

DeneySEL Kolon Anastomozu Üzerine 5-Flourourasil'in Olumsuz Etkilerini Önlemede İnterlökin-2 ve Granülosit Makrofaj-Koloni Stimulan Faktör'ün Etkileri

THE EFFECTS OF INTERLEUKIN-2 AND GRANULOCYTE, MACROPHAGE- COLONY STIMULATING FACTOR ON NEGATIVE EFFECTS OF 5-FLOUROURACIL ON EXPERIMENTAL COLON ANASTOMOSIS

Dr.Ahmet A. BALIK*, Dr.İrfan ALTUNTAŞ**, Dr.Fehmi ÇELEBİ*,
Dr.Mahmut BAŞOĞLU*, Dr.Fazlı ERDOĞAN***, Dr.Durkaya ÖREN*

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (*)Genel Cerrahi ABD, (**)Biyokimya ABD, (***)Patoloji ABD, ERZURUM

ÖZET

Amaç: DeneySEL kolon anastomozu üzerine 5-flourourasil (5-FU)in olumsuz etkilerini önlemede interlökin-2 (IL-2) ve granülosit, makrofaj- koloni stimulan faktör'ün (GM-CSF) etkileri araştırılmıştır.

Durum Değerlendirmesi: 5-flourourasilin yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda bu olumsuz etkilerin azaltılması amacı ile 5-FU ile kombine olarak GM-CSF ve IL-2 kullanılmıştır.

Yöntem: Herbiri 10 adet New-Zealand cinsi tavşan içeren 4 grup denek üzerinde çalışma yapılmıştır. Tüm deneklerde 5cm'lik kolon rezeksiyon ve anastomozu yapılmış, postoperatif 1-4 günlerde gruplara sırası ile serum fizyolojik, 5-FU, 5-FU+GM-CSF ve 5-FU+IL-2 lokoregioner olarak verilmiştir. Postoperatif yedinci günde anastomoz hattını içine alan rezeksiyon yapılarak anastomoz patlama basınçları ve doku hidroksi prolin düzeyleri ölçülmüş, yara iyileşme skorları hesaplanmıştır.

Çıkarımlar: Anastomoz patlama basınçları, yara iyileşme skorları ve doku hidroksiprolin düzeyleri serum fizyolojik verilen grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek iken diğer gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Yara iyileşmesi üzerine 5-flourourasilin olumsuz etkileri vardır. Bu olumsuz etkiler eksojen olarak verilen IL-2 ve GM-CSF ile önlenememiştir.

Anahtar kelimeler: Kolon anastomozu, 5-FU,GM-CSF, IL-2

SUMMARY

It is known that 5-flourouracil has negative effects on healing of colonic anastomosis. To decrease these negative effects, beside 5-FU, GM-CSF and IL-2 were given to animals which had undergone colon resection and anastomosis. In the study, 40 male New-Zealand rabbits were used. All of the subjects underwent colonic resection and end to end colocolic anastomosis. Then the subjects were divided in to 4 groups each containing 10 rabbits. From the first to 4th postoperative day animals received saline solution in group I (control group), 5-FU in group II, 5FU+GM-CSF in group III, 5-FU+IL-

2 in group IV. All of the subjects were sacrificed on the 7th postoperative day. Burst pressure of the anastomoses were measured. Tissue hydroxyproline values were measured biochemically and wound healing scores were investigated histopathologically. In the comparison of burst pressures, tissue hydroxyproline values and wound healing scores, statistically significant differences were found between the control group and study groups. In the comparison of those three values among the study groups, no significant difference was found. We conclude that 5-FU disturbs wound healing and GM-CSF and IL-2 which have been used with 5-FU do not enhance wound healing.

Key words: Colon anastomosis, 5-FU, GM-CSF, IL-2

Bilindiği gibi kolorektal kanserler akciğer kanserlerinden sonra en sık görülen visseral kanserlerdir. Kansere yönelik cerrahi işlemde sonra rekürrens oranı %50'nin üzerindedir. Bu nedenle etkin bir tedavi için cerrahi işleme adjuvan tedavinin eklenmesi gerekmektedir (1). Cerrahiden bir kaç hafta sonra adjuvan tedavi rutin olarak uygulanmaktadır (2). Ancak yüksek gradeli tümörlerde postoperatif erken dönemde adjuvan tedaviye başlanması gerektiği yönünde düşünceler doğmuş (3) ve yapılan deneysel çalışmalar adjuvan tedavinin etkinliğinin cerrahiden sonraki zamanla orantılı olduğunu göstermiştir (4,5,6).

Kolorektal kanserlerde en sık kullanılan kemoteropatik ajan olan 5-florourasil (5-FU) yara sağlığını muhtemelen kollajen formasyonunu baskılayarak azaltmaktadır. Ayrıca gastrointestinal mukoza ve kemik iliği üzerine toksik etkileri vardır (7).

5-FU'in yara iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkilerini azaltmak amacı ile 5-FU ile kombine olarak, peritondaki nötrofil aktivitesini ve peritoneal makrofajlardan salınan inflamatuvar mediatörlerin peritoneal sıvıda artıran granulosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) (8) ve kanser tedavisinde etkili olabileceği düşünülen bir molekül olan, invitro ve invivo olarak immun yetmezliği düzelten interlökin-2 (IL-2) (9) verilerek kontrollü deneysel bir çalışma yapılmış, sonuçlar literatür ışığında tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada ortalama ağırlığı 2400±145 gr. olan 40 adet New Zealand tipi tavşan kullanıldı. Bütün tavşanlar eşit şartlarda barındırılıp standart diyet ile beslendi ve operasyon öncesinde oniki saat aç bırakıldı. Tüm deneklerde intramüsküler 30 mg/kg ketamin HCl ile anestezi sağlandıktan sonra karın traşy yapıldı ve povidon iyot ile antisepsi sağlandı. Tüm deneklere median

insizyon yapıldı ve batına girildi. Distal kolon bulunarak 5cm'lik kolon kısmı rezeke edildi, iki kat halinde kolokolik uçuca anastomoz yapıldı. Batın içi mekanik temizliği takiben karın katları tek tek kapatıldı. Ameliyat sonrası tüm tavşanlar eşit şartlar altında aynı gıdalarla beslendiler. Opere denekler her grupta 10 adet tavşanın olduğu 4 gruba ayrıldı:

Grup-1 (kontrol grubu): Post operatif birinci günden, 4.güne kadar hergün 2 cc. serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

Grup-2: Post operatif birinci günden, 4.güne kadar hergün 20 mg/kg 5-FU (Fluoro-uracil 10ml amp. Roche Levent/İSTANBUL) intraperitoneal olarak verildi.

Grup-3: Post operatif birinci günden, 4.güne kadar hergün 20 mg/kg 5-FU ve 20 mikrogram/kg GM-CSF (Neupogen 300 µmg/flakon Roche Levent/İSTANBUL) intraperitoneal olarak verildi.

Grup-4: Post operatif birinci günden, 4.güne kadar hergün 20 mg/kg 5-FU intraperitoneal ve 2.10⁶ IU/kg IL-2 (Proleukin 18X10⁶ IU/flakon Roche/İSTANBUL) subkutan olarak verildi.

Post operatif 7.günde intramüsküler 30 mg/kg ketamin anestezisi ile tavşanlar uyutuldu ve ameliyat masasına sırt üstü pozisyonda tespit edildikten sonra, steril olarak karına orta hat insizyonu ile girildi. Anastomoz yapılan distal kolon segmenti bulundu ve 5 cm'lik kısmı anastomoz hattını içine alacak şekilde rezeke edildi. Rezeke edilen 5 cm uzunluğundaki kolon parçasının içindeki dışkı itina ile dışarı çıkarıldıktan sonra, daha önce belirtilen yöntemle (14) cıvalı manometrenin bir ucu barsak içine yerleştirilip barsağın her iki ucu bağlanarak kapatıldı. Barsak bölümü serum fizyolojik bulunan bir kap içerisine yerleştirildikten sonra barsak içine hava pompalandı ve barsak gözlenmeye başlandı. Çoğunlukla küçük, daha az olarak da patlama tarzında geniş yırtılmalar ile hava kabarcıklarının çıkışı gözle kolayca izlendi ve bu sırada tansiyometre kapatılarak tansiyometrede



Resim 1: Skor 1 iyileşme gösteren anastomoz (H&E 1x100)

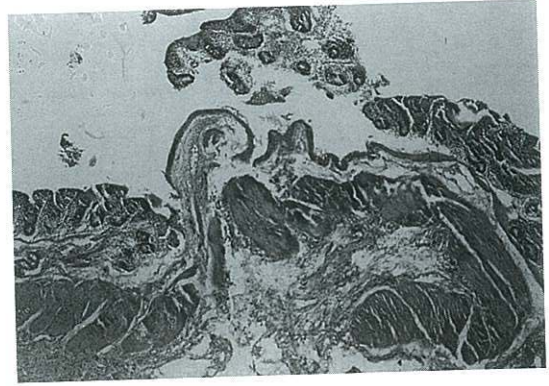
okunan değer patlama basıncı olarak kayıt edildi.

Rezeke edilen 5 cm uzunluğundaki kolon kısmında patlama basıncı ölçüldükten sonra, anastomoz hattını içine alan 0.5cm uzunluğundaki bir barsak segmenti kesilerek alındı. Bu segmentin yaklaşık 1/5'lik kısmı histolojik tetkik için ayrılarak, kalan barsak parçasında doku hidroksiprolin konsantrasyonunu tayini yapıldı (10).

Anastomoz bölgesindeki iyileşme, histopatolojik olarak değerlendirilerek 0'dan 4'e kadar skorlama yapıldı.

Skor 0; yara iyileşmesinin olmadığı, anastomoz bölgesinde sadece iltihap hücreleri ve fibrinden oluşan eksudanın olduğu,

Skor 1; yüzeyde epitelizasyonun olmadığı, altta yoğun iltihabi hücreler ve apse odağının olduğu (Resim 1),



Resim 2: Skor 2 iyileşme gösteren anastomoz (H&E 1x40)

Skor 2; yüzeyde epitelizasyonun olduğu, altta az miktarda kronik iltihabi granülasyon dokusunun olduğu (Resim 2),

Skor 3; yüzeyde epitelizasyonun olduğu, altta çok az miktarda iltihabi granülasyon olduğu (Resim 3),

Skor 4; ise anastomoz bölgesinde kollajen lif yapımının bir alanda %50'den fazla olduğu ve reepitelizasyonun tam veya mukoza restorasyonunun olduğu tam iyileşme durumunu (Resim 4) ifade etmiştir (11).

Araştırmada elde edilen veriler varyans (ANO VA) analizine tabi tutuldu. Önemli çıkan ortalamalar arasında farklılığı ortaya koyabilmek için Duncan çoklu karşılaştırma testi uygulandı. P değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak değerlendirildi.

TABLO 1: GRUPLARDA PATLAMA BASINCI DEĞERLERİ

Gruplar	Patlama Basıncı (mm/Hg)
Grup 1	147.50 ± 11.33*
Grup 2	117.87 ± 6.98**
Grup 3	110.25 ± 13.02**
Grup 4	111.50 ± 7.55**

*Çalışma gruplarına göre anlamlı derecede yüksek (p < 0.001)

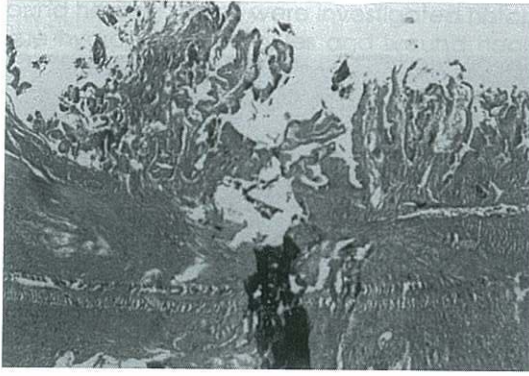
**Çalışma grupları arasında anlamlı fark yok (p > 0.05)

TABLO 2: GRUPLARDA DOKU HİDROKSİPROLİN DEĞERLERİ

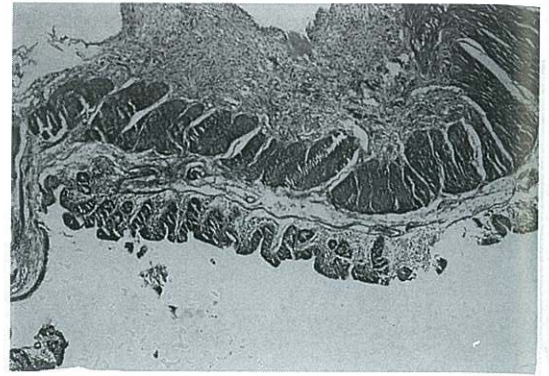
Gruplar	Hidroksiprolin Miktarı (µgr/mg)
Grup 1	271.8 ± 19.44*
Grup 2	164.3 ± 8.28**
Grup 3	157.1 ± 8.55**
Grup 4	159.8 ± 8.80**

*Çalışma gruplarına göre anlamlı derecede yüksek (p < 0.001)

**Çalışma grupları arasında anlamlı fark yok (p > 0.05)



Resim 3: Skor 3 iyileşme gösteren anastomoz (H&E 1x100)



Resim 4: Skor 4 iyileşme gösteren anastomoz (H&E 1x40)

BULGULAR

Çalışma gruplarında patlama basınçları kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu ($p < 0.001$). Grup 2, 3 ve 4 arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Çalışma gruplarında doku hidroksiprolin miktarları kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu ($p < 0.001$). Çalışma gruplarının hidroksiprolin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Yara iyileşme skorlarının istatistiksel analizinde çalışma gruplarında yara iyileşme skorları kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu ($p < 0.001$). Grup 3 ve Grup 4'teki deneklerin yara iyileşme skorları, Grup 2'ye yakın olup aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 3).

TABLO 3: GRUPLARDA YARA İYİLEŞME SKORLARI

Gruplar	Yara İyileşme Skorları
Grup 1	3.25 ± 0.71*
Grup 2	2.37 ± 0.75**
Grup 3	2.25 ± 0.52**
Grup 4	2.25 ± 0.70**

*Çalışma gruplarına göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.001$)

**Çalışma grupları arasında anlamlı fark yok ($p > 0.05$)

TARTIŞMA

Kolon anastomozlarında iyileşme sürecinin yavaş olduğu ve mide barsak sisteminin diğer seviyelerine göre daha fazla anastomoz kaçağı olduğu bilinmektedir. Kolon girişimlerinden sonra ortaya çıkan anastomoz kaçaklarının sıklığı açısından, kaynaklarda büyük farklılıklar vardır. Bu farklılık klinik düzeyde belirti ve bulgular veren kaçaklar yanında, belirti vermeyen minimal kaçakların da bulunmasına ve bunların titizlikle aranıp aranmamasına bağlıdır. Ancak uygulanan tanı yöntemlerinin farklılığı yanında, daha önemli bir özellik, anastomoz iyileşmesi üzerinde etkin olan çok sayıda faktörün bulunmasıdır. Anastomoz yapımındaki teknik özellikler kaçak sıklığı yönünden büyük farklılık oluşturmaktadır. Teknik dışındaki etkenler ise, doğrudan doğruya veya dolaylı yoldan iyileşme süreci üzerine etkilidir. Anastomozun iyileşmesinde ve gerilim kuvvetini kazanmasında en etkin yapı, submukozal bağ dokusu ve içerdiği kollajendir. Doku kollajen içeriği, 'yeni kollajen' ve 'olgun kollajen' olarak iki farklı bölümden oluşmaktadır. Sağlamlığı temin eden ve gerginlik gücü veren 'olgun kollajen'dir. Yeni kollajen ise çok az oranda bu özelliğe sahiptir. Travma ile başlayan olgun kollajen yıkımı 5.güne kadar devam etmekte, yeni kollajen yapımı ise 2.günden başlayarak 7.ve 21.günler arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır (4,12,13).

Anastomoz iyileşmesini etkileyen faktörlerden birisi kemoterapidir. Antineoplastik ilaçlar yara iyileşmesini bir kaç mekanizma ile geciktirirler;

1. Sellüler mediatörlerinin yapımının ve fonksiyonunun inhibe edilmesi
2. Kollajen sentez ve maturasyonunun bozulması
3. Sistemik bozukluklara bağlı olarak (kemik iliği depresyonu ve malnutrisyon gibi) anastomoz iyileşmesinin bozulması (14).

Son otuz yıldır randomize kontrollü çalışmalarda 5-FU'nun kolorektal kanserlerde etkili olduğu görülmüştür. 5-FU bir çok klinik çalışmada intraperitoneal olarak kullanılmıştır (15-18). Son yıllarda yapılan çalışmalarda 5-FU'nun operasyon esnasında portal ven yoluyla kullanımının hepatik metastazları azalttığı bildirilmiştir (15,19). Sugarbaker (15) 5-FU'in intraperitoneal yolla verilmesinin intravenöz verilmesine göre sistemik yan etkilerinin daha az olduğunu ve intraperitoneal yolla daha yüksek dozun tolere edilebildiğini rapor etmiştir. Çalışmamızda sistemik yan etkilerinin daha az olması nedeni ile 5-FU intraperitoneal olarak verilmiştir.

Cerrahiden hemen sonra 5-FU ile yapılan deneysel çalışmalarda, anastomozun gerilmeye karşı direncinin azaldığı ve anastomoz kaçağının arttığı bildirilmiştir (3,16,20). Çalışmamızda 5-FU alan deneklerde anastomoz patlama basıncı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında patlama basıncının 5-FU alan grupta anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

Barsak anastomozlarının iyileşme derecesini saptamak için mekanik yöntemlerin yanısıra biyokimyasal yöntemler ve histopatolojik incelemeler de kullanılmıştır. Mekanik yöntemde, anastomoz bölgesinin patlama basıncı ölçülerek dolaylı yoldan yaranın iyileşmesi değerlendirilirken, biyokimyasal yöntemde anastomoz bölgesindeki doku kollajen içeriğinin saptanması esas tutulur (7,12), histopatolojik incelemede ise yara iyileşmesi skorlanarak değerlendirilir (11). Kemoterapide kullanılan ajanlar kollajen sentez ve maturasyonunu geciktirerek yara iyileşmesi üzerine olumsuz etki yaparlar (14). de Waard (21) postoperatif olarak erken dönemde verilen 5-FU'in deneysel kolon anastomoz hattında doku hidroksi prolin düzeyinde hafif derecede azalmaya yol açtığını rapor etmiştir. Aszodi (22) 5-FU alan sıçanlarla kontrol grubunu arasında anastomoz alanlarının histopatolojik incelemelerinin anlamlı bir farklılık göstermediğini rapor etmiştir. Çalışmamızda doku hidroksiprolin düzeyleri ve yara iyileşme skorları 5-FU alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). de Waard'ın (21) çalışmasında 5-FU postoperatif 0-2 günler

arasında verilmiş, doku hidroksi prolin düzeylerine 3 ve 7. günlerde bakılmıştır. Aszodi'nin (22) çalışmasında ise kemoterapi tek doz olarak verildikten sonra histopatolojik inceleme yapılmıştır. Çalışmamızda kemoterapi dozunun daha fazla olması doku hidroksi prolin düzeyinin ve yara iyileşme skorlarının daha düşük olmasına neden olabileceği kanaatindeyiz.

5-FU'in intraperitoneal olarak verilmesi durumunda yan etkilerinin daha az olmasına karşın lökopeni ve trombositopeni gibi ilacın sistemik yan etkileri görülebilmektedir (15). Bu nedenle bu yan etkilerin ortadan kaldırılması amacı ile çalışmamızda deneklerin bir grubuna 5-FU ile birlikte GM-CSF verilmiştir. Austin ve arkadaşları (8) farelerde yaptıkları çalışmada intraperitoneal GM-CSF verilen denekler ile kontrol grubunu karşılaştırıp, GM-CSF verilen deneklerde peritondaki nötrofil aktivitesinin arttığını ve peritoneal makrofajlardan salınan inflamatuvar mediatörlerin peritoneal sıvıda arttığını, GM-CSF verilen deneklerde sistemik ve intraperitoneal sepsisin de önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. Jyung ve arkadaşları (23), yaptıkları deneysel çalışmada GM-CSF'nin metilprednisolon verilen sıçanlarda kan tablosunu düzeltmesine karşın yara iyileşmesi üzerine olan yan etkilerini düzeltilmediğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda patlama basıncı, doku hidroksi prolin düzeyleri ve yara iyileşme skorları 5-FU ve 5-FU + GM-CSF alan gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermez iken ($p > 0.05$), kontrol grubuna göre bu parametreler anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$).

IL-2 kanser tedavisinde etkili olabileceği düşünülen bir moleküldür. Invitro ve invivo olarak immun yetmezliği düzeltebildiği, cyclophosphamid verilen farelerde bu ilacın yan etkilerini düzelttiği rapor edilmiştir (9). Ayrıca IL-2'nin normalde ve doxurobicin tedavisi alan sıçanlarda yara iyileşmesini hızlandırdığı rapor edilmiştir (24,25). Tadros (26) IL-2'nin kan transfüzyonuna bağlı gecikmiş yara iyileşmesini düzelttiğini, buna karşın normal şartlarda yara iyileşmesini geciktirdiğini rapor etmiştir. Çalışmamızda 5-FU + IL-2 alan grupta anastomoz patlama basınçları, doku hidroksi prolin düzeyleri ve yara iyileşme skorları 5-FU alan grupla anlamlı bir farklılık göstermez iken ($p > 0.05$), kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük idi ($p < 0.001$).

Sonuç olarak, GM-CSF ve IL-2'nin anastomoz üzerine 5-FU'in olumsuz etkilerini ortadan

kaldıramadıkları tespit edildi.

Yüksek gradeli tümörlerde, post operatif erken dönemde kemoterapi yapılması gerektiği ve invaziv tümörlerde erken yapılan kemoterapinin faydalı olduğunu gösteren birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Ancak erken dönemde yapılan kemoterapinin yara iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkilerini azaltacak ajanların bulunması için araştırmalara devam edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mayer RJ. Chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 1992; 70: 1414.
2. Harris DT, Mastrangelo MJ. Theory and application of early systemic therapy. *Semin oncol*. 1991;18: 493.
3. Goldie JH, Coldman AJ. Genetic instability in the development of drug resistance. *Semin oncol*. 1985; 12: 222.
4. Cohen IK, Robert F, Mary C. Wound care and wound healing. *Schwartz S(ed). Principles of surgery. Sixth Ed. Singapore. Mc Grow-Hill Book Co. 1994: Vol. 1: 279-303*
5. Cunliffe WJ, Sugarbaker PH: Gastrointestinal malignancy. *Br J Surg*. 1989; 76: 1082.
6. De Waard JWD, Wobbes T, Linden CJ, Hendriks T. Retinol may promote fluorouracil-suppressed healing of experimental intestinal anastomoses. *Arch Surg*. Vol. 130 Sept. 1995: 959-965.
7. Kayaalp O. Pirimidin antagonistleri. *Farmakoloji. Kayaalp O(ed). Üçüncü Baskı, Ulucan Matbası, Ankara. 1984: 1; 925-927.*
8. Austin MB, Redmond HP, Watson WC, et al. The beneficial effects of immunostimulation in post-traumatic sepsis. *J Surg Res*. 1995; 59; 446-449.
9. Merluzzi VS, Walker MM, Fananes RB: Inhibition of cytotoxic T-cell clonal expansion by cyclophosphamide and the recovery of cytotoxic T-lymphocyte precursors by supernatants from mixed lymphocyte cultures. *Cancer Res*. 1981;41:850-853.
10. Woessner JB. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1961; 93: 440-447.
11. Sunar H, Uysal H, Barut C ve ark. Kolon anastomozlarının iyileşmesinde yüksek ve düşük doz metilprednisolon etkisinin 'flow cytometric DNA content analizi' hidroksprolin, patlama basıncı ve histopatolojik değerlendirilmesi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Derg*. 1995; 3: 110-113.
12. Hunt KT, Goodson HW. Wound healing. *Way LW(ed). Current surgical diagnosis & treatment. Eight Ed. California. Appleton & Lange. 1988: 86-98.*
13. Çınarlı ŞM. Peroral ve peroperatif kolon temizliğinin kolon anastomozu iyileşmesi üzerine etkileri. *Uzmanlık Tezi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. İstanbul, 1991.*
14. Koruda MJ, Rolandelli HR. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. *Journal of Surgical Res*. 1992; 48: 504-515.
15. Sugarbaker GH, Gianola FJ, James PA-C, et al. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon and rectal cancer. *Surgery*. 1985; 98: 414-422.
16. Graf W, Weiber S, Glimelius B, et al. Influence of 5-fluorouracil and folinic acid on colonic healing. *Br J Surg*. 1992; 79: 825-828.
17. Buyse M, Zeleniuch-Jacquette A, Chalamars TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *Jama*. 1988; 259: 357-378.
18. Hillan K, Nordinger B, Ballet F, et al. The healing of colonic anastomoses after early intraperitoneal chemotherapy: An experimental study in rats. *J surg Res*. 1988; 44: 166-171.
19. Glimelius B, Pahlanon L. The value of adjuvant therapy after radical surgery for colorectal cancer. *Ann Med*. 1992; 24: 9-14.
20. Wilder BJ, Rangel RJ. Antiepileptic drugs. Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry K(eds). 3rd Ed. Raven Press, New York. 1989: 143; 256.
21. de Waard JWD, Wobbes T, Hendriks T. Early postoperative 5-fluorouracil does not effect the healing of experimental intestinal anastomoses. *Int J Colorectal Dis* 1993;8:175-178.
22. Aszodi A, Ponsky JL. Effects of 5-fluorouracil on the healing of bowel anastomosis in rats. *Am Surg* 1985 Nov;51(11):671-674
23. Jyung WR, Wu L, Pierce CF, Mustoe TA. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor: Differential action on incisional wound healing. *Surgery* 1994;115:325-334.
24. Barbul A, Knud-Hansen J, Wasserkrug BA, Efron C. Interleukin-2 enhances wound healing in rats. *J Surg Res* 1986;40:315-319.
25. DeCunzo LP, Mackenzie JW, Marafino BJ, Devereux DF. The effects of interleukin 2 administration on wound healing in Adriamycin-treated rats. *J Surg Res* 1990;49:419-427.
26. Tadros T, Wobbes T, Hendriks T. Opposite effects of interleukin-2 on normal and transfusion-suppressed healing of experimental intestinal anastomoses. *Ann Surg* 1993;218:800-808.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Ahmet BALIK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
ERZURUM