

SPLENEKTOMİ'NİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

SPLENECTOMY AND WOUND HEALING

**Dr.Cemalettin ERTEKİN, Dr.Şükrü DİLEGE, Dr.Mehmet KURTOĞLU
Dr. Sema GENÇ, Dr.Uğur ÇEVİKBAŞ**

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.B.D., Biokimya A.B.D. Patoloji A.B.D.
DETAM (Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi) ÇAPA/İSTANBUL

ÖZET : Künt travmalar sonucu sıklıkla yaralanan dalağın, tek tedavi şekli yakın zamana kadar splenektomi idi. Ancak gerek splenektomi sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar gerekse dalağın sütüre elverişli olduğunun kanıtlanması, dalağı koruyucu işlemleri ön plana çıkarmıştır.

Bu deneysel çalışmada splenektominin yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Yalnız kollajene özgü aminoasit olan hidroksiprolin düzeyleri ana parametre olarak alınmıştır. Ayrıca dokunun kopma kuvveti ölçümleri ve histopatolojik incelemeleri yapılmıştır.

Tüm parametreler birlikte değerlendirildiğinde, splenektomi sonrası yara iyileşmesinde gecikme olduğu görülmüştür. Özellikle geç dönemde hidroksiprolin düzeyleri ve kopma kuvvetlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

SUMMARY : Until recently, splenectomy was the only method of treatment of splenic rupture, which is one of the most common injuries after blunt trauma. However, complications after splenectomy and the proved fact that the splenic tissue can be sutured safely have led to spleen-preserving techniques. We studied experimentally the effect of splenectomy on wound healing. Hydroxyproline level has been selected as the main parameter because this aminoacid is unique to collagenous tissue. In addition to this measurement of tissue resistance histopathological studies have been performed. After evaluation of all parameters it has been found that splenectomy delays wound healing. Especially in the late period, hydroxyproline content and tissue resistance was depressed significantly in comparison to controls ($p < 0.001$).

GİRİŞ:

Vücut savunma sisteminde oynadığı rolü son yıllarda çok daha iyi anlaşılan dalak; fonksiyonları, çıkarılmımdan sonraki enfeksiyon riski artışı ve splenektomiye karşı seçeneklerin gündeme gelmesi açısından gittikçe artan bir ilgi ile izlenmektedir.

Bilindiği gibi künt karın yaralanmalarında en sık yaralanan organ dalaktır (2) Yakın geçmişe kadar en küçük dalak yaralanmalarında bile dalağın sütüre edilemeyeceği kabul edilerek splenektomi yapılmaktaydı. Ancak yapılan çalışmalar sonucu, splenektomiden sonra oluşan ve bazen ölümlü sonuçlanabilen komplikasyonların ortaya çıkması ve dalak parankiminin dalak kapsülü ile birlikte sütüre elverişli olduğunun anlaşılması nedeni ile mümkün olduğunca dalak koruyucu girişimleri uygulamak tercih edilir olmuştur (4,11,14).

Yine son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle RES'e ait bir organ olan dalağın, yara iyileşmesinde

önemli rolü olan T lenfositler ve trombositler için rezervuar bir organ olduğunu ortaya koymuştur. Böyle bir depo organın ortadan kaldırılmasının yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri ileri sürülmüştür (10,11)

Bu bilgilerin ışığı altında, splenektomi ile yara iyileşmesi arasındaki ilişkiyi deneysel olarak incelemek ve bu yönden de dalak koruyucu girişimlere öncelik verilmesini sağlamak amacı ile böyle bir çalışma yapmayı uygun bulduk.

MATERYEL VE METOD:

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi, Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Deney hayvanı olarak ağırlıkları 200-300 gr. arasında değişen Wistar Albino türü erkek sıçanlar kullanıldı. Çalışma süresince eter anesteziyi uygulanarak deneklere postoperatif dışkılamayı takiben, %21 protein içeren standart fare yemi ve 6. saatte su verildi.

Deney hayvanları herbiri 10'ar sıçandan oluşan dört gruba ayrıldılar. Hepsine 4 cm.'lik median laparotomi uygulandı ve girişim bitiminde kesi çift kat tek tek sütürlerle kapatıldı

1. gruba sadece laparotomi, 2. gruba ise splenektomi uygulanarak postoperatif 15. günde sıçanlar sakrifiye edildiler. 3. gruba sadece laparotomi, 4. gruba ise splenektomi yapıldı. Postoperatif 120. günde relaparotomi uygulanarak 15. günde denekler sakrifiye edildiler.

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi için örnekler üç ana parametre ile karşılaştırıldı.

1) Karın ön duvarından insizyon ortada kalmak koşulu ile 4 cm. boyunda, 0,5 cm. eninde doku şeritleri hazırlandı. Şekil 1'de görülen düzeneğin iki ucu arasında gerilen doku şeritleri gerilerek koptukları anda göstergedeki değerler okundu ve kopma kuvveti olarak değerlendirildi (Tablo 1).

1. Grup n=10	2. Grup n=10	3. Grup n=10	4. Grup n=10
3200	3300	2900	2200
2600	3200	3200	2500
3000	2800	3100	2500
2800	3500	3000	2200
3200	3200	3000	2250
3000	3000	3000	2400
2600	2900	2900	2300
2800	2600	3200	2650
3100	2800	3300	2700
2800	3000	3150	2400

Tablo 1. Kopma Kuvveti Değerleri (kg. doku)

2) İnsizyon hattından alınan doku örnekleri 2cc serum fizyolojik içinde -22 °C'de donduruldu ve daha sonra liyofilize edilerek her birinden ortalama 15 mg. tartıldı. Bu dokulardan Bergman (5) yöntemi ile hidroksiprolin konsantrasyonları tain edildi.

3) İnsizyon bölgesinden alınan diğer örnekler ise histopatolojik olarak incelendi (Tablo 3).

Sonuçlar Mann-Whitney U testine göre değerlendirildi.

SONUÇLAR:

Dört gruptaki sıçanlarda kopma kuvveti değerleri ortalama 1. grupta 2900, 2. grupta 3030, 3. grupta 3075, 4. grupta ise 2185 mg. olarak bulunmuştur. Sonuçlardan da anlaşılacağı üzere , erken dönemde

splenektomi yapılan sıçanlarla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmezken, geç dönemde, splenektomi yapılanlarda (4.grup) kopma kuvvetinin anlamlı olarak azaldığı görülmektedir (p 0,001) Tablo 1.

Yara iyileşmesinin en iyi göstergelerinden biri doku hidroksiprolin miktarıdır. Dört gruptaki sıçanlarda hidroksiprolin değerlerinin ortalaması sırası ile 0,789, 0,423, 0,930 ve 0,343 mgr/gr dokudur. Görüldüğü gibi her iki splenektomi grubunda özellikle geç dönemde daha bariz olmak üzere hidroksiprolin değeri kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 2)

1. Grup n=10	2. Grup n=10	3. Grup n=10	4. Grup n=10
0.686	0.496	0.803	0.289
0.994	0.389	0.804	0.397
0.635	0.230	0.952	0.211
1.020	0.300	0.984	0.323
0.632	0.289	0.870	0.382
0.610	0.436	0.960	0.201
0.920	0.428	1.100	0.230
0.990	0.610	1.064	0.201
0.802	0.680	0.900	0.376
0.601	0.380	0.868	0.389

Tablo 2. Hidroksiprolin Değerleri (mgr/gr)

Dört ayrı gruptaki sıçanlardan alınan doku örnekleri histopatolojik inceleme için Hematoxilen Eozin, Masson-Trikron ve Gümüş boyası ile boyanarak değerlendirildi (Tablo 3).

Polimorf Nüveli Lökositler	Lenfosit ve plasmositler	Bağ dokusu hücreleri	Bağ dokusu lifli artışı	
1. Grup	+	+++	++	+++
2. Grup	+++	++	+	+
3. Grup	++	+++	+	++
4. Grup	++	++	+	+
+: Hafif ++: Orta derecede +++: İleri derecede				

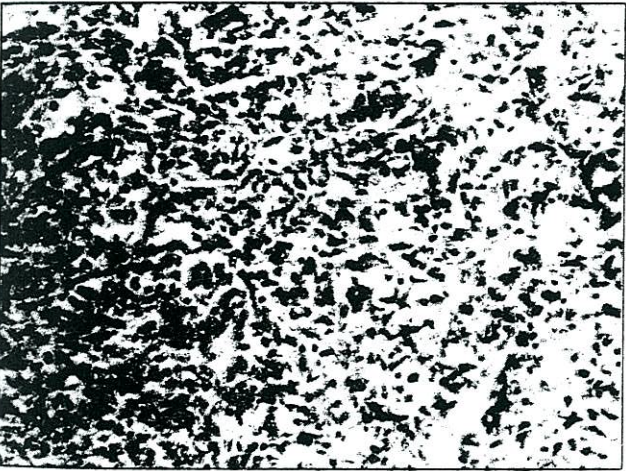
Tablo 3. Histopatolojik Sonuçlar

Splenektomi yapılan sıçanlarda erken dönemde PNL artışı, geç dönemde lezyon yerinde organizas-

yon halinde abse alanları, bunların çevresinde orta derecede lenfosit ve plasmositler, seyrek fibrosit - fibroblast grupları ile kollajen dizilişinde aşırı düzensizlik, retikulum liflerinde düzensiz artış dikkati çekmiştir (Resim 1, 2, 3,).



Resim 1. Kontrol grubunda bağ dokusu liflerinin dizilişi. (H. EX 310)



Resim 2. Splenektomi grubunda bağ dokusu liflerinin dizilişi. (H. EX 310)



Resim 3. Splenektomi grubunda iltihabi hücre infiltrasyonu ve bağ dokusu liflerinin dizilişi. (Masson Trikrom X 4310)

TARTIŞMA:

Gestasyonun 5. ayına kadar hematopoezin merkezi olan dalak, doğumdan sonra etkin bir fagositik organ olarak görev yapar. Ayrıca total periferik lenfoid dokunun %25'ini oluşturduğundan hücrel immünite ve antikor sentezine önemli katkılarda bulunur. Özellikle IgM sentezinde rol oynar. Splenektomi sonrası IgM ve IgA düzeylerinde belirgin azalmalar ve bunları tampona etmek için IgG düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (2, 3, 9, 13)

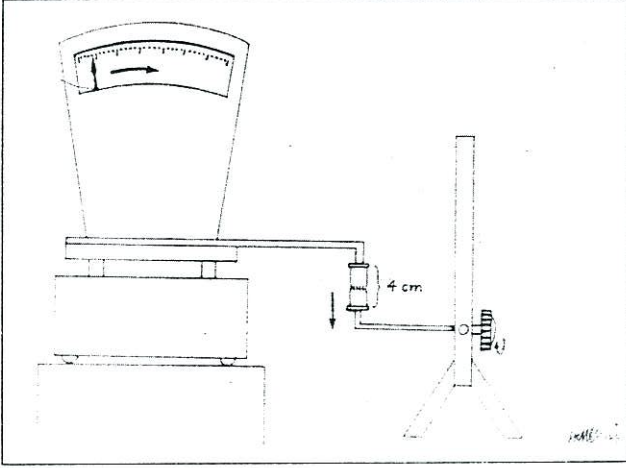
Dalak bir tetrapeptid olan Tuftisin'in, enkapsüle mikroorganizmaların fagositozu için gerekli spesifik antikorların (opsoninlerin) ve komplemanın en önemli yapım yeridir. Tuftisin, nötrofillerin fagositik aktivitesini en üst düzeye ulaştırır, T ve B lenfositlerin düzenli çalışmasını, T Helper ve T Supressör hücrelerin oranlarının düzenlenmesine yardımcı olur (9, 14, 10). Splenektomi sonrası Tuftisin düzeyinin azaldığı ve bunun yıllarca devam ettiği saptanmıştır (3, 12).

Yumuşak doku yaralarının iyileşmesi, bağ dokusu tamiri ve fibröz nedbe oluşumu ile gerçekleşir. İyileşmeyi sağlayan bağ dokusu, değişik hücrelerin sentez ettiği kollajen ve zemin maddesinin çeşitli komponentlerinden oluşur. Yaraların iyileşmesi ve direnç kazanmasında kolajen sentez ve lizisindeki dengenin önemli rolü vardır. İyileşmenin başlaması ve olgunlaşması genellikle üç fazlı bir süreç içinde gerçekleşir. Bu gelişim içinde pek çok faktör yara iyileşmesini olumlu veya olumsuz yönde etkiler (8, 15).

Balak özellikle T ve B lenfositleri ile trombositlerin yapım ve depo merkezidir. Bilindiği gibi T lenfositleri salgıladıkları lenfokinler aracılığı ile Mast hücrelerini etkileyerek açığa çıkmasını sağladıkları histamin ve benzeri maddeler, fibroblast migrasyonunu aktive ederek yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu arada trombositlerinde yara iyileşmesi sürecinin başlamasında anahtar rol oynadıkları bilinmektedir. Trombositler tarafından yara yaraya salınan faktörlerin fibroblast proliferasyonunu stimüle ettikleri ve bu hücrelerin olmadığı doku kültürlerinde fibroblastların hareketsiz kaldığı saptanmıştır.

Splenektomi sonrası T lenfositlerinde kalitatif ve kantitatif değişiklikler olmaktadır. Pekçok yayın, splenektomi sonrası T lenfositlerinin sayısında azalma saptandığını belirtirken hafif derecede arttığını

savunan yayınlar da vardır. Ancak, birçok araştırmacı splenektomi'yi takiben inhibitör monosit adlı bir ajanın T lenfositleri inhibe ettiğini ve bunun postoperatif 3. hafta ile 1 yıl arasında etkili olabildiğini öne sürmektedirler(1,7).



Şekil 1. Kopma kuvvetinin ölçümünde kullanılan model şematik şekli.

Bu bilgilerin ışığı altında, splenektomi sonrasında yara iyileşmesi sürecinde değişiklikler olabileceğini düşünerek böyle bir deneysel çalışma programladık. Elde ettiğimiz mevcut parametrelerin değerlendirilmesi ile splenektomi yapılan sıçanlarda özellikle geç dönemde, kontrol gruplarına göre, yara iyileşmesinin anlamlı bir şekilde geciktiği saptanmıştır. Yara iyileşmesi, yara yerinde bulunan kollajen miktarı ile doğru orantıda olduğundan, sadece kollajene özgü bir aminoasit kabul edilen Hidroksiprolin düzeyleri ana parametrimizi oluşturmuştur (5,8).

Gerek Hidroksiprolin düzeyleri gerekse yaranın kopma kuvveti, splenektomili grupta kontrol grubuna göre geç dönemde belirgin olarak düşük bulunmuştur.

Histopatolojik incelemelerde ise splenektomili grupta erken dönemde iltihabi hücre infiltrasyonunda artış yine bu gruptan hem erken hem de geç dönemde bağ dokusu yoğunluğunda azalma, dizilişlerinde kontrol grubuna göre aşırı düzensizlik tesbit edilmiştir.

Sonuç olarak, splenektomi sonrası ortaya çıkan komplikasyonları yara iyileşmesindeki gecikmeyi de eklemeyi uygun bulduk. Bu bilgilerden hareketle dalak koruyucu işlemlere ağırlık verilmesi ve her travmatik dalak yaralanmasında amacın, öncelikle dalağı korumak ancak bu mümkün değilse splenektomi yapmak olması gereklidir.

KAYNAKLAR:

- 1) Andersen, Y., Cohn, J., Sorensen, S.F.: Immunological studies in children before and after splenectomy. Acta. Paediat. Scand., 65: 409, 1976
- 2) Baesl, T.J., Filler, R.M.: surgical diseases of the spleen. Surg. Clin. North Am., 65: 1269-1286, 1985
- 3) Barret, J., Sheaff, C., Abuabura, S., Jonasson, O.: Splenic preservation in adults after blunt and penetrating trauma. Am. J. Surg., 145: 317-318, 1983
- 4) Bergerden, S., Başar, Y., Alper, Ü., Dizdaroglu, H., Demirkol, K.: Die Splenorraphie. Zbl. Chirungie 109: 1451-1455, 1984
- 5) Bergman, I. and Loxley, R. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. Anal. cheme. 35: 1961-3, 1961.
- 6) Douglas, D.M.: Acceleration of wound healing produced by preliminary wounding. Br. J. Surg., 46: 401-403, 1959
- 7) Earl C. Downey, Steven R. Shackford, et al: Long-term depressed immune function in patients splenectomized for Trauma. The Journal of trauma, Vol 27, No. 6: 661-663, 1987
- 8) Ertekin, C., Kurtoğlu, M., Özgür, M., Kebudi, A.: Barsak anastomozlarının iyileşmesi ve sütür materyallerinin etkisi. Ulusal Cerrahi Dergisi., 5 (2): 31-34, 1989
- 9) Francel, E.L., Filler, R.M.: Surgical disease of the spleen. Surg. Clin. North Am., 61: 155, 1981
- 10) Millard, R.E., Benerjee, D.K.: Changes T and B blood lymphocytes after splenectomy. J. Clin. Patrol., 32: 1045, 1979
- 11) Oğuz, M.: Dalak fonksiyonları, Splenektomi sonrası sepsis ve splenektomiye karşı seçenekler. Çağdaş Cerrahi Dergisi., 3: 250-254, 1989
- 12) Orda, R.- Barak, J., Baron, J., et al: Postsplenectomy splenic activity. And. Surg., 194: 771-774, 1981
- 13) Schumacker, M.J.: Serum immunoglobulins and transferrin levels after childhood splenectomy. Arch. Dis. Child., 45: 114-117, 1970
- 14) Shermann, R.: Rationale for and methods of splenic preservation following trauma. Surg. Clin. North Am., 61: 127-134, 1981
- 15) Werbin, N., Bucknall, T.E.: The spleen and wound healing. Br. J. Surg., 68: 818, 1981