T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

İNTRAPERİTONEAL PEG-4000 UYGULANMASININ DENEYSEL BARSAK ANASTOMOZUNA ETKİLERİ

70069

DR. ÖNDER ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM-1998

Cerrahi eğitimimi tamamlamamda ve bir cerrah olarak yetişmemde bana yardımcı olan ve her türlü özveriyi esirgemeyen kıymetli hocalarım; Doç. Dr. Sabri Selçuk ATAMANALP (Tez Hocam), Prof. Dr. Tahsin DEMİRTAŞ, Prof. Dr. Durkaya ÖREN, Doç. Dr. Murat POLAT, Doç. Dr. Kamil Yalçın POLAT, Doç. Dr. Mehmet İlhan YILDIRGAN, Doç. Dr. Müfide Nuran AKÇAY, Doç. Dr. Mahmut BAŞOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Kemal KARAKAŞ, Yrd. Doç. Dr. Fehmi ÇELEBİ, Yrd. Doç. Dr. Ahmet BALIK'a en derin saygılarımı ve şükranlarımı, birlikte çalıştığım çok değerli arkadaşlarıma, klinik çalışanlarına ve Erzurum Veteriner Araştırma Enstitüsü çalışanlarına sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Önder ÖZCAN

Cerrahi eğitimimi tamamlamamda ve bir cerrah olarak yetişmemde bana yardımcı olan ve her türlü özveriyi esirgemeyen kıymetli hocalarım; Doç. Dr. Sabri Selçuk ATAMANALP (Tez Hocam), Prof. Dr. Tahsin DEMİRTAŞ, Prof. Dr. Durkaya ÖREN, Doç. Dr. Murat POLAT, Doç. Dr. Kamil Yalçın POLAT, Doç. Dr. Mehmet İlhan YILDIRGAN, Doç. Dr. Müfide Nuran AKÇAY, Doç. Dr. Mahmut BAŞOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Kemal KARAKAŞ, Yrd. Doç. Dr. Fehmi ÇELEBİ, Yrd. Doç. Dr. Ahmet BALIK'a en derin saygılarımı ve şükranlarımı, birlikte çalıştığım çok değerli arkadaşlarıma, klinik çalışanlarına ve Erzurum Veteriner Araştırma Enstitüsü çalışanlarına sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Önder ÖZCAN

GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal (Gİ) traktta yara iyileşmesi komplikasyon olmadığı zaman hızlıdır. Ancak anastomoz hattındaki yara iyileşmesinin değerlendirilmesi zordur. Çünkü bu bölge anatomik olarak gözleme kapalıdır. Bu nedenle oluşabilecek komplikasyonlar genellikle cerrahi ve anestezinin ek morbiditesi ve mortalitesi ile beraber bir relaparotomiyi gerektirir. Cerrah için iyileşme sürecini etkileyen preoperatif, intraoperatif ve postoperatif etkenler hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir ve bu etkenlerin incelenmesi Gİ cerrahi ile ilgili problemlerin çözülmesine yardımcı olacaktır. Bugün Gİ anastomozlarda yara iyileşmesi üzerine olumlu ya da olumsuz etkileri olduğu tespit edilen etkenlere yönelik yapılan çalışmaların sonuçları klasik kaynaklarda yerini almıştır. Bunlar arasında; lokal kan akımı, sepsis, diyabet, beslenme, radyasyon, çeşitli ilaçlar, kemoterapi, büyüme hormonu, büyüme faktörleri gibi birçok faktör vardır (1,2).

Laparotomi sonrası ortaya çıkan intraperitoneal adezyonlar cerrahinin önemli bir problemidir. Laparotomi sonrası adezyon insidansı hastanın yaşı ile birlikte, laparotomi sayısı ve operasyonun karmaşıklığı ile ilgili olarak artmaktadır. Ayrıca adezyon oluşumunda uygulanan cerrahi tekniklerin, kullanılan cerrahi malzemelerin özelliğinin ve kalitesinin de etkili olduğu tespit edilmiştir. Relaparotomi sonrası tespit edilen adezyon oranı %52-93 olarak rapor edilmiştir. Diğer yandan tüm intestinal obstrüksiyonların yaklaşık üçte birinin sebebi adezyonlardır ve bu hastalarda gangren ve boğulma oranı %15 ile %25 olarak rapor edilmiştir (3). Bu sebeplerden dolayı adezyonun önemli bir problem olması nedeniyle, adezyona yönelik çalışmalar da önem arz etmektedir. Bu amaçla kullanılmış olan bir makromolekül ve organik bir bileşik olan Polyethylene Glycol 4000 (PEG-4000) ile yapılan çalışmalarda, adezyonu önlemede anlamlı sonuçlar alındığı rapor edilmiştir (4-7). Ancak PEG-4000'in anastomozdaki yara iyileşmesi üzerine olası etkilerine yönelik herhangi bir klinik veya deneysel çalışma yapılmamıştır (8). Bu nedenle değişik konsantrasyonlarda PEG-4000'in intraperitoneal uygulanmasının anastomozdaki yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

1.Postoperatif Peritoneal Adezyonlar

Peritoneal adezyonların en yaygın sebebi abdominal cerrahidir. Herhangi bir nedenle laparotomi yapılmış hastalarda relaparotomide tespit edilen adezyon oranı yaklaşık %52-93 olarak rapor edilmiştir. İntestinal yapışıklıkların en ciddi komplikasyonu intestinal obstrüksiyonlardır. Genel cerrahi kliniğine kabul edilen bütün hastaların %1'inin, tüm laparotomilerin %3'ünün sebebi peritoneal yapışıklıkların komplikasyonlarıdır. Diğer yandan adezyona bağlı obstrüksiyonu olan hastalarda mortalite oranı %6-8 olarak rapor edilmiştir (3,9-12).

Adezyon formasyonu tipik olarak bir fibrin matriks ile başlayan koagülasyon sürecinde gelişir (13). İlk üç günde fibrin matriks makrofajlar, fibroblastlar ve dev hücreler içeren vasküler granülasyon dokusuyla yavaş yavaş gelişir. Dördüncü günde fibrinin çoğu yok olur ve fibroblastlar predominantdır. Beşinci günde fibrin matriks genellikle organize olmuş değişik kollajen yığınları, fibroblastlar ve mast hücrelerinden ibarettir. Ayrıca endotelyal hücreler içeren küçük vasküler kanallar görülür. Beş ile onuncu günler arasında kollajen birikimi artar ve fibroblastlar çoğalır. İkinci haftada fibroblastlar predominantdır. Bir-iki ay sonra yara birkaç nadir makrofaj, iğ biçiminde fibroblastlar ve kollajenin bir araya gelmesiyle organize olur. Son aşamalarda fibröz bant içerisinde mikrokalsifikasyon nodülleri oluşur. İyice şekillenen adezyon elastin, kan damarları ve konnektif doku bantları içeren mezotelyumla kaplanır. Altıncı ayda çoğu adezyon bantlarında hemosiderinle yüklü makrofajlar görülür (14,15).

Adezyon önleyici etkisi olduğu ileri sürülen birçok madde rapor edilmiştir. Bunlardan adezyon önleyici bariyerler (seprafilm), doku plazminojen aktivatörleri (rt-PA), polytetraflour ethylene, PEG-4000, dextran-70'in etkili olduğuna yönelik birçok çalışma rapor edilmiştir (3,5,16).

2.Polyethylene Glycol 4000

PEG-4000 erime noktası 58-61°C olan, ortalama molekül ağırlığı 3500-4500 arasında değişen, 20°C 1 litre suda 550 gr eriyebilme özelliğine sahip organik

ve makromoleküler bir maddedir. Piyasada 1 kg ve 5 kg'lık plastik ambalajlarda bulunmaktadır (17).

PEG-4000'in %5, %20 ve %50'lik konsantrasyonları kullanılarak yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda PEG-4000'in yüksek konsantrasyonlarının adezyon önleyici etkisinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir. PEG-4000'in osmotik etkiyle peritoneal sıvıyı artırdığı, peritoneal rezorbsiyonu geciktirdiği, intraperitoneal proteinlerle kümeler oluşturduğu, proteinlerin solubilitesini etkilediği, adezyon bantlarındaki kollajen miktarını azalttığı , serozal yüzeyleri film tabaka gibi kapladığı ve bu etkileriyle adezyonu önleyici etki gösterdiği rapor edilmiştir (5-7).

3.Gastrointestinal Traktta Yara İyileşmesi

Bugün Gİ bölge operasyonları en çok uygulanan cerrahi prosedürler arasındadır. Anastomozdaki iyileşme üzerine lokal ve sistemik faktörlerin etkisi bugün daha anlaşılır bir düzeydedir (1). Yara iyileşmesinin zedelenmeye karşı başlangıçtaki enflamatuvar cevap, yeni kollajen depolanması ve skar matürasyonu gibi birçok komponenti tüm dokularda aynıdır. Ancak dokular arasında ayrıca var olan birçok varyasyon iyileşme sonucu veya oranını değiştirebilir. Ciltteki yara iyileşmesiyle kıyaslandığında intestinal yaralarda normal şartlarda kuvvet kazancı çok daha hızlıdır (18,19). Gİ yarada düz kas hücreleri fibroblastlar kadar iyi kollajen üretirler (20). Yine Gİ yarada fiboblastların kollajen sentez regülasyonu mekanizmaları farklıdır (21).

Barsakta histolojik olarak dört tabaka vardır; mukoza, submukoza, müsküler tabaka ve seroza. Barsak duvarı injurisi önce vazokonstrüksiyon sonra vazodilatasyona sebep olur, damar permiabilitesi artarak ödem meydana gelir. Bu özellik sütür düğümlenmesinde önemlidir (22). Anastomozda granülasyon oluşumu iyileşmenin proliferasyon fazının başladığını gösterir. Bu dönemde yarada hem kollajen sentezi hem de lizisi oluşur. Kollajen anastomoz iyileşmesinin ilk günlerinde sütür tutucu kapasitede önemli rol oynar (23,24). İyileşmenin üçüncü ve beşinci günleri arasında iyileşen kas tabakaları arasında andiferansiye mezenşimal hücre bolluğu ve kapiller yayılma görülmüştür. Bu hücreler düz kas hücrelerine ve fagositik hücrelere transforme olurlar. Bu metamorfozun, yara kenarındaki düz kas hücrelerinin mitotik proliferasyonundan ziyade, düz kas yapımından sorumlu olduğu

düşünülmektedir (25).

Gİ anastomozlarda yara iyileşmesinin mukozal komponenti yaradaki granülasyon dokusunu kaplayan epitel hücresi göçü ve hiperplazisi ile onarılmaktadır. Böylece defekt kapanır ve lüminal muhtevaya bariyer oluşur. Bu kapanma eğer barsak duvarı tabakaları direkt yanyana ise üç günde oluşur. Mukozal eversiyon ve inversiyonun her ikisi de bunu geciktirir (26,27).

Submukoza gastrointestinal kanalda en fazla gerilme kuvvetini sağlayan ve anastomozda barsak uçlarının birbirine tutunma güvenliğinden sorumlu olan tabakadır. Submukoza kaba-gevşek bağ dokusunu, elastik fibrilleri, sinir pleksuslarını ve ganglionlarını, birçok kan damarını ve lenfatik damarları ihtiva eder. Submukozada düz kas hücreleri ve fibroblastlar kollajen üretiminden sorumludur. Submukoza müsküler tabaka ile mukoza arasında birleştirici etki yapar ve duvar kompliansını artırır (22,26). Bağ dokusundaki kollajenin %68'i TipIII kollajen, %20'si TipI kollajen, %12'si TipV kollajenden oluşmuştur. Submukozada bulunan üç kollajen tipinin tümü bu hücrelerce sentezlenir (1,28).

Seroza tabakası müsküler tabakayı dıştan saran ince, bağlayıcı doku tabakasıdır. İyi serozal eşleşme kaçak riskini azaltmak için gereklidir (29,30).

4.Anastomozda Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

a.Kan akımı ve oksijenasyon

Anastomoz bölgesinde yeterli kan akımı sağlanması çok önemlidir. Bu primer olarak intrensek vaskülariteye bağlıdır (31,32). Barsağın cerrahi mobilizasyonu anastomozdaki reperfüzyon üzerinde anahtar rol oynar. Eğer mobilizasyon fazla ise anastomoza konulan sütürler gerginlik oluşturur ve kritik damarları harap eder (33,34). Tersine mobilizasyon yetersizse anastomoza ait perfüzyonla anastomoz gerginliği artarak, anastomoz ayrışmasına ve daha fazla enflamatuvar hücre birikimine neden olabilir (35,36).

Anastomozdaki kan akımı hipovolemi nedeniyle kritik düzeyin altına inebilir (36). Çünkü Gİ sahadaki kan vital organlardaki kan akımını desteklemek için kullanılır, bu ise anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etki eder (31,37-39).

Kollajen sentezi sırasında lizinin prolin hidroksilasyonu için yeterli doku

oksijenasyonu gerekir. Gerekli olan asgari doku oksijen basıncı düzeyi 55 mmHg'dır. Doku oksijen basıncı, anastomoz gerilme kuvveti ve doku hidroksiprolin düzeyi arasında kapalı bir korelasyon vardır (40,41).

b.Cerrahi teknik

Operasyonun başarısında hassas manüplasyon, iyi cerrahi alet, keskin diseksiyon ve yeterli hemostaz önemlidir. Bu da cerrahi tecrübeyle kazanılır (38). Sütürler kenarlardan uygun mesafede ve uygun yerde olmalı, cerrahi düğümler doku kanlanmasını bozmadan uygun şekilde bağlanmalı, dokular nemli malzemeyle kaplanmalıdır. Anastomoz hattında torsiyon, gerginlik ve distal obstrüksiyon olmamalıdır. Peritoneal kavite uygun şekilde kapatılmalıdır (24,42).

Anastomoz tekniklerinin de avantajları ve dezavantajları vardır. Everting anastomozda adezyon ve kaçak riski fazladır ancak stenoz riski azdır. İki tabaka anastomozda fazladan kullanılan sütür materyali ve doku iskemisinden dolayı erken dönemdeki enflamatuvar cevap daha şiddetlidir. Bu da düşünüldüğünün aksine daha fazla kollajen yıkımına sebep olarak anastomoz direncinin azalmasına sebep olmaktadır. Tek tabaka sütür tekniğinde daha geniş lümen çapı ve daha az doku hasarı oluşur (43).

c.Sütür materyalleri

Sütür materyalleri anastomozda yeterli dayanıklılık ve mekanik destek sağlamalıdır. Doku içinden geçerken minimal doku travması yapmalı, enfeksiyona yol açmamalı, iyileşme süresinde anastomoz bütünlüğü sağlanana kadar dayanıklı olmalı, kullanımı ve düğümlenmesi kolay olmalıdır. En çok kullanılan sütür materyali absorbabl, monoflament poliglaktindir. Ayrıca 1892'den beri sütürsüz anastomoz teknikleri kullanılmaktadır (2,43,44).

d.Radyasyon

Radyasyonun tümör hücrelerini oblitere etmesi yanında sağlam dokular üzerinde de akut ve kronik etkileri vardır. Bu etkiler fibrozis, strüktür oluşumu ve

endarteritis obliteransa sekonder oluşan iskemidir. Radyasyonun etkisi doza bağlıdır (45,46).

e.Kan transfüzyonu

Kan transfüzyonu immün cevabı baskılar. Bu da tümör rekürrens oranını ve enfeksiyona eğilimi artırır. Yine intraperitoneal sepsis ihtimalini artırır ve anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etki eder (19,47).

f.Sepsis

Gİ anastomozlar postoperatif 48 saat sonra anastomoz gerilme kuvvetinin ortalama %64'ünü kaybeder. Bu azalma özofagusda %37, kolonda %72'dir. Gerilimdeki bu azalma, kollajen sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliğin etkisiyle oluşur ve ilk üç günde ortaya çıkar. Bu kritik bir dönemdir çünkü bu dönemde anastomozun direnci onun sütür tutucu kapasitesine bağlıdır (48). İntraperitoneal sepsisi takip eden ilk 24 saatlik dönemde barsaktaki yapısal proteinlerin büyük bir kısmı azalmıştır. İntraperitoneal sahada bulunan fibrinopürülan eksuda anastomoz aralığını doldurarak anjiogenezisi önler. Sepsiste kollajen sentezi azalmış, yıkımı artmıştır. İntraabdominal sepsis varlığında primer anastomozu geciktirmek cerrahinin temel kurallarındandır (49).

g.Steroidler

Steroidlerin yara iyileşmesinin enflamatuvar dönemi üzerinde inhibitör etkiyle epitel ve kapiller proliferasyonunu yavaşlattığı ve yarada kontraksiyonu inhibe ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir (50-52). Ancak Gİ anastomozlarda steroidlerin zararlı etkilerinin olduğu ne klinik çalışmalarda ne de deneysel çalışmalarda ispatlanamamıştır (53,54).

h.Diyabet

Diyabetteki bozulmuş yara iyileşme kapasitesini, nötrofil kemotaksisi ve fagositik kapasitedeki azalma nedeniyle, artmış olan enfeksiyon riskinden ayırmak zordur. Anastomozdaki kollajen miktarının ve sentez kapasitesinin diyabetik durumlardan etkilenmediğini gösteren çalışmalar vardır (1,55).

i.İlaçlar ve kemoterapi

5-Fluourasil kullanımının anastomozdaki kollajen sentezini azalttığı tespit edilmiştir. Anastomoz yapıldıktan üç gün sonra 5-Fluourasil kullanıldığında bu olumsuz etkinin azaldığı gözlenmiştir (56,57).

Non steroidal antienflamatuvar ilaçların, özellikle prostoglandin E_2 antagonisti etkisine sahip ilaçların, intestinal yara iyileşmesinin ilk üç gününde kollajen yıkımını azalttığı ve kollajen yapımına olumlu etkisi olduğunu ileri süren çalışmalar yapılmıştır (58,59). Buna karşın sentetik prostoglandin E_1 (misoprostol) kullanılması kollajen miktarını artırmıştır (60).

Growth faktörlerden Trasforming Growth Factor-β intestinal düz kas hücreleri ve fibroblastların her ikisinde de kollajen yapımını artırır (61). Bu maddenin topikal uygulanması yara iyileşmesini hızlandırır. Ancak intraperitoneal adezyon riskini artırması istenmeyen etkisidir (62).

Growth hormon ince barsaklarda glutamin ve aminoasit transportunu artırır. Glutamin ise enterositin enerji kaynağıdır. Growth hormonun bu etkisi protein sentezini, dolayısıyla da yara iyileşmesini olumlu yönde etkiler (63).

J.Omental yama

Sütür hattının canlı omentumla kapatılmasının neovaskülarizasyonu artırması, fiziksel bariyer oluşturması, perianastomotik lenf drenajını sağlaması, granülasyon oluşumunu kolaylaştırması ve enfeksiyonu kontrol etmesi nedeniyle yara iyileşmesinde oldukça faydalı etkileri vardır (64).

k.Yaş

Anastomotik komplikasyonların oranı yaşla birlikte artar. Bu kardiak veya respiratuar yetmezliklere, malnütrisyona veya malignensi gibi yaşlı hastalarda daha çok görülen hastalıklara sekonder olabilir. Ancak tek başına yaşın anastomozda yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri tespit edilememiştir (1,65).

l.Beslenme

Uzun süreli malnütrisyon yara iyileşmesi üzerine olumsuz etki etmektedir. Cerrahi travmalı hastalarda eğer bir kontrendikasyon yoksa enteral beslenme total parenteral beslenmeye tercih edilmelidir (1).

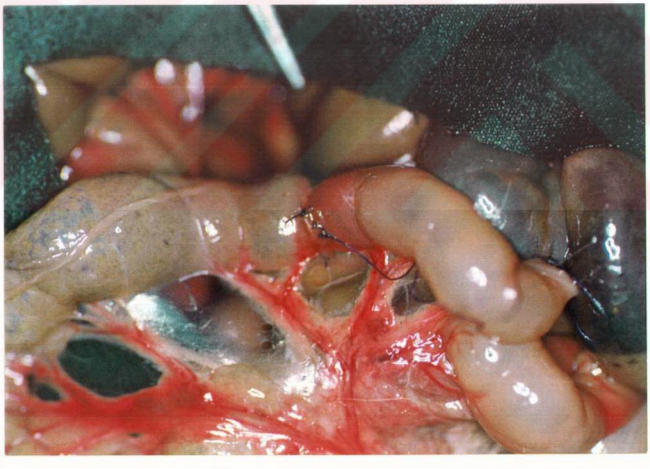
j.İntraperitoneal kullanılan ajanlar

Birçok maddenin intraperitoneal kullanımının Gİ traktta yara iyileşmesi üzerine etkileri deneysel olarak araştırılmıştır. Örnek olarak; growth faktörlerden Trasforming Growth Factor-β'nın topikal uygulanması yara iyileşmesini hızlandırmasına karşılık intraperitoneal adezyon riskini artırır(62). Ayrıca, Dextran 70'in intraperitoneal kullanımında anaflaktik reaksiyonlar oluşabileceği rapor edilmiştir(5). Seprafilm kullanımı sonrası intraabdominal abse görüldüğü rapor edilmiştir (3).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada eşit şartlarda yetiştirilmiş ağırlıkları birbirine yakın (ortalama 2400 gr), erkek, 64 adet albino tavşan kullanıldı. Tavşanlar eşit şartlarda barındırılıp, standart diyet ile beslendi ve operasyondan 12 saat önce aç bırakıldı.

Tavşanlar 16 denekten oluşan dört gruba ayrıldı. Tüm deneklerde anestezi için ketamin HCl 85 mg/kg İM ve xylazine 6 mg/kg İM uygulandı (66). Anesteziyi takiben steril şartlarda median laparotomi yapıldı. Grup1, grup2 ve grup3'deki deneklerde ileokolik bileşkenin 10 cm proksimalinden mezenterdeki vaskülariteyi bozmayacak şekilde transeksiyon ve 6.0 vycril ile ileo-ileal uç-uca tek kat anastomoz yapıldı (resim1). Grup1'deki deneklere karın kapatılmadan önce 20 ml %40'lık PEG-4000, grup2'dekilere 20 ml %20'lik PEG-4000, grup3'dekilere 20 ml izotonik NaCl intraperitoneal olarak verildi. Grup4'deki deneklerde ise karında herhangi bir cerrahi işlem yapılmadı. Daha sonra tüm deneklerde karın iki tabaka halinde kapatıldı. Oral beslenmeye postoperatif onikinci saatte başlandı.



Resim-1 İleo-ileal uç uca anastomoz.

Her gruptaki denekler kendi aralarında a ve b olmak üzere sekizer denekten oluşan ikişer alt gruplara ayrıldı. Her grubun a alt grubundaki sekizer

deneğe postoperatif ikinci gün steril şartlarda relaparotomi yapılarak grup1a, grup2a ve grup3a'dakilerde anastomoz hattının 5 cm proksimalini ve 5 cm distalini içine alacak şekilde ileum rezeksiyonu ve anastomoz yapılırken grup4a'dakilere ileokolik bileşkenin 10 cm proksimalinden 10 cm'lik ileum rezeksiyonu ve anastomoz yapıldı. Tüm deneklerde karın iki tabaka halinde kapatıldı. Her grubun b alt grubundaki diğer sekizer deneğe ise aynı işlemler bu sefer postoperatif yedinci günde uygulandı.

Postoperatif ikinci gün rezeke edilen barsak segmentlerinde anastomoz hattının 0,5 cm proksimali ve 0,5 cm distalini içine alacak kadarlık barsak parçası kesildi. Bunun 1/5'i histopatolojik değerlendirme için %10'luk formaline, diğer kısmı doku hidroksiprolin düzeyi ölçümü için derin dondurucuya konuldu.

Postoperatif yedinci gün rezeke edilen barsak segmentlerinin uçlarına havalı manometre yerleştirildi ve her iki uç sıkıca bağlanarak kapalı lup oluşturuldu. Bu hazırlanan sistem, içerisinde serum fizyolojik bulunan şeffaf kap içerisine yerleştirildi. Barsak içerisine hava pompalanarak, hava kabarcığının ortaya çıktığı basınç seviyeleri patlama basıncı olarak kaydedildi. Daha sonra histopatolojik inceleme ve doku hidroksiprolin düzeyi ölçümü için yukarda anlatıldığı gibi ayrılarak saklandı.

a. Anastomoz bölgesinde hidroksiprolin miktarının ölçülmesi

Hidroksiprolin tayini Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. Doku örnekleri serum fizyolojik ile yıkandı, etüvde 100°C'de 72 saat süre ile kurutuldu. Kuru ağırlıkları tartıldı. Kuruyan dokular dövülerek toz haline getirildi. 1 ml, 6 N HCl ile karıştırıldı. 130°C'de 3 saat hidrolize edildi, sonra 3000 rpm'de 15 dakika santrifüje edildi, süpernatan kısımdan 0,5 ml alındı ve üzerine 0,5 ml izopropranolol ilave edildi. Tekrar 2500 rpm'de 10 dakika santrifüje edildi, üst kısımdan 0,3 ml alındı ve Woessner metoduna göre doku hidroksiprolin düzeyi çalışıldı. Elde edilen değerler kuru dokunun gramı başına μgr cinsinden değerlendirildi (67).

b.Anastomoz hattının histopatolojik incelemesi

Rezeke edilen anastomoz hattından histolojik tetkik için alınan parçalar %10 formalinde saklandı ve histopatolojik değerlendirme Atatürk Üniversitesi Tıp

Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Anastomoz hattına dik yapılan parafin kesitlerine Hematoxilen Eosin(HE) ve Masson Tricrom(MTC) boyama yapıldı ve 100 veya 200 büyütme ile incelendi. Mikroskobik bulgular esas olarak granülasyon dokusu genişliği, fibroblast sıklığı, kapiller oluşumu ve kollajen yapımı yönünden değerlendirildi.

Anastomoz bölgesindeki iyileşme histopatolojik olarak değerlendirilerek 0'dan 4'e kadar skorlama yapıldı(68).

Skor 0→ Yara iyileşmesi yok, anastomoz hattında sadece iltihabi hücre ve fibrinden oluşan eksuda var.

Skor 1→ Yüzeyde epitelizasyon tam değil, az miktarda iltihabi hücre ve apse formasyonu var .

Skor 2→ Yüzeyde epitelizasyon var, çok az miktarda kronik iltihabi granülasyon dokusu var.

Skor 3→ Yüzeyde epitelizasyon var, kronik iltihabı granülasyon dokusu var .

Skor 4→ Epitelizasyon tam, bir sahada kollajen lif yapımı %50'den fazla, mukozal restorasyonun oluştuğu tam iyileşme durumu var.

c.Anastomoz patlama basıncı

Anastomoz patlama basıncı daha önce belirtilen yöntemle tespit edildi ve değerler mmHg olarak ölçüldü.

d.İstatistiksel analiz

Araştırmada elde edilen veriler varyans analizine (ANOVA) tabii tutuldu. Önemli çıkan ortalamalar arasında farklılığı ortaya koyabilmek için Duncan Çoklu Karşılaştırma Testi uygulandı.

BULGULAR

Postoperatif ikinci gün relaparotomi yapılan grup1a, grup2a, grup3a ve grup4a'daki deneklerde tespit edilen doku hidroksiprolin düzeyleri ve ortalamaları tablo1'de, bu gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmeler ise tablo2'de gösterilmiştir.

Tablo1- Postoperatif ikinci gün ölçülen doku hidroksiprolin miktarları (μgr/kuru doku gr).

Denek	Grup1a	Grup2a	Grup3a	Grup4a
1-	115,8	123,1	127,8	163,3
2-	117,2	121,2	125,1	197,2
3-	116,1	124,1	131,2	198,4
4-	119,3	120,2	129,7	187,4
5-	120,1	123,1	129,7	194,2
6-	122,2	124,1	126,2	191,3
7-	119,3	123,1	128,1	193,3
8-	116,1	122,2	129,7	197,2
Ortalama	118,3±2,3	122,6±1,4	128,4±2,4	190,2±11,4

Tablo2-Gruplar arasında istatistiksel değerlendirme.

Grup1a			
p>0,05 x=6,2	**Grup2b**		
p<0,05 x=6,2	p>0,05 x=6,2	**Grup3b**	
p<0,01 x=8,3	p<0,01 x=8,3	p<0,01 x=8,3	**Grup4b**

Görülebileceği gibi sadece laparotomi yapılan grup4a'daki ortalama hidroksiprolin düzeylerine göre ileal transeksiyon ve anastomoz yapılan diğer her üç gruptaki ortalama hidroksiprolin düzeyleri çok anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0,01$). Benzer şekilde intraperitoneal %40'lık PEG-4000 uygulanan grup1a'daki ortalama hidroksiprolin düzeyleri izotonik NaCl uygulanan grup3a'daki ortalama hidroksiprolin düzeylerine göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0,05$). Buna karşılık %40'lık PEG-

4000 uygulanan grup1a ile %20'lik PEG-4000 uygulanan grup2a arasında yine grup2a ile izotonik NaCl kullanılan grup3a arasında doku hidroksiprolin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Postoperatif yedinci gün relaparotomi yapılan grup1b, grup2b, grup3b ve grup4b'deki deneklerde tespit edilen doku hidroksiprolin düzeyleri ve ortalamaları tablo3'de, bu gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmeler ise tablo4'de gösterilmiştir.

Tablo3-Postoperatif yedinci gün ölçülen doku hidroksiprolin miktarları (µgr/kuru doku gr).

Denek	Grup1b	Grup2b	Grup3b	Grup4b
1-	139,3	147,3	161,7	205,4
2-	141,1	145,6	149,7	176,3
3-	135,3	150,2	152,2	161,2
4-	149,2	147,3	154,1	193,2
5-	140,1	149,3	147,3	197,3
6-	139,3	148,2	150,2	189,2
7-	142,7	149,3	157,1	194,4
8-	141,1	150,2	151,1	197,2
Ortalama	140,1±3,9	148,4±1,6	152,9±4,6	191,3±10,0

Tablo4-Gruplar arasında istatistiki değerlendirme.

Grup1b			
$p<0,01$ x=8.3	Grup2b		
$p<0,01$ x=8.3	$p>0,05$ x=6,2	Grup3b	
$p<0,01$ x=8,3	$p<0,01$ x=8,3	$p<0,01$ x=8,3	Grup4b

Görülebileceği gibi sadece laparotomi yapılan grup4b'deki ortalama hidroksiprolin düzeylerine göre ileal transeksiyon ve anastomoz yapılan diğer her üç gruptaki ortalama hidroksiprolin düzeyleri çok anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0,01$). İntraperitoneal %40'lık PEG-4000 uygulanan grup1b'deki ortalama hidroksiprolin düzeyleri, %20'lik PEG-4000 uygulanan grup2b'deki ve izotonik NaCl uygulanan

grup3b'deki ortalama hidroksiprolin düzeylerine göre çok anlamlı ölçüde düşük bulundu($p<0,01$). Buna karşılık %20'lik PEG-4000 uygulanan grup2b ile izotonik NaCl kullanılan grup3b arasında doku hidroksiprolin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Postoperatif ikinci gün relaparotomi yapılan a grubu deneklere ait yara iyileşme skorları tablo5'de gösterilmiştir.

Tablo5-Postoperatif ikinci gün değerlendirilen yara iyileşme skorları.

Skor	Grup1a	Grup2a	Grup3a	Grup4a
Skor 0	0	0	0	0
Skor 1	3	2	1	0
Skor 2	3	3	3	0
Skor 3	2	3	4	0
Skor 4	0	0	0	8

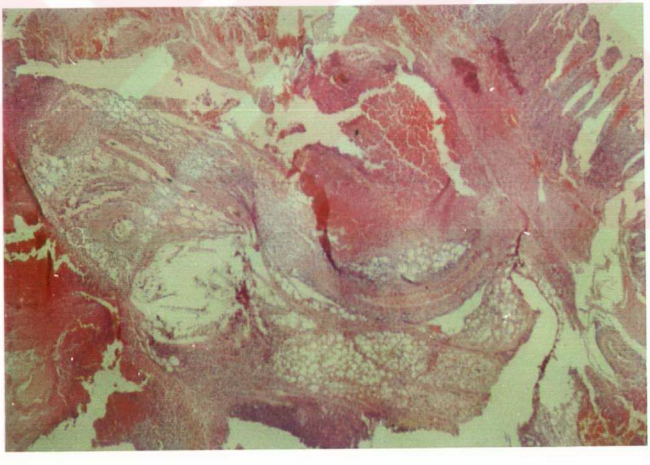
Görüldüğü gibi grup1a'da anastomoz hattında yüzeyel epitelizasyon gelişiminin olmadığı veya yetersiz olduğu, yoğun kanama odakları ve PNL infiltrasyonu olduğu, granülasyon gelişiminin yetersiz olduğu tespit edildi (resim2,3). Grup2a'da anastomoz hattında yara iyileşmesinin daha çok skor2 ve skor3 yara iyileşmesine uygunluk gösterdiği, epitelizasyonun grup1a'ya göre daha iyi olduğu, kanamanın olmadığı ve kronik iltihabi granülasyon dokusunun geliştiği görüldü. Grup3a'daki deneklerde daha çok skor2 ve skor3'e uyan yara iyileşmesi tespit edildi. Epitelizasyonun iyi olduğu, kronik iltihabi granülasyon dokusunun daha iyi organize olduğu bulundu (resim4). Bu sonuçlara göre grup1a'da yara iyileşmesinin grup2a ve grup3a'ya göre olumsuz olarak etkilendiği görüldü. Grup4a'da normal barsak dokusuna uyan histopatolojik görünüm tespit edildi (resim5,6).

Postoperatif yedinci gün relaparotomi yapılan b grubu deneklere ait yara iyileşme skorları tablo6'da gösterilmiştir. Grup1b'de anastomoz hattında mukozal restorasyonun çok yetersiz olduğu, az miktarda kronik iltihabi granülasyon dokusunun geliştiği tespit edildi. Grup2b'de anastomoz hattında mukozal restorasyonun daha iyi oluştuğu, kronik granülasyon dokusunun daha iyi organize olduğu görüldü. Grup3b'deki deneklerde anastomoz hattında mukozal restorasyonun tam olduğu, reepitelizasyonun tam olduğu, oldukça iyi organize olmuş iltihabi

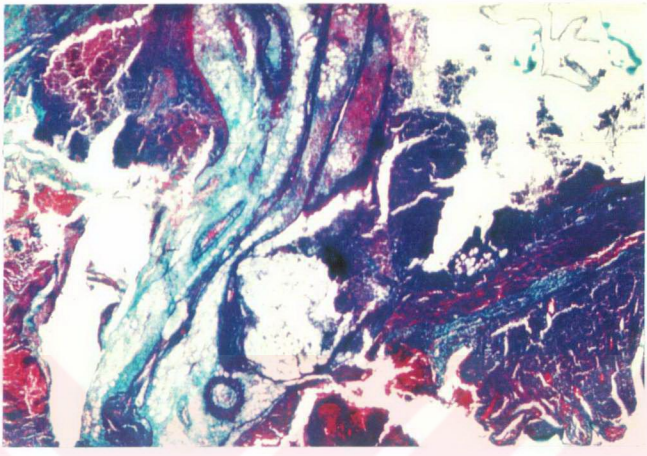
granülasyon dokusuna uyan histopatolojik görünüm tespit edildi (resim7,8). Bu sonuçlara göre grup1a'da yara iyileşmesinin grup2a ve grup3a'ya göre olumsuz olarak etkilendiği görüldü. Grup4b'de normal barsak dokusuna uyan histopatolojik görünüm bulundu.

Tablo6-Postoperatif yedinci gün değerlendirilen yara iyileşme skorları.

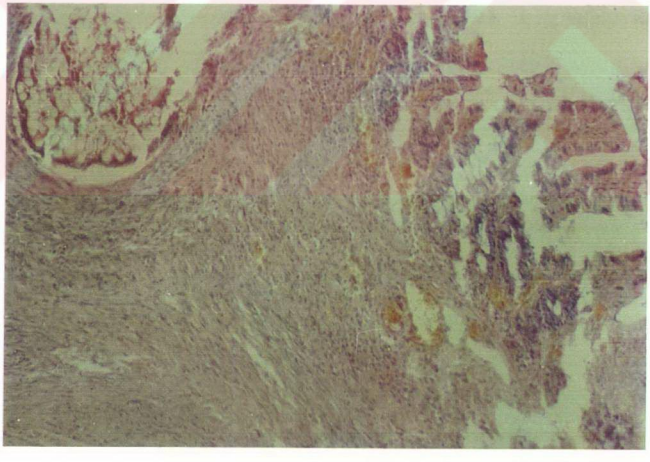
Skor	Grup1b	Grup2b	Grup3b	Grup4b
Skor 0	0	0	0	0
Skor 1	1	0	0	0
Skor 2	2	3	2	0
Skor 3	3	3	3	0
Skor 4	2	2	3	8



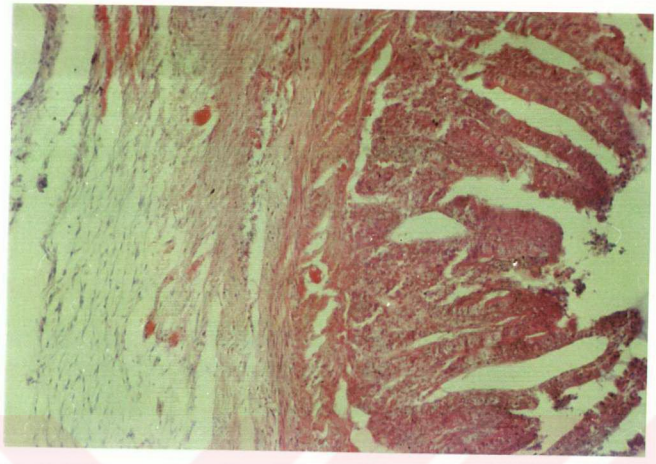
Resim2- Skor1 yara iyileşmesi. Yüzeyel epitelizasyon yok, yoğun kanama, PNL infiltrasyonu ve sütür materyali görülmekte(HEX100).



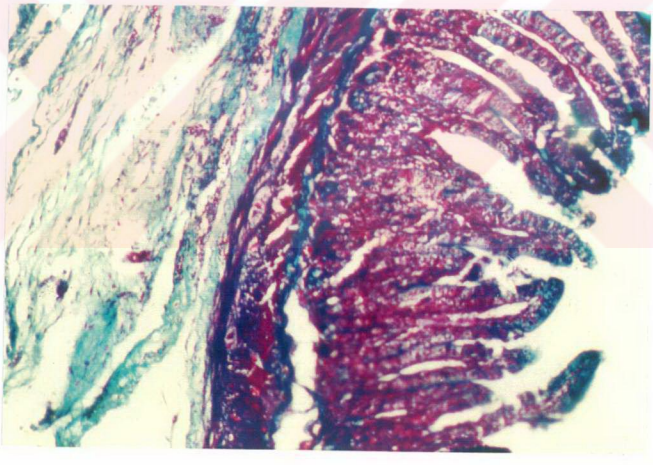
Resim3-Aynı resmin MTC boyaması (MTCX100).



Resim4- Skor2 yara iyileşmesi. Sağda yüzeyel epitelizasyon, sol köşede sütür materyali, altta kronik iltihabi granülasyon dokusu görülmekte(HEX100).



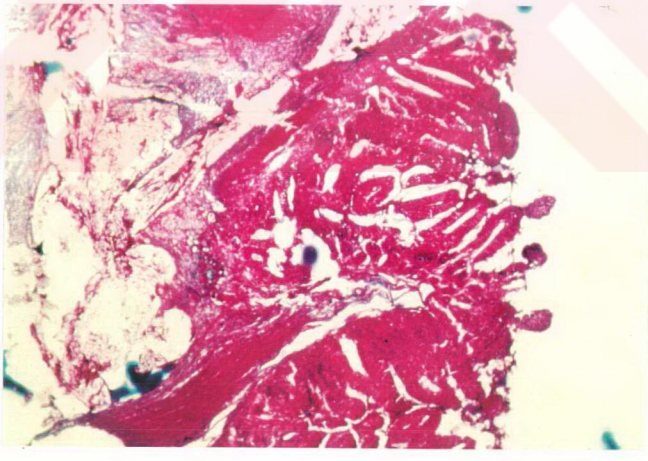
Resim5- Tavşan barsağının normal histopatolojik görünümü (HEX100).



Resim6- Aynı resmin MTC boyaması (MTCX100).



Resim7- Skor4 yara iyileşmesi. Sağda mukoza restorasyonu tam, reepitelizasyon tam, hemen altında iltihabi granülasyon dokusu ve sütür materyali görülmekte(HEX100).



Resim8- Aynı resmin MTC boyaması (MTCX200).

Postoperatif yedinci gün relaparotomi yapılan gruplardaki patlama basınçları ve ortalamaları tablo7'de, istatistiki değerlendirme sonuçları tablo8'de gösterilmiştir.

Tablo7- Postoperatif yedinci gün ölçülen patlama basınçları (mm/Hg).

Denek	Grup1b	Grup2b	Grup3b	Grup4b
1-	130	135	145	155
2-	135	140	140	145
3-	130	140	140	150
4-	135	135	135	155
5-	140	130	145	160
6-	140	135	140	155
7-	135	140	145	160
8-	130	135	145	155
Ortalama	133,2±3,1	135,3±4,1	141,2±2,0	155,0±1,2

Tablo8-Gruplar arasında istatistiki değerlendirme.

Grup1b			
p>0,05 x=6,2	Grup2b		
p<0,05 x=6,2	p>0,05 x=6,2	Grup3b	
p<0,01 x=8,3	p<0,01 x=8,3	p<0,01 x=8,3	Grup4b

Grup1b, grup2b ve grup3b'de ölçülen ortalama patlama basıncı değerleri, grup4b'de ölçülen ortalama patlama basıncı değerlerinden çok anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$). İntraperitoneal %40'lık PEG-4000 uygulanan grup1b'deki ortalama patlama basıncı değerleri, grup3b'deki ortalama patlama basıncı değerlerine göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0,05$). Grup1b'deki ortalama patlama basıncı değerleri ile %20'lik PEG-4000 uygulanan grup2b arasında ortalama patlama basınçları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).Yine %20'lik PEG-4000 uygulanan grup2b ile izotonik NaCl kullanılan grup3b arasında ortalama patlama basıncı değerleri yönünden anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Gİ traktta yara iyileşme süreci temelde vücudun pek çok yerindekine benzemekle beraber, bazı farklılıklar gösterdiği yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Anastomotik aralığa kripta hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu sonucu epitelizasyon oluşması, kollajen sentezinin fibroblastlar yanında düz kas hücrelerince de sentezlenmesi ve bu primer iyileşmenin çok az fibrozis ile sonuçlanması başlıca farklılıklardır (1).

Kollajen sentezinde hidroksiprolin temel elamandır ve lizinin prolin hidroksilasyonuyla oluşur. İyileşmede mekanik dayanıklılığı submukozal kollajen miktarı belirler. Yapılan çalışmalarda anastomotik yara iyileşmesini değerlendirmede kollajen ön planda tutulmuştur. Kollajenin dinamiği tam olarak bilinmemekle beraber, kollajen yapımı, yıkımı ve çapraz bağlanması gibi faktörler arasındaki dengenin anastomozun sağlamlığını belirlediği düşünülmektedir. Yine anastomozdaki kollajenin mutlak miktarı yanında kollajenin kalitesi ve çapraz bağlanma derecesi de önemlidir. Ayrıca yapılan bir çok çalışmada anastomoz ayrılma basıncının ölçülmesi yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (1,2). Bütün bu nedenlerle gerek doku hidroksiprolin düzeyleri gerekse anastomoz ayrılma basınçları bu çalışmada Gİ anastomozda yara iyileşmesini değerlendirmede birer parametre olarak kullanılmışlardır.

Nagelschmidt ve arkadaşları(4) yaptıkları bir deneysel çalışmada, PEG-4000'in adezyonu önlemede etkili olduğunu, enflamatuvar cevabı azalttığını ve fibrin bantlarda kollajen miktarını azalttığını rapor etmişlerdir. Punnonen ve arkadaşları(7) ise yaptıkları bir başka deneysel çalışmada %50'lik PEG-4000'in intraperitoneal kullanımının adezyonu önlemede etkili olduğunu bildirmişlerdir. Buna benzer bir deneysel çalışma da O'Sullivan ve arkadaşları(6) tarafından yapılmış ve bu deneysel çalışmada %5'lik PEG-4000'in adezyolizis sonrası yeniden adezyon oluşmasını önlemede etkili olduğu bulunmuştur. PEG-4000'in adezyonu önlemedeki etkilerine yönelik bir çok çalışma yapılmasına rağmen bu maddenin yara iyileşmesine etkileri çalışılmamıştır(8).

Cronin ve arkadaşları(69) yaptıkları bir çalışmada, ratlarda iyileşmenin erken fazında matur kollajenin lizise uğradığını ve anastomoz gerilme direncinin kaybolduğunu, ilk 24 saat ile 4 gün arasında kollajenolizisin hakim olduğunu ve

yedinci günde kollajen sentezinin daha baskın olduğunu rapor etmişlerdir. Hawley ve arkadaşları(70) ise yaptıkları bir başka deneysel çalışmada distal kolon anastomozundan sonra barsak patlama basıncı değerinin normale oranla %38 azaldığını yedinci günde normal değerine yaklaştığını, kollajen miktarlarının ise üçüncü günde %27 azaldığını ve yedinci günde normal değerlere yaklaştığını rapor etmişlerdir. Çalışma sonuçlarımız yukarıdaki bulguları desteklemektedir. Gİ traktta cerrahi bir işlem uyguladığımız ve intraperitoneal olarak yalnızca serum fizyolojik verdiğimiz grup3'de gerek postoperatif ikinci gün, gerekse postoperatif yedinci gün tespit edilen doku hidroksiprolin düzeyleri sadece laparotomi uyguladığımız grup4'e göre çok anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Benzer şekilde grup3'de yapılan histopatolojik incelemeler yara iyileşmesinin postoperatif ikinci günde grup4'e göre olumsuz yönde etkilendiğini, buna karşılık postoperatif yedinci günde iyileşmenin normale yaklaştığını ortaya koymuştur. Diğer yandan postoperatif yedinci gün ölçülen patlama basıncı sonuçları grup4'e göre grup3'de çok anlamlı ölçüde direnç düşüşünü göstermiştir. Bütün bunlar Gİ traktta uygulanan bir cerrahi işlemin beklenen sonuçlarıdır.

İntraperitoneal %40'lık PEG-4000 uygulanan grup1'de postoperatif ikinci gün ölçülen doku hidroksiprolin düzeyleri intraperitoneal serum fizyolojik uygulanan grup3'e göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. İki grup arasındaki bu fark postoperatif yedinci gün çok anlamlı seviyededir. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre postoperatif ikinci günde grup1'de daha çok skor1 ve skor2'ye uyan yara iyileşmesi tespit edilmişken, grup3'de daha çok skor2 ve skor3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmiştir. Yine postoperatif yedinci gün yapılan histopatolojik değerlendirmede grup1'de daha çok skor 1, skor2 ve skor3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilirken, grup3'de daha çok skor3 ve skor4'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmiştir. Histopatolojik inceleme sonuçları %40'lık PEG-4000'den olumsuz bir etkilenmeyi ortaya koymuştur. Benzer şekilde postoperatif yedinci gün ölçülen patlama basıncı sonuçları grup1'de grup3'e göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bunlar intraperitoneal olarak %40'lık PEG-4000 uygulanmasının Gİ anastomozda yara iyileşmesini, intraperitoneal serum fizyolojik uygulanmasına göre olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Literatürde buna benzer bir çalışma tespit edemediğimizden(8) bu sonuçları başka çalışma sonuçları ile karşılaştırma imkanımız yoktur.

İntraperitoneal %20'lik PEG-4000 uygulanan grup2 ile intraperitoneal serum fizyolojik uygulanan grup3'de postoperatif ikinci gün ve yedinci gün ölçülen doku hidroksiprolin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre postoperatif ikinci günde grup2 ve grup3'de daha çok skor2 ve skor3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmiştir. Yine postoperatif yedinci gün yapılan histopatolojik değerlendirmede her iki grupta da daha çok skor3 ve skor4'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmişken skor1'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmemiştir. Histopatolojik inceleme sonuçları birbirlerine benzerdir. Benzer şekilde grup2 ve grup3'de postoperatif yedinci gün ölçülen patlama basıncı sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlara göre intraperitoneal %20'lik PEG-4000 uygulanması intraperitoneal serum fizyolojik uygulanmasına göre Gİ anastomozda yara iyileşmesine olumsuz olarak etki etmemiştir. Yine kıyaslama yapabileceğimiz benzer bir çalışma olmadığından(8) bu sonuçları başka bir çalışma ile karşılaştırma imkanımız olmadı.

İntraperitoneal %40'lık PEG-4000 uygulanan grup1'de postoperatif ikinci gün ölçülen doku hidroksiprolin düzeyleri ile intraperitoneal %20'lik PEG-4000 uygulanan grup2 arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık postoperatif yedinci gün ölçülen hidroksiprolin miktarları grup1'de grup2'ye göre çok anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre postoperatif ikinci günde grup1'de daha çok skor1, skor2 ve skor3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmişken, grup2'de daha çok skor2 ve skor3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmiştir. Yine postoperatif yedinci gün yapılan histopatolojik değerlendirmede grup1'de daha çok skor2 ve skor3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmişken, grup2'de daha çok skor3 ve skor4'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre histopatolojik olarak ikinci günde az yedinci günde çok anlamlı bir fark gözlenmiştir. Ancak her iki grupta postoperatif yedinci gün ölçülen patlama basıncı sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlara göre intraperitoneal %40'lık PEG-4000 uygulanması intraperitoneal %20'lik PEG-4000 uygulanmasına göre ikinci günde yara iyileşmesi üzerine olumsuz etki etmemesine rağmen, yara iyileşmesinin normale yaklaştığı postoperatif yedinci günde çok anlamlı olarak olumsuz etki etmiştir. Ancak bu sonuç anastomoz ayrılma basıncı ölçümleriyle desteklenmemiştir. Bu da doku hidroksiprolin ölçümünün ve histopatolojik incelemenin daha hassas bir parametre olmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak değişik konsantrasyonları kullanılarak intraperitoneal adezyonu önlemedeki rolü araştırılan PEG-4000'in yüksek konsantrasyonlarında daha belirgin olmak üzere adezyonu önleyici etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu etki ozmotik yolla peritoneal sıvıyı artırmak, peritoneal rezorbsiyonu geciktirmek, inraperitoneal proteinlerle kümeler oluşturmak, proteinlerin solubilitesini etkilemek, adezyon bantlarındaki kollajen miktarını azaltmak ve serozal yüzeyleri film tabaka gibi kaplamak suretiyle olmaktadır(5-7). PEG-4000'in özellikle yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında doku kollajen miktarını azaltıcı etkisi yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilir. Nitekim bu çalışmada %40'lık konsantrasyonda kullanılan PEG-4000'in kollajen düzeyinin bir göstergesi olan doku hidroksiprolin düzeyinde azalmaya yol açtığı ve gerek histopatolojik çalışmalar, gerekse patlama basıncı ölçümleriyle yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada %20'lik konsantrasyonda kullanıldığında PEG-4000'in bu tür olumsuz etkilere neden olmadığı gösterilmiştir ve bu durum PEG-4000'in düşük konsantrasyonlarda yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemediğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda yeterince çalışma yoktur(8) ve daha fazla çalışma yapılması PEG-4000'in yara iyileşmesi üzerine etkilerini daha iyi anlamamıza katkıda bulunacaktır.

SONUÇLAR

1.Organik makromoleküler bir madde olan PEG-4000'in intraperitoneal olarak kullanıldığında %5-%50'lik konsantrasyonlarda, yüksek konsantrasyonlarda daha belirgin olmak üzere adezyonları önleyici etkisinin olduğu bilinmektedir.

2.PEG-4000'in Gİ yara iyileşmesi üzerine olası etkileri yeterince araştırılmamıştır.

3.Bu çalışmada Gİ traktta yapılan bir anastomoz sonrası klasik yara iyileşmesine uygun olarak ilk iki günde daha belirgin olmak üzere yara hattındaki kollajen miktarının azaldığı, yedinci günde ise normal değerlere yaklaştığı görülmüştür. Histopatolojik inceleme sonuçları ve anastomoz ayrılma basıncı değerleri bu değişime uygunluk göstermektedir.

4.İntraperitoneal olarak %40'lık PEG-4000 uygulanmasının Gİ anastomozda yara iyileşmesini, intraperitoneal serum fizyolojik uygulanmasına göre olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.

5.Buna karşılık intraperitoneal %20'lik PEG-4000 uygulanmasında benzer olumsuz etkiler görülmemiştir.

6.İntraperitoneal %40'lık ve %20'lik PEG-4000 uygulanması birbiri ile karşılaştırıldığında %40'lık olanın ikinci günde yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinin olmamasına rağmen, yara iyileşmesinin normale yaklaştığı postoperatif yedinci günde yara iyileşmesi üzerine çok anlamlı olarak olumsuz etki ettiği bulunmuştur.

7.PEG-4000'in klinik kullanılabilirliğinin ve Gİ traktta yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin daha iyi değerlendirilebilmesi için yeni çalışmalar yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

Günümüzde abdominal cerrahi girişim sonrası ortaya çıkan peritoneal adezyonlar halen önemini korumaktadır. Postoperatif peritoneal adezyonu önlemeye yönelik yapılan PEG-4000 ile ilgili çalışmalardan anlamlı sonuçlar alınmıştır. Ancak bu maddenin gastrointestinal anastomozlarda yara iyileşmesi üzerindeki etkilerine yönelik yeterince deneysel veya klinik çalışma yapılmamıştır.

Biz bu maddenin klinik kullanılabilirliğine katkıda bulunmak için 64 adet tavşan üzerinde kontrollü bir deneysel çalışma yaptık. Tavşanları 16 denekten oluşan 4 gruba ayırdık. Grup1, grup2 vegrup3'deki tüm deneklere laparotomi yapılarak ileokolik bileşkenin 10 cm proksimalinden mezenterdeki vaskülariteyi bozmayacak şekilde transeksiyon ve ileo-ileal uç uca tek tabaka anastomoz yaptık. Grup1'e 20 ml intraperitoneal olarak %40'lık PEG-4000, grup2'ye 20 ml %20'lik PEG-4000 ve grup3'e de 20 ml serum fizyolojik uyguladık. Grup4'e ise sadece laparotomi yaptık, karın içersinde herhangi bir işlem uygulamadık. Her bir grubu kendi içinde a ve b grubu olarak sekizer denekten oluşan ikişer alt gruba ayırdık. a grubundaki deneklere postoperatif ikinci gün, b grubundaki deneklere ise postoperatif yedinci gün relaparotomi yaptık. Grup1a, grup2a ve grup3a'da anastomozun 5 cm proksimalini ve 5 cm distalini içine alacak şekilde ileum rezeksiyonu ve ileo-ileal anastomoz yaptık. Grup4a'ya ise ileokolik bileşkenin 10 cm proksimalinden 10 cm'lik ileum rezeksiyonu ve anastomoz yaptık. Aynı işlemleri bu sefer b grubu deneklere postoperatif yedinci gün yaptık. Çıkarılan dokularda anastomozdaki doku hidroksiprolin düzeylerini ölçtük, histopatolojik inceleme yaptık ve ilaveten postoperatif yedinci gün anastomoz ayrılma basınçlarını ölçtük.

Çalışma sonucunda karın içerisinde işlem yapmadığımız grup4'deki hidroksiprolin miktarlarının, histopatolojik inceleme sonuçlarının ve anastomoz ayrılma basınçlarının grup1, grup2 ve grup 3'deki sonuçlardan çok anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Bu durumlar cerrahi bir işlemin beklenen sonuçlarıdır. İntraperitoneal olarak %40'lık PEG-4000 uygulanmasının serum fizyolojik uygulanmasına göre yara iyileşmesi üzerinde hem postoperatif ikinci günde hem de postoperatif yedinci günde olumsuz etki yaptığını tespit ettik. %40'lık PEG-4000 kullanımının %20'lik PEG-4000 kullanımına göre yara iyileşmesi üzerinde postoperatif ikinci günde anlamlı sayılabilecek bir olumsuz etkisinin olmadığını ancak

postoperatif yedinci günde yara iyileşmesi üzerinde anlamlı olarak olumsuz etkisinin olduğunu gördük. %20'lik PEG-4000 kullanımının ise serum fizyolojik kullanılmasına göre gerek postoperatif ikinci günde gerekse postoperatif yedinci günde yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkisinin olmadığını tespit ettik.

Çalışma sonuçları %20 gibi düşük konsantrasyonlarda kullanılan PEG-4000'in Gİ traktta yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemediğini ortaya koymakla birlikte bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

SUMMARY

Peritoneal adhesion, which seen after abdominal operations, is still an important problem. Studies showed that PEG-4000 could prevent abdominal adhesions, but effects of PEG-4000 on anastomotic hgealing is unclear. To research this effects an experimental study was performed. Sixty-four rabbits were divided into 4 groups each of containing 16 rabbits. In groups 1-3 10cm proximal to ileocecal valve the ileum was transected and anastomosis was performed. In group4, only laparotomy was performed. Animals were received 20ml 40% PEG-4000 in group1, 20 ml 20% PEG-4000 in group2, 20ml saline solution in group3 intraperitoneally. Each group was divided into two subgroups, each containing 8 rabbits. On 2nd postoperative day ın subgroups 1a,2a,3a after laraparotomy, 5cm proximal and distal to previous anastomosis, ileal resection and ileoileal anastomosis, and in group4a 10cm proximal to ileocecal valve a-10cm-ileal segment was resected and anastomosis was performed. The same procedures were performed in subgroups 1b,2b,3b,and 4b on 7th postoperative day. Tissue hydroxyproline levels and anastomotic brust pressures were measured in resected intestinal segments, and histopathologic examination was performed. Wound healing skores and hydroxyproline levels were significantly higher in group4 compared to other groups. 40% PEG-4000 has more negative effects on anastomotic healing on 2nd and 7th postoperative days compared to saline solution. There were no significant differences between 40% and 20% PEG-4000 solutions on 2nd postoperative day, but significant on 7th postoperative day. There were no significant differences between 20% PEG-4000 and saline solutins on 2nd and 7th postoperative days. Further studies are needed to prove clinical use of PEG-4000.

KAYNAKLAR

1-Thoronton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. Surg Clin North Am 77:549-573, 1997.

2-Riou JPA, Cohen JR, Johnson H. Factors influencing wound dehiscence. Am J Surg 163:324-330,1992.

3-DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of inraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. Surg Clin North Am 77:671-688, 1997.

4-Nagelschmidt M, Saad S. Influence of polyethylene glycol 4000 and dextran 70 on adhesion formation in rats. J Surg Res 67:113-118, 1997.

5-Arakawa J, Timasheff SN. Mechanism of polyethylene glycol interaction with proteins. Biochemistry 24:675-678, 1985.

6-O'Sullivan D, O'Riordain M, O'Connell RP. Peritoneal adhesion formation after lysis:Inhibition by polyethylene glycol 4000. Br J Surg 78:427-429, 1991.

7-Punnonen R, Viinamaki O. Polyethylene glycol 4000 in the prevention of peritoneal adhesions. Fertil Steril 38:491-492, 1982.

8-EBSCO&MED medline (CD), 1982-1997.

9-Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery: A postmortem study. Am J Surg 126:345-353,1973.

10-Thompson JN, Whawell SA. The pathogenesis and prevention of adhesion formation. Br J Surg 82:3-5,1995.

11-Cheadle WG, Garr EE, Richardson JD. The importance of early diagnosis of small bowel obstruction. Am Surg 54:565-569, 1988.

12-Räf LE. Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstruction. Acta Chir Scand 135:73-76, 1969.

13-Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions:A light and electron microscopical study. Br J Surg 61:274-280,1974.

14-Buckman RF, Woods M, Sargent L. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. J Surg Res 20:1-5,1976.

15-Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of

15-Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. Surgery 117:663-669,1995.

16-Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. Lancet 335:1120-1122, 1990.

17-Merck madde kataloğu, s:1002, 1997.

18-Martens MF, Hendriks T. Postoperative changes in collogen synthesis in intestinal anastomoses of rat: Differnces between small and large bowel. Gut 32:1483-1487, 1991.

19-Wobbes T, Bemelmans BL, Kuypers JH. Risk of postoperative septic complications after abdominal surgical treatment in relation to perioperative blood transfusion. Surg Gynecol Obstet 171:59-61,1990.

20-Graham MF, Drucker DE, Diegelmann RF. Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. Gastroenterology 92:400-403,1987.

21-Martens MF, Huyben CM, Hendriks T. Collagen synthesis in fibroblasts from human colon: Regulatory aspects and differences with skin fibroblasts. Gut 33:1664-1667,1992.

22-Mall F. A study of intestinal contraction: Healing of intestinal sutures. Reversal of the Intestine (Ed. Holzer U). Boston p:77, 1887.

23-Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses. III. Collagen metabolism in the colon after left colon resection. Am J Surg 139:398-405,1980.

24-Högström H, Haglund U, Zederfeldt B. Suture technique and early breaking strength of intestinal anastomoses and laparotomy wounds. Acta Chir Scand 151:441-443,1985.

25-Campton R, Williams D, Browder W. The beneficial effect of macrophage function on healing of bowel anastomoses. Am Surg 62:14-18, 1996.

26-Graham MF, Blomquist P, Zederfeldt B. The alimentary canal. Wound healing: Biochemical and Clinical Aspects. WB Saunders, Philadelphia p:433,1992.

27-Ellison G. Wound healing in the gastrointestinal tract. Semin Vet Med Surg 4:287-291,1989.

28-Graham MF, Diegelmann RF, Elson CO. Collagen content and types in the intestinal strictures of Crohn's disease. Gastroenterology 94:257-259,1988.

15-Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. Surgery 117:663-669,1995.

16-Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. Lancet 335:1120-1122, 1990.

17-Merck madde kataloğu, s:1002, 1997.

18-Martens MF, Hendriks T. Postoperative changes in collogen synthesis in intestinal anastomoses of rat: Differnces between small and large bowel. Gut 32:1483-1487, 1991.

19-Wobbes T, Bemelmans BL, Kuypers JH. Risk of postoperative septic complicatıons after abdominal surgical treatment in relation to perioperative blood transfusion. Surg Gynecol Obstet 171:59-61,1990.

20-Graham MF, Drucker DE, Diegelmann RF. Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. Gastroenterology 92:400-403,1987.

21-Martens MF, Huyben CM, Hendriks T. Collagen synthesis in fibroblasts from human colon: Regulatory aspects and differences with skin fibroblasts. Gut 33:1664-1667,1992.

22-Mall F. A study of intestinal contraction: Healing of intestinal sutures. Reversal of the Intestine (Ed. Holzer U). Boston p:77, 1887.

23-Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses. III. Collagen metabolism in the colon after left colon resection. Am J Surg 139:398-405,1980.

24-Högström H, Haglund U, Zederfeldt B. Suture technique and early breaking strength of intestinal anastomoses and laparotomy wounds. Acta Chir Scand 151:441-443,1985.

25-Campton R, Williams D, Browder W. The beneficial effect of macrophage function on healing of bowel anastomoses. Am Surg 62:14-18, 1996.

26-Graham MF, Blomquist P, Zederfeldt B. The alimentary canal. Wound healing: Biochemical and Clinical Aspects. WB Saunders, Philadelphia p:433,1992.

27-Ellison G. Wound healing in the gastrointestinal tract. Semin Vet Med Surg 4:287-291,1989.

28-Graham MF, Diegelmann RF, Elson CO. Collagen content and types in the intestinal strictures of Crohn's disease. Gastroenterology 94:257-259,1988.

gastrointestinal tract anastomoses. Surg Clin North Am 64:441-449,1984.

45-Ormiston MC. A study of rat intestinal wound healing in the presence of radiation injury. Br J Surg 72:56-59,1985.

46-Morgenstern L, Sanders G,Waahlstrom E. Effect of preoperative irradiation on healing of low colorectal anastomoses. Am J Surg 147:246-250, 1984.

47-Tadros T, Wobbers T, HendricsT. Blood transfusion impairs the healing of experimantal intestinal anastomoses. Ann Surg 215:276-281, 1992.

48-Höngström H, Haglund U. Postoperative decrease in suture holding capacity in laparotomy wounds and anastomoses. Acta Chir Scand 151:533-535, 1985.

49-Ahrendt GM, Gardner K, Barbul A. Loss of colonic collogen impairs healing during intra-abdominal sepsis. Arch Surg 129:1179-1183, 1994.

50-Ehrlich HP, Hunt TK. Effects of cortisone and vitamin A on wound healing. Ann Surg 167:324-326,1968.

51-Haney AF, Peacock EJ, Madden JW. The effect of multiple lathyrogenic agents upon wound healing in rats. Proc Soc Exp Biol Med 142:289-292,1973.

52-Furst MB, Stromberg BV, Blatchford GJ. Colonic anastomoses: Bursting strength after corticosteroid treatment. Dis Colon Rectum 37:12-15, 1994.

53-van Doorn K, de Man B, Hendrks T. The effects of lathyrogens on intestinal anastomoses in the rat. Exp Mol Pathol 52:37-42, 1990.

54-Mastboom WJ, Hendriks T, de Man BM. Influence of methylprednisolone on the healing of intestinal anastomoses in rats. Br J Surg 78:54-58, 1991.

55-Verhofstad MH, Hendriks T. Diabetes impairs the development of early strength, but not the accumulation of collagen, during intestinal anastomotic healing in the rat . Br J Surg 81:1040-1042,1994.

56-Weiber S, Graf W, Glimelius J. The effect of 5-fluorouracil on wound healing and collagen synthesis in left colon anastomoses. An experimental study in the rat. Eur Surg Res 26:173-175,1994.

57-Sugarbaker PH, Gainola FJ, Speyer JC. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advinced primary colon or rectal cancer. Surgery 98:414-422, 1985.

colon or rectal cancer. Surgery 98:414-422, 1985.

58-Mastboom WJ, Hendriks T, van Elteren P. The influence of NSAIDs on experimental intestinal anastomoses. Dis Colon Rectum 34:236-238,1991.

59-Brennan SS, Foster ME, Morgan A. Prostaglandins in colonic anastomotic healing. Dis Colon Rectum 27:723-727, 1984.

60-de Oliveira PG, Soares EG, Aprilli F. Influence of misoprostol, a synthetic prostoglandinE1 analog, on the healing of colonic anastomoses in rats. Dis Colon Rectum 37:660-663,1994.

61-Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ. Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. EMBO J 6:1899-1992, 1987.

62-Mustoe TA, Landes A, Cromack DT. Differential acceleration of healing of surgical incisions in the rabbit gastrointestinal tract by platelet-derived growth factor and transforming growth factor, type beta. Surgery 108:324-329,1990.

63-Inoue Y, Copeland EM, Souba WW. Growth hormone enhances amino acid uptake by the human small intestine. Ann Surg 219:715-724, 1994.

64-Adams W, Ctercteko G, Bilous M. Effect of an omental wrap on the healing and vascularity of compromised intestinal anastomoses. Dis Colon Rectum 35:731, 1992.

65-Stoop MJ, Dirksen R, Hendricks T. Advanced age alone does not suppress anastomotic healing in the intestine. Surgery 119: 15-19, 1996.

66-Burns JW, Skinner K, Colt MJ. A hyaluronate based gel for prevention of postsurgical adhesions: evaluation in two animal species. Fertil Steril 66:814-821, 1996.

67-Woessner JB. The determination of hidroxyproline in tissue and protein samples cotaining small proportions of this imino acid. Arch Biochem Biophysics 93:440-447, 1961.

68-Sunar H, Uysal H, Barut G. Kolon anastomozlarının iyileşmesinde yüksek ve düşük doz metilprednisolon etkisinin 'flow cytometric DNA content analizi' hidroksiprolin, patlama basıncı ve histopatolojik değerlendirilmesi. Klinik Den Cer Der 3:110-113, 1995.

69-Cronin K, Jackson DS, Dundhy JE. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. Surg Gynecol Obstet 126:747-751, 1968.

anastomotic breakdown. Br J Surg 57:896-899, 1970.