

Tıkanma sarılıklı ratlarda taurolidine'in kolonik anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi

The effect of taurolidine on healing of colonic anastomosis in rats with obstructive jaundice

Hasan Kesici*, Ali Naki Ulusoy*, Koray Topgül*, Hatice Paşaoğlu**,
Nilüfer Bayraktar***, Gökhan Şenyürek*, Oktay Karaköse*

Amaç:

Tıkanma sarılığı oluşturulmuş ratlarda Taurolidine kullanımının barsak anastomozu ve dolayısıyla yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırmak.

Yöntem:

Çalışmada 40 adet erkek Wistar-albino cinsi sıçan kullanıldı. Ratlar çalışma öncesinde 12 saat aç bırakıldı ve TNF- α için kan örneği alındı. Yirmi rat içeren 2 ana grup oluşturuldu. Bunlar sham grubu ve koledokları bağlanarak kesilip tıkanma ikteri oluşturulan gruptu. Tüm ratlara, birinci cerrahi girişimden 4 gün sonra inen kolon tam kat kesisi ve anastomoz uygulandı. Tıkanma sarılığı ve kontrol grupları kendi içerisinde iki alt gruba ayrıldı. 1.günden itibaren deneklerin yarısına intraperitoneal 200mg/kg/gün serum fizyolojik (SF), diğer yarısına aynı dozda Taurolidine verildi. Anastomozdan 7 gün sonra denekler sakrifiye edildi. Anastomoz segment dışarı alınıp patlama basıncı ölçüldü. Bu segmentten hidrokspirolin ve histolojik inceleme için numune alındı. TNF- α ve bilirubin için kan örneği alındı.

Bulgular:

Tıkanma sarılığı-SF (TS-SF) grubunda ortalama anastomoz patlama basıncı, tıkanma sarılığı-Taurolidine (TS-T) grubu ile tıkanma sarılığı olmaksızın SF verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$). TS-T ve tıkanma sarılığı olmayan gruplar arasında ortalama patlama basıncı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). TS-SF grubunun anastomozunda ortalama doku hidrokspirolin konsantrasyonu, TS-T grubu ile tıkanma sarılığı olmaksızın SF verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). TS-SF grubunun anastomoz iyileşmesindeki ortalama TNF- α konsantrasyonu TS-T grubu ile tıkanma sarılığı olmaksızın SF verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Taurolidine verilen tıkanma sarılığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldıklarında TNF- α konsantrasyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tıkanma sarılığı olmayıp, Taurolidine ve SF'in verildiği gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Histopatolojik incelemede, TS-T grubunda deneklerin anastomoz kesitlerinde, TS-SF grubuna göre, ödemin ve tüm katlardaki inflammatuar hücre infiltrasyonunun azaldığı, fibroblastik aktiviteye eşlik eden yeni kollajen sentezinin daha fazla olduğu ve belirgin yeni damar oluşumu gözlemlendi.

Sonuç:

Intraperitoneal uygulanan Taurolidine'in, yüksek TNF- α düzeylerini düşürdüğü ve uygulanan kolonik anastomozda patlama basıncı ve hidrokspirolin konsantrasyonunu pozitif yönde etkilediği görülmüştür.

Anahtar kelimeler:

Taurolidine, tıkanma sarılığı, kolonik anastomoz iyileşmesi

İlerlemiş preoperatif tetkik imkânları ve daha iyi postoperatif bakım şartlarına rağmen, tıkanma sarılığı olan hastalarda enfeksiyon, böbrek yetmezliği, koagülopati, respiratuar yetmezlik, yara iyileşmesinin önemli derecede gecikmesiyle birlikte yara açılması, herni oluşumu ve anastomoz sızdırması gibi (1) cerrahi mortalite ve morbiditeyi arttıran komplikasyonların insidansı hala yüksektir (2,3). Safra tuzları ve yüksek hücre içi bilirubin düzeylerinin sitotoksitesisi, immun defans mekanizmalarında bozukluk barsak florası ve mukoza bütünlüğündeki bozulmalar (4), bakteriyel translokasyon, artmış mukozal permeabilite (5,6,7) ve Kupffer hücrelerinin endotoksin temizlemesindeki azalma tıkanma sarılıklı hastalarda görülen patofizyolojik olaylardır. Tıkanma sarılığının sistemik etkilerinin patogenezinde çoğunlukla kabul edilmiş anahtar olay sistemik endotoksemidir (8). Endotoksemi sonucunda ortaya çıkan sitokinlerden özellikle TNF- α 'nın aşırı sekresyonunun proinflammatuar sitokin şelalesini körükleyebileceği ve tıkanma sarılığındaki önemli komplikasyonlardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (9). Yara iyileşme bölgesinde yüksek TNF- α konsantrasyonları iyileşme sürecindeki fizyolojik rolünü gösterir ve TNF- α 'nın yara iyileşmesi aşamalarında, kollajen sentezine down-regülasyon şeklinde etki ettiği rapor edilmiştir (10). TNF- α 'nın, fibroblastlardan kollajenaz enziminin salınımını artırarak da, ölçülebilen kollajen miktarını azalttığı bildirilmiştir (11). Yara iyileşmesi basamaklarından birinin inflamasyon fazı olduğu düşünüldüğünde, TNF- α düzeyindeki değişikliklerin yara iyileşmesindeki dengeleri bozabileceği akla gelmektedir.

Taurolidine, anti-endotoksin özellikleri olan bir farmakolojik ajandır (12) ve direkt olarak hücre zarındaki kimyasal reaksiyonlar yolu ile etki eder. Taurolidine'in metaboliti ve aynı zamanda endojen bir aminoasit olan Taurine, reaktif oksijen partiküllerinden hipoklorik asid (HOCL) ile birleşerek daha az aktif metaboliti olan N-klorotaurine meydana gelir. Bu metabolit bakterisidal etkili olup, aktive makrofajlardan TNF- α ve nitrik oksit (NO) sentezini baskıladığı gösterilmiştir (13).

Tıkanma sarılığının radikal veya palyatif cerrahi girişimlerle düzeltildiği hallerde barsak anastomozları sıkça başvurulan yöntemlerdendir. Barsak anastomozu iyileşmesinin aslında bir yara iyileşmesi olduğu düşünülürse, tıkanma sarılığında yara iyileşmesinde görülen olumsuzlukların barsak anastomozu iyileşmesinde de görülmesi kaçınılmazdır.

Biz bu deneysel çalışmada, yukarıda söz ettiğimiz bilgilerin ışığında tıkanma sarılığı oluşturulmuş ratlarda Taurolidine kullanımının barsak

Makalenin Geliş Tarihi : 02.11.2006

Makalenin Kabul Tarihi : 20.02.2007

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, SAMSUN

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, ANKARA

*** Başkent Üniversitesi, Ankara Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, ANKARA

Dr. Koray TOPGÜL

OMÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD / SAMSUN

Tel: (362) 312 19 19 / 3674 Faks: (362) 457 60 41

GSM: 0532 446 64 11

e-posta: korayt@omu.edu.tr

anastomozu iyileşmesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulu tarafından onaylandı ve aynı üniversitenin Cerrahi Bilimler Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada ortalama ağırlıkları 234 gr olan (202 gr-330gr) 40 adet erkek Wistar-albino cinsi sıçan kullanıldı. Denekler çalışma süresince standart şartlarda korunup (20-24 °C oda sıcaklığı, %50-60 nem oranı), standart yem ve su ile beslendi. Tüm ratlar cerrahi girişimden 12 saat önce aç bırakıldı. Anestezi için 30-50mg/kg dozunda intraperitoneal ketamin-HCL (Ketalar-Parke Davis) kullanıldı ve cerrahi girişimler steril koşullarda gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde tüm ratlardan TNF- α için kan örneği alındı. Her biri 20 rat içeren 2 ana grup oluşturuldu: Lee metoduna (54) uygun olarak koledokün bağlanıp kesilerek tıkanma sarılığı oluşturulan deney grubu (tıkanma sarılığı grubu, TS) ve sham ameliyatı yapılan sarılıksız deney grubu (kontrol grubu, K). Tüm ratlara, birinci cerrahi girişimden (tıkanma sarılığı grubunda ana safra kanalı bağlanması, kontrol grubunda sham ameliyatı) 4 gün sonra inen kolon tam kat kesisi ve anastomoz uygulandı. Anastomozdan 7 gün sonra denekler sakrifiye edildi. Anastomoz segment dışarı alınıp patlama basıncı ölçüldü. Bu segmentten hidroksprolin ve histolojik inceleme için numune alındı. TNF- α ve bilirubin için kan örneği alındı. Tıkanma sarılığı ve kontrol grupları kendi içerisinde iki alt gruba ayrıldı. 1. günden itibaren bir yarısına intraperitoneal 200 mg/kg/gün serum fizyolojik (SF), diğer yarısına aynı dozda Taurolidine verildi. Buna göre gruplar şu şekilde oluştu:

1. grup (TS): Ana safra kanalı bağlanarak tıkanma sarılığı oluşturulan, 1. günden itibaren intraperitoneal 200 mg/kg SF verilen ve 4 gün sonra

da inen kolon tam kat kesisi ve anastomozu uygulanan grup (n=10).

2. grup (TS-Taurolidine): Ana safra kanalı bağlanarak tıkanma sarılığı oluşturulan, 1. günden itibaren intraperitoneal 200 mg/kg Taurolidine verilen ve 4 gün sonra da inen kolon tam kat kesisi ve anastomozu uygulanan grup (n=10).

3. grup (K): Sham ameliyatı yapılan, 1. günden itibaren intraperitoneal 200 mg/kg SF verilen, bu cerrahi girişimden 4 gün sonra da inen kolon tam kat kesisi ve anastomozu uygulanan kontrol grubu (n=10).

4. grup (K-Taurolidine): Sham ameliyatı yapılan, 1. günden itibaren intraperitoneal 200 mg/kg Taurolidine verilen ve bu cerrahi girişimden 4 gün sonra da inen kolon tam kat kesisi ve anastomozu uygulanan kontrol grubu (n=10).

Kolon anastomozu için kolona, peritoneal refleksiyonun 3 cm proximalindeki segmente keskin diseksiyonla tam tabaka kesi yapıldı. Anastomoz 5/0 prolen dikiş materyali kullanılarak ve tek kat olacak şekilde yapıldı.

Bu ratların hepsi anastomozdan sonraki 7. günde sakrifiye edildi.

Patlama Basıncı Ölçümü

İnen kolon tam kat kesisi ve anastomozu yapılan deneklerde anastomoz hattı ortada kalacak şekilde dört cm uzunluğunda kolon segmenti, zedelemeye dikkat edilerek, rezeke edildi. Barsak lümeni serum fizyolojik ile yıkanarak temizlendi.

Patlama basıncı ölçümünde volümetrik infüzyon pompası, civalı manometre ve metilen mavisi ile boyanmış serum fizyolojik kullanıldı.

Barsağın bir ucu anastomozun 1. 5 cm proximalinden 3/0 ipekle (Mersilk, Ethicon, USA) civalı manometreden gelen plastik tüpe, diğer ucu ise volümetrik infüzyon pompasından (Flogard R 6301, Baxter) gelen plastik tüpe bağlandı. Plastik tüpler arasında bağlı olan kolon segmenti; serum fiz-

yolojikle doldurulmuş behere konuldu. Sistemdeki hava alındıktan sonra volümetrik infüzyon pompası ile barsak lümenine 2. 5 ml/dk hızıyla metilen mavili SF verildi. Bu esnada civalı manometredeki yükselme takip edildi. Beherdeki serum fizyolojinin metilen mavisi ile lekelendiği an patlama basıncı olarak kabul edildi.

Patlama basıncı ölçüldükten sonra kolon segmentleri serum fizyolojik ile yıkandı ve lümenleri longitudinal olarak açıldı. Hidroksprolin ölçümü için standardizasyon açısından 2. 2 \pm 0. 5 mg olacak şekilde örnek alınarak -70°C'de donduruldu. Histopatolojik inceleme için de örnek alındı.

Biyokimyasal Tetkikler Kanda Yapılan Tetkikler TNF- α

Rat serumlarında TNF- α düzeyi, ticari rat TNF- α ELİSA kiti (Cytoscreen Immunoassay Kit, Katalog no: KRC 3012, Biosource International Camarillo, CA) kullanılarak ölçüldü. Bunun için, ratlardan alınan kanların santirifüjü ile ayrıştırılan ve -70°C'de, derin dondurucuda saklanan serumlar ve +4°C'de, buzdolabında saklanan ticari rat TNF- α ELİSA kiti oda ısısına çıkarılmış ve çözümleri sağlanmış. Kit içinde bulunan mikroplağın ilk sıra çukurları boş kontrol (blank) olarak alınıp, sadece 50 μ l örnek diluenti, sonraki çukur dizilerine ise 50'şer mikrolitre (μ l) standart solüsyon (sırasıyla 1000, 500, 250, 125, 62. 5, 31. 2, 15. 6 pg/ml olacak şekilde) ve 25'şer μ l serum konmuştur. Boş kontrol çukurları dışındaki tüm çukurlara 50 μ l Biotin konjugat solüsyonu (biotinlenmiş anti-TNF- α) konmasını takiben, buharlaşmasının engellenmesi için mikropalak özel kâğıtla kaplanarak, oda ısısında 90 dakika inkübasyona alınmıştır. Bu süre sonunda mikropalakta bulunan tüm çukurlar, kit içinde bulunan konsantre yıkama solüsyonu 25 defa dilue edildikten sonra, otomatik yıkayıcı ile beşer defa yıkanmıştır.

Tablo 1: Postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar.

Grup	N	Patlama Basıncı (cm Hg)	medyan	min	maks
1	10	8,70 ± 1,89*.*#	9,5	6	11
2	10	11,25 ± 1,58*.*	11	9	14
3	10	10,90 ± 1,66#.* ^a	10,5	9	14
4	10	11,40 ± 1,35*.* ^a	11	10	14

*p<0,01 (1-2) *p>0,05 (2-4) ^ap>0,05 (3-4) #p<0,05 (1-3)
1.TS 2.TS-Taurolidine 3.K 4.K-Taurolidine
min: minimum maks: maksimum

Tablo 2: Grupların 7.Gün Doku Hidroksiprolin Konsantrasyonları (ortalama ± SS)

Grup	N	Hidroksiprolin konsantrasyonu (µg / mg doku)	medyan	maks	min
1	10	0,47 ± 0,04 ^{Ω,Σ}	0,46	0,49	0,42
2	10	0,58 ± 0,04 ^{Ω,Δ}	0,65	0,58	0,84
3	10	0,57 ± 0,04 ^{Σ,∇}	0,56	0,59	0,50
4	10	0,59 ± 0,04 ^{Δ,∇}	0,55	0,64	0,51

^Σ p< 0,001 (1-3) ^Ωp< 0,001 (1-2) ^Δ p> 0,05 (2-4) [∇] p> 0,05 (3-4)
1.TS 2.TS-Taurolidine 3.K 4.K-Taurolidine min: minimum maks: maksimum

Sonra, boş kontrol çukurları dışındaki tüm çukurlara 100 µl Streptovidin-HRP solüsyonundan eklenmiş, yeniden özel kâğıtla kaplanarak 45 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonunda çukurlar otomatik yıkayıcı

ile beşer defa yıkanarak, boş kontrol çukurları dahil olmak şartıyla, tüm çukurlara 100 µl stabilize renklendirici eklenip oda ısısında ve karanlıkta 30 dakika beklenmeye alınmıştır. 30 dakika süre sonunda her bir çukura 100

µl reaksiyon durdurucu solüsyon (4 N sülfirik asit) ilave edilmiştir. Elde edilen karışımlarda, 450 nm filtre kullanılarak, ELISA okuyucusu (LP 400-Sanofi Pasteur) ile TNF-α ölçümleri yapılmıştır. Sonuçlar pg/ml cinsinden elde edilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız kit 4 pg/ml'nin altındaki değerleri ölçebilmiştir.

Bilirubin

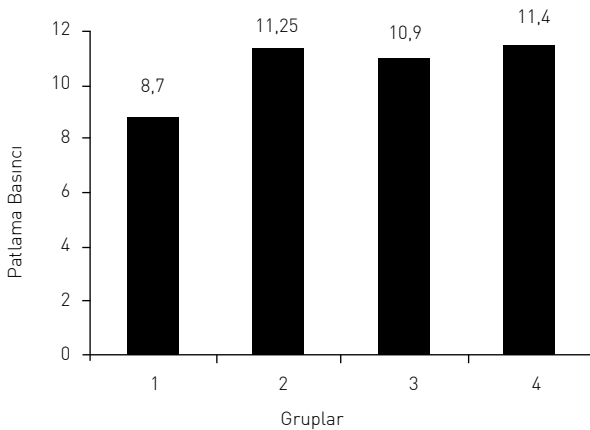
Serum total bilirubin düzeyi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda hazırlanan kit kullanılarak (kit içerisinde kullanılan maddeler, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deutschland'dan temin edilmiştir) Jendrassik-Graf metoduyla (referans aralığı:0. 2-1. 6mg/dl) enzimatik-kolorimetrik olarak çalışılmıştır (Technicon DAX-48 RandomAccess Autoanalyzer).

Anastomoz Hattında Yapılan

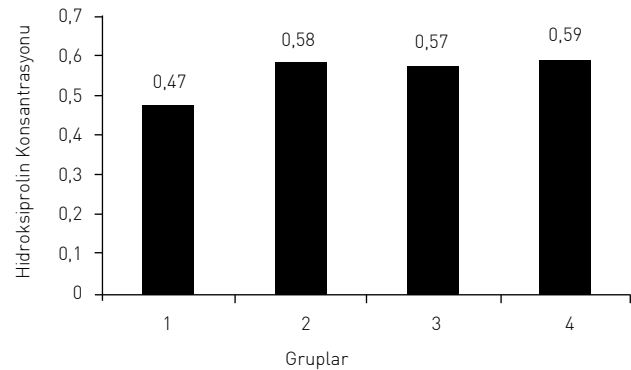
Tetikler

Hidroksiprolin

Barsak dokuları tartılıp, üzerlerine 2 ml 6 N HCl ilave edilip dijesyon fırınında hidroliz edildi. Hidrolizatardan 25 µl alınan örnekler, liyofilize edilip, 1. 2 ml %50'lik (v/v) izopropil alkolde çözüldüler. Bu örnekler Kloramin-T solüsyonu eklenip 10 dakika beklenil-



p<0,01 (1-2) p>0,05 (2-4) p>0,05 (3-4) p<0,05 (1-3) [Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmeler] 1.TS 2.TS-Taurolidine 3.K 4.K-Taurolidine Patlama Basıncı (cm Hg)

Grafik 1: Çalışma Grupları ve Patlama Basınçları.

p< 0,001 (1-3) p< 0,001 (1-2) p> 0,05 (2-4) p> 0,05 (3-4) [Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmeler] 1.TS 2.TS-Taurolidine 3.K 4.K-Taurolidine Hidroksiprolin konsantrasyonu (µg / mg doku)

Grafik 2: Çalışma Grupları ve Hidroksiprolin Konsantrasyonları.

Tablo 3: Çalışma Gruplarının 7.Gün TNF- α Konsantrasyonları (Ortalama \pm SS)

Grup	N	TNF- α Konsantrasyonu (pg/ml)	medyan	maks	min
1	10	21,7 \pm 5,7 ^{*,#}	21.6	29.74	14.45
2	10	11,1 \pm 4,0 ^{*,ϕ}	10.43	17.9	8.12
3	10	10,9 \pm 2,7 ^{*,ν}	9.79	12.38	3.27
4	10	10,8 \pm 2,6 ^{*,ν}	7.29	10.8	3.59

*p<0,001 [1-2] , #p<0,001 [1-3] ϕ p>0,05 [2-4] ν p>0,05 [3-4]
1.TS 2.TS-Taurolidine 3.K 4.K-Taurolidine
min: minimum maks: maksimum

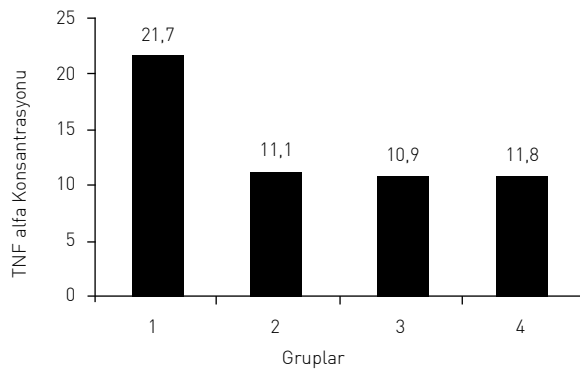
Tablo 4: Çalışma Gruplarının 7.Gün Medyan Anastomoz İyileşme skorları.

Grup	N	Anastomoz İyileşme Skoru	Maks	Min
1	10	1,5 ^{a,β}	3	1
2	10	3,5 ^{a,ν}	4	3
3	10	3 ^{a,β}	4	3
4	10	4 ^{a,ν}	4	3

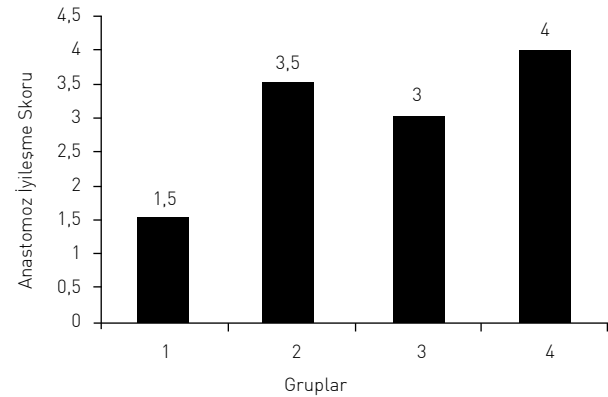
^ap<0,001 [1-2] ^ap>0,016 [3-4] ^{β} p<0,001 [1-3] ^{ν} p>0,016 [2-4]
1.TS 2.TS-Taurolidine 3.K 4.K-Taurolidine
min: minimum maks: maksimum

di. Daha sonra 1'er ml. Ehrlich reaktifi eklenip 50°C'da 90 dakika inkübe edildi. Oluşan renk 560 nm dalga boyunda spektrofotometrede okundu. Aynı şartlar altında 0. 2, 0. 4, 0. 6, 0. 8, 1. 2

ve 1. 6 μ g hidroksiprolin standartları da çalışıldı. Standart eğriden numune konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar μ g hidroksiprolin/mg doku olarak verildi (14).



p<0,001 [1-2] p<0,001 [1-3] p>0,05 [2-4] p>0,05 [3-4]
1.TS 2.TS-Taurolidine 3.K 4.K-Taurolidine
TNF- α konsantrasyonu (pg/ml)

Grafik 3: Çalışma Grupları ve TNF alfa Konsantrasyonları.

p<0,001 [1-2] p>0,016 [3-4] p<0,001 [1-3] p>0,016 [2-4]
1.TS 2.TS-Taurolidine 3.K 4.K-Taurolidine

Grafik 4: Çalışma Grupları ve Anastomoz İyileşme Skorları.

Histopatolojik İnceleme

%10'luk formaldehid içerisinde fikse edilen ve tüm anastomoz hattını içeren segment parafine gömüldükten sonra 5 mikronluk seri kesitler alındı. Hematoksilen-eozin ve erken kollajen içeriği tespiti için Masson Trikrom boyası ile boyandı ve Greenhalg'ın (15) tariflediği yöntemle yara iyileşmesi skoru belirlendi. Her bir anastomoz kesitindeki inflamatuvar hücre ve nötrofil infiltrasyonu, neovaskülarizasyon, fibroblastik aktivite ve kollajen bandı miktarı belirlendi. İstatistiksel açıdan karşılaştırmak için 1:çok kötü, 2: kötü, 3:orta, 4:iyi ve 5:çok iyi yara iyileşmesi skoru olarak kabul edildi.

İstatistikler

Ölçümle elde edilen, sürekli verilerin (hidroksiprolin, total bilirubin, direkt bilirubin, TNF- α) normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bütün veriler normal dağılıma uyduğu için gruplar arası karşılaştırmalarda varyans analizi ve post hoc Tukey HSD (honestly significant difference) testleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p<0. 05 olarak kabul edildi.

Anastomoz iyileşme skorları ordinal veri olduğu için değerlendirilmede Kruskal Wallis varyans analizi ve

takiben Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testinde anlamlılık düzeyi $p < 0.016$ olarak kabul edildi.

Veriler sürekli değişkenlerde ortalama \pm SS (standart sapma), ordinal değişkende ise ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu.

Bulgular

Tıkanma sarılığı oluşturulan gruplarda, koledokun bağlanması takip eden 48. saatte ratların idrar renkleri koyulaştı, 4. günde ise kuyruk ve kulaklarında daha belirgin olmak kaydıyla sarılık görünümü yerleşti. Sarılık, bu klinik belirtilerin yanısıra, 7. günde serum direkt bilirubin düzeylerinin sırasıyla grup 1 ve 2'de 7.26 ± 1.57 mg/dl ve 9.08 ± 2.21 mg/dl değerlerine ulaşmasıyla ve fizyolojik koşullarda 1 mm altında olan koledok çapının bağlamayı takip eden 4. günde (inen kolon anastomozu sırasında), bağlamanın proksimalinde kalan kısmının 3-4 mm çapa ulaşmasıyla doğrulandı.

Kontrol grubu olan grup 3 ve 4'de serum direkt bilirubin değerleri 0.12 ± 0.05 mg/dl ve 0.10 ± 0.05 mg/dl olarak saptandı.

SF verilen tıkanma sarılığı grubunun anastomoz iyileşmesinin 7. günün-

deki ortalama patlama basıncı, Taurolidine verilen tıkanma sarılığı grubu ile tıkanma sarılığı olmaksızın SF verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 1 ve Grafik 1). Taurolidine verilen tıkanma sarılıklı ve tıkanma sarılığı olmayan gruplar arasında ortalama patlama basıncı açısından istatistiksel derecede anlamlı fark saptanmamıştır. Tıkanma sarılığı olmayan Taurolidine ve SF'in verildiği gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

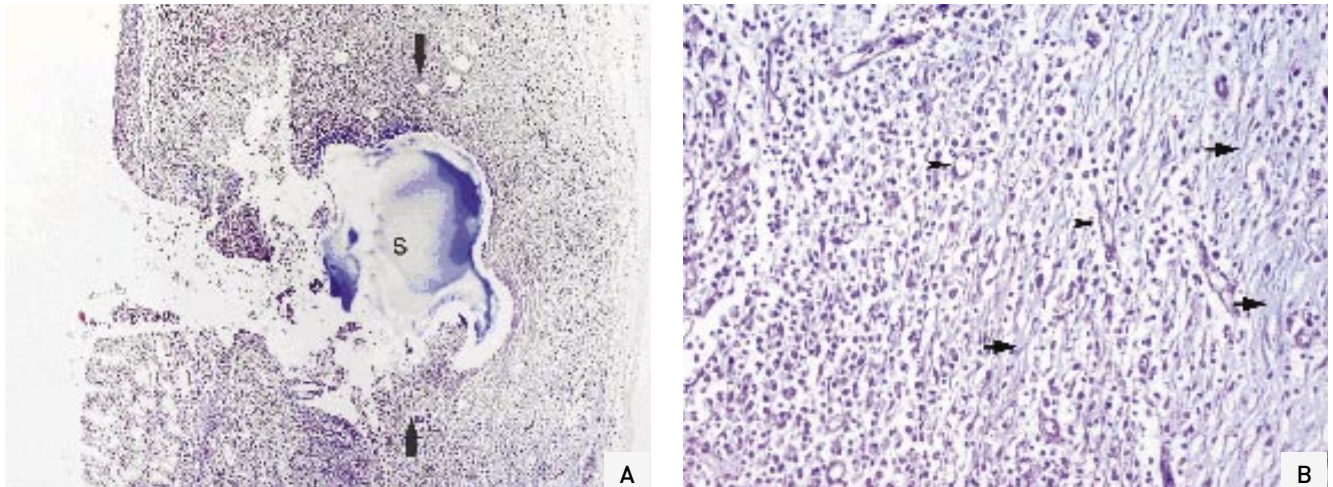
SF verilen tıkanma sarılığı grubunun anastomoz iyileşmesinin 7. günündeki ortalama doku hidrokspirolin konsantrasyonu, Taurolidine verilen tıkanma sarılığı grubu ile tıkanma sarılığı olmaksızın SF verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 2 ve Grafik 2). Taurolidine verilen tıkanma sarılığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldıklarında anastomoz doku hidrokspirolin içeriği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Tıkanma sarılığı olmayıp, Taurolidine ve SF'in verildiği gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Kontrol grubunda sham ameliyatı, tıkanma sarılığı grubunda ana safra

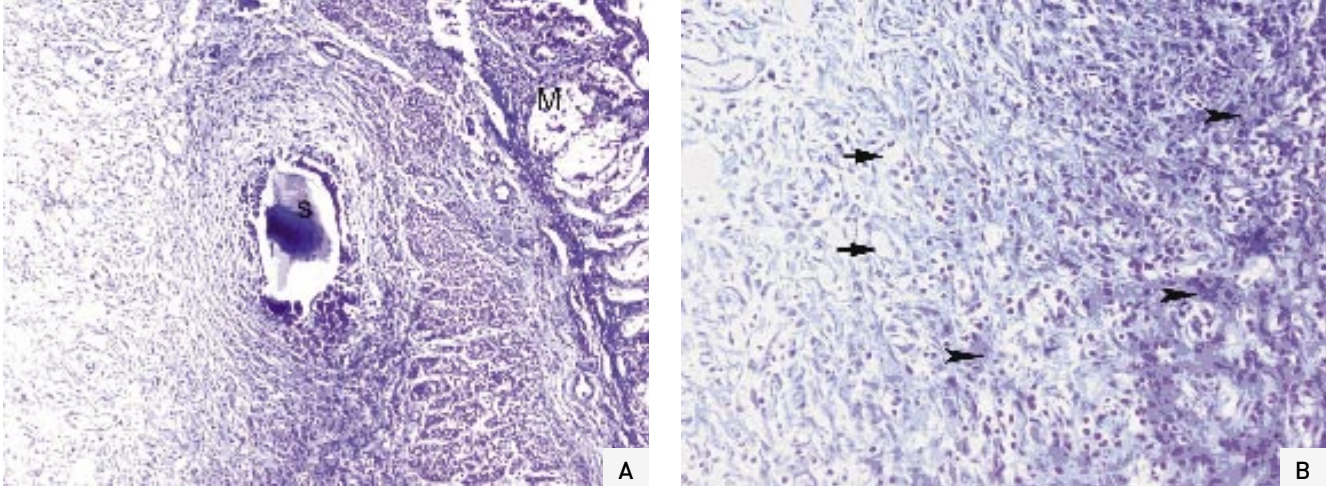
kanalının bağlandığı cerrahi girişim öncesinde alınan kanların hiçbirinde sistemik dolaşımda TNF- α saptanmamıştır.

SF verilen tıkanma sarılığı grubunun anastomoz iyileşmesinin 7. günündeki ortalama TNF- α konsantrasyonu, Taurolidine verilen tıkanma sarılığı grubu ile tıkanma sarılığı olmaksızın SF verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Tablo 3 ve Grafik 3). Taurolidine verilen tıkanma sarılığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldıklarında TNF- α konsantrasyonu açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Tıkanma sarılığı olmayıp, Taurolidine ve SF'in verildiği gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Hematoksilen-eozin ile boyanmış kesitlerin histopatolojik incelemesinde, tıkanma sarılığı oluşturulup SF verilen grupta, anastomoz iyileşmesinin 7. gününe ait kesitlerde, tüm tabakalarda, yer yer eksudatif karakter kazanacak kadar yoğun PMN hakimiyetiyle karakterize inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblastik aktivite mevcudiyetine rağmen sarılık olmayan gruba göre daha az matriks kollajenizasyonu ve çok daha şiddetli ödemle karakterize



Grafik 1: A. Tıkanma sarılığı oluşturulan ve SF verilen grubun barsak anastomozu iyileşmesinin yedinci gününe ait panoramik görüntü. İki ok arasında anastomoz bölgesi izlenmektedir. (S=sütür). X 100, Masson Trikrom. **B.** Tüm tabakalarda yoğun PMN infiltrasyonu, zayıf fibroblastik aktivite ve kontrol gruplarına göre çok daha az yeni kollajen sentezi ile karakterize, şiddetli inflamasyon fazi izlenmektedir. X400 Masson Trikrom.



Grafik 2: A. Tıkanma sarılığı oluşturulan ve Taurolidine verilen grubun barsak anastomozu iyileşmesinin yedinci gününe ait panoramik görüntü. (S=sütür, M=mukoza). X 200, Masson Trikrom. **B.** Tıkanma sarılığı oluşturulan ve SF verilen grubun aksine, inflamatuvar hücre infiltrasyonu daha az yoğunlukta ve mononükleer hücre tipindedir. Yeni damar oluşumları (oklar) fibroblastik aktivite ve kollajen sentezinde (okbaşları) belirgin artış sağlanmıştır. X 400, Masson Trikrom.

rize akut inflamatuvar fazda bir yara iyileşmesi görünümü hakimdi (Resim 1). Tıkanma sarılığı oluşturulup Taurolidine verilen deneklerin anastomoz iyileşmesinin 7. gününe ait kesitlerinde, SF verilen tıkanma sarılığı grubuna göre, ödemin ve tüm katlardaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azaldığı, hakim olan inflamatuvar hücre tipinin mononükleer hücreler olduğu, fibroblastik aktiviteye eşlik eden yeni kollajen sentezinin daha fazla olduğu ve belirgin yeni damar oluşumu gözlemlendi (Resim 2).

Kontrol gruplarından SF verilen grupta, aralarında PMN'lerin olduğu yaygın mononükleer hücre infiltrasyonu, belirgin fibroblastik aktivite ve yer yer ince lifler halinde yeni kollajen sentezi ile karakterize olarak bulunmuştur. Kontrol gruplarından Taurolidine verilen grupta mononükleer hücre infiltrasyonu, yeni damar oluşumu, belirgin fibroblastik aktivite ve kollajen sentezi ile karakterize olarak bulunmuştur. Bu gruptaki inflamasyon ortamında özellikle PMN'lerin Taurolidine almayan kontrol grubuna göre daha az yoğunlukta, kollajen liflerinin ise daha belirgin olduğu izlenmiştir.

SF verilen tıkanma sarılığı grubunun anastomoz iyileşmesinin 7. gün-

nündeki median anastomoz iyileşme skoru, Taurolidine verilen tıkanma sarılığı grubu ile tıkanma sarılığı olmayan SF verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (Tablo 4 ve Grafik 4). Taurolidine verilen tıkanma sarılığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldıklarında anastomoz iyileşme skoru açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Tıkanma sarılığı olmayıp, Taurolidine ve SF'in verildiği gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Tartışma

Tıkanma sarılığının sistemik etkilerinde, anahtar rolü oynayan sistemik endotoksemidir (8). Sistemik endotoksemisinin patojenik mekanizmaları arasında; artmış barsak permeabilitesi, değişmiş mukozal immunité ve izleyen bakteriyel translokasyon bulunur (16). Tıkanma sarılığının radikal veya palyatif cerrahi girişimlerle düzeltildiği durumlar da barsak anastomozlarına sıkça başvurulur.

Barsak anastomozu iyileşmesinin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesinde önerilen en objektif iki yol; anastomozun kazandığı gerginlik gücünün değerlendirilmesine yönelik

mekanik değerlendirmeler ve kollajen metabolizmasının durumunu belirlemeye yönelik değerlendirmelerdir (17). Mekanik değerlendirme en sık başvurulan yöntemdir ve anastomoz patlama basıncının ölçülmesi barsak anastomozunun mekanik gücünün sınımmasında en güvenilir yöntemdir (18). Kollajen metabolizmasındaki denge yaranın gerilim kuvvetini belirleyen değerli bir parametredir (19). Yaranın gerilim kuvvetini kazanmasıyla, total kollajen miktarının artması arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir(19). Hidroksiprolin düzeyinin tayini, yaranın kollajen miktarını yansıtır (20). İyileşen anastomozun kollajen içeriği hakkında karar verilebildiği için hidroksiprolin düzeyi ölçümleri çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (17,21). Tıkanma sarılığının, iyileşmekte olan yarada fibroblastların sayısını azalttığı, retikuloendotelial hücrelerin ve fibroblastların yara içine göçünü engellediği gösterilmiştir (22).

Tıkanma sarılığı oluşturulmuş ratlarda, intestinal anastomozun patlama basıncında ve doku hidroksiprolin konsantrasyonunda düşme görülmektedir (23). Çalışmamızda Taurolidine'in, tıkanma sarılıklı rat-

larda anastomozun patlama basıncını ve anastomoz doku hidroksiprolin konsantrasyonunu arttırdığı, tıkanma sarılığının ise anastomozun patlama basıncını ve anastomoz doku hidroksiprolin konsantrasyonunu azalttığı saptanmıştır. Kontrol grubu ratlarda, Taurolidine ve SF uygulaması anastomoz patlama basıncında ve anastomoz doku hidroksiprolin konsantrasyonlarında fark oluşturmamıştır. Taurolidine verilen tıkanma sarılığı olan ve olmayan ratlar kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç, Taurolidine'in tıkanma sarılığındaki yara iyileşmesi üzerine pozitif katkısı olduğunu düşündürmektedir.

Tıkanma sarılığında artmış operatif mortalite ve morbiditeden sistemik dolaşımdaki yüksek TNF- α düzeyinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (19,23). Endotoksinler başlıca makrofaj ve monositleri uyarak TNF- α sentez ve salınımına neden olmaktadır (25). Endotoksin ile TNF- α 'nın farklı ratlara periferik dolaşımdan verilmesi ile; benzer klinik, metabolik ve histopatolojik değişikliklerin ortaya çıkması (26) TNF- α 'nın endotoksin etkisi ile oluşan başlıca sitokin olduğunu düşündürmektedir.

Bemelmans ve arkadaşları, deneysel tıkanma sarılığı oluşturulan ratların çoğunda çalışma sonuna kadar periferik dolaşımda yüksek TNF- α düzeyi olduğunu bildirmişlerdir (27). Deneysel tıkanma sarılığı modelinde, in vivo olarak sistemik TNF- α 'nın major kaynağının Kupffer hücreleri olduğu gösterilmiştir (9). TNF- α 'nın yara iyileşmesi aşamalarında, kollajen sentezine down-regülasyon şeklinde etki ettiği (10) ve TNF- α 'nın yara iyileşmesi sırasında yeni granülasyon dokusu üretimini azaltarak inflamatuvar fazı inhibe ettiği gösterilmiştir (28). TNF- α 'nın, in vitro çalışmalarda fibroblastlardaki kollajen transkripsiyonunu ve prokollajen-a1 mRNA düzeyini düşürdüğü (29) ve fibroblastlardan kollajenaz enziminin salınımını artırarak

ölçülebilir kollajen miktarını azalttığı da rapor edilmiştir (11). Lipopolisakarit (endotoksin) verilen ratlarda ve rilmeyenlere göre daha yüksek TNF- α konsantrasyonları, daha düşük anastomoz patlama basıncı ve doku hidroksiprolin konsantrasyonu saptanmıştır (30). Çalışmamızda tıkanma sarılığı oluşturulup SF verilen grupta, tıkanma sarılığı oluşturulmadan SF verilen gruba göre 7. günde ortalama TNF- α konsantrasyonlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Bu iki grupta, ortalama anastomoz patlama basıncı, ortalama anastomoz doku hidroksiprolin konsantrasyonu ve medyan anastomoz iyileşme skoru açısından tıkanma sarılığı oluşturulup SF verilenlerde anlamlı yükseklik saptandı. Bu sonuçlar literatürle uyumludur. Periferik dolaşımdaki bu yüksek TNF- α konsantrasyonları, yara iyileşmesinin inflamasyon fazını şiddetlenmesine ve uzamasına, artmış kollajen yıkımına, yeni kollajen sentezi ve fibroblastik aktivitede azalmaya ve böylece kötü yara iyileşmesine sebep olabilir.

N-klorotaurine, bakteriosidal etkili olup aktive makrofajlardan TNF- α ve NO sentezini inhibe eder(13). Taurolidine verilen tıkanma sarılığı grubunda Taurolidine verilmeyen gruba göre ortalama TNF- α konsantrasyonu istatistiksel anlamda düşük bulunmuştur. Taurolidine verilen tıkanma sarılığı grubu ile tıkanma sarılığı olmayan grup TNF- α açısından kıyaslandığında arada anlamlı fark saptanmamıştır. Burada da tıkanma sarılığı ile birlikte Taurolidine'nin, TNF- α düzeyini etkin bir şekilde düşürdüğünü görmekteyiz. Ancak kontrol grubu ratlarda (Grup 3 ve 4), Taurolidine ve SF uygulaması ile TNF- α açısından medyan ve maksimum değerlerde fark olmasına rağmen, bu farkın istatistiki değerlere yansımadağı saptandı. Bu sonuç, TNF- α düzeylerinin sham ameliyatı gruplarında, normal travma yanıtının çok üzerine çıkmamış olmasına bağlı olabileceğini düşündürdü.

Histopatolojik inceleme ise ancak yara iyileşmesinin son durumunu belirlemede, özellikle de belirli hücre tiplerinin yaraya infiltrasyonunun takibinde faydalı olabilmektedir ve subjektif bir değerlendirme metodudur (31). İn vivo ve in vitro çalışmalara göre endotokseminin başlangıç olaylarından biri nötrofil aracılı endotelial hasardır (32,33). İnflamatuvar ve mezenşimal hücrelerin; lipopolisakaritlere ve sitokinlere yanıt olarak, tetiklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) vasıtası ile argininden büyük miktarda NO sentez ettikleri görülmüştür (34). Anastomoz iyileşme esnasında iNOS aktivitesinin postoperatif 1. günde maksimum olduğu ve postoperatif 3. ve 5. günlere doğru azaldığı gösterilmiştir. Taurine doğal antioksidan olup, endotelial koruyucudur ve hücre koruyucu olan yapısal nitrik oksit sentazın (cNOS) sentezini artırır, endotoksemide gözlenen hemodinamik instabilitenin ana mediatörü olduğu düşünülen iNOS'un bilinen endojen tek inhibitörüdür (35). N-klorotaurine, lökositlerin içerisine girerek aktif olarak taşınabilir ve inflamatuvar mediatörlerin üretimini azaltabilir (36). Tıkanma sarılığı, nötrofil aktivasyon ve agregasyonuna, mezenkimal hücrelerden proteolitik enzimlerin açığa çıkışına ve böylece doku hasarına sebep olur (37). Egan ve arkadaşlarının çalışmasında (12), deneklere endotoksin verilmesi nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesi olan pulmoner myeloperoksidaz düzeylerini dramatik bir şekilde artırırken, Taurolidine verilen deneklerde pulmoner myeloperoksidaz düzeylerinde önemli derecede düşüş gözlenmiştir. PMN'ler postoperatif 1. günden başlayarak 3. günde maksimum düzeye ulaşırlar. Histopatolojik olarak postoperatif 7. günde en düşük seviyededirler. Mononükleer hücreler tedrici artar ve postoperatif 7. günde en yüksek seviyededir ve anastomoz etrafındaki ödem postoperatif 1. günde en yüksek olup, giderek azalır ve

postoperatif 7. günde en düşük seviyededir (38). Çalışmamızda tıkanma sarılığı oluşturulup SF verilen grupta, anastomoz iyileşmesinin 7. gününe ait kesitlerde, tüm tabakalarda, yer yer eksudatif karakter kazanacak kadar yoğun PMN hakimiyetiyle karakterize inflamatuvar hücre infiltrasyonu, belirgin yeni damar oluşumu, fibroblastik aktivite mevcudiyetine rağmen, sarılığı olmayan gruba göre daha az matriks kollajenizasyonu ve çok daha şiddetli ödemle karakterize akut inflamatuvar fazda bir yara iyileşmesi görünümü hakimdi. Tıkanma sarılığı oluşturulup SF verilen grup, SF verilen kontrol grubuna göre medyan anastomoz iyileşme skoru açısından anlamlı derecede düşüktü.

Tıkanma sarılığı oluşturulup Taurolidine verilen deneklerin anastomoz iyileşmesinin 7. gününe ait kesitlerin-

de, SF verilen tıkanma sarılığı grubuna göre, ödemin ve tüm katlardaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azaldığı, hakim olan inflamatuvar hücre tipinin mononükleer hücreler olduğu, fibroblastik aktiviteye eşlik eden yeni kollajen sentezinin daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu iki grup medyan anastomoz iyileşme skoru açısından da karşılaştırıldığında Taurolidine verilen grupta istatistiksel derecede anlamlı yükseklik saptanmıştır. Taurolidine verilen tıkanma sarılığı olan ve olmayan gruplar medyan anastomoz iyileşme skoru açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Bunda da Taurolidine'in tıkanma sarılığındaki bozulmuş yara iyileşmesine pozitif katkısı olduğu düşünülebilir. Kontrol gruplarında ise Taurolidine ve SF uygulamasıyla medyan anastomoz iyileşme skoru açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç

Çalışmamızda, tıkanma sarılığı modelinde periferik dolaşımda TNF- α düzeyleri yüksek olarak bulunmuş, kolonik anastomozda ise düşük patlama basınçları ve düşük hidroksiprolin konsantrasyonu saptanmıştır. İntra-peritoneal uygulanan Taurolidine'in, yüksek TNF- α düzeylerini düşürdüğü ve uygulanan kolonik anastomozda patlama basıncı ve hidroksiprolin konsantrasyonunu pozitif yönde etkilediği görülmüştür. Taurolidine'in tıkanma sarılığı olmayan kontrol grubunda kullanımının intestinal anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi saptanmamıştır. Barsak anastomozlarının sıklıkla yapıldığı tıkanma sarılığında Taurolidine kullanımı anastomoz iyileşmesine olumlu yönde katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Askew AR, Bates GJ, Balderson G. Jaundice and the effect of sodium taurocholate taken orally upon abdominal wound healing. *Surg Gynecol Obstet*, 159:207-209, 1984.
2. Cainzos M, Alcade JA, Potel J, et al. Hyperbilirubinemia, jaundice and anergy. *Hepato-Gastroenterology*, 39:330-332, 1992.
3. Scott-Conner CE, Grogan JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Res*, 57:316-336, 1994.
4. Shamber R. Effect of chemotherapy and radiotherapy on wound healing: experimental studies. *Recent Results Cancer Res*; 98:17-34, 1985.
5. Deitch EA, Sittig K, Li M, et al. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg*, 159:79-84, 1990.
6. Ding JW, Andersson R, Soltesz VL, et al. Inhibition of bacterial translocation in obstructive jaundice by MTPPE in the rat. *J Hepatol*, 20:720-728, 1994.
7. Wang XD, Parsson H, Anderson R. Bacterial translocation, intestinal ultrastructure and cell membrane permeability early after major liver resection in the rat. *Br J Surg*, 81:579-584, 1994.
8. Clements WDB, Erwin P, McCaigue MD, et al. Conclusive evidence of endotoxaemia in biliary obstruction. *Gut* 1998; 42:293-299.
9. Kennedy JA, Lewis H, Clements WDB, et al. Kupffer cell blockade, tumor necrosis factor secretion and survival following endotoxin challenge in experimental biliary obstruction. *Br J Surg*, 86:1410-1414, 1999.
10. Regan MC, Kirk SS, Hurson M, et al. Tumor necrosis factor- α inhibits in vivo collagen synthesis. *Surgery*, 113:173-177, 1993.
11. Dayer JM, Beutler B, Cerami A. Cachectin / tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostoglandin E2 production by human synovial cells and fibroblasts. *J Exp Med*, 162:2163-2168, 1985.
12. Bridget ME, David JB, Claire C, et al. Tauridine attenuates the hemodynamic and respiratory changes associated with endotoxemia. *Shock*, 17: 308-311, 2002.
13. Schuller LG, Quinn MR, Wright C, et al. Taurine protects against oxidant induced lung injury: possible mechanisms of action. *Adv Exp Med Biol*, 359:31-39, 1994.
14. Jamall IS, Finelli VN, Que Hee SS. A simple method determine nanogram levels of 4-Hydroxyproline in biological tissues. *Analytical Biochemistry*, 112:70-75, 1981.
15. Graham MF, Willay A, Adams J, et al. Role of ascorbic acid procollagen expression and secretion by human intestinal smooth muscle cells. *J Cell Physiol*, 162:225-231, 1995.
16. Welsh FKS, Ramsden CW, MacLennan K, et al. Increased intestinal permeability and altered mucosal immunity in cholestatic jaundice. *Ann Surg*, 227:205-212, 1998.
17. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair. *Dis Colon Rectum*, 33:891-901, 1990.
18. Koloğlu M, Yorgancı K, Renda, et al. Effect of local and remote ischemia-reperfusion injury on healing of colonic anastomoses. *Surgery*, 128:99-104, 2000.
19. Madden JW, Pecock EE Jr. Studies on the biology of collagen during wound healing. *Surgery*, 64:306-309, 1968.
20. Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR, Wornum III IL, Graham M, Crossland MC. Wound care and

KATKIDA BULUNANLAR:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:

Hasan Kesici, Koray Topgöl, Ali Naki Ulusoy

Verilerin elde edilmesi:

Hasan Kesici, Gökhan Şenyürek, Oktay Karaköse

Summary:

The effect of tauridine on healing of colonic anastomosis in rats with obstructive jaundice

Purpose: The aim of the study is to investigate the effect of Tauridine on intestinal anastomosis and wound healing in rats with obstructive jaundice.

Material and Methods: In this study 40 male Wistar-Albino rats were used. Rats were not given any food for 12 hours before the procedure and a blood sample was taken for TNF- α . Rats were divided into two groups, each containing 20 rats. The first group was sham group and the second group was obstructive jaundice group that is performed by ligation and division of choleduct. Four days later from the first surgical procedure we performed full thickness incision and anastomosis to the descending colon. Group 1 and 2 were also subdivided within themselves. We administered 200 mg/kg/day isotonic sodium (IS) via intraperitoneal route for the first half and Tauridine to the second. Rats were sacrificed 7 days after the anastomosis. Anastomotic segments were resected and explosion pressure was measured. Samples were taken from these segments for hydroxyproline and histological investigation. Blood samples were also taken for TNF- α and bilirubin.

Results: Mean anastomosis explosion pressure in obstructive jaundice-IS group, was statistically significantly lower than the obstructive jaundice-Tauridine (OJ-T) group and the IS only group ($p<0.01$). However there was not a significant difference between OJ-T and non obstructive jaundice group in mean explosion pressure ($p>0.05$). Mean tissue hydroxyproline concentration at the anastomosis of OJ-IS group was significantly lower than OJ-T and only IS groups ($p<0.001$). Mean TNF- α concentration at the anastomosis healing of OJ-IS was significantly higher than OJ-T and non-obstructive only IS group ($p<0.001$). When TNF- α concentrations were compared, there was no statistically significant difference between the Tauridine-Obstructive jaundice and Tauridine-non-obstructive groups. There was also no significant difference between non-obstructive Tauridine and IS given groups. At the histopathological investigation, it was discovered that there was less edema and infiltration of inflammatory cells in every layer in OJ-T group when compared to OJ-IS group. However, new collagen synthesis accompanying fibroblastic activity and neoangiogenesis was more prominent in OJ-T group.

Conclusion: Intraperitoneally administered Tauridine decreases high TNF- α levels and colonic anastomosis explosion pressure and positively affects hydroxyproline concentrations.

Keywords: Tauridine, obstructive jaundice, healing of colonic anastomosis

21. Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. *J Surg Res*, 48:504-515, 1990.
22. Lee E. The effect of obstructive jaundice on the migration of reticuloendothelial cells and fibroblasts into early experimental granulomata. *Br J Surg*, 59:207-209, 1972.
23. Sayan M, Alponat A, Yavuz N, et al. The effect of sodium taurocholate on endotoxemia and intestinal anastomotic wound healing in rats with obstructive jaundice. *Surg Today*, 27:953-957, 1997.
24. Michie HR, Manouge KR, Spriggs DR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Eng J Med*, 318:1481-1486, 1988.
25. Kelkel HC, Oppenheim JD, Stone-Wolff D, et al. Characterization of human tumor necrosis factor produced by peripheral blood monocytes and its separation from lymphotoxin. *Int J Cancer*, 36:69-72, 1985.
26. Tracey KJ, Beytler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*, 234:470-474, 1986.
27. Bemelmans MHA, Greve JW, Gouma DJ, et al. Cytokines tumor necrosis factor and interleukin-6 in experimental biliary obstruction in mice. *Hepatology*, 15:1132-1136, 1992.
28. Rapala K, Peltonen J, Heino J, et al. Tumor necrosis factor- α selectively modulates expression of collagen genes in rat granulation tissues. *Eur J Surg*, 163:207-214, 1997.
29. Solis-Herruzo JA, Brenner DA, Chojkier M. Tumor necrosis factor alfa inhibits collagen gene transcription and collagen synthesis in cultured human fibroblasts. *J Biol Chem*, 263:5841-5845, 1988.
30. Leaper DJ. Prevention of peritoneal adhesion after thermal injury using Noxythiolin and Tauridine. In: Brückner WL, Pfirrmann, R. W.: Tauridine: Ein neues Konzept zur antimikrobiellen Chemotherapie chirurgischer Infektionen. Munich: Urban, Schwarzenberg, 115-119, 1985.
31. Hesp WL, Hendriks T, Schillings PH, et al. Histological features of wound repair: a comparison between experimental ileal and colonic anastomosis. *Br J Exp Pathol*, 66:511-538, 1985.
32. Graham MF, Drucker BE, Diegelmann RF, et al. Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. *Gastroenterology*, 92:400-405, 1987.
33. Hickey MJ, Issekutz PH, Reinhardt PH, et al. Endogenous interleukin-10 regulates hemodynamic parameters, leucocyte-endothelial cell interactions, and microvascular permeability during endotoxemia. *Cir Res*, 83:1124-1131, 1998.
34. Colak T, Nayci A, Polat G, et al. Effect of tradipit on the healing of colonic anastomoses in an experimental rat model. *ANZ J: Surg*, 73:916-921, 2003.
35. Fennessy F, Smith G, Kelly C, et al. Taurine restores endothelial-dependent but not independent dysfunction in young cigarette smokers. *Br J Surg* 1998; 85:1582-1587.
36. Georgia B, Schuller-Levis, Eunhye Park. Taurine: new implications for an old amino acid. *FEMS Microbiol Lett*, 226: 195-202, 2003.
37. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Red cells and bleeding disorders. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. "Pathologic Basis of Disease", 6. Edition, Philadelphia; WB Saunders Company.; s.73, 1999.
38. Verhofstad MH, Lange WP, van der Laak JA, et al. Microscopic analysis of anastomotic healing in the intestine of normal and diabetic rats. *Dis Colon Rectum*, 44:423-431, 2001.

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Hasan Kesici, Koray Topgöl, Hatice Paşaoğlu, Nilüfer Bayraktar

Yazının kaleme alınması:

Hasan Kesici, Koray Topgöl, Ali Naki Ulusoy

İstatistiksel değerlendirme:

Yüksel Bek