

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA VAGOTOMİNİN
İNCE BARSAK ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. MUZAFFER ÖNDER ÖNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ZONGULDAK
2012**

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA VAGOTOMİNİN
İNCE BARSAK ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. MUZAFFER ÖNDER ÖNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ÖGE TAŞÇILAR**

**ZONGULDAK
2012**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Ratlarda Vagotominin İnce Barsak Anastomoz İyileşmesi Üzerine Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Muzaffer Önder ÖNER

Tez Savunma Tarihi: 24/07/2012

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Öge TAŞCILAR

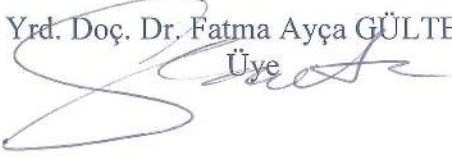

Prof. Dr. Mustafa CÖMERT
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Ali Uğur EMRE
Üye

Doç. Dr. Kemal KARAKAYA
Üye



Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Fatma Ayça GÜLTEKİN
Üye


UYGUNDUR
24/07/2012


Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince, eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm sayın hocalarım; Prof. Dr. Mustafa Cömert, Doç. Dr. Öge Taşcılar, Doç. Dr. Hamdi Bülent Uçan, Doç. Dr. Ali Uğur Emre, Doç. Dr. Güldeniz Karadeniz Çakmak, Doç. Dr. Kemal Karakaya, Yrd. Doç. Dr. Fatma Ayça Gültekin ve tıp eğitimimin temellerini aldığım Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesindeki hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki desteklerinden ötürü özellikle Doç. Dr. Öge Taşcılar'a, BEÜ Ahmet Erdoğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Yrd. Doç. Dr. Ebru Ofluoğlu DEMİR'e, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalından Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu'na, Biyoistatistik Anabilim Dalından Öğretim Görevlisi Dr. Çağatay Büyükuysal'a şükranlarımı sunarım.

Ayrıca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Op. Dr. Mesut Gül, Op. Dr. Sami Dibeklioglu, Op. Dr. Cebail Atas, Dr. Mustafa Satır, Dr. Hüseyin Bayrak, Dr. Serap Çağlayan Çabalak, Dr. İlhan Taşdöven, Dr. Ufuk Tali, Dr. Onur Merdivan, Dr. Murat Yülüklü, Dr. Demet Sümer, Dr. Sayit Tayfun, Dr. Metin Varlı, Dr. Erkan Aksoy, Dr. Selçuk Özkan ile genel cerrahi yoğun bakım, ameliyathane ve servis hemşire ve personeline asistanlığım süresince göstermiş oldukları anlayış ve hoşgörülerinden dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm tıp eğitimim boyunca maddi ve manevi olarak desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli ailem; Babam Dilaver Öner, Annem Helime Öner, Kardeşim Özge Öner, Eşim Cansu Öner ve biricik oğlum Özgür Çınar Öner' e (olmasaydı ne yapardım bilmiyorum) sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar teşekkür ederim.

ÖZET

Öner M. Ö. Trunkal vagotominin ince barsak anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi: Deneysel çalışma, Zonguldak, 2012.

Amaç: Trunkal vagotomi mide kanseri ve morbid obezite operasyonları sırasında bazen zorunlu olarak yapılmaktadır. Bu hastalarda, mide rezeksiyonları sonrası ince barsak anastomozları uygulanmaktadır. Bu anastomozlardaki yara iyileşmesi olayı postoperatif başarıyı etkileyen en önemli etkidir.

Abdomende parasempatik sistem tamamen nervus vagus'dan gelen liflerle sağlanır. Vagotomi sonrası abdomen de sempatik sistem hakim olur ve gastrointestinal sistem organlarında fizyoloji tamamen sempatik sinir sistemine dayanarak çalışır. Bu durumun anastomoz iyileşmesi üzerine olası etkileri bilinmediğinden anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Kırk adet erkek Wistar albino cinsi sıçan, her biri 8'er denekten oluşan beş gruba ayrıldı. Grup I kontrol grubu olup sadece ince barsak anastomozu yapıldı. 0. gün Gün sakrifiye edildi. Grup II İnce barsak anastomozu yapıldıktan sonra 4. Gün sakrifiye edildi. Grup III vagotomi ile birlikte ince barsak anastomozu yapıldıktan sonra 4. Gün sakrifiye edildi. Grup IV ince barsak anastomozu yapıldıktan sonra 7. Gün sakrifiye edildi. GrupV 'de vagotomi ile birlikte ince barsak anastomozu yapıldı ve 7. Gün sakrifiye edildi.

Tüm gruplarda anastomoz patlama basıncı ölçümü ve anastomoz hattı doku hidroksiprolin düzeyi biyokimyasal olarak ölçüldü.

Bulgular: 4. gün de vagotomisiz anastomoz grubu ile karşılaştırıldığında hidroksiprolin düzeyleri vagotomi grubunda anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), patlama basınçları anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Yedinci gün ise patlama basıncı ve hidroksiprolin düzeyi anlamlı derecede vagotomi grubunda yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada sıçanlarda yapılan ince barsak anastomoz iyileşmesine vagotominin olumlu etkisi tespit edilmiştir. Bu çalışmada vagotominin iyileşme mekanizmaları üzerine etkisi çalışılmamış olsa da cerrahide vagotomi ve anastomoz uygulamaları devam ettiği sürece üzerinde detaylı çalışmalar yapmaya değecek bir konu olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vagotomi, Anastomoz, İnce barsak, Yara iyileşmesi

SUMMARY

Öner M. Ö. The effect of truncal vagotomy on the healing of intestinal anastomosis: an experimental study, Zonguldak, 2012.

Aim: Truncal vagotomy is usually performed as required during operations in gastric cancer and morbid obesity. In these patients small bowel anastomoses is applied after gastric resection. This anastomotic wound healing is the most important factor affecting the outcome of post-operative period. Nervus vagus is the main parasympathetic system for the abdominal organs. The sympathetic system is dominated by the abdomen after vagotomy and gastrointestinal tract organ's physiology run completely based on sympathetic nervous system. Possible impact on anastomotic healing of this condition are not known to investigate the effect on the healing of anastomosis.

Material and method: Forty male wistar albino rats were divided into five groups each were 8 subjects. Group I control group is only performed the small intestine anastomosis were sacrificed 0th Day. Group II after small bowel anastomosis were sacrificed at 4th day. Group III after small bowel anastomosis the vagotomy were sacrificed at 4th day. Group IV with only the small bowel anastomosis were sacrificed at 7th day. Group V the small bowel anastomosis was performed with the vagotomy were sacrificed at 7th day. In all groups anastomotic healing was evaluated by means of bursting pressure and tissue hydroxyproline level.

Results: At 4th day compared with the vagotomy and without vagotomy anastomosis groups, the hydroxyproline levels in the vagotomy group were not statistically significant ($p>0,05$), bursting pressures were significantly higher in the vagotomy group ($p<0,05$). On the seventh day of bursting pressure and hydroxyproline levels were significantly higher in the vagotomy group ($p<0,05$).

Conclusion: In this study, a positive effect which improves small bowel anastomotic healing was determined that in rats with vagotomy. Although in this study, we did not studied the detailed effect of vagotomy on healing mechanisms in surgery but, as long as applications of vagotomy and anastomosis seems to be deserve a better understanding studies.

Key Words: Vagotomy, Anastomosis, small intestine, Wound healing

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
RESİMLER.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
GRAFİKLER.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. N.Vagus	2
2.2. Vagus ve İmmün Sistem	2
2.3. Gastrointestinal Sistemin Otonomik Kontrolü.....	3
2.3.1. Parasempatik innervasyon	3
2.3.2. Sempatik innervasyon	4
2.3.3. Bağırsağın afferent sinir lifleri.....	4
2.3.4. İntramural sinir sistemi.....	5
2.3.5. Plexus myentericus ve plexus submucosus	5
2.4. Enterik Sinir Sistemi	5
2.5. Vagotomi'nin Tanımı, Tarihi Gelişimi Ve Klinikte Kullanımı	6
2.6. Yara İyileşmesinin Prensipleri	9
2.6.1. Yara iyileşmesinin dönemleri (şekil 1)	9
2.7. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi Ve Barsak Anastomozu.....	12
2.8. Anastomoz İyi Leşmesini Etkileyen Faktörler.....	15
2.8.1. Lokal faktörler	16

2.8.2. Sistemik faktörler	18
2.9. Anastomoz İyileşmesinin Değerlendirilmesi	19
2.10. İnce Barsakların Anatomisi	21
2.10.1. İnce barsakların kanlanması	22
2.10.2. İnce barsağın sinirleri	22
2.10.3. İnce barsakların histolojisi	23
2.11. Sindirim Sisteminin Fizyolojisi	23
2.11.1. Sindirim ve emilim	24
2.11.2. Endokrin fonksiyolar	25
2.11.3. İmmün işlevler	25
3. MATERYAL VE METOD	26
3.1. Gruplar	26
3.2. Cerrahi İşlem	26
3.4. Biyokimyasal İnceleme:	30
3.5. Sakrifikasyon:	31
3.6. İstatiksel Değerlendirme	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	38
SONUÇ.....	42
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ach	Asetil kolin
nAChR	Nikotinik asetilkolin reseptörü
C8	8. Servikal spinal sinir
L2	2. Lomber spinal sinir
VIP	Vazoaktif İntestinal Polipeptid
GIP	Gastrik İnhibitör Polipeptid
SP	Substant P
PDGF	Platelet derive growth faktör
TGF- β	Transforming growth faktör- β
IgA	İmmunoglobulin A
IL-1	İnterlökin-1
PAF	Platelet activating faktör
TNF α	Tümör nekrozis faktör α
PGE ₂	Prostaglandin E ₂ prostasiklin
EGF	Endotelyal büyüme faktörü
GİS	Gastrointestinal sistem
NSAİ	Nonsteroid anti-inflamatuar
SMA	Süperior mezenter arter
μ L	Mikrolitre

RESİMLER

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.1 Sıçanların povidon iyot ile temizlik sonrasında örtülmesi ve batına giriş insizyonu	27
3.2 Karın içi organların tanımlanıp özefagusun bulunması	28
3.3 Jejunumun bulunması.....	28
3.4 Özefagusun ön ve arkasındaki nervus vagalis anterior ve posterior dallarının bulunması ve kesilmesi.	29
3.5 Özefagusun ön ve arkasındaki nervus vagalis anterior ve posterior dallarının bulunması ve kesilmesi.	29

ŞEKİLLER

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Vagus sinirinin immün sistemi etki mekanizması	3
2.1 Yara iyileşmesinin dönemleri ve bu dönemlerde etkili olan hücreler ve olaylar ..	9
2.3 İnce barsak anatomisi.....	22

TABLÖLAR

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1	Anastomoz iyileşmesini etkileyen faktörler..... 15
3.1	Sıçanların gruplandırılması.26
4.1	Patlama basıncı değerleri ve standart sapmaları (cmSu)32
4.2	Grup I ve Grup II karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları.....33
4.3	Grup I ve Grup III karşılaştırmalı anastomoz patlama33
4.4	Grup I ve Grup IV karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları34
4.5	Grup I ve Grup V karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları34
4.6	Grup IV ve Grup V karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları.....34
4.7	Grup III ve Grup V karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları34
4.8	Grup II ve Grup III karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları34
4.9	Grupların doku hidroksiprolin düzeyleri (mcg/mg)35
4.10	Grup I ve II karşılaştırmalı hidroksiprolin düzeyleri36
4.11	Grup I ve III karşılaştırmalı hidroksiprolin düzeyleri.....36
4.12	Grup I ve IV karşılaştırmalı hidroksiprolin düzeyleri36
4.13	Grup I ve V karşılaştırmalı hidroksiprolin düzeyleri.....36
4.14	Grup II ve III karşılaştırmalı hidroksiprolin düzeyleri36
4.15	Grup IV ve V karşılaştırmalı hidroksiprolin düzeyleri37
4.16	Grup III ve V karşılaştırmalı hidroksiprolin düzeyleri37

GRAFİKLER

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
4.1 Gruplara göre anastomoz patlama basıncı değerlerinin dağılımı	33
4.2 Gruplara göre doku hidroksiprolin değerlerinin dağılımı	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otonom sinir sisteminin, sindirim sistemi üzerine etkisi birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir (1-4). İnce barsağın otonomik innervasyonunu sağlayan sempatik lifler n. Splanchnicus major ve minör yolu ile truncus sympathicus'un torakal parçasından gelirken, parasempatik lifler ise n. vagus yolu ile gelir. Sempatik ve parasempatik merkezlerden çıkan lifler plexus cölyakus'u oluşturarak ince barsağın mesenterium kısmından girerek plexus myentericus ve plexus submucosus yolu ile barsağı innerve eder. Mide ve barsak sisteminde parasempatik etki, sindirim bezlerinin salgısının ve barsak peristaltizminin artmasını, sfinkter kasların gevşemesini sağlar; sempatik etki ise parasempatik sistemin aksine mide ve barsak sisteminin aktivitesini yavaşlatır ve barsak arteriollerini daraltır, düz kas liflerini gevşetir ve sfinkterlere kontraksiyon yaptırır (5,6,7,8).

İnce barsağın önemli bir bölümü olan jejunum, insanlarda ve hayvanlarda sinir ve emilimin yapıldığı yerdir. Jejunal otonomik innervasyon sempatik ve parasempatik liflerle sağlanır. Sempatik liflerini truncus sempatikus' tan gelen n. splanchnicuslar ile parasempatik liflerini ise n. vagus yolu ile alır (9,5,10).

İnce barsakların histomorfolojisi, fizyolojisi ve biyokimyasal olaylar üzerine son yıllarda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (11-16).

Bu çalışmalarda barsaktaki müsin salgısının vagal lifler tarafından sağlandığı, vagotomi sonrası mukoid salgının azaldığı, tunika muskularis tabakasının kalınlaştığı bildirilmektedir (12-16).

Gastrointestinal sistem (GİS) cerrahisinin vazgeçilmez öğeleri olan anastomozlar, komplikasyonları yüksek morbidite ve mortalite riskine sahiptir. Son 50 yılda teknik, donanım ve hasta faktörlerindeki iyileşmelere karşın anastomoz kaçakları hala yüksek oranlarda görülmekte ve korkutucu sonuçlar doğurabilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. N.Vagus

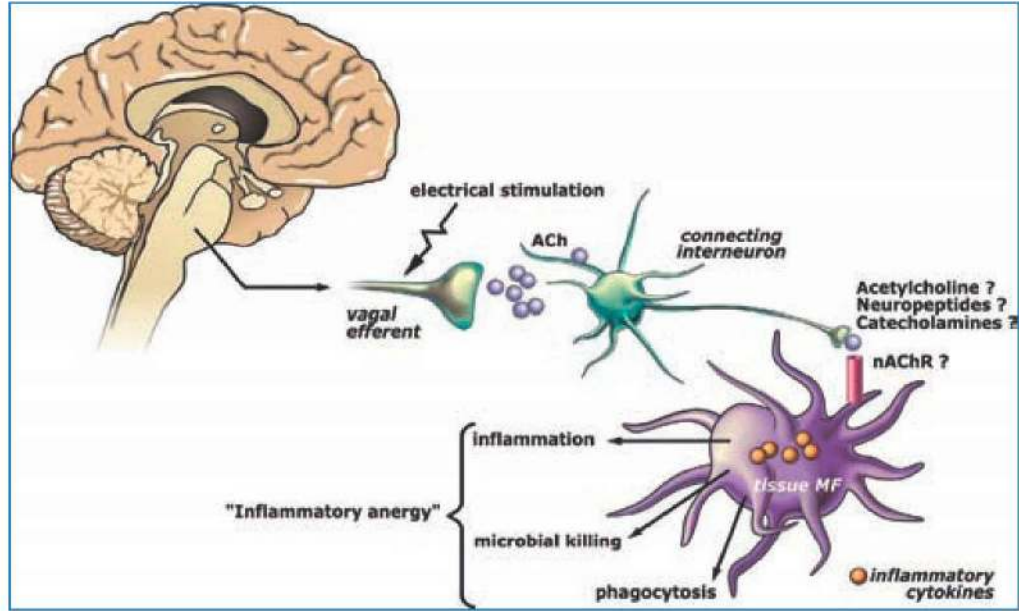
N. vagus (10. kranial sinir) otonom liflerini bulbus'da bulunan nucleus dorsalis nervi vagi'den alarak prevertebral pleksuslarla torakal ve abdominal organlara taşır. Tüm parasempatik sinir liflerinin yaklaşık %75'i n. vagus (10. kranial sinir) içinde seyrederek vücudun tüm göğüs ve karın bölgelerine dağılır. N. vagus, kalp, akciğerler, özefagus, mide., ince barsakların tümü, kolonun proksimal yarısı, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve uterusun üst bölümlerine giden parasempatik sinirlerin kaynağıdır (5, 6,17-19).

Gastrointestinal sistem, intramural pleksus veya intestinal enterik sinir sistemi olarak bilinen kendi intrinsik sinir sistemine sahiptir. Bununla beraber, hem parasempatik hem de sempatik stimülasyon özellikle intramural pleksustaki spesifik etkileri artırarak veya azaltarak gastrointestinal aktiviteyi etkileyebilir. Parasempatik stimülasyon genellikle, peristaltizmi artırarak ve sfinkterleri gevşeterek ve böylece içeriğin kanal boyunca hızla ilerlemesini sağlar. Bu yolla, gastrointestinal kanalın aktivite derecesini genelde artırır. Bu ilerletici etki birçok gastrointestinal bez sekresyon hızının, eş zamanlı artışıyla birlikte gider. Gastrointestinal sistemin normal fonksiyonu sempatik stimülasyona fazla bağımlı değildir. Bununla beraber, güçlü sempatik stimülasyon peristaltizmi inhibe eder ve sfinkterlerin tonusunu artırır. Net sonuç besinlerin kanal boyunca ilerlemesinin büyük ölçüde yavaşlaması ve bazen de sekresyondaki azalmadır (7, 8).

2.2. Vagus ve İmmün Sistem

Beyinden köken alan vagal efferent lifler fizyolojik veya elektiriksel uyarı sonrasında asetilkolin salgılar. Vagal sinir uyarısı direk asetilkolin veya postganglionik mekanizmalarla alternatif nörotransmitterler (nöropeptid veya katekolamin) salgılayarak immün sistemi etkileyebilir.

Şekil 2.1 Vagus sinirinin immün sistemi etki mekanizması



Asetilkolin, doku makrofajları üzerindeki nAChR'a bağlanarak reseptörü aktive eder. Reseptör aktivasyonu proinflamtuvar sitokinlerin salınmasının, mikrobiyal öldürme ve fagozitozun azalmasına yol açar. Sonuç olarak vagus sinirinin elektrikselsel uyarımı inflamasyonu azaltır (93).

2.3. Gastrointestinal Sistemin Otonomik Kontrolü

2.3.1. Parasempatik innervasyon

Barsakların parasempatik lifleri, kranial ve medulla spinalis'in sakral bölümlerden gelmektedir. Sindirim kanalının ağız ve farinks dışında hemen hemen tüm kranial parasempatikleri, n. vagus içerisinde seyreder. Bu lifler, özefagus, mide, pankreas, ince barsak ve kalın bağırsağın bir kısmına zengin bir innervasyon sağlar. Sakral parasempatikler ise medulla spinalisin 2, 3 ve 4. sakral segmentlerinden çıkar, kalın bağırsağın sigmoid kolon, rektum ve anal bölümlerinde dağılır. Parasempatik sistemin postganglioner nöronları, başlıca plexus myentericus ve plexus submucosus'da bulunur. Parasempatik sinirlerin stimülasyonu, tüm intramural sinir sisteminde aktiviteyi artırır. Parasempatik sinirler çoğu kez gastrointestinal aktiviteyi artırırken, intramural nöronların bazıları inhibitor olduğu için, bazı fonksiyonları inhibe edebilir. Parasempatik sinir uçlarında asetilkolin salınır (6,7,17,20).

2.3.2. Sempatik innervasyon

Gastrointestinal sistemin sempatik lifleri, medulla spinalis'de C8 ile L2 arasındaki segmentlerden kaynaklanmaktadır. Preganglioner sempatik lifler, medulla spinalisi terk ettikten sonra ganglion coeliacum veya ganglion mesentericum superius gibi prevertebral ganglionlarda sonlanırlar. Bu ganglionlardan başlayan postganglioner sempatik lifler, kan damarları ile birlikte tüm bağırsağa girip, prensip olarak intramural sinir sistemindeki nöronlarda sonlanır. Sempatikler tüm sisteme eşit olarak dağılırlar. Sempatik sinir uçlarında noroepinefrin salgılır (6,7,17,20).

Sempatik sisteminin stimülasyonu, parasempatik sistemin aksine, gastrointestinal sistemin aktivitesini inhibe eder. Bu etki iki yol ile ortaya çıkar. Birincisi; düz kaslar üzerine direkt inhibisyon etkisi ile (ancak lamina muscularis mucosa'yı eksite eder), ikincisi ise; intramural ganglionlardaki nöronlar üzerinde geniş inhibisyon etkisi ile ortaya çıkar. Böylece güçlü sempatik stimülasyon, besinlerin gastrointestinal kanal boyunca hareketini total olarak bloke edebilir (7,20).

2.3.3. Bağırsağın afferent sinir lifleri

Bağırsağın irritasyonu, bağırsağın aşırı gerilmesi ve barsakta bazı özel kimyasal maddelerin bulunması gibi faktörler afferent lifleri uyarır. Bu liflerle iletilen sinyaller, intestinal hareketleri ya da intestinal salgıları eksite veya bazı koşullarda inhibe edebilir.

Intramural nöronlarda sonlanan afferentlere ek olarak, bu sistemle ilgili 2 tür afferent lif daha vardır. Bunlardan birinin nöron hücreleri, intramural pleksusta bulunur, fakat aksonları prevertebral sempatik ganglionlarda (ganglion coeliacum, ganglion mesentericum superior) sonlanır. Diğer ikincisinin nöron hücreleri ise, medulla spinalisde bulunan ganglion spinaleda veya bazı kranial sinirlerin ganglionlarında bulunur. Bu lifler sempatik veya parasempatik sinirler ile aynı sinir trunkusları içerisinde, direkt olarak medulla spinalis ya da beyin sapma giderler. Örneğin; nervus vagusun içerisinde % 80 afferent lifler bulunmaktadır. Bu lifler, afferent sinyalleri medulla oblongata'ya iletirler. Buradan başlayan vagal efferent

sinyaller ise, gastrointestinal kanala geri dönerek, birçok fonksiyonu denetler (7,18,19,20).

2.3.4. İntramural sinir sistemi

Gastrointestinal kanal, özefagustan başlayıp anüse kadar devam eden organlarda kendi intrensek sinir sistemine sahiptir. Buna intramural sinir sistemi denir. Bu sistem, gastrointestinal sistemde hareket ve salgı başta olmak üzere fonksiyonların çoğunu düzenler. Öte yandan beyinden, gastrointestinal kanala gelen hem sempatik, hem de parasempatik sinyaller intramural sinir sisteminin aktivitesini önemli ölçüde etkiler (7).

2.3.5. Plexus myentericus ve plexus submucosus

İntramural sinir sistemi, başlıca iki nöron tabakası ve aralarındaki bağlayıcı liflerden oluşur. Dış tabaka, longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında bulunur ve plexus myentericus (Auerbach pleksusu) adını alır. İç tabaka, submukoza tabakasında bulunur ve plexus submucosus (Meissner pleksusu) adını alır. Plexus myentericus, başlıca gastrointestinal hareketleri kontrol eder. Plexus submucosus ise, salgı ve kan akımını kontrol eder. Ayrıca gerilme reseptörlerinden gelen sinyalleri alır ve duyuşal fonksiyonlara da yardımcı olur.

Plexus myentericus'un uyarılması sonucu; barsak çeperinin tonusu, ritmik kontraksiyonların şiddeti ve frekansı, barsak çeperi boyunca eksitator dalgaların yayılma hızı artar (7, 20, 21).

2.4. Enterik Sinir Sistemi

Mide-barsak kanalının tonusu ve motilitesi ile salgılama ve absorpsiyon fonksiyonları hem sinirler hem de barsak hormonları tarafından düzenlenir. Sindirim sistemine etki eden hormonlar; gastrin, kolesistokinin, VIP, sekretin, glukagon, GIP, motilin, somatostatin, nörotensin gibi peptidlerdir. Bu hormonları etkileyen ekstrinsik ve intrinsik sinirlerdir.

Ekstrinsik sinirler dört çeşittir.

1. N. Vagus ve pelvik sinirler içerisinde gelen preganglionik parasempatik lifler,
2. Prevertebral ganglionlardan arterler çevresinde gelen postganglionik sempatik lifler,
3. Non-adrenerjik ve non-kolinerjik lifler (nöropeptid Y, dopaminerjik lifler vb. gibi),
4. Arterler çevresinde veya n. vagus ya da pelvik sinirler içerisinde mide-barsak kanalından otonomik ganglionlara ve santral sinir sistemine doğru seyreden afferent lifler.

Preganglionik parasempatik lifler, plexus submucosus ve plexus myentericus'daki intrinsik kolinerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Postganglionik sempatik lifler, mide- barsak çeperinde kolinerjik (parasempatik) intrinsik sinir uçlarında alfa 2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek Ach salımını inhibe eder (7,8).

İntrinsek sinirler, bunlar nöron gövdeleri dahil tümü ile mide-barsak çeperi içinde yerleşmiş bulunan kısa nöronlardan ve ara nöronlardan oluşurlar. Bu nöronlardan en yaygını longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında bulunan plexus myentericus (Auerbach pleksusu) ve submukoza tabakasında yer alan plexus submucosus (Meissner pleksusu)'un ana ögelerini oluşturan parasempatik ganglion hücreleridir. Diğer intrinsik nöron grubu da kısa duysal nöronlardır. Bunlar kolinerjik nöronlarla ve diğer visseromotor nöronlarla sinaps yaparak lokal refleks yayının bir parçasını oluştururlar. Peptiderjik nöronlardan ekstrinsik olanların dışında intrinsik olanları da vardır. Bu hücrelerin aksonlarının ucunda VIP, enkefalin, somatostatin ve SP denilen peptid nöromediatörler salgılır (7, 8).

2.5. Vagotomi'nin Tanımı, Tarihi Gelişimi Ve Klinikte Kullanımı

Vagotomi, günümüzde yaygın olarak kullanılan cerrahi bir metoddur. Vagotomi, her iki n. vagus'un özefagusun ön ve arkasında seyrederken bulunup kesilmesi işlemidir. Bu tanım aynı zamanda bilateral trunkal vagotomi'ye uyar. Vagotomi'de mide hareketleri yavaşlar, antrum ve pilor kaslarının tonusu azalır. Bu da gıdaların midede normalden daha uzun süre kalmasına ve midenin boşalmasında

bir gecikmeye neden olur. Midede gıdalar uzun süre kaldığından dolayı sindirimin antral fazı uzayarak fazla miktarda gastrin salgılar.

1890'lı yıllarda Pawlow köpek deneylerinde n. Vagus 'un mide sekresyonu üzerine etkilerini tanımlaması sonucu n. vagus gastrointestinal cerrahinin ilgi odağı olmuştur.

Bundan sonra vagotomi ile ilgili esas işlem 1943'de Dragsted ve arkadaşlarının yaptığı bilateral subdiafragmatik vagotomi 'dir. Bu bilim adamları çalışmalarının sonucunda pilor stenozu 'na bağlı mide atonisinin geliştiğini tespit ettiler. Bunun sonucunda vagotomi ile birlikte gastroenterostomi yapılmasının zorunlu olduğunun kanısına varıldı. Vagotomi işlemi, 1948 yılında Jackson sonra da Griffit tarafından gerçekleştirildi. Vagotominin teknik gelişiminin son basamağı Holle ve arkadaşlarının yaptığı selektif proksimal vagotomi'dir. Holle ve ark. vagotomiye piloroplasti ilave ederek daha başarılı sonuçlar almışlardır. Daha sonra Amdrup ve ark. mide korpus ve fundusunun selektif denervasyondan sonra pilor'u zayıflatarak daha başka işleme gerek kalmadan yüksek selektif vagotomi yapmışlardır (22).

Her iki n. vagus'un özefagus'un etrafında bulunarak kesilme işlemine bilateral trunkal vagotomi denir. Selektif vagotomi ile yüksek selektif vagotomi (parietal cell veya proksimal gastrik vagotomi) birbirine karıştırılmamalıdır. Yüksek selektif vagotomi sadece asit sekrete eden parietal hücrelere yönelik olup drenaj prosedürü gerektirmez. Selektif vagotomi işleminde midenin tüm parasempatik sinir dalları ayrıldığı için bir drenaj prosedürü (piloroplasti veya gastrojejunostomi) veya da antrektomi gerekir (22,23).

Selektif vagotominin, trunkal vagotomiye üstünlükleri: Trunkal vagotomi sonrasında safra taşları insidansının artışı ve postvagotomi diyaresi görülmesidir. Bunun nedeni ekstragastrik vagotomidir.

Trunkal vagotomi sonrası tamamlayıcı ilk işlem antrektomide % 1 rekürren ülser; ikincisi olan piloroplastide ise % 3-22 rekürren ülser bildirilmiştir. Ancak antrektomili işlemde mortalite 3 kat daha fazladır. En tercih edilen işlem olan selektif

vagotomi ve piloroplastide rekürren ülser görülmesi en azdır. Duodenal ülser cerrahisinde ise; proksimal gastrik vagotomi sonrası % 15 rekürren ülser, selektif vagotomi + piloroplasti sonrasında ise % 9 rekürren ülser görülmektedir.

Diyafragmadan geçen iki ana anterior ve posterior vagal dal vardır ve bu dallar özefagusun distalinde plexus oluştururlar. Truncus vagalis anterior (anterior vagal trunk), hepatik dal(lar) vererek karaciğer, safra kesesi ve pankreası innerve eder. Daha sonra truncus vagalis anterior küçük kurvaturda Laterjet'in anterior gastrik siniri olarak yoluna devam eder (23).

Truncus vagalis posterior ise çölyak dalını verir ve bu dal pankreas-duodenum-ince barsak ve sağ kolonun parasempatik sinirlerini verir. Daha sonra bu sinir Laterjet'in posterior gastrik siniri olarak devam ederek anterior gastrik sinire paralel seyreder ve hepatogastrik ligamentin arka yaprağında ilerler.

Selektif vagotomi hepatik ve çölyak dalları koruyarak mideye giden tüm vagal dalları kesmeyi hedefler. Selektif vagotomi total gastrik denervasyona neden olur, bu yolla mide denerve edilir, gastrik asidite kontrol altına alınır ancak gastrik tonus ve muskular aktivitede etkilenmiş olur. Mide reseptif relaksasyonunu kaybederek mide stazı ortaya çıkmış olur. İşte piloroplasti bu stazın etkilerini azaltarak gastrik boşalımı artırır.

En sık kullanılan piloroplasti çeşitleri: Heineke-Mikulicz (Weinberg tarafından modifiye edilmiştir) ve Finney piloroplastileridir.

Vagotomi drenaj ameliyatları:

1. Vagotomi+Gastroduodenostomi: Bu ameliyatta gıdalar duodenum'a uğramadan doğrudan jejunum'a geçer.
2. Vagotomi+piloroplasti: Bu ameliyatta midenin boşalmasını engelleyecek durumu ortadan kaldırmak için pilor kanalı, belli uzunluklarda duodenum ve antrum kısımlarını içine alçak şekilde, uzunlamasına olarak kesilip, ters doğrultuda dikiir.
3. Vagotomi+Hemigastrektomi: Bilateral trunkal ya da selektif vagotomi ile birlikte midenin distal yarısının kesilip çıkarılmasıdır (22, 23).

2.6. Yara İyileşmesinin Prensipleri

Cilt ve/veya mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması yada kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına yara adı verilir. Yaranın iyileşmesi, yaralı dokunun yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesidir. İyileşme süreci yaralanma anından itibaren başlar günler, aylar ve hatta yıllarca sürebilir (24-25). Yaralanma, hücrel iyileşme ile sonuçlanan bir dizi organize ve kompleks biyokimyasal ve sellüler olayı tetikler. Yara iyileşmesi birbiriyle bağlantılı üç farklı faza ayrılır.

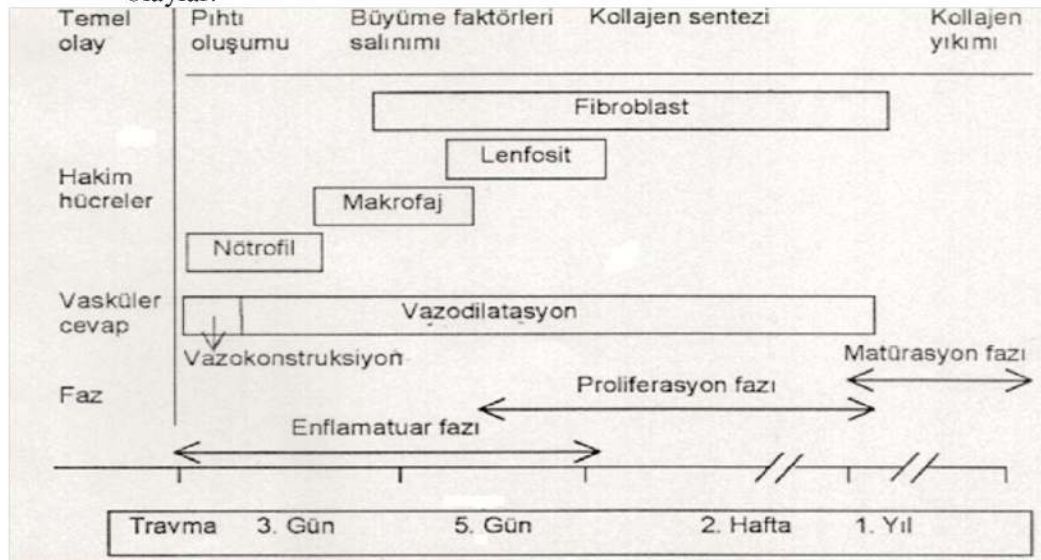
- Hemostaz ve İnflamasyon
- Proliferasyon
- Olgunlaşma ve Yeniden Yapılanma

Bu safhalardan birindeki gecikme veya olumsuzluk, yaranın kapanmaması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır (26).

Yara iyileşmesinin dönemleri ve bu dönemlerde etkili olan hücreler ve olaylar Şekil 2,2'de görülmektedir.

2.6.1. Yara iyileşmesinin dönemleri (Şekil 2.2)

Şekil 2.2 Yara iyileşmesinin dönemleri ve bu dönemlerde etkili olan hücreler ve olaylar.



2.6.1.1. Hemostaz ve inflamatuvar faz

Bu faz kendi içinde trombosit, granülosit ve makrofajların hakim olduğu dönemlere ayrılabilir. Yaralanmadan hemen sonra başlar, bu süreçte hemostaz oluşur ve inflamatuvar materyaller birikir (27). İnflamasyon normal bir dokunun travmaya karşı verdiği akut cevaptır. İlk olarak yaralanan damarlardan kanama ile hemostatik süreç başlar ve pıhtı ile kanama durdurulur. Travmada yaralanan damarlardan çıkan trombositlerin endotel altı kollajen ile teması sonucu trombositlerin kümeleşmesi başlar ve pıhtılaşma mekanizması harekete geçer. Trombositlerin kollejenle teması ve önceden ortamda bulunan trombin ve fibrinonektin, trombosit alfa granüllerinden sitokin ve büyüme faktörleri salgılanmasına neden olur (27,28). Trombositlerden salgılanan faktörler; platelet derive growth faktör (PDGF), transformik growth faktör-P (TGF-P), platelet activating faktör (PAF), fibrinonektin ve serotoninidir. Sitokinler ise interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör a (TNFa)'dır. Yaralanmadan sonra başlayan geçici vazokonstriksiyon 5-10 dakika sürer. Pıhtı oluşumu ile kanama durdurulduktan sonra, endotel hücrelerinden salgılanan histamin, Prostaglandin E2 (PGE2), prostasiklin, endotelyal büyüme faktörü (EGF) ile damar geçirgenliği artar ve vazodilatasyon gelişir (28).

2.6.1.2. Proliferatif faz

Bu fazda; fibroblastlar, epitel ve endotel hücreleri etkindir. Yara gerilme gücünde belirgin bir artış meydana gelir. Fibroblastlar yara bölgesine çevre dokulardan gelir, endotelyal hücreler ise yara kenarındaki sağlam venüllerden veya anjiogenez sonucu oluşan yeni kapillerlerden ortaya çıkar. Fibroblast ve endotelyal hücrelerin proliferasyonundan, trombosit ve aktive makrofajlardan kaynaklanan sitokinler ve büyüme faktörleri sorumludur (27,28). PDGF ve EGF fibroblastların proliferasyonundan sorumlu başlıca büyüme faktörleridir. Doku kaybı olan yaralarda sıvı kaybını engellemede ve enfeksiyon oluşumuna karşı koymada epitelial hücre artışı önemlidir. Yaralanmadan birkaç gün sonra yara kenarındaki veya sağlam bölgedeki epitel, yara içine doğru proliferer olur. Yeni kapillerlerin oluşumu ile yara bölgesi pembe veya kırmızı-mor renkte görülür. Kapiller vaskülarizasyon, fibroblastların yara matrisinde kalıcı destek doku oluşturmaya yardımcı olur. Kalıcı yara matrisindeki temel yapı molekülü kollajendir. Kollajen cilt, kemik ve tüm canlı

dokuların başlıca yapı proteinidir. Kollajen molekülü hidrokisprolin ve hidrokisilizin hidrokisilasyonundan meydana gelir. Bu amino asitlerin hidrokisilasyonu ve kollajen arası bağların sağlamlaştırılması için C vitamini gereklidir. Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlığına etki eder. Vücutta sentez edildiği bilinen 19 tip kollajen olmasına karşın yarada en yüksek oranda tip I kollajen bulunur. Skar dokusunda da en çok tip I daha az oranda tip IV kollajen bulunur (27,28).

2.6.1.3. Olgunlaşma ve Yeniden Yapılanma fazı

Proliferasyon ve neovaskülarizasyonun sona ermesiyle yeniden yapılanma fazı başlar. Yara iyileşmesinde inflamatuvar ve proliferatif fazların iç içe oluşup geliştiği gibi yeniden yapılanma ve proliferasyon fazında da bir çok olay iç içe oluşur. Proliferatif fazdan yeniden yapılanma fazına geçiş kollajenin dengeye ulaştığı süreç olarak tanımlanır. Bu faz sırasında yoğun hücresel ve yüksek vaskülaritesi olan daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu ile replase olur. Fibroblast ve makrofajlar kaybolur. Kollajen birikimi yaralanmadan 2-3 hafta sonra en yüksek değere ulaşır. Yeniden yapılanma döneminde kollajen sentezi ve yıkımı devam eder, ama kollajen miktarı değişmez. Kollajen sentezi ile birlikte kollajen yıkımı yara matrisinin maturasyonu süresince devam eder. Kapillerlerin yoğunluğu ve fibroblastların sayısı azalır. Pembe mor görünümlü yaranın rengi soluklaşır. Gerilme kuvveti kollajen fibrillerinin yerini daha fazla moleküller arası bantlar içeren organize fibrillerin alması ile yavaş yavaş artar. Gerilme kuvveti ile kollajen fibrillerinin kalınlığı arasında doğru orantı vardır fakat epiderm hiçbir zaman eski şeklini alamaz. Skar dokusu gerilme kuvveti yaralanmadan bir haftadan sonra yaralanmamış cildin %3'üne, 3 hafta sonra %20'sine, 3 ay sonra ise %80'ine ulaşır ve daha fazla artmaz (27,28). Yara iyileşmesinde bütün bu safhaların sonunda yaralarda morfolojik olarak üç ana özellik olan yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve bağ dokusu birikimi sağlanarak yara iyileşmesi tamamlanmış olur. Yaralanmayla dokuda meydana gelen doku hasarının durumuna bağlı olarak iyileşme mekanizmasında değişiklik olmaksızın bu üç olayın karakterlerinde bir tanesi ön plana geçebilir; Parmak amputasyonunda kontraksiyonun, yüzeysel doku kaybında epitelizasyonun,

primer sütürle kapatılan cerrahi yaralarda baē dokusu birikiminin daha fazla olması buna örnek olarak gösterilebilir (27).

2.7. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi Ve Barsak Anastomozu

Yara iyileşmesi temel olarak tüm dokularda birbirine benzemekle birlikte G  S'de farklı bazı özellikler taşır. Normal şartlarda gerilme kuvveti barsakta cilt yaralarına göre çok daha hızlı oluşmaktadır (29). Cilt yaralarının aksine barsak yaralarında fibroblastlara ek olarak düz kas hücreleri de kollajen sentezler (30). Cilt ve barsak yarasındaki fibroblastlardan kollajen sentezi farklı mekanizmalarla düzenlenir (31). Gastrointestinal kanalda; lümenin i erdiēi geniş mikroorganizma havuzu, sütür hattının kapatılmasında serozanın etkisi, hipovolemi durumunda perfüzyonu tercihli olarak azalan, mide barsak kanalına özel damarsal beslenme gibi birçok farklı özellikler mevcuttur.

G  S anatomik olarak çok tabakalı duvar yapısına sahip lümenli organlardan oluşur. En iç tabaka olan mukoza epiteli, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmaktadır.  zafagus dışında epitel tüm G  S'de bazal membran üzerine oturmuş kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Submukoza, damarlardan ve konnektif dokudan oluşan bir tabakadır. Barsak duvarının b  t  nl  ē n   ve mekanik gücünü bu tabaka saēlar. G  S'deki kollajenin büyük kısmı buradadır ve bunun %68'i tip I, %20'si tip III, %12'si tipV kollajendir. Ayrıca elastinde içeren submukoza yara iyileşmesindeki en önemli tabakadır. Submukozanın üzerinde muskularis propria vardır. Muskularis propria sirküler ve longitudinal kas tabakasını içerir. En dış tabakayı baē dokusu ve mezotel hücrelerinden meydana gelen seroza oluşturur (30,32). Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi temel olarak inflamasyon, proliferasyon-fibroplazi ve olgunlaşma evrelerini içerir. İlk olarak yara dudaklarında vazokonstriksiyon gelişir, ardından vazodilatasyon, vasoaktif maddelerin salınımı ve permeabilite artışı ile inflamasyon ba lar ve yaralanmadan 3 saat sonra bölgeye nötrofiller gelir ve 12-24 saatte maksimum düzeye ulaşır, daha sonra makrofajlar ve takiben fibroblastlar yara bölgesine gelir. Makrofajlar salgıladıkları sitokinlerle inflamasyonu kontrol ederler. Düz kas hücreleri ile fibroblastların proliferasyonunu, kollajen sentezini ve ayrıca neovaskülarizasyonu uyarırlar. G  S'de yara iyileşmesinde kollajen sentezinden

fibroblastların yanı sıra düz kas hücreleri de sorumludur. Yarada kollajen sentezi ile beraber proliferasyon evresine geçiş başlar (30,32,33,34).

Submukoza sağlam barsaktaki gerilim kuvvetinin en önemli kaynağı ve anastomotik uçları bir araya getiren sütürlerin tutunduğu başlıca katmandır (32). Bu tabakadaki kollajen birikimi yaranın mekanik direncini ve sütürleri taşıma kapasitesini belirler (32). İyileşen sütür hattının gerilim kuvveti, nitelik ve niceliksel olarak tamir olayının düzeyini yansıtır. Yapılan bir çok çalışmada, ilk 3-4 gün içinde barsak anastomoz kuvvetinde belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun öncelikli olarak yara bölgesindeki artmış kollejenaz aktivitesine bağlı olduğu düşünülmüş, ancak gerçekte kollajen miktarında bir azalma tesbit edilememiş, bu nedenle anastomoz kuvvetindeki düşüşün kollajen liflerinin enzimatik yapısındaki yetersizliğe bağlı olduğu kabul edilmiştir (35,36). Bir başka çalışmaya göre; yara bölgesine geçici olarak gelen nötrofillerden salınan proteazlar ve serbest oksijen radikallerinin, hücre dışı matrisde değişiklik meydana getirerek gerilim kuvvetinde azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür. Dördüncü günden itibaren yara bölgesinde kollajen yapımı ve birikimi belirginleşmeye başlar ve kollajen miktarındaki artışla birlikte anastomoz kuvvetinde de artış meydana gelir (35).

Proliferasyon evresinde kollajen sentezi ile birlikte yeni kapiller damarlar oluşur ve yarada biriken laktik asidin anjiogenezi uyardığı düşünülmektedir. Anjiogenez ilerledikçe yaradaki oksijen kullanımı artmaya başlar ve enerji metabolizması değişir (34,37).

Submukozada sentezlenen kollajen fibrilleri yaranın iki dudağı arasında köprüler oluşturur. Erken dönemde yara dudaklarını bir arada tutan kuvvet, sütürler ise de kollajen köprülerinin artmasıyla 7-14. günlerde sütürlerin önemi kalmaz. Olgunlaşma ve yeniden yapılanma evresiyle birlikte kollajen fibrillerindeki çapraz bağlar artar . Bu evrede yara daha az hücrel bir hale gelir ve fazla sayıdaki kapillerlerin bir kısmı oküle olur, granülasyon dokusu yerini skar dokusuna bırakır. Kolon anastomozlarının mekanik dayanıklılığı 14. günde normal dokunun %45'i kadardır, 4. ayda ise %75'i düzeyine ulaşır (30,34). Mide ve ince barsakların kanlanması çok iyi olup ayrıca bakteri kolonizasyonu da azdır. Bu organların rezeksiyon ve anastomozları sonucu anastomoz sızdırması çok az görülmekte ve bir

hafta sonra anastomoz yeterli sağlamlığa ulaşmaktadır. Özofagus ve kolonun kanlanması ise mide ve ince barsaklara göre daha azdır. Distal kolondaki yüksek bakteri kontaminasyonu bir yandan kollajen sentezini geciktirirken diğer yandan da kollajenaz etkisini artırarak kollajenin aşırı lizisine neden olmaktadır (38,39).

Barsak anastomozlarında iyileşme temelde yara iyileşmesi ilkerine göre olur. İlk 4 günde inflamasyon ve ödem mevcuttur. 24-48 saat içinde invagine olan mukoza ve submukozada yaygın inflamatuvar yanıt gelişir ve bu kısım nekroze olarak lümeneye düşer. Bu yüzden aşırı invaginasyon anastomoz iyileşmesini olumsuz etkiler. Sağlam barsak duvarının mekanik kuvveti, başlıca submukozadaki fibröz bağ dokusunca sağlanır. Bu dokunun başlıca içeriği kollajen olup gastrointestinal kanalda uniform olarak dağılmıştır ve sütürleri tutabilecek sağlamlığa sahip tek tabakadır (34,40,41).

Anastomoz iyileşmesi; duvar defektine yeni fibröz dokunun köprüler yapması ve zamanla bu dokudaki kollajenin anastomozun dayanıklılığını belirlemesidir (41,42).

Postoperatif ilk 3-4 gün (inflamatuvar faz) boyunca anastomozun bütünlüğü, fibrin tıkaçının yaradaki açıklığı tıkamasına ve onu sızdırmaz hale getirmesine bağlıdır. Anastomoz bölgesinde ilk günlerde görülen hidroksiprolin düzeyindeki düşüş kolonda ileuma göre daha fazla ve erken gelişmektedir (43). Anastomoz bütünlüğü açısından en kritik anlar, yara kenarındaki dikişlerin taşıma kuvvetinin belirgin azaldığı postoperatif ilk günlerdir (43). Anastomoz kuvvetindeki bu azalmanın, yara kenarlarındaki kollajen yıkımından dolayı olduğu düşünülmektedir. Hawley ve arkadaşları yaralanma ile birlikte anastomoz çevresinde belirgin olmak üzere kollajenazın tüm gastrointestinal sistemde artış gösterdiğini öne sürmüşlerdir (44). Irvin ve Hunt anastomoz bölgesinde postoperatif 3. günde kollajen içeriğinde %25 azalma saptamışlardır (42). Fakat diğer araştırmacılar daha güncel çalışmalarında erken postoperatif günlerde ne kollajen içeriğinde net bir azalma ne de kollajen eriyebilirliğinde bir değişim görememişlerdir (42).

Cerrahi sonrası kritik olan bu ilk 3-4 günden sonra anastomoz ve çevresinde kollajen sentezi belirginleşir. İzleyen dönemdeki anastomoz kuvvetinde hızlı ve net

artış, doku-anastomoz köprüleşmesi ve barsak duvarının sütür tutma kapasitesindeki artış nedeniyledir (42,45,46).

Anastomoz bütünlüğü, kollajen sentezi ve yıkımı arasındaki hassas bir dengeye dayanır (44). Bu denge anastomoz komplikasyonlarına neden olan çok sayıda faktörden etkilenir.

2.8. Anastomoz İyi Leşmesini Etkileyen Faktörler

Barsak anastomozlarının iyileşmesi, gastrointestinal kanalın diğer segmentlerindeki iyileşmeden daha yavaştır ve daha fazla komplikasyon eşlik eder. Ameliyat sonrası komplikasyonların yaklaşık yarısı yara komplikasyonu olup morbidite ve mortaliteyi etkiler. Yara iyileşmesine olumlu veya olumsuz birçok faktör etki eder. Bunlar lokal ve sistemik faktörler olmak üzere iki gruba ayrılır (34,47,48) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Anastomoz iyileşmesini etkileyen faktörler.

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
Kan akımı	İleri yaş
Hematom	Anemi
Venöz yetersizlik	Malnütrisyon
Mekanik travma	Malignite
Enfeksiyon	Sarılık
Radyasyon	Obezite
Cerrahi teknik	Üremi
Sütür materyali ve tekniği	Dibetes mellitus
Dren	Kemoterapik ajanlar
Hipertermi	Kortikosteroidler
Barsak temizliği	Antiinflamatuvar ilaçlar
	Alkolizm
	Hereditör bağ dokusu hastalıkları
	Avitaminozlar

	İnfeksiyonlar
	Sepsis
	Travma
	Hipovolemi
	Hipoksi

2.8.1. Lokal faktörler

Lokal kan akımı ve doku oksijenasyonu anastomoz iyileşmesinde önemli rol oynar. Anastomoz yapılacak barsak segmentinin mobilizasyonu, anastomoz sonrası lokal kan akımını belirlemek açısından önemli faktördür. Anastomoz gerginliğinin lokal kan akımına olan etkilerine en az toleransı kolon göstermektedir (49). Lokal kan akımındaki bozulma o bölgede nekroz ve anastomoz kaçağı riskini arttırmaktadır (50,51). Yeterli oksijen dağılımı, kollajen sentezi esnasında lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir (52,53).

Hematom, ister intramural olsun ister komşu mezenter lokalizasyonlu olsun kan akımını bozabilir. Yara iyileşmesini geciktirmesi yanında enfeksiyon kaynağı olabileceği için de önemlidir.

Batın travması ve geniş doku disseksiyonu ile yapılan anastomozlarda peritonun koruyucu özelliği bozulduğundan enfeksiyon ve kaçak oranı artmaktadır (54,55). Irvin ve Hunt yaptıkları deneysel çalışmalarda karın içi travmanın anastomoz kaçağı oranı nı arttırdığını bildirmişlerdir (54).

Lokal enfeksiyon oluşması, anastomoz kaçaklarının en önemli nedenlerinden biridir (44). Kolon florasının zengin oluşu ve operasyon sırasında çevresel bulaşmalar olması lokal enfeksiyonun nedeni olarak gösterilmektedir (56). Enfeksiyonun anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi doku kollajen seviyesini azaltarak olur (54,57).

Barsak temizliği, kolonun dışkı yükünü ortadan kaldırarak antibiyotiklerin etkinliğini artırır ve teknik açıdan ameliyatı kolaylaştırır (58). Antibiyotik kullanılmadan yapılan mekanik barsak temizliği, bakteri konsantrasyonunda ancak

geçici bir düşüş sağlar (58). Yetersiz barsak temizliği ile yapılan kolorektal ameliyatlardan hemen sonra oluşacak distansiyon anastomoz uçlarında gerginliğe ve sonucunda iskemiye yol açarak anastomoz kaçaklarına sebep olur (59). Goligher ve Irvin, kaçak insidansını kolon iyi temizlendiğinde %7, kötü hazırlandığında ise %27 olduğunu göstermiştir (61).

Cerrahi teknik gastrointestinal iyileşmeyi belirgin olarak etkilemektedir. (60). Anastomozda konulacak dikişler barsak içeriğini lümen dışına sızdırmayacak şekilde olmalıdır. Anastomoz dikişleri tek kat, çift kat, everting, inverting, devamlı veya tek tek uygulanabilir. Everting mukozanın lümene doğru, inverting mukozanın serozaya doğru döndürülmesidir. Getzen ve Ravitich eversiyon tekniği ile yapılan anastomozun, hem kaçak hem de anastomoz darlığını önlediğini bildirmesine karşın bir çok yazar, deneysel çalışmalarında eversiyon tekniğinin inversiyon tekniğine göre daha yüksek oranda anastomoz kaçağına yol açtığını saptamıştır (59). Deneysel çalışmalarda tek kat ve çift kat anastomoz teknikleri arasında anastomoz kaçağı bakımından bir fark olmadığı belirtilmiştir (51). Jiborn ve ark, sıçanlarda yaptıkları çalışmada, kolon anastomozlarında kullanılan devamlı dikiş tekniğinin tek tek dikiş tekniğine göre daha fazla anastomoz komplikasyonuna yol açtığını ve kollajen yıkımını arttırdığını bildirmişlerdir (60). Özellikle kolorektal anastomozlarda devamlı dikiş tekniğinin, ameliyat sonrası distansiyonunda eklenmesi ile iskemi oluşturacağı ve komplikasyonlara yol açacağı ileri sürülmektedir (60).

Anastomoz iyileşmesini hızlandırıcı etkisi kesinlik kazanan, herhangi bir ideal sütür materyali üzerinde fikir birliği sağlanamamıştır (62). Sütür materyali anastomoz için yeterli mekanik desteği sağlayacak kuvvette, fakat doku içinden geçerken en az hasar oluşturacak incelikte olmalıdır. Anastomoz bütünlüğü sağlanana dek kuvvetini korumalı, enfeksiyon ve yabancı cisim reaksiyonuna yol açmamalıdır. İnflamasyon stapler ve monofilament sentetik dikişler kullanıldığında en azdır. Multiflament dikişler monofilamentlerden daha çok yara enfeksiyonuna neden olurlar (63). Tüm bunlar göz önüne alındığında kolonda seroza, ve submukoza tabakalarından geçerek mukozayı lümene doğru çeviren, tek tek dikişlerle tek kat üzerinden yapılan anastomoz tekniğinin en güvenilir teknik olduğu düşünülmektedir (63).

Preoperatif radyoterapinin özellikle genel cerrahi ve jinekolojik cerrahide giderek artan kullanımı, beraberinde yara iyileşmesinin bozulması, enfeksiyon, anastomoz kaçağı, anastomoz ayrılması, spontan perforasyon, fibrozis, striktür ve endarteritis obliteransa bağlı iskemi gibi erken ve geç komplikasyonların görülme oranını da arttırmıştır (64). Neoadjuvan radyoterapiden sonra elektif cerrahi için 4-6 hafta (65) ve postoperatif radyoterapi içinde en az 2 hafta beklemek gerekmektedir (66).

Batın drenleri yumuşak, esnek ve doku reaksiyonu gelişmeyen malzemelerden olmalıdır. Dren yerleştirilirken dikkat edilmeli organ ve damar erozyon ihtimali akılda tutulmalıdır. Uzun süre bırakılan drenlerde enfeksiyon, fistül ve çevre dokuda striktür, tıkanma oranı artar (67).

2.8.2. Sistemik faktörler

Yaşla beraber epitelizeasyon ve yara olgunlaşması gecikir, gerilme drenci düşer. Gastrointestinal sistemde uygulanan anastomozlarda komplikasyon oranının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (48,68).

Hipovolemi doku perfüzyonunu azaltarak iyileşmeyi olumsuz etkiler (48).

Orta derecede normovolemik bir anemi yara iyileşmesinde belirgin bir etki göstermezken, ağır anemilerde yara iyileşmesi bozulabilir (69).

Malnütrisyonla hipoproteinemiyle birlikte kollajen yapımında bozulur ve anastomoz iyileşmesinde belirgin gecikme meydana gelir (61,70).

Kortikosteroidler, protein sentezini inhibe ederler ve protein yıkımını arttırırlar. Anti-inflamatuar etkileri ile hücrel fonksiyonları baskırlar ve neticesinde yara iyileşmesini geciktirirler (70).

Lökositlerin ve makrofajların migrasyonunu ve nötrofiller tarafından doku plazminojen aktivatörü salgılanmasını inhibe ederler. Prolin hidroksilaz ve lizil oksidaz inhibisyonu ile birlikte kollajenaz aktivitesi normalin üstüne çıkar böylece kollajen birikimi olmamasına bağlı iyileşme bozukluğu ortaya çıkar (66).

A,C,E vitaminleri, demir ve çinko gibi minerallerin eksiklikleri de kollejen yapımını geciktirerek anastomoz iyileşmesine negatif yönde etki ederler (61).

Diabette görülen ateroskleroz, nöropati ve enfeksiyona yatkınlığın yara iyileşmesini geçiktirdiği bilinmektedir. Bunda lökositlerde ki kemotaksis ve fagositozun bozulması önemli rol oynar (71).

Malign hastalıklarda katabolik etki artışı nedeniyle yara iyileşmesi gecikir. Siroz ve üremide karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu prrotein sentezi ve immün sistem üzerinde negatif etki yaparlar buda yara iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyon riskinde artmaya yol açar (51,66).

Nonsteroid anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçlar kollajenolizi azaltarak ilk başlarda yara iyileşmesinde geciktirici rol oynarlar (64).

Kemoterapötikler immün baskılayıcı ve kollajen sentezini azaltıcı etkilerinden dolayı yara iyileşmesi üzerine olumsuz etki yaparlar (64).

Sepsiste kollajen yıkımı artar yapım azalır buda anastomoz iyileşmesini bozar.

2.9. Anastomoz İyileşmesinin Değerlendirilmesi

Anastomoz iyileşmesini değerlendirmek için biyomekanik, biyokimyasal ve histopatolojik parametreler kullanılmaktadır.

A-Biyomekanik yöntemler

- Patlama basıncı
- Kopma drenci

Barsak duvarının mekanik dayanıklılığını belirlemek amacı ile patlama basıncı ve kopma drenci adı verilen ölçümler kullanılmaktadır (72,73).

Patlama basıncı, artan intraluminal basınca karşı duvar drencini gösteren bir parametredir (74). Bu yöntemin esası, patlama basıncı ölçülecek barsak parçasının su banyosu içersinde hava veya boya ilave edilmiş sıvı ile şişirilmesi ve manamotre yardımı ile basıncın kaydedilmesi esasına dayanır. Patlama basıncı anastomozdan 2-

3 gün sonra en düşüktür, sonra hızla artar (74). Cerrahiden 1 hafta sonra anastomoz patlama basıncı opere edilmemiş normal barsak patlama basıncına benzerdir ve barsak anastomoz hattının dışında bir yerden patlar. Patlama gücü ile kolon duvarındaki kollajen miktarı arasında bir paralellik yoktur (74). Erken postoperatif dönemde anastomoz iyileşmesinin değerlendirilmesinde en uygun yöntem olarak önerilmektedir (74).

Kopma direnci, barsak segmentinin uzun eksenine paralel olarak kesilip çıkarılan bir şeridin iki ucuna zıt yönde uygulanan ve kopmaya yol açan kuvvettir (53,72,74). Postoperatif 4. günden itibaren başlayan yeni kollajen sentezi ile paralellik gösterir. Anastomozdan 10 gün sonra anastomozun kopma direnci, opere edilmemiş kolonun yaklaşık %50'si kadardır. Kopma gücü, patlama gücünden daha yavaş olarak yeniden kazanıldığı için yara iyileşmesinin geç dönem belirticidir (74).

B-Biyokimyasal yöntemler

Hidroksiprolin düzeyinin ölçülmesi, anastomozun mekanik dayanıklılığının göstergesi olan kollajen döngüsünü izlemek amacıyla sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Hidroksiprolin omurgalıların dokularında hemen hemen yalnızca kollajende (kollajende %14, elastinde %2) bulunur. Hidroksiprolin dağılımının tek tipliliği, bu aminoasidi iyileşme sürecinin gözlenmek istendiği dokulardaki kollajen metabolizması çalışmalarında yararlı bir marker yapar (73).

Yapılan deneysel çalışmalarda, anastomoz gücünün, kollajen metabolizması değerlerinin hiçbirisi ile paralellik göstermediği gözlenmiştir. Bunun nedeni, kollajen kalitesi yerine kollajen miktarı üzerinde odaklaşılmasıdır (74).

C- Elektron ve Işık mikroskobu

Elektron mikroskobu ise kollajen lif diziliş biçimlerini, varsa normalden sapmalarını, hücrenin organel düzeyindeki yapısal değişikliklerini gösterebilmektedir.

Barsağın anastomoz bölgesindeki tüm duvar katlarının hücresel infiltrasyonu ve fibroblastik aktivitesini incelemek amacıyla ışık mikroskobu eskiden beri kullanılmaktadır.

D-Radyoaktif işaretleme yöntemleri

Organların rejenerasyon yeteneklerinin incelenmesinde çeşitli radyoaktif maddeler kullanılmaktadır. Bu yöntemle fibroblastlar işaretlenerek (Timidin, C14, veya H13 ile) anastomoz hattındaki fibroblastik aktivite sayısal olarak değerlendirilebilmekte, hidroksiprolin düzeyi ve kollajen sentez yüzdesi belirlenebilmektedir (66).

D-Diğer yöntemler

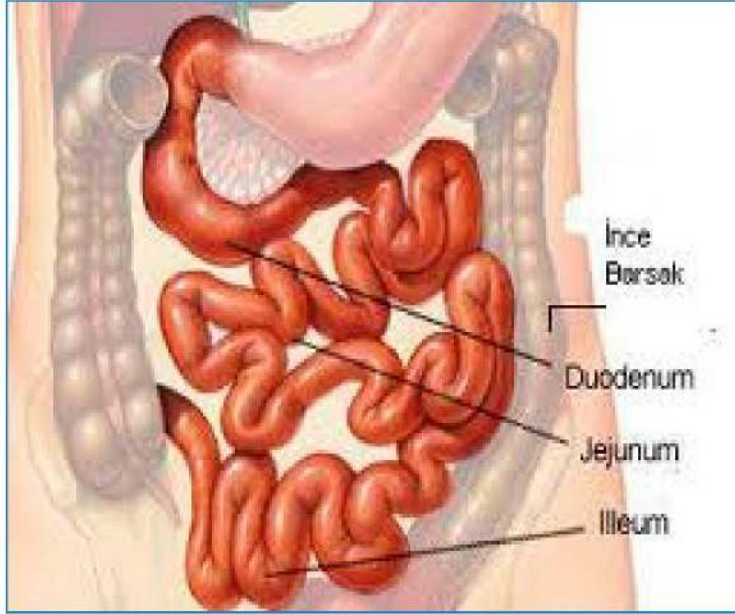
Fluoresceinle boyama, Doppler Ultrason, Mikroanjiyografi ve yerel ısı ölçümleri de kullanılan diğer yöntemler arasındadır.

2.10. İnce Barsakların Anatomisi

İnce barsaklar insanda tahmini uzunluğu 6-6,5 m olan sindirim sisteminin tübüler yapıda organıdır (5,9,75). Ostium pilorikum 'dan ileoçekal valve kadar uzanır (5,9,75). Karın boşluğunun orta ve alt kısmında bulunan ince barsak genellikle kalın barsağın oluşturduğu bir çerçeve içinde yer alır. İnce barsaklar, ön tarafta omentum majus ve karın ön duvarı ile komşudur. Küçük bir bölümü pelvis boşluğuna girerek rektumun önünde yer alır (9).

Sırasıyla 3 bölümden oluşur: duodenum, jejunum ve ileum. Bunlardan duodenum en proksimal segmenttir, pankreas başı ve pankreas cisminin inferioruna çok yakın komşuluk içinde ve retroperitoneal yerleşimlidir (9,76). Jejunum ve ileum ise intraperitonealdir (9).

Şekil 2.3 İnce barsak anatomisi.



2.10.1. İnce barsakların kanlanması

Çölyak eksenden beslenen duodenum dışında tüm ince bağırsağın arteriyel beslenmesi SMA' dan sağlanır. SMA' dan çıkan jejunal ve ileal dallar kendi aralarında arklar oluştururlar. Bu arklardan çıkan vasa rektalar barsak duvarına mezenterik kenardan girerek kanlanmayı sağlarlar. Vasa rektalar arasında kolleteral dallar da bulunmaktadır. Barsak duvarını delerek içeriye giren arterler submukozada güçlü bir arteriyel ağ oluştururlar. Venler arterlere eşlik ederler ve süperior mezenter ven üzerinden vena portaya dökülürler (77).

2.10.2. İnce barsağın sinirleri

İnce barsakların kas ve salgı bezlerinin uyarılması parasempatik, baskılanması sempatik sinir sistemi yoluyla gerçekleştirilir. Birinci nöronlar parasempatik sinir sistemi içinde beyin sapında, sempatik sinir sisteminde ise trunkus sympathicusda bulunmaktadır. Sempatik sinir sistemin ikinci nöronları aorta abdominalisin önünde bulunan ganglion coeliacumda bulunmaktadır. Parasempatik sistemin ikinci nöronları ise barsak duvarında (plexus myentericus: Auerbach, plexus submukoza: Meissner) yer almaktadır (10).

2.10.3. İnce barsakların histolojisi

İnce barsaklar dıştan içe doğru dört tabakadan oluşur:

- Tunika seroza
- Tunika muskularis
- Tunika submukoza
- Tunika mukoza

Tunika Mukoza lümeninden dışa doğru; epitel, lamina propria ve muskularis mukoza tabakalarından oluşmuştur. Lamina Propria kan ve lenf damarlarından zengin gevşek bir bağ dokusu olup düz kas hücreleri, bezler ve lenfoid dokular içerir. Muskularis Mukoza, mukozayı submukozadan ayıran ince bir kas tabakasıdır (78,79).

Tunika Submukoza kan ve lenf damarlarının yanı sıra bir de sinir pleksusu içeren (Meissner Pleksusu) gevşek bağ dokusudur (78).

Tunika Muskularis içte sirküler, dışta ise longitudinal olarak seyreden iki katmanlı bir kas dokusudur. Bu iki katman arasında Myenterik (Auerbach) pleksus adı verilen sinir pleksusu ile kan ve lenf damarları içeren bağ dokusu bulunur (78).

Tunika Seroza kan ve lenf damarları ile yağ dokusundan zengin ince ve gevşek bir bağ dokusu tabakasıdır. Mezotelyum denilen tek katlı yassı epitel ile örtülüdür (78).

Sindirim kanalı lümenini örten epitelin başlıca fonksiyonları; kanal içerikleri ile organizma arasında seçici geçirgen bir bariyer olmak, yiyeceklerin sindirim ve transportunu kolaylaştırmak, sindirim ürünlerinin absorpsiyonuna aracılık etmek, sindirim sistemin aktivitesinde rol oynayan bazı hormonları oluşturmaktır (78).

2.11. Sindirim Sisteminin Fizyolojisi

İnce barsakların, gıdaların sindirimi, emilimi, hormon sekresyonu ve immün yanıtın oluşturulması gibi birbiri ile ilişkili birçok fonksiyonu vardır. Bu fonksiyonlar

nörohümorale etkilerle şekillenirken, pankreas ve hepatobiliyer sistem tarafından desteklenir. İnce barsağın primer işlevi sindirim ve emilimdir.

2.11.1. Sindirim ve emilim

Yağlar: Pankreatik lipaz yardımıyla hidrolize edilen trigliseritler, miçeller oluşturmak üzere safra tuzları ile birleşir. Sonra oluşan miçeller enterositlerin fırçası kenarına kadar ulaşır. Bu seviyede miçeller çözünür, safra tuzları tekrar lümeneye dönerken yağ asitleri ve monogliseritler pasif difüzyonla hücre içine girerler. Hücre içinde trigliseritler tekrar oluşup şilomikron yapısına katılırlar. Oluşan şilomikronların önemli bir kısmı lenfatiklere karışırken bir kısmı ise portal dolaşıma katılır. Yağ asitlerinin kısa zincirli olanları ise doğrudan portal dolaşıma geçebilir. Lümeneye tekrar gönderilen safra tuzları terminal ileum seviyesinde emilerek portal dolaşım ile karaciğere gider ve tekrardan duodenuma salınır bu dolaşıma “enterohepatik dolaşım” denir (77). Vücuttaki toplam safra tuzu miktarı 5 gramdır ve her gün bunun yaklaşık %10’u dışkı ile kaybedilir. Kaybedilen bu 0,5 gramlık safra tuzu karaciğer tarafından yeniden üretilerek sindirim işlemi için kullanılır.

Karbonhidratlar: Karbonhidrat sindiriminde ana görevi gören pankreatik lipaz, duodenum düzeyinde önemli bir sindirim aşamasını gerçekleştirir. Jejunum düzeyine gelindiğinde karbonhidratların önemli bir kısmı disakkaritlere veya trisakkaritlere kadar indirgenmiş olur. Karbonhidratların kalan sindirimi ise ince barsak epitelinin fırçası kenarındaki özgün enzimler sayesinde gerçekleşir. Glikoz ve galaktoz enterosit içine aktif transport ile fruktoz ise kolaylaştırılmış difüzyon ile geçer.

Proteinler: Protein sindirimi midede başlar ve en önemli kısmı ise duodenumda yapılır. Mide asidi sayesinde denatüre olan proteinler, pepsin aktivitesiyle parçalanırlar. Tripsin pankreastan salgılanan tripsinojenin duodenumda enterokinaz ile aktifleşmesiyle oluşur ve diğer pankreatik proteazları aktifleştirir. Bu enzimler sayesinde proteinler daha küçük polipeptidlere yada tek tek aminoasitlere kadar parçalanır. Oluşan yapılar peptid transport mekanizmaları ile enterosit içine taşınırlar.

Su ve Elektrolitler: Oral yol ile alınan suya ek olarak mide, safra salgıları, pankreas ile ince barsak salgıları sayesinde günlük 8-10 lt. su ince barsak lümenine girer. İnce barsak lümenine giren bu suyun 500 ml. si dışında kalan miktarı geri emilir. Na, K, Cl, Ca ve bikarbonat da ince barsaklardan emilir (7,80).

2.11.2. Endokrin fonksiyolar

İnce barsak mukozasında bulunan nöroendokrin hücrelerden salgılanan çeşitli peptid yapıdaki maddelerin fizyolojide önemli rolleri vardır.

Sekretin: Asidik yapıdaki mide içeriğinin duodenum mukozasına teması ile salgılanır. Pankreastan su ve bikarbonattan zengin salgı yapılmasını uyarırken, gastrin salgısını inhibe eder.

Kolesistokinin: Bazı aminoasitlerin ve yağ asitlerinin barsak mukozasına temas etmesi ile salınır. Oddi sfinkter tonusunun azalması, safra kesesinin kasılması ve pankreastan enzim salgılanmasını uyarır. Ayrıca pankreastan insülin salgılanmasını ve barsak motilitesini uyarır. Barsak lümeni içinde safra salgılarının artması ve tripsin aktivitesinin artması ile salgısı inhibe olur.

Diğer peptidler: Gastrik İnhibitör Polipeptid (GIP) lümen içi yağ ve glikoz artışı ile salgılanır ve insülin salgısını uyarır. Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP) vazodilatasyona yol açar, pankreas ve barsak salgısını artırır. Somatostatin, motiliteyi ve tüm bu barsak peptidlerinin salgısını inhibe eder (7,80).

2.11.3. İmmün işlevler

İnce barsak savunma sisteminin en önemli parçası lamina propriadaki plazma hücrelerinden salgılanan salgısal immunglobulin A (IgA) dır. Bu IgA mukozal yüzeyde bulunarak barsak lümeni içerisine giren bir çok toksik etkeni ve bakteriyel ajanı nötralize eder. Bu mukozal IgA yı aşabilen ajanlar submukozal lenfatik ganglionların M hücreleri aracılığıyla lenfoblastlara iletilir ve bu hücrelerin salgıladığı IgA ile etkisiz hale getirilirler (77).

3. MATERİYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp ve Hayvan Laboratuvarında, çalışma ile ilgili 28.01.2011 tarih ve 2010-01-028/01 sayılı izni ile yapıldı.

Çalışmada, ağırlıkları 270-370 gram arasında değişen (ortalama ağırlığı: $320 \pm 27,7$ gr), 20 haftalık, 40 adet erkek Wistar türü Albino sıçan kullanıldı. Hem ameliyat öncesi, hem de ameliyat sonrası dönemde denekler sabit çevre koşulları içinde, standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

3.1. Gruplar

Sıçanlar 5 gruba randomize edildi. Sıçan randomizasyonu (Tablo 3.1) de gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Sıçanların gruplandırılması.

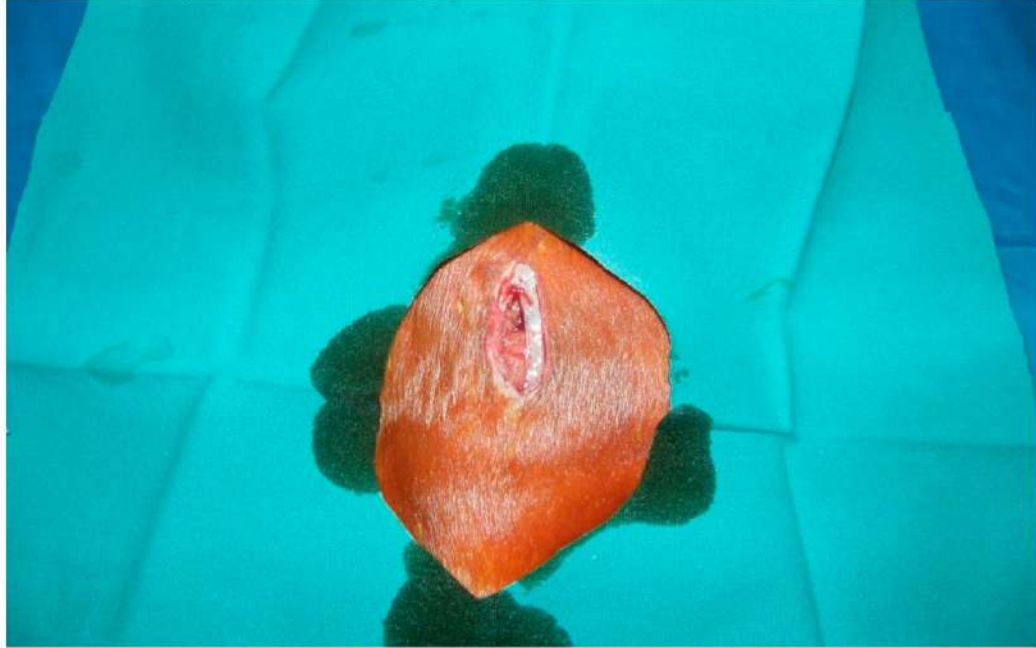
Grup I (Kontrol)	İnce barsak anastomozu	0. gün
GrupII	İnce barsak anastomozu	4. Gün
Grup III	Vagotomi + ince barsak anastomozu	4. Gün
Grup IV	İnce barsak anastomozu	7. Gün
Grup V	Vagotomi + ince barsak anastomozu	7. Gün

3.2. Cerrahi İşlem

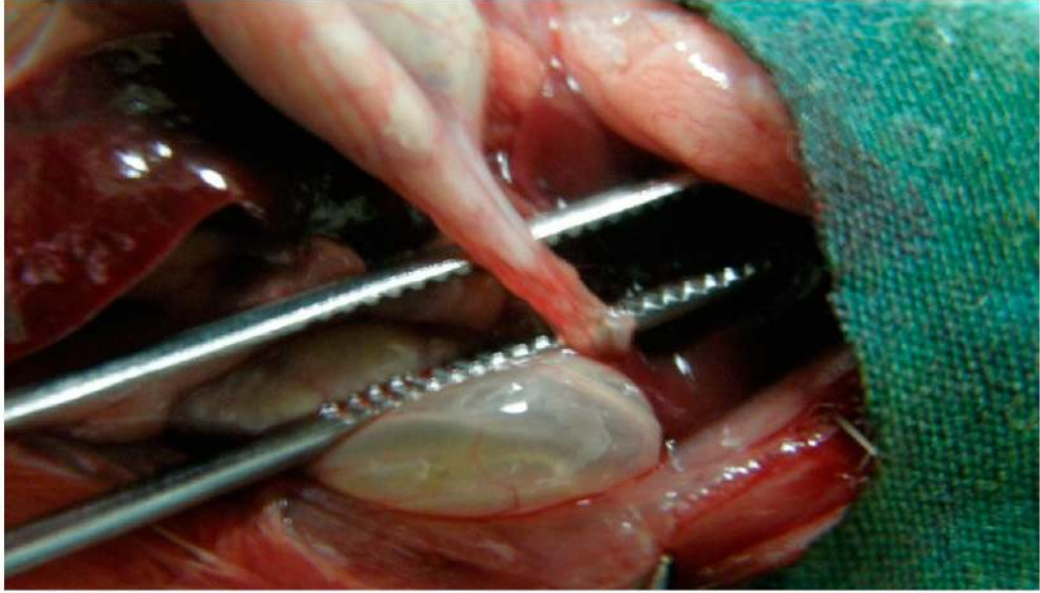
Ameliyatlar gruplar halinde ve diurnal değişikliklerin sonuca yansımaları standardize edebilmek için sabah saat 9 ve 12 arasında yapıldı. Ameliyatlar steril olmayan temiz koşullarda gerçekleştirildi. Deneklere herhangi bir barsak temizliği yapılmaksızın, ketamin hidroklorür 50mg/kg (Ketalar® 50mg Flakon, Eczacıbaşı, İstanbul) intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanarak anestezi sağlandı. El becerisinin sonuçları etkilememesi için, her gruptan denekler karışık olarak aynı cerrah tarafından ameliyat edildi. Sırt üstü yatar pozisyonda ameliyat masasına tespit edilen sıçanların karın tüylerinin temizlenmesinin ardından karın derisi %10'luk povidon iyodür (isosol, Merkez Lab, Türkiye) solüsyonu ile temizlendi (Resim 3.1). Karın orta hat açıldı. Karın içi organlar tanımlanıp özefagus bulundu (Resim 3.2).

Özefagusun ön ve arkasındaki nervus vagalis anterior ve posterior dalları kesildi (Resim 4,5). Ardından jejunum bulundu (Resim 3). Tüm deneklerde trietz dan itibaren 2 cm distalden jejunum anastomozu atravmatik 6/0 polipropilen (6/0, Atraumatic Prolene Suture, Ethicon® Johnson&Johnson, Belgium) dikiş materyali ile uç-uca olacak şekilde, 8 adet tek tek atılan invert edici dikişlerle gerçekleştirildi. Dehidrastasyonu önlemek amacıyla karın içine 3 cc serum fizyolojik solüsyonu enjekte edildi. Karın 3/0 atravmatik ipek dikiş (3/0, Atraumatic Silk Suture, Ethicon® Johnson&Johnson, Belgium) ile tek kat halinde devamlı (continuous) dikişler ile kapatıldı ve povidon iyodür ile temizlendi. işlem sonrası sıçanlara 6. saatten itibaren standart laboratuvar yemi ve su verildi.

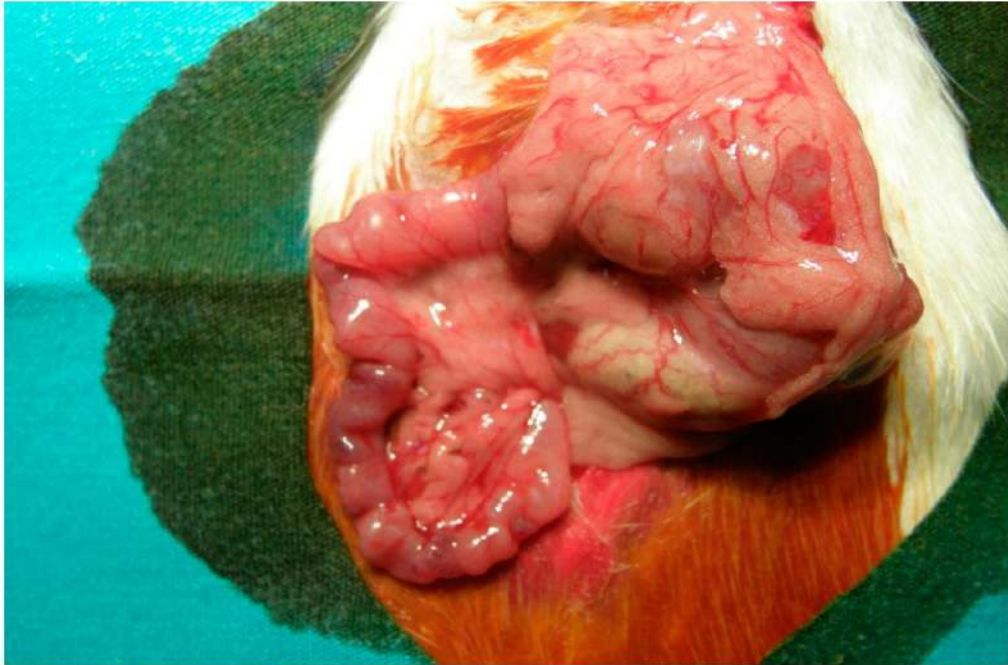
Resim 3.1 Sıçanların povidon iyot ile temizlik sonrasında örtülmesi ve batına giriş insizyonu.



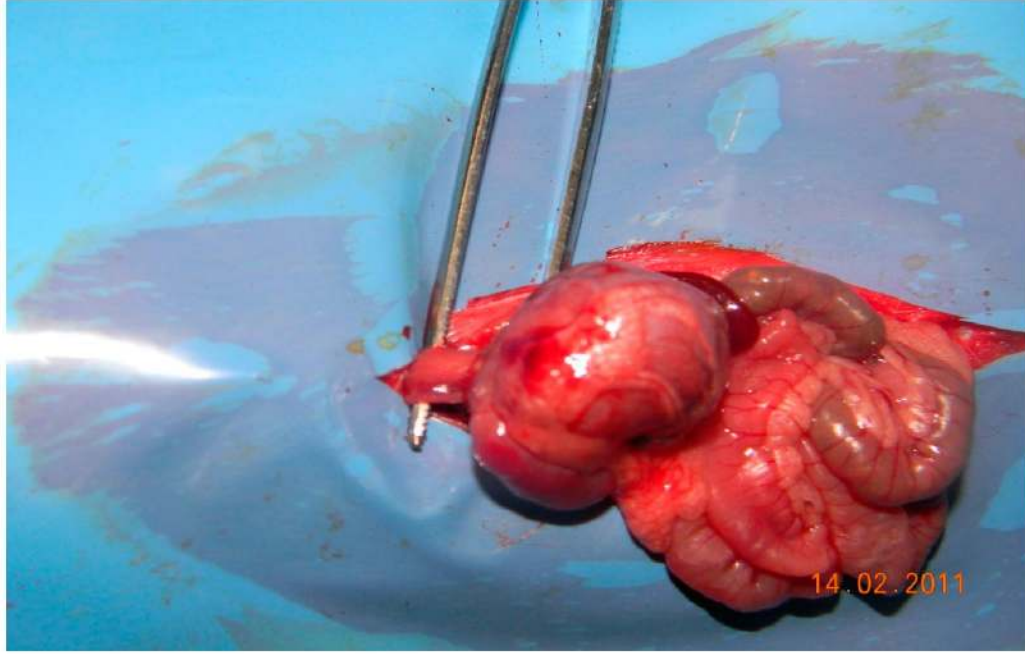
Resim 3.2 Karın içi organların tanımlanıp özefagusun bulunması.



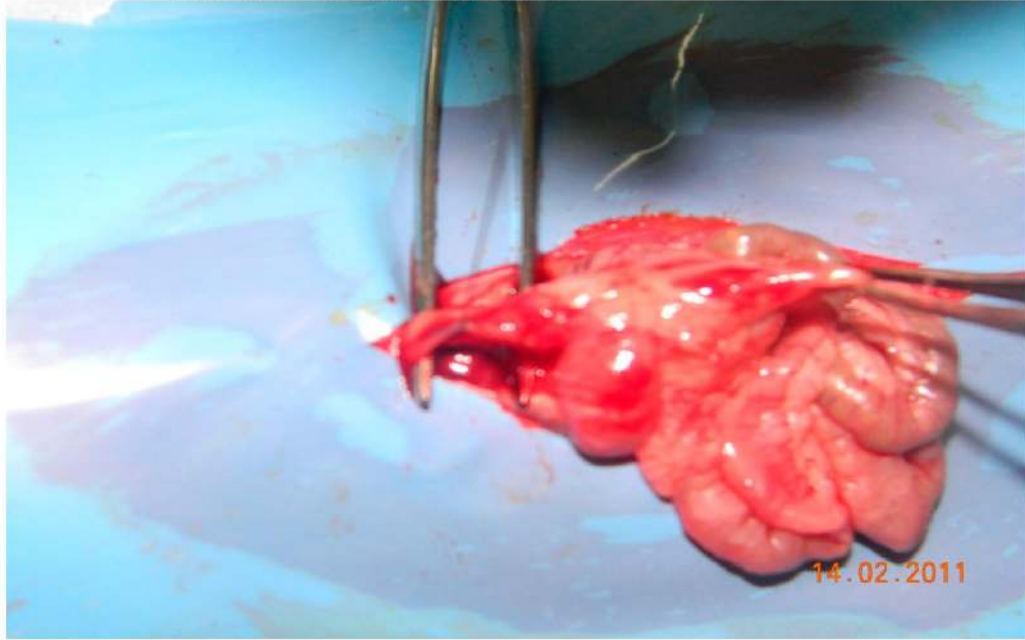
Resim 3.3 Jejunumun bulunması.



Resim 3.4 Özefagusun ön ve arkasındaki nervus vagalis anterior ve posterior dallarının bulunması ve kesilmesi.



Resim 3.5 Özefagusun ön ve arkasındaki nervus vagalis anterior ve posterior dallarının bulunması ve kesilmesi.



3.3. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü

Patlama basıncını ölçmek için sıvı pompası (Infusion pump, Abbott, ABD), basınç transdüseri (Transpac IV, Abbott, ABD) ve monitör (Petas KMA 460 R, Ankara, Türkiye) temin edildi. Karın açıldıktan sonra anastomoz yapılan jejunum segmenti bulundu. Anastomoz bölgesindeki yapışıkların giderilmesi veya manüplasyonu anastomozu zedeleyerek kaçak oluşmasına yol açabileceğinden ve böyle bir kaçağın ölçümlerin farklı çıkmasına neden olabileceğinden, çevre organ ve omental yapışıklıklar korundu. Apse, anastomoz ayrılması ve kaçak varlığı dikkatlice incelendi. Anastomoz bütünlüğünün korunmasına özen gösterildi. Anastomoz hattının distal ucuna minibulldog klemp yerleştirilerek hava ve sıvı kaçağı engellendi. Anastomozun proksimal ucu transekte edildi ve içindeki fekal içerik (varsa) uzaklaştırılarak içine basınç transdüseri ile monitöre bağlanan 6 french kalınlığında katerer yerleştirildi. Hava ve sıvı kaçağını önlemek amacıyla 2/0 ipek ile kateter tespit edilerek kapalı bir sistem oluşturuldu. Perfüzyon pompası ile 50 ml/saat hızla proksimale yerleştirilen kateterden jejunum içine sıvı verildi ve monitörde basınç takip edildi. Anastomozdaki patlama sırasında sıvı kaçağı veya basınçta ani düşme belirlenerek, o andaki monitör göstergesi anastomoz patlama basıncı olarak kaydedildi.

3.4. Biyokimyasal İnceleme

-80°C'de dondurulmuş doku örnekleri liyohipolize edildi ve ezildi. Hidrolizasyon örneklerinden 25 µL alınarak liyohipolize edildi ve 1ml %50 (v/v) izopropil alkolde çözüldü. 10 dakika sonra bu örnekler kloramin-T eklendi. Ardından 1 ml. Erlich solüsyonu eklenerek 50°C'de 90 dak. inkübe edildi. Reaksiyon sonrası oluşan renk değişikliği 560 nm dalga-boylu spektrofotometre kullanılarak değerlendirildi. Aynı koşullar altında, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.2, ve 1.6µg'lik hidroksprolin standartları incelendi. Standart eğri kullanılarak örnek konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar µg/mg doku olarak kaydedildi (51).

3.5. Sakrifikasyon

Tüm denekler ameliyat sonrası 4. gün ve 7.gün yukarıda tarif edilen anestezi yöntemi ile uyutularak, orta hat laparotominin ardından intrakardiyak kan alma yöntemi ile sakrifiye edildi. Karın içi yapışıklıklar bozulmadan patlama basıncının ölçülmesinin ardından jejunal anastomoz hattının 2 cm proksimal ve 2 cm distalini içerecek şekilde rezeke edilerek, anastomozun ortasından geçecek şekilde kesilerek jejunal segment açıldı. Parça hidroksiprolin düzeyi ölçümü için -80 'C'de donduruldu.

3.6. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 13.0 for Windows (Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Ölçümle belirtilen sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılım varsayımları Shapiro Wilk testiyle test edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, 3 ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Elde edilen istatistiksel analiz sonuçlarında p değeri 0,05'in altında bulunan karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Anestezi ve cerrahi işleme bağlı hiçbir grupta ölüm olmamıştır. Tüm deneklerde patlamanın anastomoz hattından olduğu görüldü. Hiç bir sıçanda yaygın peritonite yol açan makroskopik anastomoz kaçağı tespit edilmedi. Tüm sıçanlarda anastomoz hattının etrafında omentum yapıştığı ve çevre dokuların bu bölgeyi çevrelediği tespit edildi.

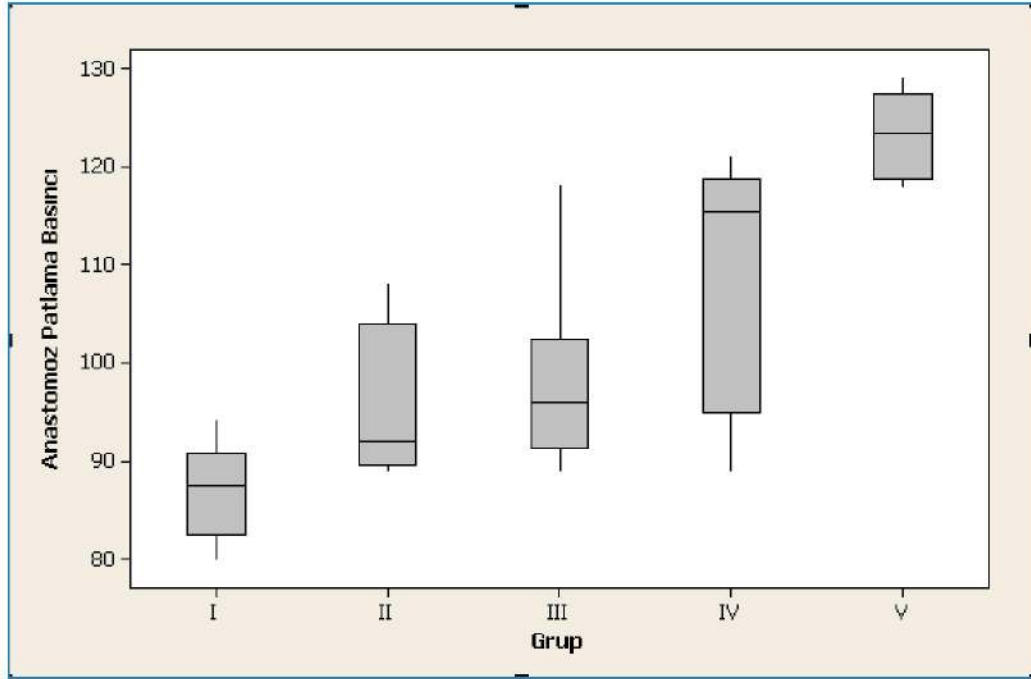
Anastomoz sonrası 4. ve 7. günlerdeki patlama basınç değerleri ile Hidroksiprolin değerleri ve standart sapmaları Tablo 1 ve 9 'da, gruplara göre anastomoz patlama basınç değerlerinin dağılımı Grafik 1 ve 2 'de gösterilmiştir.

Grupların ortalama patlama basınç değerleri (Ort. $\pm$ Std. Sapma); Grup I: $87,50 \pm 4,75$ cm Su, Grup II: $95,37 \pm 7,72$ cm Su, Grup III: $98,25 \pm 9,37$ cm Su, Grup IV: $109,25 \pm 12,66$ cm Su, Grup V: $123,37 \pm 4,27$ cm Su olarak bulundu (Tablo 1, Grafik 1).

Tablo 4.1 Patlama basıncı değerleri ve standart sapmaları (cmSu).

Denek No	Grup I	Grup II	Grup III	GrupIV	GrupV
1	82,000	108,000	118,000	92,000	122,000
2	80,000	92,000	92,000	118,000	118,000
3	87,000	95,000	94,000	116,000	118,000
4	88,000	89,000	101,000	89,000	128,000
5	90,000	107,000	98,000	104,000	129,000
6	91,000	92,000	103,000	119,000	118,000
7	84,000	91,000	91,000	121,000	125,000
8	94,000	89,000	89,000	115,000	121,000
Ort$\pm$SD (cm su)	$87,00 \pm 4,75$	$95,37 \pm 7,72$	$98,25 \pm 9,37$	$109,25 \pm 12,66$	$123,37 \pm 4,27$

Grafik 4.1 Gruplara göre anastomoz patlama basıncı değerlerinin dağılımı (cmSu).



Gruplar patlama basıncı olarak karşılaştırıldığında Grup II, Grup I 'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Grup I ve Grup II karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları.

Patlama basıncı	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup I	8	87,00 $\pm$ 4,75	87,50	80 – 94	0,015
Grup II	8	95,37 $\pm$ 7,72	92	89 – 108	

Grup III patlama basıncı, Grup I patlama basıncından anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 4.3 Grup I ve Grup III karşılaştırmalı anastomoz patlama.

Patlama basıncı	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup I	8	87,00 $\pm$ 4,75	87,50	80 – 94	0,005
Grup III	8	98,25 $\pm$ 9,37	96	89 – 118	

Grup IV, Grup I 'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Grup I ve Grup IV karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları.

Patlama basıncı	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup I	8	87,00 $\pm$ 4,75	87,50	80 – 94	0,002
Grup IV	8	109,25 $\pm$ 12,66	115,50	89– 121	

Grup V, Grup I ‘den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Grup I ve Grup V karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları.

Patlama basıncı	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup I	8	87,00 $\pm$ 4,75	87,50	80 – 94	<0,001
Grup V	8	123,37 $\pm$ 4,27	123,50	118 – 129	

Grup V, grup IV ‘ten anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Grup IV ve Grup V karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları.

Patlama basıncı	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup IV	8	109,25 $\pm$ 12,66	115,50	89– 121	0,003
Grup V	8	123,37 $\pm$ 4,27	123,50	118 – 129	

Grup V, grup III’den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Grup III ve Grup V karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları.

Patlama basıncı	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup III	8	98,25 $\pm$ 9,37	96	89 – 118	<0,001
Grup V	8	123,37 $\pm$ 4,27	123,50	118 – 129	

Grup II ve grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 4.8 Grup II ve Grup III karşılaştırmalı anastomoz patlama basınçları.

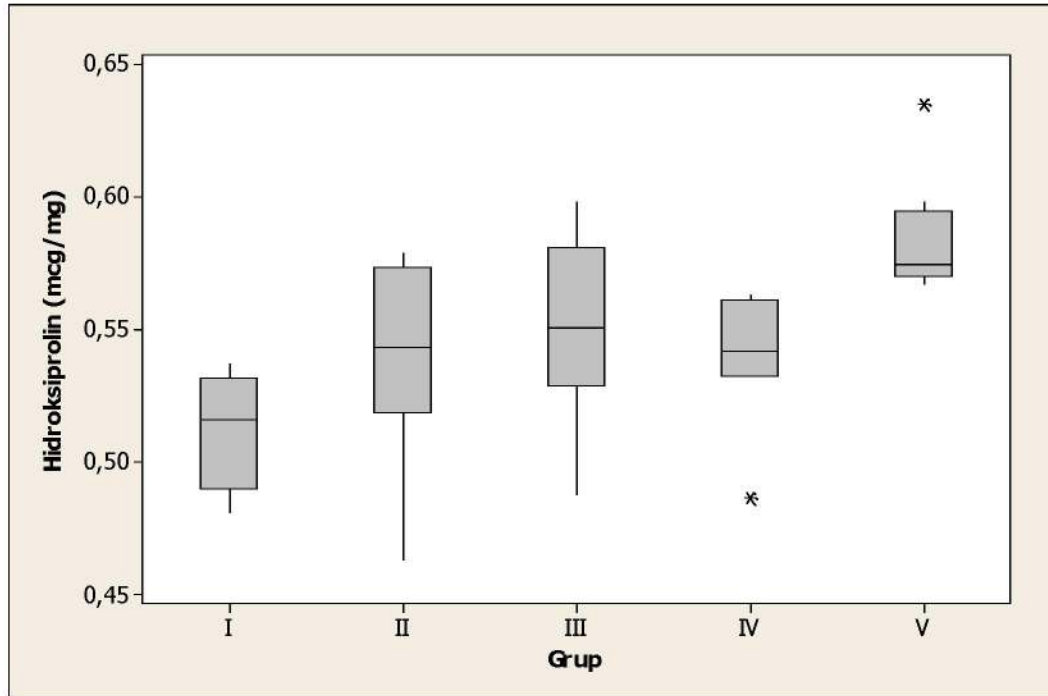
Patlama basıncı	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup II	8	95,37 $\pm$ 7,72	92	89 – 108	0,505
Grup III	8	98,25 $\pm$ 9,37	96	89 – 118	

Grupların ortalama hidroksiprolin değerleri: Grup I: $0,512 \pm 0,223$ mcg/mg, Grup II: $0,539 \pm 0,025$ mcg/mg, GrupIII: $0,549 \pm 0,023$ mcg/mg, GrupIV: $0,539 \pm 0,025$ mcg/mg, GrupV: $0,584 \pm 0,023$ mcg/mg olarak bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Grupların doku hidroksiprolin düzeyleri (mcg/mg).

Denek No	Grup I	Grup II	Grup III	GrupIV	GrupV
1	0,537	0,570	0,488	0,486	0,570
2	0,488	0,551	0,528	0,532	0,567
3	0,530	0,574	0,553	0,537	0,570
4	0,495	0,463	0,586	0,563	0,584
5	0,528	0,514	0,532	0,532	0,572
6	0,504	0,579	0,598	0,563	0,635
7	0,481	0,535	0,565	0,546	0,577
8	0,532	0,532	0,549	0,556	0,598
Ort±SD (mcg/mg)	0,512 ± 0,223	0,539 ± 0,025	0,549 ± 0,023	0,539 ± 0,025	0,584 ± 0,023

Grafik 4.2 Gruplara göre doku hidroksiprolin değerlerinin dağılımı (mcg/mg).



Gruplar hidrokspirolin değerleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.10)

Tablo 4.10 Grup I ve II karşılaştırmalı hidrokspirolin düzeyleri.

Hidrokspirolin	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup I	8	0,512 $\pm$ 0,223	0,516	0,48 – 0,54	0,065
Grup II	8	0,539 $\pm$ 0,025	0,543	0,46 – 0,58	

Grup III, Grup I’den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Grup I ve III karşılaştırmalı hidrokspirolin düzeyleri.

Hidrokspirolin	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup I	8	0,512 $\pm$ 0,223	0,516	0,48 – 0,54	0,028
Grup III	8	0,549 $\pm$ 0,023	0,551	0,49 – 0,60	

Grup IV, Grup I’den anlamlı olarak yüksek bulundu. (**$p<0.05$**). (Tablo 4.12).

Tablo 12 Grup I ve IV karşılaştırmalı hidrokspirolin düzeyleri.

Hidrokspirolin	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup I	8	0,512 $\pm$ 0,223	0,516	0,48 – 0,54	0,021
Grup IV	8	0,539 $\pm$ 0,025	0,542	0,49 – 0,56	

Grup V, Grup I’den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 13 Grup I ve V karşılaştırmalı hidrokspirolin düzeyleri.

Hidrokspirolin	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup I	8	0,512 $\pm$ 0,223	0,516	0,48 – 0,54	<0,001
Grup V	8	0,584 $\pm$ 0,023	0,575	0,57 – 0,64	

Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 4.14 Grup II ve III karşılaştırmalı hidrokspirolin düzeyleri.

Hidrokspirolin	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup II	8	0,539 $\pm$ 0,025	0,543	0,46 – 0,58	0,721
Grup III	8	0,549 $\pm$ 0,023	0,551	0,49 – 0,60	

Grup V, Grup IV'ten anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 15).

Tablo 4.15 Grup IV ve V karşılaştırmalı hidroksiprolin düzeyleri.

Hidroksiprolin	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup IV	8	0,539 $\pm$ 0,025	0,542	0,49 – 0,56	<0,001
Grup V	8	0,584 $\pm$ 0,023	0,575	0,57 – 0,64	

Grup V, Grup III'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 16).

Tablo 4.16 Grup III ve V karşılaştırmalı hidroksiprolin düzeyleri.

Hidroksiprolin	N	Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan	Min - Max	p
Grup III	8	0,549 $\pm$ 0,023	0,551	0,49 – 0,60	0,038
Grup V	8	0,584 $\pm$ 0,023	0,575	0,57 – 0,64	

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmayla bilateral trunkal vagotominin anostomoz yapılan sıçan jejunum'ları üzerine etkisini hidrokspirolin değerlerini ve patlama basınçlarını ölçerek incelemeyi amaçladık. Konu ile ilgili yapılan çalışmaları kategorize ederek çalışmamızla benzer ve farklı yönlerini inceledik.

Vagotominin sindirim kanalı ve özellikle ince barsak üzerine etkileri birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmı ışık mikroskopik düzeyde iken bir kısmı hücresel değişiklikleri incelemiştir (13,14,15,16,81,82,83).

Başaloğlu, sıçanlarda trunkal abdominal bilateral vagotomi sonrasında duodenum'un histolojik yapısını incelemiş ve tunica mucosa ve lamina propria'da genişleme, epitel hücrelerinde sayıca artma, intestinal bezlerin lümenlerinde daralma, tunica muscularis'de genişleme, goblet hücrelerinin hacminde artış ve villuslarda kısalma olduğunu bildirmiştir (14).

Alu ve ark. Yaptıkları çalışmada vagotomiden 7 gün sonra enterositler ve goblet hücrelerinde ince barsak mukozasında yıkıcı karakterde morfolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir (82).

Mackie ve ark. köpeklerde vagotomi yaparak jejunum ve ileum'un kan akımını ölçmüşlerdir. Çalışmalarının sonucunda vagotomiden önce jejunum için 0.91 ml/gr/dk ve ileum için 0.89 ml/gr/dk olan kan akım oranlarının vagotomiden sonra % 49.5 azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada vagotomiden sonra jejunal ve ileal kan akımı incelenmiş ve sonuçta mezenterik damarlarda kan akımının azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada n. vagus'un barsak üzerine direk etkili olduğu vurgulanmıştır (84).

Xuan-Yu Wang ve Ark, domuzlar üzerinde yaptıkları unilateral vagotomiden 10 gün sonra barsakta plexus submucosus'ta dejenerasyon tespit etmişlerdir (83).

Bruna ve ark. Sempatik denervasyonun sıçanlarda yara kontraksiyonunu hızlandırdığını ancak reepitelizasyonu geciktirdiğini göstermişlerdir. Yine aynı

çalışmada periferik sinir sisteminin yara iyileşme basamaklarına katkı sağlayan faktörlerden biri olduğunu vurgulamışlardır (85).

Bruna ve ark. beta1 ve beta 2 adrenerjik blokaj yapılan sıçanlarda yara kontraksiyonunun ve reepitelizasyonunun geciktiğini göstermişlerdir (86).

Madden ve ark. yara iyileşmesi biyolojisinde kollajenin yerini açıklamak için sadece ne kadar kollajenin mevcut olduğunu bilmenin yetmeyeceğini, kollajenin sentez ve lizis oranlarının da bilinmesi gerektiğini bildirmişlerdir. İyileşen yaraya belli bir zaman aralığında işaretli prolin vererek ve yarada işaretli prolin içeren hidroksiprolin miktarını ölçerek kollajen sentez ve depozisyonunun belirlenebileceğini ifade etmişler ve bu amaçla sıçanlarda çalışma yapmışlardır (87).

Cronin yaptığı bir çalışmada, anastomoz patlama basıncı ölçümlerinde anastomoz yaptıktan sonraki 3. günden itibaren uygulanacak olan kuvvetin giderek arttığını ve 7-10. günlerde maksimuma ulaştığını, aynı zamanda ilk 3 günde hidroksiprolin konsantrasyonunun anastomoz bölgesinde %40 azaldığını ve yaklaşık 5. günden itibaren normale yaklaştığını, 10-14. günlerde ise normalin üstüne çıktığını bildirmiştir (88).

Barsak anastomozlarında iyileşme mekanik, biyokimyasal veya histopatolojik olarak değerlendirilebilir (89).

Mekanik değerlendirme anastomozun patlama veya kopma kuvvetine bakılarak yapılırken biyokimyasal değerlendirme anastomoz bölgesindeki kollajenin yapım hızına, miktarına ve özelliklerine bakılarak yapılır . Kollajen yapımı anastomoz bölgesinde 3. günden sonra lokalize olur ve barsak duvarında gelişen diğer olaylardan etkilenmeyen kollajen kontenti (yaş ağırlığa göre standart doku başına düşen hidroksiprolin miktarı) anastomozun biyokimyasal değerlendirilmesinde güvenilirdir (90).

Vagus %90 afferent, %10 efferent liflerden oluşan karma bir sinirdir. Afferent vagus sisteminin hipotalamik hipofizer adrenal aks aktivasyonu ile inflamatuvar yanıtı düzenlediği bilinmektedir. Borovikova ve ark. yaptığı çalışmada vagusun makrofajlardan TNF üretimini azalttığından bahsedilmiştir. Yine bu

çalışmada vagusun cerrahi diseksiyonu proinflatuar sitokin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (91).

Kolinerjik sinir sisteminin barsak dokusu üzerine immün düzenleyici rolü olabilir. Öte yandan kolinerjik sistemin, makrofajlardan proinflatuar sitokinlerin salınmasını inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte kolinerjik sistemin, sikokin salınımı üzerine etkisinin yanı sıra makrofajların bakteri fagositozu ve endositozu gibi önemli fonksiyonlarını etkilediği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (91,92).

Abdomende parasempatik sistem tamamen nervus vagustan gelen liflerle sağlanır. Vagotomi sonrası abdomende sempatik sistem hakim olur ve gastrointestinal sistem organlarında fizyoloji tamamen sempatik sinir sistemine dayanarak çalışır. Sempatik sistemin hakimiyeti hiperinflamasyonla sonuçlanır; ki buda anastomoz yapılan bölgede yapışıklıkların artmasına sebep olur. Bu yapışıklıklar sayesinde anastomoz hattı dahada güçlenir. Bu durumun anastomoz iyileşmesi üzerine olası etkileri bilinmediğinden anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışmamızda sıçanlarda anastomoz sonrası 4.ve 7. günlerde patlama basıncı ve doku hidroksiprolin ölçümü yaparak, bilateral trunkal vagotominin ince barsak anastomozu üzerindeki etkilerini araştırdık.

Özellikle vagotomi sonrası 7. Gün; sakrifiye edilen grupta, hidroksiprolin değerleri ve patlama basınç değerleri anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Bu çalışmada, sıçanlarda yapılan bilateral trunkal vagotominin ince barsak anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkisi tespit edilmiş olup, bu etki özellikle 7. günde çok belirgin olarak gözlemlenmiştir. Johnson,yeni bir anastomoz gücünün, ameliyat olmamış barsak duvarının yaklaşık 2/3'ü kadar olduğunu, ilk 3 gün içinde bu gücün ameliyattan hemen sonraki değerinin yaklaşık %15'ine düştüğünü görmüş ve bunun erken postoperatif dönemde dikiş tutma kapasitesinde hızlı bir azalmayı ifade ettiğini göstermiştir. 4. günden sonra güçte hızlı bir artış kaydedilmesi, 7. günde anastomozun ameliyattan hemen sonrakinden daha güçlü olması, anastomozu

köprüleyen dokuda kollejen sentez ve depolanmasına bağlanmaktadır. Bu dönemde barsak duvarı yırtılma kuvvetine direncini tekrar kazanmış durumdadır (94).

Patlama basıncı ve hidrokspirolin düzeyi anastomoz iyileşmesi değerlendirilmesinde hala en güvenilir ölçüm metodlarıdır. Literatür ışığında değerlendirmemiz gerekirse vagotomi sonrası abdomende sempatik hakimiyet nedeniyle yara yerinde hiperinflamasyon gelişir ve sonuç olarak anastomoz çevresi yapışıklıklar daha fazla gözlenmekte olup bu yapışıklıklar anastomoz hattında güçlenmeye neden olmaktadır. Bu durum fazladan yeni kollajen sentezine yol açarak özellikle 7. günde daha belirgin hale gelmektedir. Bu çalışmada bilateral trunkal vagotominin ince barsak anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkisi tespit edilmiştir. Vagotominin iyileşme mekanizmaları üzerine etkisi bu çalışmada çalışılmamış olsa da cerrahide vagotomi ve anastomoz uygulamaları devam ettiği sürece üzerinde detaylı çalışmalar yapılmaya geçecek bir konu olarak görünmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmamızda, trunkal vagotominin ince barsak anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etki gösterdiği patlama basıncı ve hidroksiprolin ölçümleri ile gösterilmiştir.

Vagotomi+İnce barsak anastomozu grupları (4. Gün ve 7. Gün) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi ($p<0,05$). Anastomoz kaçaqları gastroinestinal sistem cerrahisinde en korkulan komplikasyonlardan biridir. Bu yüzden, gastrointestinal sistemde, sistemik veya lokal uygulama ile anastomozda yara iyileşmesini hızlandırmak ve güçlü bir anastomoz hattı elde etmek için çeşitli yöntemler denemiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada bilateral trunkal vagotominin ince barsak anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkisi tespit edilmiştir. Vagotominin iyileşme mekanizmaları üzerine etkisi bu çalışmada çalışılmamış olsa da cerrahide vagotomi ve anastomoz uygulamaları devam ettiği sürece üzerinde daha detaylı çalışmalar yapmaya değecek bir konu niteliğindedir.

KAYNAKLAR

- 1) Turlapathy Prasad DMW, Jayasundar S, Ghosh MN. Guanethidine induced sympathectomy, J Pharmacology 1979; 11:87-92.
- 2) Nozdrachev ad, Shilkin VV, Accurатов EG, et al. The changes in the nervus structures under the chemical sympathectomy with guanethidine. J Autonomic Nervus System 1988;74:82-85.
- 3) Angeletti PU. Chemical sympathectomy in newborn animals. Neuropharmacology 1971;10:55-59.
- 4) Marcos FM, Lioyd MN, Nicholas G, et al. Role of the sympathetic nervus system in peptic ulcerproduction in rats. Surgery . 1978;83(2):194-199.
- 5) Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. Gray' s Anatomy. Churchill Livingstone, London, 1989; 1347-1375.
- 6) Arıncı K, Elhan A. Anatomi Cilt 2. Güneş Kitapevi, Ankara. 2001; 235-272.
- 7) Guyton AC. Textbook of medical physiology(8 th ed) W.B Saunders Company, Philedelphia/London, 1991; 667-738.
- 8) Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe TAŞ, Ankara.2002: 1044-1074.
- 9) Arıncı K, Elhan A. Anatomi Cilt 1. Güneş Kitapevi, Ankara. 2001; 241-251
- 10) Özkuş K, Demirci S, Barlas BO. İnce barsak anatomisi. J Surg Med Sci 2005;1(8):1-2.
- 11) Hamann W. The Clinical role of the sympathetic blocks. Pain Revies Elite 1999; 6:314-318.
- 12) Akiba Y. Furukawa O. Guth P.H. Cellular bicarbonate protects rat duodenal mucosa from acid-induced injury J Clin Invest. 2001 Dec;108(12):1807-16.
- 13) Moore B.A, Kim D, Vanner S, Neural pathways regulating Brunner's gland secretion in guinea pig duodenum in vitro Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol , 2000;279:G910–G917.
- 14) Başaloğlu K. Abdominal trunkal bilateral vagotomi yapılan rattus albinus'ların duodenum'un da histolojik değişikliklerin incelenmesi, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 1992.

- 15) Koyun N. Vagotomi ve sempatektomi uygulanan ratlarda midede gözlenen morfolojik değişikliklerin incelenmesi, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Kayseri 2002.
- 16) Ekinci N. Rattus Albinus'larda abdominal trunkal bilateral vagotomi sonrası midenin epitel ve bez hücrelerindeki değişiklikler, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 1989 11: 277- 286.
- 17) Yıldırım M. Temel Nöroanatomi Nobel Kitabevi, i. Baskı İstanbul 2000: 195-220.
- 18) Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 111. Cilt. Nobel Tıp Kitabevi, Adana 1999:349- 373.
- 19) Snell RS. Klinik Nöroanatomi Editör: Mehmet Yıldırım. Nobel Kitabevi İstanbul 2000: 459-488.
- 20) Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Barış Kitapevi, cilt 2. 17. Baskı Ankara 1996;619-623.
- 21) Sodeman's Fiziopatoloji. Türkiye Klinikleri Yayınevi. Cilt 2. Ankara 1992: 892-927.
- 22) Becker HD, Caspray WF. Postgastrektomi ve Postvagotomi Sendromları. İzmir, Güven Kitabevi, 1984: 3-17.
- 23) Legrand M, Detroz B, Honore P, Jacquet N. Laparoscopic highly selective vagotomy. Surg Endosc 1992, 6-90.
- 24) Marks R, Dykes P, Motley R. Clinical signs and Procedures in dermatology 1. st ed. London 1993;35.
- 25) Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrews disease of the skin, clinical Dermatology ,8th ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 1990.
- 26) Witt MB, Barbul A.General principles of wound healing. Surg ClinNorthAm June 77:509-528, 1997.
- 27) Necmi Akut ve kronik yara bakımı Ankara 2003 Sayfa 17-33.
- 28) Kalaycı Göksel Genel cerrahi 1. Cilt Ankara 2002 Sayfa 53-60.
- 29) Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. Surg Gynecol obstet 126 (4): 747 53, 1968.

- 30) Graham MF, Drucker DE, Diegelmann RE, Elson CO. Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. *Gastroenterology* 92(2):400-405, 1987.
- 31) Martens MF, Huyben CM, Hendriks T. Collagen synthesis in fibroblast from human colon: Regulatory aspects differences with skin fibroblasts. *Gut* 33(12):1664-70, 1992.
- 32) Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg. ClinNorthAm* 1997;77:549-573.
- 33) Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. *J Sug Res* 1990 May; 48(5):504.
- 34) Brasken P. Healing of experimental colon anastomoses. *Eur J Surg* 1991;Suppl 566:1-51.
- 35) Mast BA: Healing in other tissues. *Surg Clin North Am* 77:529-47, 1997.
- 36) Oxlund H, Christensen H, Seyer-Hansen M, Andreassen TT. Collagen deposition and mechanical strength of colon anastomoses and skin incisional wounds of rats. *J Surg Res* 66:25-30, 1996.
- 37) Högström H, Haglund U. Postoperative decrease in suture holding capacity in laparotomy wounds and anastomoses. *Acta Chir Scand* 1985;151:533-535.
- 38) Hesp Flem, Hendriks T, Lubbers A-JC, de-Boer HHM: Wound healing in the intestinal wall: A comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Dis colon Rectum* 1984;27:99-104.
- 39) Martens MF WC, Hendriks TH: Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. *Gut*, 1991;32:1482-1487.
- 40) Hendriks T, Mastboom W. Healing of experimental intestinal anastomoses. *Dis. Col Rect* 1990; 33:891-902.
- 41) Graham MF, Blomquist P, Zederfeldt B: The alimentary canal; Cohen IK, Diegelman RF: Wound healing. *Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1992, 1st(ed), pp 433-449.
- 42) Irvin TT, Hunt TK. Reappraisal of the healing process of anastomosis of the colon. *Surg* 1974; 138:741.

- 43) Hesp F, Hendriks T. Wound healing in the intestinal wall. *Dis Col Rect* 1984; 27:99.
- 44) Hawley PR, Faulk WP, Hunt TK. Collagenase activity in the gastrointestinal tract. *Br J Surg*. 1970; 57:896-899.
- 45) Jönsson K, Jiborn H, Zederfeldt B. Breaking strength of small intestinal anastomoses. *Am J Surg* 1983;145:800-803.
- 46) Blomquist P, Jiborn H, Zederfeldt B. The effect of relative bowel rest on healing of colonic anastomosis. Breaking strength and collagen in the colonic wall following left colon resection and anastomosis in the rat. *Acta Chir Scand* 1984;150:681-685.
- 47) Khoury GA, Waxman BP. Large bowel anastomoses. The healing process and sutured anastomoses. A review. *Br J Surg* 1983;70:61-63.
- 48) Irvin TT, Goligher JC. Aetiology of disruption of intestinal anastomoses. *Br J Surg* 1973;60:461-464.
- 49) Hogstrom H, Haglund U, Zederfeldt B. Tension leads increased neutrophil accumulation and decreased laparotomy wound strength. *Surgery* 1990;107:215.
- 50) Kılıç Y, Avar B, Kamalı S. Kolon anastomozlarında stapler ve el dikiş tekniklerinin kısa süreli komplikasyonlar açısından karşılaştırılması. *Kolon Rektum Hast Derg*, 1991;1:45.
- 51) Ravitch MM, Brolin R, Kolter J. Studies in the healing of intestinal anastomoses. *World J Surg*. 1981;5:627.
- 52) Silver A. Local and systemic factors which affect the proliferation of fibroblast. In: Kulonen E: *Biology of fibroblasts*. Academic Press, London. 1973; 507.
- 53) Carrico TJ, Menhrhof AJ, Cohen IK. Biology of wound healing. *Surg.Clin.North.Am* 1984;64:721.
- 54) Irvin TT, Hunt TK. The effect of trauma on colonic healing. *Br J Surg* 1974;61:430.
- 55) Conolly WB, Hunt TK, Sonne M. Influence of distant trauma on local wound infection. *Surg Gynecol Obstet* 1969;128:713.
- 56) Feathers RS, Lewis AAM, Sagor GR. Prophylactic systemic antibiotics in colorectal surgery. *Lancet*, 1977 Jul; 2:8027, 4-8.

- 57) Irvin TT. Collagen metabolism in infected colonic anastomoses. Surg.Gynec.Obstet.1976; 143:220.
- 58) Sökücü N, Akyüz A. Kolorektal ameliyatlarda mekanik barsak temizliği. Kolon ve Rektum Hast.Derg.1991;1:6.
- 59) Ravitch MM. Some considerations on the healing of intestinal anastomoses. Sur.Clin.N.Amer.,1969; 49:627.
- 60) Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B.: Healing of experimental colonic anastomoses: IV.Effect of suture technique on collagen metabolism in the colonic wall. Am.J.Surg.,1980;139:406.
- 61) Daly, JM., Vars, HM., Dudrick, SJ. Effect of protein depletion on strength of colonic anastomoses. Surg.Gynecol.Obstet., 1972;134:15
- 62) Hastings JC, Winkle WV, Barker E. Effect of suture materials on healing wounds of the stomach and colon. Surg.Gynecol.Obstet.,1975;16:277.
- 63) Gambee LP, Garjjobst., Hardwick, C.E. Ten years experience with a single layer anastomose in colon surgery. Am.J.Surg.,1956;92:222.
- 64) Thornton, FJ., Barbul, A.: Wound Healing: Healing in the gastrointestinal tract. Surg.Clin.N.Amer.,1997;77:549.
- 65) Corman, ML.: Carcinoma of rectum. In: Corman, M.L, editor. Colon and rectal surgery, 3rd ed. Philadelphia. J.B. Lippincott Co.1993;596-720.
- 66) Schrock, TR., Denevey, CW., Dunphy, JE. Factors contrubuting to leakage of colonic anastomoses. Ann.Surg.,1973;177:513-519.
- 67) Manz CW, La Tendresse C. The detrimental effects of drains on colonic anastomoses; an experimental study. Dis Colon and Rectum,1970;13:17-25.
- 68) Stoop, MJ., Dirken, R., Hendriks, T. Advance age alone does not suppress anastomotic healing in intestine. Surgery, 1996;119:15.
- 69) Foster, ME., Laylcock, JRD., Silver, IA. Hypovolemia and healing in colonic anastomoses. Br.J.Surg.,1985;72:831.
- 70) Takano, K., Mouri, N., Sakurai, H. Effect of growth hormone on wound healing in protein-malnourished rats treated with corticosteroids. J.Pediat.Surg.,1994; 29:790-793.
- 71) Goodson WH, Hunt TK. Wound healing and the diabetic patient. Surg Gynecol Obstet 1979,149:600-608.

- 72) Jiborn, H., Ahonen, J., Zederfeldt, B. Healing of experimental colonic anastomosis. I. Bursting strength of the colon after left colon resection and anastomosis. *Am.J.Surg.*, 1978; 136: 587.
- 73) Jiborn, H., Ahonen, J., Zederfeldt, B. Healing of experimental colonic anastomosis. II. Breaking strength of the colon after left colon resection and anastomosis. *Am.J.Surg.*, 1978; 136: 595.
- 74) Hawley, PR. The aetiology of colonic anastomotic leaks with special reference to the role of collagenase. M.Sc. Thesis, 1969, University of London.
- 75) Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ,. Surgical Anatomy and Technique. Springer-Verlag, Newyork, 1994; 371-387.
- 76) Schwartz Principle of Surgery 8 th edition türkçe çeviri 2008; 1055/1093
- 77) Kalaycı G. Genel cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 374-5, 1299-3000.
- 78) Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley O.R., Basic Histology, Aytekin Y. (çeviri editörü), 1993, Barış Kitapevi, 15: 336-370.
- 79) Clinical Review: Healing in gastrointestinal anastomoses, Part I Sarah K. Thompson, M.D, Eugene Y. Chang, M.D and Blair A. Jobe, M.D 2006 Wiley-Liss, Inc. Microsurgery 26: 131-136, 2006.
- 80) Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Barış Kitapevi, cilt 2. 17. Baskı Ankara 1996; 619-623.
- 81) Öztürk F. Vagotomi Yapılan ve H2 Antagonist Verilen Ratlarda Midede Gastrin ve Somatostatin Salgılayan Hücrelerde Oluşan Değişiklikler, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri 1991
- 82) Tsibulevski AIu, Eletsii TuK. Changes in the morphology of jejunal mucosa in conditions of bilateral subdiaphragmatic vagotomy. *Biull Eksp Biol Med* 1976; 81: 628- 632.
- 83) Wang XY, Wong WC, Lmg WA. An ultrastructural study of the submucous plexus of guinea pig intestine after unilateral vagotomy. *J Anat* 1995 ; 187: 613-623.
- 84) Mackie BD, Chir M, Turner MD: The effect of truncal vagotomy on jejunal and ileal blood flow. *J Surg Res* 1971; 11: 356-363.

- 85) Buruna RS, Juliana FC, Thais PA, Alexis D, Andrea MAC, Sympathetic denervation accelerates wound contraction but delays reepithelialization in rats Wound Repair and Regeneration 2005; 13: 498-505.
- 86) Bruna R Souza, Jeanine S Santos and Andréa MA Costa Blockade of $\beta 1$ and $\beta 2$ Adrenoceptors delays wound contraction and re-epithelization in rats Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (2006) 33, 421–430.
- 87) Madden J.W., Peacock E.F., Studies on the biology of collagen during wound healing Role of the collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. Surgery 1968; 64:288-94.
- 88) Gainant A. Prevention of anastomotic dehiscence in colorectal surgery. J Chir (Paris) 2000 feb;137(1):45-50.
- 89) Hendriks T. Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomoses. Dis Colon Rectum 1990; 33:891-901.
- 90) Ekingen G, Ceran C, Demirtola A, Demiroğulları B, Sancak B, Poyraz A, Sönmez K, Basaklar AC, Kale N İnce Barsak İskemi Reperfüzyonunda Reperfüzyon Süresinin Biyokimyasal Değişiklikler ve Anastomoz İyileşmesine Etkisi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 13(1) 7-12 (2006).
- 91) Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature 2000;405:458-462.
- 92) Wang H, Liao H, Ochani M, Justiniani M, Lin X, Yang L, Al Abed Y, Wang H, Metz C, Miller EJ, Tracey KJ, Ulloa L. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. Nat Med 2004;10:1216-1221.
- 93) Esmerji P. Van Der Zenden, Guy E.Boeckxstaens, Wouter J.de Jonge, The vagus nerve a modulator of intestinal inflammation Neurogastroenterology and Motility 2009 Jan;21(1):6-17.
- 94) Derleme: B. Kılıçoğlu, S. S. Kılıçoğlu, V. Ç. Eren, Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2005;12(1)/ 67-76.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 28/01/2010
TOPLANTI NO : 2010/01

- 1- Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2010-01-28/01 Protokol nolu "Ratlarda Vagotominin İnce Barsak Anastomoz İyileşmesi Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının ZKÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

A handwritten signature in black ink, likely belonging to Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU.

Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı