

Deneysel Akut Nekrotizan Pankreatitte Oktreotidin Bakteriyel Translokasyona Etkisi

EFFECT OF OCTREOTIDE ON BACTERIAL TRANSLOCATION IN AN EXPERIMENTAL ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

Dr.Zafer MALAZGİRT, Dr.Sedat ÖCAK, Dr.Adem DERViŞOĞLU,
Dr.Belma DURUPINAR*, Dr.Necati ÖZEN, Dr.Kayhan ÖZKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ve *Mikrobiyoloji ABD, SAMSUN

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada akut nekrotizan pankreatit ile ortaya çıkan bakteriyel translokasyon üzerine oktreotidin etkisi araştırılmıştır.

Durum Değerlendirilmesi : Akut nekrotizan pankreatitte infeksiyonun en olası kaynağı bakteriyel translokasyondur. Oktreotid pankreas sekresyonunu inhibe edebilen uzun etkili bir somatostatin analogudur. Nekrotizan pankreatit sırasında kullanımının bakteriyel translokasyonu nasıl etkilediği ise bilinmemektedir.

Yöntem: Üç gruba ayrılan sıçanlardan birinci grubun biliopankreatik kanallarına kontrol grubunda %0.09 NaCl (0.5cc/10dk), diğer iki gruptaki sıçanlara ise aynı şekilde tauroglikokolik asit (0.5cc/10dk) verildi. Üçüncü gruptaki sıçanlara laparotomiden sonra 6.saatten başlayarak 4 doz oktreotid (20µg/kg) subkutan verilirken ilk iki gruptakilere aynı yoldan ve aynı miktarda %0.09 NaCl solüsyonu verildi. Relaparotomide portal kan, mezenter lenf nodları, pankreas, karaciğer, dalak, akciğerden doku örnekleri ve çekumdan gaita örnekleri alındı. Patolojik değerlendirme için pankreas distal yarısı ve çekum eksize edildi.

Çıkarımlar: Bu çalışmada deney gruplarında karaciğer, pankreas, dalak, mezenter ve portal kana translokasyonda anlamlı artışın olduğu saptandı (p<0.05). En sık transloke olan bakteriler E.coli, enterobakter ve klebsiella idi. Çekal florada yapılan mikrobiyolojik incelemede oktreotid grubunda kontrol ve pankreatit gruplarına göre anlamlı artış tespit edildi (p<0.05).

Sonuçlar: Bu çalışmada oktreotidin akut nekrotizan pankreatitte bakteriyel translokasyonu azaltıcı bir etkisi gösterilemedi. Oktreotid grubunda translokasyon kısmen de olsa daha yüksekti. Bu konuda yeni çalışmalara gerek olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, bakteriyel translokasyon, oktreotid, somatostatin

SUMMARY

Most patients who develop organ failure with acute pancreatitis present with necrotizing pancreatitis. Octreotide, a synthetic cyclic octapeptide analogue of somatostatin with a longer half-life, shares most biological activities of somatostatin. No conclusive evidence has been made available for its role upon bacterial translocation. This experimental study was planned to assess the probable effect of octreotide on the bacterial translocation in the acute pancreatitis. Rats were divided into three groups each containing 10 rats. We have developed a model of acute pancreatitis in rats by retrograde infusion of tauroglycocolic acid into the biliopancreatic canals. Octreotide was injected 20µg/kg subcutaneously starting at 6th hour after the injection and repeated every 12 hours. Relaparotomy was done after 48 hours, portal vein, mesenteric lymph nodes, liver, lung and spleen, stool samples from cecum were harvested. Octreotide reduced bacterial translocation in an experimental acute pancreatitis model. Lymph nodes, pancreas and portal blood were the most

frequent site of bacterial translocation. In this study octreotide did not reduce the incidence of bacterial translocation in an experimental acute necrotizing pancreatitis model. We think that new studies to expose the paradoxical effect of octreotide is essential.

Keywords: Acute pancreatitis, bacterial translocation, octreotide, somatostatin

Akut nekrotizan pankreatitte nekrozun genişliği ile mortalite arasında yakın ilişki vardır. Bu hastalarda mortalitenin başlıca nedeni septik komplikasyonlardır (1). Akut nekrotizan pankreatitte gelişen pankreatik infeksiyonlardan izole edilen bakteriler intestinal kaynaklıdır. Çalışmalar barsak lümenindeki bakterilerin çeşitli faktörlerin yardımıyla lümen dışına çıkarak mezenter lenf nodlarına, kan dolaşımına ve peritoneal kaviteye geçtiğini göstermiştir (1,2). Bu geçişe bakteriyel translokasyon denmektedir.

Somatostatin ve uzun etkili analogu oktreotid, pankreasın ekzokrin sekresyonunu inhibe eder. Bu özelliği ile akut pankreatit tedavisinde kullanım bulmuştur. Ancak oktreotidin bakteriyel translokasyona etkisi konusunda farklı görüşler mevcuttur. Deneysel pankreatit modelinde oktreotidin, pankreatit seyrine olumlu katkı yaptığını ve translokasyonu azalttığını bildiren yayınlar kadar (3,4,5); pankreatit histolojisi, mortalitesi ile bakteri geçişi üzerinde iyileştirici etkisi bulunmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (6,7,8,9).

Bu çalışmada deneysel akut nekrotizan pankreatit modelinde gelişen bakteriyel translokasyon üzerine somatostatin analogu oktreotidin etkisi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ortalama 165 ± 4 g ağırlığında 40 adet erkek albino sıçan üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunda 10, deney gruplarında ise 15'er sıçan yer aldı. Çalışmadan 12 saat önce aç bırakılan sıçanlara; cilt traşi, povidon-iyot ile cilt temizliği, film kaplama (Opsite®, Smith & Nephew Medical Limited, Hull, ABD) ve cerrahi örtümden sonra; IM ketamin (Ketalar®, Parke-Davis, ABD) (40mg/kg) anestezisi altında orta hat laparotomisi yapıldı. Tüm sıçanlarda duodenum ve biliopankreatik kanal (BPK) ortaya kondu. Aho'nun (10) tariflediği yöntemle uygun olarak her sıçanda antimezenterik yüzeyden 24 numara ven kanülü ile duodenuma girildi. Ampulla vateri geçilip 5mm ilerletilerek BPK kanüle edildi. İntrahepatik safra yollarına reflüyü önlemek için karaciğer hilusu düzeyinde safra yolu mikrobuldo ile kleplendi. Duodenu-

ma geri akımı engellemek için distal biliopankreatik kanal 4/0 polipropilen ile geçici bağlandı. Kanüle bağlı infüzyon pompası (Perfusor®, B. Braun, Melsungen AG, Almanya) ile biliopankreatik kanala denek grubuna göre aynı miktar ancak farklı basınçta ve kimyasal özellikte sıvılar verildi. İnfüzyon işleminin sonunda BPK distalindeki düğüm çözülüp mikrobuldog alındı, kanül çıkarıldı ve laparotomi kapatıldı.

Birinci gruptaki sıçanların (kontrol grubu) biliopankreatik kanallarına infüzyon pompası yardımıyla 0.5cc %0.09'lük NaCl 10 dk içinde infüze edildi. İkinci ve 3. gruplardaki 15'er sıçanın kanüle edilen biliopankreatik kanallarına ise aynı teknikte 0.5 cc tamponlanmış %5'lik tauroglikolik asit (Tauroglycocholic acid sodium salt, Merck Lab, Almanya) 10 dakikada infüze edildi. Laparotomilerde 6 saat sonra 1 ve 2. gruplardaki sıçanlara 0.5cc %0.09 NaCl subkutan enjekte edildi. Bu miktar 12 saat arayla dört kez tekrarlandı. Üçüncü gruptaki 15'ine ise 6. saatten başlayarak 12 saat arayla üç kez oktreotid (Sandostatin®, Sandoz, Almanya) 20µg/kg verildi. Laparotomiden 48 saat sonra tüm gruplardaki sıçanlar aşırı barbitürat dozuyla öldürüldü. İlk laparotomideki benzer aseptik koşullarda nekrospi yapıldı. Pankreas ve diğer intraabdominal organlar, pankreatitin makroskopik bulguları yönünden değerlendirildi (11). Biyokimyasal testler (lökosit, karaciğer fonksiyon testleri ve amilaz) ve aerobik-anaerobik kan kültürü amacıyla 2'şer mL portal ve sistemik kan örneği alındı.

Bakteriyel translokasyonu değerlendirmek için karaciğer sağ lobu, mezenter lenf nodu kompleksi, pankreasın duodenal kısmı, sağ akciğer bazal kısmı, ince ve kalın barsak eksize edildi. Her organ steril şartlarda tartıldıktan sonra içlerinde 3mL tiyoglukolatlı besi yeri (Thioglycolat-resazurin, Biomerieux, Fransa) bulunan tüplere konuldu. Doku örnekleri homojenize edildikten sonra üstte kalan süpernatant aerob, anaerob ve mikroaerofilik üreme için alındı. Aerob kültürler kanlı ve Eozin Metilen Blue (EMB) agarda 37°C'de 24 inkübe edildi. Anaerob kültürler için brucella agara yapılan ekimler Gas-Pak® Jar da 37°C'de 48 saat bekletildi. Doku

örnekleri ayrıca Saburo dekstroz agarda (SDA) besiyerine ekilerek 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Ayrıca portal ven kanı ve çekal gayta örneklerinin de aerobik ve anaerobik kültürü yapıldı. Üreme görülenlerde aeroblar için kanlı agar ve EMB, anaeroblar için Brusella agarına ekim yapıldı. Daha sonra standart yöntemlerle bakteriler tiplendirildi.

Üreme saptananlarda koloni sayımı yapılarak doku örneğinin gram başına düşen koloni sayısı "colony forming units (CFU/g)" hesaplandı (2,12). Bakteriyel üreme > 100 CFU/g ise pozitif olarak değerlendirildi. Üreyen bakteriler standart yöntemler ve API.20B sistemi kullanılarak tiplendirildi.

Pankreatitin histopatolojik değerlendirmesi Schmidt'in (13) tanımladığı skorlama sistemine göre yapıldı. Bu sisteme göre pankreatite bağlı gelişen ödem, asiner nekroz, yağ nekrozu ve inflamasyon şiddetine göre puanlama yapıldı. Dört patolojik parametrenin her birinde çok hafif veya normal bulgular için 0 puan, çok şiddetli bulgular için ise 4 puan verildi.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis varyans analizi testi kullanıldı. Anlamlı fark saptanan parametrelerde, Mann Whitney U testi ile karşılaştırma yinelendi. Gruplar arasında bakteriyel translokasyonun sıklığı ve çekumun histolojik değerlendirmesinde ise ki-kare testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Pankreatit grubunda intraabdominal hemoraji (3), yaygın nekroz (1) ve peritonit (1) nedeniyle 5 sıçan ilk 24 saat içinde öldü. Oktreatid grubunda ise yaygın nekroz (2), intraabdominal hemoraji (2) nedeniyle dört sıçan kaybedildi. Bu gruptaki bir sıçanın ölüm nedeni anlaşılamadı. Çalışma onar sıçanın yer aldığı üç grupta yürütül-

dü. Pankreatit ve oktreatid gruplarında mortalite yönünden fark yoktu. Postoperatif dönemde kontrol grubundaki sıçanlar kısa sürede normal aktivite ve beslenmeye döndü. Deney gruplarındaki sıçanlar iştahsız yorgun, hareketsiz ve daha zayıftı.

Pankreatit grubunda hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), AST, ALT ve LDH değerleri, kontrole göre belirgin yüksek ($p < 0.05$), Ca^{++} değerleri ise belirgin düşüktü ($p < 0.05$). Her iki deney grubu arasındaki tek fark ise ALT değerlerinde gözlemlendi. Oktreatid grubunda ALT, pankreatit grubuna göre daha düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Patolojik değerlendirmede kontrol grubunda pankreasta hafif ödem dışında patolojik bulgu yoktu. Deney gruplarında intralobar inflamasyon ve perivasküler lökosit infiltrasyonu, fokal veya diffüz asiner nekroz alanları, yağ nekrozu, mikropse ödakları ve şiddetli ödem izlendi. Oktreatid grubunda inflamasyon, pankreatit grubuna göre daha şiddetliydi ($p < 0.05$). Diğer parametreler yönünden iki grup arasında fark yoktu (Tablo 2). Kontrol ve deney gruplarındaki deneklerin büyük çoğunluğunda çekumda ödem, konjesyon ve inflamasyon mevcuttu. Çekumun mikroskopik incelemesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Deney gruplarında karaciğer, pankreas, dalak, mezenter ve portal kana translokasyonda kontrole göre anlamlı artışın olduğu saptandı ($p < 0.05$). Akciğere translokasyonda ise gruplar arasında fark yoktu. Deney gruplarında yer alan sıçanların dokularından alınan kültürlerde farklı üreme oranları ve suşlar elde edildi. Bu grupta mezenter lenf nodu ve portal kan kültürlerinin 15'inde (%75), pankreas kültürlerinin 14'ünde (%70), karaciğer kültürlerinin 12'sinde (%60), dalak kültürlerinin 12'sinde (%60) ve akciğer kültürlerinin 5'inde (%20) üreme oldu. Oktreatid ve

TABLE 1: BİYOKİMYASAL DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar	Amilaz	Glukoz	Ca	ALT	AST	LDH	T.Bil.
Kontrol	3197 ± 50	135 ± 141	11.3 ± 0.2	74 ± 19	87 ± 13	2009 ± 397	0.13 ± 0.02
Pankreatit	7581 ± 570	155 ± 6	9.9 ± 0.4*	303 ± 51*	303 ± 58*	3004 ± 214*	0.18 ± 0.03
Oktreatid	7110 ± 487	122 ± 13	10.9 ± 0.2	100 ± 20**	223 ± 25	2193 ± 239	0.13 ± 0.03

* $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre fark)

** $p < 0.05$ (her iki deney grubu arasındaki fark)

TABLO 2: PANKREASTAKİ HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN ORTALAMA SKORLARI (SCHMIDT)

Gruplar	İnflamasyon	Yağ nekrozu	Asiner nekroz	Ödem
Kontrol	0	0	0.2	0.7
Pankreatit	2.3*	0.6*	1.7*	2.6*
Oktreotid	3.6**	0.7*	2.4*	1.9*

* Kontrol ve deney grupları arasındaki anlamlı fark ($p < 0.05$)

** Deney grupları arasındaki anlamlı fark

pankreatit gruplarında, bakteriyel translokasyon sıklığı açısından hiçbir organda fark yoktu. Oktreotid grubunda pankreasta bakteriyel translokasyon sıklığı (%80) pankreatit grubuna (%60) göre daha yüksekti. Ancak bu fark anlamlı değildi.

Organlarda üreme gösteren mikroorganizmalar aerobik bakterilerden *S.aureus*, *S.pneumoniae*; fakültatif bakterilerden *E.coli*, enterobacter, klebsiella; anaerobik bakterilerden propionibacterium, laktobacil, peptostreptokok, fusobacterium; mantarlardan *C.albicans* idi. Organlara en sık translokasyon gösteren bakteriler *E.coli* (%66.6), enterobakter (%20) ve klebsiellaydı (%13.3) (Tablo 3).

TABLO 3: ÜREME GÖSTEREN MİKROORGANİZMALARIN TİPLERİNE GÖRE DAĞILIMI

Patojen	Organ sayısı	(n = 75)%
Aerobik		
<i>S.Aureus</i>	2	2.6
<i>S.Pnömonia</i>	1	1.3
Fakültatif		
<i>E.Coli</i>	50	66.6
Enterobacter	15	20
Klebsiella	10	13.3
Anaerobik		
Propionibacterium	7	9.3
Laktobacil	7	9.3
Peptostreptococ	8	10.6
Fusobacterium	1	1.3
Mantar		
<i>C.Albicans</i>	1	1.3

Çekal florada yer alan mikroorganizmaların aerob, anaerob ve mantar izolatlarında gruplar arasında anlamlı bir fark ortaya konamadı. Fakültatif bakterilerde ise pankreatit grubunda kontrole göre anlamlı fark görülmezken, oktreotid grubunda kontrole göre anlamlı artış tespit edildi ($p < 0.05$). Ayrıca oktreotid grubunda pankreatit grubuna göre, fakültatif bakteri sayısında anlamlı artış olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Akut nekrotizan pankreatit (ANP), akut pankreatitte ortaya çıkan morfolojik değişikliklere ek olarak intra ve peripankreatik nekroz ile vücuda salınan toksik, vazoaaktif ve septik maddeler sonucu sistemik, metabolik ve lokal komplikasyonların geliştiği bir klinik tablodur.

Deney gruplarındaki tüm ratlarda pankreas başına ve biliopankreatik kanal çevresine lokalize pankreas nekrozu, yaygın ödem ve komşu organlarda yağ nekrozu gelişmesi yanısıra biyokimyasal değişiklikler kullandığımız yöntemin pankreatit oluşturduğunu göstermektedir. Yaftı (14), ise akut nekrotizan pankreatit modelinde oktreotidin amilaz değerlerini düşürdüğünü belirtmiştir. Korun (15) ve Baxter (3) farklı pankreatit modellerinde oktreotidin amilaz değerlerinde azalma sağladığını ortaya koymuştur. Ancak bu modeldeki pankreatit hafif şiddettedir ve oktreotid etkisi belirgin olmayabilir. Çalışmamızda oktreotid, yükselen ALT ve LDH değerlerini düşürmüş, diğer bozulan hiçbir biyokimyasal parametreyi normale döndürmemiştir.

Değerlendirmemizde deney gruplarında anlamlı histopatolojik değişiklikler vardı. İnflamasyon, oktreotid grubunda daha şiddetliydi. Yağ nekrozu, asiner nekroz ve ödem,

TABLO 4: ÇEKUM FLORASININ GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar	ÇEKUM FLORASI			
	Aerob	Fakültatif	Anaerob	Mantar
Kontrol	5.98 ± 0.31	6.77 ± 1.02*	6.71 ± 1.0	6.58 ± 0.8
Pankreatit	5.93 ± 0.29	6.80 ± 1.05*	6.53 ± 0.9	6.89 ± 0.9
Oktreotid	6.49 ± 0.5	7.01 ± 1.1*	6.74 ± 1.06	6.94 ± 1.04

her iki grup arasında benzer miktar ve görünümdeydi. Bu çalışmada oktreotidin oluşan histopatolojik değişiklikleri düzeltici bir etkisi görülmedi. Oktreotid ve somatostatinin histopatolojik etkilerini inceleyen deneysel ve klinik çalışmalarda bu konuda çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı araştırmacılar oktreotidin önemli histolojik faydaları olduğunu ileri sürerken (3,4,16), bazıları oktreotidin pankreas kan dolaşımını azaltarak ve Oddi sfinkterini kasarak histolojik iyileşmeyi engellediğini savunmaktadır (17). Çalışmamızdaki iki deney grubunda kontrole göre belirgin histopatolojik değişiklikler ortaya çıkmıştır. Ancak oktreotidin, makroskobik ve mikroskobik pankreatit parametrelerini azaltıcı etkisi ortaya konamamıştır. Bu durum, kullandığımız tekniğe ve pankreatitin gelişme hızına bağlı olabilir. Taylor (6), aynı teknikle domuzlarda yaptığı çalışmada oktreotidin, hipoperfüzyon ve iskemi-reperfüzyon hasarına yol açtığını ortaya koymuştur. Aynı çalışmada görülen yüksek bakteri translokasyonu, yine aynı etiopatogenez ile açıklamıştır.

Deneysel pankreatitlerde gelişen iskemi-reperfüzyon hasarının mukozal dolaşımı ve enerji üretimini azaltarak geçirgenliği artırdığını bildiren başka yayınlar da vardır (18). Barsak lümeninin uzun süre boş kalmasının da translokasyonu arttırdığı bilinmektedir (19,20,21). Çalışmamızdaki deney gruplarında değişik şiddetlerde mukoza hasarı tespit edilmiştir. Oktreotid, mukoza hasarını azaltıcı yönde bir etki yapmamıştır.

Akut deneysel pankreatitte, işaretli *E.coli*'nin barsak lümeninden translokasyonu gösterilmiştir (22,23). Uyguladığımız akut nekrotizan pankreatit modelinde pankreatitin başlamasından 48 saat sonra başta mezenter lenf nodu ve pankreas olmak üzere birçok organdan bakteri izole edilmiştir. Bu bakteriler arasında *E.coli*,

enterobakter ve klebsiellanın büyük çoğunluğu oluşturması translokasyonun barsak kaynaklı olduğu görüşünü desteklemektedir. Aynı şekilde translokasyonun en sık mezenter lenf nodunda görülmesi bakterilerin fagositler tarafından buraya taşındığı (fagositik transport) savını desteklemektedir. Bunun yanında portal kan ve karaciğerde de enterik bakterilerin yoğun olarak saptanması, hematojen yayılımında etkili olduğunu akla getirmektedir. Oktreotid ve pankreatit grupları arasında organlara göre bakteriyel translokasyon sıklığı açısından fark yoktur. Oktreotid grubunda pankreasta bakteriyel translokasyon sıklığı, pankreatit grubuna göre daha da yüksektir; ancak bu fark anlamlı değildir. Bu bulgular oktreotidin deneysel akut nekrotizan pankreatit modelinde bakteriyel translokasyon sıklığını değiştirmediğini ortaya koymaktadır.

Foitzik (2), pankreatik infeksiyon sıklığının pankreatit şiddeti ve geçen zaman ile doğru orantılı olarak artış gösterdiğini ve deneysel pankreatitte ilk 24 saatte %33 olan pankreatik



Resim 1

infeksiyon oranının 48 saatte %80'e ulaştığını saptamıştır. Çalışmamızın sonuçları Foitzik'in çalışması ile benzerlik göstermektedir. Aynı şekilde Tarpila da (24) bakteriyel translokasyonun en sık mezenter lenf nodları ve pankreasta görüldüğünü, en fazla transloke olan bakterinin ise E.coli olduğunu belirtmiştir. Pankreatik infeksiyonu bulunan 45 hastalık bir seride, 24 hastada E.coli, 16 hastada ise enterobakterin izole edilmesi deneysel çalışmamızı destekler niteliktedir (1).

Bakteriyel translokasyona etki eden önemli faktörlerden biri de intestinal floradaki değişikliklerdir. Florada mevcut olan kolonizasyon direncinin bozulmasının bakteriyel translokasyona neden olduğu gösterilmiştir (25,26). Medich (22), ödematöz pankreatitte florada bir değişiklik olmaksızın, mezenter lenf nodu ve pankreasa translokasyon geliştiğini göstermiştir. Runkel (27) ise, akut pankreatitte Gr(-) bakterilerin hem sayısının hem de flora içindeki oranının arttığını ortaya koymuştur. Çalışmamızda gruplar arasında rastlanan tek belirgin fark, fakültatif bakteri sayısının oktreotid grubunda artmasıdır. Böylelikle kolonizasyon azalmış ve pankreasa translokasyonun artmış olması beklenirken, iki deney grubu arasında translokasyon yönünden önemli bir fark ortaya konamamıştır. Literatürde oktreotidin bu yolla translokasyonu arttırdığını ileri süren yayınlar vardır (6,28).

Sonuç olarak deneysel akut nekrotizan pankreatit modelinde translokasyon artmış, ancak oktreotid bu bakteriyel geçişi azaltmamıştır. Oktreotid kullanımı ile pankreatit şiddetinde histopatolojik yönden gerileme olmamış, intestinal mukoza hasarı azalmamış ve özellikle mezenter lenf nodları ile pankreasta görülen translokasyon gerilememiştir. Bu yönüyle pankreatite bağlı septik komplikasyonların tedavisinde oktreotidin yararlı olmayacağı kanısındayız. Bakteriyel translokasyonu ancak intestinal florayı azaltıcı ek önlemlerle asgariye indirebileceğimiz inancındayız (29).

KAYNAKLAR

1. Beger HC, Bittner R, Block S ve ark: Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1986;49:433-7.
2. Foitzik T, Mithöfer K, Ferraro MJ ve ark: Time course of bacterial infection of the pancreas and its relation to disease severity in a rodent model of acute necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1994;220:193-8.
3. Baxter JN, Jenkins SA, Cowell DC ve ark: Effect of somatostatin and a long acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced pancreatitis in the rat. *Br J Surg* 1985;72:382-5.
4. Augelli NV, Hussein SM, MCKain MM ve ark: Effect of SMS 201-209 (a long acting somatostatin analogue) on bile induced haemorrhagic pancreatitis in the dog. *Ann Surg* 1989;55:389-391.
5. Zhu ZH, Holt S, el-Lbishi MS ve ark: A somatostatin analogue is protective against retrograde bile salt-induced pancreatitis in the rat. *Pancreas* 1991;6:609-13.
6. Taylor GE, Hebra A, McGowan KL ve ark: Octreotide does not prevent bacterial translocation in an infant piglet model of intestinal ischemia-reperfusion. *J Pediatr Surg* 1995;30:967-970.
7. Türkçapar AC, Ersöz S, Gür U ve ark: The effect of octreotid on bacterial translocation from the gut. An experimental study. *Int Surg* 1995;80:264-6.
8. Değertekin H, Ertan A, Akdamar K ve ark: Effect of somatostatin and a somatostatin agonist on diet induced pancreatitis in the mouse. *Peptides* 1985;6:1345-7.
9. Lankisch PC, Koop H, Winckler K ve ark: Somatostatin therapy of acute experimental pancreatitis. *Cut* 1977;18:713-6.
10. Aho HJ, Koskensalo SM, Nevalainen TJ: Experimental pancreatitis in the rat. Sodium taurocholate-induced acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1980;15:411-6.
11. Nevalainen TJ, Aho HJ: Standards of morphological evaluation and histological grading in experimental acute pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992;24(Suppl1):14-23.
12. Gionotti L, Munda R, Gennari R ve ark: Effect of different regimens of gut decantation on bacterial translocation and mortality in experimental acute pancreatitis. *Eur J Surg* 1995;161:85-92.
13. Schmit J, Rattner DW, Lewandrowski K ve ark: A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992;215:44-56.
14. Yaltı T, Krand O, Karabulut E ve ark: Akut nekrotizan pankreatitte oktreotid ve prostoglandin E. *Klin Deney Cerrah Derg* 1997;5:150-8.
15. Korun N, Yılmazlar T, Kaya E ve ark: The effect of octreotide (SMS 201-209) on experimentally induced pancreatitis with %50 ethyl alcohol in rats. *Int Surg* 1994;79:149-151.
16. Davliakos GP, Petraiula WS, Sell HW ve ark: Treatment of experimentally induced pancreatitis in ex-vivo perfused canine pancreas with the somatostatin analogue, octreotide. *Curr Surg* 1990;47:343-5.
17. Binmoeller KF, Harris AC, Grimaldi C ve ark: Does the somatostatin analogue octreotide protect against ERCP induced pancreatitis? *Cut*

- 1992;33:1129-33.
18. Wang X, Wang O, Andersson R ve ark: Alterations in intestinal function in acute pancreatitis in an experimental model. *Br J Surg* 1996;83:1537-1542.
 19. McClave SA, Greene LM, Snider HL ve ark: Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN* 1997;21:14-20.
 20. Kotani J, Usami M, Nomura H ve ark: Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Arch Surg* 1990;134:287-92.
 21. Windsor AC, Kanwar S, Li AG ve ark: Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:431-5.
 22. Medich DS, Thomas KL, Melhem MF ve ark: Pathogenesis of pancreatic sepsis. *Am J Surg* 1993;165:46-52.
 23. Wang X, Anderssons R, Soltesz V ve ark: Gut origin sepsis, macrophage function and oxygen extraction associated with acute pancreatitis in the rat. *World J Surg* 1996;299-308.
 24. Tarpila E, Nyström O, Franzen L ve ark: Bacterial translocation during acute pancreatitis in rats. *Eur J* 1993;159:109-11.
 25. Edmiston CE, Condon RE: Bacterial translocation. *Surg Gyn Obst* 1991;171:73-83.
 26. Wells CL, Maddaus MA, Reynolds CM ve ark: Role of anaerobic flora in the translocation of aerobic and facultative anaerobic intestinal bacteria. *Infect Immun* 1987;55:2689-2694.
 27. Runkel NF, Moody FC, Smith GS ve ark: The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1991;51:18-23.
 28. Wells CL, Maddaus NA, Erlandsen SL ve ark: Evidence for the phagocytic transport of intestinal particles in dog and cats. *Infect Immun* 1998;56:278-282.
 29. Şahin M, Yol S, Çiftçi E ve ark: Does large-bowel enema reduce septic complication in acute pancreatitis? *Am J Surg* 176;331-334.
-
- YAZIŞMA ADRESİ:**
Dr.Adem DERVIŞOĞLU
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi ABD, 55139 Kurupelit,
SAMSUN

Ratlarda Kronik Perioperatif Steroid ve İmuran Kullanımının Kolon Anastamoz İyileşmesi ve Patlama Basıncına Etkileri

EFFECT OF CHRONIC PERIOPERATIVE STEROIDS AND IMURAN ON COLONIC ANASTOMOTIC HEALING AND BURSTING STRENGTH IN A RAT MODEL

Dr.Sinan YOL*, Dr.Serdar YOL**, Dr.David E. BECK***

*Yüksek İhtisas Hastanesi Gastrointestinal Cerrahi Kliniği, ANKARA

**Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, KONYA

***Ochsner Kliniği, Kolon ve Rektum Cerrahi Departmanı, NEW ORLEANS

ÖZET

Amaç: Kronik steroid ve imuran kullanımının kolon anastomozu üzerine etkilerini irdelemektir.

Durum Değerlendirmesi: Steroid kullanımının barsak anastomozu üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Kronik imuran kullanımının etkisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Yöntem: Çalışmada 100 adet erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Denekler herbiri 25'erli dört gruba ayrıldı. Ratların boynuna intestinal anastomozdan 45 gün önce inhalasyon anestezisi altında 60 gün boyunca hergün eşit dozda salınan kortizon asetat(200 mg) ve/veya azathioprin(50 mg) tabletleri yerleştirildi. Birinci gruba 2 adet plasebo tableti, II. Gruba 1 kortizon asetat, 1 plasebo tableti; III. Gruba 1 azathioprin, 1 plasebo tableti; IV. Gruba ise her iki ilaç tabletinden birer adet cilt altına yerleştirildi. Deneklere verilen ilaç dozları kortizon asetat için 3.3 mg/gün, azathioprin için 0.83 mg/gün idi. İlaçların yerleştirilmesinden 45 gün sonra deneklere ketamin ve asepromazin anestezisi altında orta hat laparotomi yapılarak ileoçekal valvden 4.5-5 cm distalde vasküler ark korunarak transvers kolon kesildi ve 5/0 prolene ile invert edici tek kat separe dikişlerle anastomoz yapıldı. Her gruptaki deneklerin yarısı 7. günde, kalanları da 14. günde sakrifiye edildi ve yapışıklıklar ayrılmadan anastomozu ortada bulunduran kolon segmenti 2 cm proksimal ve distalden hazırlanarak patlama basınçları ölçüldü. Aynı işlem anastomozsuz sol kolon segmentinde de tekrarlandı. Ölçüm sonrasında anastomoz hattı histopatolojik olarak ve kollojen içeriği yönünden değerlendirildi.

Çıkarımlar: Yedinci günde anastomoz hattındaki ortalama patlama basınçları grup I, II, III ve IV için sırasıyla 219.1, 208.7, 221.7 ve 212.3 mmHg olarak bulundu($p>0.05$). Ondördüncü günde ölçülen anastomoz hattındaki basınçlar sırasıyla 243.1, 242.3, 242.9 ve 240.9 mmHg idi($p>0.05$). Her bir grubun 7. ve 14. gün basınç farkları karşılaştırıldığında fark istatistik olarak anlamlı bulundu($p<0.05$). Her grubun anastomoz hattı ile anastomozsuz sol kolon basınç farkları da anlamlı idi($p<0.05$). Sol kolondaki 7. ve 14. gün patlama basınçları arasında fark gözlenmedi($p>0.05$).

Sonuçlar: Uzun süreli steroid ve/veya azathioprin kullanımı anastomozun 7. ve 14. gün patlama basınçlarına etki etmemekte, anastomoz kuvveti 14. günde 7. güne göre artmasına rağmen anastomozsuz doku kuvvetine erişmemektedir.

Anahtar kelimeler: İntestinal, steroid tedavisi, anastomoz, imuran tedavisi, rat

SUMMARY

The aim of present study was to compare the effects of long term chronic preoperative steroids and azathioprine on colonic anastomotic healing and tissue strength. One hundred male Sprague-

Dawley rats weighting 260-330 grams were divided into four groups, each of which had 25 animals. Group I received two placebo tablets. Group II received a time release drug pellet(200 mg cortisone acetate in a 60 day release form) and a placebo pellet placed in the subcutaneous tissue of the posterior neck for an average daily dose of 3.3 mg cortisone. Group III received a time release drug pellet (50 mg azathioprine in a 60 day release form) and a placebo pellet for an average daily dose of 0.83 mg azathioprine. Group IV received two time release drug pellets(200 mg cortisone acetate and 50 mg azathioprine each in a 60 day release form). After 6 weeks all animals underwent division and anastomosis of their midtransverse colon. One and two weeks after the anastomosis, colonic bursting pressures were determined at the anastomotic site and in the normal left colon by measuring intraluminal pressures at which leakage/rupture occurred. Blood cortisol levels and histopathologic changes were also compared.

There was no significant difference in bursting pressures(anastomosis and normal left colon) between treated and control animals at 7 and 14 days. Bursting pressure at the anastomotic site was significantly lower than left colonic site at 7 and 14 days ($p<0.05$). The increase in pressure at the anastomotic site by 14 days was statistically significant for each group ($p<0.05$). There was no significant difference at left colon for first and second week. In conclusion, bursting pressure of the colonic anastomosis was not affected by long term administration of cortisone acetate and azathioprine at seventh and 14th days of anastomosis in this rat model.

Keywords: Intestinal, steroids treatment, imuran treatment, anastomosis

Sindirim kanalında yapılan anastomoz ayrışması çok ciddi morbidite ve mortalite ile seyretmektedir (1,2). Örneğin hastanede kalım süresini iki katına, postoperatif mortaliteyi ise üç katına çıkardığı retrospektif çalışmalarla gösterilmiştir (3). Bu komplikasyonun en sık görüldüğü kolon anastomozlarında yara iyileşmesini etkileyebilecek birçok faktör uygun deneysel modeller geliştirilerek araştırılmıştır (4,5,6).

Genel olarak kortikosteroidlerin kolonda anastomoz iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği kabul edilir ve bu düşünce temelde deri üzerinde yapılan çalışmalara dayanır (7). Oysa iyileşmenin tüm aşamalarında deri ve barsaktaki yaraların davranışları farklıdır (8,9,10,11). Değişik araştırmacılar deri üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların barsağa uygulanmasının yanlışlığına dikkat çekmiş ve bu tür yaklaşımları şüphe ile karşılamışlardır. Nitekim yirmibeş yıl önce yapılan sıçan çalışmalarıyla kortikosteroidlerin deride yara iyileşmesini geciktirdiği gösterilmiştir (12); fakat barsaktaki yara iyileşmesine steroidlerin etkisini araştıran çalışmalar sınırlı kalmıştır. Imuran (Azathioprine) gibi diğer immünsüpresif ajanların da yara iyileşmesini geciktirdiği kabul edilmekle birlikte bu konunun da literatürde yerince yer almadığı dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada preoperatif uzun süre kortikosteroid ve imuran kullanımının, deneysel sıçan modelinde kalın barsakta yara iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması planlanmış ve yara iyileşme parametreleri olarak histopatolojik değişiklikler ve patlama basıncı değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağırlıkları 260 ile 330 gram arasında değişen yüz tane Sprague-Dawley türü erkek rat rastgele numaralandırılarak ayrı ayrı kafeslere kondu ve standart laboratuvar yemi ile beslendi. Denekler 25'erli dört gruba ayrıldı ve deney süresinde ısı'nın 22°C olduğu ve 12 saat aydınlatılan laboratuvar ortamında tutuldu.

Çalışmada cilt altına yerleştirildiğinde hergün eşit dozda salınan ve 60 gün salınım sağlayan tabletler kullanıldı (Innovative Research of America, Toledo, Ohio).

Tabletlerin yerleştirilmesi için deneklere metoksifloran inhalasyon anestezisi uygulandı. Birinci gruptaki deneklere iki plasebo tableti; II. gruptaki deneklere 200 mg kortizon asetat içeren bir tablet ve bir plasebo tableti olmak üzere toplam iki tablet; III. gruptaki deneklere 50 mg azathioprin içeren bir tablet ve bir plasebo tableti olmak üzere iki tablet; IV. gruptaki deneklere 200 mg kortizon asetat ve 50 mg azathioprin içeren birer tablet aseptik şartlarda boyunlarında yapılan 5 mm kesi ile cilt altına yerleştirildi. Bu yöntemle kortizon asetat tableti yerleştirilen gruptaki denekler (II. grup) günlük 3.3 mg ve azathioprin yerleştirilen gruptaki denekler (III. grup) günlük 0.83 mg azathioprin; IV. gruptaki denekler ise 3.3 mg kortizon asetat ve 0.83 mg azathioprin almış oldu. Cilt kesileri bir veya iki adet Ethicon marka cilt klipsi ile kapatıldı. Bu işlemler sırasında deneyi yapan, grupların aldığı tabletlerin içeriğinden habersizdi.

İşlem sonrasında denekler altı hafta boyunca standart diyet ve su ile beslendi ve haftada bir kez tartıldı. Altı hafta sonra, 24 saat aç bırakılan deneklere, intraperitoneal 72 mg/kg ketamin ve 3 mg/kg asepromazin anestezisi altında karın ön duvarı derisi traşlanarak aseptik şartlarda 3 cm'lik orta hat laparotomisi yapıldı. İleocekal valv'den 4.5-5 cm distalde transvers kolon ortaya konuldu ve orta kısmındaki vasküler ark korunarak kesildi. 5/0 prolene kullanılarak invert edilmiş, tek kat, ayrı ayrı dikişlerle anastomoz yapıldı. Her bir anastomozda 8 dikiş kondu. Laparotomi kesisi, kas tabakası 3/0 Vicryl, cilt ise 4/0 Vicryl ile olmak üzere devamlı dikişle kapatıldı. İşlem sonrasında aynı gün deneklerin su içmelerine izin verildi ve postoperatif birinci gün standart diyetle geçildi.

Her gruptaki deneklerin yarısı postoperatif yedinci günde, diğer yarısı ise 14. günde intraperitoneal 100 mg/kg pentobarbitol ile sakrifiye edildi ve derhal intrakardiyak 3 ml kan örneği alındı. Anastomozu ortasında bulunduran kolon segmenti yapışıklıklar ayrılmadan hazırlandı. Barsak anastomozun iki cm proksimal ve iki cm distalinden kesildi ve lümen serum fizyolojik ile yıkandı. Segmentin her iki ucuna gavaj iğnesi yerleştirildi ve 2/0 ipek ile bağlandı. Proksimal uçtaki iğne basınç transdüsrü aracılığı ile yazıcıya bağlandı. Distal uçtaki iğne ise 50 cc'lik serum fizyolojik ile dolu enjektöre takıldı ve enjektör, hızı 3.82 ml/dk'ya ayarlı perfüzyon pompasına bağlandı. Sızma öncesinde kaydedilen en yüksek basınç değeri patlama basıncı olarak alındı. Bu işlem süresince anastomozu içeren kolon segmentinde dolaşım devam etmekte idi. Aynı işlem 4 cm'lik anastomozsuz sol kolon segmentinde de tekrarlandı. Patlama basınçlarının ölçümü pentobarbitol enjeksiyonunu izleyen beş dakika içinde tamamlandı.

Ölüm sonrasında anastomoz hattı eksize edilip histolojik inceleme için %10'luk formalin solüsyonuna kondu. Her gruptan birinci ve ikinci haftaya ait altışar örnek rastgele seçilerek anastomozu içeren 48 kesit patolojik olarak incelendi. Hematoksilen-Eosin boyası ile boyanarak gruplar hakkında bilgisi olmayan bir patoloji uzmanı tarafından yara iyileşmesinin değişik parametreleri açısından değerlendirildi ve vasküler proliferasyon, fibroblast oluşumu, kollajen miktarı ve inflamatuvar cevap olmak üzere 0'dan 3'e kadar skorlandı. (0) cevapsızlık, (1) zayıf, (2) orta ve (3) belirgin cevap için kullanıldı. Her gruptan 6'şar örneğe ait skor ortalamaları alındı.

Alınan intrakardiyak kan örneklerinde kortizol düzeyleri radyoimmünoassay tekniği ile ölçüldü.

Veriler normal dağılım koşullarını sağladığı için ortalama \pm standart sapma şeklinde özetlendi. Dört gruba ait basınç değerlerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi uygulandı. Varyans analizlerinde anlamlı fark saptanmadığından Post Hoc testler kullanılmadı. Basınçların 7. ve 14. gün karşılaştırılması ile sol kolon basınç ortalamalarının karşılaştırılmasında küçük olmakla birlikte normal dağılım koşullarını sağladığı için Student'ın t-testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı.

BULGULAR

Deneklerin 96'sı çalışma sonuna kadar yaşadı. IV. gruptaki bir denek ilaç tabletlerinin yerleştirilmesi sırasında yüksek doz anesteziden kaybedildi. Biri III. gruptan, ikisi IV. gruptan olmak üzere üç denekte anastomozun ayrıldığı ve karın içinde abse olduğu görüldü. Geri kalan denekler (n = 96) sakrifiye edilinceye kadar normal yaşam ve yeme alışkanlıklarını sürdürdüler.

Çalışma boyunca deneklerin boyun yaralarının iyileşmesinde farklılıklar olduğu, II., III. ve IV. gruptaki deneklerin boyun insizyonlarındaki kabukların çok daha geç dönemde düştüğü, hatta bazı deneklerdeki kabukların deney boyunca dökülmediği gözlemlendi. Özellikle deneyin dördüncü ve beşinci haftasında kimi deneklerin boyun insizyonlarının kabuk kenarından kanadığı görüldü.

Çalışma süresince plasebo dışında ilaç alan denekler I. gruba göre daha az bir ağırlık artışı gösterdiler. Deneklerin başlangıç, 1., 6. ve 7. haftadaki ortalama ağırlıkları \pm SS Tablo 1'de verilmiştir.

Her gruptan rastgele seçilen beş denekte kan kortizol seviyeleri ölçüldü. Her bir grup için ortalama kan kortizol seviyeleri sırasıyla 0.494, 1.186, 0.510 ve 1.056 ug/dl idi (Tablo 1).

Birinci ve ikinci haftada ölçülen anastomoz hattı ve sol kolondaki ortalama patlama basınçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Birinci hafta sonunda grup I, II, III ve IV'deki denek sayıları sırasıyla 12, 12, 13 ve 13'dür. I. grupta bir denekte anastomoz bölgesindeki patlama basıncı kolo-intestinal fistül nedeniyle ölçülemedi; lümeneye verilen serum fizyolojik bir süre sonra anastomoz bölgesine yapışmış olan bir ince barsak segmentlerine geçti ve ince barsak segmentlerini doldurmaya başladı. Bu denek çalışmadan çıkarıldı. Ölen deneklerin sol kolonlarındaki patlama basınçları ölçülmedi, ancak anastomoz hattındaki basınç sıfır kabul edildi. İkinci hafta sonunda I., II., III. ve

TABLO 1: DENEKLERİN ORTALAMA AĞIRLIK ARTIŞI VE KAN KORTİZOL SEVİYELERİ
(Ortalama±Standart sapma)

Grup	Ortalama Ağırlık (gr)				Ortalama Kan Kortizol Seviyesi (ug/dl)
	Başlangıç(n)	1. Hafta(n)	6. Hafta(n)	7. Hafta(n)	
I	285.4±6.8(25)	319.3±10.1(25)	407.5±14.1(25)	409.4±11.2(25)	0.494±0.133
II	287.3±9.2(25)	284.0±8.1(25)	364.2±20.2(25)	352.6±28.6(25)	1.186±0.581
III	285.2±7.0(25)	304.0±8.2(25)	375.9±16.5(25)	361.3±12.9(24)	0.510±0.218
IV	287.7±8.2(24)	259.8±25.1(24)	371.1±13.0(24)	356.6±23.3(22)	1.056±0.371

IV. gruptaki denek sayısı sırasıyla 13,13,12 ve 11 idi.

Yedinci günde anastomoz hattındaki ortalama patlama basınçları 219.1 ± 6.4 (I.grup), 208.7 ± 5.3 (II.grup), 221.7 ± 11.8 (III.grup) ve 212.3 ± 9.2 mmHg (IV.grup) bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiki anlamlılığa sahip değildi (p>0.05). Ondördüncü günde ölçülen anastomoz hattındaki ortalama basınçlar 243.1 ± 11.6 (I.grup), 242.3 ± 16.3 (II.grup), 242.9 ± 9.6 (III.grup) ve 240.9 ± 7.0 mmHg (IV.grup) olarak ölçüldü. Gruplar arasındaki fark yine anlamlı değildi (p>0.05). Her grupta, yedinci ve 14. günler arasında ölçülen patlama basıncındaki artış anlamlı idi (Tablo 2). Hem 7.

günde hem de 14. günde anastomoz hattı ile sol kolon arasındaki patlama basınçları arasındaki fark anlamlı idi (Tablo 2).

Sol kolon patlama basınçlarının 1. ve 2. haftadaki ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Yedinci ve ondördüncü günlere ait kesitlerde incelenen yara iyileşmesine ait parametrelerin skor ortalamaları verilmiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Kolorektal cerrahi uygulamalarda anastomoz ayrışması ciddi bir komplikasyondur ve kolon ameliyatları sonrasında ölümlerin en az üçte

TABLO 2: YEDİNCİ VE 14.GÜNDE ANASTOMOZLARIN PATLAMA BASINÇLARI (mmHg)
(Ortalama ± Standart Sapma)

Grup	7. gün			14. gün		
	N	Anastomoz Basıncı	Sol Kolon Basıncı	N	Anastomoz Basıncı	Sol Kolon Basıncı
I	11	219.1 ± 6.4	279.5 ± 5.0 ^a	13	243.1 ± 11.6*	281.5 ± 9.3
II	12	208.7 ± 5.3	271.7 ± 10.2 ^{aa}	13	242.3 ± 16.3**	273.1 ± 14.2
III	13	221.7 ± 11.8	276.7 ± 6.9 ^a	12	242.9 ± 9.6*	277.5 ± 6.1
IV	13	212.3 ± 9.2	275.9 ± 7.3 ^{aa}	11	240.9 ± 7.0**	272.7 ± 4.8

*7. Güne göre p<0.05, **7. Güne göre p<0.01

^aAnastomoz basıncına göre p<0.05, ^{aa}Anastomoz basıncına göre p<0.01

birinden sorumludur. İstatistiklere göre yalnız Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 225.000'in üstünde primer anastomoz gerektiren kolon ameliyatı yapılmakta ve anastomoz kaçağı oranı değişik kaynaklarda farklı olmakla birlikte %15'lere kadar yükselebilmektedir (13). Bu ciddi sorunun çözümüne yönelik olarak anastomoz iyileşmesindeki faktörleri inceleyen bir çok araştırma yapılmış ve iyileşmeyi olumsuz etkileyen faktörler belirlenmeye çalışılmıştır.

Kolon anastomozu yapılmasını gerektiren cerrahi girişim geçiren hastaların bir kısmının sistemik bazı hastalıklar nedeniyle uzun süreden beri değişik ilaçlar kullanıyor olmaları sık karşılaşılan bir durumdur. Daha çok hastaların içinde bulunduğu yaş grubundan kaynaklanan bu sorunun, kolonda yara iyileşmesini nasıl etkilediği incelenmeye değer bulunmuştur. Enflamatuar reaksiyon yara iyileşmesinin önemli bir aşaması olduğu için, bu reaksiyonu engelleyen veya geciktiren her türlü ilaç uygulamasının yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği, bu ilaçların kullanılmaya başlandığı yıllardan beri teorik olarak kabul edilmektedir. Bunun en çarpıcı örneğini steroidler ve diğer immunosüpresif ajanların transplantasyon sonrasında ve enflamatuar barsak hastalıklarında etkin bir şekilde kullanılması oluşturmaktadır. Ayrıca bu ilaçların ciddi metabolik etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Bu yaklaşımla, kollajen metabolizmasının barsak anastomoz kuvvetini etkileyen önemli faktörlerden biri olduğu düşünülürse, bu metabolik etki daha da önem kazanmaktadır. Bu ajanları kullanan alıcılara kolon ameliyatı gerekebileceği gibi, daha da önemlisi ve sık karşılaşılan ülseratif kolit gibi

enflamatuar barsak hastalığı olan hastaların her an cerrahi girişime aday olmaları konunun önemini arttırmaktadır.

Deride yapılan çalışmalar steroidlerin yara iyileşmesini engellediği ve geciktirdiğini göstermiştir. Steroidlerin yara bölgesinde enflamasyon hücrelerinin birikmesini geciktirmek, hücrelerin reaksiyonunu azaltmak ve kollajen sentezini engellemek gibi etkileri vardır (14). Bir diğer immunosüpresif ajan olan azathioprinin de yara iyileşmesini geciktirdiği düşünülmektedir. Bu ilacın prostoglandin ve lökotrien gibi mediatörlerin salınımını azalttığı belirlenmiştir (15). Yara iyileşmesinde çok önemli olan bu olayların gecikmesi iyileşmeyi olumsuz etkilemektedir. Bu ilaçların sayılan özellikleri nedeni ile, derideki yara iyileşmesi gibi kolorektal cerrahi sonrası anastomoz hattında da nedbeleşmeyi geciktireceği düşüncesi ile bazı çalışmalar planlanmıştır. Ancak ilk gözlenen gastrointestinal sistemdeki yara iyileşmesinin derideki yara iyileşmesinden farklı olduğudur. Gastrointestinal kanaldan salgılanan histamin ve büyüme faktörleri gibi doku faktörlerinin ve epitel hücrelerinin bu faktörlere cevabının farklı olduğu görülmüş ve gastrointestinal kanal bu açıdan yeniden incelenmeye başlanmıştır (16). Sonuçta deriden elde edilen verilerin gastrointestinal kanala uyarlanamayacağı gerçeği yanında, gastrointestinal kanalın değişik bölümleri arasında da farklılıklar olduğu ortaya çıkartılmıştır.

İmmun süpresif ilaçlardan steroidlerin kolon anastomozu üzerine olan etkilerini inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır ve çalışılan ilaç, ilacın dozu, kullanım şekli ve kullanım süresi çok değişik olduğundan bu deneylerden elde

TABLO 3: POSTOPERATİF 7. VE 14. GÜNE AİT HİSTOLOJİK BULGULARIN SKOR ORTALAMALARI*

Histopatolojik Değişiklikler	P.O. 7. Gün Değerleri				P.O. 14. Gün Değerleri			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Enflamatuar hücre	2.1	1.5	1.6	1.7	1.2	1.6	1.0	1.5
Abse	0.6	0.2	0.6	0.3	0.0	0.3	0.0	0.2
Dev hücre	0.9	0.8	1.0	1.0	1.0	1.0	0.8	0.8
Damarlanma	2.5	2.3	1.6	2.2	2.0	1.4	1.7	1.7
Fibroblast	2.3	1.3	1.4	2.0	1.8	0.8	1.0	1.7
Kollajen	2.2	1.1	1.4	1.8	1.9	0.9	1.0	1.5

*Her gözdeki değer 6 histolojik örneğe ait 0'dan 3'e yapılan skorldamanın ortalamasıdır. (0 = cevapsızlık; 1 = zayıf; 2 = orta; 3 = belirgin cevap)

edilen sonuçları birbiri ile karşılaştırmak da oldukça güçtür. Ayrıca steroidlerin etkisini inceleyen çalışmaların büyük çoğunluğunda steroid kısa süreli kullanılmış ve sonuçta akut dönemdeki etkileri ortaya çıkarılmıştır. Halbuki bu ilaçlar alıcı ve enflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda çok daha uzun süre kullanımının yara iyileşmesi üzerine etkileri ayrıntılarıyla bilinmemektedir. Azathioprinin ise kolon anastomozu üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaya literatürde rastlanmamaktadır.

Bu çalışmada daha önce Del Rio ve arkadaşlarının (17) kullandığı deney modeli kullanılmış ve steroid olarak kortizon asetat seçilmiştir. Bu modelinin yeğlenmesinin nedeni bu çalışmanın yayınlanan ilk uzun süre steroid kullanımını olmasıdır. Biz bu çalışmada steroidlerin etkisi yanında azathioprinin anastomoz üzerindeki etkilerini inceleyerek karşılaştırma yapma fırsatını bulduk. Deneyde tüm anastomozlarda konulan dikiş sayısının aynı olmasına dikkat edilmiştir ve dikişler basınç ölçümü öncesinde alınmamıştır. Dikişler alınmadan yapılacak basınç ölçümünün en büyük sakıncası anastomoz hattındaki gerçek doku gerginliği değil sütür materyalinin de sağladığı ilave direngenliğin birlikte değerlendirilmesidir. Ancak dikişler alındıktan sonra ölçülecek basınçların, dikiş alınma işleminin anastomoz hattını zedeleyebileceği noktasından hareketle sonuçları da etkileyeceği düşüncesindeyiz. Bu görüşün başka yazarlar tarafından da kabul edildiği ve anastomoz sonrasında ilk dört günde ölçülen patlama basıncının gerçek yara iyileşmesi kuvveti yerine dikişlerin dokuyu tutma kuvveti olarak kabul edilmesi gerektiğine dikkat çekilmektedir. Yedinci ve 14. günlerde anastomozun tümüyle yeni oluşan doku ile doldurulmuş olması nedeniyle, bu günlerde ölçülen basıncın ise doku kuvvetini daha iyi yansıttığı söylenebilir. Bir diğer önemli konu ise basınç ölçülürken patlamanın anastomoz dışındaki bir yerden olmasıdır. Bu durumda elde edilen basınç değeri gerçek yara kuvvetini yansıtmayacaktır. Kaynaklarda anastomoz dışından olan patlamalardan söz edildiği halde sonuçların yorumunda bu noktanın göz önüne alınmadığı dikkat çekmektedir. Basınç ölçülürken patlamanın anastomoz dışı bir noktadan olması, deneysel modelin yara iyileşmesini incelemeye ideal olmadığına göstergesi olabilir. Bundan dolayı elde edilen nümerik verilerin istatistik sonuçlarına temkinli yaklaşılması gerekmektedir. Deneklerin boyun yaralarının iyileşmesinde farklılıklar olduğu ve bazı deneklerde kabuk kenarından zaman zaman sızma şeklinde kana-

maların olduğu görüldü. Deney öncesinde, böyle bir gelişme olacağı beklenmediğinden bu bulguyu inceleyecek objektif kriterler belirlenmemiştir. Bu bulgunun grup içindeki tüm deneklerde görülmemesi ve bazı deneklerin yaralarının krutsuz iyileşmesi yorumlanması güç bir bulgu olmuştur. Dolayısıyla bu bulgu yalnızca bir gözlem olarak not edilmiştir.

Deney başlangıcında grupların ortalama tartıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tabletlerin yerleştirilmesini takip eden ilk hafta sonunda ise deneklerin eriştiği tartılar istatistiksel olarak farklı bulundu ($p < 0.05$). Grup II ve IV'deki denekler erken dönemde kilo vermiş ve grup III'deki deneklerin ağırlık artışı, grup I'deki deneklere göre daha az olmuştur. Bu bulgular kullanılan ilaçların akut dönemde etkili olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Altıncı hafta sonunda ise deneklerin ulaştığı tartılar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılan bir farklılık göstermiştir ($p < 0.05$). Kronik dönemi yansıttığı öne sürülebilecek bu dönem sonunda deneklere cerrahi girişim uygulandı. Anastomozu takip eden birinci hafta sonunda, yani yedinci haftada deneklerin anesteziye ve cerrahi girişime cevapları farklı olmuş ve III. gruptaki denekler de II. grup ve IV. gruptaki denekler gibi kilo kaybetmiştir. Bu tartı kaybı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

İkinci ve IV. gruptaki kan kortizol seviyeleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.01$). II. ve IV. grupların kan kortizol seviyeleri arasında istatistiksel farklılık olmaması azathioprin tabletlerinin kortizol salınımını etkilemediği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca, bu bulgular, kullanılan deney modelinde ilaç salınımının deney boyunca eşit salınımlı olduğunu göstermesi açısından önemli sayılabilir. Deney sırasında anastomoz ayrışması nedeniyle kaybedilen deneklerin kortizon-azathioprin (IV.grup) ve azathioprin (III.grup) grubunda yer alması istatistiksel anlam taşımaya da, dikkat çekici olmuştur.

Yedinci günde anastomoz hattındaki ortalama patlama basınçları grup I, II, III ve IV için istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği gibi, on dördüncü günde ölçülen anastomoz hattındaki ortalama basınçlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Buna karşılık her grupta, kendi içinde yedinci ve 14. günler arasında tespit edilen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Anastomoz hattı ile sol kolon patlama basınçları arasındaki fark her grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlenmiştir. Fakat birinci hafta ve ikinci hafta ölçülen sol kolon patlama

basınçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgularla uzun süre steroid ve azathioprin kullanımının anastomozun 7. ve 14. gününde patlama basınçlarına etki etmediği sonucuna varılmıştır. Anastomoz kuvveti 14. günde 7. güne göre daha da artmış olduğu halde yine anastomozsuz doku kuvvetine erişememiştir.

Anastomoz bölgesinin morfolojik incelemesi sonucunda gruplar arasında çok karakteristik farklılıklar olmadığı görülmüştür. Yedinci günde, steroid grubunda en az sayıda enflamasyon hücreleri ve abse oluşumu görülürken kontrol grubunda yoğun enflamasyon hücreleri göçü tespit edilmiştir (Tablo 3). İncelenen alandaki enflamasyon hücreleri her üç grupta da (kontrol grubu hariç) birbirine yakın bulunmuştur. Steroid alan denek grubunda daha az fibroblast ve kollajene rastlanmış olması da dikkat çekicidir. En fazla miktarda kapiller oluşumu ile en fazla sayıda fibroblast ve kollajen yine kontrol grubunda tespit edilmiştir. Yedinci günde kontrol grubu hariç diğer gruplarda kollajen birikimi ile fibroblast sayısı arasında korelasyon olduğu bulunmuştur. Sonuçta, yara iyileşmesinin yedinci gününde kortizon ve azathioprinin olumsuz etkileri istatistiki anlam taşımaya da net bir şekilde gözlenmiştir.

On dördüncü günde ise, kontrol grubunda enflamasyon hücrelerinin miktarının azalmış olduğu, steroid grubunda kontrol ve azathioprin grubu ile karşılaştırıldığında enflamasyon hücrelerinin çok daha yoğun olduğu dikkat çekmiştir. Kontrol grubu anastomoz çevresinde fibroblast sayısı daha yüksek bulunmuş, kollajen miktarı ise her grupta fibroblast sayısı ile korelasyon göstermiş ve yine kontrol grubunda daha yüksek oranda kollajen liflerinin depolandığı tespit edilmiştir. Bu bulgular kullanılan ilaçların yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerini göstermesi açısından değerli sayılmıştır. Yine steroid kullanımının enflamasyon hücrelerinin belirmesi ve hızı ile fibroblast proliferasyonu üzerine de olumsuz etki yaptığı görülmüştür. Buna bağlı olarak steroid grubunda histolojik olarak enflamatuar hücrelerin ve fibroblastların azaldığı ve daha az kollajen sentezlendiği gözlenmiştir.

Anastomoz kuvvetinin kollajen sentezi ile yıkımı arasındaki dengenin ve kollajen lifleri arasında çapraz bağların sonucu olduğuna inanılmaktadır. Kortikosteroidler (metilprednizolon, metoksiprogesteron ve kortizol asetat) yara iyileşmesinin geç dönemini uzatmaktadır; bu dönemde yeni sentezlenen kollajen anastomoz

öncesi kuvvetin yeniden kazanılmasında önemlidir. Ayrıca kollajenolitik enzimlere sahip olan polimorfonükleer lökosit ve makrofajlar ve fibroblast sentezini regüle eden makrofajlar kortikosteroidlerin etkisi ile yara bölgesine göç ve fonksiyonlarını yerine getirmekte olumsuz etkilenmektedir. Bütün bunlar göz önüne alındığında kortizol asetatın anastomoz bölgesi kollajeni üzerine yaptığı etkinin hücresel düzeyde olduğu ve bunun anastomoz kuvvetine etki etmediği gözlenmiştir. Ziv ve ark.'larının (18) yaptığı geniş bir klinik incelemede ülseratif kolit nedeniyle restoratif proktokolektomi ve ileal poş-anal anastomoz yapılan hastalarda bir aydan daha uzun süre düşük doz ve yüksek doz steroid alanlarla hiç steroid almayan olgular erken postoperatif septik komplikasyonlar açısından karşılaştırılmıştır. Hiç steroid kullanmama ile düşük veya yüksek doz steroid kullanımı arasında septik komplikasyonlar açısından hiçbir fark saptanmamıştır. Bu çalışma bizim deneysel olarak elde ettiğimiz bulgularla uyum halindedir.

Sonuç olarak bu çalışmada kortizol asetatın kolon anastomoz bölgesinde yara iyileşmesini geciktirdiği fakat bu etkinin anastomoz patlama basıncına yansımadağı görülmüştür. Azathioprinin de kolonda yara iyileşmesine etki etmediği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Fielding LP, Stewart-Brown S, Dudley HAF: Surgeon related variable and the clinical trial. *Lancet* 1978; 2: 778-9.
2. Schrock TR: Determinants of unsuccessful colonic anastomosis in humans. In: *Wound healing and wound infection*. Hunt TK, ed. New York: Appleton-Century-Crofts, 1980; 184-90.
3. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G: Anastomotic integrity after operations for large bowel cancer: A multicentre study. *Br J Surg* 1980; 281: 411-4.
4. Schrock TR, Denevey CW, Dunphy JE: Factors contributing to leakage of colonic anastomosis. *Ann Surg* 1973; 177: 513-8.
5. Yamakawa T, Patin CS, Sobel S, Morgenstern L: Healing of colonic anastomoses following resection for experimental diverticulitis. *Arch Surg* 1971; 103: 17-20.
6. Yeşilkaya Y, Soyhan N, Bengisu N, Şen M, Aritaş Y: The effects of different suture techniques on collagen metabolism in experimental distal colonic anastomoses. *Br J Surg* 1985; 72: 987-9.
7. Furst MB, Stromberg BC, Blatchford GJ, Christensen MA, Thorson AC: Colonic anasto-

- mosis: *bursting strength after corticosteroid treatment*. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 12-5
8. Forrest L: *Current concepts in soft connective tissue wound healing*. *Br J Surg* 1983; 70: 133-40.
 9. Hendriks T, Mastboom WJB: *Healing of experimental intestinal anastomoses: parameters of repair*. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 891-901.
 10. Mastboom WJ, Hendriks T, de Man BM, de Boer HH: *The influence of methylprednisolone on the healing of intestinal anastomosis in rats*. *Br J Surg* 1991; 78: 54-6.
 11. Smith R: *Recovery and tissue repair*. *Br Med Bull* 1985; 41: 295-301.
 12. Aramugam S, Nimmannit S, Enquest IF: *The effect of immunosuppression on wound healing*. *Surg Gyn Obstet* 1971; 133: 72-4.
 13. Graves E: *Detailed diagnosis and procedures*. *National Hospital Discharge Survey* 1987.
 14. Boggs DR, Athens JW, Cartwright GE: *The effect of adrenal glucocorticoids upon the cellular compositions of inflammatory exudates*. *Am J Pathol* 1964; 44: 763-7.
 15. Berrebi W, Chaussade S, Bruhl AL, Pariente A, Valleur P, Hautefeuille P, Couturier D: *Treatment of Crohn's Disease recurrence after ileoanal anastomosis by azothioprin*. *Digest Dis Sci* 1993; 38: 1558-60.
 16. Martens MFWC, Huyben CMLC, Hendriks T: *Collagen synthesis in fibroblast from human colon: regulatory aspects and differences with skin fibroblasts*. *Gut* 1992; 33: 1664-70
 17. Del Rio JV, Beck DE, Opelka FG: *Chronic perioperative steroids and colonic healing in rats*. *J Surg Res* 1996; 66: 138-42.
 18. Ziv Y, Church JM, Fazio VW, King TM, Lavery IC: *Effect of systemic steroids on ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis*. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 504-8.
-
- YAZIŞMA ADRESİ:**
Dr.Serdar YOL
Mehmet Akif Mh.Mihri Vefa sok.
Hayat Sitesi E-1 Blok 6/7 42200, KONYA