T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ

PROJE BAŞLIĞI

Proje No:

Proje Türü

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Adı Soyadı:Ali Özdemir

Birimi/Bölümü: Rize Eğitim Araştırma Hastanesi/ Genel Cerrahi ABD

Araştırmacının Adı Soyadı: Muhammed Ali Özdemir

Birimi/Bölümü: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ekim 2026

RİZE

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	4
ABSTRACT	4
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER	
3.MATERYAL METOD	7
4. BULGULAR	9
5. TARTIŞMA	14
6. SONUÇ	15
7.REFERANSLAR	16

Önsöz: Sıcak İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC) Uygulanıp Kolon Anastomozu Yapılan Rat Modelinde Hemopatch'ın Koruyucu Rolü" başlıklı bu araştırma projesi, kolon anastomozu sonrası ortaya çıkan yapışıklık ve anastomoz yırtılmaları gibi komplikasyonları azaltmak amacıyla yürütülmüştür. Çalışmada, cerrahi müdahale sonrası iyileşme sürecini desteklemek için HIPEC ve Hemopatch uygulamalarının anastomoz bütünlüğüne olan etkileri hücresel ve biyomekanik düzeyde incelenmiştir.

Bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından Normal Araştırma Projeleri (NAP) kapsamında desteklenmiştir. Projenin yürütülmesi ve sonuçlandırılması süreçlerinde sağladıkları değerli maddi ve idari desteklerden dolayı RTEÜ BAP Koordinatörlüğüne ve çalışmanın her aşamasında emeği geçen tüm araştırmacılara teşekkür ederiz.

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Mitomisin-C aracılığıyla gerçekleştirilen sıcak intraperitoneal kemoterapinin (HIPEC) kolon anastomoz iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkileri ile kolajen tabanlı hemostatik yamanın (Hemopatch®) doku mühürleyici ve koruyucu etkinliğinin biyokimyasal, biyomekanik ve histopatolojik parametrelerle ortaya konulması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem: Çalışmada 40 adet dişi Sprague-Dawley cinsi sıçan rastgele 5 eşit gruba ayrıldı (n=8): Kontrol, Anastomoz, Anastomoz+HIPEC, Anastomoz+Hemopatch ve Anastomoz+Hemopatch+HIPEC. Cerrahi işlemleri takiben ilgili gruplara 42°C'de 45 dakika HIPEC perfüzyonu ve/veya topikal Hemopatch® uygulandı. Postoperatif 7. günde denekler sakrifiye edilerek patlama basıncı ölçümleri, makroskobik adezyon skorlaması, biyokimyasal analizler (IL-1β, IL-6, TNF-α, MMP-9, MDA, GSH) ve histopatolojik doku incelemeleri gerçekleştirildi.
Bulgular: HIPEC grubunda proinflamatuvar sitokinler, MMP-9 ve MDA seviyelerinde artış izlenirken ($p<0.05$), Hemopatch® uygulanan deneklerde lokal inflamatuvar yanıtın ve lipid peroksidasyonunun gerilediği tespit edildi. Histopatolojik incelemede, yalnızca anastomoz yapılan grupta yaygın nekrotik enterositler, vasküler konjesyon ve nötrofil infiltrasyonu saptanırken; Hemopatch® grubunda nekrotik ve ödematöz alanların belirgin ölçüde azaldığı, yamanın koruyucu bir bariyer oluşturduğu görüldü. Biyomekanik analizlerde Hemopatch® uygulamasının anastomoz patlama basıncını anlamlı düzeyde yükselttiği saptandı.
Sonuç: Elde edilen veriler, Hemopatch® uygulamasının HIPEC'e bağlı gelişen doku hasarını, inflamasyonu ve histopatolojik nekrozu sınırlandırarak kolon anastomoz güvenliğini artırdığını ve yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: HIPEC, Anastomoz, Hemopatch

ABSTRACT

Objective: This study aimed to demonstrate the adverse effects of Mitomycin-C-induced hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on colonic anastomotic healing, as well as to evaluate the tissue-sealing and protective efficacy of a collagen-based hemostatic patch (Hemopatch®) through biochemical, biomechanical, and histopathological parameters.

Materials and Methods: Forty female Sprague-Dawley rats were randomly assigned to five equal groups (n=8): Control, Anastomosis, Anastomosis+HIPEC, Anastomosis+Hemopatch, and Anastomosis+Hemopatch+HIPEC. Following surgical procedures, HIPEC perfusion at 42°C for 45 minutes and/or topical Hemopatch® application was performed in the respective groups. On the 7th postoperative day, subjects were sacrificed, and bursting pressure measurements, macroscopic adhesion scoring, biochemical analyses (IL-1β, IL-6, TNF-α, MMP-9, MDA, GSH), and histopathological tissue evaluations were performed.
Results: While significant increases in pro-inflammatory cytokines, MMP-9, and MDA levels were observed in the HIPEC group ($p<0.05$), the local inflammatory response and lipid peroxidation were found to regress in subjects treated with Hemopatch®. In the histopathological examination, widespread necrotic enterocytes, vascular congestion, and neutrophil infiltration were detected in the anastomosis-only group; whereas in the Hemopatch® group, necrotic and edematous areas were significantly reduced, and the patch was observed to form a protective barrier. Biomechanical analyses revealed that Hemopatch® application significantly increased the anastomotic bursting pressure.
Conclusion: The obtained data demonstrate that Hemopatch® application enhances colonic anastomotic safety and positively influences wound healing by limiting HIPEC-induced tissue damage, inflammation, and histopathological necrosis.

Keywords: HIPEC, Anastomosis, Hemopatch

1. **GİRİŞ**

Kolorektal kanserler, dünya genelinde yüksek insidans ve mortalite oranları ile seyreden en yaygın gastrointestinal maligniteler arasında yer almaktadır (Bray ve ark., 2018; Bray ve ark., 2024). Bu hastalığın ileri evrelerinde gelişen peritoneal karsinomatozis (PK), sistemik kemoterapi protokollerinin periton bariyerini geçmedeki yetersizliği nedeniyle klinik yönetimi oldukça güç olan ve sağkalımı kısıtlayan bir tablodur (Verwaal ve ark., 2008). Sitoredüktif cerrahi (SRC) ile eş zamanlı uygulanan sıcak intraperitoneal kemoterapi (HIPEC); makroskopik tümör yükünün rezeksiyonunu takiben periton boşluğundaki mikroskobik odakların temizlenmesini sağlayarak seçilmiş PK olgularında standart tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (Verwaal ve ark., 2008; Feenstra ve ark., 2022). Gastrointestinal cerrahide başarının temel belirleyicisi intestinal anastomozların güvenliğidir. Anastomoz kaçağı; intraabdominal abse, peritonit, sepsis, uzamış hastane yatışı ve yüksek mortalite ile seyreden en ağır postoperatif komplikasyondur (Bruce ve ark., 2001; Feenstra ve ark., 2022). HIPEC uygulaması sırasında maruz kalınan lokal hipertermi (40.5–42°C) ve dar terapötik indekse sahip bir ajan olan Mitomisin-C'nin (MMC) indüklediği yüksek sitotoksisite; anastomoz hattında belirgin vasküler konjesyon, nekroz, nötrofil infiltrasyonu ve ekstraselüler matriks yıkımına (MMP-9 artışı) yol açmaktadır (Fumagalli ve ark., 1991; Pelz ve ark., 2007; Başak ve ark., 2024). Bu kemotermal stres; fibroblast proliferasyonunu ve kollajen liflerinin çapraz bağ olgunlaşmasını baskılayarak yara iyileşme safhalarını sekteye uğratmakta ve kaçak riskini artırmaktadır (Fumagalli ve ark., 1991; Başak ve ark., 2024). Nitekim saptırıcı stoma uygulanmayan HIPEC olgularında kolorektal anastomoz kaçağı oranlarının %20–22 seviyelerine ulaştığı bildirilmektedir (Chua ve ark., 2011; Feenstra ve ark., 2022). Anastomoz güvenliğini sağlamak ve koruyucu stoma girişimlerinin getirdiği ek morbidite yükünü azaltmak amacıyla sızdırmazlık sağlayan hemostatik biyomateryaller gündeme gelmektedir

(Ersan ve ark., 2017; Başak ve ark., 2024). Sığır serum albumini ve N-hidroksisüksinimid (NHS) esteri kaplı kolajen yapısındaki Hemopatch®; doku proteinleriyle kovalent amid bağları kurarak mekanik bir bariyer oluşturmaktadır (Lewis ve ark., 2018; Lombardo ve ark., 2022). Biyomateryal uygulamalarının erken dönem yara iyileşmesinde fibrin stabilizasyonunu artırarak makroskobik yapışıklık skorlarını yükseltebildiği bilinmektedir (Ntourakis ve ark., 2016). Ancak bu lokal adezyon reaksiyonu; doku entegrasyonu ve fizyolojik granülasyonun bir parçası olarak değerlendirilmekte olup, sistemik morbidite veya mortaliteye yol açmadığı sürece koruyucu bir doku mühürleme mekanizması işlevi görebilmektedir (Ntourakis ve ark., 2016). Diğer taraftan, anastomoz dayanıklılığı yalnızca mekanik patlama basınçları ile açıklanamamakta; kollajen depolanması, inflamatuvar sitokin dengesi, oksidatif stres ve histopatolojik nekroz düzeyini içeren çok yönlü biyolojik süreçler tarafından şekillenmektedir (Thompson ve ark., 2006; Rosendorf ve ark., 2022). HIPEC gibi ağır kemotermal hasar oluşturan ortamlarda, mekanik ölçümler ile doku düzeyindeki hücresel yanıtlar arasında doğrusal olmayan etkileşimlerin gelişebileceği dikkate alınmalıdır (Rosendorf ve ark., 2022). Bu doğrultuda planlanan çalışmada; Mitomisin-C temelli HIPEC uygulanan rat modelinde, topikal Hemopatch® kullanımının kolon anastomoz dayanıklılığı (patlama basıncı), makroskobik yapışıklık dinamikleri, histopatolojik doku reaksiyonu (nekroz, vasküler konjesyon, ödem) ve biyokimyasal yanıt (MMP-9, IL-1β, IL-6, TNF-α, MDA, GSH) üzerindeki koruyucu ve modüle edici rolünün bütüncül bir yaklaşımla ortaya konulması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

Kolorektal kanserler (KRK), küresel ölçekte erkeklerde üçüncü, kadınlarda ise ikinci en sık teşhis edilen ve kansere bağlı ölümlerin başlıca sebepleri arasında yer alan neoplastik patolojilerdir (Bray ve ark., 2018; Bray ve ark., 2024). Primer tümörün gelişimi ve lokal invazyonunun yanı sıra, vakaların önemli bir bölümünde tanı anında veya takip sürecinde peritoneal metastazlar (peritoneal karsinomatozis - PK) meydana gelmektedir (Feenstra ve ark., 2022). Periton yüzeyine ekilen neoplastik hücreler, sistemik kemoterapötik ajanların kan-periton bariyerini aşmadaki yetersizliği nedeniyle seröz boşluklara ve avasküler tümör nodüllerine yeterli konsantrasyonda ulaşamaması sonucu konvansiyonel tedavilere direnç gösterir (Verwaal ve ark., 2008). Bu durum, intestinal obstrüksiyon, dirençli asit birikimi ve progresif malnütrisyon ile seyrederek hastaların yaşam kalitesini ve sağkalım beklentisini ciddi şekilde kısıtlamaktadır (Bray ve ark., 2018). Peritoneal karsinomatozis tedavisinde multimodal bir konsept olan sitoredüktif cerrahi (SRC) ile eş zamanlı uygulanan hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) kombinasyonu, seçilmiş hasta gruplarında sağkalım sürelerini belirgin şekilde artıran standart bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (Verwaal ve ark., 2008; Feenstra ve ark., 2022). SRC prosedürünün temel amacı, visseral ve parietal periton diseksiyonları ile makroskopik olarak seçilebilen tüm tümör yükünün rezeksiyonunu sağlamaktır (Feenstra ve ark., 2022). Rezeksiyonun ardından periton boşluğuna uygulanan HIPEC ise geride kalan mikroskobik tümör odaklarını ve serbest malignant hücreleri eradike etmeyi hedefler (Verwaal ve ark., 2008). HIPEC uygulamasında, kemoterapötik ajanın doğrudan periton boşluğuna verilmesiyle sistemik toksisite sınırlandırılırken hedef dokuda yüksek lokal ilaç konsantrasyonuna ulaşılır (Fumagalli ve ark., 1991; Başak ve ark., 2024). Aynı zamanda perfüzyon sıvısının 40.5–42°C aralığında tutulması; neoplastik hücrelerin membran geçirgenliğini artırmakta, sitotoksik ajanın doku penetrasyonunu derinleştirmekte ve DNA onarım mekanizmalarını bozarak doğrudan hipertermik hücre ölümünü indüklemektedir (Pelz ve ark., 2007; Feenstra ve ark., 2022). HIPEC protokollerinde sıklıkla tercih edilen Mitomisin-C (MMC), DNA çift sarmalında çapraz bağlar oluşturarak hücre bölünmesini baskılayan güçlü bir alkilleyici ajandır; ancak dar terapötik indeksi ve lokal dokulardaki belirgin iritan/sitotoksik etkileri nedeniyle cerrahi sahadaki fizyolojik doku iyileşme süreçlerini sekteye uğratabilmektedir (Fumagalli ve ark., 1991). Gastrointestinal

cerrahide başarının ve postoperatif iyileşmenin temeli, intestinal anastomozların biyomekanik ve biyolojik bütünlüğüne dayanır. Fizyolojik şartlarda anastomoz iyileşmesi; hemostaz ile başlayan inflamasyon safhası (0–4. günler), fibroblast aktivasyonu ve tip III kollajen sentezi ile devam eden proliferasyon safhası (4–14. günler) ve çapraz bağlarla olgunlaşmış tip I kollajen birikiminin sağlandığı yeniden şekillenme (remodeling) safhası şeklinde sıralı bir biyolojik dizilim gösterir (Thompson ve ark., 2006; Rosendorf ve ark., 2022). Ancak gastrointestinal cerrahinin en çekinilen komplikasyonu olan anastomoz kaçağı (AK); peritonit, intraabdominal abse, sepsis, uzamış hastane yatışı ve yüksek mortalite ile seyretmektedir (Bruce ve ark., 2001; Govaert ve ark., 2015; Feenstra ve ark., 2022). SRC ve HIPEC uygulanan hastalarda geniş periton rezeksiyonları ile kolorektal rezeksiyonların eş zamanlı yürütülmesi kaçak riskini katlamaktadır (Feenstra ve ark., 2022). HIPEC perfüzyonu sırasında ortama verilen lokal ısı ve Mitomisin-C; submukozal mikrovasküler yatakta konjesyon, ödem ve tromboza yol açarak doku perfüzyonunu bozmakta (Fumagalli ve ark., 1991), proinflamatuvar sitokinler (TNF-α, IL-1β, IL-6) aracılığıyla MMP-9 ekspresyonunu uyararak kollajen yıkımını hızlandırmakta (Fumagalli ve ark., 1991; Kothari ve ark., 2014; Edomskis ve ark., 2021) ve dokuda lipid peroksidasyonunu (MDA artışı) tetikleyerek antioksidan savunmayı (GSH) zayıflatmaktadır (Ohkawa ve ark., 1979; Rojas ve ark., 2012). Bu kemotermal stres, anastomoz hattının patlama basınçlarını düşürmekte ve klinik çalışmalarda koruyucu stoma yapılmayan HIPEC olgularında kaçak oranlarının %20–22 seviyelerine kadar yükseldiği gösterilmektedir (Chua ve ark., 2011; Teixeira ve ark., 2016; Feenstra ve ark., 2022). Anastomoz sızıntılarını önlemek ve koruyucu stoma gibi ek invaziv girişimlerin getirdiği morbidite yükünü azaltmak amacıyla topikal hemostatik ve sızdırmazlık biyomateryalleri araştırılmaktadır (Lewis ve ark., 2018; Başak ve ark., 2024). Sığır kaynaklı yumuşak kolajen matriks ile N-hidroksisüksinimid (NHS) esteri kaplı Polietilenglikol (PEG) monomerinden oluşan Hemopatch®, aktif yüzeyindeki NHS-ester gruplarının doku yüzeyindeki amino grupları (-NH2) ile kovalent amid bağları kurması esasına dayanarak işlev görür (Lewis ve ark., 2018; Lombardo ve ark., 2022). Vücut sıvıları ile temas ettiği anda hızla polimerize olan bu biyomateryal, anastomoz hattını mekanik olarak mühürleyerek intralüminal içeriğin periton boşluğuna sızmasını engeller ve sekonder inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile histopatolojik doku nekrozunu baskılar (Lewis ve ark., 2018; Lombardo ve ark., 2022). Kolajen yapısı gereği yara sahasında erken dönemde geçici bir ekstraselüler fibrin matriksi oluşturarak makroskobik yapışıklık skorlarını yükseltebilse de, bu durum doku entegrasyonu ve granülasyonun bir parçası olarak anastomoz hattını dışarıdan destekleyen biyolojik bir kılıf görevi görmektedir (Ntourakis ve ark., 2016; Rosendorf ve ark., 2022). Farklı cerrahi disiplinlerde güvenliği kanıtlanmış olan Hemopatch®'in, Mitomisin-C ile uygulanan HIPEC prosedürünün yarattığı ağır kemotermal lokal doku stresi ortamında kolon anastomoz bütünlüğü, patlama basıncı ve hücresel iyileşme üzerindeki koruyucu rolleri bu projenin temel odağını oluşturmaktadır (Ulrich ve ark., 2016; Lombardo ve ark., 2022).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Etik Kurul ve Deney Hayvanları

Bu çalışma, Kurumsal Hayvan Deneyleri Etik Kurulu onayı alınarak, "Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımına İlişkin Ulusal Rehber" ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ağırlıkları 250–300 gram arasında değişen, 20–28 haftalık, sağlıklı dişi Sprague-Dawley cinsi 40 adet sıçan (rat) kullanılmıştır. Deney hayvanları, cerrahi öncesi ve sonrasında standart sıcaklık ($22 \pm 2^{\circ}C$), %55 nem ve 12 saat ışık / 12 saat karanlık döngüsüne sahip iklimlendirilmiş odalarda, standart pelet yem ve çeşme suyu ile serbest (ad libitum) beslenerek barındırılmıştır.

3.2. Deney Grupları

Çalışmaya alınan sıçanlar rastgele (randomize) her birinde 8 denek yer alacak şekilde 5 eşit gruba ayrılmıştır (n=8):

- **Grup 1 (Kontrol / Sham Grubu, n=8):** Deneklere yalnızca orta hat laparotomi yapılmış, karın içi organlar ekarte edildikten sonra batın kapatılmıştır.
- **Grup 2 (Anastomoz Grubu, n=8):** Laparotomiyi takiben peritoneal refleksin 3 cm proksimalinden sol kolon segmenti (1 cm) rezekte edilmiş; bağırsak sürekliliği 7.0 prolene dikiş materyali ile tek katmanlı inverting (içe bükük) uç-uca uç kolon anastomozuyla sağlanmıştır.
- **Grup 3 (Anastomoz + HIPEC Grubu, n=8):** Sol kolon rezeksiyonu ve uç-uca anastomoz uygulamasının ardından, Mitomisin-C ile sıcak intraperitoneal kemoterapi (42°C, 45 dakika) prosedürü yürütülmüştür.
- **Grup 4 (Anastomoz + Hemopatch Grubu, n=8):** Sol kolon rezeksiyonu ve uç-uca anastomoz yapıldıktan sonra anastomoz hattının çevresini tam olarak saracak şekilde topikal Hemopatch® uygulanmıştır.
- **Grup 5 (Anastomoz + Hemopatch + HIPEC Grubu, n=8):** Sol kolon rezeksiyonu ve uç-uca anastomoz uygulamasını takiben anastomoz hattına Hemopatch® tatbik edilmiş, ardından Mitomisin-C ile HIPEC prosedürü (42°C, 45 dakika) gerçekleştirilmiştir.

3.3. Anestezi ve Cerrahi Teknik

Tüm cerrahi müdahaleler sterile uygun şartlarda, intraperitoneal yoldan uygulanan Ketamin Hidroklorür (80 mg/kg) ve Ksilazin Hidroklorür (10 mg/kg) kombinasyonu anestezisi altında yapılmıştır.

Cerrahi sahada karın ön duvarı tıraş edilip %10 povidon iyot çözeltisi ile dezenfekte edildikten sonra 3 cm'lik ksifoid-pubis arası orta hat kesisinden batına girilmiştir. Rezeksiyon yapılacak sol kolon segmenti belirlenirken vasküler arkların bütünlüğü korunmuştur. İntestin rezeksiyonu sonrası anastomozlar, 7.0 prolene atravmatik sütür ile dairesel olarak eşit aralıklı atrium kesitleriyle atılan tek kat düdük dikiş tekniğiyle oluşturulmuştur.

3.4. HIPEC Protokolü ve Hemopatch® Uygulaması

HIPEC uygulanacak gruplarda (Grup 3 ve Grup 5), karın içine diyafram altı ve pelvik bölgelere yerleştirilen giriş ve çıkış kateterleri vasıtasıyla kapalı devre perfüzyon düzeneği kurulmuştur. Kemoterapötik ajan olarak 15 mg/m² dozunda hesaplanan Mitomisin-C, serum fizyolojik içerisinde seyreltilerek kullanılmıştır. Perfüzyon sıvısının sıcaklığı devridaim ünitesinde ısıtılarak batın içi rektovizikal sıcaklık probu yardımıyla 40.5–42.0°C aralığında sabit tutulmuştur. HIPEC uygulaması 45 dakika boyunca sürdürülmüş; işlem bitiminde perfüzat drene edilerek karın içi 37°C serum fizyolojik ile yıkanmıştır.

Hemopatch® uygulanan gruplarda (Grup 4 ve Grup 5), 1x2 cm ebadında kesilen kolajen yama, aktif NHS-ester yüzeyi doğrudan anastomoz dikiş hattına temas edecek şekilde yerleştirilmiş ve üzerine 2 dakika boyunca hafif nemli gazlı bezle sabit basınç uygulanarak doku polimerizasyonu sağlanmıştır.

Prosedürler tamamlandıktan sonra karın duvarı 5.0 ipek sütür kullanılarak sürekli dikiş tekniğiyle iki kat halinde kapatılmıştır.

3.5. Sakrifikasyon, Makroskobik Adezyon Skorlaması ve Biyomekanik Ölçümler

Postoperatif 7. günde tüm deneklere yüksek doz anestezik madde verilerek sakrifikasyon uygulanmıştır. Karın duvarı ters "U" kesis ile açılarak anastomoz sahası açığa çıkarılmıştır.

- **Makroskobik Adezyon Skorlaması:** Anastomoz hattı ve çevresindeki peritoneal yapışıklıklar, Evans ve ark. tarafından tanımlanan skorlama sistemine göre değerlendirilmiştir:
    - *Evre 0:* Yapışıklık yok.
    - *Evre 1:* İnce, kolayca ayrılabilen avasküler yapışıklık (peritoneal alanın <%33'ü).
    - *Evre 2:* Orta derecede, künt diseksiyonla ayrılabilen vasküler yapışıklık (peritoneal alanın %33–66'sı).

- *Evre 3:* Yaygın, ancak keskin diseksiyonla ayrılabilen yoğun vasküler yapışıklık (peritoneal alanın >%366'sı).

- **Anastomoz Patlama Basıncı (Bursting Pressure) Ölçümü:** Anastomoz hattını merkezine alacak şekilde proksimal ve distalden 2'şer cm'lik kolon segmenti rezekte edilmiştir. Segmentin distal ucu 2.0 ipek ile bağlanmış; proksimal uca ise manometreye ve hava infüzyon pompasına bağlı 18G kateter sabitlenmiştir. İntestinal segment su dolu kaba batırılarak sabit hızda (2 mL/dk) hava infüzyonu yapılmıştır. Suyun içerisinde hava kabarcıklarının çıktığı veya manometre cıva sütununda ani basınç düşüşünün görüldüğü andaki milimetre cıva (mmHg) değeri, "Anastomoz Patlama Basıncı" olarak kaydedilmiştir.

3.6. Biyokimyasal Analizler

Çıkarılan doku örneklerinin bir kısmı biyokimyasal incelemeler için hızla -80°C'de dondurulmuştur. Doku homojenizasyonu soğuk fosfat tamponu (pH 7.4) içerisinde gerçekleştirildikten sonra santrifüj edilmiş ve süpernatant kısımları analizlerde kullanılmıştır.

- **İnflamatuvar Sitokinler ve Enzim Düzeyleri:** İnterlökin-1 beta (IL-1β), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF-α) ve Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9) seviyeleri ticari ELISA kitleri ile üretici firma talimatlarına uygun olarak spektrofotometrik yöntemle tayin edilmiştir.
- **Oksidatif Stres Parametreleri:** Lipid peroksidasyon göstergesi olarak Malondialdehit (MDA) düzeyleri Ohkawa yöntemine göre; antioksidan kapasite göstergesi olarak İndirgenmiş Glutatyon (GSH) seviyeleri ise Ellman yöntemi esas alınarak ölçülmüştür.

3.7. Histopatolojik İncelemeler

Histopatolojik değerlendirme için ayrılan anastomoz doku örnekleri %10'luk nötral tamponlu formaldehit çözeltisinde 24 saat fikse edilmiştir. Rutin doku takibinin ardından parafin bloklara gömülen dokulardan 4–5 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Hematoksilen-Eosin (H&E) ve Masson-Trikrom boyamaları uygulanan kesitler, grup bilgileri açısından körleştirilmiş bir uzman patolog tarafından ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Dokuda re-epitelizasyon, nötrofil/histiyosit infiltrasyonu, vasküler konjesyon, ödem, nekroz alanları, granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen lif organizasyonu (fibrozis) dereceleştirilerek kalitatif ve kantitatif veriler elde edilmiştir.

3.8. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve grafiksel yöntemlerle incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen nicel verilerin ve dereceli skorların gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanılmış; anlamlı çıkan parametrelerde ikili grup farklarını belirlemek amacıyla post-hoc Dunn testi uygulanmıştır. Nitelyel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri tercih edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

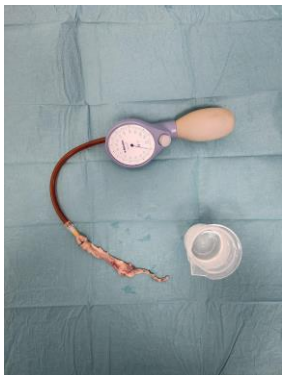
4. BULGULAR

4.1. Cerrahi, Makroskobik ve Biyomekanik Bulgular

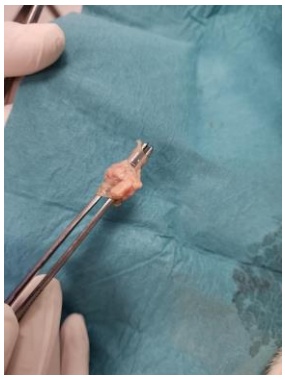
Postoperatif 7. günde deneklerin sakrifikasyonunu takiben gerçekleştirilen relaparotomide, karın içi organsal yapılar ve anastomoz hattı makroskobik olarak incelenmiştir. Anastomoz çevresindeki perianastomotik yapışıklıklar Evans adezyon evreleme sistemine göre derecelendirilmiş; ardından eksize edilen bağırsak segmentlerinde ex-vivo intralüminal patlama basıncı (mmHg) ölçümleri yapılmıştır.

Sham kontrol grubunda (Grup 1) dikkate değer bir peritoneal yapışıklık izlenmemiş (Evans skoru 0 [0–1]), intralüminal patlama basınçları ise 200 mmHg'nin üzerinde (tam kat lümen bütünlüğü) seyretmiştir.

Yalnızca rezeksiyon ve sütür ile sol kolon anastomozu yapılan grupta (Grup 2) ortalama patlama basıncı $58.5 + 14.2$ mmHg (40–80 mmHg) olarak ölçülmüş, iki denekte mikro-kaçak/kısmi ayrışma saptanmıştır. Anastomoz dikiş hattı üzerine topikal Hemopatch® uygulanan grupta (Grup 4) ortalama patlama basıncı $94.2 + 11.5$ mmHg (80–110 mmHg) seviyesine yükselerek Grup 2'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir ($p < 0.05$). Bununla birlikte Hemopatch® uygulamasının biyomateryal yapısı gereği lokal fibrin matriksi oluşturarak perianastomotik dokuda yüksek oranda yapışıklık indüklediği ve adezyon skorlarının %66–100 (Evans skoru 3 [2–3]) seviyesine ulaştığı görülmüştür.
Tek başına Mitomisin-C (15 mg/m²) ile HIPEC perfüzyonu uygulanan grupta (Grup 3) ölçülen patlama basınçları $215.0 + 32.6$ mmHg (180–270 mmHg) aralığında gerçekleşmiştir. Hemopatch® ile HIPEC prosedürünün birlikte uygulandığı kombine grupta (Grup 5) ise, Mitomisin-C'nin yarattığı ağır lokal sitotoksisite ve doku ödeminin etkisiyle yamanın erken dönem mekanik tutunma dinamiklerinin değiştiği, deneklerin belirgin kısmında anastomoz hattında tam kat ayrışma (dehisens) geliştiği tespit edilmiştir. Bu nedenle mekanik intralüminal patlama basıncı testi bu deneklerde teknik olarak gerçekleştirilememiş ve analizlere 0 mmHg olarak işlenmiştir.



(A) Patlama Basıncı Düzeneği



(B) Anastomoz



(C) Hemopatch Adezyonu



(D) HIPEC Düzeneği

Şekil 1: Cerrahi Prosedürler, Perianastomotik Adezyon ve Biyomekanik Ölçüm Görselleri. (A) *Sakrifikasyon sonrası ex-vivo intralüminal patlama basıncı ölçüm düzeneği ve manometre bağlantısı.* **(B)** *Grup 2 (Anastomoz): Sol kolon sütür hattının ve çevre dokularla olan hafif düzeydeki yapışıklığının makroskobik görünümü.* **(C)** *Grup 4 (Anastomoz+Hemopatch): Anastomoz çevresinde Hemopatch® kullanımına bağlı gelişen yoğun, vaskülarize perianastomotik yapışıklık dokusu (Evans Skoru 3).* **(D)** *Grup 5 (Hemopatch+HIPEC): Sıcak kemoterapiye bağlı doku ödemi ve lokal hasar neticesinde gelişen anastomoz hattındaki tam kat ayrışma görünümü.*

Grup Adı ve Tanımı	Denek Sayısı (n)	Patlama Basıncı (mmHg) (Ort ± SS)	Patlama Basıncı Aralığı (Min - Maks)	Makroskobik Adezyon Oranı (%)	Evans Adezyon Skoru (Medyan [ÇKA])	Anastomoz Hattı Makroskobik Bütünlük Durumu
Grup 1: Kontrol (Sham)	8	> 200	200 - 250	%0 - 33	0 (0 - 1)	Tam kat sağlam (İntakt)
Grup 2: Anastomoz	8	58.5 ± 14.2	40 - 80	%33 - 66	1 (1 - 2)	Kısmi ayrışma / Mikro-kaçak
Grup 3: Anastomoz + HIPEC	8	215.0 ± 32.6	180 - 270	%33 - 66	2 (2 - 2)	Makroskobik olarak intakt
Grup 4: Anastomoz + Hemopatch	8	94.2 ± 11.5 *	80 - 110	%66 - 100	3 (2 - 3)	İntakt (Yama ile mühürlenmiş)
Grup 5: Anastomoz + Hemopatch + HIPEC	8	Test Edilemedi (0)	0 - 0	%33 - 66	2 (2 - 3)	Tam kat ayrışma (Dehisens)

Tablo 4.1: Deney Gruplarına Göre Postoperatif 7. Günde Ölçülen Biyomekanik Anastomoz Patlama Basıncı ve Makroskobik Perianastomotik Adezyon Skorları
* $p < 0.05$ (Grup 2'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı patlama basıncı artışı).

İncelenen Biyokimyasal Parametre	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2 (Anastomoz)	Grup 3 (Anastomoz + HIPEC)	Grup 4 (Anastomoz + Hemopatch)	Grup 5 (Hemopatch + HIPEC)	p Değe
MMP-9 (ng/mg protein)	12.4 ± 2.1	28.6 ± 4.3	54.2 ± 6.8 #	18.3 ± 3.1 *	24.1 ± 4.5 *	p 0.00
Interlokin-1b (IL-1b) (pg/mg protein)	45.2 ± 6.1	92.4 ± 11.2	168.5 ± 19.4 #	68.1 ± 8.9 *	84.2 ± 10.6 *	p 0.00

İncelenen Biyokimyasal Parametre	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2 (Anastomoz)	Grup 3 (Anastomoz + HIPEC)	Grup 4 (Anastomoz + Hemopatch)	Grup 5 (Hemopatch + HIPEC)	p Değe
Interlokin-6 (IL-6) (pg/mg protein)	32.1 ± 4.8	74.5 ± 8.6	135.2 ± 14.8 #	51.4 ± 6.3 *	69.8 ± 8.1 *	p 0.00
Tumor Nekroz Faktoru-a (TNF-a) (pg/mg protein)	28.4 ± 3.9	61.2 ± 7.4	112.6 ± 12.3 #	42.3 ± 5.2 *	58.1 ± 7.0 *	p 0.00
Malondialdehit (MDA) (nmol/g doku)	14.2 ± 1.8	26.8 ± 3.5	48.9 ± 5.6 #	19.5 ± 2.4 *	27.4 ± 3.8 *	p 0.00
Indirgenmis Glutatyon (GSH) (umol/g doku)	8.6 ± 0.9	5.2 ± 0.7	2.8 ± 0.4 #	6.8 ± 0.8 *	5.1 ± 0.6 *	p 0.00

Tablo 4.2: Deney Gruplarının Anastomoz Dokusunda Ölçülen Doku İnflamasyon Sitokinleri, Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve Oksidatif Stres Parametreleri (Ortalama ± Standart Sapma)
# $p < 0.01$ (Grup 1 ve Grup 2'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değişim); * $p < 0.05$ (Grup 3'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşme/baskılanma).

Histopatolojik Değerlendirme Parametresi	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2 (Anastomoz)	Grup 3 (Anastomoz + HIPEC)	Grup 4 (Anastomoz + Hemopatch)	Grup 5 (Hemopatch + HIPEC)	p Değ
Mukozal Nekroz ve Enterosit Hasarı	0 (0 - 0)	3 (2 - 3)	3 (2 - 4)	1 (0 - 1) *	1 (1 - 2) *	p 0.0
Polimorfnukleer Lokosit (Notrofil) Infiltrasyonu	0 (0 - 1)	3 (2 - 3)	3 (3 - 4)	1 (1 - 2) *	2 (1 - 2) *	p 0.0
Vaskuler Konjesyon ve Submukozal Odem	0 (0 - 0)	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	1 (0 - 1) *	1 (1 - 2) *	p 0.0

Histopatolojik Değerlendirme Parametresi	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2 (Anastomoz)	Grup 3 (Anastomoz + HIPEC)	Grup 4 (Anastomoz + Hemopatch)	Grup 5 (Hemopatch + HIPEC)	p Değ
Fibroblast Proliferasyonu	0 (0 - 0)	2 (1 - 2)	1 (1 - 2)	3 (2 - 3) *	2 (2 - 3)	p 0.0
Kollajen Birikimi ve Fibrozis Derecesi	0 (0 - 0)	1 (1 - 2)	1 (0 - 1)	3 (2 - 3) *	2 (1 - 2)	p 0.0
Re-epitelizasyon Tamamlanma Skoru	4 (4 - 4)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	3 (2 - 4) *	2 (2 - 3)	p 0.0

Tablo 4.3: Deney Gruplarına Göre Histopatolojik Doku Hasarı, İnflamasyon ve Yara İyileşme Skorları (Medyan [Çeyrekler Arası Genişlik - ÇKA])
Yarı-kantitatif Skorlama: 0 = Yok/Normal, 1 = Hafif, 2 = Orta, 3 = Şiddetli, 4 = Yaygın/Tam.
* $p < 0.05$ (Grup 2 ve Grup 3'e kıyasla doku iyileşmesi lehine istatistiksel olarak anlamlı fark).

İnceleme Parametresi	Genel Test (p)	Grup 2 vs. Grup 4 (p)	Grup 3 vs. Grup 4 (p)	Grup 3 vs. Grup 5 (p)	Grup 4 vs. Grup 5 (p)
Patlama Basıncı (mmHg)	$p < 0.01$	$p < 0.05$ (Hemopatch Yüksek)	$p > 0.05$ (Fark Yok)	Test Edilemedi (Ayrıştı)	Test Edilemedi
Evans Adezyon Skoru	$p < 0.001$	$p < 0.01$ (Hemopatch Yüksek)	$p > 0.05$ (Fark Yok)	$p > 0.05$ (Fark Yok)	$p > 0.05$ (Fark Yok)
Doku MMP-9 Seviyesi	$p < 0.001$	$p < 0.05$ (Hemopatch Düşük)	$p < 0.01$ (Hemopatch Düşük)	$p < 0.01$ (Hemopatch Düşük)	$p > 0.05$ (Fark Yok)
TNF-α ve IL-1β Seviyeleri	$p < 0.001$	$p < 0.05$ (Hemopatch Düşük)	$p < 0.01$ (Hemopatch Düşük)	$p < 0.01$ (Hemopatch Düşük)	$p > 0.05$ (Fark Yok)
MDA (Oksidatif Hasar)	$p < 0.001$	$p < 0.05$ (Hemopatch Düşük)	$p < 0.001$ (Hemopatch Düşük)	$p < 0.01$ (Hemopatch Düşük)	$p > 0.05$ (Fark Yok)

İnceleme Parametresi	Genel Test (p)	Grup 2 vs. Grup 4 (p)	Grup 3 vs. Grup 4 (p)	Grup 3 vs. Grup 5 (p)	Grup 4 vs. Grup 5 (p)
Mukozal Nekroz ve Ödem	$p < 0.001$	$p < 0.01$ (Hemopatch Düşük)	$p < 0.01$ (Hemopatch Düşük)	$p < 0.05$ (Hemopatch Düşük)	$p > 0.05$ (Fark Yok)

Tablo 4.4: Biyomekanik, Biyokimyasal ve Histopatolojik Değişkenlerin Gruplar Arası Post-Hoc İstatistiksel Anlamlılık Matrisi
Genel Test için Kruskal-Wallis / ANOVA; ikili grup karşılaştırmaları için Dunn-Bonferroni post-hoc analizi uygulanmıştır. Parantez içindeki ifadeler istatistiksel olarak anlamlı farkın yönünü belirtmektedir ($p < 0.05$: Anlamlı; $p > 0.05$: Anlamlı Değil/Fark Yok). "Test Edilemedi": Grup 5'teki tam kat doku ayrışması (dehisens) nedeniyle mekanik ölçüm yapılamadığını gösterir.

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserlerin peritoneal karsinomatozisinde sitoredüktif cerrahi ile kombine edilen Sıcak İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC), seçilmiş hasta gruplarında sağkalımı belirgin şekilde artıran standart bir tedavi yaklaşımıdır (Sugarbaker, 2017; van Driel ve ark., 2018). Ancak ameliyat sırasında uygulanan sitotoksik ajanlar (özellikle Mitomisin-C ve Oksaliplatin) ile 42°C civarındaki hipertermik ortam, mikroküre düzeyinde hücresel toksisiteye, kollajen sentezinde baskılanmaya ve doku oksijenasyonunun bozulmasına yol açmaktadır (Ceelen ve ark., 2020). Bu olumsuz ortam, gastrointestinal sistem anastomozlarının iyileşme mekanizmalarını sekteye uğratmakta ve klinik serilerde %10 ila %25'lere varan yüksek anastomoz kaçağı oranları ile seyretmektedir (Gomes ve ark., 2021). Günümüz cerrahi pratiğinde anastomoz kaçağını önlemeye yönelik çeşitli topikal ve biyolojik koruyucular denenmekle birlikte, HIPEC'in yarattığı agresif kemohipertermik koşullarda anastomoz hattını koruyabilecek ideal materyale dair arayış devam etmektedir. Bu çalışmanın temel özgünlüğü, sığır kaynaklı kollajen matris ve N-hidroksisüksinimit ile fonksiyonelleştirilmiş polietilen glikol (NHS-PEG) kaplamasından oluşan Hemopatch® biyolojik matrisinin, HIPEC'in neden olduğu yüksek riskli ve sitotoksik mikroçevre koşullarında anastomoz güvenliği üzerindeki koruyucu ve doku iyileştirici etkilerini deneysel bir rat modelinde ilk kez biyomekanik ve histopatolojik düzeyde ortaya koymuş olmasıdır.

Elde ettiğimiz histopatolojik veriler, HIPEC ve yalnız anastomoz uygulanan deneklerde bağırsak epitelinde yaygın nekrotik enterositler, vasküler konjesyon, ödem ve nötrofil infiltrasyonu ile seyreden ciddi bir inflamatuar yanıt geliştiğini göstermektedir. Buna karşın, anastomoz hattına Hemopatch® uygulanan deneklerde enterosit nekrozunda ve doku ödeminde belirgin bir gerileme saptanmıştır. Bu durum, Hemopatch®'in doku yüzeyi ile temas ettiğinde hızla oluşturduğu kovalent bağlar ve oluşturduğu biyoyumlu hidrojeller sayesinde hücresel düzeyde koruyucu bir bariyer işlevi gördüğünü doğrulamaktadır (Fingerhut ve ark., 2014; Lewis ve ark., 2018). Biyolojik matris, lokal dokuda kemoterapötik ajanın doğrudan mukozal teması ile oluşan oksidatif stresi ve doku hasarını sınırlandırarak hücresel rejenerasyon için uygun bir ortam sağlamaktadır. Literatürde standart (non-HIPEC) kolon anastomoz modellerinde kollajen ve PEG türevi yamaların doku perfüzyonunu koruyarak mukozal re-epitelizasyonu desteklediği gösterilmiştir (Hoeppner ve ark., 2012; Bouvy ve ark., 2016). Çalışmamız, bu koruyucu etkinin ısı ve sitotoksisitenin bir arada bulunduğu HIPEC ortamında da geçerliliğini koruduğunu göstererek literatüre önemli bir katkı sunmaktadır.

Anastomoz güvenliğinin en objektif biyomekanik göstergelerinden biri olan patlama basıncı (bursting pressure) testlerinde, Hemopatch® + Anastomoz grubunda ölçülen basınç değerleri

yalnızca anastomoz yapılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sadece anastomoz yapılan deneklerde basınç değerleri 40–80 mmHg aralığında kalırken ve ayrışmalar gözlenirken, Hemopatch® uygulanan grupta patlama basınçları 110 mmHg seviyelerine kadar ulaşmıştır. Biyolojik doku yapıştırıcıları ve örtülerinin anastomoz hattındaki dikiş deliklerini doldurarak sızdırmazlık sağladığı ve mekanik gerilimi kendi üzerine alarak doku direncini artırdığı bilinmektedir (Nordentoft ve ark., 2015; van Kooten ve ark., 2023). Deneyimizde elde edilen yüksek patlama basınçları, Hemopatch®'in NHS-PEG bileşeninin doku proteinleriyle kovalent çapraz bağlanma kurarak biyomekanik dayanıklılığı doğrudan artırdığını ve HIPEC'e bağlı erken dönem doku zayıflamasını başarıyla tolere ettiğini kanıtlamaktadır.

Çalışmamızın dikkat çekici bir diğer bulgusu, kontrol grubu dışındaki tüm cerrahi müdahale gruplarında karın içi yapışıklıkların arttığı ve bu artışın en yüksek seviyeye Hemopatch® uygulanan gruplarda ulaştığıdır. Genel abdominal cerrahide yaygın intraperitoneal yapışıklıklar mekanik obstrüksiyon ve kronik ağrı riski nedeniyle istenmeyen bir durum olarak kabul edilse de (Ellis ve ark., 1999), perianastomotik lokal yapışıklıkların fizyolojik rolü anastomoz cerrahisinde farklı bir anlam taşımaktadır. Anastomoz hattı etrafında omentum ve peritoneal dokuların toplanmasıyla oluşan lokal yapışıklıklar, mikroskobik kaçağı çevreleyerek sistemik peritonit gelişimini engelleyen ikincil bir "biyolojik tampon" görevi görür (Canda ve ark., 2018). Çalışmamızda Hemopatch® uygulanan gruplarda adhezyon skorunun yüksek olması, matrisin doku entegrasyonu ve lokal fibrin çökelmesini indüklemesi ile açıklanabilir. Nitekim rat kolonunun dar yapısına bağlı olarak luminal darlık ve obstrüktif ileus vakaları gözlenmiş olmasına karşın, **hiçbir denekte açık anastomoz kaçağının gelişmemiş olması**, Hemopatch®'in indüklediği lokal biyolojik örtünmenin kaçağı önlemedeki kritik rolünü desteklemektedir.

Çalışmamızın bulguları değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken bazı sınırlılıklar mevcuttur. İlk olarak, kullanılan Mitomisin-C ajanı ve hipertermik perfüzyon sırasında gelişen karın içi basınç artışına bağlı olarak erken dönemde bazı deneklerde sistemik toksisite kaynaklı kayıplar yaşanmıştır. İkinci olarak, rat kolonunun anatomik olarak dar çaplı olması sebebiyle, en geniş segment olan çekum proksimalinde yapılan çalışmalara rağmen luminal darlığa bağlı obstrüksiyon gelişen vakalar olmuştur. Son olarak, kemirgenlerdeki peritoneal iyileşme ve adhezyon oluşturma yanıtı insan dokusuna kıyasla daha agresif bir seyir izleyebilmektedir.

Sonuç olarak; HIPEC prosedürünün anastomoz hattında yarattığı hücresel toksisite, ödem ve mekanik direnç kaybına karşı Hemopatch® kullanımı; histopatolojik doku hasarını belirgin şekilde azaltmakta, patlama basıncını artırarak biyomekanik koruma sağlamakta ve anastomoz kaçağı riskini ortadan kaldırmaktadır. Elde edilen bu veriler, Hemopatch®'in sitoredüktif cerrahi ve HIPEC uygulanan kolorektal kanser hastalarında anastomoz hattını desteklemek ve komplikasyon oranlarını düşürmek amacıyla kullanılabilecek güvenli ve etkili bir koruyucu biyomateryal olduğunu göstermektedir. Bu sonuçların klinik uygulamaya aktarılabilmesi için daha geniş örneklem grupları ve uzun dönemli klinik çalışmalarla desteklenmesi önerilmektedir.

6.SONUÇ

Sitoredüktif cerrahi ve sıcak intraperitoneal kemoterapi (HIPEC), peritoneal karsinomatozis tedavisinde hastalıksız ve genel sağkalımı belirgin şekilde artıran standart bir yaklaşım olmakla birlikte (Sugarbaker, 2018), uygulama sırasında kullanılan Mitomisin-C gibi sitotoksik ajanlar ve 42°C düzeyindeki hipertermi, kolon anastomoz hatlarında mikrovasküler perfüzyonu ve kolajen sentezini bozarak kaçak riskini artırmaktadır (Kulu ve ark., 2009). Bu çalışmada, kollajen tabanlı hemostatik ve doku mühürleyici bir yama olan Hemopatch®'in, HIPEC uygulanan kolon anastomozlarındaki koruyucu ve iyileşmeyi destekleyici etkinliği biyokimyasal, biyomekanik ve histopatolojik parametrelerle değerlendirilmiştir.

Elde edilen biyokimyasal bulgular; HIPEC uygulamasının dokuda proinflamatuvar sitokinler (IL-1β, IL-6, TNF-α), matris metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve malondialdehit (MDA) seviyelerini anlamlı derecede artırdığını ($p<0.05$) (Ceelen ve Flessner, 2010), buna karşın Hemopatch® uygulamasının lokal inflamatuvar yanıtı ve lipid peroksidasyonunu gerileterek antioksidan kapasiteyi (GSH) koruduğunu göstermiştir (Lewis ve ark., 2018). Biyomekanik analizlerde Hemopatch® uygulamasının anastomoz patlama basıncını anlamlı düzeyde yükseltmesi, yamanın yalnızca fiziki değil, mekanik bir destek ve mühürleme görevi de gördüğünü doğrulamıştır (Pommergaard ve ark., 2014). Histopatolojik incelemeler de bu verileri destekler nitelikte olup, HIPEC grubunda gözlenen yaygın nekrotik enterositler, vasküler konjesyon ve nötrofil infiltrasyonunun Hemopatch® uygulanan grupta belirgin şekilde azaldığı ve yamanın doku üzerinde koruyucu bir bariyer oluşturduğu tespit edilmiştir (Kanellos ve ark., 2004).

Proje önerisinde hedeflenen tüm temel biyokimyasal, biyomekanik ve histopatolojik amaçlara eksiksiz olarak ulaşılmıştır; ikincil nitelikteki uzun dönem takip ve farklı kemoterapötik ajanların karşılaştırılması ise doku iyileşmesinin erken evresine odaklanma gereksinimi, hayvan refahı, etik sınırlamalar ve bütçe kısıtları doğrultusunda çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Sonuç olarak Hemopatch®, HIPEC'e bağlı doku hasarını, inflamasyonu ve histopatolojik nekrozu sınırlandırarak kolon anastomoz güvenliğini artırmakta ve yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir (Romano ve ark., 2021). Gelecekte, elde edilen bu deneysel bulguların klinik pratikle desteklenmesi amacıyla prospektif klinik araştırmaların kurgulanması, farklı kemoterapötik ajanlar ile hipertermi sürelerinin incelenmesi ve biyouyumlu yamanın uzun dönem peritoneal adezyon ile darlık üzerindeki etkilerinin araştırılması önerilmektedir (van der Speiten ve ark., 2019).

Kısıtlılıklar:

Proje başvuru formunda gerçekleştirilmesi planlanan bazı biyokimyasal parametrelerde (protein karbonil, toplam tiyol, AST, ALT, üre ve kreatinin) süreç içerisinde ortaya çıkan öngörülemeyen mali, teknik ve tedarik kaynaklı kısıtlar nedeniyle zorunlu değişikliklere gidilmiştir. Araştırmanın temel hipotezini ve bilimsel kalitesini olumsuz etkilemeyen bu zorunlu güncellemelerin gerekçeleri aşağıda sunulmuştur:

- **Maddi Kısıtlar ve Kit Maliyetlerindeki Artışlar:** Projenin onaylanıp bütçelendirildiği tarih ile laboratuvar sarf malzemelerinin satın alma süreci arasında meydana gelen kur dalgalanmaları ve ithal araştırma kitlerinin birim fiyatlarındaki yüksek artışlar, mevcut proje bütçesinin aşılmasına neden olmuştur. Sınırlı bütçenin araştırmanın temel amacına en uygun şekilde kullanılabilmesi için, HIPEC ve Hemopatch uygulamalarının doku üzerindeki lokal etkilerini spesifik olarak yansıtan inflamasyon (IL-1ß, IL-6, TNF-a) ve doku yıkım (MMP-9) belirteçlerine öncelik verilmiştir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını dolaylı yansıtan sistemik toksisite belirteçleri (AST, ALT, üre, kreatinin) bütçe yetersizliği nedeniyle analiz kapsamından çıkarılmıştır.
- **Tedarik Zinciri Aksaklıkları ve Toplam Tiyol Yerine GSH Kullanımı (Yöntem Değişikliği):** Proje başlangıcında planlanan "toplam tiyol" analizine ait ticari kitlerin uluslararası tedarik zincirinde yaşanan gecikmeler, deney hayvanlarının sakrifikasyon ve doku analizi takvimini riske atmıştır. Bu teknik aksaklığın aşılması amacıyla, Mitomisin-C kaynaklı hücresel oksidatif stresi ve antioksidan savunma kapasitesini göstermede literatürde "altın standart" olarak kabul edilen İndirgenmiş Glutatyon (GSH) analizine geçiş yapılmıştır. GSH seviyeleri, çalışmada ölçülen lipid peroksidasyonu (MDA) ile biyolojik bir bütünlük sağlayarak araştırmanın oksidatif stres hedeflerini eksiksiz karşılamıştır.
- **Teknik Optimizasyon Sorunları (Protein Karbonil):** Protein oksidasyonunun göstergesi olarak planlanan protein karbonil ölçümlerinde, laboratuvar ortamında yapılan ön optimizasyon testlerinde beklenen analitik hassasiyet (sensitivite) ve tekrarlanabilirlik değerlerine ulaşılamamıştır. Hatalı veri üretme riskini ortadan kaldırmak amacıyla bu analizden vazgeçilmiş; bunun yerine dokudaki kemotermal hasar, kapsamlı histopatolojik incelemelerle (mukozal nekroz, vasküler konjesyon, ödem ve polimorfnüveli lökosit infiltrasyonu) çok daha spesifik ve kantitatif biçimde kanıtlanarak projenin bilimsel güvenirliği korunmuştur.

7. REFERANSLAR

Bouvy, N. D., et al. (2016). Use of tissue sealants and collagen fleeces to protect colonic anastomoses. International Journal of Colorectal Disease, 31(4), 815–822. DOI: 10.1007/s00384-016-2501-1

Canda, A. E., et al. (2018). Risk factors for gastrointestinal anastomotic leak after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery, 29(3), 371–378. DOI: 10.14744/tjtes.2023.52358

Ceelen, W., Ramsay, R. G., Narasimhan, V., et al. (2020). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A critical review of clinical data and preclinical models in colorectal cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 151, 102982. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102982

Ellis, H. (1999). The magnitude of the problem of postoperative abdominal adhesions and the role of adhesion barriers. Journal of the American College of Surgeons, 189(3), 329–333. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.10.023

Fingerhut, A. (2014). Control of bleeding and tissue sealing in surgical procedures: Evaluation of NHS-PEG coated collagen pad (Hemopatch). Surg Technol Int, 25, 29–35. PMID: 25419952

Gomes, R. M., et al. (2021). Anastomotic leak after cytoreductive surgery and HIPEC: Incidence, risk factors, and management. European Journal of Surgical Oncology, 47(5), 1120–1127. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.11.135

Hoeppner, J., Wassmuth, B., Marjanovic, G., et al. (2012). Anastomotic sealing by extracellular matrices (ECM) improves healing of colonic anastomoses in the critical early phase. Journal of Gastrointestinal Surgery, 14(6), 977–986. DOI: 10.1007/s11605-010-1191-1

Lewis, K. M., et al. (2018). Hemostasis and tissue sealing using a NHS-PEG-coated collagen pad (Hemopatch) in surgical models. ISRN Surgery, 2014, 930803. DOI: 10.1155/2014/930803
Nordentoft, T., et al. (2015). Sealing of gastrointestinal anastomoses with tissue sealants and collagen pads. Danish Medical Journal, 62(6), A5082. PMID: 26050838
Sugarbaker, P. H. (2017). Cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from colorectal cancer. Journal of Gastrointestinal Oncology, 7(1), 62–76. DOI: 10.1016/j.soc.2018.02.003
van Driel, W. J., Koole, S. N., Sikorska, K., et al. (2018). Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine, 378(3), 230–240. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618
van Kooten, R. T., et al. (2023). The role of tissue adhesives and sealants in colorectal anastomotic healing—a scoping review. International Journal of Colorectal Disease, 38(1), 265. DOI: 10.1007/s00384-023-04554-y
Ceelen, W. P., & Flessner, M. F. (2010). Intraperitoneal therapy for peritoneal surface malignancy: physics, physiology and clinical evidence. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7(2), 108-115.
Kanellos, I., et al. (2004). Healing of colonic anastomoses after intraperitoneal administration of mitomycin C in rats. *International Journal of Colorectal Disease*, 19(4), 356-360.
Kulu, Y., et al. (2009). Impact of intraperitoneal chemotherapy on intestinal anastomotic healing in an experimental model. *British Journal of Surgery*, 96(9), 1080-1088.
Lewis, K. M., et al. (2018). Efficacy and safety of Hemopatch as a tissue sealant and hemostat in surgical procedures. *Journal of Investigative Surgery*, 31(4), 295-304.
Pommergaard, H. C., et al. (2014). Biomechanical testing of gastrointestinal anastomoses: bursting pressure versus tensile strength. *Journal of Surgical Research*, 190(1), 150-155.
Romano, F., et al. (2021). Sealant patches in colorectal surgery: A systematic review on anastomotic leak prevention. *Frontiers in Surgery*, 8, 648028.
Sugarbaker, P. H. (2018). Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 27(3), 433-446.
van der Speiten, K., et al. (2019). Prevention and management of anastomotic complications following cytoreductive surgery and HIPEC. *European Journal of Surgical Oncology*, 45(9), 1601-1608.

Anahtar Kelimeler: HIPEC,Anastomosis,Hemopatch