

İntraperitoneal PEG-4000 Uygulanmasının İnce Barsak Anastomozuna Etkileri: Deneysel Çalışma

Effects of Intraperitoneal PEG-4000 Administration on Small Bowel Anastomosis: Experimental Study

Önder ÖZCAN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Muğla

Öz

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 PEG-4000'in gastrointestinal anastomozlarda yara iyileşmesi üzerindeki etkilerine yönelik yeterince deneysel veya klinik çalışma yapılmamıştır. Bu çalışma 64 adet tavşan (16 denekten oluşan 4 grup) üzerinde kontrollü deneysel çalışma olarak planlandı. Grup 1, 2 ve 3'deki deneklere laparotomi yapılarak ileokolik bileşkenin 10 cm proksimalinden transeksiyon ve ileo-ileal uç uca anastomoz yaptık. Grup 1'e 20 ml intraperitoneal olarak %40'lık PEG-4000, Grup 2'ye 20 ml %20'lik PEG-4000 ve Grup 3'e 20 ml serum fizyolojik uyguladık. Grup 4'e ise sadece laparotomi yaptık. Her bir grubu kendi içinde sekizer denekten oluşan iki alt gruba (a ve b) ayırdık, a grubuna postoperatif ikinci gün, b grubuna ise postoperatif yedinci gün relaparotomi yaptık. Anastomozun 5 cm proksimalini ve 4 cm distalini içine alacak şekilde ileum rezeksiyonu yaptık. Kontrol grubuna ileokolik bileşkenin 10 cm proksimalinden 10 cm'lik ileum rezeksiyonu yaptık. Çıkarılan dokularda anastomozdaki doku hidrokspirolin düzeylerini ölçtük, histopatolojik inceleme yaptık ve postoperatif yedinci gün anastomoz ayrılma basınçlarını ölçtük. Kontrol grubu ile çalışma grupları karşılaştırıldığında, hidrokspirolin miktarlarının, histopatolojik inceleme sonuçlarının ve anastomoz ayrılma basınçlarının kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. 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 olumsuz etkisinin olmadığını, postoperatif yedinci günde yara iyileşmesi üzerinde anlamlı olarak olumsuz etkisinin olduğunu gördük.

Anahtar Kelimeler: Adezyon, Anastomoz, İnce Bağırsak, PEG-4000, Yara İyileşmesi

Abstract

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

Keywords: Adhesion, Anastomosis, PEG-4000, Small Bowel, Wound Healing

Giriş

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

relaparotomi 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 (1-3).

Peritoneal adezyonların en yaygın sebebi abdominal cerrahidir. Herhangi bir nedenle laparotomi yapılmış hastalarda relaparotomide tespit edilen adezyon oranı yaklaşık %52-93 olarak rapor edilmiştir, intestinal yapışıklıkların en ciddi komplikasyonu intestinal obstrüksiyonlardır. Genel

Önder ÖZCAN ORCID No
0000-0001-8252-3339

Başvuru Tarihi / Received: 13.08.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 27.09.2018

Adres / Correspondence : Önder ÖZCAN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi
Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : onderozcan@mu.edu.tr

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 (4-8).

Adezyon formasyonu tipik olarak bir fibrin matriks ile başlayan koagülasyon sürecinde gelişir (9). 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 predominanttır. Beşinci günde fibrin matriks genellikle organize olmuş değişik kollajen yığınları, fibroblastlar ve mast hücrelerinden ibarettir. Ayrıca endotelial hücreler içeren küçük vasküler kanallar görülür. Beş ile onuncu günler arasında kollajen birikimi artar ve fibroblastlar çoğalır. İkinci haftada fibroblastlar predominanttır. Bir-iki ay sonra yara birkaç nadir makrofaj, iç 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 (10-12).

Adezyon önleyici etkisi olduğu ileri sürülen birçok madde rapor edilmiştir. Bunlardan adezyon önleyici bariyerler (seprafilm), doku plazminojen aktivatörleri (rt- PA), polytetraflourethylene, PEG-4000, dextran-70'in etkili olduğuna yönelik birçok çalışma rapor edilmiştir (13-19).

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 (20).

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 solubilitelerini etkilediği, adezyon bantlarındaki kollajen miktarını azalttığı, serozal yüzeyleri film tabaka gibi kapladığı ve bu etkileriyle adezyonu önleyici etki gösterdiği rapor edilmiştir (16-18). 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 kangren 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 (15,17-19). Ancak PEG-4000'in anastomozdaki yara iyileşmesi üzerine olası etkilerine yönelik herhangi bir klinik veya deneysel çalışma yapılmamıştır (21). Bu nedenle değişik konsantrasyonlarda PEG-4000'in intraperitoneal uygulanmasının anastomozdaki yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma 1999 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD. Uzmanlık tezi olarak Atatürk Üniversitesi Tez etik onay kurulundan etik onayı (1998-70069) alınarak çalışılmıştır. Makale tezden hazırlanarak yayın haline getirilmiştir.

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 6 saat önce aç bırakıldı.

Tavşanlar 16 denekten oluşan dört gruba ayrıldı. Her gruptaki denekler kendi aralarında a ve b olmak üzere sekizer oluşan ikişer alt gruplara ayrıldı. Tüm deneklerde anestezi için ketamin HCl 85 mg/kg im ve xylozine 6 mg/kg im uygulandı (22). Anesteziyi takiben steril şartlarda median laparotomi yapıldı. Grup 1, grup 2 ve grup 3'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 (Resim 1).



Resim 1. Barsak anastomozu (ileo-ileal uç-uca anastomoz)

Grup 1'deki deneklere karın kapatılmadan önce 20 ml %40'lık PEG-4000, grup 2'dekilere 20 ml %20'lik PEG-4000, grup 3'dekilere 20 ml izotonik NaCl intraperitoneal olarak verildi. Grup 4'deki deneklerde ise karında herhangi bir cerrahi işlem yapılmadı. Daha sonra tüm deneklerde karın iki tabaka halinde kapatıldı. Oral beslenmeye postoperatif 8. saat de başlandı.

Her bir grubun a alt grubundaki sekizer deneğe postoperatif ikinci gün steril şartlarda relaparotomi yapılarak grup 1a, grup 2a ve grup 3a'dakilerde anastomoz hattının 5 cm proksimalini ve 5 cm distalini içine alacak şekilde ileum rezeksiyonu ve anastomoz yapılırken grup 4a'dakilere ileokolik bileşkenin 10 cm proksimalinden 10 cm'lik ileum rezeksiyonu ve anastomoz yapıldı. Tüm deneklerde karın iki tabaka halinde kapatıldı. Her bir grubun b alt grubundaki diğer sekizer deneğe ise aynı işlemler postoperatif yedinci günde uygulandı.

Daha sonra postoperatif 2. gün elde edilen a grubuna ait materyaller histopatolojik inceleme için %10 formol içeren solüsyonda ve doku hidroksiprolin düzeyi ölçümü için elde edilen dokular -80°C'de grup sırasına göre işaretlenerek saklandı. Postoperatif 7. gün çıkarılan b grubuna ait örneklerde patlama basıncı ölçüldü, kaydedildi ve dokular histopatolojik inceleme ve hidroksiprolin düzeyi ölçümü için a grubuna bezer şekilde saklandı.

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, süpernatant 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 VVoessner metoduna göre doku hidroksiprolin düzeyi çalışıldı. Elde edilen değerler kuru dokunun gramı başına micro.gram cinsinden değerlendirildi (23).

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 MassonTricrom (MTC) boyama yapıldı ve 100 veya 200 büyütme ile incelendi. Mikroskopik bulgular esas olarak granülasyon dokusu genişliği, fibroblast sıklığı, kapiller oluşumu ve kollajen yapımı yönünden değerlendirildi (24,25).

Anastomoz bölgesindeki iyileşme histopatolojik olarak değerlendirilerek sıfırdan, 4'e kadar skorlama yapıldı (24).

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 iltihabi granülasyon dokusu var.

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

Anastomoz patlama basıncı ölçümü:

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 (24-27).

İstatistiksel analiz: Araştırmada elde edilen veriler varyans analizine (ANOVA) tabii tutuldu. Önemli çıkan ortalamalar arasında farklılığı ortaya koyabilmek için Duncan Çoklu Karşılaştırma Testi uygulandı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

Bulgular

Postoperatif ikinci gün relaparotomi yapılan grup 1a, grup 2a, grup 3a ve grup 4a'daki deneklerde tespit edilen doku hidroksiprolin düzeyleri ve ortalamaları Tablo 1'de, bu grup 1ar arasındaki istatistiksel değerlendirmeler ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Görülebileceği gibi sadece laparotomi yapılan grup 4a'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 grup 1a'daki ortalama hidroksiprolin düzeyleri izotonik NaCl uygulanan grup 3a'daki ortalama hidroksiprolin düzeylerine göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p < 0.05$). Buna karşılık %40'lık PEG-4000 uygulanan grup 1a ile %20'lik PEG-4000 uygulanan grup 2a arasında yine grup 2a ile izotonik NaCl kullanılan grup 3a arasında doku hidroksiprolin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Postoperatif yedinci gün relaparotomi yapılan grup 1b, grup 2b, grup 3b ve grup 4b'deki deneklerde tespit edilen doku hidroksiprolin düzeyleri ve ortalamaları Tablo 3'de, bu gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmeler ise Tablo 4'de gösterilmiştir. Laparotomi yapılan grup 4b'deki ortalama hidroksiprolin düzeylerine göre ileal transeksiyon ve anastomoz yapılan diğer her üç gruptaki ortalama hidroksiprolin düzeyleri çok anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p < 0.01$).

Tablo 1. Postoperatif ikinci gün(a grubu) anastomoz hattında ölçülen doku hidroksiprolin miktarları ($\mu\text{gr}/\text{kuru doku gr}$)

Denek	Grup 1a	Grup 2a	Grup 3a	Grup 4a
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\pm2.3	122.6\pm1.4	128.4\pm2.4	190.2\pm11.4

Tablo 2. Grup a'da gruplararası hidroksiprolin ölçüm sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi

Grup 1a	Grup 2a	Grup 3a	Grup 4a
p>0.05 x=6.2			
p<0.05 x=6.2	p>0.05 x=6.2		
p<0.01 x=8.3	p<0.01 x=8.3	p<0.01 x=8.3	

Tablo 3. Postoperatif yedinci gün (b grubu) anastomoz hattında ölçülen doku hidroksiprolin miktarları ($\mu\text{gr}/\text{kuru doku gr}$)

Denek	Grup 1b	Grup 2b	Grup 3b	Grup 4b
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	133.3	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\pm3.9	148.4\pm1.6	152.9\pm4.6	191.3\pm10.0

Tablo 4. Grup a'da gruplararası hidroksiprolin ölçümleri sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi

Grup 1b	Grup 2b	Grup 3b	Grup 4b
p<0.01 x=8.3			
p<0.01 x=8.3	p>0.05 x=6.2		
p<0.01 x=8.3	p<0.01 x=8.3	p<0.01 x=8.3	

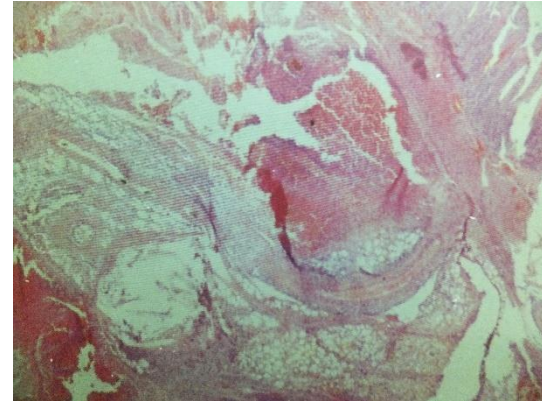
İntraperitoneal %40'lık PEG-4000 uygulanan grup 1b'deki ortalama hidroksiprolin düzeyleri, %20'lik PEG-4000 uygulanan grup 2b'deki ve izotonik NaCl uygulanan grup 3b'deki ortalama hidroksiprolin düzeylerine göre çok anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0.01$). Buna karşılık %20'lik PEG-4000 uygulanan grup 2b ile izotonik NaCl kullanılan grup 3b 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 Tablo 5'de gösterilmiştir. Gözle görüldüğü gibi grup 1a'da anastomoz

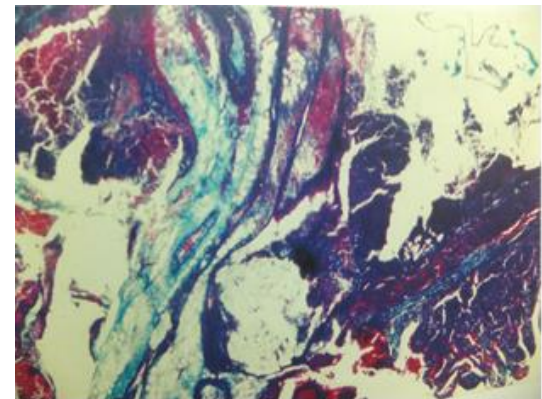
hattında yüzeysel epitelizasyon gelişiminin olmadığı veya yetersiz olduğu, yoğun kanama odakları ve PNL infiltrasyonu olduğu, granülasyon gelişiminin yetersiz olduğu tespit edildi (Resim 2 ve 3). Grup 2a'da anastomoz hattında yara iyileşmesinin daha çok skor 2 ve skor 3 yara iyileşmesine uygunluk gösterdiği, epitelizasyonun grup 1a'ya göre daha iyi olduğu, kanamanın olmadığı ve kronik iltihabi granülasyon dokusunun geliştiği görüldü. Grup 3a'daki deneklerde daha çok skor 2 ve skor 3'e uyan yara iyileşmesi tespit edildi. Epitelizasyonun iyi olduğu, kronik iltihabi granülasyon dokusunun daha iyi organize olduğu bulundu (Resim 4). Bu sonuçlara göre grup 1a'da yara iyileşmesinin grup 2a ve grup 3a'ya göre olumsuz olarak etkilendiği görüldü. Grup 4a'da normal barsak dokusuna uyan histopatolojik görünüm tespit edildi (Resim 5 ve 6).

Tablo 5. Postoperatif ikinci günde (Grup a) değerlendirilen yara iyileşme skorları

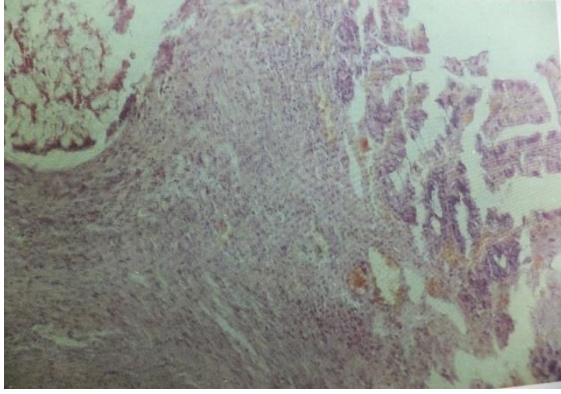
Skor	Grup 1a	Grup 2a	Grup 3a	Grup 4a
0	0	0	0	0
1	3	2	1	0
2	3	3	3	0
3	2	3	4	0
4	0	0	0	8



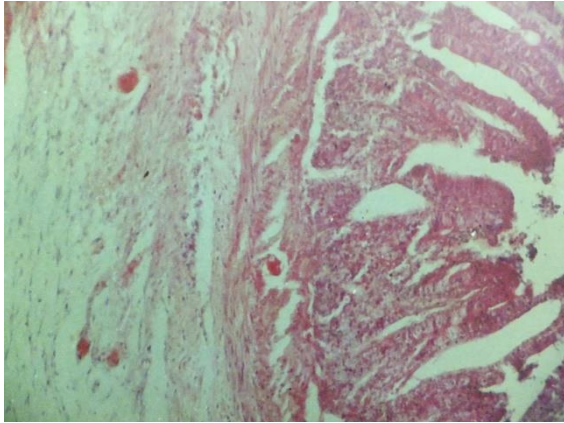
Resim 2. Skor 1 yara iyileşmesi. Yüzeysel epitelizasyon yok, yoğun kanama, PNL infiltrasyonu ve sutur materyali görünümünde (HE X100)



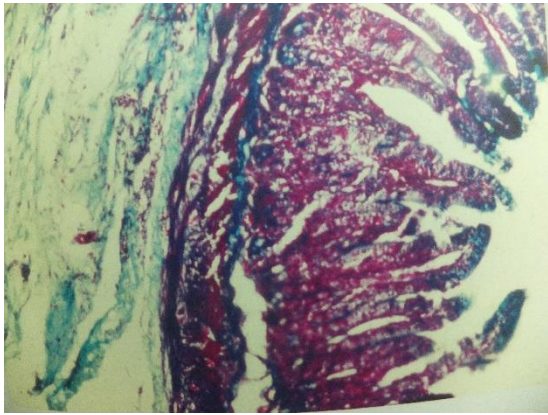
Resim 3. Skor 1 yara iyileşmesi. Masson Tricrom (MTC) boyama. Yüzeysel epitelizasyon yok, yoğun kanama, PNL infiltrasyonu ve sutur materyali görünümünde (MTC X100)



Resim 4. Skor 2 yara iyileşmesi. Sağda yüzeysel epitelizasyon, sol köşede sütür materyali, altta kronik iltihabi granülasyon dokusu (HEX100)



Resim 5. Tavşan ileumunun normal doku görüntüsü (HEX100)



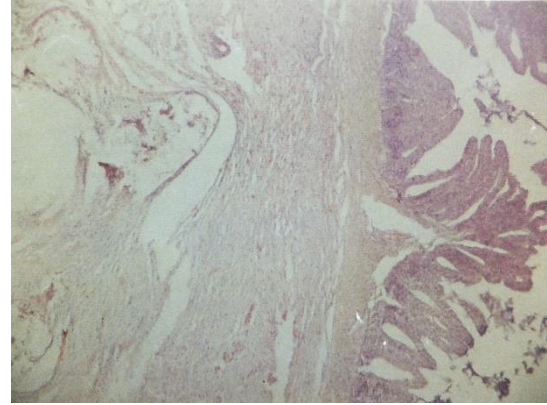
Resim 6. Tavşan ileumunun normal doku görüntüsü (MTCX100)

Postoperatif yedinci gün relaparotomi yapılan b grubu deneklere ait yara iyileşme skorları Tablo 6'da gösterilmiştir. Grup 1b'de anastomoz hattında mukozal restorasyonun çok yetersiz olduğu, az miktarda kronik iltihabi granülasyon dokusunun geliştiği tespit edildi. Grup 2b'de anastomoz hattında mukozal restorasyonun daha iyi olduğu, kronik granülasyon dokusunun daha iyi organize olduğu görüldü. Grup 3b'deki deneklerde anastomoz hattında mukozal restorasyonun tam olduğu, reepitelizasyonun tam olduğu, oldukça iyi organize

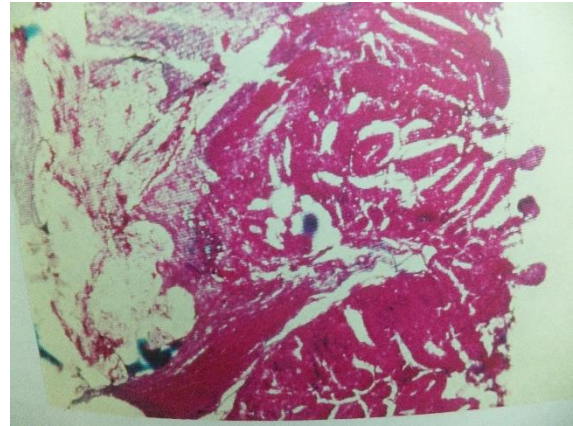
olmuş iltihabi granülasyon dokusuna uyan histopatolojik görünüm tespit edildi (Resim 7 ve 8).

Tablo 6. Postoperatif yedinci günde (Grup b) değerlendirilen yara iyileşme skorları

Skor	Grup 1b	Grup 2b	Grup 3b	Grup 4b
0	0	0	0	0
1	1	0	0	0
2	2	3	2	0
3	3	3	3	0
4	2	2	3	8



Resim 7. Skor 4 yara iyileşmesi. Sağda mukoza restorasyonu tam, reepitelizasyon tam, hemen altında iltihabi granülasyon dokusu ve sutür materyali görülmekte (HEX100)



Resim 8. Skor 4 yara iyileşmesi. Sağda mukoza restorasyonu tam, reepitelizasyon tam, hemen altında iltihabi granülasyon dokusu ve sutür materyali görülmekte (MTCX100)

Bu sonuçlara göre grup 1b'da yara iyileşmesinin grup 2b ve grup 3a'ya göre olumsuz olarak etkilendiği görüldü. Grup 4b'de normal barsak dokusuna uyan histopatolojik görünüm bulundu. Postoperatif yedinci gün relaparotomi yapılan grup 1ardaki patlama basınçları ve ortalamaları Tablo 7'de, istatistiki değerlendirme sonuçları Tablo 8'de gösterilmiştir. Grup 1b, grup 2b ve grup 3b'de ölçülen ortalama patlama basıncı değerleri, grup 4b'de ölçülen ortalama patlama basıncı değerlerinden çok anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.01$). İntraperitoneal olarak %40'luk PEG-4000 uygulanan grup 1b'deki ortalama patlama basıncı

değerleri, grup 3b'deki ortalama patlama basıncı değerlerine göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0.05$). Grup 1b'deki ortalama patlama basıncı değerleri ile %20'lik PEG-4000 uygulanan grup 2b arasında ortalama patlama basınçları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Yine %20'lik PEG-4000 uygulanan grup 2b ile izotonik NaCl kullanılan grup 3b arasında ortalama patlama basıncı değerleri yönünden anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 7. Postoperatif yedinci günde ölçülen patlama basınçları (mm/Hg)

Denek	Grup 1b	Grup 2b	Grup 3b	Grup 4b
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

Tablo 8. Patlama basıncı ölçümlerinin istatistiksel değerlendirilmesi

Grup 1 b	Grup 2b	Grup 3b	Grup 4b
$p>0.05$ x=6.2			
$p<0.05$ x=6.2	$p>0.05$ x=6.2		
$p<0.01$ x=8.3	$p<0.01$ x=8.3	$p<0.01$ x=8.3	

Tartışma

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). Gİ anastomozlar postoperatif 48 saat sonra anastomoz gerilme kuvvetinin ortalama %64'ünü kaybeder. Bu azalma özofagusta %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 (28).

Kollajen sentezinde hidroksiprolin temel elamandır ve lizin-prolin hidroksilasyonu ile 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 sağlığını belirlediği

düşünülmektedir. Yine anastomozdaki kollajenin mutlak miktarı yanında kollajenin kalitesi ve çapraz bağlanma derecesi de önemlidir. Ayrıca yapılan birçok 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 yaptıkları bir deneysel çalışmada, PEG-4000'in adezyonu önlemede etkili olduğunu, enflamatuvar cevabı azalttığını ve fibrin bantlarda kollajen miktarını azalttığını rapor etmişlerdir (15). Punnonen ve arkadaşları ise yaptıkları bir başka deneysel çalışmada %50'lik PEG-4000'in intraperitoneal kullanımının adezyonu önlemede etkili olduğunu bildirmişlerdir (18). Buna benzer bir deneysel çalışma da O'Sullivan ve arkadaşları tarafından yapılmış ve bu deneysel çalışmada %5'lik PEG-4000'in adezyolizis sonrası yeniden adezyon oluşmasını önlemede etkili olduğu bulunmuştur (17). PEG-4000'in adezyonu önlemedeki etkilerine yönelik bir çok çalışma yapılmasına rağmen bu maddenin GI trakttaki yara iyileşmesine etkileri ile ilgili çalışma sonuçlarına literatür taramasında ulaşılamamıştır (21).

Cronin ve arkadaşları 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 (26). 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 edilmiştir (29). Çalışma sonuçlarımız yukarıdaki bulguları desteklemektedir. Gİ traktta cerrahi bir işlem uyguladığımız ve intraperitoneal olarak yalnızca serum fizyolojik verdiğimiz grup 3'de gerek postoperatif ikinci gün, gerekse postoperatif yedinci gün tespit edilen doku hidroksiprolin düzeyleri sadece laparotomi uyguladığımız grup 4'e göre çok anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Benzer şekilde grup 3'de yapılan histopatolojik incelemeler yara iyileşmesinin postoperatif ikinci günde grup 4'e göre olumsuz yönde etkilendiğini, buna karşılık postoperatif yedinci günde iyileşmenin normale yaklaştığını ortaya koymuştur. Diğer yandan postoperatif yedinci gün ölçülen patlama basıncı sonuçları grup 4'e göre grup 3'de çok anlamlı ölçüde direnç düşüşünü göstermiştir. Bu sonuçlar Gİ traktta uygulanan bir cerrahi işlemin beklenen sonuçlarıdır. İntraperitoneal olarak %40'lık PEG-4000 uygulanan grup 1'de postoperatif ikinci gün ölçülen doku hidroksiprolin düzeyleri intraperitoneal serum

fizyolojik uygulanan grup 3'e göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. İki grup arasındaki bu fark postoperatif yedinci gün çok anlamlı seviyededir. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre postoperatif ikinci günde grup 1'de daha çok skor 1 ve skor 2'ye uyan yara iyileşmesi tespit edilmişken, grup 3'de daha çok skor 2 ve skor 3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmiştir. Yine postoperatif yedinci gün yapılan histopatolojik değerlendirmede grup 1'de daha çok skor 1, skor 2 ve skor 3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilirken, grup 3'de daha çok skor 3 ve skor 4'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 grup 1'de grup 3'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.

Intraperitoneal olarak %20'lik PEG-4000 uygulanan grup2 ile serum fizyolojik uygulanan grup 3'de postoperatif ikinci gün ve yedinci gün ölçülen doku hidroksiprolin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre postoperatif ikinci günde grup 2 ve grup 3'de daha çok skor 2 ve skor 3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmiştir. Yine postoperatif yedinci gün yapılan histopatolojik değerlendirmede her iki grupta da daha çok skor 3 ve skor 4'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmişken skor 1'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmemiştir. Histopatolojik inceleme sonuçları birbirlerine benzerdir. Benzer şekilde grup 2 ve grup 3'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.

Intraperitoneal %40'lık PEG-4000 uygulanan grup 1'de postoperatif ikinci gün ölçülen doku hidroksiprolin düzeyleri ile intraperitoneal %20'lik PEG-4000 uygulanan grup 2 arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık postoperatif yedinci gün ölçülen hidroksiprolin miktarları grup 1'de grup 2'ye göre çok anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre postoperatif ikinci günde grup 1'de daha çok skor 1, skor 2 ve skor 3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmişken, grup 2'de daha çok skor 2 ve skor 3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmiştir. Yine postoperatif yedinci gün yapılan histopatolojik değerlendirmede grup 1'de daha çok skor 2 ve skor 3'e uyan yara iyileşmesi tespit edilmişken, grup 2'de daha çok skor 3 ve skor 4'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 %40'lık PEG-4000 uygulanması %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 düzeyi ölçümünün ve histopatolojik incelemenin daha hassas bir parametre olmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, değişik konsantrasyonları kullanılarak barsak anastomozundaki yara iyileşmesi üzerine etkileri ile ilgili değerlendirmede; PEG-4000'in yüksek konsantrasyonlarında daha belirgin olmak üzere adezyonu önleyici etkisinin olduğu bilinmektedir (17,18). Bu etki ozmotik yolla peritoneal sıvıyı artırmak, peritoneal rezorpsiyonu geciktirmek, intraperitoneal proteinlerle kümeler oluşturmak, proteinlerin solubilitelerini etkilemek, adezyon bantlarındaki kollajen miktarını azaltmak ve serozal yüzeyleri film tabaka gibi kaplamak suretiyle olmaktadır(15-19). PEG-4000 özellikle yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında doku kollajen miktarını azaltıcı etkisi yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilir. Nitekim bizim çalışma sonuçlarımıza göre %40'lık konsantrasyonda kullanılan PEG-4000'in, kollajen düzeyinin bir göstergesi olan doku hidroksiprolin düzeyinde azalmaya yol açtığı, histopatolojik çalışmalar yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkilerinin gözlemlendiği ve patlama basıncı ölçümleriyle de kısmen desteklenen, 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 PEG-4000'in adezyon önleyici ideal konsantrasyonunu ve yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini gösteren yeterince çalışmanın olmaması bu konuda yapılacak olan yeni çalışmaların PEG-4000'in adezyon önleyici optimal konsantrasyonunu ve yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Etik Kurul Onayı: Atatürk Üniversitesi Tez etik Onay Kurulu'ndan 1998-70069 tarih ve sayı ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. Surg Clin North Am. 1997;77(3):549-73.
2. Riou JPA, Cohen JR, Johnson H. Factors influencing wound dehiscence. Am J Surg. 1992;163(3):324-30.
3. Oguma J, Ozawa S, Morikawa Y, et al. Knot-tying force during suturing and wound healing in the gastrointestinal tract. Journal of Surgical Research. 2007;140(1):129-34.

4. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery: A postmortem study. *Am J Surg.* 1973;126(3):345-53.
5. Thompson JN, Whawell SA. The pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Br J Surg.* 1995;82(1):3-5.
6. Barmparas G, Branco BC, Schnüriger B, Lam L, Inaba K, Demetriades D. The incidence and risk factors of post-laparotomy adhesive small bowel obstruction. *J Gastro Surg.* 2010;14(10):1619-28.
7. Garibay-González F, Navarrete-Arellano M, Moreno-Delgado F, Salinas-Hernández EL, Rodríguez-Ayala E, Cleva-Villanueva G. Incidence of intestinal obstruction due to post-surgical adhesions in the Central Military Hospital. Associated risk factors. *Rev San Militar.* 2018;71(6):534-44.
8. Cheadle WG, Garr EE, Richardson JD. The importance of early diagnosis of small bowel obstruction. *Am Surg.* 1988;54(9):565-9.
9. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: A light and electron microscopical study. *Br J Surg.* 1974;61(4):274-80.
10. Buckman RF, Woods M, Sargent L. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res.* 1976;20(1):1-5.
11. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery.* 1995;117(6):663-9.
12. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN. Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdominal adhesions. *Lancet.* 1990;335(8698):1120-2.
13. DeChemey AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am.* 1997;77:671-88.
14. Cai H, Qiao L, Song K, He Y. Oxidized, regenerated cellulose adhesion barrier plus intrauterine device prevents recurrence after adhesiolysis for moderate to severe intrauterine adhesions. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2017;24(1):80-8.
15. Nagelschmidt M, Saad S. Influence of polyethyleneglycol 4000 and dextran 70 on adhesion formation in rats. *J Surg Res.* 1997;67(2):113-8.
16. Arakawa J, Timasheff SN. Mechanism of polyethyleneglycol interaction with proteins. *Biochemistry.* 1985;24(24):675-8.
17. O'Sullivan D, O'Riordain M, O'Connell RP. Peritoneal adhesion formation after lysis: Inhibition by polyethyleneglycol 4000. *Br J Surg.* 1991(4);78:427-9.
18. Punnonen R, Viinamaki O. Polyethyleneglycol 4000 in the prevention of peritoneal adhesions. *Fertil Steril.* 1982;38(4):491-2.
19. Sakarya A, Ilkgul O, Aydede H, Erhan Y. Effect of polyethylene glycol 4000 on adhesion formation following thyroid surgery in rats. *Indian J Med Res.* 2002;115:255-9.
20. Merckmadde kataloğu. 1997; sayfa:1002. M807490.1000.
21. EBSCO&MED medline (CD), 1982-1997.
22. Burns JW, Skinner K, Colt MJ. A hyaluronate based gel for prevention of postsurgical adhesions: evaluation in two animal species. *Fertil Steril.* 1996;66(5):814-21.
23. Woessner JB. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this aminoacid. *Arch Biochem Biophys.* 1961;93(2):440-7.
24. Sunar H, Uysal H, Barut G. Kolon anastomozlarının iyileşmesinde yüksek ve düşük doz metilprednisolon etkisinin 'flowcytometric DNA content analizi' hidrokspirolin, patlama basıncı ve histopatolojik değerlendirilmesi. *Klinik Den Cer Der.* 1995;3:110-3.
25. Ehrlich HP. Collagen considerations in scarring and regenerative repair. In *Scarless wound healing.* 2016;115-130.1a ed. New York. CRC Press.
26. Cronin K, Jackson DS, Dundhy JE. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. *Surg Gynecol Obstet.* 1968;126(4):747-51.
27. Zhao L, Zhou Y, Song C, Wang Z, Cuschieri A. Predicting burst pressure of radiofrequency-induced colorectal anastomosis by bio-impedance measurement. *Physiol Meas.* 2017;38(3):489-500.
28. Hdngrstrom H, Haglund U. Postoperative decrease in suture holding capacity in laparotomy wounds and anastomoses. *Acta Chir Scand.* 1985;151(6):533-5.
29. Hawley PR. Causes and prevention of colonic anastomotic breakdown. *Dis Colon Rectum.* 1973;16(4):272-7.