

Ratlarda Loop Kolostominin Kolon Anastomoz İyileşmesine Etkisi

THE EFFECT OF LOOP COLOSTOMY ON THE HEALING OF COLON ANASTOMOSIS IN RATS

Dr.Hedef ÖZGÜN*, Dr.Şükrü BOYLU*, Dr.Ahmet Ender DEMİRKIRAN*,
Dr.Mehmet Hakan ÇEVİKEL*, Dr.Çiğdem YENİSEY**, Dr.Hakan ERPEK*

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, **Biyokimya ABD, AYDIN

ÖZET

Amaç: Loop kolostominin kolon anastomoz iyileşmesine etkisinin kollajen birikimi ve anastomoz dayanıklılığı ile belirlenmesi amaçlandı.

Durum Değerlendirmesi: Uç kolostomide anastomoz hattından geçişin engellemesi nedeniyle kollajen birikiminin uyarılmadığı, anastomoz güçlenmesinin azaldığı veya geciktiği belirtilmektedir. Loop kolostomide ise barsağın mezenterik yüzünün sağlam kalması nedeniyle myoelektrik aktivitenin devamlılığı korunmakta, böylece kollajen sentezi uyarılabilmektedir.

Yöntem: Otuz rat üç eşit gruba ayrıldı. Kolon rezeksiyonunu takiben; anastomoz yapılanlar Grup I, proksimal uç kolostomi ve anastomoz yapılanlar Grup II, loop kolostomi ve anastomoz yapılanlar Grup III olarak adlandırıldı. Tüm deneklerin 7. günde anastomoz patlama basınçları ve anastomoz hattındaki kolon dokusunun hidroksiprolin düzeyleri belirlendi.

Çıkarımlar: Kolon anastomozu patlama basıncı Grup I'de Grup II ve III'e göre daha yüksek bulundu ($p=0,0024$, one-way ANOVA). Grup II'deki hidroksiprolin değerlerinin Grup I ve III'e göre düşük olduğu belirlendi ($p<0,0001$, one-way ANOVA).

Sonuçlar: Deneysel olarak loop kolostomide anastomoz dayanıklılığının azalmasına karşın, kollajen sentezinin kolostomisz anastomozlar kadar iyi olması kollajen matürasyonunda gecikme olduğunu düşündürmektedir. İyileşmeye minimal etki ile anastomoz güvenliğinin sağlanmasında loop kolostomi tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: Kolon, anastomoz, iyileşme, kolostomi, loop, hidroksiprolin

SUMMARY

Diverting colostomy reduces collagen accumulation, and decreases or delays the gain in anastomotic strength due to absence of intraluminal transit. As for loop colostomy, intact mesenteric side maintains the integrity of myoelectric activity, which in turn promotes to collagen synthesis. With these background information, the healing of colon anastomosis following loop colostomy comparing with diverting colostomy was investigated. Thirty rats were divided into three equal groups. Following colon resection, Group I had colon anastomosis only, Group II had colon anastomosis and diverting colostomy, and Group III colon anastomosis and loop colostomy. On the seventh postoperative day, anastomotic bursting pressures and tissue hydroxyproline levels in anastomotic segments of all subjects were determined. Bursting pressures of anastomoses in Group I was higher than in Group II and III ($p=0,0024$, one-way ANOVA). Tissue hydroxyproline levels in Group II were lower than in Group I and III ($p<0,0001$, one-way ANOVA). Although anastomotic strength decreases in loop colostomy, collagen accumulation similar to the levels of anastomoses without colostomy may be due to a delay in collagen maturation. Loop colostomy may be preferred to prevent anastomoses with minimal effects on healing.

Keywords: Colon, anastomosis, healing, colostomy, loop, hydroxyproline

TABLO 1. GRUPLARA UYGULANAN CERRAHI İŞLEMLER.

Gruplar	İş lem
Grup I (n = 10)	Kolon rezeksiyonu ve anastomoz
Grup II (n = 10)	Kolon rezeksiyonu, uç kolostomi ve anastomoz
Grup III (n = 10)	Kolon rezeksiyonu, loop kolostomi ve anastomoz

Gastrointestinal anastomozlarda yara iyileşmesini etkileyen faktörler üzerinde bir çok klinik ve deneysel araştırma yapılmasına rağmen, anastomoz kaçakları major morbidite ve mortalite kaynağı olmaya devam etmektedir. Kolon anastomozlarında kaçak insidansı ince barsağa göre daha fazladır. Bunun nedeni ileuma göre kolonda daha fazla kollajenoliz oluşması ve kollajenin ameliyat öncesi değerlerine daha yavaş ulaşmasıdır (1). Distal kolon anastomozlarını korumak için uç kolostomi ve loop kolostomi veya ileostomi yapılarak diversiyon uygulanmaktadır.

Kolon anastomozunun proksimalinden yapılan uç kolostomi sonrası anastomoz iyileşmesinin bozulduğu bildirilmektedir. Her ne kadar anastomoz kaçağı, perianastomotik abse gibi sorunlar kolostomi ile en aza indirilse de, anastomoz dayanıklılığı azalmaktadır (2,3).

Barsakta yara iyileşmesini etkileyen bir başka faktör ise, myoelektrik aktivite ile uyarılan peristaltizmin kollajen birikimini arttırmasıdır (4). Bununla birlikte, barsağın tam kesildiği durumlarda myoelektrik aktivite kesintiye uğramakta ve peristaltik hareketlerde yaklaşık bir ay süren düzensizlikler oluşmaktadır (5,6,7). Uç kolostomide tam transeksiyon söz konusu iken, loop kolostomide barsağın mezenterik yüzünün bütünlüğü korunmaktadır. Bu nedenle, loop kolostominin anastomoz iyileşmesine etkisinin uç kolostomiden farklı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada, ratlarda kolon anastomozunun proksimaline loop ve uç kolostomi yapılarak anastomoz dayanıklılığı ve kollajen sentezi açısından iyileşmenin karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ortalama vücut ağırlıkları 180-230 g arasında değişmekte olan otuz erkek Wistar albino rat üç

eşit gruba ayrıldı (Tablo 1). İntramusküler 5 mg/kg ksilazin ve 30 mg/kg ketamin hidroklorid uygulanarak anestezi verilmesini takiben tüm ratlara orta hattan laparotomi yapıldı. Tüm ratların sol kolonları kesilerek kısa bir segment çıkarılarak aynı yerden kolon anastomozu yapıldı. Grup I kontrol grubunu oluştururken, Grup II'de anastomozun proksimaline uç (diversiyon) kolostomi, Grup III'de loop kolostomi yapıldı. Anastomozlar tek kat aralıklı 6/0 polipropilen ile uca yapıldı. Uç kolostomi major fleksuradan 6/0 polipropilen ile aralıklı sütürlerle cilde tespit edildi. Loop kolostomi yine major fleksuradan cilde aralıklı 6/0 polipropilen ile kolonun antimezenterik yüzünden mukoza açılarak sütüre edildi. Cerrahiye takiben ratlara standart yem ve su verildi.

Postoperatif 7. günde hayvanlar yüksek doz eter anestezisi ile sakrifiye edildikten sonra patlama basıncını ölçmek için kolon anastomozu adezyonlardan ayrıldı. Ortasında anastomozun olduğu yaklaşık 3 cm lik bir segment çıkarıldı. Bu segmentin her iki ucundan birer kateter sokularak iki kez sıkıca bağlanarak su sızdırmaması sağlandı. Kateterlerden birinden su verilirken, diğeri intraluminal basıncı ölçmek için bir monitöre (ProPaq encore, Oregon, USA) bağlandı. Anastomoz hattından suyun ilk sızdığı andaki basınç değerleri (mmHg) patlama basıncı olarak kaydedildi. Bu parametre anastomozların mekanik gücünü gösterdi.

Patlama basıncı ölçüldükten sonra, anastomozu içine alacak şekilde yaklaşık 2 cm lik barsak segmenti çıkarıldı ve doku hidroksiprolin konsantrasyonunun belirlenmesinde kullanıldı. Hidroksiprolin ölçümü perianastomotik kollajen konsantrasyonunu yansıtmaktadır.

Doku hidroksiprolin düzeyleri Reddy ve Enwemeka (8) metoduna göre çalışıldı. Dokular 20 mg olacak şekilde tartılıp ultrasonik sonikatör

TABLE 2. GRUPLARIN ORTALAMA PATLAMA BASINÇLARI VE DOKU HİDROKSİPROLİN KONSANTRASYONLARI

	Grup I	Grup II	Grup III
Ortalama \pm SEM, patlama basıncı (mmHg)*	149,7 \pm 9,1	102,7 \pm 11,1	98,6 \pm 10,6
Ortalama \pm SEM, doku HP konsantrasyonu (μ g/mg)#	6,01 \pm 0,13	3,97 \pm 0,11	5,85 \pm 0,10

* p=0,0024 (one-way ANOVA)

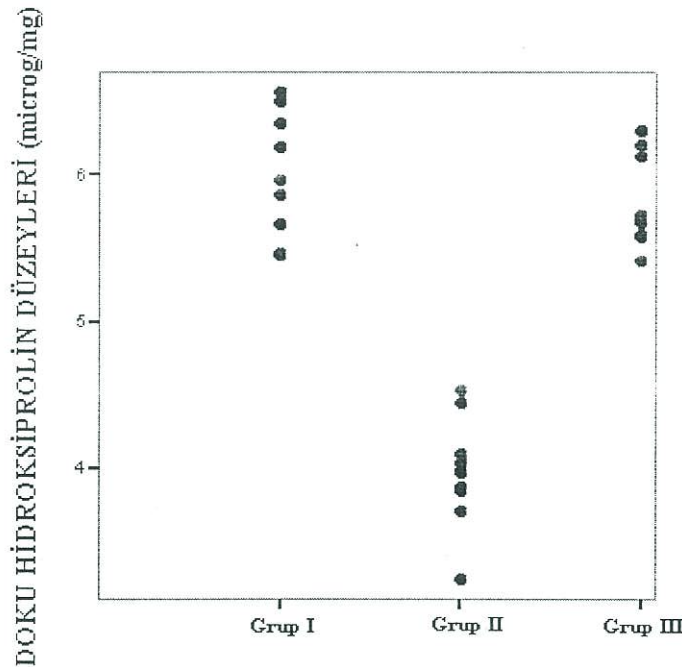
p<0,0001 (one-way ANOVA)

HP = hidroksiprolin

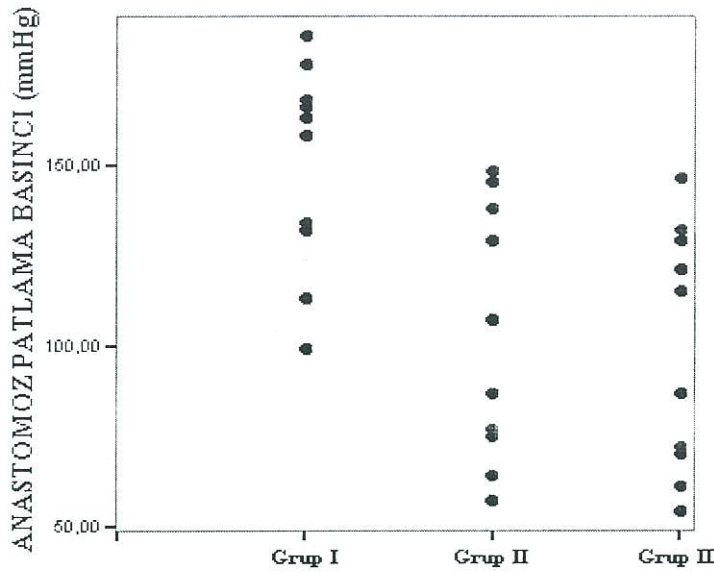
ile 0,1 ml 2N NaOH içinde homojenize edildi. Bu işlemten sonra 120°C'de 20 dakika otoklavlandı. Hidrolizatların üzerine 0,9 ml kloramin-T (0,056 M) reaktifi eklendi ve vortekslendi. Hidroksiprolinin oksitlenerek pirol-2-karboksilik aside dönüşmesi için tüpler 25°C'da sıcaklığında bekletildi. Oksidasyon basamağından sonra tüplere 1,0 ml Ehrlich reaktifi eklenerek 65°C'de 20 dakika enkübasyon ile renkli bileşik oluşumu sağlandı. Bu sürenin sonunda çözeltilerin ve standartların optik dansitesi 550 nm'de Shimadzu UV 160 spektrofotometresi ile köre karşı okundu. Standartların bilinen konsantrasyonları ile, spektrofotometreden okunan absorbanlar kullanılarak standart grafiği çizildi ve absor-

banlara karşı gelen konsantrasyon değeri mM/Lolarak okundu. Deney her bir örnekte 0,025 mM/L (0,327 μ g/L) hidroksiprolini ölçebilecek hassasiyette idi. Elde edilen sonuçlardan kollajen dönüşümü hesaplanarak sonuçlar μ g hidrok-siprolin/mg yaş doku olarak verildi. Her bir örnek iki kez çalışıldı.

Ortalama patlama basınçları ve doku hid-roksiprolin konsantrasyonları ortalama \pm SEM (ortalamanın standart hatası) olarak ifade edildi. Grupların ortalamaları one way ANOVA testi ile, gruplar kendi aralarında Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. Bu testlerde p<0,05 istatistik olarak anlamlı kabul edildi. İstatistik analizleri SPSS 9.0 ve GraphPad 3.03 bilgisayar programları kullanılarak yapıldı.



Şekil 1: Grupların doku hidrok-siprolin değerleri dağılımı.



Şekil 2: Grupların anastomoz patlama basınçları dağılımı.

SONUÇLAR

Kolonda anastomoz iyileşmesini kıyaslamak için patlama basıncı ve doku hidroksiprolin konsantrasyonu kullanılmıştır. Deneklerin patlama basınçları ölçülürken tüm kaçaklar anastomoz hattından olmuştur. Grupların ortalama anastomoz patlama basıncı değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,0024$, one-way ANOVA). Grup I'de ortalama anastomoz patlama basınçları, Grup II ve III'ten yüksek idi ($p<0,01$, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi) (Tablo 2, Şekil 1). Grup II ile III arasında ise fark saptanmadı.

Hidroksiprolin konsantrasyonları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,0001$, one-way ANOVA). Grup II'de ortalama hidroksiprolin konsantrasyonu Grup I ve III'e göre düşüktü ($p<0,001$, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi) (Tablo 2, Şekil 2).

TARTIŞMA

Kolon anastomozlarında iyileşmeyi etkileyen faktörler arasında kanlanma ve oksijenasyon durumu, kan transfüzyonu, cerrahi teknik, kullanılan dikiş materyalleri, radyoterapi, mekanik barsak hazırlığı, posasız diet, ilaçlar (kemoterapötikler, nonsteroid antiinflamatuvarlar, büyüme faktörleri), yaş, beslenme durumu, drenler ve proksimal kolostomi sayılabilir. Barsak içinden geçiş olması submukozada kollajen sentezinin uyarılmasını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda

diversiyon sonucu lümeninden geçişin olmaması nedeniyle anastomozda kollajen birikiminin ve anastomoz güçlenmesinin azaldığı veya geciktiği bildirilmektedir (2,3). Barsak pasaj devamlılığı kadar düzenli peristaltizminin varlığı da submukozayı uyararak düz kasların gelişimini ve kollajen birikimini etkilemektedir. Barsak tıkanlıklarında kaslarda hipertrofi ve kollajen birikimi olmakta, barsak duvar kalınlığı artmaktadır (4). Barsağın tam kesisi sonrası yapılan anastomozlarda barsak peristaltizmi bozulmakta ve geçiş de yavaşlamaktadır (5,6,7). Özellikle proksimal uç kolostomi yapılan olgularda, hem proksimalden hem de distalden tam transeksiyon yapılan bir barsak segmenti oluşmakta, bu nedenle myoelektrik aktivitede düzensizlikler ortaya çıkmaktadır. Uç kolostominin kollajen sentezi ve birikimini azalttığı, anastomoz dayanıklılığını bozduğu ve dikiş tutma kapasitesini ve böylece anastomoz iyileşmesini geciktirdiği bildirilmektedir (2,3). Loop kolostomide barsağın antimezenterik tarafından cilde anastomoz yapılmakta, mezenterik yüzde bütünlük korunmaktadır. Böylece myoelektrik aktive devamlılığı sürmektedir.

Sonuçlar incelendiğinde, doku hidroksiprolin seviyeleri uç kolostomi yapılan grupta literatürde belirtilen bulgularla uyumludur (2,3). Loop kolostomi grubunda ise hidroksiprolin düzeyinin kolostomisiz primer anastomoz yapılan grupla aynı düzeydedir. Bunun nedeni, loop kolostomide myoelektrik aktivitenin korunması ve bu sayede

kollajen sentezinin ve birikiminin bozulmasıdır.

Her iki kolostomi grubunda da anastomoz patlama basınçları primer anastomoz yapılan gruba göre düşük bulunmuştur. Uç kolostomide olduğu gibi loop kolostomide de ilk 6 hafta boyunca barsak lümeninden geçiş olmamaktadır (9). Anastomoz patlama basınçlarındaki bu fark barsak lümeninden geçişin olmamasına, dolayısıyla kollajen sentezinin azlığına bağlanabilir. Loop kolostomide hidroksi prolin düzeylerinin yeterli olmasına karşın, anastomoz dayanıklılığının aynı düzeyde olmaması ise kollajen matürasyonunda gecikme olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, loop kolostomide anastomoz hattında kollajen birikiminin yeterli olmasına karşın, kollajen matürasyonundaki gecikme anastomoz dayanıklılığını azaltmaktadır. Loop kolostomi ile anastomoz komplikasyonlarının azalması sağlanırken, anastomoz iyileşmesi uç kolostomiye göre daha az etkilenmektedir. Kolon anastomozlarının iyileşmesi diversiyon yöntemleri ile gecikmekte olduğu akılda tutulmalı, ancak bu bulguların diversiyon uygulaması için kontrendikasyon oluşturmamalıdır. Kolostomi gereken olgularda, barsak bütünlüğünün ve myoelektrik aktivitesinin korunması ve ikinci operasyonun teknik olarak daha kolay olması nedeni ile loop kolostomi tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 549-573.
2. Blomquist P, Jiborn H, Zederfeldt B. Effect of

diverting colostomy on breaking strength of anastomoses after resection of the left side of the colon. Studies in the rat. Am J Surg 1985; 149: 712-715.

3. Uden P, Blomquist P, Jiborn H, Zederfeldt B. Influence of proximal colostomy on the healing of a left colon anastomosis: an experimental study in the rat. *Br J Surg* 1988; 75: 325-329.
4. Gutierrez JA, Perr HA. Mechanical stretch modulates TGF-beta1 and alpha1(I) collagen expression in fetal human intestinal smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1999; 277(5Pt1): G1074-1080.
5. Cullen JJ, Eagon JC, Hould FS, Hanson RB, Kelly KA. Ectopic jejunal pacemakers after jejunal transection and their relationship to transit. *Am J Physiol* 1995; 268(6Pt1): G959-967.
6. Wittmann T, Crenner F, Felder G, Pousse A, Grenier JF. Intestinal motility following jejunal resection: electromyography study in the rat. *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 414-418.
7. Wittmann T, Crenner F, Grenier JF. Cyclic motor activity and trophicity after jejunal resection and bypass in rats. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 65-72.
8. Reddy GK, Enwemeka CS. A simplified method for the analysis of hydroxyproline in biological tissues. *Clin Biochem* 1996; 29: 225-229.
9. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE. Colon, Rectum, Anus. In: Schwartz SI, ed. *Principles of Surgery, Seventh edition*. New York: McGraw-Hill, 1999: 1265-1382.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Hedef ÖZGÜN

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
09100, AYDIN