T.C.

Sağlık Bakanlığı

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2. Genel Cerrahi Kliniği

Klinik Şefi: Doç. Dr. Osman YÜCEL

TIKANMA SARILIĞI OLUŞTURULAN RATLARDA KOLESTİRAMİN'İN BARSAK ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Op. Dr. Okan DEMİRAY

Dr. Aysun ŞİMŞEK

İstanbul-2003

Bu çalışmanın her aşamasında bana sonsuz destek veren tez danışmanım Op. Dr. Okan Demiray ve biyokimyasal değerlendirmeleri üstlenen Uz. Dr. Ferruh İşman'a teşekkür ederim.

Yorucu ve yoğun geçen bu süreçte klinik çalışanları ile dostluk, destek ve hayatı paylaşarak keyifli bir dönemi birlikte yaşadık. Bizden sonra gelenlerin de aynı duygular içinde bu dönemi geçirmelerini ve hekimlik görevlerini en iyi şekilde yapmalarını dilerim.

Uzmanlık eğitim sürecinin sadece bilgi ve beceri kazanmak olmadığını, bu dönemde hayata ve insanlara bakış açısının da gelişmesi gerektiğini, hastanın önce insan olduğunu her fırsatta dile getirerek hekimlik yönümün her yönüyle gelişmesini sağlayan sabır ve özveri ile eğitimime katkıda bulunan herkese klinik şefimiz Doç. Dr. Osman Yücel, şef muavinlerimiz, Op. Dr. Muzaffer Er ve Doç Dr. Ferda Nihat Köksoy'un şahsında teşekkür ederim.

Dr. Aysun Şimşek

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ **5**

2. GENEL BİLGİLER **6**

2. 1. YARA İYİLEŞMESİ 6

2.1.1. YARA İYİLEŞMESİ FAZLARI 6

2.1.2 YARA İYİLEŞMESİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER 7

2. 2 ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ 11

2.2.1. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNDE ANATOMİ VE FİZYOLOJİ 11

2.2.2. DERİ VE GASROİNTESTİNAL DOKU İYİLEŞMESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 12

2.2.3. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN GENEL FAKTÖRLER 13

2. 3. TIKANMA SARILIĞI 17

2.3.1. TIKANMA SARILIĞINDA SİSTEMİK DEĞİŞİKLİKLER .. 17

2.3.2. TIKANMA SARILIĞINDA KARACİĞER VE FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLER 20

2.4. ENDOTOKSİN VE ENDOTOKSEMİ 21

2.5. KOLESTİRAMİN 22

3. MATERYAL VE METOT 23

3.1. MATERYAL 23

3.2. METOD 23

3.2.1. ANESTEZİ 24
3.2.2. SHAM MODELİ 25
3.2.3. TIKANMA SARILIĞI 26
3.2.4. BARSAK ANASTOMOZ MODELİ 23
3.2.5. DENEY GRUPLARI 27
3.2.6. ÖRNEKLEME 27
3.2.7. SAKRİFİKASYON 28
3.2.8. ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI ÖLÇÜMÜ 28
3.2.9. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜM 30

4. BULGULAR 32

4.1. ANASTOMOZ PATLAMA BASINÇLARI 32

4.2 ANASTOMOZ HİDROKSİPROLİN DÜZEYLERİ 35

4.3. İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMALAR 38

5. TARTIŞMA 42

6. SONUÇ 45

7. KAYNAKLAR 46

TABLOLAR LİSTESİ

TABLO 1: Sham Grubu Anastomoz Patlama Basınçları 32
TABLO 2: Tıkanma Sarılığı Grubu Anastomoz Patlama Basınçları 33
TABLO 3: Tıkanma Sarılığı+Kolestiramin Grubu Anastomoz Patlama Basınçları..... 34
TABLO 4: Sham Grubu Hidroksiprolin Düzeyleri 35
TABLO 5: Tıkanma Sarılığı Grubu Hidroksiprolin Düzeyleri 36
TABLO 6: Tıkanma Sarılığı+Kolestiramin Grubu Hidroksiprolin Düzeyleri 37
TABLO 7: Anastomoz Patlama Basınçlarının Median Değerleri 38
TABLO 8: Anastomoz Hidroksiprolin Düzeylerinin Median Değerleri 40

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Koledok 24
Resim 2: Bağlanıp kesilmiş Koledok 25
Resim 3: Barsak Anastomozu 26
Resim 4: İyileşmiş Anastomoz Hattı 28
Resim 5: Patlama Basınç Ölçümü 29

1. GİRİŞ

Tıkanma sarılığı, yüksek oranlarda perioperatif mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (1). Postoperatif komplikasyonlardan kaçınmak için bu hastaların oldukça dikkatli yönetilmeleri gerekmektedir (2). Hiperbilirübineminin sistemik sonuçları arasında, gastrointestinal kanama, ***anastomoz ve yara iyileşmesindeki sorunlar,*** pıhtılaşma bozuklukları, kardiovasküler sorunlar, böbrek yetmezliği, immün sistem baskılanması ve sepsis, vardır (3).

Gastrointestinal sistemde (GİS), safranın olmaması bakteriyel çoğalmayı ve translokasyonu uyarır (1, 3). Barsak lümeninde endotoksini nötralize edecek olan safra tuzlarının olmayışı ve karaciğerde Kuppfer hücrelerinin temizleme fonksiyonlarının azalması nedeni ile endotoksin translokasyonu artar (4). Portal kanda endotoksin ve bakteri yoğunluğunun artması sistemik endotoksemiye yol açar (3, 4).

Tıkanma sarılıklı hastalarda artan komplikasyonlardan birincil olarak bakteri endotoksini sorumlu tutulmaktadır (5).

Kolestiramin endotoksin bağlayıcı bir drogdur. Tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda kolestiramin enteral anti-endotoksin olarak kullanılmış ve endotoksemiyi önlediği veya azalttığı saptanmıştır (4).

Tıkanma sarılığında gözlenen komplikasyonları önlemeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, kolestiraminin, endotoksin bağlayıcı özelliğinden yararlanılarak, tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi, temelinde hemostatik mekanizmaların yer aldığı bir yanıt sürecidir. Hücresel düzeyde inflamasyon ve hücre proliferasyonu ile başlayan bu süreç yeni bir dengenin kurulması ile sonlanır (6).

2.1.1. YARA İYİLEŞMESİ FAZLARI

Yara iyileşmesinin birbirini takip eden dört evreden oluştuğu kabul edilmektedir:

a) Pıhtılaşma

b) İnflamasyon

c) Fibroplazi

d) Remodeling

Pıhtılaşma: Travma, hasar görmüş damarlardan kanamaya neden olur (7). Yaralanan damardaki trombositlerin endotel altı kollajen ile teması, trombosit kümeleşmesine yol açarak pıhtılaşma mekanizmasını harekete geçirir (6).

İnflamasyon: İnflamatuar faz lökositlerin yara içine gelmesi ile karakterizedir. 24 saat içinde yarada polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar hakim olur (7). Lökositlerin kemotaktik maddelere cevabı, bu hücrelerin yüzeyinde bulunan özel reseptörler aracılığı ile olur. Nötrofillerin primer fonksiyonu konakçıyı bakterilere karşı korumaktır (8).

Travmada, nötrofillerden sonra inflamasyon bölgesinde görülen hücreler monosit/makrofajlardır. Uyarılmış makrofajlar da nötrofiller gibi bakterisidal oksijen ara ürünleri sentezler. Lenfositler, yara bölgesine makrofajlarla aynı zamanda gelirler ve aktive olmalarından makrofajlar sorumludur (8).

Steroid kullanımı, anjiyogenez, proliferasyon ve inflamatuar hücre göçünü engelleyerek, inflamatuar fazı ve buna bağlı olarak yara iyileşmesini geciktirir (6).

Fibroplazi: Bu dönemdeki esas hücreler fibroblastlar ve endotel hücreleridir. Fibroblastlar yaralanma bölgesine çevre dokulardan gelirler. Endotelyal hücreler ise yara kenarındaki sağlam venüllerden veya anjiogenez sonucu oluşan yeni kapillerlerden ortaya çıkarlar (6). Yaralanma sonrası 10. saatten itibaren gittikçe artan bir kollajen sentezi vardır. 5 ile 7. günlerde kollajen sentezi en yüksek noktaya vardıktan sonra azalmaya başlar (7).

Remodeling: Akut ve kronik inflamatuar hücreler giderek azalır, anjiogenez ve fibroplazi ise biter. Kollajen sentezi ve kollajenin azalması arasındaki denge tedricen düzenlenir (7). Bu faz, yara alanında granülasyon dokusu elemanlarının azalarak, dokunun eski şeklini alması olarak tanımlanır.

2.1.2 YARA İYİLEŞMESİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER

Yaş

Anemi

Anti-enflamatuar ilaçlar

Sitotoksik ilaçlar

Hormonlar

Enfeksiyon

Sarılık

Malign hastalıklar

Malnutrisyon

Vücut sıcaklığı

Travma, hipoksi ve hipovolemi

Üremi

Vitamin eksikliği

Element Eksikliği (7)

Yaş

İleri yaşlarda yara iyileşmesi yavaş olup daha az skar dokusu oluşur. Fibroblastların ve epitel hücrelerinin proliferasyonu yavaşlar (6).

Anemi

Anemi yara iyileşme sürecini bozan bir faktör olarak kabul edilmiştir (9).

Anti-inflamatuar ilaçlar

Non steroid anti-inflamatuar ilaçların, yara iyileşmesi üzerine olumlu ve olumsuz etkilerinin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (10).

Sitotoksik İlaçlar

Kemoterapötikler, kemik iliği depresyonu yaparak lenfosit ve monosit sayısında azalmaya, bunun sonucunda da inflamatuar fazdaki hücre proliferasyonunun bozulmasına neden olurlar (6). Ayrıca fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek kollajen yapımını etkilerler (11).

Hormonlar

Büyüme hormonu hücre proliferasyonunu, glukoneogenezi ve protein sentezi için hücre içine amino asit akışını artırır. Nitrojen alınımını artırarak ve protein kaybını önleyerek protein anabolizmasını sağlar (12).

Enfeksiyon

Sistemik enfeksiyonlar, sepsis ve organ fonksiyon bozukluğu yara iyileşmesinin gecikmesine neden olabilirler (11, 13).

Anastomoz iyileşme sürecinde inflamasyon gereklidir, ancak lokal enfeksiyon durumlarında, inflamasyon ve dolayısıyla kollajen yıkımı artar, yara iyileşmesi gecikir (14).

Sarılık

Sarılık yara iyileşmesini geciktiren nedenlerden biridir (10).

Malign Hastalıklar

Malignite, postoperatif dönemde gelişen komplikasyon oranlarına etki eden faktörlerden biridir (15).

Malnutrisyon

Yetersiz beslenme iyileşme sürecini bozar. Protein alımı 24 saat boyunca engellenirse kollajen sentezi durur (7).

Sıcaklık

Yüksek oda sıcaklığında, düşük oda sıcaklığından çok daha hızlı yara gerilim kuvveti kazanılır. Çevre sıcaklığının bu etkisi lokal oksijen düzeyi üzerindendir (16).

Travma, Hipoksi ve Hipovolemi

İntraabdominal travma GİS anastomozlarında iyileşmeyi geciktirir (13).

Yeterli doku oksijenasyonu yara iyileşmesinde çok önemli olan, anjiogenez, lökosit aktivasyonu, fibroblast üretimi, reepitelizasyon ve nötrofillerin normal oksidatif fonksiyonları için gereklidir (6, 17).

Hipovolemi doku oksijen içeriğini düşürür. Doku oksijen içeriği, anastomoz kırılma gücü ve hidroksiprolin içeriği arasında kuvvetli bir ilişki vardır (10).

Üremi

Üremi yara iyileşmesini bozan etkenlerden biridir (10, 15).

Vitamin Eksikliği

A vitamini fibroblastları, kollajen lifleri arasındaki bağları ve epitelizasyonu uyarır. E vitamininin yara iyileşmesindeki olumlu etkileri bilinmektedir (6). C vitamini intestinal iyileşme sürecinde önemli rol oynar (10).

Element Eksikliği

Çinko ve demir iyonları normal kollajen metabolizması için gereklidir. Bu iyonların eksikliği nadirdir (9).

2. 2 ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ

GİS cerrahisi ile ilgili bilgiler yüzyıllar içersinde tedrici olarak gelişmiştir. Bu dönem boyunca, iyileşme süreci anlaşılmadan, dikiş materyalleri ve metotlar üzerinde önemle durulmuştur. Günümüzde iyileşme süreci hakkındaki bilgiler geçmişe oranla çok daha fazladır ve bu sürece etki eden lokal, sistemik faktörlere odaklanılmıştır (15).

Kolon anastomozları GİS cerrahisi içinde özel bir öneme sahiptir. İnce barsak veya mide anastomozları ile karşılaştırıldığında kolon anastomozlarının sorun yaratma potansiyeli daha yüksektir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi kolondaki bakteri sayısının fazlalığıdır (18).

Kolon anastomozlarının sızdırmasının morbidite ve mortalitesi yüksektir. Kolon anastomozlarından sonra, anastomozun ayrılması ve kolon içeriğinin periton boşluğuna sızması sonucunda gelişen peritoneal sepsis endişe verici komplikasyonlardan biridir (19).

2.2.1. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNDE ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

Yüz yıl önce Halsted, intestinal anastomoz yaparken submukoza tabakasının dikilmesinin önemini belirtmiş; ayrıca periton boşluğunda kan yada nekrotik doku bulunmaması gerektiğini, bulunması halinde bakterilerin daha kolay tutunarak enfeksiyon yapabileceğini ileri sürmüştür (19).

Gerilim kuvvetinin en çoğunu karşılayan kısım submukozadır ve anastomoz yapılmış barsak uçlarının bir arada tutulmasını sağlayarak gastrointestinal yolun bütünlüğünü korur (15). Bu olayın anlaşılması GİS cerrahi sonuçlarını geliştirmeye yönelik büyük bir ilerleme olmuştur. Submukoza, ganglionların plexusları ile kollajen ve elastik liflerin gevşekçe birleştiği çok sayıda kan damarı, lenfatik ve sinir lifinin olduğu bir yapıdır. Biyokimyasal çalışmalar bu tabakada tip I kollajenin baskın olduğunu göstermiştir (15).

Gastrointestinal anastomozda mukoza tabakası epitel hücrelerinin hiperplazisi ve göçü ile onarılır. Bu granülasyon dokusu bir tıkaç gibi davranarak barsak içeriğine karşı bariyer görevi yapar (15).

Seroza, eksternal kas tabakasını örten ince bir bağ dokusudur. Anastomoz sırasında serozal tabakaların uygun bir şekilde karşılaştırılması kaçak riskini en aza indirir ve bu en iyi inverte edici sutür tekniğinin kullanılması ile sağlanır (15).

Barsak duvarının kesilmesi önce hemostatik vazokonstrüksiyonu, daha sonra vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabiliteyi başlatır. Bu süreç barsak uçlarında ödem ve şişme ile sonuçlanır. Şişmiş dokularda sutürlerin aşırı sıkılmasının iskemik nekroz yapabileceği akılda tutulmalıdır (10). Anastomozda granülasyon dokusunun görülmesi iyileşmenin proliferatif fazının başladığına işaret eder. Omentum intraperitoneal anastomozda sutür hattının etrafını örterek ve granülasyon dokusunun yapımına katkıda bulunarak önemli bir rol oynar. Proliferatif faz boyunca kollajen sentez ve yıkımı devam eder. Normal iyileşme sürecinde sentez daha baskındır. İyileşmenin ilk günlerinde anastomoz sağlamlığını ve sutür tutma kapasitesini belirlemede önemli bir faktör olan kollajen, sutür hattına komşu dokularda olduğu kadar intestinal yolun her tarafında düzenlenir (10). Bu mekanizmaların anlaşılması ile iyileşme sürecine müdahale edilebilir (15).

2.2.2. DERİ VE GASROİNTESTİNAL DOKU İYİLEŞMESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Genel olarak tüm doku tiplerinin iyileşme süreçlerinin aynı şekilde olduğuna inanılır, ancak bu tam olarak gerçeği yansıtmaz. Travma sonrası başlangıç inflamatuar cevap, yeni kollajen birikimi ve skar doku oluşumu gibi iyileşme sürecinin pek çok içeriği aynı olmasına rağmen, dokular arasında iyileşme hızını veya sonucunu değiştirebilecek farklılıklar vardır.

a) Normal koşullar altında, intestinal yaraların iyileşmesi deri yaralarının iyileşmesinden daha hızlıdır.
b) Cilt dokusuna benzemeyerek gastrointestinal yolda düz kas hücreleri fibroblastlar kadar kollajen üretir.
c) Deri ve gastrointestinal sistemdeki iyileşme sürecinde fibroblastların kollajen sentezini düzenlenmesi farklıdır .

Gastrointestinal yolun çok katlı tabakadan oluşması, yüksek oranda lümen içi bakteri içeriğinin olması, sutür hattının seroza tarafından kapatılması ve hipovolemik şok durumlarında perfüzyonunun selektif olarak düşürülmesi gibi özellikleri iyileşme sürecinde önemlidir (15).

2.2.3. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN GENEL FAKTÖRLER

-Anastomoz uçlarındaki kan akımının yeterli olması

-Anastomozun gergin olmaması

-Uygun cerrahi teknik ve sutür materyali kullanılması

-Barsakların antibiyotik ve mekanik temizlik ile hazırlanması

-Anastomoz çevresi hemostaza önem verilerek anastomoz

çevresi hematomdan kaçınılması

-Kontamine materyal, fibrin gibi oluşumların anastomoz çevresinden kaldırılması

-Anastomozun serozal yama veya omentum ile güçlendirilmesi

-Anastomoz uçlarının sağlıklı olması

-Bakteriyel Kontaminasyon

-Distal obstruksiyon

-Radyasyon hasarı

-Nutrisyonel hazırlık

-Acil operasyonlar, kötü hazırlanmış hastalar, yetersiz resüste edilmiş hastalar, uzamış intraoperatif hipotansiyon ve hipotermi anastomoz kaçak oranını artıran faktörlerdir (15, 20).

Anastomoz uçlarındaki kan akımının yeterli olması.

Anastomoz bölgesindeki kan akımı anastomoz iyileşmesinde çok önemli bir faktördür ve intrensek damarlara bağlıdır (15). Yeterli kan akımı, barsak rengi, komşu mezenterik damarlardaki atımın görülmesi ve kesilmiş barsak uçlarındaki kanama miktarı ile kontrol edilmelidir (10).

Anastomozun gergin olmaması.

Anastomoz hattının teknik olarak gergin yapılması ve lümen içi basınç artışı anastomoz ayrılmalarına neden olabilir (21).

Cerrahi Teknik ve Sutür Materyalleri

Tüm operasyonlarda başarılı bir sonuç için cerrahi teknik çok önemlidir. Sutürler kenarlardan uygun uzaklıkta yerleştirilmeli ve düğümler dokuyu çok fazla sıkmadan atılmalıdır. Anastomoz tamamlandığında lümen yeterli olmalı, dönme, gerginlik ve distal daralma olmadan doku kenarlarının canlılığı kontrol edilmelidir (15).

İçe Dönük ve Dışa dönük Anastomoz Yöntemlerinin Karşılaştırılması

İçe dönük ve dışa dönük anastomozlardan hangisinin daha iyi olduğu uzun yıllardan beri tartışılmaktadır. Dışa dönük anastomozlarda büyük miktarda yapışıklıklar nedeniyle kaçaklar daha sıktır, ancak daha az darlık riski vardır (15).

Tek Kat ve İki Kat Anastomoz Yöntemlerinin Karşılaştırılması

İki kat anastomozlarda ekstra sutür materyalleri ve içe döndürülmüş dokunun iskemisinden dolayı iyileşmenin erken evrelerinde inflamatuar cevap yükselir. Tek kat anastomozlarda daha geniş lümen ve daha az doku hasarı meydana gelir (15).

Stapler ve El İle Yapılan Anastomozların Karşılaştırılması

Stapler ile yapılan anastomozlarda, daha düşük travma, daha az yapışıklık ve daha düşük inflamatuar cevap oluşur. Bu avantajlarına rağmen bazı yerlerde artmış darlık riski vardır (15).

Sutür Materyaller.

GİS operasyonlarında lokalizasyona göre emilen ve emilmeyen sutür materyallerinin her iki çeşidi de kullanılmaktadır. Sutür işlemi yeterli mekanik desteği sağlamalı, dokuyu minimal travmatize etmeli, minimal doku reaksiyonu oluşturmalı ve enfeksiyon riskini azaltmalıdır (15).

Barsakların antibiyotik ve mekanik temizlik ile hazırlanması.

Barsak florası, ameliyat öncesi mekanik temizlik ve antibiyotik uygulaması ile minimale indirilmeye çalışılır. Bu şekilde kolorektal cerrahinin önemli komplikasyonlarından olan yara enfeksiyonu, karın içi apseler ve anastomoz yetersizliklerinden belirli bir oranda kaçınılır (22).

Anastomoz çevresi hemostaza önem verilerek anastomoz çevresi hematomdan kaçınılması.

Doku hasarı meydana getirmeden yeterli hemostaz sağlanması çok önemlidir (10). Hematom anastomoz hattına yakın olan küçük arteriyollerin yaralanması sonucu ortaya çıkar (23).

Kontamine materyal, fibrin gibi oluşumların anastomoz çevresinden kaldırılması

Yara alanında fibroblastların replikasyonu ve hareketi normal iyileşme sürecinin kritik bir aşamasıdır. Ölü doku artıkları, hematom, sıvı birikimi, ödem ve yabancı cisimler fibroblastların replikasyon ve hareketini engelleyen fiziksel koşullardır (8).

Anastomozun serozal yama veya omentum ile güçlendirilmesi

Sutür hattının omentum ile örtülmesi sonucunda, omental örtü, enfeksiyon kontrolü, anastomoz çevresi lenfatik drenaj, neovaskülarizasyon ve granülasyon doku oluşumuna katkıda bulunur (15).

Anastomoz uçlarının sağlıklı olması

Anastomoz tamamlandıktan sonra doku kenarlarının canlılığı kontrol edilmelidir (10).

Bakteriyel kontaminasyon

Bakteriyel kontaminasyon, lökositlerin lokal konsantrasyonunda artışa neden olur. Lökosit önemli derecede kollajenolitik aktiviteden sorumludur. Artmış kollajenolitik aktivite yüksek oranda anastomoz problemlerine yol açar (10).

Distal obstruksiyon

Kolon tıkanıklığı olan hastalar anastomoz ayrışması açısından yüksek risk taşırlar (24).

Radyasyon hasarı

İyonize radyasyon endotel hücrelerinde fibrozis ve atrofi yaparak yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur (9).

Nutrisyonel hazırlık.

Albümin değeri 3 mg/dl'den az olan ve son üç dört ay içinde kilosunun % 15'inden fazlasını kaybeden hastalar anastomoz komplikasyonu gelişmesi açısından risk altındadırlar (20).

Acil operasyonlar

Kolon hazırlığı yapılmadan operasyona alınan hastalarda, komplikasyon riski fazladır (19).

2. 3. TIKANMA SARILIĞI

Tıkanma sarılığı ve hiperbilirübineminin sistemik sonuçları hakkındaki bilgiler son yıllarda giderek artmıştır. Uzun süreli safra yolu tıkanıklığında sistemik ve hepatik fonksiyonlarda değişiklik meydana gelebilir (25).

2.3.1 TIKANMA SARILIĞINDA SİSTEMİK DEĞİŞİKLİKLER

RENAL FONKSİYON

Tıkanma sarılığı ve böbrek yetmezliği arasındaki ilişki yaklaşık 50 yıl önce tanımlanmıştır. Tıkanma sarılığı nedeni ile operasyon uygulanan hastaların yaklaşık %10'unda böbrek yetmezliği gelişir. Tıkanma sarılığında akut böbrek yetmezliğinin nedeni birden fazladır. Bu nedenler böbrek iskemisi, böbrek mikrosirkülasyonunda prostoglandin aracılığı ile oluşan değişiklikler, myokardial depresyon, damar içi volüm azlığı, endotoksemi ve sepsistir (2, 4, 25).

Tıkanma sarılıklı hastalarda vücut sıvı bölümleri ölçüldüğünde, hücreler arası saha ve plazma volümünde azalma görülmüştür. Bu sorunlar hastalardaki hemodinamik ve böbrek bozukluklarının patogenezinde belirleyici faktör olabilirler (25).

Tıkanma sarılığında böbrek kan akımında önemli değişiklikler meydana gelir ve muhtemelen bu değişiklikler prostoglandin aracılığı iledir.

Safra, safra tuzu veya bilirübinin böbreğe direkt toksik etkisi olup olmadığı ise bilinmemektedir (25).

Tıkanma sarılığında barsaklardaki endotoksinin vena portaya geçişi artar. Sistemik dolaşıma geçen endotoksin böbreklerde vazokonstruksiyon ve hafif derecede damar içi koagülasyon yaparak akut tubuler nekroza neden olur (26). Endotokseminin önlenmesi böbrek fonksiyonlarını korumakta faydalı olabilir (25).

RETİKÜLOENDOTELYAL SİSTEM (RES)

RES immün savunma sisteminin bir parçasıdır. Dolaşımdaki partiküllerin örneğin bakterilerin, endotoksinin, hasarlı veya ölmüş hücrelerin, doku debrislerinin ortadan kaldırılmasından sorumludur (27).

Kolestatik hastalarda, RES fonksiyonlarında, nonspesifik immünitede, T lenfositlerin cevabında ve bakteri temizlenmesinde azalma, bakteriyel translokasyonda, portal ve sistemik endotoksemide artış vardır. Bu değişiklikler, karaciğer doku hasarına, artmış mukozal geçişe, intestinal ve hepatik kan akımındaki farklılıklara bağlı olabilir (27).

Tıkanma sarılığı olan hastalarda nötrofil kemotaksis ve fagositoz fonksiyonu, hücre içi bakteri öldürme işlevi ve süperoksit üretimi bozulmuştur (27).

Normalde GİS'den emilip portal sirkülasyona verilen endotoksin karaciğerin retiküloendotelyal sistemi (RES) tarafından temizlenir (25).

Safra yolu tıkalı hastalarda RES baskılıdır (25). İmmün sistem disfonksiyonu, makrofajlar tarafından üretilen sitokinler veya karaciğer Kuppfer hücre fonksiyon bozukluğu nedeni ile olabilir (28). Bu nedenle endotoksin temizlenmesi azalır, sistemik

dolaşıma geçen endotoksin miktarı artar ve endotoksemi ile sonuçlanır. Safra yolunun tıkalı olduğu durumlarda Kuppfer hücre aktivasyonu sistemik endotoksemi ile ters bir korelasyon göstererek düşer. İmmün sistemdeki bu değişiklikler ve lipopolisakkaritlerin temizlenememesi sonucunda doku hasarı ve ardından organ yetmezliği gelişir (25).

KANAMA PIHTILAŞMA MEKANİZMASI

Tıkanma sarılıklı hastalarda, safra yolu ile karaciğer ve portal dolaşım arasındaki anatomik ve fizyolojik ilişki kanamaya neden olur. Operasyona alınan hastalarda bu ilişki önemlidir (25).

Tıkanma sarılığında görülen pıhtılaşma bozukluğu karaciğerin fonksiyonel yetmezliğinden veya K vitamin eksikliğinden olabilir. Karaciğer, koagülasyon faktörleri olan FII, VII, IX, X ve protrombin'in sentezinden sorumludur. Ciddi karaciğer fonksiyon yetmezliği, bu faktörlerin sentezinde azalma ve hipoprotrombinemiye neden olur. K vitamini yağda eriyen bir vitamindir ve karaciğerde koagülasyon proteinlerinin sentezinde önemli bir kofaktördür. Safra yolunun tıkalı olduğu durumlarda, safra tuzu konsantrasyonundaki düşme K vitamininin emilimini azaltır (25).

Yapılan çalışmalarda, endotoksin'in neden olduğu dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)'un başlıca nedenlerinden birinin tıkanma sarılığı olduğu gösterilmiştir (28).

SEPSİS

Tıkanma sarılığı ile ilişkili sepsis birbirinden farklı iki sendrom ile ortaya çıkar. Bunlar kolanjit ve immün savunma mekanizmalarında değişikliklerdir. Kolanjit tipik olarak tıkanıklık ve enfekte safra durumunda meydana gelir (25). Safrada bakterinin olması, opere edilen tıkanma sarılıklı hastalarda gelişen septik komplikasyonlarda önemli bir faktördür. Ayrıca bu tür hastalarda görülen immün savunma mekanizmalarındaki değişikliklerin de sepsis sendromundan sorumlu olduğu saptanmıştır (25).

YARA İYİLEŞMESİ

Tıkanma sarılıklı hastalarda, bozulmuş yara iyileşmesi operasyon sonrası beklenen komplikasyonlarından biridir (28). Normal kollajen sentezi dokunun gerilim kuvvetini kazanma döneminde çok önemlidir. Tıkanma sarılığında, yara iyileşmesinin bozulması ilk olarak, tıkalı safra yolunda bilirübin veya diğer maddelerin birikerek fibroblast proliferasyounu bozması şeklinde düşünülmüştü. Ancak son çalışmalarda, böbrek yetmezliğinin neden olduğu metabolik aktivitelerin bozulmuş yara iyileşmesinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalara göre, aktive edilmiş monosit ve makrofajlardan üretilen Tümör nekrozis faktör (TNF) ve sitokinler, endotoksin toksisitesine aracılık ederek, kollajen ve fibronektin üretimini inhibe, kollajenazı stimüle eder (28).

2.3.2. TIKANMA SARILIĞINDA KARACİĞER VE FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLER

HEPATOSELLÜLER FONKSİYON

Genellikle safra yolu tıkanıklığı karaciğer fonksiyonlarında orta dereceli bir bozulmaya yol açar (29).

Uzun süreli safra yolu tıkanıklığında, kanaliküllerde safra birikimi, lobüler merkezlerde safra stazı ve safranın duktus etrafına sızarak lökosit infiltrasyonu ile oluşturduğu reaktif ödem meydana gelir (25). Tıkanıklığın uzun süreli olduğu durumlarda sitokin seviyelerindeki artış, insan hepatositlerindeki sitokrom P450'in ekspresyon ve sentezini durdurarak karaciğer metabolizmasında değişikliğe neden olabilir (29) .

Yapılan bir çalışmada safra yolu bağlanarak tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda cerrahi sonrası karaciğer hasarının, operasyon sonrası yükselen endotoksemi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (4).

Ayrıca safra yolu tıkanıklığı direkt olarak karaciğer hücrelerine zarar vererek bu hücrelerin fonksiyonlarını değiştirebilir (1).

SAFRA SALINIM FONKSİYONU

Safra yolunda tıkanıklık ve bunun sonucunda safranın intestinal sisteme salınamaması sistemik toksik etkileri olan safra tuzlarının ve bilirübinin birikmesine yol açar (30). Safranın salınamaması, barsak içersinde bakteri sayısının artmasına ve ince barsak mukoza sağlamlığının azalmasına neden olur. Bu değişiklikler karaciğere taşınan lippolisakkaritlerde artış ile bakteriyel translokasyonu kolaylaştırırlar (25). Lipopolisakkaritler sitokin ve hücresel mediatörlerin salınımına neden olurlar.

2.4. ENDOTOKSİN VE ENDOTOKSEMİ

Endotoksinler, mikropların vücudunun parçalanmasıyla ortaya çıkan, ısıya, sindirim enzimlerine daha dayanıklı polisakkarit-lipit karışımı, bazen protein de içeren toksik maddelerdir. Formalin ile toksoid hale gelemezler ve zayıf antijen özelliğine sahiptirler.

Endotoksin Gram (-) bakterilerin duvarının bir parçasıdır. Endotoksin molekülü lipitler, polisakkaridler ve birkaç amino asitten oluşur. Endotoksin üç parçaya ayrılır: O-polisakkaridi yan zincirleri, R-özü ve bir lipit parçası (A lipidi).

Gram (-) bakterilerin duvarının en dıştaki maddesi polisakkarit O antijenidir; buna somatik antijen de denir. O antijeni A lipidine R-özü ile birleşir. R polisakkarit özü+R lipit topluluğu Gram (-) bakterilerde farklı olmamasına karşın, polisakkarit yan zincirleri farklıdır.

Birçok termo-labil ekzotoksin yaşayan bakterilerce salınırken, termo-stabil endotoksinler bakteri ölümü ve parçalanması sırasında açığa çıkar. Endotoksinler yüksek molekül ağırlıklı kompleks moleküllerdir. Parçalanan bakterilerin hücre duvarından çıkan bu bileşikler, bakterilerin toksik biyolojik özelliklerini oluştururlar (31).

Tıkanma sarılığının olmadığı durumlarda GİS çok fazla miktarda gram (-) bakteri içermesine rağmen, endotoksin çok az miktarlarda vena portadan absorbe edilir. Çok az

miktarda olan endotoksin karaciğer Kuppfer hücreleri tarafından ortadan kaldırılır. Ancak tıkanma sarılığı durumunda, endotoksin miktarı portal ve sistemik dolaşımda önemli derecede yükselir, Kuppfer hücrelerinin endotoksini ortadan kaldırma fonksiyonları düşer ve endotoksin sistemik dolaşıma yayılır (28).

Endotoksinin dolaşıma geçmesi ile inflamatuar mediatörlerde aşırı bir artma olur. Endotoksinin ortaya çıkardığı mediatörler içersinde TNF-α ilk ve en önemlisidir. Endotoksin verilerek yüksek düzeylere çıktığı gösterilen TNF-α hücre membran potansiyelini bozarak etki gösterir. Endotel hücreleri hasar görür, kapiller geçirgenlik artar ve hipovolemi meydana gelir (32).

Endotoksemi hipotansiyon, yükselmiş pulmoner arter basıncı, düşük kalp atımı ve yükselmiş periferik vasküler direnç ile ilişkilidir. Hemodinamik etkilerinin yanında, vazokonstrüktör prostoglandinlerden $PGF_{2\alpha}$ ve tromboksan A_2'nin seviyelerinde önemli yükselmelere de neden olur (33).

Tıkanma sarılığında endotoksemi ve bakteriyel translokasyon GİS'e safra akışının olmamasından kaynaklanır. Çalışmalar kolestazın kemotaksis, fagositoz ve superoksid salınımını engelleyerek sistemik nötrofil fonksiyonlarını etkilediğini göstermiştir, ki bunlar yeterli immün cevap için çok önemli olan faktörlerdir (27).

2.5. KOLESTİRAMİN

Kolestiramin mide-barsak kanalından absorbe edilmeyen yüksek molekül ağırlıklı sentetik anyon değiştirici reçinedir. Oral yolla alındığında mide-barsak kanalında parçalanmadan dışkı içinde atılır. Kolestiramin barsakta safra asitleri ile kompleks yaparak bunları bağlar, böylece safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını keser ve dışkı içersinde atılımını artırır (34).

Yapılan bir çalışmada safra yolu bağlanarak tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda, kolestiraminin barsak kaynaklı endotoksemiyi inhibe ettiği, plazma karaciğer enzim seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Yine bu çalışmada kolestiraminin operasyon

sonrası endotoksemiyi inhibe ederek, endotoksin kaynaklı hasardan karaciğeri koruduğu gösterilmiştir (4).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. MATERYAL

Bu çalışma Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma Merkezi (TADEM)'nde gerçekleştirildi. Ağırlıkları 250-300 gr arasında olan 36 adet erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Çalışmada kullanılan denekler adı geçen merkezden sağlandı.

Kolestiramin Abdi İbrahim A.Ş ilaç firmasından temin edildi.

Biyokimyasal ölçümler Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniğinde yapıldı. Çalışmada cerrahi aletler kullanıldı. Alınan barsak örnekleri Biyokimyasal değerlendirmeler için –20 °C derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.2. METOT

Çalışmada kullanılan tüm ratlar deney öncesi bir hafta boyunca aynı laboratuar ortamında tutuldular. Standart sıçan yemi ve su ile beslendiler. Operasyonlardan sonra su ve yem kısıtlaması olmadı.

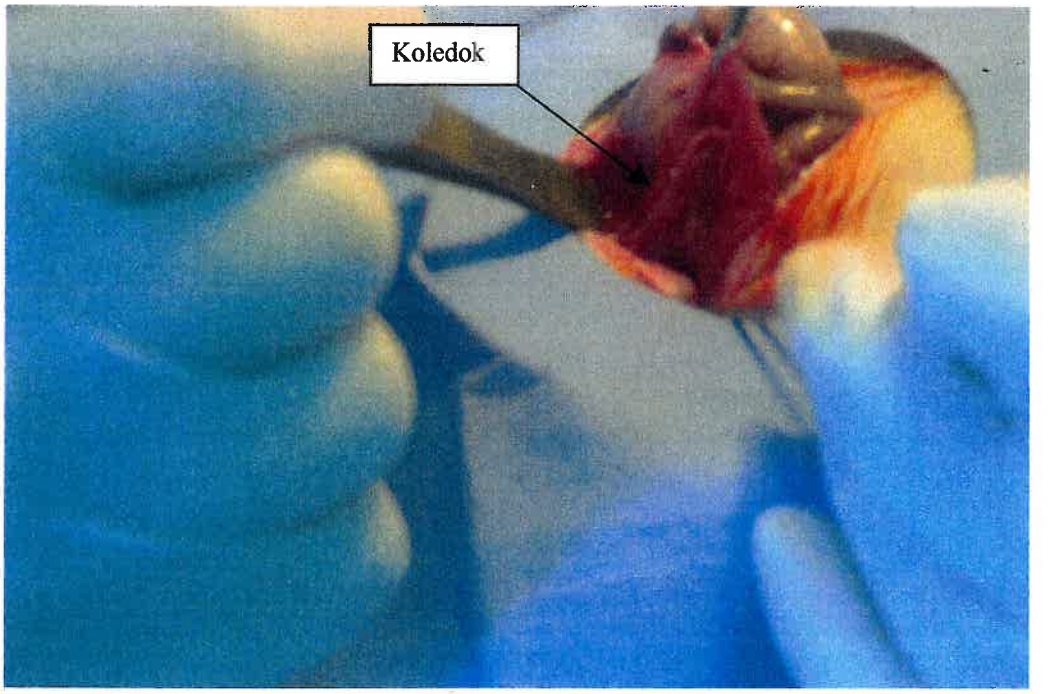
3.2.1. ANESTEZİ

Eter indüksiyonunu takiben 65 mg/kg dozunda intraperitoneal sodyum pentotal verilerek genel anestezi sağlandı.

3.2.2 SHAM MODELİ

Kontrol grubu modelini oluşturmak için anestezi sonrası 4 cm'lik orta hat insizyonunu takiben koledok bulunarak klemp yardımı ile koledok diseksiyonu yapılıp bırakıldı. İşlem sonrası batın iki kat üzerinden 3/0 ipek materyali ile tek tek sutürler ile kapatıldı.

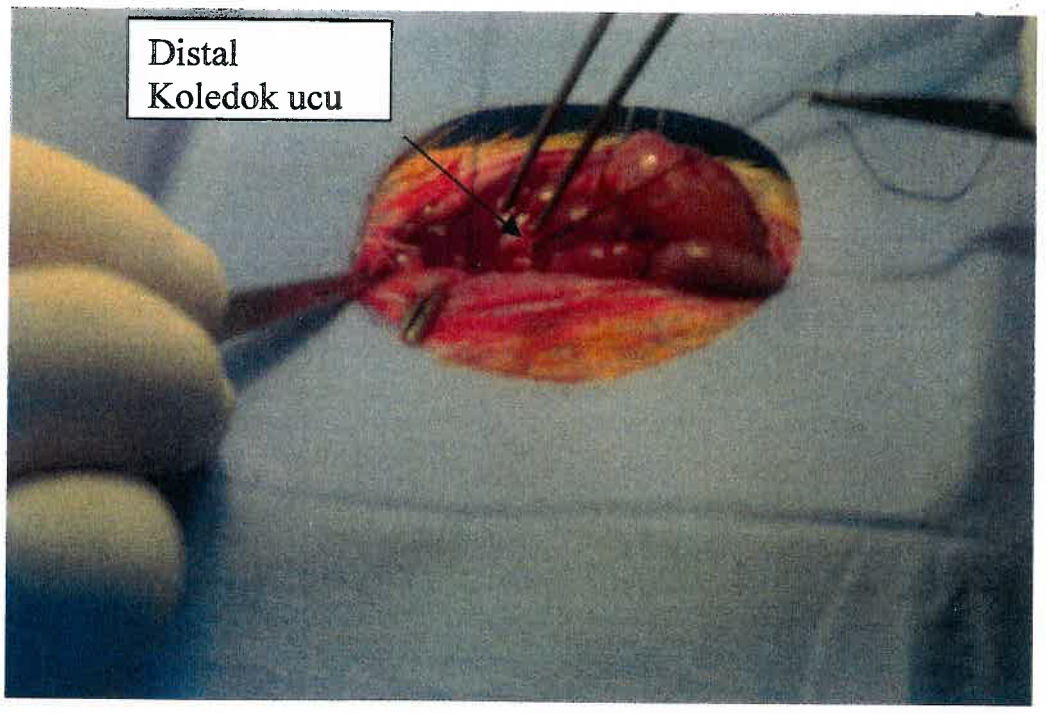
Resim 1: Koledok



3.2.3. TIKANMA SARILIĞI MODELİ

Çalışmada mekanik ikter modelini oluşturmak için anestezi sonrası 4 cm'lik orta hat insizyonunu takiben koledok bulunarak 4/0 ipek ile proksimal ve distali bağlandı ve iki düğüm arasından kesildi. İşlem sonrası batın iki kat 3/0 ipek materyali ile tek tek sutürler ile kapatıldı (Resim 2).

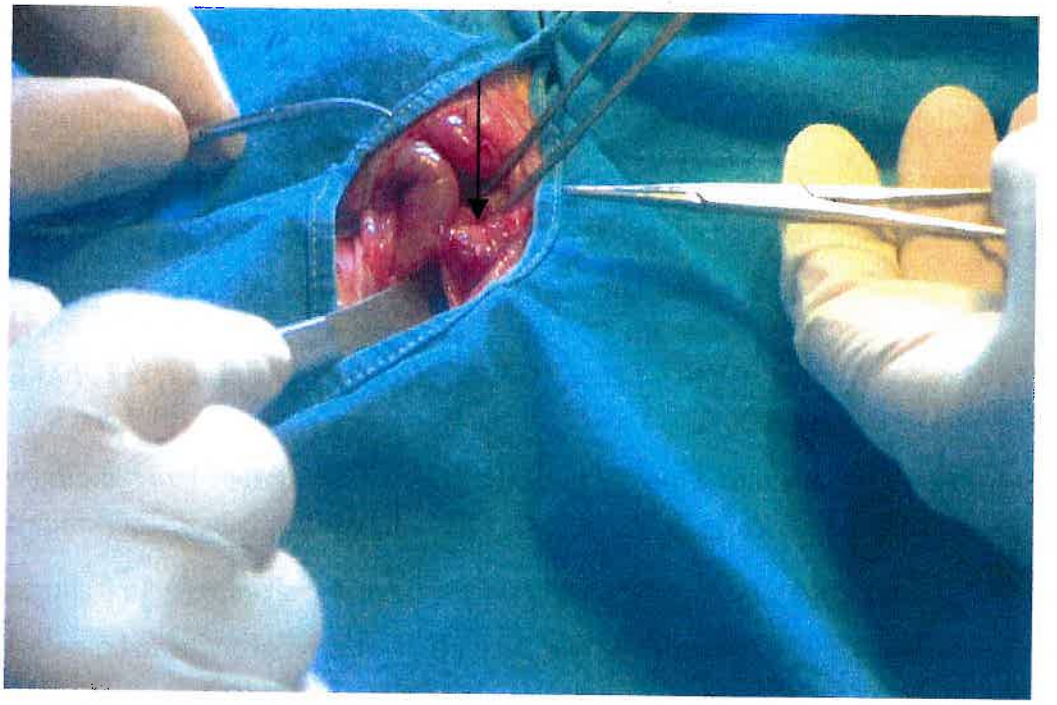
Resim 2: Bağlanıp kesilmiş Koledok



3.2.4. BARSAK ANASTOMOZ MODELİ

İlk operasyondan sonraki 5. gün tekrar batına girilerek inen kolon bulundu. Peritoneal refleksiyonun 2 cm proksimalinden barsak kesilerek 6/0 polipropilen (Prolene, Ethicon, UK®) ile tek kat üzerinden, tek tek sutürler ile uç-uca anastomoz yapıldı. İşlemi takiben intraperitoneal 5 cc NaCl verilerek batın tekrar iki kat üzerinden 3/0 ipek materyali ile tek tek sutürler ile kapatıldı (Resim 3).

Resim 3: Barsak Anastomozu



3.2.5 DENEY GRUPLARI

Denekler 3 gruba ayrıldı.

GRUP 1 (Sham Grubu)

Bu gruptaki deneklerde anesteziyi takiben laparotomi uygulanarak koledok diseksiyonu yapıldı. Operasyon sonrası 5. gün relaparotomi uygulanıp barsak anastomozu yapıldı, 10. gün patlama basıncı ölçümü ve biyokimyasal incelemeler (hidroksiprolin seviyesi) için kalın barsak örnekleri alındı ve sakrifiye edildiler.

GRUP 2 (Tıkanma Sarılığı Grubu)

Bu gruptaki deneklerde anesteziyi takiben laparotomi uygulanarak koledok bağlandı ve kesildi. . Operasyon sonrası 5. gün relaparotomi uygulanıp barsak anastomozu yapıldı, 10. gün patlama basıncı ölçümü ve biyokimyasal incelemeler (hidroksiprolin seviyesi) için kalın barsak örnekleri alındı ve sakrifiye edildiler.

GRUP 3 (Tıkanma Sarılığı+Kolestiramin Grubu)

Bu gruptaki deneklerde anesteziyi takiben laparotomi uygulanarak koledok bağlandı ve kesildi. Operasyon günü başlanılarak 12 saat ara ile orogastrik yol ile 150 mg/kg/gün dozunda kolestiramin 5 gün süre ile verildi. . Operasyon sonrası 5. gün relaparotomi uygulanıp barsak anastomozu yapıldı, 10. gün patlama basıncı ölçümü ve biyokimyasal incelemeler (hidroksiprolin seviyesi) için kalın barsak örnekleri alındı ve sakrifiye edildiler.

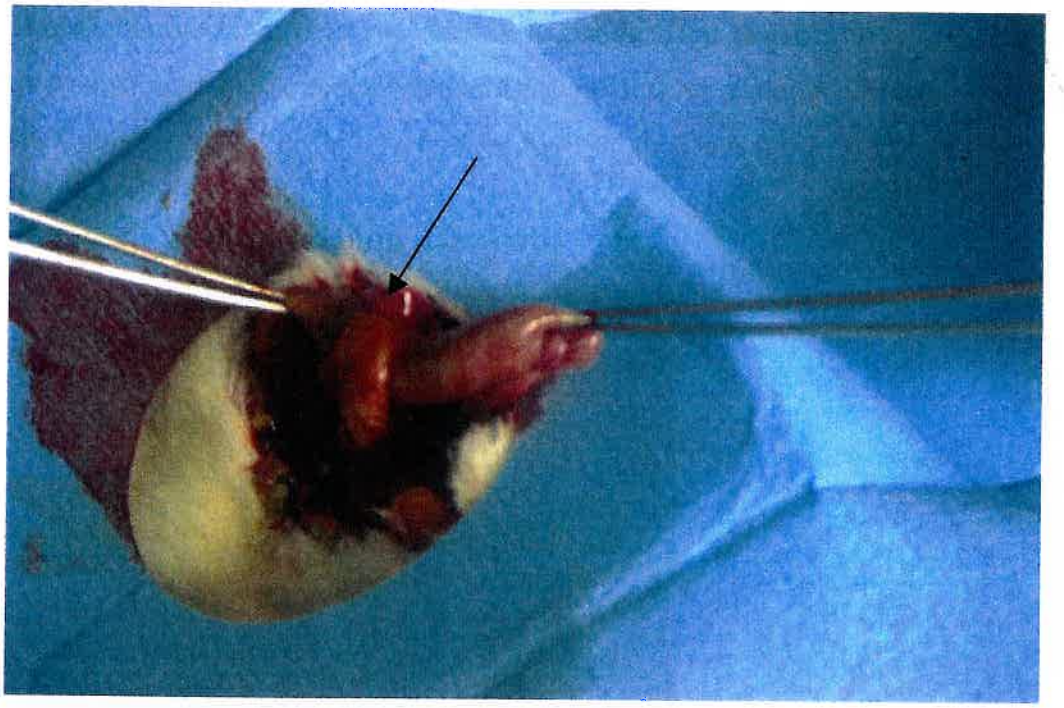
3.2.6. ÖRNEKLEME

Tüm gruplarda ilk operasyonun 10.gününde eter indüksiyonu sonunda intrakardiyak girişimle, 3 cc kan alındı. Deneklerin kan örneklerinde total, direkt, indirekt bilürübin düzeyleri ölçülerek tıkanma sarılığı oluşumu kontrol edildi.

Sham grubunda total, direkt ve indirekt bilirübin düzeyleri normal, tıkanma sarılığı oluşturulan gruplarda direkt hakimiyetli hiperbilirübinemi tespit edildi.

Batın insizyonu açılarak anastomoz yapılan bölge bulundu. Çevresindeki yapışıklıklar ayrılmadan, anastomoz hattının 2 cm proksimal ve distalindan kesilerek patlama basıncı ölçümü ve biyokimyasal incelemeler (hidroksiprolin tayini) için örnekler alındı.

Resim 4: İyileşmiş Anastomoz Hattı



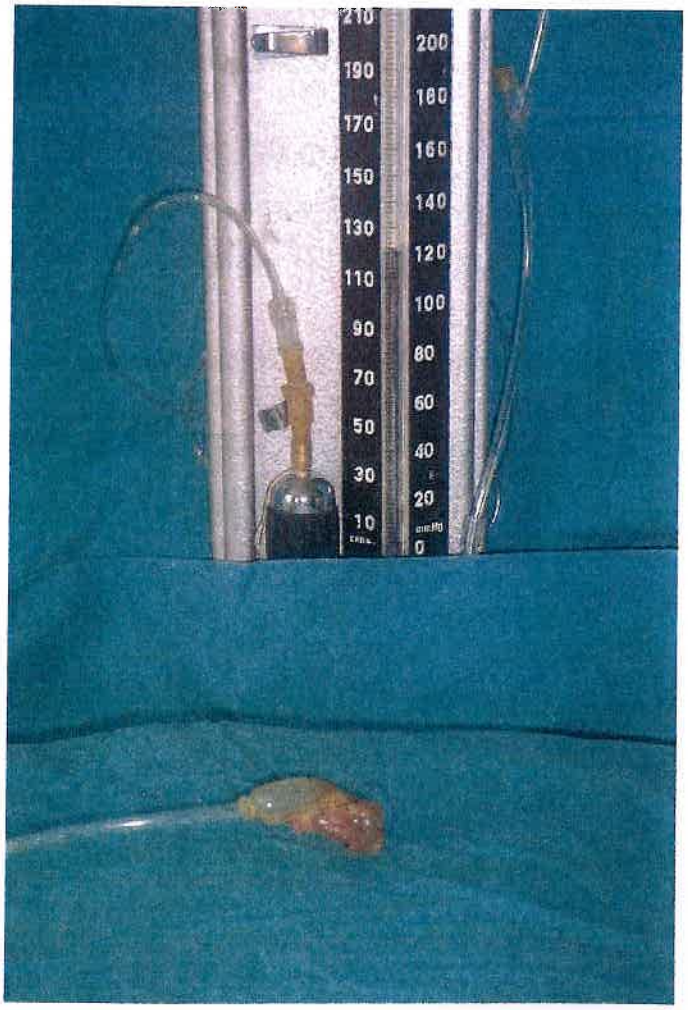
3.2.7. SAKRİFİKASYON

Örneklemelerin yapılmasından sonra tüm denekler yüksek doz sodyum pentotal batın içine verilerek sakrifiye edildiler.

3.2.8. ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI ÖLÇÜMÜ

Deneklerden alınan barsak örnekleri içinden serum fizyolojik geçirilerek lümendeki gayta temizlendi. İnfüzyon pompası (Abbott Lifecare 5000®) 2 cc/dak hızda %09'luk NaCl verecek şekilde ayarlandı. Bu pompanın ucu 3 yollu musluklu kateter ile civalı manometre aletine bağlandı. Kateterin diğer ucuna serum seti bağlanarak bu setin ucu barsak numunesi içine yerleştirildi ve ipekle bağlanarak sıvı kaçmayacak hale getirildi. Barsak numunesinin diğer ucu ipekle bağlandı. Tüm deneklerde anastomoz hattından sıvı çıkışı ve manometreden basınç düşüşü gözlenerek patlama basınçları mm/Hg olarak ölçüldü.

Resim 5: Patlama Basınç Ölçümü



3.2.9. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜM

HİDROKSİPROLİN TAYİNİ

Hidroksiprolinin ölçüm metodu bu maddenin kollagenden hidroliz edilip, Kloramin T ile okside olması ve sonra Erlich reaktifi ile reaksiyona girip renkli kromofor bileşikleri oluşturması esasına dayanır.

Reaktifler:

a) Erlich Reaktifi: 10 gr paradiaminobenzaldehit, 11 ml% 60'lık perklorik asit ile karıştırılıp, kahverengi bir şişede saklanır.

Çalışma Solüsyonu: Çalışmaya başlamadan önce 3 kısım Erlich, 8 kısım isopropanol olmak üzere solüsyon hazırlanır.

b) Asetat-Sitrat Tamponu: 57 gr sodyum asetat trihidrat, 37.5 gr trisodyum sitrat ve 5.5 gr sitrik asit monohidrat 395 ml isopropanolde çözülür. Çözüldükten sonra distile su ile 1 lt'ye tamamlanır. 12 N HCL ile hazırlanan solüsyonun pH değeri 6'ya ayarlanır.

c) Kloramin-T Solüsyonu: İlk olarak % 20'lik (w/v) Kloramin-T solüsyonu hazırlanır.

Çalışma Solüsyonu: % 0.67'lik asetat-sitrat tamponu ile tamponlanmış Kloramin T solüsyonu hazırlanır.

d) 12 N HCL

e) Hidroksiprolin Standardı (4-Hidroksi-L-Prolin)

Standartların Hazırlanışı: % 50'lik isopropil alkolde 0.0; 0.4; 0.8; 1.6; 2.4; 3.6 µgr hidroksiprolin olacak şekilde standartlar hazırlandı.

DENEY

Barsak örnekleri 0.2 gr tartılıp Pyreks tüplere konuldu. Tüp içerisine 1 cc distile su ve 1 cc HCl konulup hidrolize edildi. Elde edilen hidrolizattan 25 µl alınarak kuru tüplere konuldu. Tüpler desikatöre yerleştirildi. 5. gün her bir örneğin üzerine 0.2 cc tamponlanmış Kloramin-T konulup 10 dakika beklenildi. 10 dakikanın sonunda 1 cc taze hazırlanmış Erlich reaktifi eklendi.

Tüm tüpler 50 C'de 90 dakika inkübe edildikten sonra 546 nm'de suya karşı okundu.

Dilüsyon faktör hesaplanması:

0.2 gr doku=200 mg

1cc HCl+1cc distile su= 2000 µl

2000 µl 25 µl

200 mg *

*=25 mg doku

25 mg A kadar hidroksiprolin

1000mg F*A kadar hidroksiprolin

F=1000/25=40 Dilüsyon Katsayısı

Absorbans dilüsyon katsayısı uyarınca hesaplandı ve birim olarak µmol/gr doku başına verildi.

4. BULGULAR

4.1. ANASTOMOZ PATLAMA BASINÇLARI

SHAM GRUBU anastomoz patlama basınçları tablo 1 de görülmektedir.

TABLO 1: Sham Grubu Anastomoz Patlama Basınçları

DENEKLER	PATLAMA BASINÇLARI
1	128 mm/Hg
2	90 mm/Hg
3	82 mm/Hg
4	138 mm/Hg
5	145 mm/Hg
6	94 mm/Hg
7	112 mm/Hg
8	144 mm/Hg
9	182 mm/Hg
10	156 mm/Hg
11	150 mm/Hg
12	146mm/Hg

TIKANMA SARILIĞI GRUBU anastomoz patlama basınçları tablo 2 de görülmektedir.

TABLO 2: Tıkanma Sarılığı Grubu Anastomoz Patlama Basınçları

DENEKLER	PATLAMA BASINÇLARI
1	45 mm/Hg
2	98 mm/Hg
3	45 mm/Hg
4	108 mm/Hg
5	78 mm/Hg
6	48 mm/Hg
7	86 mm/Hg
8	52 mm/Hg
9	60 mm/Hg
10	46 mm/Hg
11	54 mm/Hg
12	68 mm/Hg

TIKANMA SARILIĞI+KOLESTİRAMİN GRUBU anastomoz patlama basınçları tablo 3 de görülmektedir.

TABLO 3: Tıkanma Sarılığı+ Kolestiramin Grubu Patlama Basınçları

DENEKLER	PATLAMA BASINÇLARI
1	158 mm/Hg
2	82 mm/hg
3	90 mm/Hg
4	138 mm/Hg
5	114 mm/Hg
6	150 mm/Hg
7	134 mm/Hg
8	102 mm/Hg
9	72 mm/Hg
10	86 mm/Hg
11	128 mm/Hg
12	134 mm/Hg

4.2 ANASTOMOZ HİDROKSİPROLİN DÜZEYLERİ

SHAM GRUBU anastomoz hidroksiprolin düzeyleri tablo 4 de görülmektedir.

TABLO 4: Sham Grubu Hidroksiprolin Düzeyleri

DENEKLER	HİDROKSİPROLİN DÜZEYLERİ
1	8.28 µmol/gr
2	8.64 µmol/gr
3	8.0 µmol/gr
4	10.8 µmol/gr
5	8.52 µmol/gr
6	7.84 µmol/gr
7	9.60 µmol/gr
8	8.48 µmol/gr
9	7.80 µmol/gr
10	9.56 µmol/gr
11	9.8 µmol/gr
12	10.2 µmol/gr

TIKANMA SARILIĞI GRUBU **anastomoz hidroksiprolin düzeyleri tablo 5 de görülmektedir.**

TABLO 5: Tıkanma Sarılığı Grubu Hidroksiprolin Düzeyleri

DENEKLER	HİDROKSİPROLİN DÜZEYLERİ
1	7.16 µmol/gr
2	8.04 µmol/gr
3	4.64 µmol/gr
4	6.20 µmol/gr
5	7.12 µmol/gr
6	6.64 µmol/gr
7	4.40 µmol/gr
8	2.92 µmol/gr
9	6.04 µmol/gr
10	7.60 µmol/gr
11	7.04 µmol/gr
12	6.80 µmol/gr

TIKANMA SARILIĞI+KOLESTİRAMİN GRUBU anastomoz hidroksiprolin düzeyleri tablo 6 da görülmektedir.

TABLO 6: Tıkanma Sarılığı+Kolastiramin Grubu Hidroksiprolin Düzeyleri

DENEKLER	HİDROKSİPROLİN DÜZEYLERİ
1	9.88 µmol/gr
2	11.4 µmol/gr
3	10.1 µmol/gr
4	10.8 µmol/gr
5	12.12 µmol/gr
6	11.04 µmol/gr
7	10.4 µmol/gr
8	9.20 µmol/gr
9	9.68 µmol/gr
10	10.64 µmol/gr
11	10.9 µmol/gr
12	11.2 µmol/gr

4.3. İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMALAR

Her iki parametre için tek yönlü ANOVA testi yapıldı. $p<0.05$ değeri bulunduğu zaman Tukey çoklu karşılaştırma testi yapıldı.

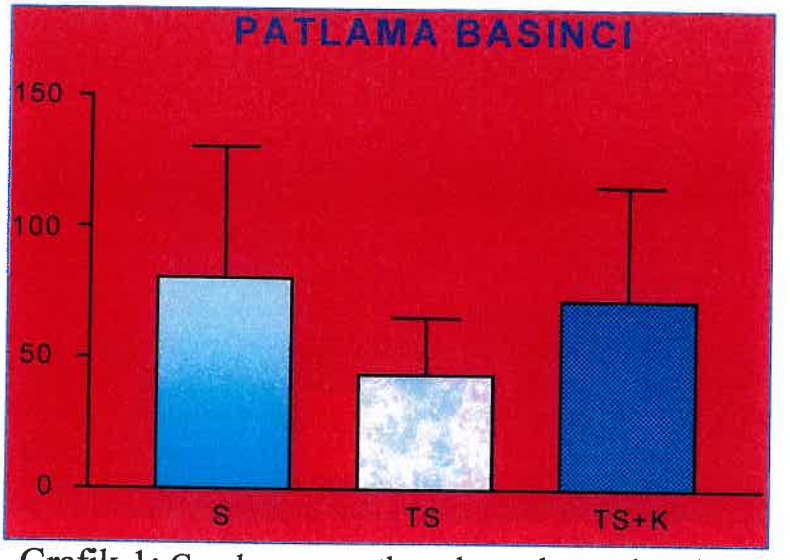
Anastomoz Patlama Basınç Parametreleri	**Hidroksiprolin Parametreleri**
$\alpha= 0.05$	$\alpha= 0.05$
$\beta= 0.2$	$\beta= 0.2$
Power= $(1-\beta)= 0.8$	Power= $(1-\beta)= 0.8$
$\Delta= 4$	$\Delta= 1.1$
$S^2= 3$	$S^2= 0.80$
n=9+%20=10-11	n=9+%20=10-11

Gruplar arası anastomoz patlama basınçlarının ortalama değerleri tablo 7 de, anastomoz hidroksiprolin düzeylerinin ortalama değerleri tablo 8 de gösterilmektedir.

TABLO 7: Anastomoz Patlama Basınçlarının Median Değerleri

Gruplar	(mmHg) (Median±Standart Sapma)
S	130.6±30.22
TS	65.67±21.98
TS+K	115.7±28.7

S= Sham, TS= Tıkanma Sarılığı, TS+K= Tıkanma Sarılığı+Kolestiramin



Grafik-1: Gruplar arası patlama basınçlarının karşılaştırılması

S= Sham, TS= Tıkanma Sarılığı, TS+K= Tıkanma Sarılığı+Kolestiramin

ANASTOMOZ PATLAMA BASINÇLARI

Anova ve Tukey çoklu karşılaştırmalı testine göre;

Sham grubu ve tıkanma sarılığı grubu: **p<0.001*****

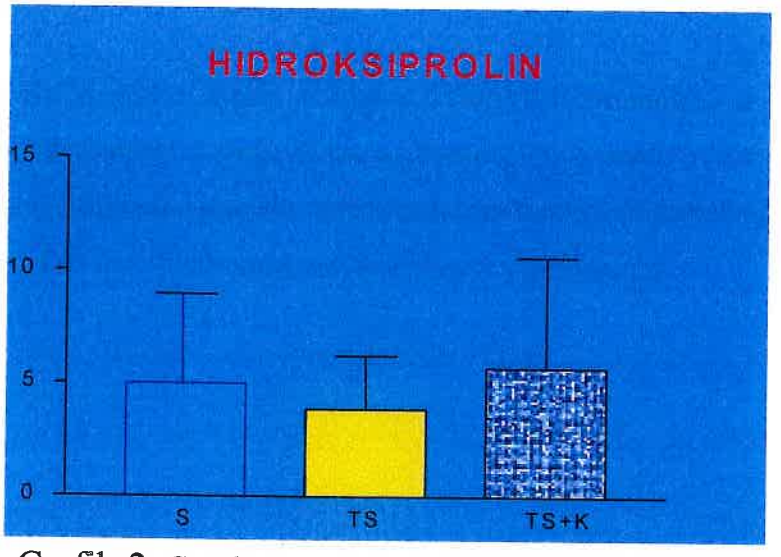
Sham grubu ve tıkanma sarılığı+kolestiramin grubu: p>0.05

Tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı+kolestiramin grubu: **p<0.001*****

TABLO 8: Anastomoz Hidroksiprolin Düzeylerinin Median Değerleri

Gruplar	(mmHg) (Median±Standart Sapma)
S	8.96±0.9958
TS	6.217±1.502
TS+K	10.61±0.8117

S= Sham, TS= Tıkanma Sarılığı, TS+K= Tıkanma Sarılığı+Kolestiramin



Grafik-2: Gruplar arası hidroksiprolin düzeylerinin karşılaştırılması

S= Sham, TS= Tıkanma Sarılığı, TS+K= Tıkanma Sarılığı+Kolestiramin

HİDROKSİPROLİN DEĞERLERİ

Anova ve Tukey çoklu karşılaştırmalı testine göre;

Sham grubu ve tıkanma sarılığı grubu: **p<0.001*****

Sham grubu ve tıkanma sarılığı grubu: **p<0.01*****

Tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı+kolestiramin grubu: **p<0.001*****

Sonuçlar değerlendirildiğinde;

Anastomoz patlama basınçları açısından, sham grubu ve tıkanma sarılığı grubu arasında anlamlı fark mevcut, sham grubu ve tıkanma sarılığı+kolestiramin grubu arasında anlamlı fark yok, tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı+kolestiramin grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Anastomoz Hidroksiprolin değerleri açısından, sham grubu ve tıkanma sarılığı grubu arasında, sham grubu ve tıkanma sarılığı+kolestiramin grubu arasında ve tıkanma sarılığı ile tıkanma sarılığı+kolestiramin grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Bu değerler ışığında tıkanma sarılığı durumunda anastomoz patlama basıncı ve hidroksiprolin düzeyi sham grubuna göre anlamlı olarak düşmektedir. Kolestiramin verildiğinde ise azalmış olan patlama basıncı ve hidroksiprolin düzeyleri sham grubu ile anlamlı fark göstermeyecek seviyelere yükselmiştir.

5. TARTIŞMA

Tıkanma sarılıklı hastalarda perioperatif mortalite oranları % 8-28 oranlarında bildirilmiştir. Perioperatif komplikasyonlar, böbrek yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma, Kuppfer hücre fonksiyon bozukluğu, yüksek oranlarda endotoksemi, bozuk nötrofil fonksiyonu, enfeksiyonlar, safra yollarında bakteri kolonizasyonu, stres ülseri, DİK, bozulmuş yara iyileşmesi ve yara ayrışmasıdır (35). Hücresel immun yetmezlik, infektif komplikasyonlar, renal yetmezlik ve hemodinamik bozukluklar endotoksemi ile ilişkilendirilmektedir (36)

Tıkanma sarılıklı hastalarda ölüm genellikle sepsis, böbrek yetmezliği, GİS kanamaları, abdominal apse ve multiorgan yetmezliği sonucu gelişir (25, 27). Tıkanma sarılıklı hastalarda uygulanan cerrahi işlem sonucu yara ve anastomoz iyileşmesinde artmış sorunlar ile karşılaşılır. Bu komplikasyonların olası nedenleri arasında yüksek bilirübin, safra asidi seviyeleri, yetersiz besin alımı, barsakta safranın olmaması sonucu gelişen endotoksemi ve buna bağlı hemodinamik bozukluklar sayılabilir.

Dixon ve arkadaşları yüksek perioperatif mortalite ile ilişkili üç faktör bildirmişlerdir:

-Hematokrit değerinin %30'dan az olması

-Plazma bilirübin değerinin 11 mg/dl'den fazla olması

-Malign hastalık nedeni ile tıkanma sarılığının gelişmiş olması.

Bu üç faktörün hiçbirisinin olmaması durumunda operasyon sonrası mortalite oranı % 5, hepsinin olması durumunda % 60 olarak bildirilmiştir (2).

Sistemik ve portal endotokseminin yüksek morbidite ve mortalite patogenezinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (28). Lipopolisakkarit-protein komplexi olan endotoksinler gram (-) bakterilerin normal duvar yapısındadırlar. Bu molekül kompleman ve koagülasyon sisteminide içeren pek çok biyolojik yolu aktive eder, sitokin ve diğer biyolojik mediatörlerin makrofajlardan salınımına neden olur (37). Endotoksin gram (-) infeksiyonların toksik etkilerinden büyük oranda sorumludur (38).

Barsaktaki gram (-) bakterilerin çoğalmaları sırasında dış zarlarının parçaları ve endotoksinler sürekli olarak dökülür. İnsan barsağında normal şartlarda büyük oranlarda endotoksin bulunur (39).

Tıkanma sarılıklı hastalarda endotoksemi, barsak kaynaklı endotoksinlerin artmasından dolayı gelişmektedir (28). Tıkanma sarılıklı hastalarda endotokseminin birkaç sebebi vardır. İlk olarak, barsak lümeninde safranın olmaması, barsaktan portal sisteme geçen endotoksin miktarında ve bakteriyel translokasyonda artmaya neden olur. İkinci nedeni, safra yolunun tıkalı olması Kuppfer hücre fonksiyonunu azaltır, bu da portal kandan gelen endotoksinin temizlenmesinde azalma ile sonuçlanır (40). Bunun sonucunda da şok ve böbrek yetmezliğine kadar gidebilen hemodinamik parametrelerde bozukluk gelişebilir (41).

Endotoksin/septik şok durumunda Kuppfer hücrelerinden bol miktarda reaktif ürünler salgılanır ve bu olay muhtemelen multipl organ yetmezliğinin gelişimine katkıda bulunur (5).

Yapılan çalışmalarda endotokseminin Tümör nekrotizan faktörün (TNF) salınımını artırdığı ve muhtemelen TNF aracılı endotoksin toksisitesinin operasyon sonrası yüksek mortalite ve morbiditeden sorumlu olduğu bulunmuştur. Postoperatif komplikasyonlardan biri olan bozulmuş yara iyileşmesi de bu gruba dahildir (28, 42).

Houdjik ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda sham grubuna göre düşük kan basıncı ve kalp atımı ile azalmış splanknik ve böbrek kan akımı ile yüksek splanknik organ ve renal vasküler direnç saptanmıştır (41). Bütün bu hemodinamik değişimlerin endotoksemi sonucu gelişebileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada kolestiramin tedavisi verilen tıkanma sarılıklı ratlar kardiak output'un artışı sonucu postoperatif kan basıncı düşüklüğünden korunmuş ve ratların splanknik kan akımları arttırılmıştır (41).

Tıkanma sarılığında artmış endotokseminin metabolik etkileri de araştırılmıştır. Bilindiği gibi glutamin vücutta oldukça bol bulunan ve katabolik hastalık durumunda enerji ve azot metabolizmasında oldukça kritik rol oynayan bir amino asittir (36).

İntestinal mukoza hücrelerinin temel oksidatif yakıtıdır, yaralanma sonrası mukoza korunması ve iyileşmesinde gereklidir (36) Tıkanma sarılıklı ratlarda bağırsaktan glutamin alımında azalma ve düşük intrasellüler kas glutamini saptanmıştır. Kolestiramin ile barsaktan endotoksin alınımı engellendiğinde glutamin metabolizmasındaki değişikliğin önlendiği gösterilmiştir (36). Kolestiramin'in barsak anastomoz iyileşmesindeki olumlu etkisinde glutamin metabolizmasındaki düzelmenin de katkısı olabilir.

Yapılan çalışmalarda, safra yolu bağlanarak tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda, kolestiramin tedavisi ile orta derecedeki endotoksemi önlenmiştir. Kolestiramin enteral antiendotoksin olarak kullanılmıştır. Oral kolestiramin tedavisi ile laparotomi öncesi barsak kaynaklı endotokseminin önlendiği, laparotomi sonrası ise önemli derecede inhibe olduğu Houdjik ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bildirilmiştir (4).

Bu çalışmada tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda yara iyileşmesindeki değişimler araştırılırken anastomoz iyileşmesini gösteren parametrelerden iki tanesi kullanılmıştır. Bunlardan birisi anastomozun mekanik gücünü gösteren patlama basıncı diğeri de anastomoz etrafındaki kollagen birikimini gösteren perianastomotik hidroksiprolin seviyesi ölçümüdür. Daha önce yapılan çalışmalarda hidroksiprolin düzeyleri kollajen sentezinde belirleyici olarak kullanılmış ve tıkanma sarılığı oluşturulan deneklerde düşük olarak bulunmuştur (28, 42).

Yaptığımız çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda, anastomoz patlama basınçları ve hidroksiprolin değerleri diğer gruplarla istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kolestiramin tedavisi ile tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda anastomoz patlama basınçları ve hidroksiprolin düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir. Bunda endotoksin bağlayıcı olan kolestiraminin, endotoksemiyi ve endotokseminin glutamin metabolizması üstüne etkilerini ve yine endotoksemi sonucu gelişen sistemik ve splanknik hemodinamik bozuklukları engellemesi etken olabilir.

6. SONUÇ

Tıkanma sarılığı durumunda anastomoz iyileşmesinin olumsuz etkilendiği bugüne kadar yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Çalışmada ulaşılan bulgular ışığında Kolestiramin tedavisi ile tıkanma sarılığının anastomoz iyileşmesi üzerine olan negatif etkisinin engellenebileceği sonucuna varılmıştır. Bu olumlu etkinin mekanizmasının netleştirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1-) Shyr-Ming SC, Phuonglan CBS, Hobart WH. Obstructive jaundice alters Kuppfer cell function independent of bacterial translocation. Journal of Surgical Research 1998, 80; 2: 205-209 (Abstract).

2-) Rizvon M K, Chou CL. Surgery in the patient with liver disease. Medical Clinics of North America 2003, 87; 1

3-) Pata C, Çağlıkülekçi M, Cinel L, Dirlik M, Çolak T, Aydın S. The effects of Antithrombin III on inducible nitric oxide synthesis in experimental obstructive jaundice. Pharmacological Research 2002, 46; 4: 325-331.

4-) Houdijk APJ, Teerlink T, Visser JJ, Van Lambalgen AA, Van Leeuwen PAM. Arginine deficiency in bile duct-ligated rats after surgery: The role of plasma arginase and gut endotoxin restriction. Gastroenterology 1997, 113: 1375-1383.

5-) Lazar G, Duda E, Szakacs J, Olah J, Balogh A, Lazar G. Effect of Kuppfer cell phagocytosis blockade on endotoxin sensitivity, endotoxin induced-cytokine production in obstructive jaundice. The Netherlands 1999, 7: 237-238 (Abstract).

6-) Erbil Y. Yara iyileşmesi. Kalaycı G (ed), Genel cerrahi 2002, Cilt 1: 51-60.

7-) Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR, Wornum III IL, Graham MF, Crossland MC. Wound care and wound healing. Schwartz SI (ed), Principles of surgery. Mc Graw-Hill 7.th edition 1999, Cilt 1: 263-295.

8-) Engin A. Yara iyileşmesi. Engin A (ed), Genel cerrahi tanı ve tedavi ilkeleri. 2000, Cilt 1:131-144.

9-) Phillips L. G. Wound healing: Biologic and clinical features. Sabiston D (ed), Textbook of surgery 2001, Cilt 1: 131-143.

10-) Vagholkar KR. Healing of anastomosis in the gastrointestinal tract. Bombay Hospital Journal 2001, 43; 2.

11-) Alican F. Yara iyileşmesi. Cerrahi dersleri. 1996, Cilt 1: 217-225.

12-) Karahasanoğlu T, Altınlı E, Hamzoğlu İ, Paksoy M, Yeşildere T, Alemdaroğlu K. Effect of growth hormone treatment on the healing of left colonic anastomosis in protein-malnourished rats. British Journal of Surgery 1998, 85: 931-933.

13-) Koloğlu M, Sayek İ, Koloğlu B, Eng C, Onat D. Effect of persistently elevated intraabdominal pressure on healing of colonic anastomoses. The American Journal of Surgery 1999, 178: 293-297.

14-) Koloğlu M, Yorgancı K, Renda N, Sayek İ. Effect of local and remote ischemia-reperfusion injury on healing of colonic anastomoses. Surgery 2000, 128; 1: 99-103.

15-) Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. Surgery Clinics of North America 1997, 77; 3: 549-573.

16-) Madden JW, Arem AJ. Wound healing: Biologic and clinical features. Sabiston D (ed), Textbook of surgery 1986, Cilt 1: 193-213.

17-) Hamzaoğlu İ, Karahasanoğlu T, Aydın S, Dursun AŞ, Çarkman S, Sarıyar M, Alemdaroğlu K. The effects of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses. The American Journal of Surgery 1998, 176: 458-461.

18-) Rolandelli RH, Buckmire MA, Bernstein KA. Intravenous butyrate and healing of colonic anastomoses in the rat. Disease Colon Rectum 1997, 40; 1: 67-70.

19-) Alican F. Kolorektal anastomoz. cerrahi dersleri 1996, Cilt 2: 604-608.

20-) Fischer JE, Fegelman E, Johannigman J. Surgical complications. Schwartz SI (ed), Principles of Surgery. Mc Graw-Hill 7.th edition 1999, Cilt 1: 441-483.

21-) Engin A, Ersoy E, Anadol AZ. Cerrahi komplikasyonlar. Engin A (ed), Genel cerrahi tanı ve tedavi ilkeleri 2000, Cilt 1: 295-318.

22-) Keçer M. Kolon kanserleri. Kalaycı G (ed), Genel cerrahi 2002, Cilt 2: 1343-1359

23-) Yerlikaya Y. Kolon ameliyatları ve komplikasyonları. Sayek İ (ed), Temel cerrahi 1996, Cilt 1: 1190-1200.

24-) Sinanan MN, Pellegrini CA. Large bowel obstruction: Operative procedures. Zinner MJ (ed), Maingot's abdominal operations 1997, Cilt 2: 1391-1413

25-) Kahng KU, Roslyn JJ. Jaundice. Zinner MJ (ed), Maingot's abdominal operations 1997, Cilt 1: 315-335

26-) Alican F. Sarılık. Cerrahi dersleri 1996, Cilt 3:167-181

27-) Eraldemir B, Cantürk Z, İlbay G, Şahin D, Utkan Z, Dülger M. Deneysel tıkanma ikterinde nötrofil fagositozuna granülosit koloni stimülan faktörün etkileri. Ulusal Travma Dergisi 2002, 8: 137-141.

28-) Sayan M, Alponat A, Yavuz N, Altınkaya N, Göksel S, Sarıyar M. The effect of oral sodium Taurocholate on endotoxemia and intestinal anastomotic wound healing in rats with obstructive jaundice. Surgery Today. 1997. 27: 953-957.

29-) Padillo FJ, Andicoberry B, Pera-Madrazo C , Sitges-Serra A. Anorexia and malnutrition in patients with obstructive jaundice Nutrition 2002, 18; 11-12: 987-990.

30-) Rodrigo R, Avalos N, Orellana M, Bosco C, Thielemann L. Renal effects of experimental obstructive jaundice morphological and functional assessment. Archives of Medical Research 1999, 30; 4: 275-285.

31-) Wittmann D. İntraabdominal infeksiyonlar. Sayek İ (ed), Temel cerrahi 1996, Cilt 2: 1408-1436.

32-) Bulut T. Şok. Kalaycı G (ed), Genel cerrahi 2002, Cilt 1: 97-106.

33-) Jaffe BM. The role of prostoglandins. Sabiston D (ed), Textbook of surgery 1986, Cilt 1: 495-505.

34-) Kayaalp SO. Hipolipitemik ilaçlar. Tıbbi farmakoloji 1992, Cilt 2: 1350-1385.

35-) Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. Hepatology 1999, 29; 6: 1617-1623.

36-) Houdijk APJ, Teerlink T, Bioemers FW, Wesdorp RI, Van Leeuwen PA. Gut endotoxin restriction prevents catabolic changes in glutamine metabolism after surgery in the bile duct-ligated rat. Annals of Surgery 1997, 225; 4: 391-400.

37-) Howard R. J. Surgical infections. Schwartz SI (ed), Principles of surgery, Mc Graw-Hill 7.th edition 1999, Cilt 1: 123-153.

38-) Barber A, Shires III T, Shires G. T. Shock. Schwartz SI (ed), Principles of surgery. Mc Graw-Hill 7.th edition, 1999, Cilt 1: 101-112.

39-) Alican F. Septik Şok. Cerrahi dersleri 1996, Cilt 1: 123-133.

40-) Kimmings AN, Sander JH, Obertop H, Gouma D.J. Treatment with recombinant bactericidal/permeability-increasing protein to prevent endotoxin-induced mortality in bile duct ligated rats. Journal of the American Colege of Surgeons 1999, 189; 4: 374-379.

41-) Houdijk APJ, Lambalgen AA, Thijs LG, Van Leeuwen PA. Gut endotoksin restriction postoperative hemodynamics in the bile duct-ligated rat. Shock 1998, 9; 4: 282-288 (Abstract).

42-) Cömert M, Taneri F, Tekin E, Ersoy E, Öktemer S, Onuk E,Düzgün E, Ayoğlu F. The effect of pentoxifylline on the healing of intestinal anastomosis in rats with experimental obstructive jaundice. Surgery Today 2000, 30: 896-902