

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
GENEL CERRAHİ SERVİSİ**

**SOMATOSTATİN VE HİPERBARİK OKSİJENİN
YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

108513

**T.C. YÜKSEKÖĐRETİM KURULU
DOKÜMENTASYON MERKEZİ**

UZMANLIK TEZİ

108513

**İsmail YILDIRIM
Tbp.Yzb.**

İSTANBUL 2000

ÖNSÖZ

“Somatostatin ve hiperbarik oksijenin yara iyileşmesi üzerine etkileri“ isimli tez, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Servis Şefliğinin 4. Nisan 1997 gün ve Gen. Cerr. Srv.: 9034- 24- 97 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Tez konumla ilgili çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen, eğitim sürem boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri olan başta sayın hocam, Genel Cerrahi Servis Şefi Prof. Tbp. Kd. Alb. Ahmet BATKIN olmak üzere sayın hocalarım, Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Tuncay ÇELENK, Doç. Hv. Tbp. Kd. Alb. Erol FİLİZ, Op. Tbp. Yb. Adnan BAYRAKTAR, Yrd. Doç. Tbp. Kd. Bnb. M.Levhi AKIN, Yrd. Doç. Tbp. Kd. Bnb. Haldun ULUUTKU, Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Cengiz ERENOĞLU’ na, tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma ve klinik personeline minnet ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca çalışmalarım katkılarından dolayı Tbp.Atğm. Tahsin ÇOLAK’a, Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü çalışanlarına, GATA HEH Deniz ve Sualtı Hekimliği, Biyokimya ve Patoloji Servis personeline teşekkürlerimi sunarım.

İsmail YILDIRIM

Tbp. Yzb.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
A. YARA İYİLEŞMESİ	2
B. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	9
C. SOMATOSTATİN VE OCTREOTİDE	15
D. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ	22
III. GEREÇ VE YÖNTEM	28
IV. BULGULAR	33
A. FİZİKSEL BULGULAR	33
B. BİYOKİMYASAL BULGULAR	35
C. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	37
V. TARTIŞMA	40
VI. SONUÇLAR	43
VII. ÖZET	44
VIII. YABANCI DİLDE ÖZET (İNGİLİZCE)	45
IX. KAYNAKLAR	46

GİRİŞ

Yara iyileşmesi, hücre bölünmesi, kemotaksis, neovaskülarizasyon, ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi ve skar oluşumu ile giden kompleks biyolojik bir süreçtir (7, 12, 13, 14, 22, 23, 39). İn vitro olarak peptid yapıdaki growth faktörlerin bu sürecin pek çok aşamasının düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (6, 9, 40, 41, 50).

Yaranın iyileşme süreci ve komplikasyonların ortaya çıkışı değişik etkenlere bağlıdır. Hastanın yaşı, kalp, akciğer, böbrek hastalıkları, diyabetes mellitus, aterosklerotik değişiklikler, hipoproteinemi, avitaminoz, çinko- bakır eksikliği, antineoplastik ilaç kullanımı, herhangi bir nedenle kortikosteroid ve antiromatizmal ilaç kullanımı, anemi bu etkenlerden bazılarıdır (37, 38, 58, 65, 69).

Somatostatin, insan ve diğer memeli dokularında geniş bir alana dağılan, otokrin, parakrin ve endokrin yollar arasında etki gösteren, inhibitör özelliklere sahip doğal bir hormondur. Growth hormon, insülin- like growth faktör ve epidermal growth faktör gibi anabolik ve trofik hormonlar, yara iyileşmesi için gerekli önemli regülatörlerdir. Bu faktörlerin, somatostatin veya uzun etki süreli bir analogu olan octreotide tarafından inhibisyonu yara iyileşmesini bozmaktadır. Çünkü bu hormonların inhibisyonu sonucu, ribozom ve protein sentezi, DNA sentezi ve hücre replikasyonu, anjiyogenez ve neovaskülarizasyon baskılanmaktadır (60, 63, 70, 72, 85, 89).

Doku oksijenasyonunu artırıcı tekniklerin klinik olarak başarıyla uygulanır olması ve son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar oksijenin yara iyileşmesinin temel faktörü olduğunu göstermiştir (68, 75, 82). Hiperbarik oksijen (HBO₂) plazmada eriyik oksijen miktarını ve arteriyel parsiyel oksijen basıncını artırarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır ve HBO₂ tedavisinin kollajen sentezini artırdığı yönünde bulgular mevcuttur (27, 33, 35, 36, 82, 87). Bu fikirden yola çıkılarak, çeşitli faktörlerle iyileşmesi bozulan yaralarda HBO₂ tedavisinin etkisiyle kollajen yapımının takip kriteri olabileceğini düşündük.

Bu çalışmada, somatostatinin uzun etki süreli bir analogu olan octreotide kullanılarak yara iyileşmesinin inhibe edilmesi ve bu inhibitör özellik üzerine HBO₂ tedavisinin etkisinin fiziksel, biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

A. YARA İYİLEŞMESİ

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise yaralanmaya bir cevaptır. Yaralanma sonrası farklı pek çok proses tamir amacıyla devreye girer. Bu, kompleks ve dinamik yollarla dokunun yıkılması (katabolik faz) ve yeniden sentezi (anabolik faz) şeklinde olur. Yara iyileşmesi, belirli hücre tipleri, biyokimyasal denge, lokalizasyon ve zamanla ilişkilidir. Tüm yara tiplerinde iyileşme süreci birbirinin içine geçmiş 3 fazdan oluşur (14, 23, 28, 42, 61, 66) :

1. İnflamatuvar veya eksudatif faz
2. Proliferatif faz
3. Rejeneratif faz

Pek çok durumda iyileşme sürecine üçü birden katılır. Cilt yaralarını takiben görülen rejenerasyon ve onarım, iyileşmenin prototipini oluşturur.

Yumuşak doku yaralanmalarında iki tip iyileşme görülür:

1. PRİMER İYİLEŞME :

Basit bir insizyon pek çok epidermal ve bağ dokusu hücrelerinin ölmesine yol açar. Beraberinde derinin adneksiyal yapılarında minimal bir hasar olabilir. Bu arada pek çok küçük damar yaralanır ve kanama meydana gelir. Böylece insizyon yeri pıhtılaşan kan ile hızla dolar ve fibrin artar.

İlk 24 saat içinde yara kenarlarında sıvı eksüdasyonu, daha çok fibrin birikimi, nötrofil, monosit ve lenfositlerin eşlik ettiği orta dereceli bir inflamasyon olur. Bu akut inflamatuvar ya da eksudatif dönemde nötrofillerden serbestlenen enzimlerle kan pıhtısı sindirilerek tahrip edilir. Üçüncü günde ortamdaki nötrofillerin çoğu kaybolur ve yerini fagositik makrofajlar alır. Bunlar da ortamda kalan diğer fibrin, ekstrasellüler matriks (ESM) artıkları, eritrosit ve diğer hücre artıklarını sindirir. Hasara uğramış hücreler ve bu hücrelerden çıkan yıkıma uğramış ürünler, fibronektin ve nötrofillerce salınan lizozomal enzimlerin hepsi makrofajlar için kemotaktiktir. Makrofajlarca yapılan bu debridman işleminde fibronektin, hücreleri ve doku artıklarını opsonize ederek işlemi kolaylaştırır (25, 31, 43).

Epiteliyal rejenerasyon, marjinal epiderminin cevabıdır. Bu cevap hücre migrasyonu, hücre proliferasyonu ve yara sonrası yeniden yapılanmayı kapsar. Epiteliyal aktivitenin en erken habercisi, hücre migrasyonunun başlamasıdır ve yaralanmadan yaklaşık 18- 24 saat sonra olur. Hücre hareketlenmesini uyaran mekanizma tamamen açıklanmış değildir.

Yaralanmadan 24- 36 saat sonra marjinal epidermde mitoz artışı gözlenir. Epitel hücreleri yassılaşıp yaprak şeklinde uzanır ve yüzeyden aşağıya doğru bir derinleşme görülebilir. Ölü ve canlı kollajen lifleri arasında yol açılarak bir ayrışma görülür. Böylece kalan kabuk yüzeye doğru yer değiştirir. Hücreler ancak canlı doku üzerinde hareket eder. Bu olay, ESM içinden bir yol açan kollajenaz ve plazminojen aktivatörleri tarafından kolaylaştırılır. Ayrıca hücrelerin kollajen ve diğer substratlara adezyonunu artırır (61).

Hücreler sadece bölünmekle kalmaz, aynı zamanda bazal membran komponentlerini de salgılar. Böylece epidermal bazal membran kademeli olarak tamir edilir. 48 saat içinde tüm epitel defekti devamlı ince bir epiteliyal kabukla örtülür. Epitel hücreleri proliferatif cevapta rol oynayan hem bazal hem de suprabazal hücrelerdir. Ancak göçen hücreler, özellikle başlangıçta örtü görevi görenler, esasen bölünmeyen hücrelerdir. Hem insanlarda hem de hayvanlarda insizyon yaralarında marjinal epitelde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; DNA sentezi ve mitoz çok düşük veya hiç yoktur. Ancak yara kenarından 15- 20 hücre çapı uzaklıkta bu mitozun fazla olduğu görülür. Pik aktivite, yaralanmadan 2- 5 gün sonra görülür (23). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uyarıya yanıt veren hücrelerde hücre siklus zamanı çok düşüktür (28).

Epitelde migrasyon hızı saatte 7 mikrometre olarak belirtilmiştir (14). Genelde yara tabanındaki epitelizasyon daraltıcı veya yarı daraltıcı kapatma ile daha da hızlanır. Bu da dermisten aşırı dehidratasyonu önler. Epitel yara iyileşmesinin tamamlanması için artmış proliferasyonun birkaç gün sürmesi gerekir. Hücre proliferasyonu ile beraber epiteliyal örtü kalınlaşması üç gün sonra görülür. Granüler tabaka başlangıçtan dört gün sonra görülür ve başlangıçtaki iyileşmiş epitel normale göre daha kalındır.

Dermis ve subkutan dokular yeni damarların ve fibroblastların proliferasyonu ile iyileşirler ve granülasyon dokusu oluşur. Granülasyon dokusu deyimli, bu dokunun pembe, geniş doku defekti yüzeyinde granüler bir görünüm verdiği için kullanılmaktadır. Çok ince, granüler, kolayca kanayabilen yeni kapillerlerin oluşturduğu kıvrımlardır. Vasküler

proliferasyon, cerrahiden iki- üç gün sonra başlar. Endotelial hücreler bir şerit halinde tomurcuklanır, bu olaya anjiyogenezis veya neovaskülarizasyon denir (22, 39).

Gelişen yeni kan damarlarının bazal membranlarında lokal degradasyon (yıkım) alanları görülür. Yine ESM' te görülen bu gibi değişiklikler endotel hücrelerinden kaynaklanan ekstrasellüler proteolitik aktiviteye bağlıdır (61, 83).

Endotel hücreleri iki tür metalloproteinaz üretirler:

- a) Kollajenaz : İntersitisyel kollajeni yıkar (16).
- b) Stromelysin : Geniş bir substrat grubu vardır. Bunlar proteoglikanlar, fibronektin, laminin, ve tip IV kollajendir. Ayrıca yardımcı düzenleyiciler olarak bağ dokusu yıkıcı metalloproteinazları ve doku metalloproteinaz inhibitörü de içerir (84). Kültürle çoğaltılmış endotel hücreleri uygun stimuluslar ile plazminojen aktivatörlerinin üretimini artırabilirler. Benzer şekilde bu proteolitik aktivite spesifik inhibitörlerle durdurulabilir. Endotel hücreleri PAI- 1 denen güçlü bir plazminojen aktivatör inhibitörü de üretirler (83, 84).

Tam gelişmemiş yeni damarlar başlangıçta küçük bir bazal membrana sahip oldukları ve akut inflamasyon dönemindeki gibi geçişe izin verildiği için, ekstrasellüler alana proteinden zengin sıvı ve eritrositlerin sızması nedeniyle yeni granülasyon dokusu önemlidir. Granülasyon dokusu belki de vücuttaki en damarlı yapıdır. Bu damarlanma bağ dokusunun rahat iyileşmesi için temel bir öngerekliliktir. Birkaç gün içinde yeni oluşan kapillerler arteriyol veya venüller şeklinde farklılaşırlar. Zaman içinde granülasyon dokusundaki kan damarlarının bazıları tromboze ve dejenere olarak rezorbe edilir, sayıları azalır. Granülasyon dokusunda lenfatik kanallar da bulunur ve kan damarlanmasına benzer şekilde oluşurlar (7, 22).

Neovaskülarizasyona paralel olarak bağ dokusu yaralanmalarında yaraya fibroblast göçü de olur, kısa ve şiddetli mitotik aktivite görülür. Fibroblastların kökeni tamamen açık değildir. İstirahatteki fibroblastlardan kaynaklanabileceği gibi mezenkimal stem hücrelerinin değişimi ve proliferasyonundan buraya gelmiş olabilir. Fibroblastların yara iyileşmesindeki asıl işlevleri sekresyondur ve yaralanmadan dört- beş gün sonra bu hücreler hipertrofiye uğrarlar. Kaba endoplazmik retikulum miktarı ve golgi kompleksi artar. Bu fibroblastlar ESM komponentlerinin sentezi ve sekresyonunda aktif hale gelirler. Bu komponentlerden özellikle polisakkarit glikozaminoglikanlar (GAG), fibronektin, kollajen tip I ve III ile kovalen

bağlanır. Yara yerindeki GAG ve proteoglikan miktarı, birinci haftanın sonunda pik değere ulaşır. Bu moleküller çok hidrate, jele benzer bir zemin maddesi oluştururlar ve kollajen lifleri buna gömülürler. Benzer şekilde yara yerinde fibronektin birikimi olur. Yaklaşık iki hafta sonra fibronektin normal düzeylere döner (56).

Yaralanmadan 24 saat sonra fibroblastlardan kollajen sentezi başlar. Ancak üçüncü veya dördüncü günden önce belirgin bir kollajen birikimi olmaz. Bu da yaranın ilk gerçek kırılma kuvvetine (breaking strength) tekabül eder (53). Hem tip I hem de tip III kollajen üretilir. Ancak yarada başlıca tip III kollajen üretilir. Birinci haftanın sonunda kollajenin yıkım hızı artmıştır ve bu aktivite anormal durumlarda birkaç ay yüksek kalabilir. Bu dönemden sonra yeniden şekillenme (remodelling) olur. Tip III kollajenin çoğu tip I kollajen ile yer değiştirir. Bu yeni kollajen lifleri mekanik strese göre yeniden yönelirler.

Kollajen molekülleri sıralı bir şekilde yıkılır. Önce kollajenaz bir polipeptid zincirinin spesifik bölgesinden tek bir proteolitik ayrışma yapar. Sonra bir seri proteaz reaksiyon ürünleri ile etkileşerek onları fagosit edilecek küçük parçacıklara böler. Nötrofil ve epiteliyal hücrelerce de üretilmesine rağmen kollajenaz majör olarak makrofaj ve fibroblastlarca üretilir.

Yaranın kollajen içeriği en üst düzeye üçüncü haftada ulaşır. Ancak maksimum gerilme kuvvetinin elde edilmesi aylar alır. Hiçbir zaman sağlam dokunun düzeyine ulaşmaz. Yaranın gerilme kuvveti yara ayrışmaya kadar yükleme ile ölçülür ve skar dokusunun birim bölgesindeki ağırlık olarak ifade edilir (g/ mm²).

Yara gücündeki yavaş gelişme, hem kollajenin yeniden yapılanmasına hem de kollajen fibrilleri arasındaki intra ve intermoleküler çapraz bağlanmaya bağlıdır. Yeni oluşan granülasyon dokusunun olgun skar dokusuna dönüşümü sırasında aşağıdaki değişiklikler meydana gelir:

1. Devaskülarizasyon
2. Ödem sıvısının Emilimi
3. Kollajenin yeniden yapılanması
4. Kollajen moleküllerinin kollajen fibrilleri şeklinde stabilizasyonu

Olgun skar dokusunun oluşumu sırasında tip III kollajen dereceli olarak tip I kollajen ile yer değiştirir ve tip I kollajenin tip III kollajene oranı 85/ 15 olur (51).

2. SEKONDER İYİLEŞME :

Doku kaybının fazla olduğu yaralarda yara kenarları düzensiz ve birbirinden çok ayrıktır. Bu yüzden onarım, yara kenarlarının karşı karşıya getirildiği yaralardan daha yavaştır. Ayrıca daha çok doku ve hücre artığı olduğu için daha şiddetli bir inflamatuvar cevap oluşturur. Benzer şekilde, geniş ve düzgün olmayan skardan dolayı granülasyon dokusu daha çoktur. Primer iyileşmeden ayıran tek önemli özelliği, yara kontraksiyonudur. Haftalar sonra yara yeri % 90 veya daha çok küçülebilir. Yara kontraksiyonu kollajen liflerinin ksalmasına bağlı değil, modifiye fibroblastların kontraksiyonuna bağlıdır. Bunlara miyofibroblast denir. Miyofibroblastlar, kontraktif proteinler özellikle de aktin ve miyozin içerirler (23).

İnsizyon yaralarında olduğu gibi, geniş doku defekti kanamaya ve kan pıhtısının oluşmasına neden olur. Bunu takiben nötrofil polimorfların ve yara temizliği için makrofajların göçü meydana gelir. Epitel migrasyonu bu yolla 24 saat içinde oluşur. Eğer geniş doku defekti varsa yeni oluşan epitel sadece yara kenarındaki epitelden sağlanmaz. Ayrıca ter bezi kanalından ve saç folliküllerinin kılif köklerinden de gelir.

Skar dokusu, cilt yüzeyine paralel ilerleyen kollajen bantları ile özellik kazanır. Küçük kan damarları, epidermis ve subkutis arasında dikey olarak uzanır. Elastik lifler ya yoktur ya da nadiren kollajen liflerine paralel uzanır. Dermal papillalar ve kılcal damarların gelişimi ya yoktur ya da zayıftır. Deri eklerinin yeniden oluşumuna eğilim vardır. Sekonder yara iyileşmesinde kollajen metabolizması rol oynamadığından, iyileşmenin takibinde kollajen ölçümleri yardımcı olmaz.

Çeşitli yönleriyle sekonder iyileşme primer iyileşmeden farklıdır :

- a) Kaçınılmaz olarak büyük doku defektleri başlangıçta uzaklaştırılması gereken daha fazla fibrin, nekrotik doku ve eksüda içerir. Sonuçta iltihabi reaksiyon daha yoğundur.
- b) Daha fazla granülasyon dokusu oluşur.
- c) Büyük yüzey yaralarında görülen yara büzüşmesi (kontraksiyon) belki de primer iyileşmeyi sekonder iyileşmeden açıkça farklılaştıran en iyi niteliktir. Büzüşme fibroblastlardan farklı ultrastrüktürel ve fonksiyonel birçok nitelikleri düz kas hücresi ile eşdeğer miyofibroblastlar tarafından sağlanır.

EKSTRASELLÜLER MATRİKS VE HÜCRE- MATRİKS İLİŞKİLERİ:

Herhangi bir doku hacminin büyük kısmını oluşturan ESM, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir jel içine gömülü fibröz yapısal proteinler ve yapıştırıcı (adeziv) glikoproteinler içerir. Çok iyi bilinen yumuşak doku turgoru ve iskelet dokusu rijiditesini sağlama görevi dışında ESM, hücrelerin üzerinde oturacağı, göç edeceği ve çoğalacağı bir madde oluşturarak doğrudan doğruya hücrelerin biçim ve görevini etkiler (24). Çoğu ESM' nin şu alt birimleri vardır:

1. Kollajen:

Kollajen, fibröz bir proteindir ve vücuttaki total proteinin % 25- 30' unu oluşturur. Deri, tendon, kan damarları, kemik gibi dokulardaki organik kitlenin büyük bir bölümünü meydana getirir. Karaciğer, dalak, böbrek gibi parankim içeren organların fibröz yapısında bulunur. Turnover düzeyi günde % 5' in üzerinde bildirilmiştir (47). Kollajenin en az onüç tipi tarif edilmiştir (51). Bizim için önemli olanlar strese dayanabilen fibriler kollajenlerdir (Tip I, II, III). Bunlar toplam vücut kollajeninin % 95' ini oluştururlar ve molekülün en uzun kısmı hidrojen ile bağlı üçlü heliks yapısındadır (32). Bunlara α zincirleri denir. Her bir α zincirinin aminoasit dizisinde en belirgin özellik her bir üçüncü rezidüde glisin olmasıdır. Bu nedenle aminoasit dizisi (Gly- X- Y)ⁿ olup n= 338 kadardır. X ve Y sıklıkla prolin ve hidroksiprolindir (86).

α zincirleri prolin hidroksilaz ve lizil hidroksilaz enzimleri ile kollajen sentezinin ribozomal fazında, hidroksiprolin ve hidroksilizine dönüştürülür (20, 54, 79, 80). Hidroksiprolin ve hidroksilizin hemen hemen kollajene özgüdür. Kollajenin biyokimyasal araştırmalarında en yararlı faktördür. Hidroksiprolin ölçümleri ve radioaktif işaretlenmiş prolinin turnoveri kollajen çalışmalarında standart laboratuvar teknikleridir (86).

Olgun kollajen normal vücut ısısı, pH ve iyonik konsantrasyonlarda proteolitik enzimlere son derece dayanıklıdır. Yıkım ancak spesifik bir enzim olan kollajenaz ile mümkündür. Kollajenaz, epitel hücreleri, derinin dermal tabakası, sinoviyal sıvı, kolonun mukoza hücreleri ve polimorf nüveli lökositler gibi çeşitli dokularda gösterilmiştir (47, 51). İyileşmekte olan cilt yaralarında kollajenaz skar üzerini örtmekte olan epitel hücrelerinden izole edilmiştir (23, 78).

Nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından yapılan kollajenazlar iltihap ve yara iyileşmesinde kollajenin parçalanmasında rol oynarlar. Parçalanma zedelenen alanda atıkların uzaklaştırılması ve defektin kapatılmasında gereken bağ dokusu onarımı için model oluşturmada yardımcıdır (14, 45, 47).

2. Adeziv Glikoproteinler:

Bir taraftan büyük çoğunluğu hücre dışı matriks komponentlerini tutan diğer taraftan spesifik integral hücre membran proteinlerini bağlayan farklı iki yapısal protein niteliği taşır. Böylece ESM komponentlerini birinden diğerine ve hücrelere bağlar. Bu grup fibronektin, laminin, trombospondin, tenosin ve diğerlerini içerir.

a) Fibronektin:

Bağ dokusunun önemli bir komponentidir. Multifonksiyonel, büyük molekül (400 000 dalton), birbirine disülfid bağları ile bağlı iki zincirden oluşan bir glikoproteindir. Hücre yüzeyleri, bazal membranlar, endotel hücreleri ve diğer hücreler tarafından oluşturulur. Fibronektin, özel yollarla ve integrin reseptörleri aracılığı ile diğer çok sayıdaki ESM komponentlerini (kollajen, fibrin, heparin ve proteoglikanlar) bağlar. Çoğu integrin hücre adezyonunda anahtar rol oynadığı düşünülen tripeptid arginin- glisin- aspartik asit spesifik aminoasit zincirlerini fark eden matriks proteinlerine bağlanır (66). Bu nedenle fibronektin doğrudan hücrelerin tutulması, yayılması ve göçüne etkir (25, 31, 43).

b) Laminin:

Bazal membranlarda en fazla bulunan ve yara iyileşmesinde etkili diğer önemli bir glikoproteindir. Bu büyük (800- 1000 kilodalton) çapraz biçimli yapı bir taraftan bazal membranı geçerek hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere ve diğer taraftan kollajen tip IV ve heparin sülfat gibi matriks komponentlerine bağlanır. Endotel hücre kültürlerinde laminin, anjiogeneziste çok kritik olan endotel hücrelerinin dizilmesi ve sonuçta kapiller tüp oluşumunu ayarlar (22, 66). Lamininin aynı zamanda hücrelerin bağ dokusu maddelerine bağlanmasını yönlendirdiğine inanılır; kültürde çeşitli hücre tiplerinin büyümesi, yaşamını sürdürmesi, yapısı, farklılaşması ve hareketini etkiler.

3. Proteoglikanlar:

Bir protein kora kovalen bağlanan glikozaminoglikanlar (dermatan sülfat ve heparin sülfat gibi) içerir. 200 000 kilodalton molekül ağırlığındadır. Bağ dokusu yapı ve permeabilitesini düzenlemede farklı rol oynarlar. Proteoglikanların fibroblastlarca sentezlendiği gösterilmiştir (47, 50, 64). Proteoglikanlar aynı zamanda hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen integral membran proteinleridir. Örneğin sindekan, temel fibroblast büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin ve kollajen, fibronektin, trombospondin bağlayan bir internal membran glikoproteinidir. Hücre iskeletindeki aktin ile ilişkilidir ve epitel tabakaları yapısını korumaktadır (42).

4. Retikülin ve Elastin:

Retikülin: Yaraların ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerinde yara iyileşmesinin erken safhalarında ESM' te çok dallı liflerden oluşan retikülinin varlığı gösterilmiştir. Retikülin biyokimyasal olarak kollajenden farklıdır (31). Hidroksiprolin içermez ve dağılımı olgun kollajeninkine değil fibronektine benzer. Retikülin liflerinin orijinleri ve yara iyileşmesindeki rolleri tam olarak bilinmemektedir.

Elastin: Dokularda uzayabilme ve kısalabilme özelliklerinden sorumlu doku proteinidir. Kollajen kadar yaygın olmamakla beraber özellikle sözü geçen fiziksel özelliklere sahip dokularda, örneğin akciğer, büyük kan damarları ve bazı elastik ligamanlarda mevcuttur. Elastin, 70 000 dalton molekül ağırlığında çözünür bir monomer olan tropoelastin olarak sentezlenmektedir. Kollajenden farklı olarak tropoelastin peptid uzantılarına sahip bir öncül formda sentezlenmez (9). Elastin, fizyolojik işlevlerini yerine getirirken proteinin uzaması ve ardından kısalmasını sağlayan dağınık helezon şekilleri gösterir.

B. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yara iyileşmesinde hücre çoğalması ve yeni doku oluşumu en malign tümörünkinden daha fazladır. Postoperatuvar komplikasyonların yaklaşık yarısı yara komplikasyonu olup morbidite ve mortaliteyi etkiler. Yara iyileşmesini olumlu ve olumsuz yönde etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar lokal ve sistemik faktörler olmak üzere iki gruba ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

<i>LOKAL FAKTÖRLER</i>	<i>SİSTEMİK FAKTÖRLER</i>
Kan akımı	Yaş
Denervasyon	Anemi
Hematom	Antienflamatuar ilaçlar
Enfeksiyon	Sitotoksik ilaçlar
İyonizan radyasyon	Diyabetes mellitus
Mekanik stresler	Hormonal faktörler
Koruma sargılar	Enfeksiyon
Cerrahi teknik	Sarılık
Sütür materyal ve tekniği	Malign hastalıklar
Doku tipi	Malnutrisyon
	Şişmanlık
	Çevre ısısı
	Üremi
	Avitaminoz
	Çinko eksikliği
	Travma, hipovolemi, hipoksi

1. LOKAL FAKTÖRLER

a) Kan akımı :

Fibroblastların aktif bölünebilmesi için oksijen basıncının 15 mmHg' dan fazla olması gerekir. Bu da 50- 70 mikrometre yakınlarındaki kapillerin fonksiyonu ile olur. Kan akımını etkileyen herhangi bir faktör (arteriyal hastalık, hipertansiyon, venöz drenaj bozukluğu) yara iyileşmesini bozar. Özellikle alt ekstremitelerde kan akımı yeterli olmayan yaşlı hastalarda basit bir cerrahi girişim, geniş ve zor iyileşen bir ülser oluşumuna neden olabilir. İyi bir kan akımı hem oksijen hem de diğer maddeleri sağlarken yara içinde ve çevresinde oluşan metabolitleri ortamdan uzaklaştırır (3, 17, 38, 45).

b) Hematom :

Çok rastlanılan bir yara komplikasyonudur. Yara iyileşmesini geciktirmesinin yanında enfeksiyon kaynağı olabileceği için de önemlidir. Hematom, bakteriyel bulaşma ile ilgisi olmadan toksik bir etki gösterir. Hematomlu fleplerin oniki saat içinde direne edilmesiyle düzeldikleri gözlenmiştir. Topikal trombin uygulamaları da son yıllarda kullanılmaktadır. Drenaj ve basınçlı bandaj uygulamaları hematom oluşmasını önlemede ölü boşluğun iyi kapatılması kadar etkilidir (39, 42).

c) Denervasyon :

Deneysel denervasyon spontan ülserasyonlara yol açabilmektedir. Minimum bir basınç ve iskemi büyük bir dekübitüs ülseri yapabilir. Bu olgularda kollajenaz aktivitesinin arttığı ve kollajenaz inhibitörlerinin azlığı durumunda iskemi varlığının olayı hızlandırdığı düşünülmektedir (38).

d) İyonizan radyasyon :

Genelde yara iyileşmesini geciktirir. İlk etki hücre proliferasyonunu önleme ve hücre ölümüdür. Hücre ölümü gerçekleşmesine karşın pratikte çok önemi yoktur. Radyasyonun yara iyileşmesinde geciktirici etkisi vardır. Bu, stabil olmayan granülasyon dokusu ve obliteratif vasküler değişikliktir. Bu nedenle cerrahlar, eğer yaranın ışınlanması gerekiyorsa bunun postoperatif ikinci haftadan sonra yapılmasını daha uygun bulurlar (48).

e) Enfeksiyon :

Tek başına yara iyileşmesini geciktiren önemli bir faktördür. Ölü dokular mikroorganizmalar için iyi bir üreme ortamı sağladığı için etkin bir yara debridmanı esastır. Enfeksiyon, epitel rejenerasyonunu, fibroblast proliferasyonunu geciktirir. Daha çok doku yıkımı olduğu için fazla miktarda granülasyon dokusu meydana gelir, daha büyük ve bozuk şekilli skar dokusu oluşur. Yanık cerrahisinde en önemli ölüm sebebi enfeksiyondur (45).

Enfeksiyonda meydana gelen biyokimyasal bozukluk, kollajen metabolizmasındadır. Enfeksiyon lizisi artırır. Bu da genelde polimorf nüveli lökositlerdeki lizozomal enzimlerce olur. Enfekte yaralarda fibroblastların sayısı azalır. Yara kenarları yumuşar ve mekanik dayanıklılığı azalır. Enfeksiyonu önlemede genel olarak kabul gören önlemler, cilt temizliği, uygun dezenfeksiyonla cilt dezenfeksiyonu, gereken olgularda profilaktik antibiyotik tedavisidir (42).

f) Mekanik stresler :

Hareket, yaranın devamlı travmaya maruz kalarak gerilimin artmasına, ayrıca adrenal bez yoluyla da yara iyileşmesini geciktirici etkiye sahiptir. Deneysel olarak hareket ettirilen hayvanlarda epitel mitozunun azaldığı saptanmıştır (9). Öksürük ve distansiyon intraabdominal basınç artımına yol açarak yaranın iyileşmesini engeller, yarada ayrışmaya neden olur. Hareketsizliğin önemli olduğu yara iyileşmesine en iyi örnekler kemik kırığı, sinir, tendon ve damar yaralanmalarıdır.

g) Cerrahi teknik :

Cerrahi işlemler sırasında doku zedelenmesi en aza indirilmeli, hemostaz iyi yapılmalı, ölü boşluk bırakılmamasına dikkat edilmelidir. Koter fazla kullanılmamalıdır. Dikişlerin gerginliği de önemlidir. Dikiş açılmalarının çoğu cerrahi teknik hatadan kaynaklanır. Karın açılmalarında esas sebep dikişin yara kenarına yakın olmasıdır. Sonuç olarak cerrah dikkatli ve dokuya saygılı hareket etmelidir (29, 30).

h) Doku tipi :

Bazı dokularda rejenerasyon çok iyidir (karaciğer, tiroid, pankreas, böbrek). Doku ne kadar özelleşmiş ise rejenerasyon kabiliyetinin o kadar azaldığı söylenebilir. Merkezi sinir sistemi ve çizgili kaslarda rejenerasyon olmaz. Deri, solunum, sindirim ve ürogenital traktus epitel hayati boyunca rejenerasyon kabiliyetini sürdürür. Hasara uğrayan doku miktarı da önemli bir faktör olup, defekt büyüdükçe rejenerasyon o kadar uzun sürer (15, 55).

2. SİSTEMİK FAKTÖRLER

a) Yaş :

Yaşla beraber epitelizasyon, yara olgunlaşması gecikmekte, gerilme direnci düşmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda kollajen seviyesinin farklı olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda yaralar çok çabuk ve daha iyi olarak iyileşir (14, 42).

b) Anemi :

Hipoksi ve hipovolemi ile birlikte olan ciddi anemi, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Anemik hastalarda karın duvarında yara enfeksiyonu, yara ayrışması insidansı artar. Ancak anemiyi diğer faktörlerden ayırt ederek incelemek zordur (14, 42).

c) Kortikosteroidler :

Yüksek doz kortikosteroid, epitel rejenerasyonu, fibroblast proliferasyonu ve ESM sentezi üzerine ters etki yapar. Erken postoperatif dönemde tatbik edildiğinde inflamasyonu baskılar. Diğer yandan kortizon, lizozomal membranları stabilize ederek doku yıkımını önler. Bu nedenle onarım cevabında süreklilik kazandırması açısından önemlidir. Steroidler, retiküloendotelial sistemi ve fagositozu etkileyerek immun cevabı bozmaktadır (58).

d) Sitotoksik ilaçlar :

İyileşmeyi azaltıcı etkileri vardır, çünkü genelde makromolekül sentezini bozarlar ve çoğalan hücrelerde ya durdurucu ya da öldürücü etki yaparlar. Sitotoksik ilaçların kullanımı giderek artmaktadır (15, 21).

e) Metabolik durum :

Protein eksikliği özellikle yara direncini etkiler. Çünkü, kollajen ve glikozaminoglikan sentezi bozulur. Yara yeri iyileşmesi metiyonin gibi sülfür taşıyan aminoasitleri tercih eder. Bu da kollajen ve glikozaminoglikan sentezini etkiler. Kişisel diyet faktörleri de yara iyileşmesini etkiler. Yaygın olarak bilinen C vitamini eksikliğinde görülen skorbutte zayıf bir iyileşme gözlenir. Askorbik asit, prolil ve lizil hidroksilaz enzimlerinin aktivasyonu için gereklidir. Çinko eksikliği de yara iyileşmesine zıt etki yapar. Çünkü bu metal, pek çok enzim için kofaktördür (DNA ve RNA polimeraz gibi). Şiddetli yanıklarda çinko eksikliği düşünülmektedir. Bakteriyal enfeksiyonlara eğilimin arttığı durumlar (diyabet, granülositopeni, lökosit kemotaksisi ve fagositozunda defekt gibi) yara iyileşmesini yavaşlatır. Beslenmenin önemini en iyi ortaya koyan entero- kütanöz fistüllerdir. Total parenteral beslenme ile fistül kısa sürede kapanır (65).

f) Diyabetes Mellitus :

Diyabette görülen nöropati, ateroskleroz ve enfeksiyona yatkınlığın yara iyileşmesini geciktirdiği çok eskiden beri bilinmektedir. Deneysel olarak diyabetlilerde kollajen birikiminin azaldığı, erken kapiller büyümenin bozulduğu gösterilmiştir. İnsülin verilmesi ile bu sorunlar düzeltilmektedir. İnsülin iyileşmenin erken döneminde önemlidir. İnsülin inflamatuvar cevabı etkiler. Diyabetlilerde yara iyileşmesinin ilk koşulu kan şekerinin kontrol altında tutulabilmesidir. Bu da en iyi insülin infüzyonları ile sağlanabilmektedir (15, 65).

g) Sarılık :

Sarılıklı hastalarda yara ayrışması ve insizyonal herni ihtimalinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Sarılıklı hastalarda yara fibroblastlarının geç ortaya çıktığı, damarların oluşmasının geciktiği ve yara direncinin düştüğü gözlenmiştir. Deneysel bulgular sarılığın yara iyileşmesini bozduğunu göstermesine rağmen klinik bulgular yetersizdir. Sarılığın predispozisyon yaratacağı düşünülerek K vitamini verilmeli ve antibiyotik profilaksisine başlanılmalıdır (79, 80).

h) Obezite :

Cilt altı yağ tabakasının fazla olması, ölü boşluğun kapatılması ve hemostaz zorluğuna yol açarak enfeksiyona olan eğilimi artırır. Enfeksiyon oranı normalde % 1.8 iken obez hastalarda bu oran % 13.5 olarak saptanmıştır. Ayrıca insizyonal herni gelişimi artar ve ameliyat zorlukları ortaya çıkar (65).

i) Çevre ısısı :

Fazla sıcak ve soğuk, doku hasarı ve vasküler tromboz yapabileceğinden iyileşmeyi geciktirirler. Sıcak havalarda yara yavaş iyileşir. Çevre ısısı 20 dereceden 12 dereceye düşürülürse yaranın gerilme direncinin % 20 azaldığı gözlenmiştir. 5 derecede kış uykusuna yatan hayvanlarda granülasyon dokusu epitelizasyonunun tamamen durduğu gösterilmiştir (15, 55).

YARA İYİLEŞMESİNDE KOMPLİKASYONLAR

Bunları beş ana başlık altında inceleyebiliriz :

1. Yara açılması :

Cerrahiden sonraki birinci haftada daha çok görülen komplikasyondur. Kollajen çapraz bağlanmalarından önce olur. Aşırı yara gerilmesi, özellikle ani mekanik stres artışı, sistemik faktörler örneğin metabolik bozukluklardan (hipoproteinemi, vitamin C eksikliği gibi) sakınılmalıdır. Bunlar sonuçta nedbenin zayıflamasına neden olurlar.

2. Hipertrofik skar ve keloid :

Travma sonrası bağ dokusunda aşırı üretim olur. Doku daha sert ve kalındır. Histolojik olarak iki tipi daha sık görülür. Genellikle helezon tarzında dizilmiş kollajen de kalın hiyalinize bantlar şeklindedir. Bunlar da sıklıkla yüz, boyun, göğüs ve omuzda görülür. Hipertrofik skarlar kendiliğinden bir veya iki yılda düzleşir. Ancak keloid kalıcıdır ve hatta orijinal cerrahi bölgesinin dışına taşabilir. Keloid oluşumu kişisel eğilime bağlıdır ve bilinmeyen nedenlerden ötürü zencilerde daha sık görülür.

3. Yara büzüşmesi :

Miyofibroblastların hareketine bağlıdır. Bu olayın aşırı olması kontraktür veya skatrizasyon olarak değerlendirilir. Yara yerinde ciddi deformiteler meydana gelir. Sıklıkla el ve ayak tabanında oluşur. Buralarda normalde de minimal bir yara büzüşmesi görülmektedir.

4. Yara kenarı kanseri :

Deneyisel çalışmalarda belli dokularda hücre çevriminde tümör indüksiyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Böylece yara bölgesinde hücre proliferasyonunda artış görülür. Günümüzde bu fenomene yara kenarı kanseri denir.

5. Diğer komplikasyonlar :

Ayrıca yara iyileşmesinde ağırlı skarlar, pigmentasyon değişiklikleri, implantasyon kistleri gibi komplikasyonlar da görülmektedir.

C. SOMATOSTATİN VE OCTREOTİDE

TANIM VE TARİHÇE :

1968 yılında Krulich ve arkadaşları rat hipotalamusunda Growth Hormon Releasing Faktör (GHRF) dağılımını belirleme çalışmaları sırasında tesadüfen büyüme hormonu (GH) salınımını inhibe eden bir madde buldular. 1969' da ise Hellman ve Lernmark, domuz pankreası ada hücreleri ekstratlarındaki bir faktörün invivo olarak insülin salınımını inhibe ettiğini buldular. Bu iki gözlem birbirleri ile ilişkisiz görünse de somatostatinin (SMS) hem hipotalamus hem de pankreasta bulunan inhibitör bir peptid olarak kimyasal tanımlanmasını sağladı (63).

GH salınımının inhibisyon aktivitesi 1972 yılında Brazeau tarafından tekrar bulundu. İzolasyonu ve aktif kısmının dizisi mümkün oldu ve bu siklik peptide SMS (Somatotropin release inhibitory factor) adı verildi (63).

Guillemin' in 1978 yılında, Reichlin ve Iverson' un 1982- 83 yıllarındaki çalışmalarıyla SMS' nin ondört aminoasit içeren tetradekapeptid olduğu ve sülfür- sülfür (-s- s) bağlarıyla bağlı olduğu bulundu (4, 59, 63).

Ana fonksiyonu GH sekresyonunun regülasyonudur. Günümüzde SMS ismi uygun sayılmamaktadır. Çünkü bu bileşik hücreler GH regülasyonu ve salınımı ile ilişkili olmayan yerlerde de dağılmış durumdadır. SMS' nin bulunabileceği dokular sinir sistemi, barsak ve endokrin glandlardır. SMS ilkel vertebralılar dahil tüm vertebralılarda bulunmaktadır (60, 72).

SOMATOSTATİN HÜCRELERİNİN ANATOMİK DAĞILIMI

Omurgalıların vücutlarında yaygın olarak bulunmasına rağmen SMS Guillemin' in tanımladığı gibi “ *tüm ve herşeyin sekresyonunu inhibe eder* “ sözü artık geçerli değildir. Örneğin LH ve FSH salınımına hiç etki etmez. Buna rağmen endokrin siyanid (endokrin zehiri) adını almıştır.

Organların çoğunda bulunur ve yerine göre selektif fonksiyonları vardır. Sinir sistemi içinde somatostatinerjik nöronlar, korteks, limbik sistem, anterior pituitar, beyin kökü ve spinal kordda bulunur.

Sinir liflerinden somatostatin salgılayanlar barsak, üriner sistem, kalp, göz, tiroid, timus ve ciltte bulunur. Sinir sisteminin dışında SMS, barsak ve pankreatik ada hücrelerinin spesifik endokrin hücrelerinde, tiroidin C hücrelerinde ve bazı hayvan türlerinin ürogenital sistemlerinde de bulunur.

SMS, pankreasta D hücreleri denen bir grup hücrede, ayrıca pankreatik sinir sonlarında bulunur. Sindirim sisteminde yine D hücreleri olarak adlandırılan endokrin hücreler tüm canlı türlerinde vardır. İnsanlarda D hücrelerinin konsantrasyonu mideden distal kolona doğru azalır ve özellikle yüksek SMS içeren endokrin topluluğu, midenin antral bölgesinde mevcuttur. Bu hücreler mide ve barsak kriptlerinin derinliklerinde bulunur. Peptid, barsak duvarının interstisyel boşluğuna salgılanır ve buradan barsağı direne eden venöz kan akımına geçer. Barsak duvarında SMS, gastrin, enteroglukagon, sekretin, kolesistokinin salgılayan barsak epiteli membranlarına, lokalize reseptörlerle temas edecek bir şekildedir. Bu maddelerin hepsi SMS ile inhibe edilir (60).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE SMS' NİN FONKSİYONU

Pankreatik ada hücre regülasyonu :

SMS, insülin, glukagon ve kendi kendinin sekresyonunu inhibe eder. Sırasıyla SMS sekresyonu, glukagon, insülin eksikliği, aminoasitler, glukoz, nörotransmitterler ve vazoaaktif intestinal polipeptidler ile kolesistokinini içeren çeşitli barsak peptidleri tarafından stimüle edilir (63).

Ekstrapankreatik gastrointestinal fonksiyon:

Barsağın ekzokrin salgıları, mide, ince barsak ve ekzokrin pankreas dahil SMS tarafından inhibe edilir. Bu peptid, midenin, safra kesesinin ve muhtemelen de ince barsakların motilitesini azaltır. Su dahil tüm besin maddelerinin intestinal absorpsiyonunu azaltır. Barsaklara muhtemelen de mideye olan kan akımını azaltır ve mide mukozasındaki hücre proliferasyonunu inhibe eder. SMS muhtemelen gastrin ve gastrinle stimüle edilen asit sekresyonunun negatif geri besleme halkası olarak görev yapar (11, 63, 72).

Normal vakalarda karaciğer kan akımını % 25- 35, splenik akımı % 30' a kadar sabit bir intravenöz infüzyonu takiben düşürür. Maksimum etki onbeş dakikada olur, infüzyonun durdurulmasını takiben bir saatten fazla sürer. 5- 100 mikrogram/ saat aralığında etki doza bağımsızdır (70).

SOMATOSTATİN RESEPTÖRLERİ

SMS' nin çeşitli biyolojik etkileri beyin, pituiter, adrenal, pankreas ve gastrointestinal traktüste bulunan ona özel yüksek afiniteli reseptörleri ile ilgili görünmektedir. Sadece normal hedef hücre değil aynı endokrin dokulardan ve hedefi olmayan dokulardan çıkan tümörler de SMS reseptörleri içermektedir. Reubi ve arkadaşları 1987' de menengiomaslar, meme, pankreatik ve pituiter tümörlerin SMS reseptörleri içerdiğini fakat prostat, over, endometrium, primer karaciğer hücre kanserlerinin, feokromasitoma, aldosteron salgılayan tümörler, tiroid medüller karsinomu ve birçok sayıda pulmoner karsinoidde SMS reseptörü olmadığını saptamışlardır. SMS ayrıca hedef organlar olarak primer olmayan dokulardan kaynaklanan benign veya malign tümörlerde de bulunmuştur. Böyle reseptörlerin biyolojik olarak etkileri bilinmemektedir (59, 72).

SOMATOSTATİN ANALOĞU (OCTREOTİDE)

Üç önemli organ sisteminin (pituiter, beyin ve gastrointestinal sistem) fizyolojik fonksiyonlarını inhibe etme özelliğinden dolayı SMS' nin, bu sistemlerin hiperfonksiyonlarında kullanımı söz konusu olmuştur. Bununla birlikte SMS' nin farklı organlarda aynı andaki birçok etkisi, aktivite süresinin kısalığı (dolaşımdaki yarı ömrü üç dakika) ve sürekli intravenöz uygulama zorunluluğu (enfeksiyon riski, venöz tromboz, glukoz intoleransı, kateter çıkması) klinik kullanımını pratiklikten uzaklaştırmıştır. İlaveten SMS infüzyonu sonrası rebaund sekresyon oluşturmaktadır (Tablo 2), (5, 59).

Tablo 2. Somatostatinin dezavantajları

Plazma yarı ömrü kısadır (1- 3 dakika)
Sürekli intravenöz infüzyon gerektirir
Selektivite noksanlığı mevcuttur
Tedavi kesilince rebaund hipersekresyon olur

Doğal şeklinin etkisinde daha uzun bir ve/ veya daha fazla hedef organda biyolojik aktivite gösterecek analoglar aranmıştır. Literatürde somatostatin analogu octreotid' e (OCT) yaygın bir şekilde SMS de denilmektedir.

Bauer ve arkadaşları SMS' nin yapısal olarak asıl aktif bölümünün şekil olarak basamak basamak modifikasyonu ile sekiz aminoasit içeren bir analogu 1982' de sentez ettiler. Buna SMS 201- 995 Octreotide adı verildi. OCT' in doğal SMS' ye oranla büyüme hormonunu 45, glukagon salınımını 11, insülin salınımını ise 1.3 kez daha güçlü inhibe ettiği deney hayvanlarında gösterilmiş ancak insanlarda bu kadar yüksek oranlarda olduğu desteklenememiştir. Doku homojenatlarında OCT enzimlerle yıkılmaya yüksek oranda dirençlidir ki bu inhibitör etkisinin daha uzun ve kuvvetli olmasıyla açıklanmaktadır (5, 59).

OCT' NİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ VE TOKSİKOLOJİSİ

Octreotidin sindirimi tripsin, kimotripsin ve pepsinle olmaz. Doğal SMS' yi dakikalar içinde yıkan rat beyni ve böbrekleri octreotide üzerine 18 saatte bile etki etmemiştir (5). Aynı şekilde gastrik salgıda da çok stabildir. Bununla birlikte ince barsaktan zayıf salınımı analogun yeterli sirküle eden seviyelerinin elde edilmesini güçleştirir. Klinik kullanımı olan oral bir preparatının geliştirilmesi çalışmaları 1986' dan beri yapılmaktadır.

Farmakokinetik :

Normal kişilerde tek doz 50 mikrogram OCT' nin subkutan enjeksiyonunu takiben 1.6-2.5 mmol/ l ' lik pik plazma konsantrasyonları 15- 30 dakikada görülmüş ve ilacın yarı ömrü 100 dakika olarak hesaplanmıştır. Doğal SMS' nin yarı ömrü ise 3 dakikadır (Tablo 3), (5).

Tablo 3. SMS analogunun avantaj ve dezavantajları

Somatostatinden daha uzun plazma yarı ömrü (1- 2 saat)
Somatostatinden daha uzun etki süresi
Somatostatinden daha güçlü ve daha selektif etki
Hastanın kendisinin de uygulayabileceği cilt altı enjeksiyon
İnce barsaktan zayıf salınım nedeniyle oral preparatının henüz geliştirilememiş olması

Etki şekli :

İnsülinoma, gastrinoma ve VIPomali hastalarda tümörden patolojik hormon sekresyonunun, OCT' nin inhibitör etkisine hassasiyeti normal kişilerdekine göre daha fazladır. Bu normal ve tümör endokrin hücrelerinde SMS analogunun farklı bir etki mekanizması olduğunu düşündürebilir ve tümörlü hastalarda normal feed- back mekanizmalarının kaybını ve reseptör sayısındaki artışı yansıtabilir (5, 59).

Yan etkiler :

Octreotid sentetik bir bileşiktir fakat alerji problemi veya diğer normal hormonlarla çapraz etkileşen antikor oluşumu saptanmamıştır. Analog, enjeksiyon bölgesinde 1- 2 dakika süren hafif ağrının dışında iyi tolere edilir. İnsülin preparatlarının aksine lipoatrofi veya lipohipertrofiye neden olmaz. Octreotid ile bastırılmış hormonal salgılardan kaynaklanan bozuk karbonhidrat toleransı, steatore, ahipoklorhidri gibi yan etkiler çoğu hastada uzun süreli tedavide oluşur fakat hafif şekildedir. Uzun süreli çalışmalarda tedavi sonucu safra kesesi taşları, barsak proliferasyonunun engellenmesi gibi yan etkilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (5). Gastrointestinal reaksiyonlar, iştahsızlık, bulantı, kusma, kramp biçiminde karın ağrısı, karında şişkinlik, meteorizm, yumuşak dışkı, diyare, seyrek olarak progresif abdominal distansiyon, şiddetli epigastrik ağrı ve abdominal hassasiyettir (5, 59). Octreotid, siklosporinin barsaktan emilimini azaltır, simetidin emilimini geciktirir (Tablo 4).

Tablo 4. Octreotide uygulamasında olası yan etkiler

Enjeksiyon yerinde ağrı
Gastrointestinal reaksiyonlar
Glukoz toleransında bozukluk
Safra kesesi taşları
İntestinal proliferasyonun engellenmesi

Yan etkilerin azaltılması :

Enjeksiyonlar yemek zamanlarından uzun aralıklarda yapılırsa gastrointestinal reaksiyonlar azalır. İnsülinomalı, diyabetli hastalarda gebelik ve emzirme dönemlerinde dikkatli olunmalıdır. Lokal rahatsızlık, solüsyonun enjeksiyondan önce oda sıcaklığına getirilmesi, aynı bölgeye enjeksiyonun tekrarlanmaması ile azaltılabilir.

OCTREOTİDE' İN KLİNİKTE UYGULAMA ALANLARI

Gastrointestinal kanamalar :

SMS, sirozlu hastalarda portal kan basıncını, hepatik kan akımını ve azigos kan akımını azaltmaktadır (70). Varislerdeki basıncı düşürüp düşürmediği kesin olarak belirlenememiştir. SMS' nin yüksek dozda hızlı enjeksiyonundan sonra geçici olarak kalp atım hacminde düşüş, arteriyel kan basıncında yükseliş dışında sistematik hemodinamik etkisi olmadığı belirtilmektedir (5, 34, 70).

Enterokütan fistüller :

Birçok çalışmada SMS veya OCT uygulaması ile enterokütan fistüllerin % 80 ' inin 4- 5 gün içinde kapandığı bildirilmektedir. Tüm çalışmalarda SMS veya OCT total parenteral beslenmeye ilave olarak uygulanmıştır. Süregelen enfeksiyon ve enflamasyon varlığında, kanserli olgularda ve distal bölümlerde varolan tıkanıklıklarda SMS ve OCT daha az etkili bulunmuştur. Pankreatik fistüllerde de malignite, pankreas kanalı tıkanıklığı ve sepsis olmadığı durumlarda, SMS veya OCT uygulamasının olguların % 50- 80' inde fistülün süratle kapanmasını sağladığı bildirilmektedir (8, 18, 44, 74).

Kısa barsak sendromu :

Kısa barsak sendromlu hastalarda OCT' nin barsaktan su ve elektrolit emilimini arttırdığı ve ilave parenteral destek gereksinimini azalttığı, bazen de bu gereksinimi tamamen ortadan kaldırdığı bildirilmektedir. Ancak uzun süreli SMS veya OCT uygulamasının mukozadaki hücre çoğalmasını baskılayarak kısa barsak sendromunda barsağın göstermesi beklenen uyumu engelleyebileceği de öne sürülmektedir (34).

Pankreatit :

Deneyisel hayvan modellerinde SMS ve OCT' nin biliyer pankreatit oluşumunu ve ilerlemesini yavaşlattıkları gösterilmiştir. Hayvanlarda diyetle ilgili pankreatitte ise OCT' nin etkili olmadığı bildirilmiştir. İnsanlarda akut pankreatit tedavisinde SMS infüzyonunun yararlı olduğu öne sürülmüş, ancak yapılan kontrollü çalışmalar belirgin bir yarar gösterememiştir. SMS, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi (ERCP) sonrası ağrıyı, pankreatik ödemi ve hiperamilazemiye azaltabilmekte ancak ERCP sonrası ciddi pankreatit nadiren olduğundan SMS' nin ERCP' de rutin kullanımı önerilmemektedir (26, 34, 57, 88).

Somatostatinin diğer uygulama alanları :

Gastrointestinal sistemin endokrin tümörlerinde (VIPoma, gastrinoma, insülinoma, glukagonoma, karsinoid tümörler), diğer sistemlerin tümörlerinde (meme, prostat, kolon, pankreas, paratiroid adenomaları ve küçük hücreli akciğer kanserleri) de kullanılmaktadır (1, 19, 67, 74, 76).

SMS' nin invivo ve invitro olarak hücre çoğalmasını baskılayıcı etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. SMS' nin antitümör etki mekanizması bilinmemekle beraber üç olasılık üzerinde durulmaktadır :

1. Spesifik SMS reseptörleri aracılığı ile direkt etki
2. Gastrin, sekretin, kolesistokinin, insülin gibi hormonların salgılanmasının baskılanması ile dolaylı etki (10, 11)
3. Büyüme hormonu ve diğer büyüme faktörlerinin (somatomedin C ve epidermal growth faktör) baskılanması yoluyla etki (1, 19, 76).

SMS ve analogları, yukarıda sıralanan patolojilerin dışında akromegalide, irritabl kolon sendromunda, dumping sendromunda, AIDS' li hastalarda görülen şiddetli ishallerin kontrol altına alınmasında kullanılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir (34).

D. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO₂) kapalı bir basınç odasında, bir atmosferden daha yüksek basınç altında, aralıklı olarak % 100 oksijen solutmak suretiyle uygulanan bir tedavi yöntemidir (27).

Tedavi, tek veya birden fazla hastayı barındırabilen basınç odalarında yapılmaktadır. Her iki basınç odası tipinde de hasta oksijeni maske, başlık veya endotrakeal tüpten solur. Tek kişilik basınç odasında hasta oksijeni ortamdan da soluyabilir. Bir atmosfer basınçta % 100 oksijen solunumu veya topikal uygulamanı HBO₂ tedavisi olarak kabul edilmez, hastanın basınç odasında inhalasyonla bir ATA' dan daha yüksek basınçta oksijen soluması gerekmektedir (27, 82).

TARİHÇE :

Hiperbarik sistem ilk olarak 1662' de Henshaw tarafından körük düzeneği ve kapaklar kullanılarak kapalı bir oda içinde hem yüksek hem de alçak basınç sağlamak suretiyle kurulmuş, yüksek basınç akut hastalıkların, alçak basınç ise kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Oksijenin tedavi edici özelliği ise 1775' de oksijenin keşfinden sonra ilk kez Priestley tarafından bildirilmiştir. 1830' lu yıllarda Fransa' da Junod, Tabarie, Pravaz adlı araştırmacılar hiperbarik basınç odası sistemi kullanarak 2- 4 ATA arasındaki basınçlarda bazı hastalıkları tedavi etmişlerdir (27, 36, 82).

1841 yılında Triger, Loire nehri yatağı kazılırken çalışan işçilerde disbarik problemlerin oluştuğunu tespit ederek ilk deneyimini bildirmiş, 1879' da Fransız cerrah Fontain tarafından yapılan mobil basınç odası ise çeşitli hastalar için kullanılmıştır. HBO₂' nin santral sinir sistemi ve pulmoner sistem üzerine olan toksik etkileri 19. yüzyılın başlarında Paul Bert ve Lorrain Smith tarafından tanımlanmıştır (35, 36, 82).

HBO₂ tedavisi 1930' lardan itibaren Amerikan ve İngiliz donanmaları tarafından dekompresyon hastalığının tedavisi için rutin olarak kullanılmaya başlandı. Daha önceleri uzun süren hava tedavi tabloları kullanılmaktaydı (82).

Klinik HBO₂ kullanımı Churchill – Davidson ve Boerema' nın çalışmalarıyla başlamıştır. 1961 yılında Boerema ve Brummelkamp' ın hiperbarik oksijeni gazlı gangren tedavisinde uygulamaya başlamalarını takiben bilim adamları ve klinisyenler tecrübelerini ve çalışmalarını paylaşmak için ilk defa 1963' te Amsterdam' da uluslararası bir toplantıda bir araya gelmişlerdir. Bu tarihten günümüze oluşturulan uluslararası komiteler her yıl yeni toplantılarla HBO₂ tedavisinin esaslarını ve yeni gelişmeler ile uygulamalarını belirlemektedir (35, 36).

FİZYOLOJİ :

Anaerobik bakterilerin haricindeki mikroorganizmalar, yeryüzündeki yaşamlarını ve normal hayati fonksiyonlarını devam ettirebilmek için oksijene ihtiyaç gösterirler. Oksijen hücre içerisinde enerji açığa çıkaran biyokimyasal reaksiyonlar zincirinde gereklidir (82).

Hiperbarik oksijenizasyonun klinikte uygulanımı ile insan vücudu üzerine iki temel etki söz konusudur. Mekanik etki veya basıncın direkt etkisi ile vücuttaki tüm dokularda, kanda ve hücrelerde oksijen parsiyel basıncının artışıdır (33, 35, 36).

Basıncın direkt etkisi :

Temel gaz kanunlarından Boyle kanununa göre, gazların basınçları ve hacimleri arasında ters bir orantı söz konusudur. Basıncın artışıyla dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri ve gaz kabarcıklarının çapları küçülür. Ayrıca kabarcıkların yüzey gerilimleri de büyüklükleri ile ters orantılıdır. Büyük kabarcıklar küçüklerden daha stabildir. Kabarcıklar küçüldükçe yüzey gerilimleri artacağından, çap belli bir değere düştükten sonra kollabe olup absorbe edilir. Basıncın mekanik etkisi en iyi dekompresyon hastalığı ve iatrojenik hava embolisi vakalarının tedavilerinde görülür. Bu gibi hastalıkların tedavisinde kabarcıkların küçülüp kollabe olması önem taşımaktadır. Böylece doku perfüzyonu tekrar sağlanabilmektedir (35, 82).

Artmış oksijen parsiyel basıncı :

Hiperbarik ortamda % 100 oksijen bulunduğunda Henri kanunu gereğince plazmada oksijenin çözünürlüğü artar. Hastanın fizyolojik ve fizyopatolojik koşullarına bağlı olarak, artmış oksijen basıncının etkisi dokularda biyokimyasal reaksiyonlarda gözlenir (87, 90).

Plazmada çözünmüş oksijen miktarını arttırır. Normalde 1 gram hemoglobin 1.34 ml oksijen ile bağlanabilir. 100 ml kanda hemoglobin konsantrasyonu 15 gramdır. Hemoglobin % 100 satüre edildiğinde 100 ml kan 20.1 ml hemoglobinle bağlı oksijen barındırır. 1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda % 97 satüre olan hemoglobinin saturasyonunu % 100 'den daha fazla artırmak mümkün olamayacağından kanda hemoglobinle taşınan oksijen miktarı da artmayacaktır (27, 82).

Hiperbarik koşullarda solunan oksijen parsiyel basıncındaki artıştan ötürü, plazmada çözünen oksijen miktarı da artar. Örneğin 1 ATA' da hava solunduğunda kanın 100 ml' sinde 0.3 ml olan çözünmüş oksijen miktarı, 3 ATA' da % 100 oksijen solunduğunda 100 ml kanda 6.8 ml' ye kadar yükselir (27).

1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda 100 ml arteriyel kanda 20 ml oksijen bulunurken, karışık venöz kanda 14 ml' ye düşmektedir. Yani 100 ml kandan dokularda kullanılan oksijen miktarı 6 ml' dir. Bu değer 3 ATA' da % 100 oksijen solunduğunda sadece plazmada çözünen oksijen miktarına eşittir. Bu durumda oksihemoglobine gerek kalmaksızın, dokuların ihtiyacını karşılayacak yeterli oksijenizasyon mümkündür. Plazmada çözünmüş oksijen hücreye direkt ütilize olabilmektedir. HBO₂ tedavisiyle hemoglobinsiz yaşamı devam ettirmek mümkündür (27, 33, 75).

Hiperbarik ortam miyokard hücreleri üzerine doğrudan etkiyle uyarılabilirliği ve iletiyi azaltır. Böylece bradikardiye neden olur.HBO₂ kalp atım hacminde azalmadan ziyade bradikardiye bağlı olarak kardiyak output' ta % 10- 20 arasında düşmeye yol açar. Kan basıncında herhangi bir değişiklik olmaz. Hiperoksinin vazokonstrüktif etkisinden dolayı dokulara giden kan miktarı azalır, fakat plazmada artmış olan çözünmüş oksijen parsiyel basıncı nedeniyle akım azaldığı halde dokuların yüksek düzeyde oksijenizasyonu sağlanır (82).

HBO₂' nin oluşturduğu vazokonstrüksiyon, kapiller kan basıncını düşürerek diapedesis ve vasküler permeabilite artışını azaltır. Böylece transkapiller sıvı geçişi değişerek ekstravasküler sıvı rezorpsiyonu hızlanır. İntersitisyel sıvı basıncını düşürerek hipoksi ve iskeminin yaptığı ödemin gerilemesinde yardımcı olmaktadır. Hiperbarik oksijenin bu etkisinden, yanıklarda, serebral ödemlerde, periferik travmalarda, embolilerde, purpura fulminans tedavisinde yararlanılmaktadır (27, 82, 90).

Yara iyileşmesine etkisi

Yaralanmış doku hipoksiktir. Parsiyel oksijen basıncı 5- 15 mmHg' ya kadar düşebilir. Oysa yara iyileşmesi için gerekli olan kollajenin fibroblastlarca sentezlenebilmesi için minimum 30- 40 mmHg parsiyel oksijen basıncı gereklidir. HBO₂ ile doku parsiyel oksijen basıncının artırılması, fibroblastik aktivite artışı kollajen matriks birikimine yol açar (64). Anjiyoneogenez ise hipoksi ile uyarılır. Böylece günde 2- 4 saat süreyle uygulanacak HBO₂, kollajen matriks birikimini sağlarken geri kalan sürede de hipoksinin anjiyoneogenezisi uyarıcı etkisiyle vasküler proliferasyonun gelişimine katkıda bulunur (35, 36).

HBO₂, kemik dokuda bozulan iyileşme süreçlerinde de hipoksiyi ortadan kaldırıp osteogenezisi uyarak iyileşmeyi hızlandırır. Bu etkileriyle HBO₂, diyabet ve varis ülserlerinde, termal yanıklarda, deri greft ve fleplerinde, osteoradyonekrozda, osteomyelitte, mikrocerrahiden sonra yardımcı tedavi olarak yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanılır (90).

Enfeksiyon üzerine etkisi (antibakteriyal etki) :

Oksijen için tedavi sınırları oldukça önemlidir. Tedavide amaç hastaya zarar vermeksizin bakteriyi ortadan kaldırmaktır. Tek hücreli mikroorganizmalar özellikle bakteriler, hiperoksiye bifazik cevap verirler. 1 ATA' da % 100 oksijenli ortamda E.Coli, P.Auroginoza, Staf. Aureus gibi aerob bakterilerin gelişmesi hızlıdır. Fakat 1.3 ATA üzerinde oksijen inhibisyon yapar (82).

Oksijen- NADPH oksidaz sistemi temel mikrobisidal sistem olsa da, lökositlerin bakterisid etkilerinin tek mekanizması değildir. Temelde ikiye ayrılan bu mekanizmaların birincisi oksijenden bağımsız, ikincisi ise oksijene bağımlı antimikrobiyal sistemlerdir (82).

Oksijenden bağımsız antimikrobiyal sistemler :

Hipoksik şartlarda bakteriler fagosite edilebilmelerine rağmen öldürülmeleri bozulabilir. Fagositöz anında vakuol içi pH düşer. Asit vakuol pnömokoklar gibi bazı mikroorganizmalara karşı öldürücü olabilir. Düşük molekül ağırlıklı olan lizozom hücre duvarını hidrolize ederek bakteriyi lizise uğratar. Laktoferrin, bakteri gelişimi için gerekli olan Fe⁺² ile şelasyon oluşturarak bakteriyostatik etki gösteren bir proteindir. Ayrıca vakuol içine salınan hidrolitik enzimler, katyonik proteinler, mikroorganizmanın lipid, karbonhidrat ve proteinlerini bozarak etkili olurlar. Bu aktivitelerin oksijene bağımlı sistemlerden daha az ve yavaş etkili olduğu tespit edilmiştir (82).

Oksijene bağımlı antimikrobiyal sistemler :

Fagositoz düşük oksijen parsiyel basıncından etkilenmese de oksidatif patlama ile bakterilerin öldürülmesi, dokudaki oksijen basıncına bağlıdır. HBO₂ hipoksik ve enfekte dokulardaki oksijen basıncını nötrofillerin bakterileri öldürebileceği seviyeye kadar yükseltir (27).

HBO₂ bakteriyostatik ve bakterisidik özelliğini, serbest oksijen radikalleri aracılığıyla göstermektedir. Serbest oksijen radikalleri, membran lipid ve proteinlerini okside edip DNA'ya hasar vererek mikroorganizmanın büyümesi için gerekli olan temel metabolik fonksiyonları inhibe eder (46, 82).

Antitoksik etki :

Hiperbarik oksijenizasyon, direkt üretimi inhibe ederek ya da toksinlerin etki mekanizmalarını engelleyerek antitoksik etki gösterir. Bunlardan ilkinde örnek, hücre membranını parçalayarak kapiller permeabiliteyi bozan klostridiyal alfa toksin ve lesitinaz üretiminin inhibisyonudur. Karbonmonoksit zehirlenmesinde ise etki mekanizması üzerinde inhibisyon yaparak yararlılık göstermektedir (27, 35, 36).

ENDİKASYON :

ABD' de 1989 yılında Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) tarafından oluşturulan hiperbarik oksijen tedavisi komitesinin "hiperbarik oksijen tedavi endikasyonları" listesi yayımlanmıştır. Avrupa ülkelerinde UHMS listeleri kabul görmekle birlikte Eylül 1994' de Fransa' da ve Eylül 1996' da İtalya' da toplanan Avrupa Hiperbarik Tedavi Komitesi (ECHM), tedavi endikasyonlarını daha farklı bir yaklaşımla saptamıştır. Buna göre akut ve kronik endikasyonlar olarak değerlendirilmiştir (33, 82).

Akut endikasyonlar :

Gaz embolisi, dekompresyon hastalığı, karbonmonoksit zehirlenmesi, duman inhalasyonu, gazlı gangren, diyabetik gangren ve yumuşak dokunun karma enfeksiyonları, crush sendromu, kompartıman sendromu, termal yanık, anoksik ansefalopati, ani işitme kaybı, oftalmolojik patolojiler (ani görme kaybı, santral retinal arter oklüzyonu) hiperbarik oksijen tedavisinin akut endikasyonları arasında sayılır (82).

Kronik endikasyonlar :

Problemlili yaralar (diyabetik veya nondiyabetik), radyonekroz, enterit, miyelit, osteoradyonekroz, yumuşak doku nekrozu, kronik refrakter osteomiyelit, deri greft ve flepleri, kemik iyileşmesi gibi endikasyonlardır (49, 68).

KOMPLİKASYONLAR :

HBO₂ tedavisinin uygulanımı süresince en sık rastlanan komplikasyon, orta kulak baro travmasıdır. Daha çok üst solunum enfeksiyonu varlığında ve valsalva ile orta kulak basınç eşitleme hareketinin doğru yapılamamasından kaynaklanmaktadır. Bunun dışında zorlu valsalva sonrasında kulakta oval veya yuvarlak pencere rüptürü, sinüs sıkışması, miyopi, oksijenin santral sinir sistemine ve pulmoner sisteme toksitesi, görülebilecek diğerkomplikasyonlardır. Yapılan çalışmalarda 2- 2.4 ATA basınçta hava molalı oksijen tedavisi ile pulmoner semptomlar görülmemiştir. 2.4 ATA basınçta santral sinir sisteminin etkilenmesi sonucu konvülziyon görülme sıklığı 1.3 / 10 000 ‘ dir (27, 35, 82).

KONTRENDİKASYONLAR :

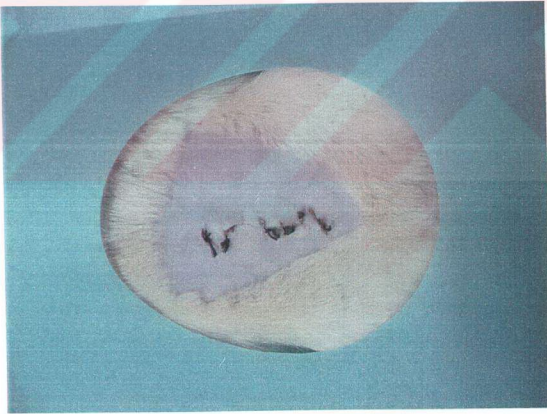
Göğüs tüpü yerleştirilerek tedavi edilmemiş pnömotoraks olgularında HBO₂ tedavisi kesinlikle kontrendikedir. Bunun dışında ağır aritmiler, KOAH da dikkat edilmesi gereken durumlardır. ÜSYE, yüksek ateş, konjenital sferositoz, amfizem, epilepsi, geçirilmiş toraks operasyonu, kondüktif sağırlıkla ilgili geçirilmiş cerrahi müdahale, gebelik ise rölatif kontrendikasyonlardır (27, 35, 82, 90).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deney Hayvanı Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarında, Mayıs 2000 ve Haziran 2000 tarihleri arasında yapıldı.

Çalışmada, ağırlıkları 210- 240 gram arasında değişen, erkek 32 adet Wistar türü albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney süresince kafeslerde tutuldu, şehir suyu ve standart ticari sıçan yemi ile beslendi. Deneylerde ucuz ve kolay elde edilebildikleri, deney şartlarına iyi uyum sağladıkları ve bakımları kolay olduğu için sıçan kullanıldı. Denekler her grupta 8 sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

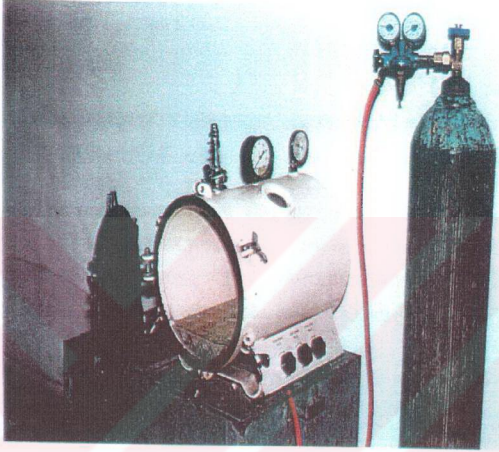
Deneklere ameliyat öncesi ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul) 40 mg/kg intraperitoneal ile genel anestezi sağlandı. Karın derisi tıraş edilerek povidon- iyot ile operasyon saha temizliğini takiben semisteril ortam sağlandı. Karın dört cm' lik median kesiyle açıldı. Periton ve fasya 3/ 0 kromik katgüt ile, cilt 4/ 0 naylon dikişle tek tek kapatıldı. Denekler ameliyat sonrası birinci günden itibaren standart sıçan yemi ve şehir suyu ile beslendi.



Şekil 1. İnsizyon ve tek tek sütüre edilmiş cilt

HBO₂ tedavisinin uygulanması :

HBO₂ tedavisi için, GATA HEH Deniz ve Sualtı Hekimliği Merkezinde bulunan, hayvan deneyleri için özel olarak hazırlanmış basınçlı oksijen tankı kullanıldı.



Şekil 2. HBO₂ tedavisi için kullanılan basınçlı oksijen tankı

HBO₂ tedavisi; cerrahi işlemi takiben, yedi gün süreyle ilk üç gün günde iki seans, sonraki dört gün günde tek seans olmak üzere toplam on seans olacak şekilde, 2 Atmosfer (ATA) basınç altında 90' ar dakika olarak uygulandı.

Octreotide' in uygulanması :

Denekler anesteziden uyandıktan sonra 5 mikrogram/ kg her sekiz saatte bir olmak üzere yedi gün boyunca subkutan octreotide (Sandostatin, Sandoz Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ) uygulandı.

ÇALIŞMA GRUPLARI

1. GRUP : Cilt- ciltaltı- kas dokusu insizyonu (n= 8) :

Bu gruptaki deneklere yukarıda anlatılan teknik ile primer cilt sütürasyonu uygulandı.

2. GRUP : Cilt- ciltaltı- kas dokusu insizyonu + Octreotide (n= 8) :

Bu gruptaki deneklere yukarıda anlatılan cerrahi teknik ile primer cilt sütürasyonunu takiben yedi gün boyunca, sekiz saatte bir olmak üzere günde üç doz subkutan octreotide (5 mikrogram/ kg) uygulandı.

3. GRUP : Cilt- ciltaltı- kas dokusu insizyonu + HBO₂ tedavisi (n= 8) :

Bu gruptaki deneklere insizyonun kapatılmasını takiben, yedi gün süreyle ilk üç gün iki seans, son dört gün tek seans halinde toplam on seans, 2 ATA basınçta 90' ar dakikalık HBO₂ tedavisi uygulandı.

4. GRUP : Cilt- ciltaltı- kas dokusu insizyonu + Octreotide + HBO₂ tedavisi (n= 8) :

Bu gruptaki deneklere insizyonun kapatılmasını takiben, yedi gün süreyle sekiz saatte bir olmak üzere günde üç doz subkutan octreotide (5 mikrogram/ kg) ve yine yedi gün süreyle ilk üç gün iki seans, son dört gün tek seans halinde toplam on seans, 2 ATA basınçta 90' ar dakikalık HBO₂ tedavisi uygulandı.

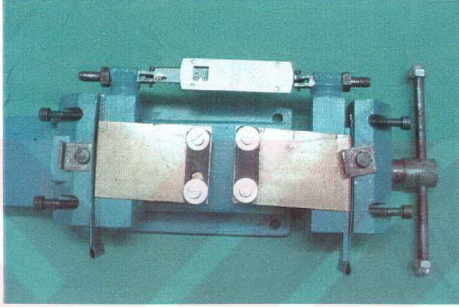
Tüm deneklere postoperatif yedinci günde eter anestezisi uygulandı ve cilt sütürleri tek tek alındı. Yara iyileşmesi makroskopik olarak enfeksiyon belirtileri ve yara ayrılması açısından değerlendirildi. İnsizyon hattını içine alacak şekilde 1x 3 cm ebatlarında cilt- ciltaltı- kas dokusu anblok olarak çıkarıldı. Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi amacıyla gerilme direnci ölçümü, hidroksiprolin ölçümü ve histopatolojik inceleme için 1x 1 cm ebatlarında üç ayrı doku örneği hazırlandı. Gerilme direnci ölçümü yapılacak doku örnekleri test yapılana kadar geçecek sürede % 0.9' luk serum fizyolojik içinde; hidroksiprolin ölçümü yapılacak doku örnekleri - 20 °C' de derin dondurucuda; histopatolojik değerlendirme yapılacak doku örnekleri ise % 10 formalin içinde saklandı.

İnsizyon hattındaki yara iyileşmesi üç parametre ile değerlendirildi :

1. Fiziksel değerlendirme (Gerilme direnci)
2. Biyokimyasal değerlendirme (Hidroksiprolin ölçümü)
3. Histopatolojik değerlendirme (Kollajen miktarı)

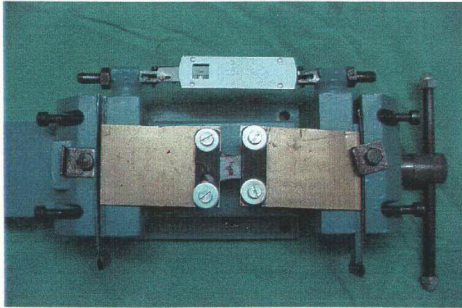
GERİLME DİRENCİ ÖLÇÜMÜ :

Gerilme direnci ölçümleri, Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü'nde mevcut olan düzenek ile ölçüldü (Şekil 3).



Şekil 3. Gerilme direnci ölçümleri için hazırlanan düzenek

Bu ölçümde 10 Newton' luk gerilimli üniaksiyonel bir tensiyometre kullanıldı. Dokular her iki ucundan tensiyometrenin iki tarafına sıkıştırılarak dakikada 1 newton kuvvetinde gerilim uygulandı. Dokunun insizyon yerinden ayrıldığı kuvvet, newton cinsinden kopma direnci olarak kaydedildi (Şekil 4).



Şekil 4. Gerilme direnci ölçümü

BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME :

Hidroksiprolin ölçümleri, GATA HEH Biyokimya Servisinde, Kesava Reddy Alkali Hidrolizi Yöntemi ile yapıldı. Doku homojenatı, hidroliz sonrası spektrofotometre ile okundu (Shimadzu Spectrophotometer UV- RO- 02, Japonya) (62, 77).

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME :

Histopatolojik inceleme GATA HEH Patoloji Servisinde yapıldı. Doku örnekleri % 10 formalin solusyonu ile 24 saat süreyle tesbit edildi. Parafin bloklar hazırlandı. Doku örneklerinden 6 mikrometrelik kesitler yapıldı. Mason Trikom boyasıyla boyandı. Preparatlar, gruplar hakkında bilgisi olmayan bir patolog tarafından ışık mikroskobu ile kör olarak değerlendirildi. İnsizyon hattındaki fibrozis değerlendirilerek bir skala oluşturuldu. Buna göre; insizyon hattında fibrozis yok (-), hafif (+), orta (++), şiddetli (+++) olarak değerlendirildi (2, 52, 85).

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME :

İstatistiksel değerlendirme, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İstatistik Bölümünde yapıldı. Gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi için Mann- Whitney U ve Ki- kare testleri kullanıldı. P değerinin 0.05 ' ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

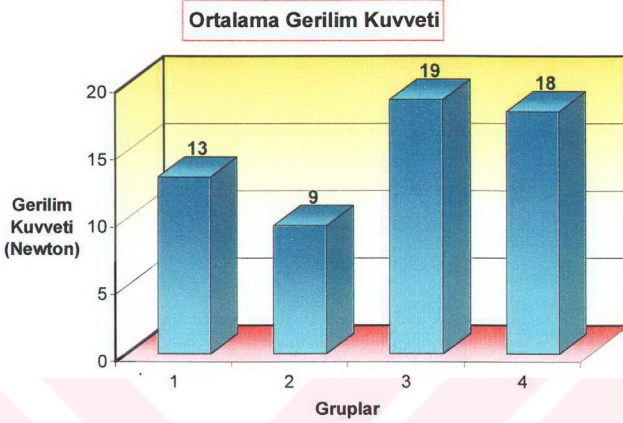
Çalışmamızda; uygulanan cerrahi yöntem, HBO₂ tedavisi ve Octreotide' e bağlı komplikasyon saptanmadı.

1. FİZİKSEL DEĞERLENDİRME SONUÇLARI :

Postoperatif yedinci günde gruplara ait gerilme direnci ölçüm değerleri Tablo 5' te, ortalama değerlerinin karşılaştırılması ise grafik olarak Şekil 5' te gösterilmiştir.

Tablo 5. İnsizyon hattı gerilme dirençleri (Newton)

DENEK	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP	4. GRUP
1	13	10	18	17
2	12	11	19	17
3	14	10	18	18
4	12	9	17	20
5	12	10	20	19
6	13	9	21	18
7	14	9	19	17
8	15	8	19	18
ORTALAMA	13	9	19	18



Şekil 5. İnsizyon hattı ortalama gerilme direnci değerleri (Newton)

Gruplar arası gerilme direnci değerleri karşılaştırıldığında; sadece cilt insizyonu yapılan birinci grupta ortalama gerilme direnci 13 Nevton, insizyondan sonra octreotide uygulanan ikinci grupta 9 Newton, insizyonu takiben HBO₂ tedavisi uygulanan üçüncü grupta 19 Newton ve insizyonu takiben octreotide verilen ve HBO₂ tedavisi uygulanan dördüncü grupta 18 Newton olarak bulunmuştur.

Gruplar arası değerlendirmede; octreotide uygulamasının yara gerilim direncini anlamlı olarak azalttığı ($p < 0.05$), HBO₂ tedavisinin ise hem normal yara gerilme direncini hem de octreotide uygulanan deneklerdeki yara gerilim direncini de anlamlı olarak arttırdığı ($p < 0.05$ ve $p < 0.05$) tespit edildi.

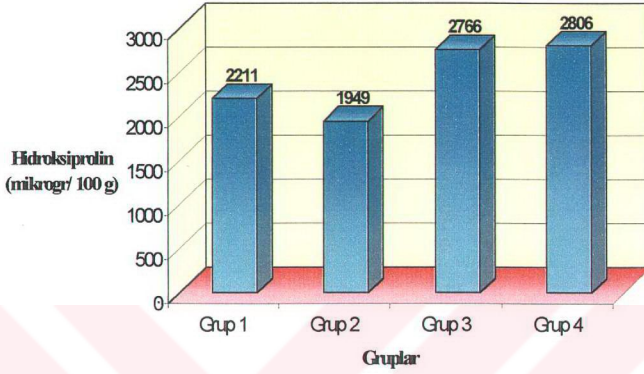
2. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME SONUÇLARI :

Her bir gruba ait insizyon hattından elde edilen doku örnekleri ile yapılan hidroksiprolin ölçümleri Tablo 6' da; bu tablodan çıkarılan ortalama değerlerin karşılaştırılması ise grafik olarak Şekil 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hidroksiprolin değerleri (mikrogram / 100 g doku)

DENEK	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP	4. GRUP
1	2205	2375	2855	2205
2	2135	2170	2940	2030
3	2120	2065	2870	3070
4	2580	1470	2835	2955
5	2065	1540	2470	3020
6	2120	2240	2765	2980
7	2415	2300	2710	2915
8	2050	1430	2680	3275
ORTALAMA	2211	1949	2766	2806

Ortalama Hidroksiprolin Değerleri



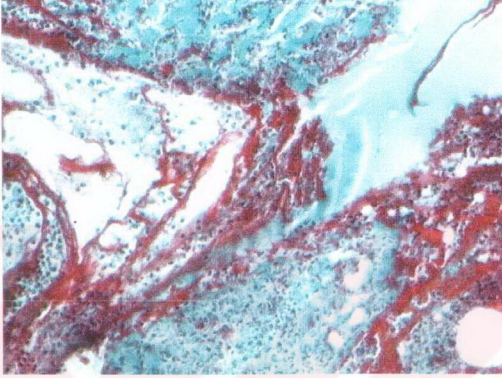
Şekil 6. Ortalama Hidroksiprolin Değerleri (mikrogram / 100 g doku)

Yalnızca cilt insizyonu yapılan birinci grupta insizyon hattı doku hidroksiprolin değeri, ortalama 2211 mikrogram/ 100 g doku; insizyonu takiben octreotide verilen ikinci grupta 1949 mikrogram/ 100 g doku; insizyonu takiben HBO₂ tedavisi uygulanan üçüncü grupta 2766 mikrogram/ 100 g doku; insizyonu takiben octreotide verilen ve HBO₂ tedavisi uygulanan dördüncü grupta ise 2806 mikrogram/ 100 g doku olarak bulunmuştur.

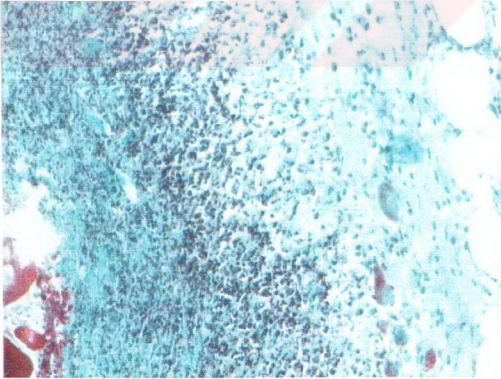
Gruplar arası değerlendirmede; octreotide uygulamasının yara dokusu hidroksiprolin seviyelerini azaltmasına rağmen farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, ancak HBO₂ tedavisinin hem normal yarada hem de octreotide uygulanan deneklerdeki yaralarda hidroksiprolin seviyelerini anlamlı olarak arttırdığı ($p < 0.05$ ve $p < 0.05$) saptandı.

3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI :

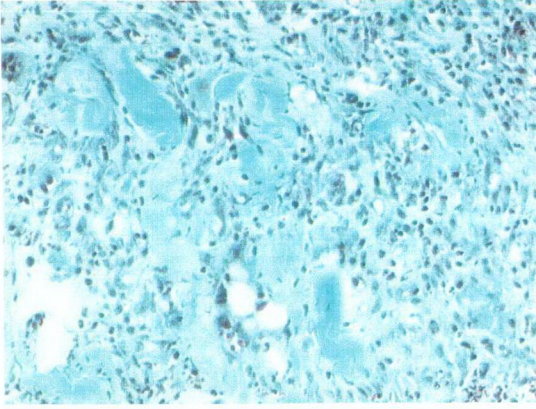
İnsizyon hattındaki fibrozis değerlendirilerek bir skala oluşturuldu. Buna göre; insizyon hattında fibrozis yok (-), hafif (+), orta (++), şiddetli (+++) olarak değerlendirildi. Bu skalaya göre ışık mikroskopisindeki histopatolojik görünümler Şekil 7, 8, 9 ve 10' da gösterilmiştir.



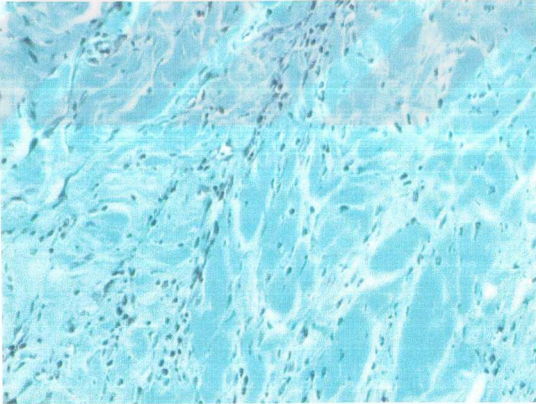
Şekil 7. Fibrozis izlenmezken belirgin derecede lenfoplazmositer iltihabi infiltrasyon ve vasküler proliferasyon (Mason Trikom x 50)



Şekil 8. Hafif derecede fibrozis (Mason Trikom x 50)



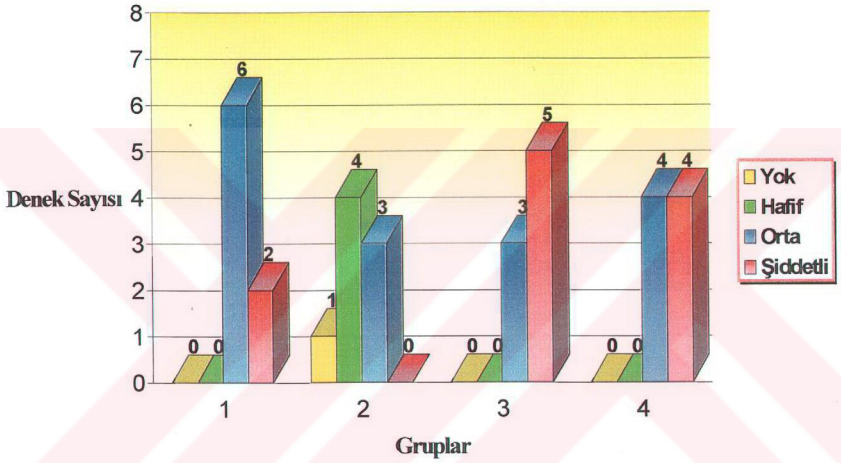
Şekil 9. Orta derecede fibrozis (Mason Trikrom x 50)



Şekil 10. Belirgin derecede fibrozis (Mason Trikrom x 50)

İnsizyon hattından hazırlanan dokuların ışık mikroskopisinde yapılan değerlendirmesinde fibrozis yönünden elde edilen sonuçlar Şekil 11’ de grafik olarak gösterilmiştir.

Fibrozis Skorlaması



Şekil 11. İnsizyon hattı fibrozis skorlaması. Yok (-), Hafif (+), Orta (++), Şiddetli (+++) fibrozis

Gruplar arası değerlendirmede; octreotide uygulamasının yara dokusundaki fibrozisi anlamlı olarak azalttığı ($p < 0.05$), HBO_2 tedavisinin ise hem normal yarada hem de octreotide uygulanan deneklerdeki yaralarda fibrozisi anlamlı olarak arttırdığı ($p < 0.05$ ve $p < 0.05$) saptandı.

TARTIŞMA

Yara iyileşmesi geleneksel olarak inflamatuvar, proliferatif ve rejeneratif faz olarak üç bölümde incelenen kompleks bir prosesdir. Bu fazlarda oluşan lökosit aktivasyonu, anjiogenezis, kollajen sentezi ve reepitelizasyon gibi tüm prosesler doku oksijen basıncı ile yakından ilişkilidir. Problemlili yaralarda yara iyileşmesi için oksijen ihtiyacı kan tarafından yeterince sağlanamaz (14, 23, 28, 42, 61, 66). Yara iyileşmesinde meydana gelen bütün morfolojik ve kimyasal olayların en önemli sonucu, yara gerilim kuvvetinin yaranımadan önceki doku düzeyine gelmemesidir (14, 42). Yara iyileşme süreci üzerine bir çok lokal ve sistemik faktör etki eder. Bu faktörlerin ortak özelliği, yara dudaklarındaki kollajen fibrilleri üzerine etki etmeleridir (21, 51). Yara dudaklarının kollajen içeriğinin niteliği ve niceliği, yaranın iyileşme sürecinde dayanıklılık ve sağlamlığını belirler (15).

Yaranın iyileşme süreci ve komplikasyonların ortaya çıkışı, değişik etkenlere bağlıdır. Hastanın yaşı, kalp- akciğer- böbrek hastalıkları, diyabetes mellitus, aterosklerotik değişiklikler, hipoproteinemi, avitaminoz, çinko- bakır eksikliği, antineoplastik ilaç kullanımı, herhangi bir nedenle kortikosteroid ve antiromatizmal ilaç kullanımı, anemi, bu etkilerden bazılarıdır (14, 15, 21, 42, 58, 65). Yara iyileşme sürecini olumlu etkileyebilecek faktörler, sonuçta komplikasyonları da azaltacaktır. Bu konuda daha önceden yapılmış çalışmalarda C vitamininin, elektromanyetik alanın ve HBO₂ tedavisinin yara iyileşme sürecini olumlu etkilediği gösterilmiştir (13, 27, 36, 42).

Growth hormon, insülin- like growth faktör ve epidermal growth faktör gibi anabolik ve trofik hormonlar, yara iyileşmesi için gerekli önemli regülatörlerdir (6, 9, 17, 24, 40, 41, 50, 61, 71, 73). Somatostatin, inhibitör bir hormon olması sebebiyle günümüzde gastrointestinal varis kanamaları, enterokütan fistüller, kısa barsak sendromu, dumping sendromu, pankreatit, pankreas psödokistleri, intestinal obstrüksiyonlar, barsak anastomozları gibi çeşitli gastrointestinal hastalıklarda kullanımı artmaktadır (5, 8, 18, 26, 34, 44, 57, 70, 74, 88). Anabolik ve trofik faktörlerin somatostatin veya uzun etki süreli bir analogu olan octreotide tarafından inhibisyonu, yara iyileşmesini bozmaktadır. Bu hormonların inhibisyonu sonucu, ribozom ve protein sentezi, DNA sentezi, hücre replikasyonu, anjiyogenezis ve neovaskülarizasyon baskılanmaktadır (52, 85, 89, 91).

Bu çalışmada; octreotide uygulanan sıçanlarda yara iyileşmesinin değerlendirilmesi ve HBO₂ tedavisinin octreotide' in inhibitör özellikleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Waddell ve arkadaşları yaptıkları çalışmada octreotid' in yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediğini göstermişlerdir (89). Türkçapar ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada octreotid' in hidrokortizona benzer etki gösterdiğini ve yara iyileşmesini olumsuz etkilediğini ileri sürmüşlerdir (85). Konturek ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada octreotid' in farelerde kronik gastroduodenal ülserlerin iyileşmesini geciktirdiğini (41), Thompson ve arkadaşları octreotid' in farelerde intestinal rejenerasyonu azalttığını (81) göstermişlerdir. Çalışmamızda da octreotide' in, yara dokusu gerilim kuvveti, hidroksiprolin seviyeleri ve fibrozisi azaltarak yara iyileşmesini azalttığı tespit edildi. Octreotide' in bu etkisi growth hormon, insülin- like growth faktör ve epidermal growth faktör gibi anabolik ve trofik hormonların inhibisyonuna bağlı olabilir.

Doku oksijenizasyonunu artırıcı tekniklerin klinik olarak başarılı olması ve son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar, oksijenin yara iyileşmesinin temel faktörü olduğunu göstermiştir. HBO₂, plazmada eriyik oksijen miktarını ve arteriyel parsiyel oksijen basıncını artırarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (35, 36, 75). HBO₂ tedavisinin kollajen sentezini artırdığı yönünde bilgiler vardır (64).

HBO₂ uygulama süresi, yapılan çalışmalarda 90' ar dakikalık seanslar olarak belirtilmektedir (27, 87). Bu süreden daha az olarak uygulandığında yeterli doku oksijen düzeyi sağlanamayacağından HBO₂' den beklenen olumlu etkilerin gözlenemeyeceği (87), daha uzun süre veya daha yüksek basınç kullanıldığında ise santral sinir sistemi ve pulmoner sisteme toksisite ve orta kulakta baro travma gibi olumsuz etkileri görülebileceği belirtilmiştir (27, 35, 36, 87). Çalışmamızda oluşabilecek doku hipoksisi de dikkate alınarak, ilk üç gün iki, sonraki dört gün tek seans halinde 90' ar dakikalık, maksimum intoksik basınç olan 2 ATA basınç altında HBO₂ tedavisi uygulanmıştır.

Yara iyileşmesinin iyileşme derecesini tayin etmek için fiziksel, biyokimyasal ve histopatolojik yöntemler kullanılmaktadır. Fiziksel yöntem olarak insizyon hattını da içeren doku parçalarının gerilme kuvvetleri ölçülmektedir (87, 89). Biyokimyasal yöntemlerle doku kollajen düzeyinin bir belirteci olarak doku hidroksiprolin düzeyi tayin edilmektedir (62, 77).

Histopatolojik olarak da cilt yarasının iyileşme evreleri incelenmektedir (2, 52, 85). Çalışmamızda yara iyileşmesinin değerlendirilmesi için gerilim kuvveti, doku hidroksiprolin seviyeleri ve fibrozis skorları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda bütün insizyonlara konulan dikiş sayısının aynı olmasına dikkat edilmiş, ölçümler öncesinde bütün dikişler alınarak insizyon hattını içine alacak şekilde doku anblok olarak çıkarılmıştır. Benzer çalışmada da doku gerilme direnci ölçümleri, dikişler alınarak ve doku anblok çıkarılarak yapılmıştır (89). Yara iyileşmesinin yedinci günde maksimum düzeye çıktığı düşünülerek ve bu çalışma da dikkate alınarak bütün ölçümler yedinci günde yapılmıştır (89).

Çalışmamızda; HBO₂ tedavisinin hem normal yarada hem de octreotide uygulanan deneklerin yaralarında doku gerilim kuvvetini, doku hidroksiprolin seviyelerini ve yaradaki fibrozisi belirgin olarak arttırdığı tespit edilmiştir. Bu bulgularla HBO₂' nin yara iyileşmesi üzerinde olumlu ve hızlandırıcı etkileri olduğu söylenebilir. HBO₂, bu etkisini doku oksijen basıncını arttırarak gerçekleştiriyor olabilir. Bir diğer neden, somatostatin veya octreotide' in inhibe ettiği anabolizan ve trofik hormonların HBO₂ ile etkin biçimde reaktif olması olabilir.

Sonuç olarak; octreotide tedavisinin, yara iyileşmesini inhibe ederek geciktirdiği, HBO₂ tedavisinin ise octreotide' in bu inhibitör etkisini ortadan kaldırarak, normal yaralarda ve octreotide uygulanan deneklerin yaralarında iyileşmeyi hızlandırdığı kanısına varılmıştır.

SONUÇLAR

Normal koşullarda ve octreotide ile baskılanmış koşullarda cilt insizyonu yapılan sıçanlarda, yara iyileşmesi üzerine HBO₂ tedavisinin etkilerinin araştırıldığı deneysel çalışmamızdan aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir :

1. İnsizyonu takiben uygulanan HBO₂ tedavisinin, biyokimyasal olarak doku hidroksiprolin düzeylerini, fiziksel olarak gerilme direncini ve histopatolojik olarak da kollajen liflerini arttırdığı, dolayısıyla yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğı saptanmıştır.

2. İnsizyonu takiben subkutan olarak yedi gün süreyle 5 mikrogram/ kg dozunda octreotide uygulanan deneklerde, octreotide' in, biyokimyasal olarak doku hidroksiprolin düzeylerini, fiziksel olarak gerilme direncini ve histopatolojik olarak da kollajen liflerini azalttığı, dolayısıyla yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediğı gözlenmiştir.

3. İnsizyonu takiben subkutan olarak yedi gün süreyle 5 mikrogram/ kg dozunda octreotide verilen ve aynı zamanda yedi gün süreyle ilk üç gün iki, sonraki dört gün tek seans halinde 90' ar dakikalık HBO₂ tedavisi uygulanan sıçanlarda, HBO₂ tedavisinin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğı tespit edilmiştir.

4. Octreotide tedavisinin, yara iyileşmesini inhibe ederek geciktirdiğı, HBO₂ tedavisinin ise octreotide' in bu inhibitör etkisini ortadan kaldırarak, normal yaralarda ve octreotide uygulanan deneklerin yaralarında iyileşmeyi hızlandırdığı kanısına varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışma, normal ve octreotide ile baskılanmış koşullarda karın ön duvarında yapılan insizyonlarda, HBO₂ tedavisinin iyileşmeye olan etkilerini araştırmak amacıyla, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deney Hayvanı Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarında, Mayıs 2000 ve Haziran 2000 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışmada, ağırlıkları 210- 240 gram arasında değişen, erkek 32 adet Wistar türü albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney süresince kafeslerde tutuldu, şehir suyu ve standart ticari sıçan yemi ile beslendi. Denekler her grupta 8 sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba sadece cilt- ciltaltı- kas dokusu insizyonu; ikinci gruba insizyonu takiben octreotide; üçüncü gruba insizyonu takiben HBO₂ tedavisi; dördüncü gruba insizyonu takiben octreotide ve HBO₂ tedavisi uygulandı. Denekler postoperatif yedinci günde eter anestezisi ile uyutularak insizyon hattını içine alacak şekilde dokular anblok olarak çıkarıldı. İnsizyona ait gerilme dirençleri ölçüldü. Ayrıca alınan doku örnekleri histopatolojik olarak kollajen açısından; biyokimyasal olarak da hidroksiprolin düzeyleri açısından değerlendirildi.

Değerlendirme sonucunda; octreotide' in doku gerilim kuvvetini ve fibrozisi belirgin olarak azalttığı ($p < 0.05$ ve $p < 0.05$), HBO₂ tedavisinin ise hem normal yaralarda hem de octreotide uygulanmış deneklerin yaralarında doku gerilim kuvvetini, doku hidroksiprolin seviyelerini ve fibrozisi belirgin olarak arttırdığı ($p < 0.05$, $p < 0.05$ ve $p < 0.05$) tespit edildi.

Sonuç olarak; octreotide' in yara iyileşmesini azalttığı, HBO₂ tedavisinin ise, octreotide verilen ve verilmeyen sıçanlarda yara iyileşmesini arttırdığı görülmüştür.

SUMMARY

The aim of the study is to evaluate the effects of hyperbaric oxygen therapy on healing of abdominal midline wounds on rats with and without octreotide application.

Thirty two male Wistar- Albino rats were used in this study. The rats were divided into four groups of eight rats. In the first group only midabdominal incision was applied and the wound was closed by sutures. In the second group octreotide application, in the third group hyperbaric oxygen therapy and in the fourth group hyperbaric oxygen therapy and octreotide were applied following the same procedures done in the first group. On the seventh postoperative day all rats were anesthetized with ether and incision scar tissue was removed en- blok with whole abdominal wall. Tissue samples were taken for tensile- strength measurements of physical evaluation, tissue hydroxyproline measurements of biochemical evaluation and fibrosis score of hystopathological assessment.

Although wound tissue tensile- strength and fibrosis score were significantly decreased in rats with octreotide application ($p < 0.05$ and $p < 0.05$). HBO₂ therapy was significantly increased the wound tissue tensile- strength, tissue hydroxyproline levels and fibrosis score both in rats with or without octreotide application ($p < 0.05$, $p < 0.05$ and $p < 0.05$).

It is concluded that octreotide decreases the wound healing and HBO₂ therapy significantly increases the wound healing in rats with or without octreotide application.

KAYNAKLAR

1. Alonso, M., Galera, M. J., Reyes, G., Calabuig, R., Vinals, A., Rius, X.: Effects of Pentagastrin and of the Somatostatin Analog (SMS 201- 995) on Growth of CT26 in Vivo Adenocarcinoma of the Colon. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 175: 441- 444, 1992.
2. Alper, D., Levy, A., Kadouri, A., Abarbanel, J., Chaimoff, C., Kyzer, S.: The Effect of Octreotide on Wound Healing: An in Vitro and in Vivo Experimental Study. *Eur J Surg*, 163: 773- 777, 1997.
3. Anderson, L. H., Wilson, B., Herring, R. F., Mehm, W. J.: Influence of Intermittent Hyperoxia on Hypoxic Fibroblasts. *Journal of Hyperbaric Medicine*, 7: 103- 114, 1992.
4. Andrews, P. C., Dixon, J. E.: Biosynthesis and Processing of the Somatostatin Family of Peptide Hormones. *Scand J Gastroenterol*, 21(Suppl 199) : 22- 28, 1986.
5. Beglinger, C., Drewe, J.: Somatostatin and Octreotide: Physiological Background and Pharmacological Application. *Digestion*, 60(Suppl 2) : 2- 8, 1999.
6. Bennett, N. T., Schultz, G. S.: Growth Factors and Wound Healing : Part II. Role in Normal and Chronic Wound Healing. *The American Journal of Surgery*, 166: 74- 81, 1993.
7. Bogden, A. E., Moreau, J. P., Eden, P. A.: Proliferative Response of Human and Animal Tumours to Surgical Wounding of Normal Tissues: Onset, Duration and Inhibition. *British Journal of Cancer*, 75: 1021- 1027, 1997.
8. Borison, D. I., Bloom, A. D., Pritchard, T. J.: Treatment of Enterocutaneous and Colocutaneous Fistulas with Early Surgery or Somatostatin Analog. *Dis Colon Rectum*, 35: 635- 639, 1992.
9. Boyce, S. T., Foreman, T. J., English, K. B., Stayner, N., Cooper, M. L., Sakabu, S., Hansbrough, J. F.: Skin Wound Closure in Athymic Mice with Cultured Human Cells, Biopolymers and Growth Factors. *Surgery*, 110: 866- 876, 1991.

10. Brzozowski, T., Konturek, P. C., Konturek S. J., Kwiecien, S., Pajdo, R., Karczewska, E., Stachura, J., Hahn, E. G.: Water Extracts of *Helicobacter Pylori* Delay Healing of Chronic Gastric Ulcers in Rats: Role of Cytokines and Gastrin-Somatostatin Link. *Digestion*, 60: 22- 33, 1999.
11. Brzozowski, T., Konturek, P. Ch., Konturek, S. J., Karczewska, E., Pajdo, R., Stachura, J., Ghiara, P., Hahn, E. G.: Gastric Secretion and Ulcer Healing in Mouse Stomach Infected with Cytotoxin Expressing Strain of *Helicobacter Pylori*. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 49: 387- 403, 1998.
12. Byrne, D. J., Hardy, J., Wood, R. A. B., McIntosh, R., Cuschieri, A.: Effect of Fibrin Glues on the Mechanical Properties of Healing wounds. *Br. J. Surg.*, 78: 841- 843, 1991.
13. Calcagno, D., Conte, J. V., Howell, M. H., Foegh, M. L.: Peptide Inhibition of Neointimal Hyperplasia in Vein Grafts. *Journal of Vascular Surgery*, 13: 475- 479, 1991.
14. Clarc, R. A. F. : Basics of Cutaneous Wound Repair. *J Dermatol Surg Oncol*, 19: 693- 706, 1993
15. Cohen, I. K., Diegelmann, R. F., Crossland, M. C.: Wound Care and Wound Healing. *Schwartz Principles of Surgery*, Schwartz (Ed.), S. I. 6th Edition, Vol. 1, McGraw- Hill, New York, 1994; 279- 303.
16. Cosson, C., Myara, I., Miech, G., Moatti, N., Lemonnier, A.: Only Prolidase 1 Activity is Present in Human Plasma. *Int. J. Biochem*, 24: 427- 432, 1992.
17. Criswell, D. W., Mehm, W. J.: Effects of Hypoxia and Epidermal Growth Factor on Fibroblast Infiltration in Rats. *Journal of Hyperbaric Medicine*, 7: 155- 163, 1992.
18. Dorta, G.: Role of Octreotide and Somatostatin in the Treatment of Intestinal Fistulae. *Digestion*, 60(Suppl 2) : 53- 56, 1999.
19. Eijck, C. H. J., Slooter, G. D., Hofland, L. J., Kort, W., Jeekel, J., Lamberts, S. W. J., Marquet, R. L.: Somatostatin Receptor- Dependent Growth Inhibition of Liver Metastases by Octreotide. *British Journal of Surgery*, 81: 1333- 1337, 1994.

20. Endo, F., Tanoue, A., Nakai, H., Hata, A., Indo, Y., Titani, K., Matsuda, I.: Primary Structure and Gene Localization of Human Prolidase. *The Journal of Biological Chemistry*, 264: 4476- 4481, 1989.
21. Engin, A.: Yara İyileşmesi. *Temel Cerrahi*, Cilt 1, Sayek, İ. (Ed.), İkinci Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1996; 266- 277.
22. Form, D. M., Pratt, B. M., Mardi, J. A.: Endothelial Cell Proliferation During Angiogenesis. *In Vitro Modulation by Basement Membrane Components. Laboratory Investigation*, 55: 521- 530, 1986.
23. Forrest, L.: Current Concepts in Soft Connective Tissue Wound Healing. *Br. J. Surg.*, 70: 133- 140, 1983.
24. Gartner, M. H., Shearer, J. D., Bereiter, D. F., Mills, C. D., Caldwell, M. D.: Wound Fluid Amino Acid Concentrations Regulate the Effect of Epidermal Growth Factor on Fibroblast Replication. *Surgery*, 110: 448- 455, 1991.
25. Gauperaa, T., Seljelid, R.: Plasma Fibronectin is Sequestered into Tissue Damaged by Inflammation and Trauma. *Acta Chir Scand*, 152: 85- 90, 1986.
26. Gjorup, I., Roikjaer, O., Andersen, B., Burcharth, F., Hovendal, C., Pedersen, S. A., Christiansen, P., Wara, P., Andersen, J. C., Balslev, I., Jepsen, J., Rokkjaer, M.: A Double- Blinded Multicenter Trial of Somatostatin in the Treatment of Acute Pancreatitis. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 175: 397- 400, 1992.
27. Grim, P. S., Gotlieb, L. J., Boddie, A., Batson, E.: Hyperbaric Oxygen Therapy. *Jama*, 16: 2216- 2220, 1990.
28. Hesp, W. L. E. M., Hendriks, T., Schilling, P. H. M., Lubbers, E. J. C., Boer, H. H. M.: Histological Features of Wound Repair; a comparision between experimental ileal and colonic anastomoses. *Br J Exp Pathol*, 66: 511- 518, 1985.
29. Höglström, H., Haglund, U., Zederfeldt, B.: Suture Tecnique and Early Breaking Strength of Intestinal Anastomoses and Laparotomy Wounds. *Acta Chir Scand*, 151: 441- 443, 1985.

30. Högström, H., Haglund, U.: Postoperative Decrease in Suture Holding Capacity in Laparotomy Wounds and Anastomoses. *Acta Chir Scand*, 151: 533- 535, 1985.
31. Hsieh, P., Chen, L. B.: Behavior of Cells Seeded on Isolated Fibronectin Matrices. *The Journal of Cell Biology*, 96: 1208- 1217, 1983.
32. Hunt, T. K., Pai, M. P.: The Effect of Varying Ambient Oxygen Tensions on Wound Metabolism and Collagen synthesis. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 135: 561- 567, 1972.
33. Jain, K. K.: Hyperbaric Oxygen Therapy in Gastroenterology. *Textbook of Hyperbaric Medicine*, Jain, K. K.(Ed.), 1996; 319- 329.
34. Jenkins, S. A.: Emerging Differences in the Therapeutic Efficacy of Somatostatin and Octreotide in Gastroenterology and Surgery. *National Library of Australia Cataloguing in Publication Data*, (Ed) Jenkins, S. A., 1st Edition, MediaMedia Asia, Hong Kong, 1996; 8- 136.
35. Kindwall, E. P.: A History of Hyperbaric Medicine. in: *Hyperbaric Medicine Practice*. Kindwall, E. P.(Ed.), Best Publishing Company, Arizona, 1995; 2- 16.
36. Kindwall, E. P.: Wound Healing. In: *Hyperbaric Medicine Practice*. Kindwall, E. P. (Ed.), Best Publishing Company, Arizona, 1995; 172- 206.
37. Kim, C. S., Buchmiller, T. L., Fonkalsrud, E. W., Phillips, D.: The Effect of Anabolic Steroids on Ameliorating the Adverse Effects of Chronic Corticosteroids on Intestinal Anastomotic Healing in Rabbits. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 176: 73- 79, 1993.
38. Kivisaari, J., Vihersaari, T., Renvall, S., Niinikoski, J.: Energy Metabolism of Experimental Wounds at Various Oxygen Environments. *Ann. Surg.*, 181: 823- 828, 1975.
39. Kjolseth, D., Frank, J. M., Barker, J. H., Anderson, G. L., Rosenthal, A. I., Acland, R. D., Schuschke, D., Campbell, F. R., Tobin, G. R., Weiner, L. J.: Comparison of the Effects of Commonly Used Wound Agents on Epithelialization and Neovascularization. *Journal of American College of Surgeons*, 179: 305- 312, 1994.

40. Konturek, S. J., Dembinski, A., Warzecha, Z., Brzozowski, T., Gregory, H.: Role of Epidermal Growth Factor in Healing of Chronic Gastroduodenal Ulcers in Rats. *Gastroenterology*, 94: 1300- 1307, 1988.
41. Konturek, S.J., Brzozowski, T., Dembinski, A., Warzecha, Z., Konturek, P. K., Yanaihara, N.: Interaction of Growth Hormone- Releasing Factor and Somatostatin on Ulcer Healing and Mucosal Growth in Rats: Role of Gastrin and Epidermal Growth Factor. *Digestion*, 41: 121- 128, 1988.
42. Krizek, T. J., Harries, R. H. C., Robson, M. C.: *Biology of Tissue Injury and Repair. Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery*, Georgiade, G.S.(Ed.), Third Edition, Baltimore, USA., 1997; 3-9.
43. Kurisu, K., Ohsaki, Y., Nagata, K., Kukita, T., Yoshikawa, H., Inai, T.: Immunoelectron Microscopic Localization of Fibronectin in the Smooth Muscle Layer of Mouse Small Intestine. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 35: 411- 417, 1987.
44. Kusunoki, M., Shoji, Y., Okamoto, T., Kusahara, K., Sakanoue, Y., Utsunomiya, J.: Treatment of High Output Enterocutaneous Fistulas with a Somatostatin Analogue and Famotidine. *Eur J Surg*, 158: 443- 445, 1992.
45. Laato, M., Niinikoski, J., Lundberg, C., Gerdin, B.: Inflammatory Reaction and Blood Flow in Experimental Wounds Inoculated with *Staphylococcus Aureus*. *Eur Surg Res*, 20: 33- 38, 1988.
46. Liao, X. P., She, Y. X.: Injurious Effects of Oxygen Free Radicals on Human Intestinal Epithelial Cells and Their Prevention. *Pediatr. Surg. Int*, 10: 97- 100, 1995.
47. Martens, M. F. W. C., Huyben, C. M. L. C., Hendriks, T.: Collagen Synthesis in Fibroblast from Human Colon : Regulatory Aspects and Differences with Skin Fibroblasts. *Gut*, 33: 1664- 1670, 1992.
48. Marx, R. E., Ehler, W. J., Tayapongsak, P., Pierce, L. W.: Relationship of Oxygen Dose to Angiogenesis Induction in Irradiated Tissue. *The American Journal of Surgery*, 160: 519- 524, 1990.

49. Meltzer, T., Myers, B.: The Effect of Hyperbaric Oxygen on the Bursting Strength and Rate of Vascularization of Skin Wounds in the Rat. *The American Surgeon*, 52: 659- 662, 1986.
50. Mignatti, P., Tsuboi, R., Robbins, E., Rifkin, D. B.: In Vitro Angiogenesis on the Human Amniotic Membrane : Requirement for Basic Fibroblast Growth Factor-Induced Proteinases. *The Journal of Cell Biology*, 108: 671- 682, 1989.
51. Miller, E. J., Gay, S.: The Collagens: An Overview and Update. *Methods in Enzymol*, 144: 3- 41, 1987.
52. Miller, S. K., Martindale, R. G., Gao, X. X., Gadacz, T. R.: The Effects of Octreotide on Healing of Small Bowel Anastomosis. *The American Surgeon*, 62: 733- 737, 1996.
53. Miro, D., Julia, M. V., Sitges- Serra, A.: Wound Breaking Strength and Healing after Suturing Noninjured Tissues. *Journal of the American College of Surgeons*, 180: 659- 665, 1995.
54. Mock, W. L., Green, P. C.: Mechanism and Inhibition of Prolidase. *The Journal of Biological Chemistry*, 265: 19606- 19610, 1990.
55. Moore, M., Dawson, M.: Mechanism of Connective Tissue Disease. *Pathologic Basis of the Connective Tissue Diseases*, (Ed) Gardner, E., 2nd Edition, Edward Arnold, London, 1992; 171- 226.
56. Özoran, Y.: Onarım: Hücre Büyümesi, Rejenerasyon ve Yara İyileşmesi. *Temel Patoloji*, Çevikbaş, U., Çev. Ed. 2. Baskı, Nobel- Yüce, İstanbul, 1995; 47- 60.
57. Paran, H., Neufeld, D., Mayo, A., Shwartz, I., Singer, P., Kaplan, O., Skornik, Y., Klausner, ., Freund, U.: Preliminary Report of a Prospective Randomized Study of Octreotide in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons*, 181: 121- 124, 1995.
58. Phillips, J. D., Kim, C. S., Fonkalsrud, E. W., Zeng, H., Dindar, H.: Effects of Chronic Corticosteroids and Vitamin A on the Healing of Intestinal Anastomoses. *The American Journal of Surgery*, 163: 71- 77, 1992.

59. Pless, J., Bauer, W., Briner, U., Doepfner, W., Marbach, P., Maurer, R., Petcher, T. J., Reubi, J. C., Vonderscher, J.: Chemistry and Pharmacology of SMS 201- 995, a Long- Acting Octapeptide Analogue of Somatostatin. *Scand J Gastroenterol*, 21(Suppl 119) : 54- 64, 1986.
60. Polak, J. M., Bloom, S. R.: Somatostatin Localization in Tissues. *Scand J Gastroenterol* 21(Suppl 119): 11- 21, 1986.
61. Porras- Reyes, B. H., Mustoe, T. A.: Platelet- Activating Factor: Improvement in Wound Healing by a Chemotactic Factor. *Surgery*, 111: 416- 423, 1992.
62. Reddy, G. K., Enwemeka, C. S.: A Simplified Method for the Analysis of Hidroxyproline in Biological Tissues. *Clinical Biochemistry*, 29: 225- 229, 1996.
63. Reichlin, S.: Somatostatin : Historical Aspects. *Scand J Gastroenterol*, 21(Suppl 119) : 1- 10, 1986.
64. Roberts, G. P., Harding, K. G.: Stimulation of Glycosaminoglycan Synthesis in Cultured Fibroblasts by Hyperbaric Oxygen. *British Journal of Dermatology*, 131: 630- 633, 1994.
65. Ruberg, R. L.: Role of Nutrition in Wound Healing. *Surgical Clinics of North America*, 64: 705- 714, 1984.
66. Ruoslahti, E., Pierschbacher, M. D.: New Perspectives in Cell Adhesion: RGD and Integrins. *Science*, 238: 491- 497, 1987.
67. Sadler, G. P., Jones, D. L., Morgan, J. M., Neonakis, E., Woodhead, J. S., Wheeler, M. H.: Role of Octreotide on Release of Intact 1- 84 Parathyroid Hormone from Human Parathyroid Cells. *British Journal of Surgery*, 85: 1133- 1137, 1998.
68. Saito, K., Tanaka, Y., Ota, T., Eto, S., Yamashita, U.: Suppressive Effect of Hyperbaric Oxygenation on Immune Responses of Normal and Autoimmune Mice. *Clin. Exp. Immunol.*, 86: 322- 327, 1994.
69. Schaffer, M. R., Tantry, U., Ahrendt, G. M., Wasserkrug, H. L., Barbul, A.: Acute Protein- Calorie Malnutrition Impairs Wound Healing: A Possible Role of

Decreased Wound Nitric Oxide Synthesis. *Journal of the American College of Surgeons*, 184: 37- 43, 1997.

70. Schiedermaier, P., Brensing, K. A., Göke, B., Schatzle, T., Sauerbruch, T.: Effects of Different Octreotide Dosages on Splanchnic Hemodynamics and Glucagon in Healthy Volunteers. *Digestion*, 60: 132- 140, 1999.
71. Schultz, G., Rotatory, D. S., Clarc, W.: EFG and TGF- alfa in Wound Healing and Repair. *Journal of Cellular Biochemistry*, 45: 346- 352, 1991.
72. Schusdziarra, V., Schmid, R.: Physiological and Pathophysiological Aspects of Somatostatin. *Scand J Gastroenterol*, 21(119) : 29- 41, 1986.
73. Senapati, A., Anand, P., McGregor, G. P., Ghatei, M. A., Thompson, R. P. H., Bloom, S. R.: Depletion of Neuropeptides During Wound Healing in Rat Skin. *Neuroscience Letters*, 71: 101- 105, 1986.
74. Spiliotis, J., Briand, D., Gouttebel, M-C., Astre, C., Louer, B., Aubert, B. S., Kalfarentzos, F., Androulakis, J., Joyeux, H.: Treatment of Fistulas of the Gastrointestinal Tract with Total Parenteral Nutrition and Octreotide in Patients with Carcinoma. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 176: 575- 580, 1993.
75. Stephens, F. O., Hunt, T. K.: Effect of Changes in Inspired Oxygen and Carbon Dioxide Tensions on Wound Tensile Strength. *Annals of Surgery*, 173: 515- 519, 1971.
76. Stewart, G. J., Lawson, J. A., Morris, D. L.: Octreotide Inhibits Development of Hepatic Metastases from a Human Colonic Cancer Cell Line. *British Journal of Surgery*, 81: 1332, 1994.
77. Switzer, B. R.: Determination of Hydroxyproline in Tissue. *J. Nutr. Biochem*, 2: 229- 231, 1991.
78. Tanoue, A., Endo, F., Matsuda, I.: Structural Organization of the Gene for Human Prolidase and Demonstration of a Partial Gene Deletion in a Patient with Prolidase Deficiency. *The Journal of Biological Chemistry*, 265: 11306- 11311, 1990.

79. Than, T., McGee, J. O'D., Blumgart, L. H.: Prolyl Hydroxylase in the Skin of Patients with Obstructive Jaundice. *Journal of Clinical Pathology*, 30: 1044- 1047, 1977.
80. Than, T., McGee, J. O'D., Sokhi, G. S., Patrick, R. S., Blumgart, L. H.: Skin Prolyl Hydroxylase in Patients with Obstructive Jaundice. *The Lancet*, 5: 807- 808, 1974.
81. Thompson, J.S., Nguyen, B.T., Harty, R.F.: Somatostatin Analogue Inhibits Intestinal Regeneration. *Arch Surg*, 128: 385- 389, 1993.
82. Tibbles, P. M., Edelsberg, J. S.: Hyperbaric Oxygen Therapy. *The New England Journal of Medicine*, 334: 1642- 1648, 1996.
83. Tsuji, K., Eguchi, Y., Kodama, M.: Postoperative Hypercoagulable State Followed by Hyperfibrinolysis Related to Wound Healing after Hepatic Resection. *Journal of the American College of Surgeons*, 183: 230- 238, 1996.
84. Tsutamoto, Y., Tani, T., Eguchi, Y., Araki, H., Kodama, M.: Protective Effect of Nafamostat Mesilate in Early Wound Healing. *Journal of the American College of Surgeons*, 184: 637- 644, 1997.
85. Türkçapar, A. G., Demirer, S., Şengül, N., Ersöz, S., Kuterdem, E., Renda, N., Kuzu, I.: The Adverse Effects of Octreotide on the Healing of Colonic Anastomoses in Rats. *Surgery Today*, 28: 279- 284, 1998.
86. Udenfriend, S.: Formation of Hydroxyproline in Collagen. *Science*, 152: 1335- 1340, 1966.
87. Uhl, E., Sirsjö, A., Haapaniemi, T., Nilsson, G., Nylander, G.: Hyperbaric Oxygen Improves Wound Healing in Normal and Ischemic Skin Tissue. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 93: 835- 841, 1994.
88. Uhl, W., Anghelacopoulos, S. E., Friess, H., Büchler, M. W.: The Role of Octreotide and Somatostatin in Acute and Chronic Pancreatitis. *Digestion*, 60(Suppl 2) : 23- 30, 1999.

89. Waddell, B. E., Calton, W. C., Steinberg, S. R., Martindale, R. G.: The Adverse Effects of Octreotide on Wound Healing in Rats. *The American Surgeon*, 63: 446-449, 1997.
90. Wattel, F., Mathieu, D., Coget, J. M., Billard, V.: Hyperbaric Oxygen Therapy in Chronic Vascular Wound Management. *The Journal of Vascular Diseases*. 41: 59-65, 1990.
91. Yamaner, S., Buğra, D., Müslümanoğlu, M., Bulut, T., Çubukçu, O., Ademoğlu, E.: Effects of Octreotide on Healing of Intestinal Anastomosis Following Small Bowel Obstruction in Rats. *Dis Colon Rectum*, 38: 308- 312, 1995.

