozitlerinin

azalmasından değil anastomoz çevresinde abse oluşumunun artmasından kaynaklanmaktadır (54). Dermal iyileşmenin aksine diabetik kolon anastomoz iyileşmesinde matriks metalloproteinazlarının kaynağı olarak görev yapan nötrofillerin sayısında artış ile karakterizedir. Bozulmuş diabetik iyileşme kemotaksi, fagositoz, bakteriyel öldürme, ısı şok proteini ifadesinde ve antioksidan sentezinde azalma yanında serbest oksijen radikallerinde artmaya neden olur (54). Ayrıca GH azalması, glukokortikoid artışı, hücre proliferasyonu azalması, apoptozun artarak düzenlenmesi sonucu daha az granülasyon dokusu oluşur. Diabetin farklı organlardaki fibroblastlar üzerindeki etkisi de farklıdır (90). Yara iyileşmesinde yetersizliğe neden olan bu etkenlerin bazıları insülin aracılığıyla kan şekerinin restorasyonu sonucu geri döner; bunlardan bazıları, kollajen metabolizması, bakteriyel öldürmenin artması, İGF konsantrasyonunun restorasyonudur (54). Lokal yara iskemisine neden oldukları gibi yara enfeksiyonu riskini de arttırmırlar.

Travma sıklıkla sindirim sisteminde cerrahi gerektiren penetran yaralanmalarla komplikedir. Kolon yaralanmalarının primer tamir edildiği 2627 vakanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada kaçak oranı sadece %2,4 saptanmıştır. Bu çalışmada seçilmesi gereken metod olarak primer tamir önerilmiştir ve primer anastomozların güvenle uygulanabileceğinin altı çizilmiştir. Primer tamir, diversiyon işlemleriyle kıyaslandığında benzer mortalite oranlarını ve düşük morbidite oranlarına sahiptir (54).

İlave olarak kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek hastalıkları, siroz ve çeşitli sistemlere ait malign hastalıklar anastomoz iyileşmesini olumsuz etkiler (25).

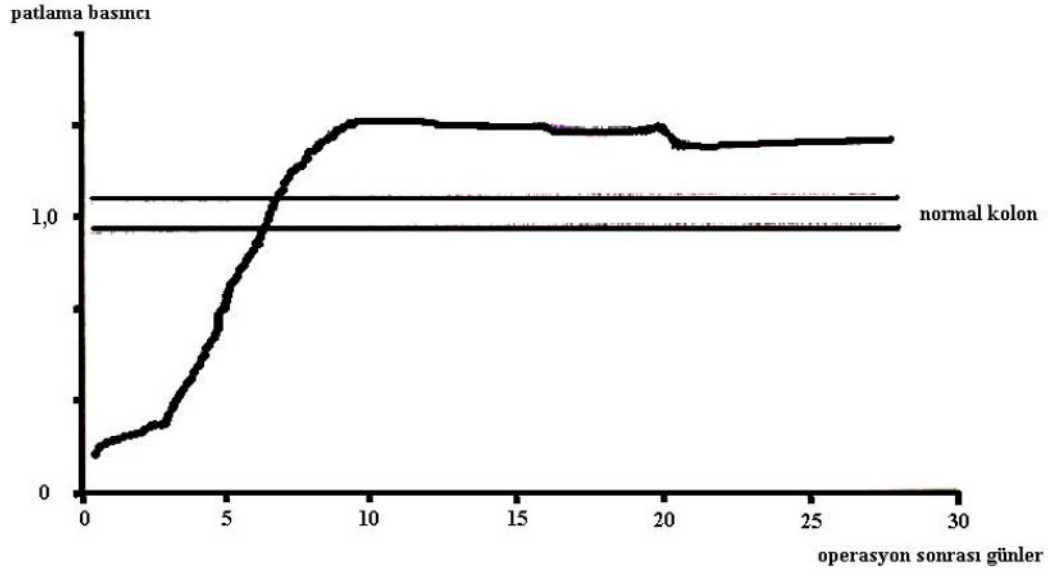
2.7. Kolonda Anastomoz İyileşmesinin Değerlendirilmesi

Anastomoz iyileşmesinin değerlendirilmesinde özellikle mekanik, biyokimyasal ve histolojik yöntemler kullanılır. Ancak nadir kullanılan bazı yöntemlerde vardır. Histolojik inceleme çoğu zaman kantitatif bir araç olmasa da, doku seviyesinde iyileşmenin saptanması açısından önemli bir göstergedir (25, 27, 51, 54, 91).

2.7.1. Mekanik değerlendirme yöntemleri

a) Patlama basıncı

Barsak segmentinin gaz veya sıvı ile artan intraluminal basınca karşı duvar direncini gösterir (25, 27). Anastomoz sonrası ikinci ve üçüncü günlerde en düşük değerde iken hızla artarak yedinci günde opere edilmemiş düzeye çıkar ve patlama bu andan itibaren anastomoz hattı dışında bir barsak ansından olur (54). Bu nedenle iyileşmenin erken döneminin değerlendirilmesi için uygundur (51, 86). Anastomoz iyileşmesi göstermede bir haftadan sonra uygun bir yöntem değildir (25).



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

b) Kopma direnci

Anastomoz hattını içeren barsak ansının uzun eksenine paralel kesilerek, standart genişlik ve uzunlukta hazırlanan şeridin iki ucuna karşıt yönlerde uygulanırken kopmaya neden olan kuvvettir. İkinci haftaya kadar olan değerlendirmelerde uygun bir parametredir (25, 27).

2.7.2. Biyokimyasal yöntemler

Anastomoz iyileşmesinin biyokimyasal parametresi kollajen miktarı tayinidir. Kollajenin ana maddelerinden biri olan hidroksiprolinin ölçümü, anastomozdaki kollajen sentez miktarını objektif olarak yansıtır (86). Kollajen miktarı anastomozu izleyen ilk günde gerek yapımdaki azalma gerekse ilk 12 saatte artan kollajenaz aktivitesine bağlı olarak en düşük seviyesine iner. Anastomoz için en kritik dönem bu dönemdir (25, 27).

2.7.3. Histolojik değerlendirme yöntemleri

Işık mikroskopu ile anastomoz hattının hücresel infiltrasyonu, yeniden damar oluşumu ile damarlanma (vaskülarizasyon) ve fibroblastik aktivitesi incelenebilir. Kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilecek skorlamalar kullanılarak yara iyileşmesinin durumu değerlendirilebilir. Daha gelişmiş olarak da elektron mikroskopu kullanılarak kollajen lifleri detaylı olarak değerlendirilebilmektedir (51).

2.7.4. Diğer Yöntemler

Bunlar sintigrafik olarak fibroblast aktivitesinin incelenmesi, doppler ultrasonografi, mikroanjiyografi ve lokal ısı ölçümleri gibi nadir kullanılan yöntemlerdir (51).

2.8. Korean Redginseng

2.8.1. Botaniği

Ginseng, panax cinsi bitkilerin bazı türlerinin köklerini ifade etmek için kullanılır. Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılan panax ginseng'dir ve uzak doğu ülkelerinde özellikle Çin ve Kore'de yetiştirilmektedir. Panax cinsinin diğer türleri Panax quinquefolius (Güney Kanada ve Amerika'da bulunur), Panax Japonicus (Japonya'da yetişir) ve daha az sıklıkla Panax notoginseng (Çin 'de yetişir), Panax pseudoginseng (Nepal ve Doğu Himalayalar'da yetişir) ve Panax vietnamensi (Vietnam'da yetişir)'dir (92). Bu türlerden en çok kullanılan, Asya veya Kore ginseng, Amerika ginseng ve Siberian ginsengdir (93).



Resim 1. Kore Redginseng kökü

2.8.2. Tarihsel ve Popüler Kullanımı

Bu bitki binlerce yıldır yaygın olarak geleneksel Çin reçetesinin önemli bir unsuru olarak kullanılmıştır (94, 95). Günümüzde de bu bitki çok satan bitkisel destek maddeleri listelerinde ilk sıralardaki yerini korumaktadır (96). İlk olarak M.O. 11

yılları civarında üretilmeye başlanmış olan panax ginsengin 2 bin yıldan daha fazla bir tıbbi geçmişe sahip olduğu ileri sürülmektedir. Çin’de, bu bitki 3-6 yıllık veya daha fazla olduğunda kökleri toplanır, kuru havada bekletilir (beyaz ginseng) veya buharda pişirilir (kırmızı ginseng). Uygulanan bu iki yoldan sonra köklerin saponin içeriklerinin ve etkilerinin de farklılaştığı belirtilmektedir (97).

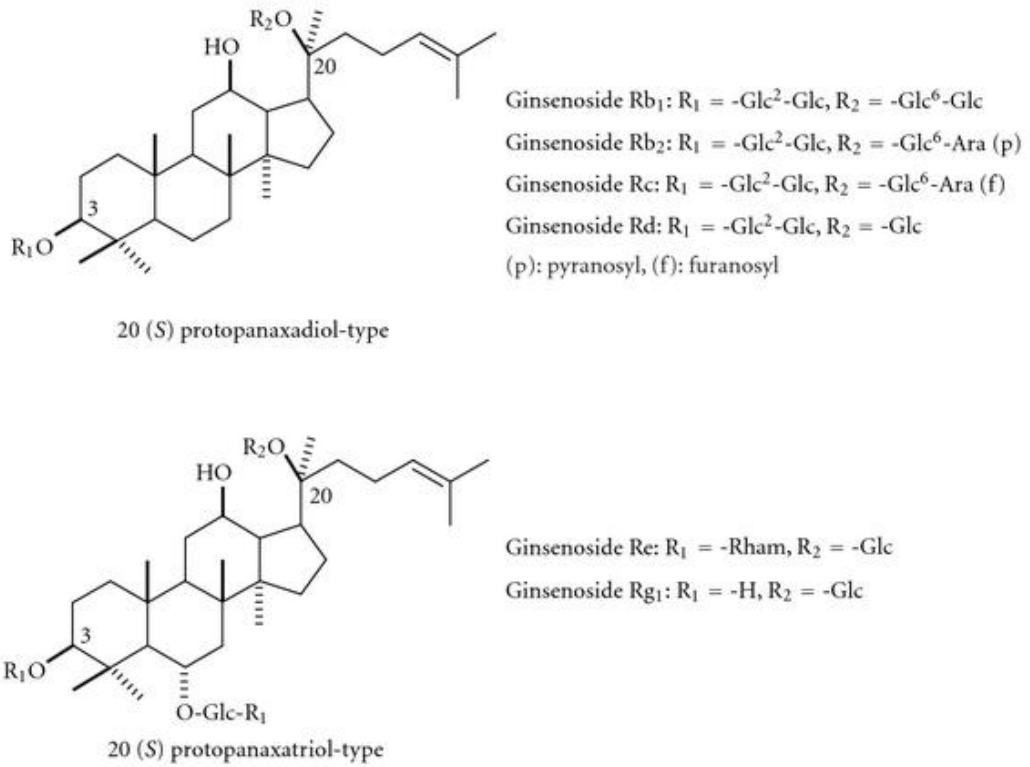
Ginseng ürünleri genellikle homeostazisi korumak ve vücudu fiziksel, kimyasal ve biyolojik her türlü olumsuz yönde etkileyen faktörlere karşı desteklemek amacıyla kullanılan bir tonik ve adaptojen olarak kabul edilmektedir (97, 98). Ginsengin bu tonik ve adaptojenik etkilerinin yaşlanma sürecinin olumsuz etkilerini azalttığına, sağlıklı bireylerde fiziksel performansı ve genel zindeliği artırdığına, stresle ve hastalıklara karşı vücut fonksiyonlarını güçlendirerek vücudu desteklediğine inanılmaktadır (99).

2.8.3. Kimyasal bileşimi

Sadece fiziksel performansı artığı inancıyla değil kavramaya ilişkin mental faydalarından dolayı da tercih edilen bu bitkinin temel aktif komponentleri ginsenoizidler olarak bilinen glikosidal saponinler (glikosilat steroidler)’dir. P. ginsengin kok, govde ve yapraklardan 36 farklı ginsenoizid ve bir çok bileşen (esansiyel yağlar, fitosteroller, amino asitler, peptidler, vitaminler ve mineraller) ekstrakte edilmiştir (100). Cui ve ark (101) 44 farklı ginseng ürününün ginsenoizid miktarlarının 4 kattan daha fazla oranda değişebildiğini bildirmektedir. Benzer olarak satılan ginseng ürünlerinin her bir kapsülündeki ginseng içeriklerinin 6 kat ve ginsenoizid bileşimlerinin de 20 kattan daha fazla değiştiği belirlenmiştir (93). Standardize bir ginseng ürününde aksi bir bildirim yok ise bu urunun %4 oranında ginsenoizid içerdiği kabul edilir ve bu miktarlar karşılaştırma standardı olarak kullanılır (102).

Ginsenoizidler panax türlerine özgü maddelerdir, çok küçük miktarlarda var olan bu maddelerin ginsengin etkilerinin çoğundan sorumlu olduğuna inanılır (103). Ginsenoizidler gittikleri dokulara spesifik olarak değişik mekanizmalarla etkilerini

gösterirler (104). Ginsenozidlerin temel yapısı birbirine benzerdir. 4 halkada düzenli bir şekilde yerleşmiş 17 karbon atomu ile bir çekirdek içerir. Her bir ginsenozid in biyolojik karakteri C-3 ve C-6'ya glikozitik bağ ile bağlanmış şeker sayısı ve pozisyonuna atfedilir (105). Ginsenozidler: panaxadiol grup (Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3, Rh2, Rs1), panaxatriol grup (Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1) ve oleanolik asit grup (Ro) olmak üzere üç kategoride ele alınmaktadırlar (95). Ginsengin içerdiği ginsenozidler panax türlerine, bitki yaşına, bitkinin bölümüne, saklama metoduna, ürün toplama sezonuna ve ekstraksiyon metoduna göre değişmektedir (106, 107).



Şekil 7. Çeşitli ginsenozidlerin biyokimyasal yapıları

2.8.4. İmmunomodülasyon ve antiinflamatuvar etki

Son zamanlarda, ginsengin yangı ve alerjik süreçlerdeki rolü üzerine yapılan çalışmalarda bu maddenin immunostimulasyon, antitümör aktivitede artış, kardiyovasküler fonksiyonlarda düzelme, vazodilatasyon ve platelet agregasyonunda

düşme, antioksidan aktivite, hipofiz -böbrek üstü bezi korteksi sisteminde stimülasyon (steroidal etki) gibi yararlarından bahsedilmektedir (93).

Ratlarda kronik inflamasyona karşı ginseng kok saponinlerinin IL-1 β ve IL-6 gen ekspresyonu üzerine inhibe edici etkiye sahip olduğu (108), ginsenosid Rb1 ve Rg1'in fare makrofajlarında TNF- α üretimini azalttığı bildirilmektedir (109). Fare derisinde 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat (TPA)'a karşı cevap olarak siklooksijenaz -2 (COX-2) ekspresyonunun ginsenosid Rg3 ile önlendiği (110), ginsenosid Rb1 ve Rc'nin in vitro olarak kobay akciğer mast hücrelerinin aktivasyonu suresince histamin ve lokotrien salınımını baskıladığı ifade edilmektedir (111). Bunlara ek olarak, farelerle yapılan bir denemede interferon üretimi, fagositoz aktivitesi, NK hücre ile B ve T lenfositlerde görülen artışlar ginsengin immunostimulan etkiye sahip olduğuna referans gösterilmektedir (112). Hu ve ark (113) da ginsengin sut sığırlarında immun sistemi uyardığına ve mastitisten kurtulma oranını artırdığına dair bulgular sunmuşlardır.

Siklofosamid uygulaması ile immunosupresyon oluşturulan farelerde ginsengin NK hücre fonksiyonunu artırdığı bildirilirken (114), bu çalışmalarda mitojenle induklenen T lenfosit proliferasyonu üzerine bir etkiye sahip olmadığı ifade edilmektedir (115). Benzer olarak viral enfeksiyon suresince hücre aracılı immun yanıt a etki etmediği ve hatta in vitro olarak T lenfosit proliferasyonunu baskıladığı da bildirimler arasındadır (116). Fare makrofaj kültürlerinde ginseng uygulamasının IL -2 seviyesinde bir artışa neden olduğu gözlenirken, IL-1 β , IL-15, TNF- α ya da makrofaj inflamatuvar protein-1alfa (MIP-1 α) mRNA'sında herhangi bir değişiklik gözlenilmediği bunun sebebinin de IL-2'deki artışın biyolojik olarak anlamsız olmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (117). Ratlarda yapılan bir çalışmada (Liu ve Zhang 1995) ve hücre kültürlerinde (118) ginsenosid Rg1'in bir T hücre proliferasyon stimulatoru olan IL-2'yi artırdığı vurgulanırken, bir diğer in vitro çalışmada (119) ginsenosid Rg1 ve Rb1'in insan granulosit ve makrofaj progenitor hücrelerde proliferasyonu uyardığı bildirilmektedir.

Ginsengin immunomodulator etkisine ilişkin olarak, 10 genç ve 19 yaşlı kişiden alınan lenfositlerde ginsenozyd Rg1'in lenfosit proliferasyonuna yol açtığı, aynı zamanda bu bireylerde lenfosit membran esnekliğini artırdığı (120), bu artışında ginsenozydlerin antioksidan aktivitesine atfedilebileceği ileri sürülmektedir (121, 122). 20 sağlıklı kişide ginseng ekstraktlarının periferik kan mononükleer hücre (Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC)'lerde kemotaksis ve fagositik aktiviteyi önemli oranda artırdığı bildirilirken (123), bu etkinin ginseng ekstraktı uygulanan kronik yorgunluk sendromlu ve kazanılmış immün yetmezlik sendrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)'lu hastalarda da gözlemlendiği belirtilmektedir (124).

Başka bir çalışmada (125), ginsengin stafilokokkus aureus ile enfekte farelerde makrofaj fagositoz aktivitesini artırdığı, TNF - α , IL-1 β , IL-6, IL-12 ve IL-18'i ise belirgin şekilde azalttığı bildirimler arasındadır. Liou ve ark (126) farelerde kısa süreli oral ginseng ekstraktı uygulamasının IL -2, interferon- γ (IFN- γ) ve IL-10 miktarını artırdığını belirlemişlerdir.

2.8.5. Ginsengin antikarsinojenik etkisi

Panax ginsengin uzun süre alımının akciğer, gastrik, karaciğer ve kolorektal kanser insidansında azalmaya yol açtığı ifade edilmektedir (127, 148). Ginsenozyd Rh2'nin sadece hayvanlarda değil insanlarda da göğüs, prostat, karaciğer ve bağırsak kanser türleri dahil hücre proliferasyonunu baskıladığı ileri sürülmektedir (128, 129, 130, 131). Ginsenozyd Rh1'in fare fibroblast hücre hattında proliferasyonu inhibe ettiği bildirilirken (105), ginsenozyd Rb1, Rb2 ve Rc'nin tümör anjiyogenezisi ve metastazını önlediği öne sürülmektedir (132).

Ginsengin kansere karşı bahsedilen bu olumlu etkilerinin altında yatan mekanizmaların ve süreçlerin ne olduğu konusunda da çalışmalar mevcuttur. Surh ve ark (133) ginsenozyd Rg3'un fare derisi ve insan göğüs epitel hücrelerinde (MCF-10A) TPA induklü COX-2 ekspresyonunu baskıladığını belirtmektedirler. Araştırmacılar aynı zamanda, bu hücrelerde ekstrasellüler protein kinaz (ER K) ve

nükleer faktör kappa beta (NF-KB) üzerine benzer bir supresif etki gözlediklerini ileri sürmüşlerdir. Keum ve ark (134) TPA uygulamasından önce ginseng ekstraktının topikal uygulamasının fare derisinde papillom şekillenmesini önemli oranda azalttığını, epidermal ornitin dekarboksilaz (ODC) aktivitesinde de belirgin bir düşüşe neden olduğunu ve aynı zamanda mRNA ekspresyonunu da baskıladığını ifade etmektedirler.

2.8.6. Ginsengin kardiyovasküler etkileri

Ginseng uygulamasının rat (135) ve tavşanlarda (136) kan basıncını azalttığı, bu etkinin de ginsengdeki aktif bileşenlerin endotelial hücrelerde NO salınımına neden olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bir çalışmada (137), ginsenosidlerin süperoksit anyonları gibi oksijen radikalleri tarafından NO yıkımını önlemelerinin indirekt olarak vazodilatasyona yol açtığı ifade edilmektedir. Ginsenosidlerin yine NO üretimine bağlı olarak kardiyomyosit kontraksiyonu üzerine depresan bir etkiye sahip olduğu vurgulanmaktadır (138). Bir diğer çalışmada da (139), Kore ginsengin hipertansiyonlu kişilerde yine muhtemelen NO artışına bağlı olarak vasküler ve endotelial fonksiyon üzerine yararlı etkiye sahip olduğu belirtilmektedir. Li ve ark (140) ginsenosidlere bağlı vazodilatasyonun vasküler duz kas hücrelerindeki Ca²⁺ ile aktive edilen K⁺ kanalları ile ilgili olduğunu bildirmektedirler.

2.8.7. Ginsengin Afrodisyak Etkisi

Geleneksel Çin tıbbında ginsengin cinsel iktidarsızlığın tedavisinde önemli bir yer tuttuğu bildirilmektedir (97). Panax ginseng ve Panax quinquefoliumun ratlarda erkek çiftleşme davranışlarını artırdığı bildirilirken (141), bu sonuçlara Choi ve ark (142)'da Kore ginsengin erektil disfonksiyonlu 30 hastada olumlu etkiye neden olduğu yolundaki bulgularıyla destek vermişlerdir. Ginsengin bu etkisi korpus kavernozum endotelial hücrelerinde nitrik oksit salınımının artırılmasına bağlanmakla birlikte (143), Fahim ve ark (144) Panax ginsengin ratlarda serum testosteron seviyelerini artırdığını da ileri sürmektedirler.

2.8.8. Güvenlik

Genel olarak ginsengin nadiren olumsuz etkilere neden olduğu bilinmektedir (145). Panax ginseng kökünün insan, köpek ve ratlarda nontoksik olduğu bildirilmektedir (146). Yanlış kullanıma bağı görülebilen semptomlar arasında hipertansiyon, diyare, uykusuzluk, deri döküntüsü ve vajinal kanama sayılabilir. İlaç etkileşimleri arasında ise warfarin, fenelzin ve alkol gibi maddelerin adı geçmektedir (147).

3. YÖNTEM VE GEREÇ

Bu deneysel çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi (Zonguldak Karaelmas) Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu izniyle, BEÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deneysel çalışmada ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen, 10-12 haftalık Wistar Albino türü 40 Adet dişi rat kullanıldı. Çalışma süresince denek sıçanlar; uygun ısı (21 ± 1 °C) ve neme (%50-60) sahip sabit çevre koşullarında, standart sıçan yemi ve günlük taze şehir şebeke suyu ile beslenip, yonga talaşlı yataklığın kullanıldığı saydam plastik kafeslerde tutuldu.

3.1. Gruplar

Ratlar randomize olarak 4 çalışma grubuna ayrıldı.

- 1. Sham anastomoz grubu(n=10) 3.gün:** Orogastrik entübasyon ile 50 ml/kg dozunda serum fizyolojik sağ kolon anastomozu öncesi birbirini takip eden 5 gün boyunca verildi. Sonrasında sağ kolon anastomozu yapıp takip eden 3. Günde ratlar sakrifiye edildi.
- 2. Sham anastomoz grubu(n=10) 7.gün:** Orogastrik entübasyon ile 50 ml/kg dozunda serum fizyolojik sağ kolon anastomozu öncesi birbirini takip eden 5 gün boyunca verildi. Sonrasında sağ kolon anastomozu yapıp takip eden 7. Günde ratlar sakrifiye edildi.
- 3. Anastomoz+Korean redginseng grubu (n=10) 3.gün:** Orogastrik entübasyon ile 50 mgr/kg dozunda Korean redginseng sağ kolon anastomozu öncesi birbirini takip eden 5 gün boyunca verildi. Sonrasında sağ kolon anastomozu yapıp takip eden 3. Günde ratlar sakrifiye edildi.
- 4. Anastomoz+Korean redginseng grubu (n=10) 7.gün:** Orogastrik entübasyon ile 50 mgr/kg dozunda Korean redginseng sağ kolon

anastomozu öncesi birbirini takip eden 5 gün boyunca verildi. Sonrasında sağ kolon anastomozu yapıp takip eden 7. Günde ratlar sakrifiye edildi.

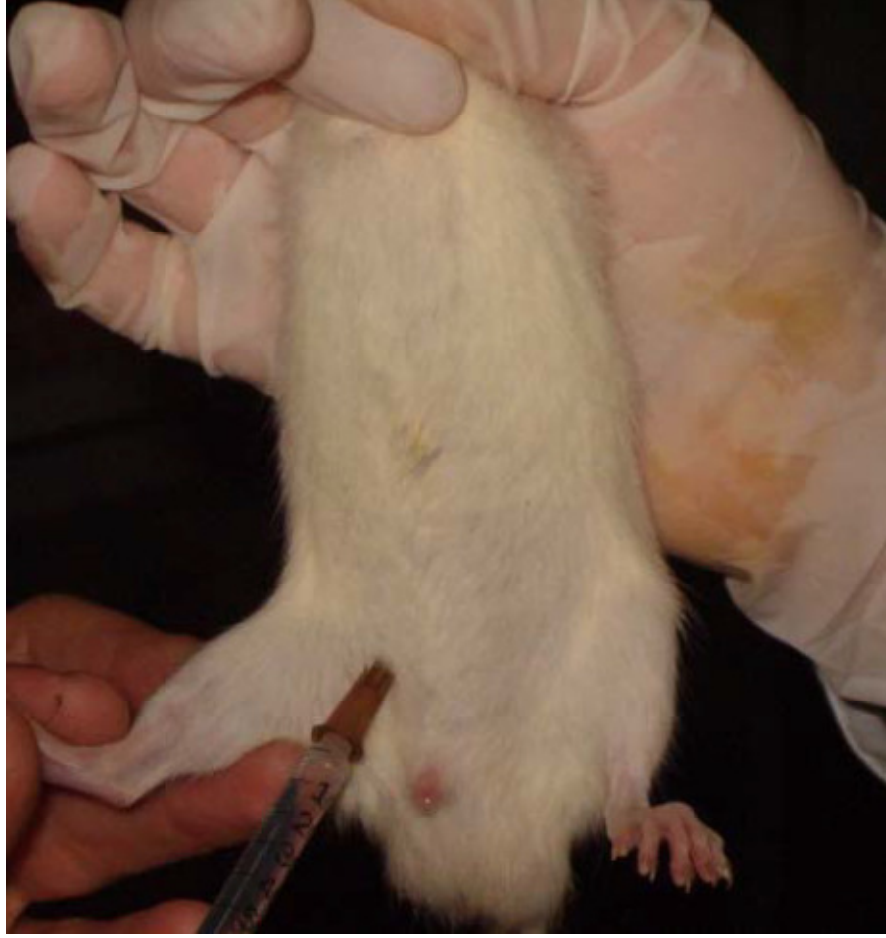
Ratlarda yara yeri ile ilgili komplikasyonlar, intrabdominal abse, anastomotik kaçak ve stenoz olup olmadığı değerlendirildi. Anastomozda patlama basıncı, hidroksiprolin düzeyi ve histopatolojik değerlendirme yapıldı.

3.2. Cerrahi İşlem

Sıçanlara barsak temizliği amaçlı hiçbir hazırlık yapılmadı. Her sıçana intramüsküler 80 mgr/kg Ketamin HCl (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Lüleburgaz, Türkiye) ve “xylazine” HCl 10 mgr/kg (Rompun® %2, Bayer, Leverkusen, Germany) enjekte edilerek dissosiyatif anestezi sağlandı (Resim 2-3) (149, 150). Sıçanın ameliyat masasına sırtüstü yatırılmasını takiben karın duvarı tıraş makinası ile tıraş edildi. Cilt, povidon iyot ile silinerek antisepsi sağlandı. 4 cm uzunluğunda standart orta hat insizyonu ile laparotomi işlemi uygulandı. Sağ kolon ortaya konuldu. Sağ kolona, damar sistemi korunarak, kolonik transeksiyon işlemi uygulandı. İki santimetre proksimal ve distal kolonik içerik sağma yöntemi ile temizlendi.

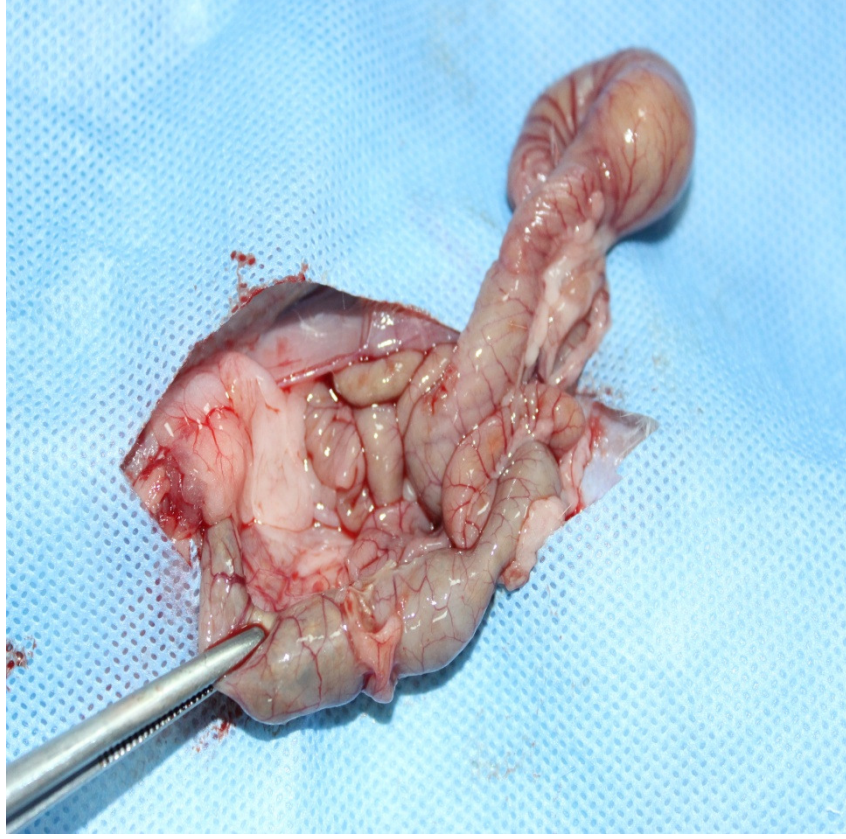


Resim 2. Anestezi altındaki denek



Resim 3. Sıçanlara kas içi ketamin uygulaması

Dikiş materyalinin anastomoz iyileşmesi üzerine etkisini en aza indirmek için emilmeyen, monoflaman olan yuvarlak iğneli 6/0 polipropilen dikişler kullanıldı. Yaklaşık 6-8 adet tek tek primer dikiş ile uç uca anastomoz işlemi uygulandı (Resim 4). Orta hat kesisi, faysa ve cilt ayrı ayrı olacak şekilde, devamlı 3/0 ipek dikişler kullanılarak kapatıldı. Tüm gruplardaki her şıçana aynı cerrahi prosedür uygulandı. El becerisinin sonuçlara en az etki etmesi için, her grupdan denekler, tek bir cerrah tarafından, karışık olarak ameliyat edildi.



Resim 4. Anastomoz hattı

İlaç, gavaj uygulamalarında distile su ile çözüldü ve hazırlanan ilaç aynı gün uygulandı (Resim 5). Gavaj ile uygulama da dört numara (Fr) beslenme tüpü kullanıldı.



Resim 5. Gastrik gavaj uygulaması

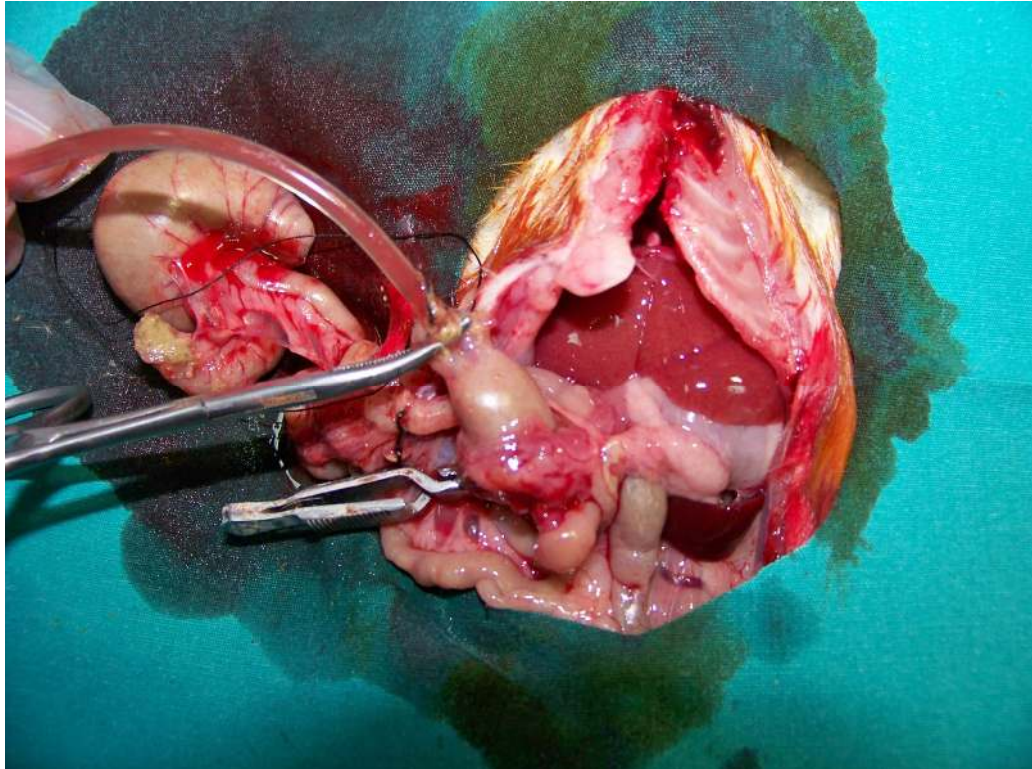
3.3. Sakrifikasyon

Tüm denekler anastomoz sonrasında 3. ve 7. günlerde yukarıda tarif edilen anestezi yöntemi ile uyutularak, orta hat laparotominin ardından intrakardiyak kan alma yöntemi ile sakrifiye edildi. Patlama basıncının ölçülmesinin ardından kolon segmenti anastomoz hattının 2 cm proksimal ve 2 cm distalini içerecek şekilde rezeke edilerek, anastomozun ortasından geçecek şekilde iki eşit parçaya bölündü. Bir parça histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehid solüsyonuna konuldu, diğer parça hidroksiprolin düzeyi ölçümü için -80 'C'de donduruldu.

3.4. Patlama Basıncı Ölçümü

Patlama basıncını ölçmek için sıvı pompası (Infusion pump, Abbott, ABD), basınç transdüseri (Transpac IV, Abbott, ABD) ve monitör (Petas KMA 460 R, Ankara,

Türkiye) temin edildi. Karın açıldıktan sonra anastomoz yapılan segment bulundu. Anastomoz bölgesindeki yapışıkların giderilmesi veya manüplasyonu anastomozu zedeleyerek kaçak oluşmasına yol açabileceğinden ve böyle bir kaçağın ölçümlerin farklı çıkmasına neden olabileceğinden, çevre yapışıklıklar korundu. Apse, anastomoz ayrılması ve kaçak varlığı dikkatlice incelendi. Anastomoz bütünlüğünün korunmasına özen gösterildi. Anastomoz hattının distal ucuna minibulldog klemp yerleştirilerek hava ve sıvı kaçağı engellendi. Anastomozun proksimal ucu transekte edildi ve içindeki fekal içerik (varsa) uzaklaştırılarak içine basınç transdüseri ile monitöre bağlanan 6 french kalınlığında kateter yerleştirildi. Hava ve sıvı kaçağını önlemek amacıyla 2/0 ipek ile kateter tespit edilerek kapalı bir sistem oluşturuldu. Perfüzyon pompası ile 50 ml/saat hızla proksimale yerleştirilen kateterden kolon içine sıvı verildi ve monitörde basınç takip edildi. Anastomozdaki patlama sırasında sıvı kaçağı veya basınçta ani düşme belirlenerek, o andaki monitör göstergesi anastomoz patlama basıncı olarak kaydedildi (Resim 6).



Resim 6. Patlama basıncı ölçülmesi

3.5. Biyokimyasal İncelemeler

Biyokimyasal analizler Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ölçüldü. Patlama basıncı ölçümünden sonra anastomoz hattından alınan kesitler - 80 C°'de saklandı. Dokuların önce kuru ağırlığı ölçüldü. Dokuda hidroksiprolin ölçümü için dokular serum fizyolojik ile homojenize edilip Kivirikko' nun yönteminden modifiye Allen düzeltilmesi yapılarak 540, 560, ve 580 nm'de spektrofotometre ile okundu. Sonuçlar mikrogr/100 mgr yaş doku olarak kaydedildi (151).

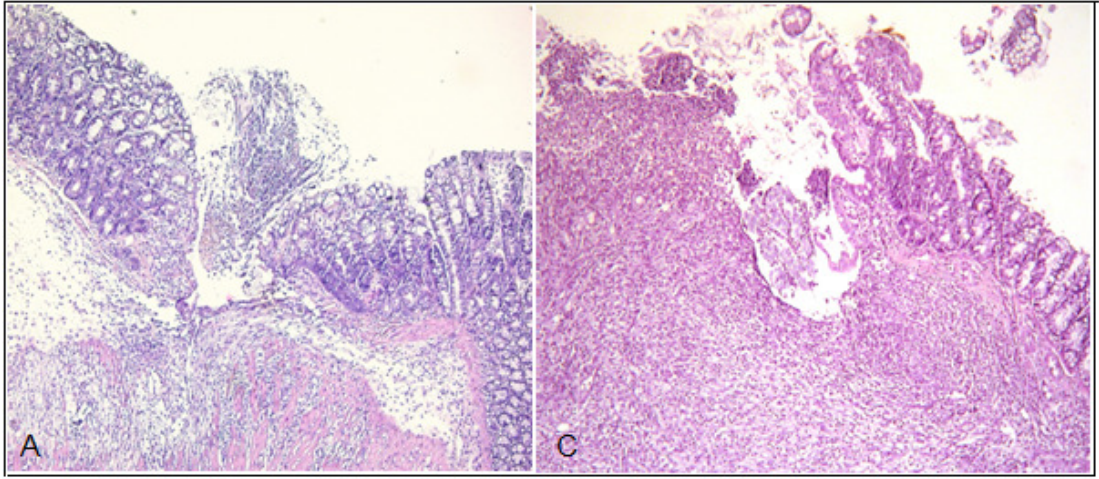
Doku hidroksiprolin düzeylerinin ölçümü: Doku örnekleri 6N HCl ile hidrolize edildi. Hidrolizasyon sonrası numunelerden 25 µL alınarak liyofilize edildi ve %50 (v/v) izopropil alkol ile çözüldü. 10 dakika sonra bu örnekler kloramin-T eklendi. Ardından 1 ml Ehrlich solüsyonu eklenerek 50 °C'de 90 dakika inkübe edildi. Reaksiyon sonrası oluşan renk değişikliği 560 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Aynı koşullar altında, 0.4, 0.8, 1.2 ve 1.6 µg'lık hidroksiprolin standartları çalışıldı. Numune absorbansları standartlardan elde edilen eğri üzerinden hesaplandı. Sonuçlar µg/g doku olarak verildi (152).

3.6. Histopatolojik Değerlendirme

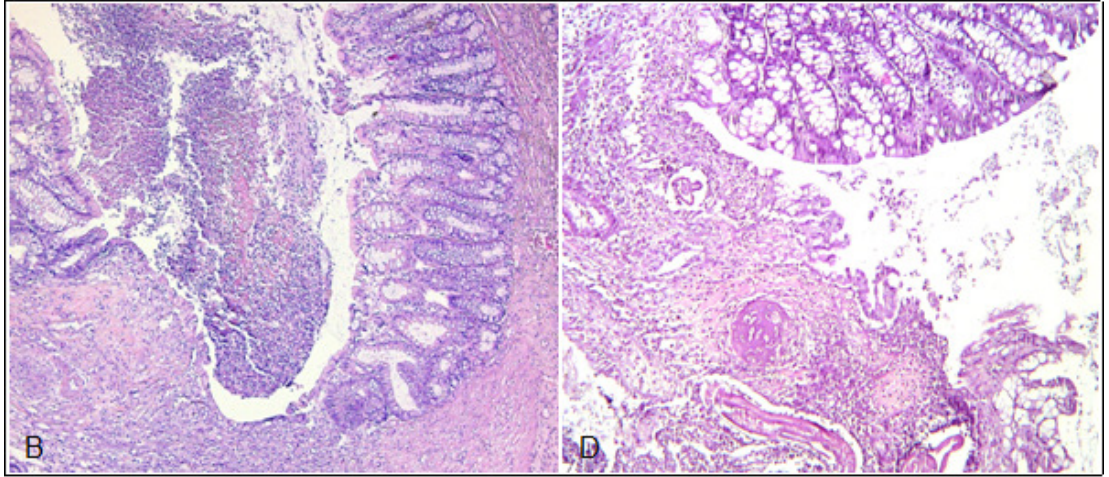
%10'luk formaldehit solüsyonu içine konularak saklanan doku parçalarından parafin bloklar hazırlanarak, 4-5 µm kalınlığında kesitler halinde hemotoksilen&eoizin ile boyanıp tek bir patolog tarafından kör olarak ışık mikroskopunda (LEİCA DMLS) değerlendirildi. Mikroskopik bulgular ışık mikroskopsi altında değerlendirildi ve modifiye bir Ehrlich-Hunt sayısal skalası kullanılarak skorlandı (Tablo 2), (153, 154). Mikroskopik bulgular olarak inflamatuvar reaksiyon, neoangiogenezis, fibroblastik aktivite ve kollajen birikimi incelenerek skorlandı. İnflamatuvar reaksiyonun, neoangiogenezin, fibroblastik aktivitenin ve kollajenizasyonun skorlanması için her gruptaki denekler ayrı ayrı değerlendirildi.

Stage	inflatuar reaksiyon /fibroblastik aktivite/neoangiogenezis/Kollajen
1	Küçük miktarda ancak dağınık paternde
2	Küçük miktarda ve her yerde mevcut
3	Yüksek miktarda ancak dağınık paternde
4	Yüksek miktarda ve her yerde mevcut

Tablo 2. Ehrlich–Hunt Modeli



Resim 7. A grubu- Yüzeyde iltihabi eksuda yanı sıra mukozal ve submukozal alanda mikst iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödem. C grubu- Anastomoz hattında ülser ve iltihabi granülasyon dokusu izlenmektedir (hematoksilen&eoizin)(x40)



Resim 8. B grubu- İltihabi eksudaya eşlik eden yüzey epitelinde reepitelazyon ve mononükleer iltihabi hücreler. D grubu- İnflamatuvar reaksiyon ve nekrotik kas dokusu üzerinde belirgin yüzeyel reepitelizasyon yanı sıra yabancı cisim tipi reaksiyon gözlenmektedir (hematoksilen&eozin)(x100)

3.7. İstatistiksel İnceleme

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır. Çalışmada ölçümle belirtilen sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerin 3 ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değerinin 0,05'in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Yapılan anestezi, cerrahi girişim ve ilaç uygulamaları tüm denekler tarafından iyi tolere edildi. Ameliyat sonrası olgulara yapılan laparotomilerde karın içi belirgin yapışıklık, abse, peritonit ve makroskopik kaçak tespit edilmedi.

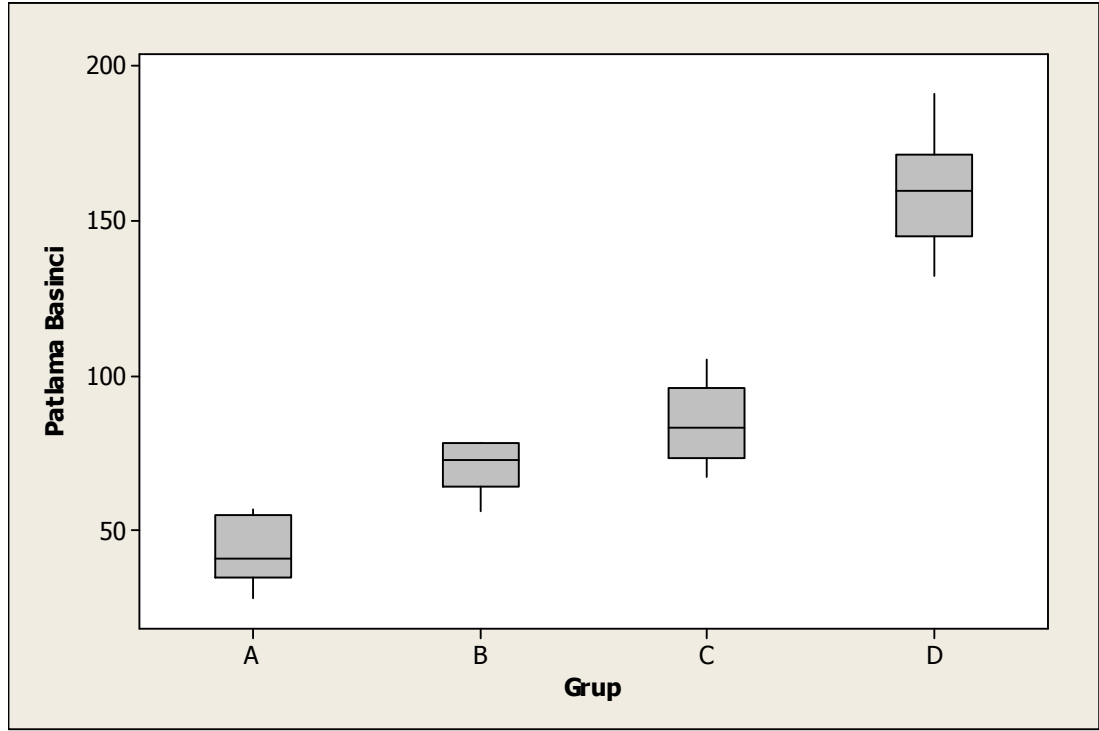
4.1. Anastomoz Patlama Basıncı Değerleri

Anestezi ve cerrahi işleme bağlı hiçbir grupta ölüm olmamıştır. Anastomoz sonrası sonrası 3.cü ve 7.inci gündeki patlama basınç değerleri ve standart sapmaları Tablo 3’de ve gruplara göre anastomoz patlama basınç değerlerinin dağılımı Grafik 1’de gösterilmiştir.

Gruplar	Ort. Pat. Bas.(PB, mmhg) $\pm$ std sap.	median	minumum	maximum
Grup A	43,00 $\pm$ 10,274	41,00	28	57
Grup B	70,40 $\pm$ 8,396	72,50	56	78
Grup C	84,60 $\pm$ 13,100	83,00	67	105
Grup D	159,00 $\pm$ 19,073	160,00	132	191

Tablo 3. Patlama basınç değerleri ve standart sapmaları

Gruplar patlama basıncı açısından değerlendirildiğinde ölçümlerin normal dağılım gösterdiği ve gruplar arasında da istatistiki olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$). Kontrol 3. gün grubuna (Grup A) göre, gavaj 3. ve 7. gün (Grup C-D) grubunlarındaki patlama basınç değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ($p < 0,05$). Yine kontrol 7. gün grubunun (Grup B), gavaj 7. gün grubu (Grup D) ile arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Grup B ve Grup C arasındaki karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Kontrol grupları ve gavaj gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmalarda da yine patlama basınçlarında anlamlı bir artış saptandı ($p < 0,05$).



Grafik 1. Gruplara göre anastomoz patlama basınç değerlerinin dağılımı

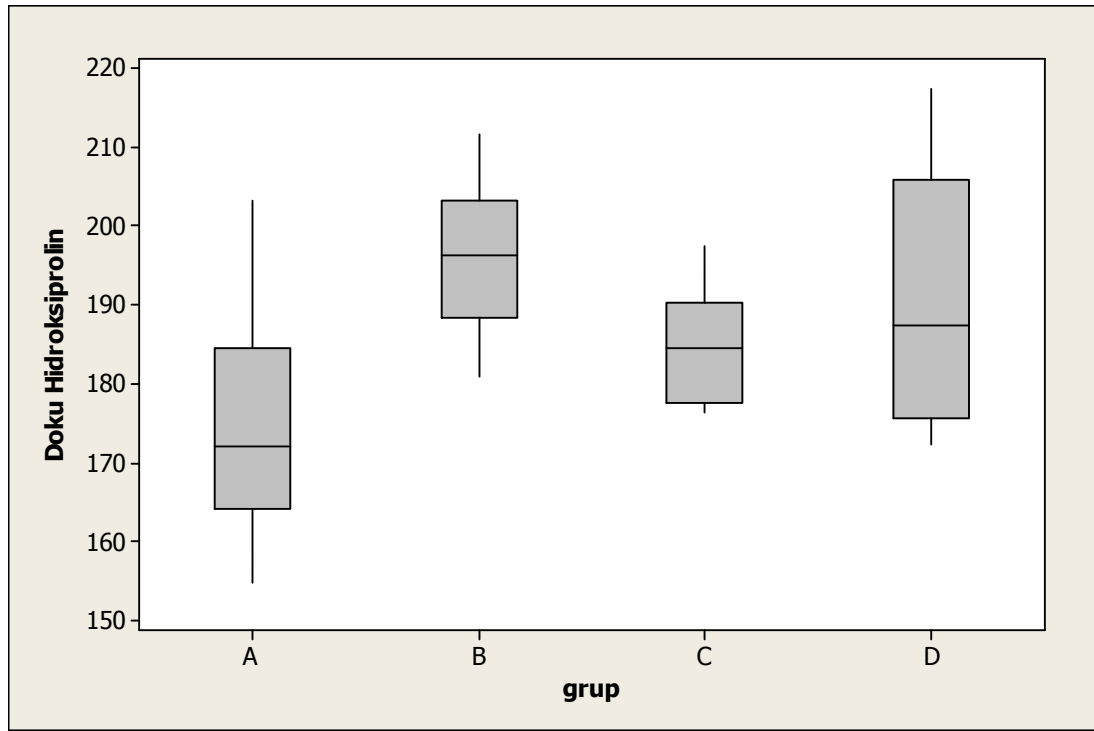
4.2. Doku Hidroksiprolin Düzeyleri

Hidroksiprolin değerlerinin gruplara göre istatistiksel ortalama değerleri ve değerlerin gruplar arası karşılaştırması tablo 4'te ve gruplara göre doku hidroksiprolin değerlerinin dağılımı Grafik 2'de gösterilmiştir.

Denek	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D
1	154,87	192,88	177,80	190,93
2	183,85	202,56	185,21	211,93
3	186,38	197,39	183,75	172,38
4	167,29	204,93	195,65	217,29
5	203,32	190,22	188,37	176,72
6	154,96	197,98	176,68	195,96
7	183,00	211,63	177,94	183,00
8	172,84	180,95	197,45	172,84
9	169,60	195,12	176,45	183,76
10	171,30	182,79	186,94	203,86
Ort.	174,74	195,64	184,62	190,86
±SS	14,85	9,52	7,65	16,04

Tablo 4. Ortalama hidroksiprolin değerleri (µg/g yaş doku)

Gruplar arasında doku hidroksiprolininin miktarı açısından istatistiki olarak anlamlı farklar olduğu görüldü ($p<0,05$). Grup A' nın, Grup D ile karşılaştırıldığında doku HPO düzeyinin düşük olduğu izlenmiştir ($p<0,05$). Grup B ve D'nin karşılaştırılmasında ise doku HPO açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşılamamıştır ($p>0,05$). Yine Grup A ve C'nin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$).



Grafik 2. Gruplara göre doku hidroksiprolin değerlerinin dağılımı

4.3. Histopatolojik İnceleme

Grupların anastomotik yara iyileşmesi, granülasyon dokusu gelişimi ve lokal inflamatuvar cevabın histolojik değişiklikleri Tablo 5-8 'de skorlandı.

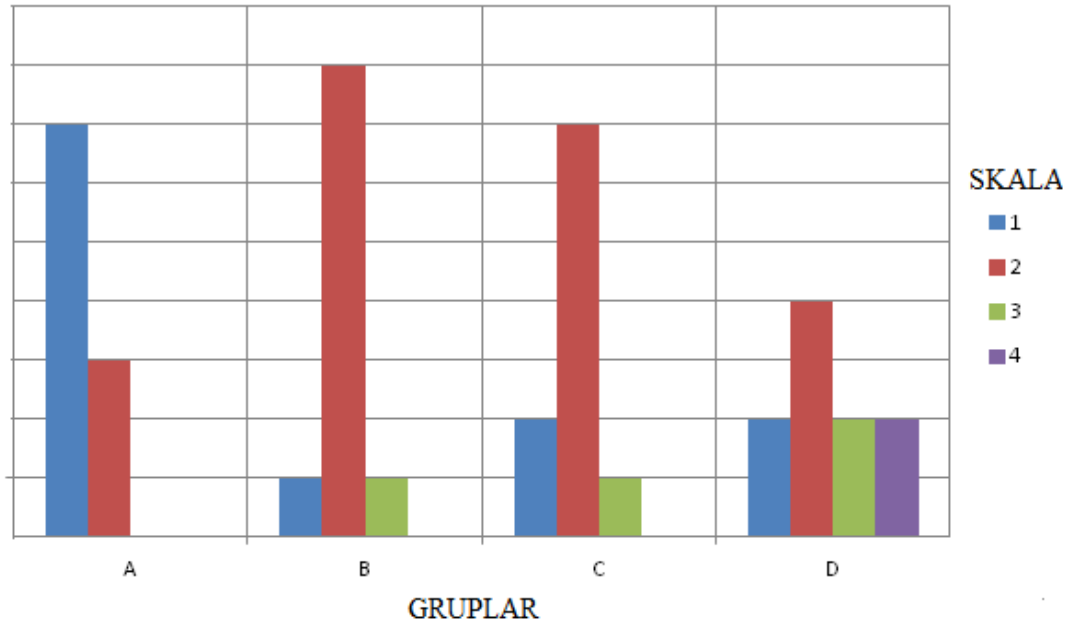
Ehrlich ve Hunt tarafından modifiye edilmiş 1-4 arası değişen sayısal skala histopatolojik değerlendirmede kullanıldı. KRG gruplarında kontrol gruplarına

oranla inflamatuvar hücre infiltrasyonunun daha yoğun olduğu gözlemlendi. Ayrıca neoangiogenezis, fibroblastik aktivite ve kollajen birikimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu görüldü ($p<0,05$).

Skala	A	B	C	D
1	7	1	2	2
2	3	8	7	4
3	0	1	1	2
4	0	0	0	2

Tablo 5. İnflamatuvar reaksiyon

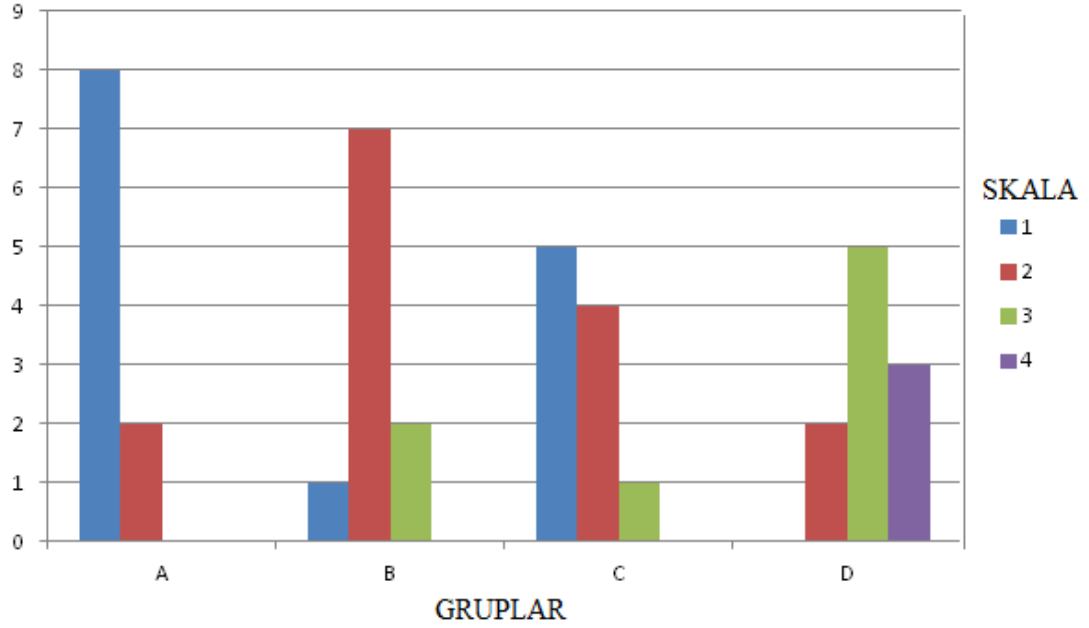
Gruplar arasında istatistiksel olarak inflamatuvar reaksiyon açısından anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$).



Grafik 3. Gruplara göre inflamatuvar reaksiyonunun dağılımı

Skala	A	B	C	D
1	8	1	5	0
2	2	7	4	2
3	0	2	1	5
4	0	0	0	3

Tablo 6. Neoangiogenezis

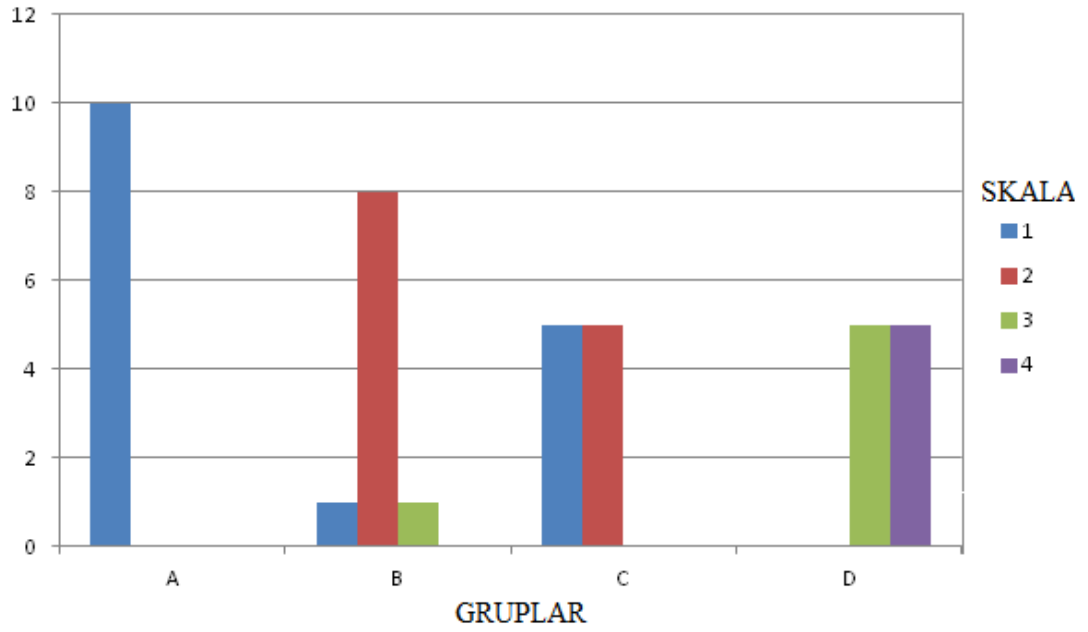


Grafik 4. Gruplara göre neoangiogenezin dağılımı

Gruplar arasında istatistiksel olarak neoangiogenezis açısından anlamlı bir fark görülmüştür ($p < 0,05$). Grup A' ya göre Grup D' de neoangiogeneziste anlamlı bir artış saptanmış ($p < 0,05$) olup, yine kontrol (Grup A-B) ve gavaj (Grup C-D) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edilmiştir ($p < 0,05$). Kontrol A ve gavaj C grupları arasında anlamlı bir fark görülmediği gibi, kontrol B ve gavaj D grupları arasında da anlamlı bir veri elde edilmemiştir ($p > 0,05$).

Skala	A	B	C	D
1	10	1	5	0
2	0	8	5	0
3	0	1	0	5
4	0	0	0	5

Tablo 7. Fibroblastik aktivite

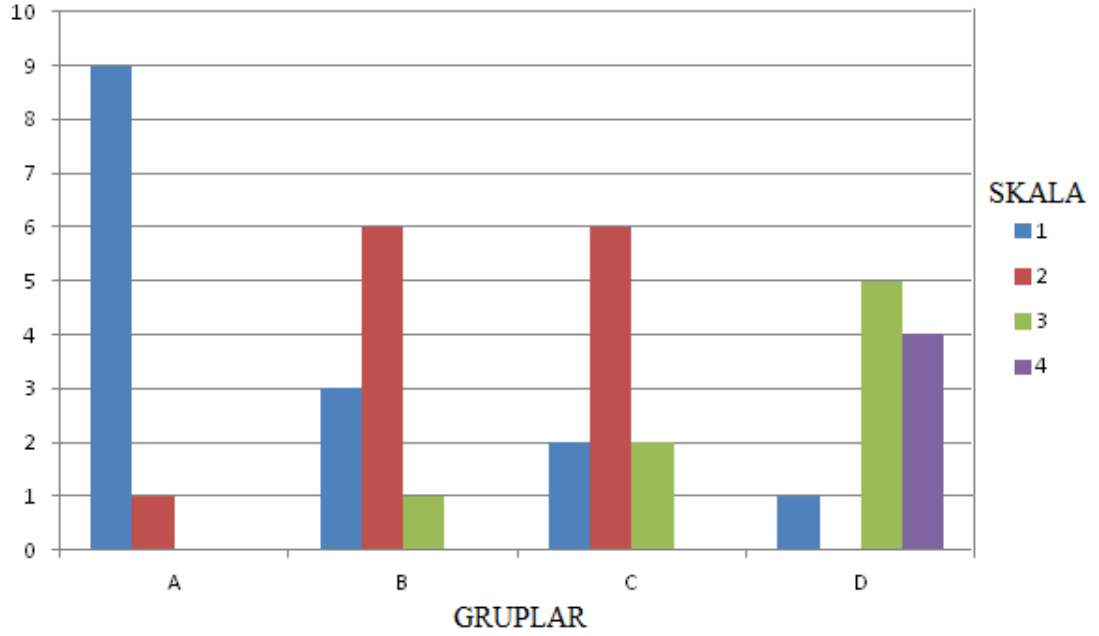


Grafik 5. Gruplara göre fibroblastik aktivitenin dağılımı

Gruplar arasında istatistiksel olarak fibroblastik aktivite açısından anlamlı bir fark görülmüştür ($p < 0,05$). Gavaj D grubunda, kontrol B grubuna oranla fibroblastik aktivite açısından bir artış gözlenmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca yine kontrol ve gavaj gruplarının kendi aralarında da istatistiksel olarak anlamlı farklara ulaşılmıştır ($p < 0,05$). Kontrol A grubu ile gavaj C grubu arasında ise istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Skala	A	B	C	D
1	9	3	2	1
2	1	6	6	0
3	0	1	2	5
4	0	0	0	4

Tablo 8. Kollajen birikimi



Grafik 6. Gruplara göre kollajen birikiminin dağılımı

Gruplar arasında istatistiksel olarak kollajen birikimi açısından anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). Kontrol A grubuna göre, gavaj C grubunda kollajen birikimi açısından artış görünmekle birlikte ($p<0,05$), aynı artış kontrol B grubu ile gavaj D grubu arasında da görülmektedir ($p<0,05$).

Toplam skor açısından da yine A-C ve B-D grupları arasında anlamlı farklar elde edilmiştir ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Daha önce de birçok maddenin (ör: A vitamini, çinko, retinol) farklı mekanizmalarla anastomoz iyileşmesinde etkin olduğu gösterilmiştir (155, 156, 157). Gastrointestinal sistem cerrahisinin yapıtaşları olan anastomozlar günümüzde oldukça sık olarak uygulanmaktadır. Özellikle kolon rezeksiyonlarından sonra görülen anastomoz kaçakları yoğun fekal içerik nedeniyle mortalite ve morbiditede artışa yol açmaktadır. Bunun dışında, acil şartlarda ve iskemi durumunda kaçak riskinin daha çok arttığı yapılan klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (168). Kolorektal cerrahide anastomoz kaçağı farklı serilerde değişik oranlarda bildirilmekle birlikte, Fielding ve arkadaşları tarafından incelenen geniş vaka serisinde bu oran %13 olarak bulunmuş, diğer bir çalışma ise radyolojik kaçak oranının %51'e dek yükselebildiğini ortaya koymuştur (169). Oluşturabileceği sonuçlar göz önüne alındığında anastomoz iyileşmesini arttırıcı ve kaçak oranını azaltabilecek teknik uygulamalar ve farmakolojik ajanlar günümüz cerrahisinin temel araştırma konularından biri olmuştur.

Yara iyileşmesinde doku oksijenlenmesi önemli bir yer tutar. Yara iyileşmesi hipoksiden olumsuz yönde etkilenir (170, 171, 172, 173). Dokunun yeterli oksijenizasyonu kan hacmi, doku perfüzyonu ve arteriyal oksijen doygunluğu ile sağlanır (174). Yeterli doku oksijenlenmesi, nötrofillerin normal oksidatif fosforilasyonu, lökosit aktivasyonu, fibroblast üretimi, anjiogenez ve yeniden epitelizasyon için gereklidir (170, 171, 175, 173). Günümüze kadar kolonik anastomoz kaçaklarını engellemek için koyun barsağı, kıkırdak plaklar, kaz trakeası, ham deri gibi ilginç olanlar da dahil pek çok ilaç, cerrahi teknik, protez, yapıştırıcı maddeler gibi dıştan bariyer oluşturacak ürünler denenmiştir ancak günümüze kadar ideal bir algoritim saptanamamıştır (176, 177).

Madden ve arkadaşları (178), 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 (179), 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 hidroksiprolin 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 (180), 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 başladığının 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.

Doku yıkımı sürecinde sitokinler de rol oynamaktadır. PGE1'in yüksek konsantrasyonlarda, nötrofil kaynaklı doku yıkımını dengeleyecek biçimde proteolitik aktiviteyi engellediği, bu yüzden yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında, inflamasyonun erken fazında ortaya çıkabilecek aşırı yıkımı engellediği bildirilmiştir (160). Yine de, nötrofil kaynaklı doku yıkım ürünlerinin olumlu etkileri olduğu da bilinmektedir (161).

Nötrofillerin 3 saat gibi kısa bir süre içinde anastomoz bölgesine göç ettiği hatırlanırsa, dengeli yangı sürecinin önemi ortaya çıkmaktadır (158). Çelişkili olarak, dokuda erken dönemde ortaya çıkan yıkımın temel elementlerinden biri nötrofillerden kaynaklanan matriks metalloproteinazlarıdır (sıklıkla MMP-1, MMP-2 ve 9), (161,162). Yıkım ve onarımın aynı anda sürdüğü bu karmaşık süreçte, sağlıklı inflamasyonun anastomoz iyileşmesindeki etkinliği net olarak bilinmektedir (139).

Anastomozların dayanıklılığı anastomoz hattındaki kollajen miktarıyla paralellik gösterir. Anastomozdaki kollajen içeriği ise hidroksiprolin düzeyleri ölçülerek değerlendirilir. Hipoksi halinde doku hidroksiprolin düzeyinde azalma olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda KRG uygulamasının, anastomoz sonrası, doku hidroksiprolin düzeylerini, kontrol kolon anastomozu grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselttiği görüldü ($p<0,05$).

Diğer bulgumuz KRG uygulaması ile patlama basınçlarında görülen artış, dolayısıyla da anastomoz direncine sağlanan katkıdır. Hendriks ve ark. (163) tarafından açıkça gösterildiği gibi, patlama basıncı anastomoz iyileşmesinin en önemli göstergelerinden

biri olup bağırsak segmentinin artan basınca karşı gösterdiği duvar direncini yansıtmaktadır. Patlama basıncı anastomozdan sonraki 2-3 günde en düşük düzeyde iken sonra hızla artarak 7. günde ameliyat olmamış kolon düzeyine ulaşır (182, 183). Anastomoz hattında erken dönemde ortaya çıkan kollajen konsantrasyon düşüşü sırasında anastomoz dayanıklılığını sütürlerin sağladığı hatırlanacak olursa (164, 155, 165, 166), sütür tekniği ile basınca dayanıklılık arasında direkt bir ilişki olduğu söylenebilir. Ancak; çalışmamızdaki tüm ratlara aynı cerrah tarafından, aynı materyal ile ve aynı sütür tekniği ile anastomoz yapılmış olması, KRG uygulamasının bağımsız bir etken olarak karşımıza çıktığını göstermektedir. Çalışmamızda patlama basınçları açısından KRG uygulanan gruplarda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış tespit edildi ($p<0,05$).

Gerilim kuvvetinin tek belirleyicisi sütür tekniği değildir. Dokuda kollajen birikimi, çoğu zaman ayrılma direncini belirleyen en önemli faktördür (167). Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri de, KRG uygulanan C ve D grubunun diğer iki gruba oranla daha yüksek düzeyde hidroksiprolin ile karşımıza çıkmasıdır. KRG bağımlı etkinin bu denli net olarak ortaya çıkışı, KRG'in hidroksiprolin molekülün en iyi konfigürasyona ulaşmasını daha fazla etkilemesidir.

Anjiogenez, embriyonik gelişme için gerekli olmanın yanında yara iyileşmesinin de vazgeçilmez bir parçasıdır. Yetersiz anjiogenez dokuda iskemi ve organ yetmezliği ile sonuçlanabilir. KRG'in vasküler fonksiyondaki potansiyel rolleri hem in vivo hem de in vitro çalışmalarla gösterilmiş, yara yerindeki damarlanma sayısını ve mikrovasküler dallanma yüzdesini arttırdığı bildirilmiştir (184, 185). Kim ve arkadaşlarının(185) yaptıkları çalışmada, KRG'in vasküler bütünlüğü koruduğu ve anjiyogenezi tetiklediği gösterilmiştir. KRG'in endotelial hücre integritesini koruyarak ve mevcut damarlardan avasküler alana doğru yeni kapiller oluşumuna yol

açıp angiyojenezi tetikleyerek vasküler korumada çift yönlü rol aldığı da bu çalışmada ileri sürülmüştür (185). Çalışmamızda KRG uygulanan gruplardaki neovaskülerizasyonun kontrol gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlam farklılığı olduğu görüldü. KRG uygulamasının anjiyojenezi güçlendirmesi, zamansal olarak, yeni kapiller gelişiminin inşa edildiği proliferasyon fazında gerçekleşmektedir. Proliferasyon fazının etkin hücreleri endotel ve fibroblastlardır. Endotelial proliferasyon anjiyojeneze, fibroblastlar ise yeni kollajen sentezine yol açar.

Çalışmamızda erken dönemde KRG uygulamasının iskemik anastomozda kolonik patlama basıncını ve doku hidroksiprolin düzeyini anlamlı olarak arttırdığı, mukozal iske mi oranını azalttığı, reepitelizasyon gelişimine katkıda bulunduğu ve kas tabakası yıkımında etkili olan inflamatuvar infiltrasyonunu azalttığı görüldü.

Çok uzun yıllardır uzak doğu ülkelerinde kullanılan ve günümüzde de tüm dünyada kullanımı gittikçe yaygınlaşmaya başlayan KRG'in, kan basıncını düzenleyici, kalbi kuvvetlendirici, kan kolestrolünü düşürücü, iştah açıcı, yorgunluk giderici ve merkezi sinir sistemini uyarıcı gibi etkilerinin yanı sıra, fiziksel performansı artıran, strese karşı dayanıklılık sağlayan ve hatta oksidatif strese karşı da olumlu etkileri olabilen bir madde olduğu kaydedilmektedir (181).

Yapılan birçok çalışmada yara iyileşmesi esnasında, inflamasyonun ve immün disfonksiyonun indüklendiği görülmüştür (186). Yaralanmaya akut yanıtta koordineli olarak lökositler (örn:PMN) ve makrofajlar yaralı bölgeye akın etmeye başlar. Bu sırada vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotelial hücrelerin proliferasyon ve migrasyonunu indükler, vasküler permeabilite ve angiogenezi artırır (187). VEGF doku tamirinde kritik bir role sahiptir (188).

Kanzaki ve arkadaşlarının (189) yaptığı çalışmada, Werner sendromlu ve diyabetik hastalarda oral yolla verilen KRG'in kontrakte cilt ülserlerinde klinik iyileşme sağladığı ve yine yaşlı veya diyabetik ratlarda yara iyileşmesini arttırdığı görülmüştür (190).

Sengupta ve arkadaşlarının (191) yaptıkları çalışmada KRG'in, NO sentaz ve fosfatidilinozitol-3 kinaz yollarını kullanarak, *invivo* olarak fonksiyonel neovaskülarizasyonu arttırdığı, *invitro* olarakta umbilikal ven endotelial hücrelerinde proliferasyon ve kemoinvazyonu desteklediği görülmüştür.

Yapılan başka bir çalışmada IV yöntemle verilen KRG'in, tümör indükleyici neovaskülerize genler olan B16-BL6'yı inhibe edip akciğer metastazını önlediği gösterilmiştir.

KRG yara iyileşmesinde neovaskülarizasyonu artırırken, bunu dokudaki VEGF ve IL-1 β sayısını artırarak yapmaktadır. Biz de bu çalışmamızda KRG'in yara iyileşmesinde destekleyici rolde olduğunu gördük.

Sengupta ve arkadaşlarının (191) yaptığı çalışmada KRG'in hepatosit growth faktör (HGF) miktarını azalttığı, HUVEC proliferasyon ve migrasyonunu arttırdığı görülmüştür. Bu çalışmada KRG miktarı fazla tutulmuştur (100 fg, 10 pg ve 1 ng/ml). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise düşük doz IV KRG'in (6 μ g/gün) Bcl-XL up regülasyonu yaparak iskemik nöronal ölümü engellediği görülmüştür. Fakat yüksek dozun (3-12 mgr/gün) ise etkisiz olduğu görülmüştür (192). Farmakolojik etkisini düşük dozlarda gösteren KRG'in bu etki mekanizmasının bilinmesi içinse daha birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda düşük doz Korean Redginseng uygulamasının kolon anastomoz iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini saptadık. Korean Redginsengin yara iyileşmesindeki bilinen yararına rağmen, uyguladığımız modelde son derece belirgin bir etkinin ortaya çıkmasının sebebini, neoangiogenez ve kollajen birikim fazındaki etkinliği olarak düşünmekteyiz. KRG, antiapoptotik, antiinflamatuvar, anijogenik ve oksidatif strese karşı koruyucu özelliklere sahip bir sitokindir. KRG etkisini uygulanma zamanı ve uygulandığı doza bağımlı olarak göstermektedir. Doku koruyucu etkinin görülebilmesi düşük dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız verileri doğrultusundan erken dönem düşük doz orogastrik KRG uygulamasının kolonik patlama basıncında, doku hidroksiprolin düzeylerinde ve yara iyileşmesinin

histopatolojik parametrelerinde kayda değer artışa yol açtığı görülmüştür. Bu iyileşmenin altında yatan muhtemel mekanizmaların değerlendirilmesi ve KRG'in anjiogenez, oksidatif stres, apopitoz ve iyileşmenin potent hücreleri üzerinde oluşturduğu anabolik ve trofik etkilerinin incelenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Kolorektal cerrahideki her türlü gelişmeye karşın anastomoz komplikasyonları gerek hasta, gerekse ekonomik açıdan onarılması güç sonuçlar doğurmaya devam etmektedir. Lokal ve sistemik pek çok faktör anastomoz iyileşmesinde olumlu veya olumsuz rol almaktadır. Anastomoz kaçaklarının sonuçları göz önüne alındığında iyileşmeyi olumlu yönde etkileyecek ve kaçak oranını azaltabilecek teknik uygulamalar ve farmakolojik ajanlar günümüz cerrahisinin temel araştırma konularından biri olmuştur.

KRG'in apopitozu azaltma, inflamasyonu baskılama, anjiogenezi artırma ve oksidatif strese karşı koyma gibi fonksiyonları doğrultusunda genel bir doku koruyucu farmakolojik ajan olduğu görüşü hakimdir. Doku koruyucu özelliği yaralanma sonrası erken dönemde ve düşük doz uygulanması halinde ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda düşük doz KRG uygulamasının kolon anastomoz iyileşmesindeki etkisi incelendi. Kolonik patlama basınçları, doku hidroksiprolin düzeyleri, anjiogenez ve reepitelizasyonu artırıp, mukozal iskemi ile inflamatuvar infiltrasyonu azaltarak anastomoz iyileşmesinde belirgin artış oluşturduğu tespit edildi.

Anastomoz iyileşmesinde, düşük doz KRG uygulamasının olumlu etkisinin altında yatan muhtemel mekanizmaların değerlendirilmesi ve anjiogenez, oksidatif stres, apopitoz ve iyileşmenin potent hücreler üzerinde oluşturduğu anabolik ve trofik etkinin incelenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Schiedeck TH, Schwandner O, Baca I, et al. Laparoscopic surgery for the cure of colorectal cancer: results of a German five-center study. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1–8
2. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:400–4
3. Kasperk R, Philipps B, Vahrmeyer M, Willis S, Schumpelick V. Risikofaktoren der Anastomoseninsuffizienz nach sehr tiefer colorectaler und coloanaler Anastomose. *Chirurg* 2000;71:1365 –9
4. Tocchi A, Mazzoni G, Lepre L, et al. Prospective evaluation of omentoplasty in preventing leakage of colorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2000;43:951-5
5. Sheridan WG, Lowndes RH, Young HL. Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. *Dis Colon Rectum* 1987;30:867–71
6. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg* 1985;72:606–9
7. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997;77:549–73
8. Shikata J, Shida T, Satoh S, Furuya K, Kamiyama A. The effect of local blood flow on the healing of experimental intestinal anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 1982;154:657–61
9. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000;43:76–82

10. Kologlu M, Yorganci K, Renda N, Sayek I. Effect of local and remote schemiaeperfusion injury on healing of colonic anastomoses. *Surgery* 2000;128:99–104
11. Tireli GA, Salman T, Ozbey H, Abbasoglu L, Toker G, Celik A. The effect of pentoxifylline on intestinal anastomotic healing after ischemia. *Pediatr Surg Int* 2003;19:88–90
12. Grisham MB, Hernandez LA, Granger DN. Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am J Physiol* 1986;251:G567–74
13. Demirogullari B, Sonmez K, Turkyilmaz Z, et al. Comparison of consequent small bowel anastomoses after transient ischemia: an experimental study in rats. *J Pediatr Surg* 1998;33:91–3
14. Brasken P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg* 1991;566(Suppl):1-51
15. Schrock TR, Deveney CW, Dumphy JE. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973;177:513-8
16. Hesp WL, Lubbers EJ, de Boer HH, Hendriks T: Anastomotic insufficiency in small bowel surgery: incidence and treatment. *Langenbecks Arch Chir* 1986;368:105-111
17. Hunt TK, Zederfeldt B, Goldstick TK. Oxygen and healing. *Am J Surg* 1969;118:521–5
18. Hamzaog˘lu I, Karahasanog˘lu T, Aydin S, et al. The effects of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses. *Am J Surg* 1998;176:458–61

19. McGrath MH: Peptide growth factors and wound healing. Clin Plast Surg 1990;17:421-432
20. Kimura Y, Sumiyoshi M, Kawahira K, Sakanaka M. Br J Pharmacol. 2006 ul;148(6):860-70. Epub 2006 Jun 12.
21. Delaney CP, Neary PC, Heriot AG, et al. Development of laparoscopic colorectal surgery. Operative Techniques in Laparoscopic Colorectal Surgery. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 11
22. Evenson AR, Shrikhande G, Fischer JE. Abdominal abscess and enteric fistula. Ed: MJ Zinner, SW Ashley. Maingot's Abdominal Operations, 11 th edition. McGraw-Hill Companies, Inc, USA, 2007; 179-199
23. Bozfakioğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon hastalıkları. Ed: Ü Değerli, Y Bozfakioğlu. Cerrahi Gastroenteroloji, 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1990; 142-168
24. Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al. Large intestine and anorectum. Ed: JE Skandalakis. Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Medical Publications Ltd, Greece, 2004; Vol II: 861-936
25. Kahya AS. Kolon obstrüksiyonu nedeniyle uygulanan rezeksiyon sonrası, düşük molekül ağırlıklı heparin, papaverin ve pentoksifilin anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2001
26. Yılmaz HG, Odabasi M, Buyukbayram H, et al. Kolonik anastomoz güvenliğinde fibrin doku yapıştırıcının etkinliği. Ulus Travma Dergisi 2001; 7:87-90
27. Ersoy YE. Sıçanlarda sol kolon anastomozunda, anastomoz iyileşmesi ve klemp hattı perfüzyonuna pentoksifilin ve papaverinin etkileri. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2003

28. Rolandelli RH, Koruda MJ, Settle RG. Effects of intraluminal infusion of short-chain fatty acids on the healing of colonic anastomosis in the rat. *Surgery* 1986; 100:198
29. Wise L, Mc Allister W, Stein T, et al. Studies on the healing of anastomoses of small and large intestines. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141:190-194
30. Akgun A, Kuru S, Uraldi C, Tekin O, ve ark. Early effects of fibrin sealant on colonic anastomosis in rats: an experimental and case-control study. *Tech Coloproctology* 2006; 10:208-214
31. Clemmensen T. Application of tisseel in colonic anastomosis. *Bol Inform Immuno* 1983; 2:26-31
32. Scheele VJ, Herzog J, Muhe E. Anastomosensicherung am Verdauungstrakt mit Fibrinkleber, Nachtechnische Grundlagen, experimentelle Befunde, klinische Erfahrungen. *Zentralbl Chir* 1978; 177:513-517
33. Goligher JC, Graham NG, de Dombal FT. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. *Br J Surg*, 1970; 57:109-118
34. Harrison RC, Oka H. Rectal anastomosis: sutures and glue. *Contemp Surg* 1982; 21:17-21
35. Hedberg SE, Welch CE. Complications following surgery of colon. *Surg Clin North Am* 1963; 43: 775
36. Chang GJ, Shelton A, Schrock TR, et al. Large intestine. Ed: LW Way, GM Doherty. *Current Surgical Diagnosis and Treatment*, 11 th edition. McGraw- Hill Companies, Inc, New York, 2003; 705-755

37. Shikata J, Shida T. Effect of tension on local blood flow in experimental intestinal anastomoses. J Surg Res 1986; 40:105
38. Takanishi DM, Michelassi F. Concepts in surgery of the large intestine. Ed: CEH Scott-Conner. Chassin's Operative Strategy in General Surgery, 3rd edition. Springer-Verlag, New York, 2002; 361-382
39. Ertem D, Marur T, Özkuş K. Abdomen. Çev.Ed: K Şahinoğlu, Kliniğe Yönelik Anatomi. Ed: KL Moore, AF Dalley, Clinically Oriented Anatomy, 4. edition. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007; 246-256
40. Petorak İ. Sindirim organları. Medikal Embriyoloji, 2. baskı. Beta Yayın Basım Dağıtım AŞ, 1986; 194-209
41. Altuğ T, Uğurlu S, Taşkın El, ve ark. Deney hayvanları uygulama ve etik kursu ders notları. Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2004
42. Gude WD, Cosorove GE. Histological Atlas of the Laboratory Mouse. Plenum Press, New York, 1982
43. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the Laboratory Rat. Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1976
44. Murathanoğlu O. Kalın Barsak. Histoloji. İ.Ü. Fen Fakültesi Basımevi, İstanbul, 1996; 210-211
45. Stumpf M, Cao W, Klinge U, et al. Collagen distribution and expression of matrix metalloproteinases 1 and 13 in patients with anastomotic leakage after large-bowel surgery. Langenbecks Arch Surg 2002; 386:502-506

46. Buğra D. Anatomi. Ed: K Alemdaroğlu, T Akçal, D Buğra. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, 2. baskı. Tasarım, Ofset Hazırlık, İstanbul, 2004; 1- 10
47. Yıldırım M. Kalın Barsaklar. İnsan Anatomisi, 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1996; 139-141
48. Kuzu MA, Ensari CÖ. Kolon, rektum ve anüs cerrahisi sonrası gelişen komplikasyonlar. Ed: İ Sayek. Temel Cerrahi, 3. baskı. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2004; 1278-1292
49. Snell RS. The abdomen: Part II, The abdominal cavity. Ed: RS Snell. Clinical Anatomy for Medical Students, Fourth edition. Little, Brown and Company, USA, 1992; 207-305
50. Barbul A. Wound healing. Ed: FC Brunnicardi. Schwartz's Principles of Surgery, Eighth edition. McGraw-Hill Companies, Inc, USA, 2005;223-248
51. Ethridge RT, Loeng M, Phillips LG. Wound healing. Ed: CM Townsend, RD Beauchamp, BM Evers, KL Mattox. Sabiston Textbook of Surgery, 18 th edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc, Philadelphia, 2008; 191-216
52. İpek T. Yara iyileşmesi. Ed: S Aydın, T Akça, T Çolak. Cerrahi Hastalarda Tanı ve Fizik Muayene. Nobel Kitabevi, Adana, 2008; 451-457
53. Kutlu K. Akut ve kronik iltihap. Çev.Ed: U Çevikbaş. Robbins Temel Patoloji. Ed: V Kumar, R Cotran, SL Robbins. Robbins Basic Pathology, 7. edition. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003; 33-59
54. Witte MB, Barbul A. Repair of full-thickness bowel injury. Crit Care Med 2003; 31:538-546

55. Crystal RF, Chang P. The surgeon, the surgery, the patient and the disease:factors complicating colonic surgery. *Ann Surg* 1975; 181:9-11
56. Debas HT, Thomson FB. A critical review of colectomy with anastomosis. *Surg Gynec Obstet* 1972; 135:747
57. Hojer H, Wetterfors J. Systemic prophylaxis with doxycycline in surgery of the colon and rectum. *Ann Surg* 1978; 187:362-364
58. Sökücü N, Akyüz A. Kolorektal ameliyatlarda mekanik barsak temizliği. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi* 1991; 1:6-7
59. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997; 77:549-573
60. Hallstead WS. Circular suture of the intestine-An experimental study. *Am J Med Sci* 1887; 94:436-461
61. Herrmann JB, Woodward SC, Pulaski EJ. Healing of colonic anastomosis in the rat. *Surg Gynecol Obstet* 1964; August:269
62. Brasken P, Lehto M, Renvall S. Changes in connective tissue composition of the submucosal layer of colonic anastomosis. An immunohistologic study in rats. *Acta Chir Scand* 1989; 155:413-419
63. Brasken P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl* 1991; 1-51
64. Göksoy E, Sarıbeyoğlu K. Genel bilgiler. Çev.Ed: E Göksoy. *Acil Karın Cerrahisi*. Ed: Jones PF, Krukowski ZH, Youngson GG. *Emergency Abdominal Surgery*, 3. edition. Yüce Yayın, İstanbul, 2002; 1-35

65. Ellison G. Wound healing in the gastrointestinal tract. *Semin Vet Med Surg* 1989; 4:287-289
66. Wang P, Ba ZF, Galardy RE, et al. Administration of a matrix metalloproteinase inhibitor after hemorrhage improves cardiovascular and hepatocellular function. *Shock* 1996; 6:377-382
67. Podolsky DK, Review article: Healing after inflammatory injury- Coordination of a regulatory peptide network. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:87-93
68. Irvin TT, Hunt TK. Reappraisal of the healing process of anastomosis of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138:741-746
69. Mansson P, Zhang XW, Jeppsson B, et al. Anastomotic healing in the rat colon.: Comparison between a radiological method, breaking strength and bursting pressure. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17:420-425
70. Brasken P, Renvall S, Sandberg M. Fibronectin and collagen gene expression in healing experimental colon anastomoses. *Br J Surg* 1991; 78:1048-1052
71. Brasken P, Lehto M, Renvall S. Fibronectin, laminin, and collagen types I, III, IV and V in the healing rat colon anastomosis. *Ann Chir Gynaecol* 1990; 79:65-71
72. Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126:747-753
73. 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

74. Hesp FL, Hendriks T, Lubbers EJ, et al. Wound healing in the intestinal wall. Effects of infection on experimental ileal and colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:462-467
75. Seifert WF, Wobbes T, Hendriks T. Divergent patterns of matrix metalloproteinase activity during wound healing in ileum and colon of rats. *Gut* 1996; 39:14-119
76. Zollinger RM, Zollinger RM. Surgical technique, Anesthesia, Preoperative preparation and postoperative care. *Zollinger's Atlas of Surgical Operations*, Eighth edition. McGraw-Hill Companies, Inc, USA, 2003; 1-9
77. Chowcat NL, Savage FJ, Hembry RM, et al. Role: Role of collagenase in colonic anastomoses. A reappraisal. *Br J Surg* 1988; 75:330-334
78. Savage FJ, Lacombe DL, Hembry Rm, et al. Effect of colonic obstruction on the distribution of matrix metalloproteinases during anastomotic healing. *Br J Surg* 1998; 85: 72-75
79. Hesp WL, Hendriks T, Schillings PH, et al. Histological features of wound repair: A comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Br J Exp Pathol* 1985; 85:72-75
80. Irvin TT. Collagen metabolism in infected colonic anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143:220-224
81. Galardy RE, Grobelny D, Foellmer HG, et al. Inhibition of angiogenesis by the matrix metalloproteinase inhibitor N-[2R-2(hydroxamidocarbonylmethyl)-4-methylpentanoyl]-L-tryptophan methylamide. *Cancer Res* 1994; 54:4715- 4718
82. Cohen CRG, Vaizey CJ. Colon. Ed: RM Kirk. *General Surgical Operations*, Fifth edition. Churchill Livingstone Elsevier, China, 2006; 235-257

83. Buckmire MA, Parquet G, Greenway S, et al. Temporal expression of TGFbeta1, EGF, and PDGF-BB in a model of colonic wound healing. J Surg Res 1998; 80:52-57
84. Kapan M, Göksoy E. Gastrointestinal fistüller. Ed: E Göksoy. Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji-I, 2. Baskı. Bilimsel Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2003; 447-455
85. Lee Veen HH, Wapnick S, FalK G. Effect of prophylactic antibiotics on colonic healing. Am J Surg 1976; 131:47-49
86. Gökpınar İ, Gürleyik E, Pehlivan M, et al. Erken enteral ve glutaminli enteral beslenmenin kolon anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi: Deneysel çalışma. Ulus Travma Derg 2006; 12:17-21
87. Güzel S. İskemik kolon modelinde anastomoz iyileşmesine hiperbarik oksijen ve pgg-glukanın etkileri. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2003
88. Shashidharan M, Lin KM, Ternent CA, et al. Influenceof arginine dietary supplementation on healing colonic anastomosis in the rat. Dis Colon Rectum 1999; 42:1613-1617
89. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, et al. Involvement of ornithinedecarboxylase and polyamines in epidermal growth factor-induced recovery of gastric mucosa from gastric lesionsprovoked by stres. Regul Pept 1998; 74:73-84
90. Verhofstad MH, Bisseling TM, Haans EM, et al. Collagen synthesis in rat skin and ileum fibroblasts is affected differently by diabetes-related factors. Int J Exp Pathol 1998; 79:321-328

91. Cetinkaya K, Dinc S, Gulcelik MA, et al. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves impaired anastomotic wound healing in rats treated with intraperitoneal mitomycin-c. *Surg Today* 2005; 35:290-294
92. Yun TK. Brief introduction of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *J Korean Med Sci*. 2001a;16:53-5
93. Block KI, Mead MN. Immune System Effects of Echinacea, Ginseng, and Astragalus: A Review. *Integrative Cancer Therapies*. 2003;2(3):247 -67
94. Himi T, Saito H, Nishiyama N. Effects of ginseng saponins on the survival of cerebral cortex neurons in cell cultures. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1989;37:481-4
95. Wen TC, Yoshimura H, Matsuda S, Lim JH, Sakanaka M. Ginseng root prevents learning disability and neuronal loss in gerbils with 5-minute forebrain ischaemia. *Acta Neuropathol*. 1996;91:15-22
96. Ernst E. The Risk–Benefit Profile of Commonly Used Herbal Therapies: Ginkgo, St. John’s Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med*. 2002;136: 42-53
97. Nocerino E, Amato M, Izzo AA. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia*. 2000;71:1-5
98. Seo YJ, Kwon MS, Choi HW, Jang JE, Lee JK, Sun Y, et al. Intracerebroventricular Ginsenosides are Antinociceptive in Proinflammatory Cytokine-Induced Pain Behaviors of Mice. *Arch Pharm Res*. 2008; 31: 364-9
99. O’Hara M, Kiefer D, Farrell K, Kemper K. A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Arch Fam Med*. 1998;7:523-36
100. Wilkie A, Cordess C. Ginseng-a root just like a carrot? *J R Soc Med*. 1994;87(10):594-5

101. Cui J, Garle M, Eneroth P, Bjorkhem I. What do commercial ginseng preparations contain? *Lancet*. 1994;344(8915):134
102. Hall T, Lu ZZ, Yat PN, Fitzloff JF, Arnason JT, Awang DVC, et al. Evaluation of consistency of standardized Asian ginseng products in the Ginseng Evaluation Program. *HerbalGram*. 2001;52:31- 45
103. Attele AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng Pharmacology: Multiple Constituents and Multiple Actions. *Biochemical Pharmacology*. 1999; 58: 1685 -93
104. Murphy LL, Lee TJ. Ginseng, sex behavior and nitric oxide. *Ann NY Acad Sci*. 2002;962:372-7
105. Byun BH, Shin I, Yoon YS, Kim SI, Joe CO. Modulation of protein kinase C activity in NIH 3T3 cells by plant glycosides from *Panax ginseng*. *Planta Med*. 1997;63:389-92
106. Liberti LE, Der Mardersian A. Evaluation of commercial ginseng products. *J Pharm Sci*. 1978;10:1487- 9
107. Phillipson JD, Anderson LA. Ginseng-quality safety and efficacy? *Pharm J*. 1984;232:161-5
108. Yu SC, Li XY. Effect of ginsenoside on IL-1 beta and IL-6 mRNA expression in hippocampal neurons in chronic inflammation model of aged rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2000;21:915-8
109. Cho JY, Park J, Yoo ES, Baik KU, Park MH. Effect of ginseng saponin on tumor necrosis factor α production and T cell proliferation. *Yakhak Hoeji*. 1998;43:296-301
110. Keum YS, Han SS, Chun KS, Park KK, Park JH, Lee SK, et al. Inhibitory effects of the ginsenoside Rg3 on phorbol ester-induced cyclooxygenase-2

expression, NF kappa B activation and tumor promotion. *Mutat Res.* 2003;523-524:75-85

111. Ro JY, Ahn YS, Kim KH. Inhibitory effect of ginsenoside on the mediator release in the guinea pig lung mast cells activated by specific antigen -antibody reactions. *Int J Immunopharmacol.* 1998;20:625-41

112. Ohtani K, Mizutani K, Kasai R. Reticuloendothelial system activating polysacchrides from *Panax* species: *P. notoginseng*, *P. ginseng* and *P. japonicus*. *J Pharmacobio dyn.* 1987;10:63

113. Hu S, Concha C, Johannisson A, Meglia G, Waller KP. Effect of subcutaneous injection of ginseng on cows with subclinical *Staphylococcus aureus* mastitis. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2001;48:519-28

114. Kim JY, Germolec DR, Luster MI. *Panax ginseng* as a potential immunomodulator: studies in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1990;12(2):257-76

115. Jie YH, Cammisuli S, Baggiolini M. Immunomodulatory effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer in the mouse. *Agents Actions.* 1984;15(3-4):386-91

116. Chong SK, Brown HA, Rimmer E, Oberholzer V, Hindocha P, Walker -Smith JA. In vitro effect of *Panax ginseng* on phytohaemagglutinin-induced lymphocyte transformation. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1984;73(3):216-20

117. Wang H, Actor JK, Indrigo J, Olsen M, Dasgupta A. Asian and Siberian ginseng as a potential modulator of immune function: an in vitro cytokine study using mouse macrophages. *Clin Chim Acta.* 2003;327(1-2):123-8

118. Liu M, Zhang JT. Studies on the mechanisms of immunoregulatory effects of ginsenoside Rg1 in aged rats. *Acta Pharmacol Sin.* 1996;31(2):95-100

119. Niu YP, Jin JM, Gao RL, Xie GL, Chen XH. Effects of ginsenosides Rg1 and Rb1 on proliferation of human marrow granulocyte-macrophage progenitor cells. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2001;9(2):178-80
120. Liu J, Wang S, Liu H, Yang L, Nan G. Stimulatory effect of saponin from *Panax ginseng* on immune function of lymphocytes in the elderly. *Mech Ageing Dev*. 1995;83(1):43-53
121. Eze MO. Membrane fluidity, reactive oxygen species, and cell-mediated immunity: implications in nutrition and disease. *Med Hypotheses*. 1992;37(4):220-224
122. Wu D, Meydani M, Leka LS, Nightingale Z, Handelsman GJ, Blumberg JB, et al. Effect of dietary supplementation with black currant seed oil on the immune response of healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(4):536-43
123. Scaglione F, Ferrara F, Dugnani S, Falchi M, Santoro G, Fraschini F. Immunomodulatory effects of two extracts of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Drugs Exper Clin Res*. 1990;16(10):537-42
124. See DM, Broumand N, Sahl L, Tilles JG. In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacology*. 1997;35:229-35
125. Ahn JY, Choi IS, Shim JY, Yun EK, Yun YS, Jeong G, et al. The immunomodulator ginsan induces resistance to experimental sepsis by inhibiting Toll-like receptor-mediated inflammatory signals. *Eur. J. Immunol*. 2006;36:37-45

126. Liou CJ, Huang WC, Tseng J. Short-Term Oral Administration of Ginseng Extract Induces Type -1 Cytokine Production. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2006;28:227-40

127. Yun TK. Experimental and epidemiologic evidence of cancer preventive effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Nutr Rev*. 1996;54:71-81

128. Lee YN, Lee HY, Chung HY, Kim SI, Lee SK, Park BC, et al. In vitro induction of differentiation by ginsenosides in F9 teratocarcinoma cells. *Eur J Cancer*. 1996;32:1420-8

129. Park J, Lee KY, Oh YJ, Kim KW, Lee SK. Activation of cas-pase-3 protease via a Bcl-2-insensitive pathway during the process of ginsenoside Rh2 -induced apoptosis. *Cancer Lett*. 1997;121:73-81

130. Kim HE, Oh JH, Lee SK, Oh YJ. Ginsenoside Rh2 induces apoptotic cell death in rat C6 glioma via a reactive oxygen- and caspase-dependent but Bcl-X(L)-independent pathway. *Life Sci*. 1999;65:33-40

131. Oh M, Choi YH, Choi S, Chung H, Kim K, Kim SI, et al. Anti -proliferating effects of ginsenoside Rh2 on MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Oncol*. 1999;14:869-75

132. Mochizuki M, Yoo YC, Matsuzawa K, Sato K, S aiki I, Tono-oka S, et al. Inhibitory effect of tumor metas-tasis in mice by saponins, ginsenoside -Rb2, 20(R)- and 20(S)-ginsenoside-Rg3, of red ginseng. *Biol Pharm Bull*. 1995;18:1197-1202

133. Surh YJ, Na HK, Lee JY, Keum YS. Molecular mechanisms underlying anti tumor promoting activities of heat-processed *Panax ginseng* C.A. Meyer. *J Korean Med Sci*. 2001;16:38-41

134. Keum YS, Park KK, Lee JM, Chun KS, Park JH, Lee SK, et al. Antioxidant and anti-tumor promoting activities of the methanol extract of heat-processed ginseng. *Cancer Lett.* 2000;150:41-8
135. Kim ND, Kang SY, Schini VB. Ginsenosides evoke endothelium-dependent vascular relaxation in rat aorta. *Gen Pharmacol.* 1994;25:1071-7
136. Lei XL, Chiou GC. Cardiovascular pharmacology of *Panax notoginseng*. *Am J Chin Med.* 1986;14:145-52
137. Kang SY, Kim SH, Schini VB, Kim ND. Dietary ginsenosides improve endothelium-dependent relaxation in the thoracic aorta of hypercholesterolemic rabbit. *Gen Pharmacol.* 1995;26:483-7
138. Scott GI, Colligan PB, Ren BH, Ren J. Ginsenosides Rb1 and Re decrease cardiac contraction in adult rat ventricular myocytes: role of nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 2001;134:1159-65
139. Sung J, Han KH, Zo JH, Park HJ, Kim CH, Oh BH. Effects of red ginseng upon vascular endothelial function in patients with essential hypertension. *Am J Chin Med.* 2000;28:205-16
140. Li Z, Chen X, Niwa Y, Sakamoto S, Nakaya Y. Involvement of Ca^{2+} -activated K^{+} channels in ginsenosides-induced aortic relaxation in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;37:41-7
141. Murphy LL, Cadena RS, Chavez D, Ferraro JS. Effect of American ginseng (*Panax quinquefolium*) on male copulatory behaviour in the rat. *Physiology & Behavior.* 1998;64:445-50
142. Choi HK, Seong DH, Rha KH. Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1995a;7:181-6

143. Chen X, Lee TJ. Ginsenosides -induced a nitric oxide-mediated relaxation of the rabbit corpus cavernosum. *Br. J. Pharmacol.* 1995;115:15-8
144. Fahim MS, Fahim Z, Harman JM. Effect of Panax ginseng on testosterone level and prostate in male rats. *Arch Androl.* 1982;8:261-263
145. Chang YS, Seo E, Gyllenhaal C, Block KI. Panax ginseng: a role in cancer therapy? *Int Cancer Ther.* 2003;2(1):13-33
146. Hess FG, Parent RA, Stevens KR, Cox GE, Becci PJ. Effects of subchronic feeding of ginseng extract G115 in beagle dogs. *Food Chem Toxicol.* 1983;21:95-7
147. Coon JT, Ernst E. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf.* 2002;25:323-44
148. Yun TK. Panax ginseng- a non-organ-specific cancer preventive? *Lancet Oncol.* 2001;2:49-54
149. Altuğ T, Uğurlu S, Taşkın Eİ, ve ark. Deney hayvanları uygulama ve etik kursu ders notları. Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2004
150. Öztürk ME. Preoperatif alanin-glutaminden zenginleştirilmiş diyetin elektif kolon anastomozu üzerine etkileri. Uzmanlık tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2004
151. Withers, RH. Biologic basis of radiation therapy. Principles and practice of radiation oncology. Perez, C, Brady, L, ed. Lippincott Co.Philadelphia,1992;64- 98
152. Jamall IS, Finelli UN, Que Hee SS. A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues. *Anal Biochem.* 1981;112:70-75

153. Cetinkaya K, Dinc S, Gulcelik MA, et al. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves impaired anastomotic wound healing in rats treated with intraperitoneal mitomycin-c. *Surg Today* 2005; 35:290-294
154. Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg* 1973; 177:222-227
155. Winsey K, Simon RJ, Levenson SM, Seifter E, Demetriou AA. Effect of supplemental vitamin A on colon anastomotic healing in rats given preoperative irradiation. *Am J Surg*. 1987;153(2):153-156
156. Waard JW, Wobbles T. Retinol may promote fluorouracil-suppressed healing of experimental intestinal anastomoses. *Arch. Surg.*1995; 130(9): 959-965
157. Tumer AR, Kama NA, Tumer L, Reis E, Muftuoglu S. Effects of 5-fluorouracil and zinc on healing of colonic anastomoses in rabbits. *Eur J Surg*. 1999;165(4):369-77
158. Brasken P, Renvall S, Sandberg M. Fibronectin and collagen gene expression in healing experimental colonic anastomoses. *Br J Surg*. 1991;78(9):1048-1052
159. Wasserberg N, Tzakis AG, Santiago SF, Ruiz P, Salgar SK. Anastomotic healing in a small bowel transplantation model in the rat. *World J Surg*. 2004 ; 28(1):69-73. Epub 2003 Nov 26
160. Zengin K, Apaydın B, Ünal E, Akı H : Deneysel distal kolon obstrüksiyonlarında preoperatif antegrad serum fizyolojik ve sukralfat lavajlarının primer barsak anastomozu üzerine etkileri. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi*. 1998; 8: 5-10
161. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. *Surg Clin North Am*. 2003;83(3):483-507

162. Jonsson K, Jiborn H, Zederfeldt B. Breaking strength of small intestinal anastomoses. *Am J Surg.* 1983;145(6):800-803
163. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses: parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990;33(10): 891-901
164. Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses (review). *J Surg Res.* 1990; 48(5):504-515
165. Wagner OJ. Influential factors in anastomotic healing. *Swiss Surg.*9(3):105-113
166. JibornH, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses III.Collagen metabolism in the colon after left colon resection *Am J Surg.* 1980;139(3):398- 405
167. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg.* 1985;72(8):606-609
168. Schrock TR, Deveney CW, Dumphy JE. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973;177:513-8
169. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J.* 1980 Aug 9;281(6237):411-4
170. Ersoy YE. Sıçanlarda sol kolon anastomozunda, anastomoz iyileşmesi ve klamp hattı perfüzyonuna pentoksifilin ve papaverinin etkileri. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2003
171. Güzel S. İskemik kolon modelinde anastomoz iyileşmesine hiperbarik oksijen ve

pgg-glukanın etkileri. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2003

172. İpek T. Yara iyileşmesi. Ed: S Aydın, T Akça, T Çolak. Cerrahi Hastalarda Tanı ve Fizik Muayene. Nobel Kitabevi, Adana, 2008; 451-457

173. Witte MB, Barbul A. Repair of full-thickness bowel injury. Crit Care Med 2003; 31:538-546

174. Verhofstad MH, Bisseling TM, Haans EM, et al. Collagen synthesis in rat skin and ileum fibroblasts is affected differently by diabetes-related factors. Int J Exp Pathol 1998; 79:321-328

175. Kahya AS. Kolon obstüksiyonu nedeniyle uygulanan rezeksiyon sonrası, düşük molekül ağırlıklı heparin, papaverin ve pentoksifilinin anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2001

176. Bertagnolli MM, Mahmoud NN, Daly JM. Colorectal Carcinoma, Surgical Aspects of Colorectal Carcinoma. Hematology/oncology Clinics of North America 1997; 11:655-677

177. Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H, et al. Sutureless colonic anastomosis in the rat: a randomized controlled study. Tech Coloproctol 2002; 6:143-146

178. 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

179. Croinin K, Jackson DS, Dunphy JE. Specific activity of hidroxyproline tritium in the healing colon. Surg Gyn Obst 1968; 126:1061 -1065

180. Jibom H, Abonen J, Zederfeldt R. Healing of experimental colonic anastomoses.

Collogen metabolism in the colon after left colon resection. *Am J Surg* 1980; 139: 398–405

181. Humphreys DJ. North American Ginseng and The Stress Response During Acute Exercise. Edmonton, Alberta 2001

182. Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses. IV. Effect of suture technique on collagen metabolism in the colonic wall. *Am J Surg*. 1980 Mar;139(3):406-13

183. Braskén P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl*. 1991;(566):1-51

184. Lee H, Park D, Yoon M. *Food Chem Toxicol*. 2013 Mar;53:402-8. doi: 10.1016/j.fct.2012.11.052. Epub 2012 Dec 8.

185. Kim YM, Namkoong S, Yun YG, Hong HD, Lee YC, Ha KS, Lee H, Kwon HJ, Kwon YG, Kim YM. *Biol Pharm Bull*. 2007 Sep;30(9):1674-9.

186. alexander, w. & moncrief, j.a. (1966). alterations of the immune response following severe thermal injury. *arch. surg.*, 93, 75–83

187. connolly, d.t., heuvelman, d.m., nelson, r., olander, j.v., eppley, b.l., delfino, j.j., siegel, n.r., leimgrruber, r.m. & feder, j. (1989). tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *j. clin. invest.*, 84, 1470–1478

188. brown, l.f., yeo, k.t., berse, b., yeo, t.k., senger, d.r., dvorak, h.f. & van de water, l. (1992). expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth

factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *j. exp. med.*, 176, 1375–1379

189. kanzaki, t., morisaki, n., sūna, r. & sato, y. (1998). role of transforming growth factor- β pathway in the mechanism of wound healing by saponin from ginseng radix rubra. *br. j. pharmacol.*, 125, 255–262

190. morisaki, n., watanabe, s., tezuka, m., zenibayashi, m., shūna, r., koyama, n., kanzaki, t. & sato, y. (1995). mechanism of angiogenic effects of saponin from ginseng radix rubra in human umbilical vein endothelial cells. *br. j. pharmacol.*, 115, 1188–1193

191. sengupta, s., toh, s.-a., sellers, l.a., skepper, j.n., kollwijk, p., leung, h.w., yeung, h.-w., wong, r.n.s., sasisekharan, r. & fan, t.p.d. (2004). modulating angiogenesis. the yin and the yang in ginseng. *circulation*, 110, 1219–1225

192. zhang, b., hata, r., zhu, p., sato, k., wen, t.-c., yang, l., fujita, h., mitsuda, n., tanaka, j., samukawa, k., maeda, n. & sakanaka, m. (2005). prevention of ischemic neuronal death by intravenous infusion of a ginseng saponin, ginsenoside rb1, that upregulates bcl-xl expression. *j. cereb. blood flow metab.*, 14, 1–14



T.C.
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 30/11/2011
TOPLANTI NO : 2011/06

5- Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2011-23-30/11 Protokol no'lu "Kore Red Ginseng'in Ratlarda Deneysel Sağ Kolonik Anastomozların İyileşmesinde Etkisi" konulu başvurusunun Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı