



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

**RATLARDA SLEEVE GASTREKTOMİ SONRASI, PİLORA BOTOKS
ENJEKSİYONU SONRASI, REZİDÜ MİDE DOKUSUNDA İYİLEŞME HIZI,
ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI KONTROLÜ İLE ANASTOMOZ
KAÇAğI ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Onur İlkey Dinçer

Antalya 2022



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**RATLARDA SLEEVE GASTREKTOMİ SONRASI, PİLORA BOTOKS
ENJEKSİYONU SONRASI, REZİDÜ MİDE DOKUSUNDA İYİLEŞME HIZI,
ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI KONTROLÜ İLE ANASTOMOZ
KAÇAĞI ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Onur İlkey Dinçer

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Barış Rafet Karakaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Antalya 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Mide Anatomisi	3
2.1.1 Midenin Dış Görünümü	3
2.1.2 Midenin Çevre Anatomik Komşulukları	4
2.1.3 Midenin Arteriyel Ve Venöz Dolaşımı	5
2.1.4 Midenin Lenfatik Drenajı Ve İnnervasyon	6
2.2 Midenin Histoloji Fizyolojisi	7
2.2.1 Histoloji	7
2.2.1.1 Tunika Mukoza	8
2.2.1.2 Tunika Submukoza	9
2.2.1.3 Tunika Muskularis	9
2.2.1.4 Tunika Seroza	9
2.2.2 Fizyoloji	9
2.2.2.1 Asit Sekresyonu	9

2.2.2.2 Mukozal Bariyer	10
2.2.2.3 Gastrik Hormonlar	11
2.2.2.4 Gastrik Motilite Ve Boşalma	11
2.3 Ratlar Hakkında Genel Bilgiler Ve Mide Anatomisi	12
2.3.1 Ratlar Hakkında Genel Bilgiler	12
2.3.2 Rat Mide Anatomisi	13
2.4 Obezitenin Cerrahi Tedavisi Ve Sleeve Gastrektomi.....	14
2.5 Botulinum Toksin A Ve Tedavi Amacıyla Kullanıldığı Alanlar	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1 Deney Grupları	16
3.2 Cerrahi Prosedür	16
3.3 Deneklerin Sakrifikasyonu	19
3.4 Sleeve Gastrektomi Spesmeninin Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü	20
3.5 Histopatolojik İnceleme	21
3.6 Adezyon Skorlaması	22
3.7 İstatistiksel İnceleme	22
4.BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA	26
6.SONUÇ.....	29
KAYNAKÇA	30

TEŞEKKÜR

Eğitim dönemim boyunca bana zaten çok isteyerek ve severek seçtiğim bu mesleği bana daha da sevdiren, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak kendimi geliştirmeme yardımcı olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Cerrahisi Bilim Dalı'nda görevli hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma, en gönülden teşekkürleri borç bilirim.

Akademik görüş ve uzmanlığıyla tezimi hazırlamamda bana yol gösteren sayın Doç. Dr. Barış Rafet Karakaş'a,

Tez çalışmamın patolojik incelemeleri konusunda yardımlarını esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D. Öğretim yesi Prof.Dr. Gülsüm zlem Elpek'e

Tez çalışmamdaki incelemelerde yardımlarından ötürü Anestezi A.D Uz. Dr. Arzu Karaveli'ye,

Çalışmamdaki yardımları sebebiyle hakkını ödeyemeyeceğim Dr. Aydın Dincer, Dr. Alper Türker, Dr. Hasan zkan, Dr. Remzi Can akır ve Dr. Türker Kaplan'a,

Bu zor asistanlık sürecinde yan yana tüm zorlukları aştığımız tüm asistan abi ve kardeşlerime en içten teşekkürlerimi sunarım.

En yakın arkadaşım, can yoldaşım, canım eşim Fatma Cande Yaşar Dinçer'e, her daim desteklerini hissettiğim, bugünlere gelmemde çok büyük katkısı olan aileme, bu zorlu süreçte her daim neşe ve dinginlik kaynağı olan Arven ve Helios'a her şey için çok teşekkür ederim.

KISALTMALAR

BTX-A: Botulinum Toksini Tip A

NO: Nitrik Oksit

VIP: Vazointestinal Peptit

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

VKİ: Vücut Kitle İndeksi



TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1.1: Modifiye Ehrlich Hunt Histopatolojik Klasifikasyonu 22

Tablo 2.1: Grupların adezyon skorlarının, patlama sürelerinin, patlama basınç ölçümlerinin, kilo kayıplarının ve histopatolojik evrelendirmelerinin değerlendirilmesi. 23

Tüm değerler medyan (minimum – maksimum).

* Kontrol Grubu ve Sham grubu karşılaştırıldığında $p < 0.05$,

BTX-A Grubu ve Sham Grubu karşılaştırıldığında $p < 0.05$

**Kontrol Grubu ve Sham grubu karşılaştırıldığında $p < 0.05$,

BTX-A Grubu ve Sham Grubu karşılaştırıldığında $p < 0.05$

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1.1: Midenin Dıştan Görünümü ve Anatomik Bölümler	4
Şekil 1.2: Midenin Komşulukları	4
Şekil 1.3: Midenin Arterleri ve Paralel Seyreden Venöz Dolaşım	5
Şekil 1.4: Midenin Lenfatik Drenajı	6
Şekil 1.5: Vagusun Mide Üzerinde Seyri	7
Şekil 2.1: Mide Katmanları	8
Şekil 2.2: Mide Mukozasındaki Bezlerde Bulunan Hücreler	9
Şekil 3.1: Ratta 1) Diafragma 2) Karaciğer 3) Duedonum 4) Özofagus 5) Mide (Pars non-glandularis) 6) Mide (Pars Glandularis)	13
Şekil 4.1: Yapılan Orta Hat İnsizyonu	17
Şekil 4.2: Vasküler Klemp Yardımıyla Rezeksiyon Planlanan Alanın Belirlenmesi	18
Şekil 4.3: Rezeke Edilmiş Olan Spesmen	18
Şekil 4.4: Connell Yöntemiyle Tamamlanan Anastomoz	18
Şekil 4.5: Enjektör Yardımıyla Pilorik Alana Yapılan Subserozal ve Muskuler Enjeksiyon	19
Şekil 4.6: Özofagus ve Duedonum Kanülasyonu Basınç Ölçümü için Dilüe Metilen Mavisi İnfüzyonu	20
Şekil 4.7: Anastomoz Patlama Basıncı Ölçüm Düzeneği	21

Şekil 5.1: Tüm grupların anastomoz patlama basıncını (mmHg) gösteren box plot grafiği.	24
Şekil 5.2: Tüm grupların adezyon skorlaması gösteren box plot grafiği.	24
Şekil 5.3: Tüm grupların kollajen birikimi derecelendirmesini gösteren box plot grafiği. (Kontrol Grubu Sham Grubu karşılaştırmasında $p=0.01$, BTX-A Grubu Sham Grubu karşılaştırmasında $p=0.001$)	25



RATLARDA SLEEVE GASTREKTOMİ SONRASI, PİLORA BOTOKS ENJEKSİYONU SONRASI, REZİDÜ MİDE DOKUSUNDA İYİLEŞME HIZI, ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI KONTROLÜ İLE ANASTOMOZ KAÇAĞI ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Obezite cerrahisi günümüzde sıklıkla uygulanan cerrahi prosedürler arasındadır. Sleeve gastrektomi ise bu prosedürler arasında en çok uygulanan yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu denli fazla uygulanan prosedürlerde oluşabilecek istenmeyen durumların ve komplikasyonların üzerine araştırmalar giderek artmaktadır. Anastomoz kaçağının önemli faktörlerinden olan anastomoz distalindeki basınç artışı görece olarak sleeve gastrektomi operasyonlarında da az araştırılmıştır. Pilordaki basıncın düşürülmesinin anastomoz iyileşmesine pozitif etkisi olduğu düşünülmüştür.

Clostridium botulinum tip A (BTX-A) asetil kolin salınımını inhibe ederek presinaptik inhibisyon aracılığıyla kas felci oluşturan bir nörotoksindir. Kas inhibisyonu etkisi olan bu maddenin mide anastomozunda distal basıncı düşürerek iyileşmeyi hızlandırabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle deneysel sleeve gastrektomi modelinde pilora uygulanan BTX-A'nın anastomoz üzerine etkilerini araştırmaktayız.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 27 adet rat 3 gruba ayrılarak deney planlanmıştır.

Grup 1 (Sham grubu): Sleeve gastrektomi uygulandı. (n=7)

Grup 2 (Kontrol grubu) : Sleeve gastrektomi uygulandı. Operasyon esnasında deneklerin pilorik halkasına Serum Fizyolojik uygulandı. (n=10)

Grup 3 (BTX-A grubu) : Sleeve gastrektomi uygulandı. Operasyon esnasında deneklerin pilorik halkasına 20 IU/kg BTX-A (Botox ®, Allergan, Amerika Birleşik Devletleri) uygulandı. (n=10)

Denekler postoperatif 7. günde anestezi eşliğinde tekrar opere edildi. Adezyon durumu değerlendirildi. Anastomoz patlama basınçları ölçüldü. Anastomoz hattı eksize edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

Grupları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis varyans analizi uygulandı. P değeri 0.05'ten küçük olan istatistikler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Anastomoz patlama basınçları açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Fibroblastik aktivite ve kollajen birikimi, yapılan incelemede Kontrol Grubu ve BTX-A Grubu'nda Sham Grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak izlendi ($p<0.05$). Kontrol Grubu ve BTX-A Grubu arasında fibroblastik aktivite ve kollajen birikimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Adezyon üzerine yapılan incelemede her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda en korkulan komplikasyon olan anastomoz kaçağının önlenmesine katkıda sağlayabilecek bir deney modeli uygulanmıştır. Pilora uygulanan BTX-A'nın anastomoz patlama basıncı üzerine etkisi saptanmamıştır. Her ne kadar patlama basıncı histopatolojik incelemede belirgin farklılık gözlenmese de BTX-A enjeksiyonunun herhangi ek bir istenmeyen sonuç doğurmadığı ve adezyona sebep olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksin A, sleeve gastrektomi, anastomoz iyileşmesi.

COMPARISON OF RATE OF HEALING RATE OF RESIDUAL STOMACH TISSUE, ANASTOMOTIC BURSTING PRESSURE AND ANASTOMOTIC LEAKAGE AFTER SLEEVE GASTRECTOMY AND SIMULTANEOUS PYLORIC BOTOX INJECTION, IN RATS

ABSTRACT

Aim: Obesity surgery is one of the most frequently performed surgical procedures today. Sleeve gastrectomy stands out as the most applied method among these procedures. Research on the undesirable conditions and complications that may occur in procedures that are applied so many times is increasing. The pressure increase in the distal anastomosis, which is one of the important factors of anastomotic leakage, has been relatively little studied in sleeve gastrectomy operations. It is thought that reducing the pressure in the pylorus has a positive effect on the healing of the anastomosis.

Materials and Methods: In our study, 27 rats were divided into 3 groups and the experiment was planned.

Group 1 (Sham group): Sleeve gastrectomy was performed. (n=7)

Group 2 (Control group): Sleeve gastrectomy was performed. During the operation, Serum Physiological was applied to the pyloric ring of the subjects. (n=10)

Group 3 (BTX-A group): Sleeve gastrectomy was performed. During the operation, 20 IU/kg BTX-A (Botox ®, Allergan, United States) was applied to the pyloric ring of the subjects. (n=10)

The subjects were re-operated under anesthesia on the 7th postoperative day. Adhesion status was evaluated. Anastomotic burst pressures were measured. The anastomosis line was excised, and histopathological examination was performed.

Mann-Whitney U test and Kruskal Wallis analysis of variance were used to compare groups. Statistics with a p value less than 0.05 were considered significant.

Results: There was no statistically significant difference between the three groups in terms of anastomotic burst pressures ($p>0.05$). Fibroblastic activity and collagen deposition were statistically higher in the Control Group and BTX-A Group than in the Sham Group ($p<0.05$). No statistically significant difference was found between the Control Group and BTX-A Group in terms of fibroblastic activity and collagen deposition ($p>0.05$). In the examination performed on adhesion, no statistically significant difference was observed between all three groups ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, an experimental model that can contribute to the prevention of anastomotic leakage, which is the most feared complication, was applied. The effect of BTX-A applied to the pylorus on anastomotic burst pressure was not determined. Although no significant difference was observed in burst pressure histopathological examination, it was determined that BTX-A injection did not cause any additional undesirable results and did not cause adhesion.

Keywords: Botulinum toxin A, sleeve gastrectomy, anastomosis healing.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite yetişkin, ergenlik ve çocukluk döneminde görülme sıklığı artan ve günümüzde tüm dünyada halk sağlığını tehdit eden kronik bir hastalıktır (1). Dünya genelinde 2015 yılında yaklaşık 108 milyon çocuk ve 604 milyon yetişkinde obezite saptanmıştır. 1980'den bu yana genel olarak dünyada obezite prevalansında artış izlenmekle beraber, 70 ülkede prevalansın iki katına çıktığını görülmüştür (2). Obezite vakaları sıklıkla hareketsiz yaşam tarzı ve artan kalori alımı gibi davranışlarla ilişkili bulunmuştur (3). Obezite tedavisinde denenmiş olan birçok yöntem olmasına karşın ilaç, diyet ve psikoterapi gibi yöntemler, uzun süreli normal kilo aralığını korumada başarı sağlayamamıştır. Kilo vermeye yönelik başarısız deneyimler, hastaları psikolojik ve metabolik açıdan olumsuz yönde etkilediği görülmüştür (4). Obez hastalarda geleneksel ilaç tedavileri ile bariyatrik cerrahi yöntemler karşılaştırıldığında, uzun dönemli takiplerinde cerrahi tedavinin, morbidite ve mortalitede belirgin düzelme sağladığı ortaya konmuştur (5). Bu neden ile obezite tedavisinde bariyatrik cerrahi uygulamaları artmaktadır. Cerrahi yöntemlerde gelişmeler minimum komplikasyon ve morbidite oranları ile maksimum kilo kaybını hedeflemektedir.

Bariyatrik cerrahide modern yaklaşımlar 20. yüzyılın ortalarında ortaya çıkmaya başlamıştır (6). Dr Michel Gagner, iki aşamalı duodenal switch operasyonunun ilk aşaması olan sleeve gastrektominin, kilo kayıpları ve iyileşme açısından tek başına yeterli ve etkin bir yöntem olduğunu saptamıştır. 2011-2019 arasında uygulanan bariyatrik cerrahi prosedürlerin toplam %59.4'ü sleeve gastrektomi olduğu görülmüş ve yıllar içinde toplam yüzde içindeki ağırlığının giderek yükseldiği görülmüştür (1). Kilo kaybı ve komorbidite remisyonundaki başarısı diğer cerrahi prosedürlere daha uygulanabilir ve basit olması hasta ve cerrahlar için tercih edilme sıklığını artıran faktörlerdendir. Günümüzde sıklıkla uygulanan prosedürün toplam vaka sayıları üzerindeki ağırlığının artması, bu prosedür hakkındaki çalışmalarını cesretlendirmekte ve çeşitlendirmektedir.

Her cerrahi prosedür gibi sleeve gastrektomide de komplikasyonlar izlenebilmektedir. Bu komplikasyonlardan yönetimi zor olması nedeniyle en korkulanlardan biri anastomoz hattı kaçağıdır. Uygulanan prosedür sayısı, deneyim

gibi birçok faktör nedeniyle 2010'ların başlarında %2-5 lerde olan kaçak oranları, 2010'ların ortalarına doğru giderek %1 in altına doğru düşmüştür (2, 3). Anastomotik kaçaklarda etkin olduğu düşünülen çok sayıda mekanizma olduğu düşünülmektedir. Gastroözofageal junctiona çok yakın stapler kullanarak distal özofagustan gelen akımın bozulabileceği, pilor ve gastroözofageal junction gibi iki basınç mekanizmasının ortasında kalan anastomoz hattındaki gerilimin yarattığı yüksek basınç, gastrik tüpün distalindeki teknik veya anatomik sebeplerden kaynaklanan darlıklar gibi faktörler kaçak açısından sorumlu olabileceği düşünülmüştür (4). Omental tespit, stapler hattının suture edilmesi, fibrin doku yapıştırıcıları, perikardiyal stripler, absorbable polimer membranlar gibi pek çok teknik denenmiş ve bazı çalışmalarda etkin olduğu gösterilsede bazı çalışmalarda etkisiz olduğu ve operasyon süresini uzattığı gösterilmiştir. Kaçak önleme için rutin cerrahi prosedür üzerine stapler hattı güçlendirme konusunda bir konsensus henüz sağlanmamıştır (5-7). Bahsi geçen birçok kaçak önleme metodu varolan anastomoz alanını güçlendirmeye ve bu bölgeye yönelik müdahalelerle sınırlı kalmıştır. Olası kaçak faktörlerinden olan yüksek pozitif basınca yönelik araştırmalar sınırlıdır.

Clostridium botulinum tip A (BTX-A) asetil kolin salınımını inhibe ederek presinaptik inhibisyon aracılığıyla kas felci oluşturan bir nörotoksindir (8). Krikofaringeal disfaji, akalazya, kronik anal fissür ve anismus gibi etyolojisinde yüksek kas kontraksiyonu barındıran rahatsızlıkların tedavisinde başarıyla kullanıldığı raporlanmıştır (9). Pilorik BTX-A enjeksiyonunun diyabetik gastroparezi hastalarında mide boşalmasını düzelttiğine ve semptomlarda azalma yarattığına yönelik çalışmalara mevcuttur (10, 11). Bu veriler gastrik yüksek basınç sebebiyle oluşabilecek anastomotik gerginliğin azaltılması yönünde pilora BTX-A uygulaması açısından cesaretlendiricidir. Bu konuda yapılan tek çalışma Youssef ve arkadaşları tarafından 115 hasta üzerinde olmakla beraber pilora BTX-A uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre kaçak oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (12).

Bu çalışmada ratlar üzerinde uygulanan sleeve gastrektomi modelinde, pilorik kaslar üzerine yapılan BTX-A enjeksiyonunun, kısa dönemdeki anastomoz hattının

patlama basınçlarına, iyileşme hızına ve histopatolojik iyileşmeye olan etkileri araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

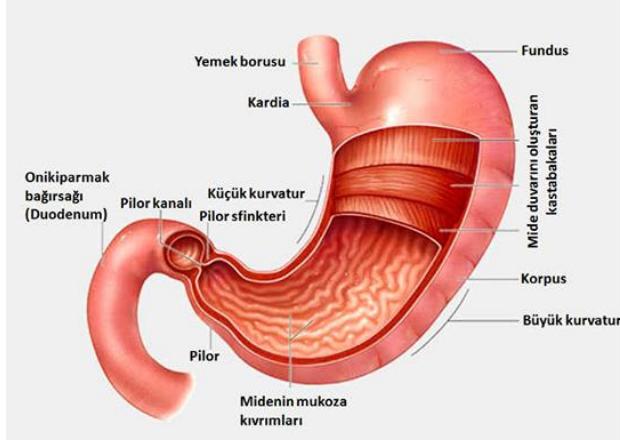
2.1 MİDE ANATOMİSİ

2.1.1 Midenin Dış Görünümü

Mide topografik olarak 5 bölümden oluşur (Şekil 1.1). Kardiya ve gastroözofageal bileşke, fundus, korpus, antrum ve pilor. Fundus ve korpusta asit salgılayan parietal hücrelerden yoğun izlenmekle birlikte, antrumda alkali sekresyon yapan yüzey epiteli ve endokrin fonksiyona sahip gastrin salgılayan G hücreleri yoğunlukla bulunmaktadır. Gastroözofageal bileşke fundus ve özofagus kesişim noktasındaki keskin dönüş noktası olarak tanımlanmaktadır. Pilor, mide ve duodenum ayıran palpasyonla hissedilebilen muskuler bir ark olarak tanımlanmaktadır. İncisura angularis asit salgılayan ve salgılamayan mide bölümlerini ayıran bir açılma olarak görülmektedir.

İç yüzeyden bakıldığında düz, soluk mukozaya sahip olan özofagusla, midenin pembe ve pilili epiteli ayırt edilebilmektedir. Midenin uzun aksına oblik seyreden rugaları olan korpus, uzun aksa paralel rugal yapısı olan antrumdan dolayısıyla asit salgılayan ve salgılamayan bölümler birbirinden kolaylıkla ayırt edilebilmektedir.

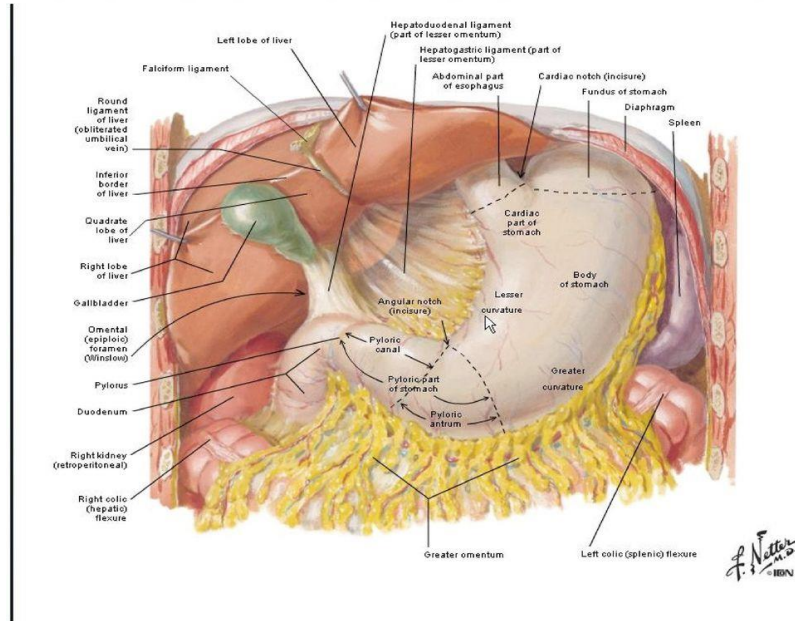
Midenin konveks, kardiya dan pilora doğru uzanan lateral sınırına büyük kurvatur denmektedir. Konkav daha kısa olan medial kenar ise küçük kurvatur olarak adlandırılmaktadır.



ŞEKİL 1.1: Midenin Dıştan Görünümü ve Anatomik Bölümler

2.1.2 Midenin Çevre Anatomik Komşulukları

Kardiya çevresinde sağ ve sol diaframatik kruslarla yakın komşuluk içindedir. Fundus üst komşuluğunda diyaframın sol kubbesi yer almaktadır. Arka komşuluğunda, üst korpus ve fundus düzeyinde abdominal aorta bulunmaktadır. Yine bu düzeyde, sol lateralinde dalakla, ön ve iç kenarında karaciğerin sağ lobuyla komşuluğu bulunmaktadır (Şekil 1.2).



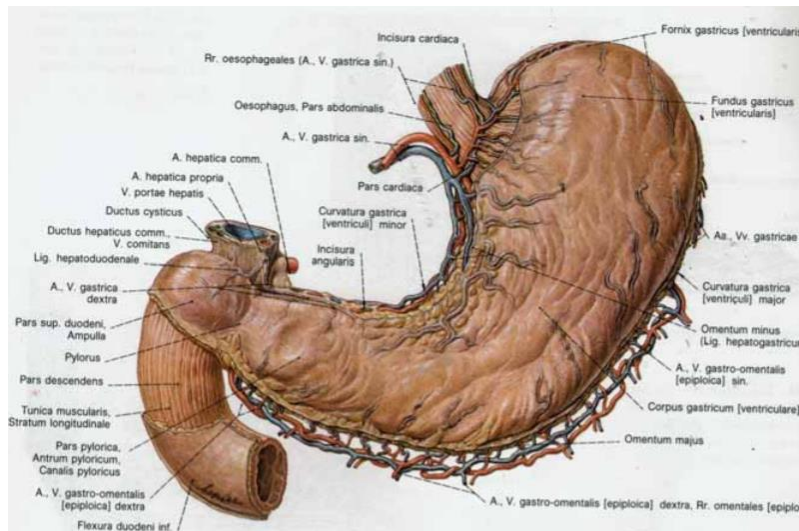
Şekil 1.2: Midenin Komşulukları

Alt korpus ve fundus düzeyinde arka düzeyde pankreas ile komşuluk halindedir. Bu düzeyde mide alt kenarı, transvers kolon ile komşu durumda bulunmaktadır. Cerrahi diseksiyonlarda büyük kurvaturdan transvers kolona uzanan gastrokolik ligaman açılarak pankreas üzerine düşülebilir. Omentum majus mide büyük kurvatur üzerinde asılı bir şekilde durur ve kaudal yöne doğru ilerler. Küçük kurvatur üzerinden karaciğere uzanan hepatogastrik ve hepatoduodenal ligaman omentum minusu oluşturmaktadır.

2.1.3 Midenin Arteriyel ve Venöz Dolaşımı

Midenin arteriyel kan akımı 5 majör kaynaktan olmaktadır. Sol gastrik arter Trunkus çöliakustan çıkıp üst küçük kurvaturu besler. Sağ gastrik arter ortak hepatik arterden çıkarak midenin distalini besler. Sağ gastroepiploik arter Gastroduodenal arterden köken alan ve distal büyük kurvaturu besler. Splenik arterden çıkarak proksimal büyük kurvaturu besler. Kısa gastrik arterler Splenik arterden çıkan ve fundusu besler. Bu arterler arası anastomotik bağlantılar çok iyi olduğundan tek bir arterin açık kalması halinde bile midenin arteriyel kan akımı bozulmaz.

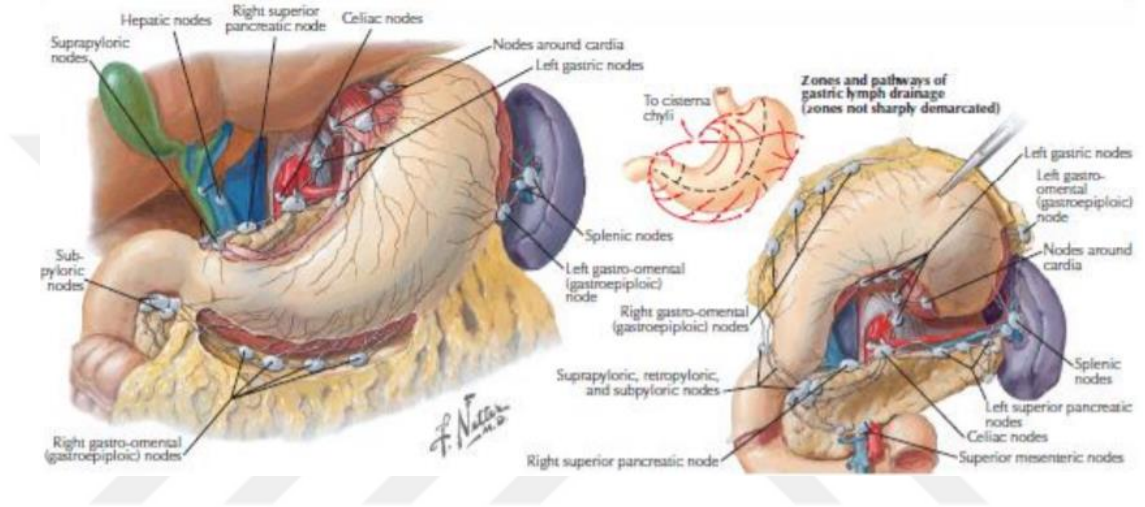
Venöz dolaşım arteriyel dolaşıma paralel seyrederek (şekil 1.3). Sağ ve sol (koroner) gastrik venler proksimal midenin drenajını sağlar ve portal vene dökülür. Sağ gastroepiploik ven, süperior mezenterik vene drene olur. Sol gastrik ven ve kısa gastrik venler ise splenik vene dökülürler.



Şekil 1.3: Midenin Arterleri ve Paralel Seyreden Venöz Dolaşım

2.1.4 Midenin Lenfatik Drenajı ve İnnervasyon

Lenfatik drenaj arteriyel akıma paralel seyrederek (şekil 1.4). Proksimal midenin medialinin lenfatik drenajı sol gastrik lenf nodları (10-20 adet) olur. Distal midenin küçük kurvatura bakan kısmının drenajı sağ gastrik lenf nodlarına (3-6 adet) olur. Proksimal büyük kurvatur sol gastroepiploik lenf nodlarına, distal büyük kurvatur ise sağ gastroepiploik lenf nodlarına (6-12 adet) drene olmaktadır. Tüm bu istasyonlar çölyak trunkus grubu lenf nodlarına oradan da duktus torasikusa drene olmaktadır.

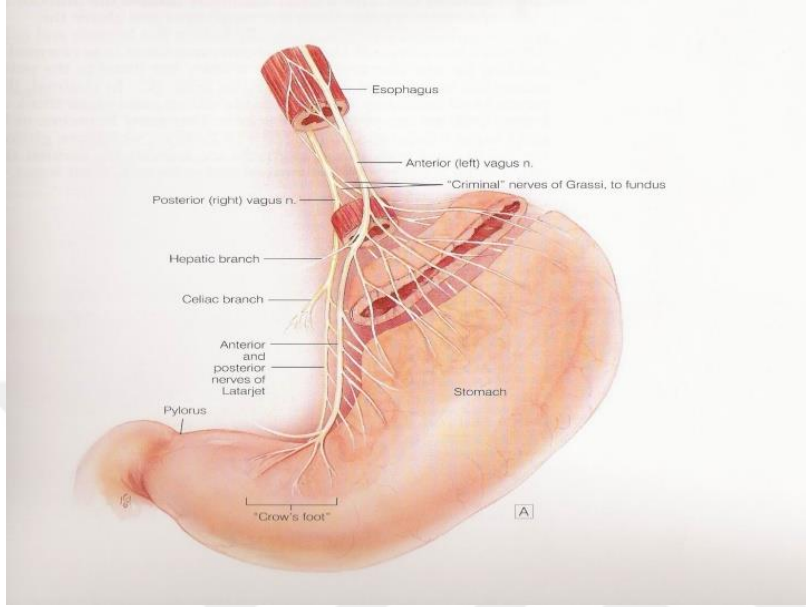


Şekil 1.4: Midenin Lenfatik Drenajı

Midenin ekstrensek inervasyonu vagus ve çölyak pleksustan aldığı dallarla sağlanmaktadır (şekil 1.5). Vagus midenin ekstrensek parasempatik inervasyonunu sağlamaktadır. Santral sinir sisteminden çıktıktan sonra özofagus üzerinde çoklu dallara ayrıldıktan sonra hiyatusun kranialinde sağ ve sol vagusu oluşturur. Gastroözofageal bileşke seviyesinde sağ vagus özofagusun arkasında sol vagus özofagusun önünde seyrederek. Kardias hizasında sol vagus hepatik dalını verdikten sonra küçük kurvatura doğru uzanarak Laterjet dallarıyla sonlanır. Parasempatik lifler submukozal nöronlarla sinaps yaparlar.

Sağ vagus çölyak dalını verdikten sonra Grassi'nin kriminal siniri ismi verilen dalı verir. Sonrasında küçük kurvatur üzerinde ilerleyerek Laterjet siniri olarak sonlanır. Grassi'nin kriminal siniri ülser cerrahisi sonrasındaki nökslerden sorumlu tutulan daldır. Parasemptomatik innervasyonda ana nörotransmitter asiltekolindir.

Sempatik ekstrensek inervasyon, T5-T10 dan çıkarak arterlere paralel olarak seyrederek organa giriş yapan liflerle olur. İntrensek inervasyonun ana komponentleri Meissner ve Auerbach pleksuslarıdır.

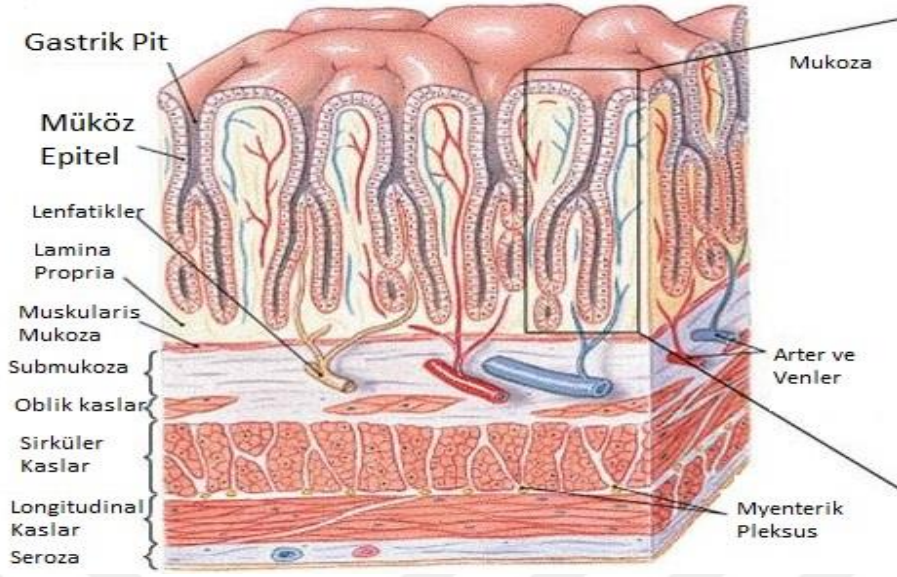


Şekil 1.5: Vagusun Mide Üzerinde Seyri

2.2 MİDENİN HİSTOLOJİ FİZYOLOJİSİ

2.2.1 HİSTOLOJİ

Mide histolojik olarak 4 katmandan oluşur: tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis, tunika seroza (Şekil 2.1). Mide anatomik olarak bölümde incelenmesine karşın histolojik olarak kardial, fundus, korpus, pilor olmak üzere 4 kısımda incelenmektedir. Fakat fundus ve korpus mikroskopik yapı olarak çok benzer olduğundan sadece üç bölge ayırt edilebilir (13).

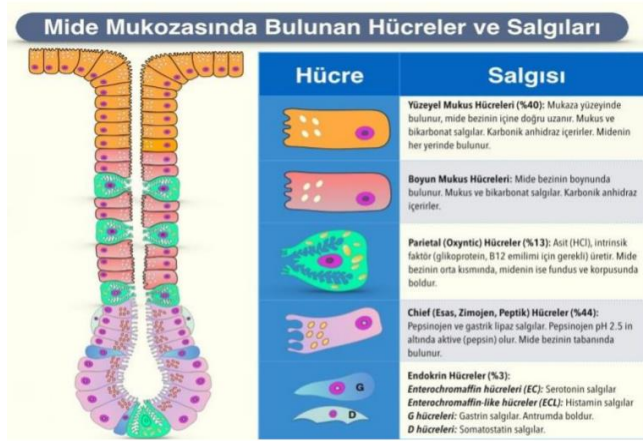


Şekil 2.1: Mide Katmanları

2.2.1.1 Tunika Mukoza

Lamina epitelyalis, lamina propria, lamina muskularis mukoza kısımlarından oluşmaktadır. Mukozal düzeyde, yemekle ve dolulukla yassılaştıran, midenin uzun eksenini boyunca uzanan plika gastrikalar bulunur. Dallanmış tübüler yapıdaki bezler foveola gastrika adı verilen 1 ila 5 mm arasında değişen küçük çukursu yapılara açılmaktadır.

Lamina epitalyalis, gastrik sekresyonlardan sorumlu birimler olan ve farklılaşmamış hücreler (stem), esas (zimojen) hücreler, parietal (oksintrik) hücreler, endokrin hücreler, müköz yüzeysel ve boyun hücreleri (Şekil 2.2). gibi birimleri bulunduran yapıdır. Lamina propria, makrofaj, lenfosit, eozinofil, mast hücreleri, plazma hücreleri gibi immün sistem elemanlarından zengindir.



Şekil 2.2: Mide Mukozasındaki Bezlerde Bulunan Hücreler

2.2.1.2 Tunika Submukoza

Kollajen ve elastik lifler barındıran bağ dokusundan oluşur. Bol miktarda lenfatik ve vasküler ağlardan oluşur. Cerrahi prosedürlerde yapılan anastomozların güvenliği ve beslenmesinden sorumlu olan ana katmandır (14).

2.2.1.3 Tunika Muskularis

Midenin peristaltizminde ve gıdanın fiziksel sindiriminde önemli rol oynayan bu tabakada 3 yönde organize olmuş kas demetlerinden oluşur. En dışta longitudinal, en içte oblik , ortalarında ise sirküler kas lifleri bulunmaktadır. Sirküler lifler pilorik bölgede kalınlaşarak, pilor sfinkterini oluşturur.

2.2.1.4 Tunika Seroza

Mideyi dıştan saran mezotelyal zardır. Büyük ve küçük kurvatur düzeyinde ön ve arka seroza birleşerek mezenter şekline bürünür.

2.2.2 FİZYOLOJİ

2.2.2.1 Asit Sekresyonu

Midenin majör salgısı hidroklorik asittir. Hidroklorik asit hem fiziksel hem kimyasal sindirimde önemli bir komponenttir. Mide asiditesi yutulan mikroorganizmaların çoğalmasını engellemenin yanısıra intestinal bakteriyel aşırı çoğalmayı engelleyici bir faktördür. Asit sekresyonundan primer sorumlu hücre

parietal hücrelerdir. Gastrin Tip B kolesistokininin reseptörüne, histamin H₂ resesptörüne ve asetil kolin M₃ reseptörüne bağlanarak parietal hücreyi stimüle eder (15). Bu stimülanlar aktive olduklarında H⁺/K⁺ ATPaz pompası çalışarak, lümen içine H⁺ iyonu sekrete edilir (16). Lümen içinde Cl⁻ ile birleşerek hidroklorik asiti oluşturur.

Fizyolojik asit sekresyonunun 3 fazı bulunmaktadır; sefalik, gastrik ve intestinal fazlar (17). Sefalik veya vagal faz besinin düşüncesi, kokusu, görüntüsü gibi gibi faktörlerle başlar. Bu stimülanlar kortikal ve hipotalamki bazı yolları aktive ettikten sonra sinyaller vagus ile mideye iletilir (18). Vagus enterokromafin benzeri hücreler ve parietal hücreleri asetil kolin ile uyararak asit salınımını tetikler. Sefalik faz total asit üretiminin yaklaşık %30'luk kısmını oluşturur. Besinin mideye ulaşım mideden çıkana kadarki dönemi ise gastrik faz olarak adlandırılır. Toplam asit sekresyonunun yaklaşık %60'ını oluşturur. Amino asitlerin G hücreleri direk stimülasyonu, proksimal gastrik distansiyona sekonder gelişen vazovagal refleks, antral distansiyona bağlı artan gastrin salgısı gastrik fazın ana komponentleridir. İntestinal fazın mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber kimusun proksimal ince barsakta kaldığı dönem olduğu düşünülmektedir. Toplam asit salgısının %10'unu oluşturur.

Asit salgısını D hücrelerinden salgılanan somatostatin, Epiteyal Büyüme Faktörü ve Doku Büyüme Faktörü alfa, Prostaglandin ve Prostasiklin E mide asit sekresyonunu inhibe edici maddelerdir (19).

2.2.2.2 Mukozal Bariyer

Mide mukozası salgılanan asidik sekreyonlardan kendini çoklu mekanizmalarla korur. Müköz bariyer, bikarbonat salgı, epiteyal bariyer, prostoglandinler, nitrik oksit, Epiteyal Büyüme Faktörü, Kalsitonin Gen İlişkili Peptid gibi mediatör ve yapılar bu mekanizmalardan birkaçıdır (20). Yüzey epitel hücreleri bu mekanizmanın ana komponentidir. Salgılanan mukus ve bikarbonat, yüzeyi, asite karşı koruyucu bir tabaka oluşturur. Bariyeri aşan hidrojen iyonları ise çok iyi gelişmiş vasküler dolaşım ile tamponlanır ve gelişen epitel defektleri komşu

hücreler tarafından onarılır. Aspirin veya safra içeriği mukozal bariyeri bozarak koruyucu tabakanın dsifonksiyonuna ve epitel hasarına neden olur (21).

2.2.2.3 Gastrik Hormonlar

Gastrin, antral G hücrelerinde sentezlenir ve en güçlü asit stimülatörüdür. Mide içindeki peptit ve aminoasitler gastrin salgısını en çok artıran faktörlerken, mide lümeni içindeki asit ise en güçlü inhibitördür. Gastrin aynı zamanda gastrik mukozal hücreler için trofik etkiye sahiptir.

Somatostatin, gastrik mukozadaki D hücrelerinden sekrete edilir. Midede asit sekresyonunu ve gastrin salınımını inhibe eder. Hem parakrin hem endokrin etki gösterir. Antrumdaki asidik pH somatostatinin en güçlü uyarandır.

Gastrin salgılayıcı peptitin, hem gastrin hem somatostatin salınımını artırıcı etkisi vardır (22). Gastrik destrüksiyon sonrası açığa çıkan bu hormon, mukozal kan akımını artırır.

Leptin, mide şef hücrelerinden ve adipositlerden salgılanır (23). Besin alımını azaltan vagal uyarıya sebep olur.

Ghrelin, midede üretilen ve iştahı tetikleyen bir peptittir. Ghrelin salgısının artışı yeme dürtüsünün gelişmesi ve kilo alımı yönünde bir akış oluşturur. Bu hormonun ana kaynağı olan midenin rezeke edilmesi günümüz bariatrik cerrahisinin önemli bir komponenti olmuştur. Sleeve gastrektomi sonrası kilo verme ve serum ghrelin düzeylerinin korele olduğu gösterilmiştir (24).

2.2.2.4 Gastrik Motilite ve Boşalma

Gastrik motor fonksiyon, mide boşken debrisleri, mukozayı ve mukusu temizlemek, besin sindirimi ve besinin distal segmentlere akışını kontrol etmek amaçlı varolan bir olgudur. Bu fonksiyon ve motilite asetilkolin, substans P, nörokinin A ile indüklenirken, NO ve VIP ile inhibe edilmektedir. Muskularis propria içinde bulunan Cajal hücreleri NO ve asetil kolin aracılığıyla motilite düzenleyicisidir.

Midenin üst kısımları daha çok depolama fonksiyonu görürken, alt kısımlar karıştırma ve sindirimde etkindir. Yutma eylemi sonrasında midede proksimal segmental relaksasyon gerçekleşir ve mide giriş yapan volüme uyum sağlamak amacıyla volüm değişikliğine uğrar (25). Mide içine giren volümle intragastik basınç artar ve bu durumu doygunluk hissi takip eder. Fakat intragastrik basınç değeri doygunluk hissiyle birebir ilişkili izlenmemekte ve obez hastalardaki doygunluk hissi algısında bir gecikme izlenmektedir (26). Pilor aralıklı açılıp kapanarak mide içindeki volümü hem kontrol eder hem de sindirim süresini belirleyici etmen rolü oynar.

Mideye giren izotonik sıvı çözelti veya suyun yarı geçiş süresi 12 dakikadır. Diğer sıvılarda ortalama geçiş süresi saatte 200 kcal olacak şekildedir (27). Gastrik boşalma osmoreseptörler ve sekretin, VIP gibi hormonların etkisindedir. Gastrik sıvı boşalması supin pozisyondayken azalır. Genel olarak sıvıların boşalması, sıvının osmolaritesi, kalori miktarı ve distal gastrik aktivite gibi etmenlere bağlıdır.

Katı besinleri ortalama boşalma yarı zamanı 2 saattir. Katıların mideden geçişi, partikül boyutu, kalori durumu ve içeriği tarafından etkilenir. Katı ve sıvı yiyecekler beraber alındığında, katı komponent fundusta depolanırken, sıvı gıdaların mideden çıkışı hızlanır. Bu sebepten dumping sendromlu hastalarda katı gıdalarla beraber alınan sıvı miktarının azaltılması semptomlara fayda sağlayabilmektedir.

2.3 RATLAR HAKKINDA GENEL BİLGİLER VE MİDE ANATOMİSİ

2.3.1 Ratlar Hakkında Genel Bilgiler

Ratlar ilk olarak Asya'da görülmüş ve buradan yayılarak geniş koloniler oluşturmuştur. Avrupa'ya gemilerle *Rattus Rattus* taşınmıştır. Deneysel çalışmalarda kullanılan günümüz ratlarının atası ise 1700'lerde Avrupa'da görülmeye başlanan *Rattus Norvegicus*'tur. Deneysel çalışma amaçlı ilk rat üretimi de Philadelphia Wistar Enstitüsü'nde gerçekleşmiştir.

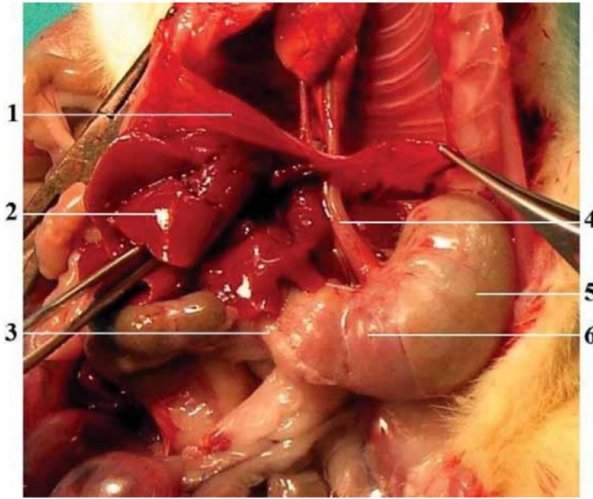
Erişkin deney ratları ortalama 20-25 cm uzunluğunda, erkekleri 450-500 gr dişileri 250-300 gr ağırlığındadır. Gece aktif hayvanlar olup günlük aktivitelerinin

çoğunu gece ve sabaha karşı gerçekleştirmektedir. Ortalama yaşam süreleri 2,5 -3,5 yıl civarındadır. Cinsel aktif duruma 40 ila 50. günlerde geçerlerken, tam erişkin düzeye ulaşmaları 6 ila 8 ayı bulur. Spesifik üreme dönemleri ve mevsimsel seçimleri yoktur. Östrus siklusu 4 ila 6 gün civarındadır. Gebelik süreci ortalama 22 gün sürmekle birlikte tek seferde 7-14 yavru doğabilmektedir. Vücut sıcaklıkları 35,9 ila 37,5, solunum sayıları 70-130/dakika, kalp atım sayısı 190-350 atım/dakika olarak görülmektedir.

2.3.2 Rat Mide Anatomisi

Ratlarda mide abdomenin sol orta-üst kadranında yer almaktadır. Karaciğerin sol lateralinde, pankreasın anteriorunda, transvers kolonun kranialinde yerleşmektedir. Ligamentum gastrohepatika ile karaciğere bağlanır. Tek kompartmanlı ve iki bölümden oluşmaktadır.

Pars glandularis ve Pars non-glandularis olarak iki kısımdır. Proksimal bölüm olan non-glandularis kutan mukoza ile kaplıdır. Özofagusa benzeyen bir yapı ile mide ön yüzü sarıdır. Distal kısım olan pars glandularis ise glanduler mukoza ile kaplıdır (Şekil 3.1)



Şekil 3.1: Ratta 1) Diafragma 2) Karaciğer 3) Duedonum 4) Özofagus 5) Mide (Pars non-glandularis) 6) Mide (Pars Glandularis)

2.4 OBEZİTENİN CERRAHİ TEDAVİSİ ve SLEEVE GASTREKTOMİ

Obezitenin cerrahi tedavisi, kilo vermeyi sağlamak ve sürdürmek, insülin duyarlılığını artırmak, erken tokluk hissi oluşturmak, malabsorbsiyon sağlamak veya intestinal hormonal düzen değişikliği yaratmak adına uygulanan kısıtlayıcı ve malabsorbif birçok cerrahi prosedürden oluşmaktadır. Cerrahi endikasyonları, vücut kitle indeksinin (VKİ) 40 kg/m^2 'nin üzerinde olması, VKİ'nin 35 kg/m^2 ile 39.9 kg/m^2 arasında olmasına ek olarak obezite ilişkili bir komorbiditeye sahip olmak, VKİ'nin 30 kg/m^2 'nin üzerinde olması ve kontrolsüz tip 2 diabetes mellitus veya dismetabolik sendrom X bulunması olarak sıralayabiliriz.

Obezite giderek büyük bir sağlık problemi olmakla beraber, her geçen yıl dünya çapında uygulanan bariatrik cerrahi prosedür sayısı yaygınlaşmaktadır. Günümüze yaklaştıkça, her ne kadar altın standart bir cerrahi prosedür net olarak tanımlanmış olmasada, uygulanan sleeve gastrektomi sayısı hem sayı olarak hem de toplam cerrahi prosedürler arasındaki oran olarak giderek artmaktadır (1).

Sleeve gastrektomi, restriktif bir prosedür olmakla beraber ghrelin düzeylerinde azalma, GLP-1 ve peptid YY düzeylerinde artış sağlayarak aynı zamanda endokrin etkileri olan bir prosedürdür (28). Uzun dönem takip edilen hastalarda sleeve gastrektomi sonrası kilo verme, obezite ilişkili komorbiditelerin tedavisinde başarılı bulunmuştur (29-32).

Ön planda laparoskopik olarak uygulanan cerrahi prosedüre bakılacak olursa, uygun trokar yerleşimleri sonrasında ilk olarak büyük kurvatur, omentum minustan enerji aletleri ayrılır ve büyük kurvatur mobilize edilir. Pilora olan mesafe 2-6 cm arasında planlanır (33). Hiyatus ve sol diafragmatik krus ortaya koyulacak şekilde diseksiyon tamamlanır. Orogastrik buji yerleştirilerek rezeksiyon hattı planlanır. Cerrahlar sıklıkla 36 French buji kullanmaktadır (34). Sonrasında endoskopik stapler yardımıyla mide bölgesine uygun kalınlıktaki kartuşlar ile mide transekte edilir (35). Anastomoz hattı güçlendirme teknikleri hakkında çok fazla çalışma olmasına rağmen altın standart bir teknik henüz tanımlanabilmiş değildir (36, 37). Rezeksiyon sonrasında spesmen çıkarılarak operasyona son verilmektedir.

2.5 BOTULİNÜM TOKSİN A ve TEDAVİ AMACIYLA KULLANILDIĞI ALANLAR

1897’de botulismusa sebep olan gram-pozitif basil Clostridium Botulinum ilk defa tanımlanmıştır (38, 39).Botulinum toksinin bakteriler tarafından üretilen 7 serotipi tanımlanmakla beraber serotip A ve B klinik kullanımlar için uygun olan serotiplerdir (40). Mekanizması incelenecek olursa, botulinum toksini, nöromuskuler bileşkelerdeki periferal nöronların asetil kolin salınımını inhibe ederek kontraksiyonu inhibe etmektedir (41). Bu etki geçici olarak izlenmektedir. Toksin etki başlangıcı itibariyle yaklaşık 3 ay sonra, yeni kollateral sinir uçları gelişimi ve orijinal sinir ucu iyileşmesi yollarıyla toksin etkisi azalarak kaybolmaktadır (42).

Botulinum toksini, strabismus, blefarospazm, hemifasyal spazm, servikal distoni gibi rahatsızlıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (43-47). Bu alanlara ek olarak anal fissür, akalazyaya, diyabetik gastroparezi gibi gastrointestinal sistem rahatsızlıklarında da tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmektedir (48-50).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, 170-200 gram arası ağırlıkta, 14-16 haftalık yaşında, 27 adet dişi albino Wistar rat türü ratlar kullanıldı. Cerrahi girişimden önce ve sonra standart ortam koşulları sağlandı (Ortam Sıcaklığı: 23°C, Ortamın Nem Oranı: %55). Deneklerin beslenmeleri standart laboratuvar rat yemi ve çeşme suyu ile sağlandı.

Deney, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp ve Hayvan Laboratuvarında gerçekleştirildi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı Etik Kurulunun 11.06.2021 tarihli, B.30.2.AKD.0.05.07.00/73 sayılı izni ile yapıldı.

3.1 DENEY GRUPLARI

Deneysel ratları 3 grupta randomize olarak incelendi.

Grup 1 (Sham grubu): Sleeve gastrektomi uygulandı. (n=7)

Grup 2 (Kontrol grubu) : Sleeve gastrektomi uygulandı. Operasyon esnasında deneklerin pilorik halkasına Serum Fizyolojik uygulanıldı. (n=10)

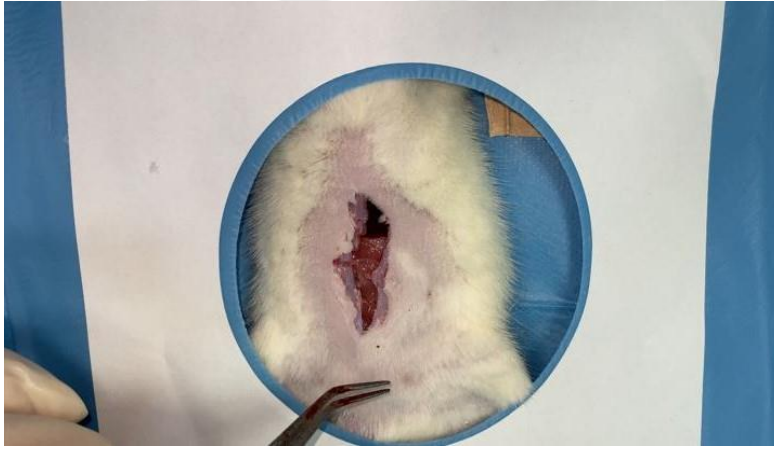
Grup 3 (BTX-A grubu) : Sleeve gastrektomi uygulandı. Operasyon esnasında deneklerin pilorik halkasına 20 IU/kg BTX-A (Botox ®, Allergan, Amerika Birleşik Devletleri) uygulandı. (n=10)

3.2 CERRAHİ PROSEDÜR

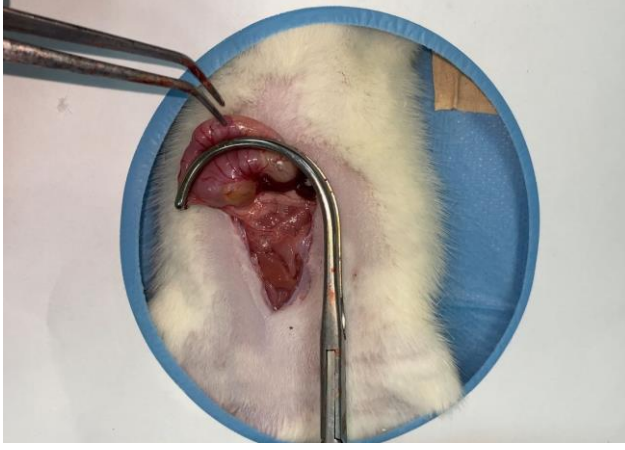
Girişimler, diurnal ritimden kaynaklanan değişikliklerin sonuca etkisini standardize edebilmek için saat 10 ile 15 arasında uygulanmıştır. Girişimden 12 saat önce deneklerin katı beslenmeleri kısıtlanıp, sadece sıvı ile beslenmiştir. Grup numaraları ve denek numaraları, Roma rakamları ile kuyruk bölgesine asetatlı kalem ile yazıldı. Girişim öncesi denekler tartılarak ağırlıkları not edildi. Anestezi intraperitoneal enjeksiyon yoluyla sağlanmıştır. Anestezik ajanlar olarak, Ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı, Türkiye) ve xylazine (Rompun®, Bayer, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır. Dozajlar xylazine 10 mg/kg, ketamin hidroklorür 50 mg/kg olarak belirlenmiştir. Cerrahi girişimler steril olmayan temiz koşullarda planlandı. Operatif farklılık olmaması açısından tüm operasyonlar tek bir operatör tarafından gerçekleştirilmiştir. Denekler supin pozisyonunda operasyon masasına tespit edildi. Karın bölgesindeki tüyler temizlendikten sonra cilt, %10'luk povidon iyodür (İsosol, Merkez Lab, Türkiye) ile temizlendi. Epigastrik bölgeden, orta hattan yapılan yaklaşık 4 santimetrelik bir insizyonla abdomene girildi.(Şekil 4.1) Sol üst kadrandan mide bulunarak abdomen dışına çekildi. Gastrosplenik ligament bipolar koter yardımıyla koagüle edilerek kesildi. Pilora yaklaşık olarak 5 mm mesafeden, kardiyoozofageal bileşke ve his açısı korunacak şekilde vasküler eğri klemp ile rezeksiyon hattına klemp yerleştirildi.(Şekil 4.2) Klemp dışında kalan büyük kurvatur bistüri ile kesilerek rezeke edildi. Sonrasında klemp açılarak rezidü midenin geçiş için uygunluğu teyit edildi.(Şekil 4.3) Mide açıklığı 5/0 prolene suture ile

devamlı şekilde, Connell methodu ile kapatılarak anastomoz edildi.(Şekil 4.4) Bu uygulamalara ek olarak Grup 3 deneklere Botulinum Toksin uygulaması planlandı. 100 IU BTX-A barındıran flakon 4 cc serum fizyolojik ile sulandırıldı. 27 Gauge dental enjektör yardımıyla flakondan alınan toksin 20 IU/kg dozajında olacak şekilde, pilorik bölgeye subserozal ve kas içine olmak kaydıyla enjekte edildi (Şekil 4.5). Grup 2 deneklere, pilorik kas halkası gözlemlendikten sonra 27 Gauge dental enjektör yardımıyla, pilorik bölgeye subserozal ve kas içi olmak kaydıyla 0.2 cc serum fizyolojik uygulandı.

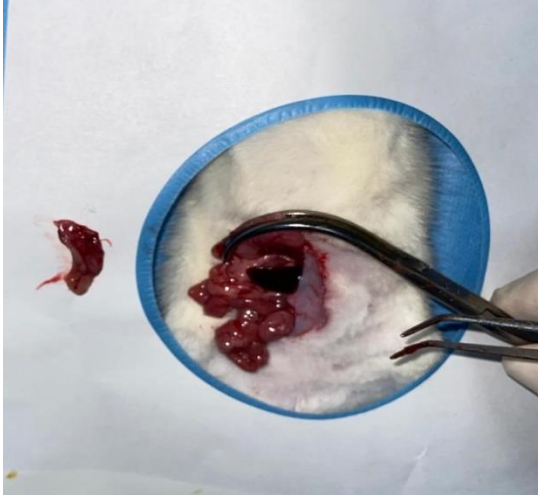
Anastomoz ve enjeksiyon uygulamaları tamamlandıktan sonra kanama odakları açısından tekrardan eksplorasyon yapıldı. Dehidratasyonu önlemek amacıyla 3 cc serum fizyolojik, peritoneal kaviteye enjekte edildi. Karın ön duvarı fasyası 3/0 vikril suturele devamlı olarak kapatıldı. Cilt 3/0 ipek suturele devamlı olarak kapatıldı. Operasyon bölgesi %10'luk povidon iyodür ile temizlendi.



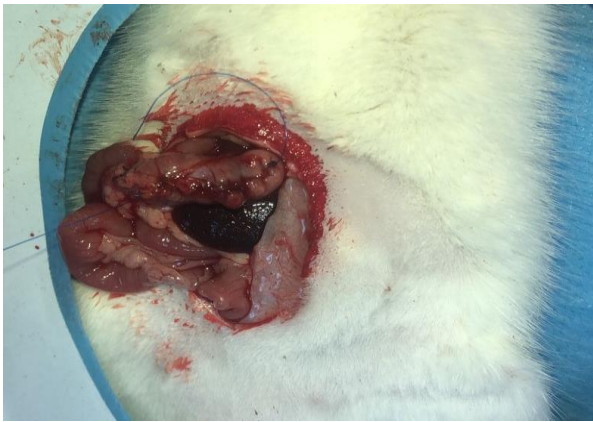
Şekil 4.1: Yapılan Orta Hat İnsizyonu



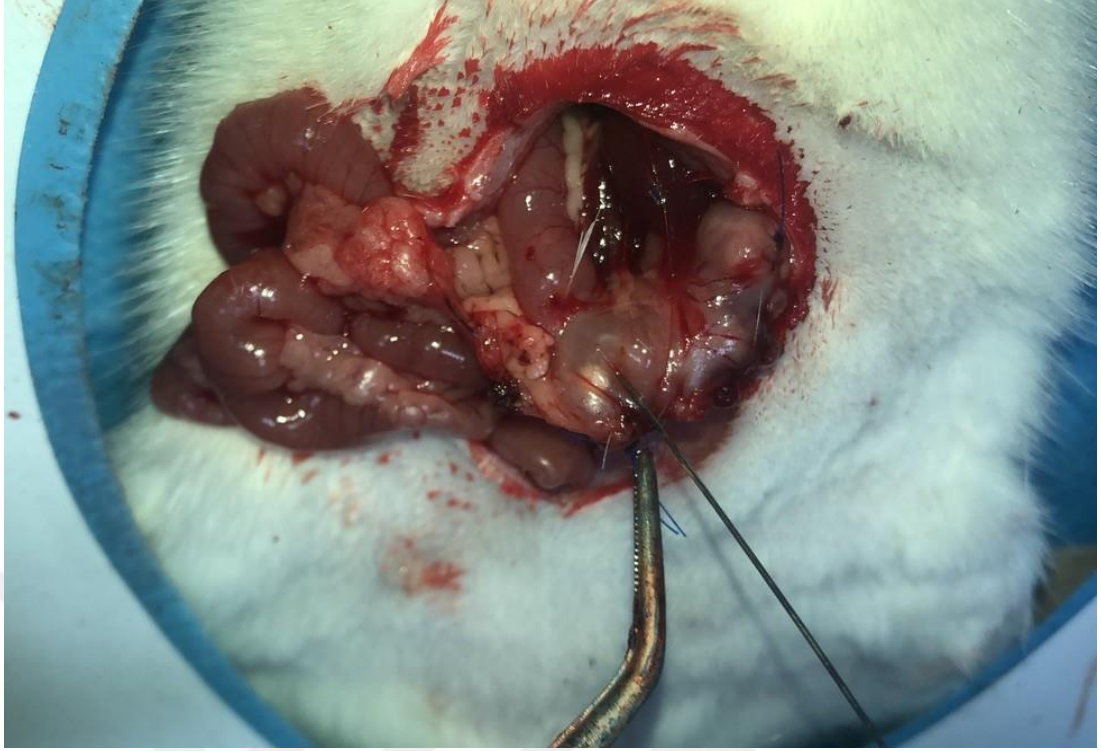
Şekil 4.2: Vasküler Klemp Yardımıyla Rezeksiyon Planlanan Alanın Belirlenmesi



Şekil 4.3: Rezeke Edilmiş Olan Spesmen



Şekil 4.4: Connell Yöntemiyle Tamamlanan Anastomoz



Şekil 4.5: Enjektör Yardımıyla Pilorik Alana Yapılan Subserozal ve Muskuler Enjeksiyon

Denekler, postoperatif 6. saate kadar oral alım başlanmadı. Postoperatif 6. saat sonrası ilk gün sadece su ile beslendi. Postoperatif 1. ve 2. gün suya ek olarak tıbbi amaçlı beslenme desteği solüsyonu (Nutrivigor®, Abbott, Hollanda) ile beslenme sağlandı. Postoperatif 3. günden sakrifikasyona kadar ise standart laboratuvar yemi ve su ile beslendi. Postoperatif dönemde ilk 2 gün analjezi sağlandı. Analjezi, 2.5mg/kg dozajda intramuskuler karprofen enjeksiyonu ile sağlandı.

3.3 DENEKLERİN SAKRİFİKASYONU

Tüm ratlar postoperatif yedinci günde cerrahi prosedür kısmında tarif edilen şekilde anestezi prosedürü ile sedatize edildi. Önceki cerrahi işlem esnasındaki orta hat laparotomisi tekrardan açılarak eksplore edildi. Anastomoz çevresi yapışıklıkları kategorize edilerek not edildi. İzlenen, intraabdominal koleksiyon gibi kaçak açısından şüpheli veya anlamlı bulgular not edildi. Öncelikle orta özofagus düzeyinden ve duodenum ikinci kıta düzeyinden kesilerek kanüller yardımıyla anastomoz basınç ölçümleri yapıldı (Şekil 4.6). Sonrasında intrakardiyak kan alma

ile denekler sakrifiye edildi. Tüm rezidü mide kardiyözofageal bileşke ve pilor dahil edilecek şekilde rezeke edildi. Spesmen patolojik incelemeye gönderilmek amacıyla, %10' luk formaldehid ile doldurulmuş ependorflara yerleştirildi.



Şekil 4.6: Özofagus ve Duedonum Kanülasyonu Basınç Ölçümü için Dilüe Metilen Mavisi İnfüzyonu

3.4 SLEEVE GASTREKTOMİ SPESMENİNİN ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI ÖLÇÜMÜ

Patlama basıncı ölçümü için, basınç transdüseri (Transpac IV, Abbott, İrlanda) sıvı infüzyon pompası (Perfusor®compact, Braun, Almanya) ve hasta monitör cihazı (B20, General Electrics, ABD) temin edildi. Spesmen rezeksiyonu öncesi, sakrifikasyon bölümünde tarif edildiği üzere, orta özofagus ve duedonum ikinci kıta bulunarak ortaya kondu. Sonrasında tarif edilen lokalizasyonlardan özofagotomi ve duedonotomi yapılarak infüzyon ve basınç ölçümü için 22 Gauge kanüller yerleştirildi. Kanüller özofagus ve duedonuma süturlar yardımıyla çevresinde bağlamak suretiyle tespit edilerek olası sıvı veya hava kaçağı önlendi. Özofagus kanülünden %50 dilüe metilen mavisi solüsyonu infüzyon pompası ile 1.5 ml/dk hızında infüze edildi. Basınç ölçümü, hasta monitörü ve basınç transdüseri yardımıyla duedonal kanül ile yapıldı.(Şekil 4.7) Basınç takip mönitöründe ani

Tablo 1.1: Modifiye Ehrlich Hunt Histopatolojik Klasifikasyonu

Kollajen İçeriği		Granülosit	
Negatif	0	Minimum (<%10)	1
İlımlı	+	İlımlı (%11-%25 arası)	2
Ortalama	++	Ortalama (%26-%50 arası)	3
Yüksek	+++	Yoğun (%50 nin üstü)	4
Fibroblast		Mononükleer	
Minimum(<%10)	1	Minimum (<%10)	1
İlımlı (%11-%25 arası)	2	İlımlı (%11-%25 arası)	2
Ortalama (%26-%50 arası)	3	Ortalama (%26-%50 arası)	3
Yoğun (%50 nin üstü)	4	Yoğun (%50 nin üstü)	4

3.6 ADEZYON SKORLAMASI

Tüm denekler sakrifikasyon esnasında adezyon açısından değerlendirildi. Değerlendirme Evans ve arkadaşlarının ortaya koyduğu makroskopik adezyon skorlamasına göre değerlendirildi (52).Skorlamaya göre adezyon yoksa 0 puan, spontan ayrılabilen adezyonlar varsa 1 puan, traksiyonlarla ayrılabilen adezyonlar varsa 2 puan, diseksiyonlarla ayrılabilen adezyonlar varsa 4 puan verilerek derecelendirilmektedir.

3.7 İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Elde edilen veriler, Statistical Package for Social Sciences 21.0 (IBM, New York, ABD) programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Grupları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis varyans analizi uygulandı. Yapılan testlerde anlamlılık belirlenmesi açısından %5 maksimum hata payı olarak kabul edildi. P değeri 0.05'ten küçük olan istatistikler anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Tüm grupların adezyon skorları, anastomoz patlama basınçları, anastomoz patlama süreleri, histopatolojik derecelendirme skorları, operasyon gününden postoperatif 7. güne kadar geçen süredeki erken dönem kilo kayıpları Tablo 5.1’de verilmiştir

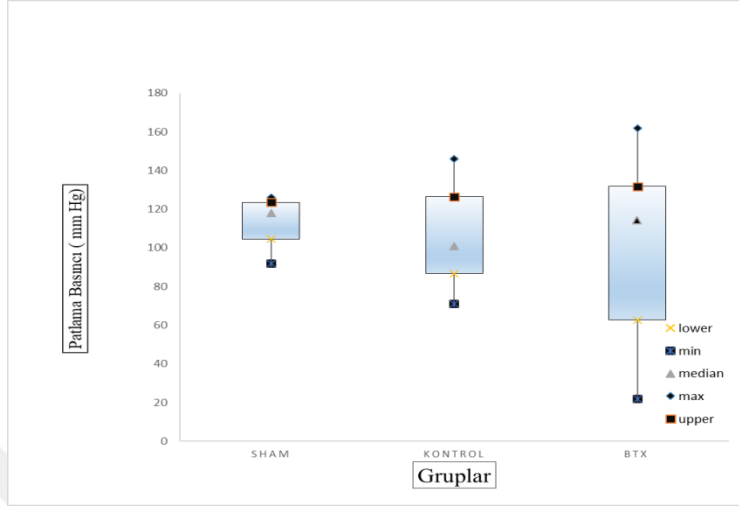
Tablo 2.1: Grupların adezyon skorlarının, patlama sürelerinin, patlama basınç ölçümlerinin, kilo kayıplarının ve histopatolojik evlendirmelerinin değerlendirilmesi. Tüm değerler medyan (minimum – maksimum).

* Kontrol Grubu ve Sham grubu karşılaştırıldığında $p<0.05$, BTX-A Grubu ve Sham Grubu karşılaştırıldığında $p<0.05$

**Kontrol Grubu ve Sham grubu karşılaştırıldığında $p<0.05$, BTX-A Grubu ve Sham Grubu karşılaştırıldığında $p<0.05$

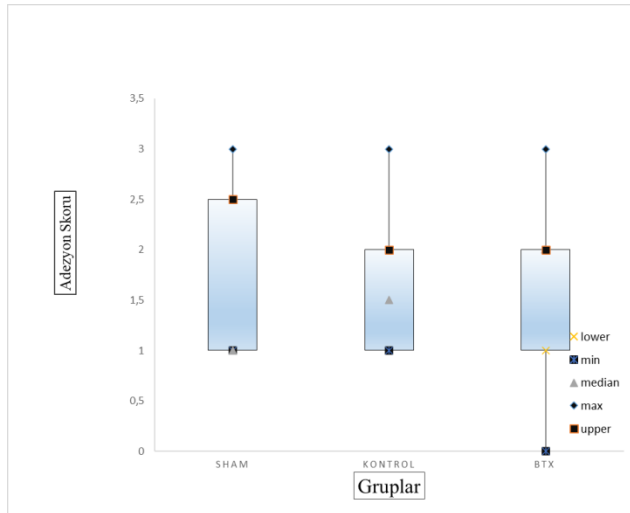
	Grup 1 Sham Grubu	Grup 2 Kontrol Grubu	Grup 3 BTX-A Grubu
HİSTOPATOLOJİK DERECELENDİRME			
İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonu Granülosit	3(2-4)	2(1-4)	1.5(1-2)
İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonu Mononükleer Hücre	2(1-2)	2.5(1-4)	1(1-2)
Fibroblast Proliferasyonu	2(1-3)	2(2-4)	3(2-4)
Kollajen Birikimi	1(1-2)	2(2-4)*	3(2-4)*
ADEZYON SKORU	1(2-3)	1.5(1-3)**	2(0-4)**
PATLAMA BASINCI (mm Hg)	118(92-126)	101(71-146)	114(35-157)
PATLAMA SÜRESİ (sn)	289(183-390)	245(116-440)	194(120-465)
ERKEN DÖNEM KİLO KAYBI (gr)	18(15-29)	10(0-29)	11.5(1-26)

Anastomoz patlama basınçları karşılaştırıldığında, Sham Grubu, Kontrol Grubu ve BTX-A grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Şekil 5.1)



Şekil 5.1: Tüm grupların anastomoz patlama basıncını (mmHg) gösteren box plot grafiği.

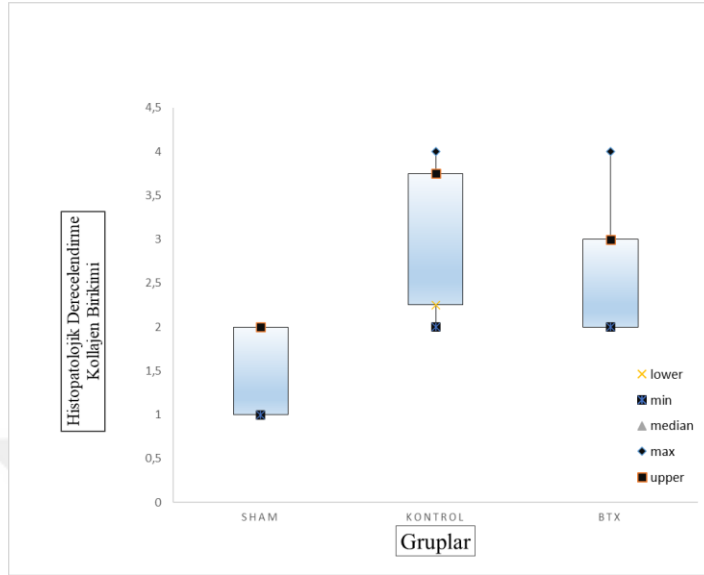
Adezyon skorlaması açısından değerlendirildiğinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Şekil 5.2)



Şekil 5.2: Tüm grupların adezyon skorlaması gösteren box plot grafiği.

Kollajen birikimi değerlendirmesinde, Kontrol Grubu ve BTX-A Grubunda Sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda kollajen

birikimi saptandı (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.001$). (Şekil 5.3) Fakat Kontrol grubu ve BTX-A grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.



Şekil 5.3: Tüm grupların kollajen birikimi derecelendirmesini gösteren box plot grafiği. (Kontrol Grubu Sham Grubu karşılaştırmasında $p=0.01$, BTX-A Grubu Sham Grubu karşılaştırmasında $p=0.001$)

Operasyon gününden postoperatif 7. güne kadar geçen süredeki erken dönem kilo kayıpları göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Patlama basıncı süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Fibroblast aktivitesi değerlendirildiğinde BTX-A grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.043$). Fakat BTX-A Grubu ile Kontrol Grubu arasında ve Sham Grubu ile Kontrol Grubu arasında fibroblast aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0.075$, $p=0.669$).

5.TARTIŞMA

Obezite her geçen gün daha büyük bir toplum sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Bu hastalığın tedavisi çok geçmişe dayanmakla beraber modern cerrahi girişimler 1950 ve sonrasındaki dönemlerde giderek önem kazanan bir araştırma alanı olmaktadır. 1990'lar ile birlikte cerrahi girişimler laparoskopik yöntemlerle uygulanmaya başladıktan sonra obezite cerrahisi giderek yaygınlaşmış ve rutin tedavi prosedürleri arasına girmeye başlamıştır. Bariyatrik cerrahi girişimler, 2000 sonrası dönemde, uygulanan sağlık merkezi ve uygulayabilen hekim sayısının artışıyla kayda değer artış göstermektedir. Vaka sayıları artışı ile gelişen komplikasyon sayıları da artmıştır. Dolayısıyla günümüzde bu operasyonların komplikasyonlarına yönelik çalışmalar, gerek tedavisi gerekte önlenmesi ve hiç meydana gelmemesi üzerine giderek yoğunlaşmaktadır.

Sleeve gastrektomi dünya çapında en çok uygulanan bariyatrik cerrahi prosedür olarak öne çıkmaktadır (1). Bu denli çok uygulanması meydana gelen komplikasyonları da artırmaktadır. Tedavisinin oldukça zor olması ve korkulan bir komplikasyon olması nedeniyle anastomoz kaçağı üzerine oldukça düşülmekte, önlenmesine yönelik çok sayıda çalışma dizayn edilmektedir.

Anastomotik kaçak oluşumunu etkileyen faktörler, operasyon ilişkili faktörler ve hasta ilişkili sistemik faktörler olarak iki grupta değerlendirilebilir (53). Hipoalbuminemi gibi malnutrisyona bağlı gelişen hipoproteinemi, alkol ve sigara kullanımı, kardiyak ve vasküler bozukluklar, yüksek ASA skoru, kortikosteroid kullanımı gibi faktörler hasta ilişkili anastomoz kaçak riskini artıran değişkenler olarak bilinmektedir. Operasyon ilişkili değişkenler uzamış operasyon süresi, operasyon esnasındaki kontaminasyon durumu, operasyon esnasında yapılan kan transfüzyonu, anastomoz bölgesinin vasküler dolaşımının bozuk olması, anastomozun gergin olması, distal obstrüksiyonlar olarak sayılabilir (53). Çok faktörlü komplike bir süreç olan anastomoz iyileşmesi, tüm değişkenleri optimal düzeyde tutarak sağlıklı bir iyileşme ve taburculuk planı için önem arz etmektedir.

Çalışmamızda bu motivasyonla yola çıkılarak sleeve gastrektomide görece olarak daha az değerlendirilmiş olan anastomoz distalindeki basınç üzerine odaklanılmıştır.

Minimal invaziv girişime olan eğilim her geçen yıl bariatrik prosedürleri de etkilemektedir. Restriktif, malabsorbatif yaklaşımlarla beraber mide pasajını hedef alan gastrik pace, transpilorik cihazlar, botulinum toksin enjeksiyonu gibi çok çeşitli prosedürler literatüre kazandırılmaktadır (54). BTX-A, günlük pratikte endoskopik olarak mide içine submukozal olarak enjekte edilerek, mide pasajını yavaşlatıp kilo vermeye yardımcı olduğu düşünülmektedir (55). Literatürde gastrik botulinum toksin enjeksiyonunun etkilerine yönelik çeşitli fikirler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar kilo vermede etkili olduğunu savunsada karşıt görüşte yayınlarda bulunmaktadır (56, 57). Çalışma mekanizması olarak BTX-A'nın, düz ve çizgili kaslarda presinaptik inhibisyon yoluyla kontraksiyonlara engel olduğu bilinmektedir (8). Bu verilerden yola çıkılarak pilorik botulinum toksin enjeksiyonunun anastomoz distalindeki pozitif basıncı düşürerek kaçakları azaltacağı, iyileşmeyi hızlandırdığı öngörülmüştür.

Literatürde anastomoz sağlamlığı karşılaştırmak amacıyla sıkça kullanılan Modifiye Ehrlich Hunt histopatolojik derecelendirmesi ve anastomoz patlama basınç ölçümleri çalışmamızda uygulandı. Çalışmamızda pilorik BTX-A enjeksiyonunun, anastomoz patlama basınçları istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Youssef ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada operasyon esnasında pilora uygulanan BTX-A'nın uygulanmayan gruba göre anastomoz kaçaklarını anlamlı derecede azalttığı belirtilmiştir (12). Bu çalışmadaki belirgin fark çalışmamıza yansımamış, patlama basınçlarında anlamlı fark yaratmamıştır. In vivo çalışmalar doğrultusunda 20 IU/kg dozajında uygulanmış olan botulinum toksin (58), tarafımızca uygulanan eş zamanlı cerrahi prosedür kaynaklı, bölgedeki dolaşımın farklılaşması nedeniyle belirtilen dozajların aynı etkiyi yaratmamış olması mümkündür. Belirgin anastomoz kaçağı saptanmaması da anastomoz kaçağı açısından olası bir karşılaştırmayı mümkün kılmamaktadır.

Histopatolojik incelemede ise Kontrol Grubu ve BTX-A Grubu'nda, Sham Grubu'na göre kollajen birikimi ve fibroblastik aktivite istatistiksel olarak daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Fibroblastik aktivite yara iyileşmesinde üçüncü günde

başlayarak yedinci günde pik aktivitesine ulaşır (59). Fibroblastlar hasarlanmış doku bölgesinde proto-myofibroblastlara ve sonrasında fibronektin etkileşimi ile çeşitli stimulan mediatörler aracılığıyla miyofibroblastlara dönüşürler (60, 61). Myofibroblastlar ise başta kollajen tip 1 ve 3 olmak üzere ekstrasellüler matriksin en önemli mimarlarından (62). Myofibroblastik aktivitenin çeşitli mediatörler aracılığıyla düzenlenip indüklendiği belirtilmiştir. Anastomozun yakınına yapılan enjeksiyon, farklı bir infalasyon süreci başlatarak bu mediatörleri, miyofibroblast aktivasyonunu stimüle edecek şekilde etkilemiş olabilir. Fakat Kontrol ve BTX-A Grubu arasında anlamlı fark görülmemiş olması ise operasyon bölgesinin dolaşımının normal dokulara göre bozulacağından etkisinin cerrahi olarak müdahale edilmemiş dokuya uygulandığından daha geç ortaya çıkmasına veya dokulara infüze olamamış BTX-A proteininin denatüre olmasına bağlı olabilir. Yine bahsedilen benzer sebepler dolayısıyla inflamatuvar hücre infiltrasyonunda anlamlı derecede fark oluşmamış olabilir.

Yapılan adezyon kalsifikasyonuna göre gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Görüldüğü üzere sleeve gastrektomi sonrasında pilora uygulanan enjeksiyonlar, operasyona bağlı yapışıklıklara ek olarak yeni adezyonlar yaratmamış olarak kabul edilebilir. Kontrol Grubu ve BTX-A grubu arasında anlamlı fark bulunmaması ise BTX-A'nın yapılabilecek subserozal, muskuler enjeksiyonlarının adezyon açısından güvenli olabileceğini düşündürmektedir. Enjeksiyon esnasında enjektörün dokuya penetre olduğu bölgeden, toksinin çok minimalde olsa regürjitasyonu görülebileceğinden bu noktayı ortaya koymanın önemli olduğu düşünülmüştür. Dolayısıyla BTX-A enjeksiyonları intraabdominal organlarda, ilerleyen dönemlerde planlanabilecek çalışmalarda kullanılabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına değinilecek olursa; ilk olarak çalışmamız deneysel hayvan çalışmasıdır. Ratlar ve insanlar arasında hormonal anatomik histolojik bir çok faktörde farklılık olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla bu tarz deneysel çalışmalardan elde edilebilecek sonuçların insan üzerinde aynı şekilde kabul görmesi mümkün değildir. Çalışmamızda uygulanan anastomoz iyileşme belirteçleri patlama basıncı ve histopatolojik incelemedir. Biyokimyasal inceleme çalışmamızın eksiklerinden olarak değerlendirilebilir. Tüm grupların toplam denek

sayısı 27 olarak görülmektedir. %1 ve daha altında insidansı olan sleeve gastrektomi kaçağı gibi klinik bir durumun bu denli düşük denek sayısı ile değerlendirilmesi sonuçları tatmin edici kılamayabilir (3). Bir diğer kısıtlılık ise anastomoz tipi olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda manuel sütür tekniği ile anastomoz tercih edilmiştir. Doku kalınlığına uygun kullanılacak kartuşlarla planlanan stapler anastomozu, insan dokusuna göre oldukça küçük olan dokularda oluşabilecek sütür varyasyonlarını ortadan kaldırarak, cerrahi teknikte standardizasyona yardımcı olabilir.

6.SONUÇ

Obezite cerrahisinde komplikasyonlar ve bu istenmeyen durumlara yönelik çalışmalar literatürdeki önemini artırmaktadır. Çalışmamızda en korkulan komplikasyon olan anastomoz kaçağının önlenmesine katkıda sağlayabilecek bir deney modeli uygulanmıştır. Her ne kadar patlama basıncı histopatolojik incelemede belirgin farklılık gözlenmese de bahsedilen sebeplerden ötürü anlamlı sonuçlara ulaşılabilir. Cesaretlendirici kısım ise, BTX-A enjeksiyonunun herhangi ek bir istenmeyen sonuç doğurması ve adezyona sebep olmamasıdır. BTX-A'nın anastomoz basıncını düşürerek iyileşmeye olan etkisinin net olarak ortaya koyulabilmesi için daha yüksek denek sayılarıyla ve daha farklı dizayn edilmiş verilere ihtiyacı vardır.

KAYNAKÇA

1. ASMBS, Estimate of Bariatric Surgery Numbers, 2011-2019 Published March 2021[cited 2021 April 10] Available from:<https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>.
2. Noel P, Nedelcu M, Gagner M. Impact of the surgical experience on leak rate after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2016;26:1782–7.
3. Berger ER, Clements RH, Morton JM, Huffman KM, Wolfe BM, Nguyen NT, et al. The impact of different surgical techniques on outcomes in laparoscopic sleeve gastrectomies: The first report from the metabolic and bariatric surgery accreditation and quality improvement program (MBSAQIP) *Ann Surg*. 2016;264:464–73.
4. Iannelli A, Treacy P, Sebastianelli L, Schiavo L, Martini F. Perioperative complications of sleeve gastrectomy: Review of the literature. *J Minim Access Surg*. 2019 Jan-Mar;15(1):1-7. doi: 10.4103/jmas.JMAS_271_17. PMID: 29737316; PMCID: PMC6293679.
5. Carandina S, Tabbara M, Bossi M, Valenti A, Polliand C, Genser L, et al. Staple Line Reinforcement During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Absorbable Monofilament, Barbed Suture, Fibrin Glue, or Nothing? Results of a Prospective Randomized Study. *J Gastrointest Surg*. 2016 Feb;20(2):361-6.
6. Sharma N, Chau WY. Remodifying Omentopexy Technique Used with Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Does It Change any Outcomes? *Obes Surg*. 2020 Apr;30(4):1527-1535.
7. Gagner M, Kemmeter P. Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in five staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Endosc*. 2020 Jan;34(1):396-407.
8. Brennan A, Hickey M. Botulinum toxin in women's health: An update *Maturitas*. 2019 Jan;119:21-24.
9. Scholes A M, McEvoy T, Mousa H, Wiet GJ. Cricopharyngeal achalasia in children: botulinum toxin injection as a tool for diagnosis and treatment *Laryngoscope*. 2014 Jun;124(6):1475-80.

10. Ezzeddine D, Jit R, Katz N, Gopalswamy N, Bhutani MS. Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis. *Gastrointest. Endosc.* 2002, 55, 920–923.
11. Lacy BE, Zayat EN, Crowell MD, Schuster MM. Botulinum toxin for the treatment of gastroparesis: A preliminary report. *Am. J. Gastroenterol.* 2002, 97, 1548–1552.
12. Youssef T, Abdalla E, El-Alfy K, Dawoud I, Morshed M, Farid M. Impact of Botulinum Neurotoxin Pyloric Injection During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Postoperative Gastric Leak: a Clinical Randomized Study. *Obes Surg.* 2016 Mar;26(3):494-504. doi: 10.1007/s11695-015-1794-4. PMID: 26198617.
13. Junquiera LC, Corneiro J, Keley RO. *Basic Histology (7th ed.)* Ed. Aytekin Y. , Barış Kitabevi İstanbul 1993, s: 346-356.
14. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin N Am* 1997; 77: 549-73.
15. Kopic S, Murek M, Geibel JP. Revisiting the parietal cell. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010 Jan;298(1):C1-C10.
16. Geibel JP, Wagner C. An update on acid secretion. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2006;156:45-60. .
17. Del Valle J, Todisco A. Gastric secretion, in Yamada T, et al (eds): *Textbook of Gastroenterology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2003, p266.
18. Martínez V, Barrachina MD, Ohning G, Taché Y. Cephalic phase of acid secretion involves activation of medullary TRH receptor subtype 1 in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002 Dec;283(6):G1310-9.
19. Nylander O, Berglindh T, Obrink KJ. Prostaglandin interaction with histamine release and parietal cell activity in isolated gastric glands. *Am J Physiol* 1986; 250: 607-16.
20. Choi SR, Lee SA, Kim YJ, Ok CY, Lee HJ, Hahm KB. Role of heat shock proteins in gastric inflammation and ulcer healing. *J Physiol Pharmacol.* 2009 Dec;60 Suppl 7:5-17.

21. Duane WC, Wiegand DM, Sievert CE. Bile acid and bile salt disrupt gastric mucosal barrier in the dog by different mechanisms. *Am J Physiol*. 1982 Feb;242(2):G95-9.
22. Beales IL. Regulation of gastric function by gastrin releasing peptide. *Gut*. 2002 Jun;50(6):897-8; author reply 898.
23. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):13-23.
24. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):401-7.
25. Jahnberg T, Abrahamsson H, Jansson G, Martinson J. Vagal gastric relaxation in the dog. *Scand J Gastroenterol*. 1977;12(2):221-24.
26. Vanden Berghe P, Janssen P, Kindt S, Vos R, Tack J. Contribution of different triggers to the gastric accommodation reflex in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Nov;297(5):G902-6.
27. Calbet JA, MacLean DA. Role of caloric content on gastric emptying in humans, *J Physiol*. 1997;498 (Pt 2):553-559.
28. McCarty TR, Jirapinyo P, Thompson CC. Effect of Sleeve Gastrectomy on Ghrelin, GLP-1, PYY, and GIP Gut Hormones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2020; 272:72.
29. Alvarenga ES, Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal RJ. Safety and efficacy of 1020 consecutive laparoscopic sleeve gastrectomies performed as a primary treatment modality for morbid obesity. A single-center experience from the metabolic and bariatric surgical accreditation quality and improvement program. *Surg Endosc* 2016; 30:2673.
30. Noel P, Nedelcu M, Eddbali I, Manos T, Gagner M. What are the long-term results 8 years after sleeve gastrectomy? *Surg Obes Relat Dis*. 2017 Jul;13(7):1110-1115.
31. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive

medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26;366(17):1567-76.

32. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017 Feb 16;376(7):641-651.

33. Gagner M, Hutchinson C, Rosenthal R. Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12:750.

34. Haskins IN, Jackson HT, Graham AE, Chen S, Sparks AD, Lin PP, et al. The effect of bougie size and distance from the pylorus on dehydration after laparoscopic sleeve gastrectomy: an analysis of the ACS-MBSAQIP database. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Oct;15(10):1656-1661.

35. Rosenthal RJ, Diaz AA, Arvidsson D, Baker RS, Basso N, Bellanger D, et al. International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of >12,000 cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2012 Jan-Feb;8(1):8-19.

36. Demeusy A, Sill A, Averbach A. Current role of staple line reinforcement in 30-day outcomes of primary laparoscopic sleeve gastrectomy: an analysis of MBSAQIP data, 2015-2016 PUF. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14:1454.

37. Mocanu V, Dang J, Ladak F, Switzer N, Birch DW, Karmali S. Predictors and outcomes of bleed after sleeve gastrectomy: an analysis of the MBSAQIP data registry. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Oct;15(10):1675-1681.

38. DasGupta BR. Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on the crystalline type A toxin. In: *Therapy with Botulinum Toxin*, Jankovic J, Hallet M (Eds), Marcel Dekker, 1994. p.15.

39. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997; 40:317.

40. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001; 8 Suppl 5:21.

41. Giordano CN, Matarasso SL, Ozog DM. Injectable and topical neurotoxins in dermatology: Basic science, anatomy, and therapeutic agents. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:1013.

42. Meunier FA, Schiavo G, Molgó J. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol Paris* 2002; 96:105.
43. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87:1044.
44. Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A, Wright N, Roggenkämper P. Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011 Feb;118(2):233-9.
45. Carruthers J, Stubbs HA. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm, hemifacial spasm and age-related lower eyelid entropion. *Can J Neurol Sci* 1987; 14:42.
46. Borodic GE, Cheney M, McKenna M. Contralateral injections of botulinum A toxin for the treatment of hemifacial spasm to achieve increased facial symmetry. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90:972.
47. Tsui JK, Eisen A, Mak E, Carruthers J, Scott A, Calne DB. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Can J Neurol Sci*. 1985 Nov;12(4):314-6.
48. Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med*. 1998 Jan 22;338(4):217-20.
49. Coleski R, Anderson MA, Hasler WL. Factors associated with symptom response to pyloric injection of botulinum toxin in a large series of gastroparesis patients. *Dig Dis Sci* 2009; 54:2634.
50. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Treatment of achalasia with intrasphincteric injection of botulinum toxin. A pilot trial. *Ann Intern Med*. 1994 Oct 15;121(8):590-1.
51. Phillips JD, Kim CS, Fonkalsrud EW, Zeng H, Dindar H. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. *Am J Surg*. 1992; 163: 71.
52. Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, Stakleff K. Dose dependency and wound healing aspects of the tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions. *Am J Surg* 1993; 165:229-32. .

- 53.** Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic risk factors, diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2009; 208(2): 269-78.
- 54.** Unlu O, Okoh A, Yilmaz B, Roach EC, Olayan M, Shatnawei A. Endoluminal Bariatric Interventions: Where do we stand? Where are we going? *Acta Gastroenterol Belg.* 2015 Dec;78(4):415-23.
- 55.** Elshakh H, El-Ejji K, Taheri S. The Role of Endoscopic Intra-Gastric Botulinum Toxin-A for Obesity Treatment. *Obes Surg.* 2017 Sep;27(9):2471-2478.
- 56.** Bustamante F, Brunaldi VO, Bernardo WM, de Moura DTH, de Moura ETH, Galvão M, et al. Obesity Treatment with Botulinum Toxin-A Is Not Effective: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2017 Oct;27(10):2716-2723.
- 57.** Chang PC, Jhou HJ, Chen PH, Huang CK, Chiang HH, Chen KH, et al. Intra-gastric Botulinum Toxin A Injection Is an Effective Obesity Therapy for Patients with BMI > 40 kg/m²: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2020 Oct;30(10):4081-4090.
- 58.** Hou YP, Zhang YP, Song YF, Zhu CM, Wang YC, Xie GL. Botulinum toxin type A inhibits rat pyloric myoelectrical activity and substance P release in vivo. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007 Feb;85(2):209-14.
- 59.** Bergmeier V, Etich J, Pitzler L, Frie C, Koch M, Fischer M, et al. Identification of a myofibroblast-specific expression signature in skin wounds. *Matrix Biol* 65: 59 –74, 2018.
- 60.** Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 7: 301–311, 2014.
- 61.** Serini G, Bochaton-Piallat ML, Ropraz P, Geinoz A, Borsi L, Zardi L, et al. The fibronectin domain ED-A is crucial for myofibroblastic phenotype induction by transforming growth factor-beta1. *J Cell Biol* 142: 873– 881, 1998.
- 62.** Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3: 349 – 363, 2002.