

**KOLOKOLİK ANASTOMOZ GÜVENLİĞİNDE
FİBRİN DOKU YAPIŞTIRICININ ETKİNLİĞİ***EFFECTIVENESS OF FIBRIN SEALANT
IN COLOCOLIC ANASTOMOSIS*Dr. H.Gülşen YILMAZ*, Dr. Mustafa ODABAŞI*,
Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM**, Dr. Bilsel BAÇ*

ÖZET: Anastomoz kaçakları, özellikle acil kolorektal cerrahide, hastanede kalış süresi ve mortaliteyi önemli oranda artıran bir komplikasyondur. Bu nedenle dokuların biyolojik yapışmasını kolaylaştıracak bir faktör kullanarak anastomoz ayrılmasını önlemeyi planladık. Bu amaçla 48 adet, Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan ile her biri 12 denekten oluşan 4 grup oluşturuldu. Tüm gruplara inen kolonda kolokolik anastomoz, ikinci ve dördüncü gruplara ek olarak anastomoz etrafına fibrin yapıştırıcı uygulandı. Üçüncü ve dördüncü gruplarda ise bu işlemlerden önce peritonit oluşturuldu. Anastomoz patlama basıncı ölçümleri ve histopatolojik değerlendirmede peritonitli deneklerde kolokolik anastomoz iyileşmesinin bozulduğu gözlenirken fibrin doku yapıştırıcı uygulanması ile hem normal karında hem de peritonit varlığında, anastomoz güvenliğinin ve iyileşmenin pozitif yönde etkilendiği saptandı.

Anahtar kelimeler: Peritonit, kolon anastomozu, fibrin yapıştırıcı

SUMMARY: Leakage from a colonic anastomosis remains a major complication of surgery for colon emergencies and is associated with a significant increase in postoperative hospital stay and mortality rate. The purpose of our study was to investigate whether fibrin sealant, a well known tissue adhesive, will augment healing of bowel anastomosis in an experimental peritonitis model. Forty-eight male Sprague-Dawley rats were randomized into four groups. All rats underwent conventional sutured colo-colic anastomosis. The rats in group 3 and 4 had been exposed peritonitis before that procedure. In groups 2 and 4 fibrin sealant was added to the suture line. The measurements of bursting pressure and histopathological evaluations of suture lines revealed that peritonitis was deleterious to healing of colonic anastomosis. It was also seen that fibrin sealant augments healing of colonic anastomosis both in normal and peritonitis models.

Key words: Peritonitis, colonic anastomosis, fibrin sealant

GİRİŞ

Sütür materyalleri ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen kolorektal cerrahi hala komplikasyonlara adaydı. Bunlardan en ciddi olanı, postoperatif hastanede kalış süresini iki, mortalite oranını üç kat artıran anastomoz kaçaklarıdır(1). Özellikle sol kolonun acil cerrahi girişimlerinde, fekal bulaşım olduğu peritonitli olgularda, hazırlanmış kolonla gerçekleştirilen anastomozlar yüksek oranda (%20-80) kaçak riski taşır (1-6).

Bu nedenle dokuların biyolojik yapışmasını kolaylaştıracak bir faktör kullanarak anastomoz güvenliğini artırmayı planladık. Bu amaçla konsantre insan fibrinojenini tercih ettik. Fibrinojen ve trombinden oluşan iki komponenti olan biyolojik kaynaklı bu ürün, kan pıhtılaşmasının son evresini taklit eder. Kanamayı durdurucu, pıhtılaşmayı kolaylaştırıcı ve dolgu maddesi şeklinde kullanılan fibrin doku yapıştırıcının, yara

iyileşmesini destekleyici ve su geçirmez özellikleri de bildirilmiştir(7-8).

Çalışmamızın amacı; bilinen bir doku yapıştırıcı olan fibrin yapıştırıcının enfekte karında anastomoz güvenliği ve iyileşmeyi nasıl etkilediğini gözlemlemektir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirildi. Ağırlıkları 200-250gr olan 48 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Her biri 12 denekten oluşan 4 grup oluşturuldu.

Tüm deneklerde ketamin hidroklorür (60 mg/kg, intramusküler) ile anestezi sonrası karın tıraşı ve povidon iyod ile cilt temizliğini takiben 3 cm'lik median insizyonla laparotomi gerçekleştirildi.

Grup 1 ve 2 yi oluşturan deneklerde inen kolonda transeksiyon sonrası 6/0 ipekle tek kat end-to-end kolokolik anastomoz gerçekleştirildi. İkinci grupta ek olarak anastomoz etrafına fibrin yapıştırıcı (Tisseel Kit, İmmüno, Vienna, Austria) uygulandı. Üretici önerilerine uygun olarak aprotinin solusyonu (3000 kallidinogenase

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D

** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D

Yazışma Adresi: Dr. H. Gülşen Yılmaz

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D. Diyarbakır

Tel: (0412) 248 88 00 - 01 - 16 Hat (4291) Fax: (0412) 248 84 45

inactivator U/ml) ile fibrinojen konsantrisi (120 mg/ml) ve trombin (500 Ü/ml) ile calcium chloride (40 mmol/l) ayrı ayrı karıştırıldı. Bu karışımlar, 37° C de ısıtıldıktan sonra eş zamanlı uygulanabilecekleri özel double-barreled enjektöre alınarak ilgili bölgeye uygulandı.

Grup 3 ve 4'ü oluşturan deneklerde; 22 G iğne ile 0.5 cc barsak içeriği aspire edilerek 5cc % 0.9'luk NaCl ile sulandırıldıktan sonra 4 kat gazlı bezden süzülüp ve elde edilen inokulumda Mc Farkland yöntemi(9) ile 0.5 cc de 10^{12} bakteri olacak şekilde solüsyon hazırlandı. Tüm deneklere kendi inokulumlarından hazırlanan solüsyondan 0.5 cc intraperitoneal olarak verildi. 24 saat sonra deneklere -piloereksiyon, hareket azlığı gibi sepsis semptomları gözlemlendi- relaparotomi uygulandı. Peritoneal lavajı takiben inen kolona transeksiyon ve 6/0 ipekle tek kat end-to-end kolokolik anastomoz - grup 4 teki deneklerde ek olarak anastomoz etrafına fibrin yapıştırıcı uygulandı.

Tüm deneklere anastomoz uygulandıktan sonraki 4.gün relaparotomi yapılarak anastomozun proksimal ve distalinde 2 cm barsak içecek şekilde kolon rezeksiyonu yapıldı. Denekler intraperitoneal aşırı doz pentotal sodyum uygulanarak sakrifiye edildi. Anastomoz patlama basınçları ölçüldü. Test edilecek barsak segmentinin bir ucu kalın ipek ile bağlandıktan sonra diğer ucu bir kateter aracılığıyla hava pompası ve sıvı basınç manometresine bağlandı ve kollap bir şekilde içi su dolu cam kap içine yerleştirildi. İntra luminal basınç yükseldiğinde hava kaçağının göstergesi olan kabarcıkların izlendiği an manometrede gözlenen değer anastomoz patlama basıncı olarak kaydedildi(10). Anastomoz hattından alınan parçalar % 10'luk formaldehitte 24 saat tespit edildi, parafine gömülü dokulardan alınan 4m'lik kesitler Hemotoksilen-eosine ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda değerlendirildi. İstatistik değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Makroskobik değerlendirmede grup üçü oluşturan deneklerden 2'sinde anastomoz ayrılması saptandı. Birinde lokalize abse gelişmişti, diğerinde ince barsaklar tarafından sınırlandırılmıştı.

Anastomoz patlama basınçları median değerleri; grup 1: 46.50 mmHg, grup 2: 82.50 mmHg, grup 3: 31.00 mmHg, grup 4: 57.00 mmHg şeklindeydi. Grup 1-2, grup 1-3, grup 3-4 ve grup 1-4 arasındaki basınç farkları anlamlı bulundu($p < 0.001$, MWU-test)(tablo 1). En düşük patlama basıncı peritonit varlığında gerçekleştirilen anastomoz grubuna aitti. Ancak peritonit varlığında fibrin yapıştırıcı da kullanılarak gerçekleştirilen anastomoz grubunun patlama basıncı, hem aynı ortamda fibrin yapıştırıcı kullanılmadan gerçekleştirilen anastomoz grubundan, hem de enfeksiyonsuz karında gerçekleştirilen anastomoz grubundan yüksekti ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). En yüksek patlama basıncı enfeksiyonsuz karında fibrin yapıştırıcı da kullanılarak gerçekleştirilen anastomoz grubuna aitti ve aynı ortamda

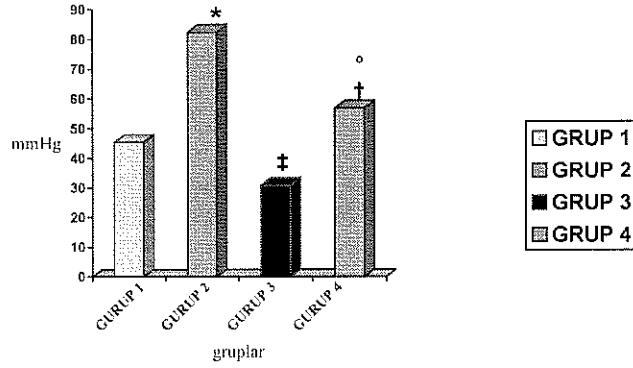
fibrin yapıştırıcı kullanılmadan gerçekleştirilen anastomoz grubundan anlamlı derecede farklıydı ($p < 0.001$) (grafik1).

Histopatolojik incelemede; grup 1-2-4'de iltihabi hücre infiltrasyonu, kan damarı ve fibroblast gelişimi ve kollajen izlendi (Resim 1). Grup 2 ve 3'te fibroblastik aktivite daha yoğundu (Resim 2). Grup 3'te nekroze odaklar içeren yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu, az miktarda kan damarı ve fibroblast gelişimi, çok az miktarda kollajen izlendi (Resim 3).

Tablo 1: Grupların anastomoz patlama basınçlarının median değerleri (SD-standart sapma).

	Grup 1 (Median±SD)	Grup 2 (Median±SD)	Grup 3 (Median±SD)	Grup 4 (Median±SD)
Anastomoz patlama basınçları - median (mmHg)	46.50 ± 7.46	82.50 ± 6.29	31.00 ± 3.90	57.00 ± 4.99

Grafik 1: Gruplar arası anastomoz patlama basınçlarının ilişkisi



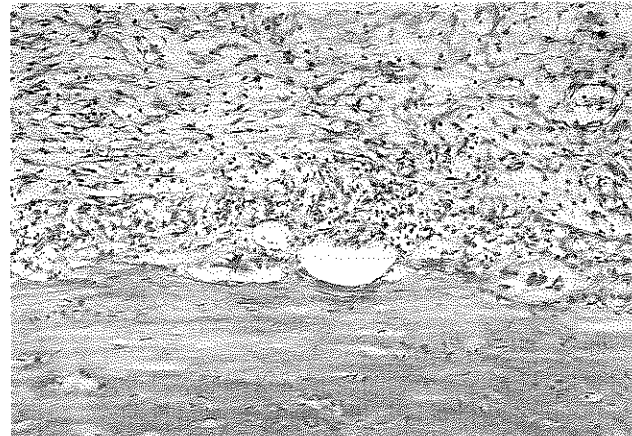
* Grup 1-2 ($p < 0.001$)

‡ Grup 1-3 ($p < 0.001$)

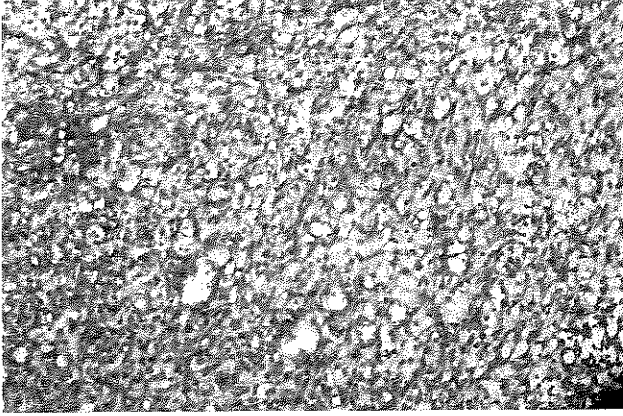
° Grup 1-4 ($p < 0.001$)

† Grup 3-4 ($p < 0.001$)

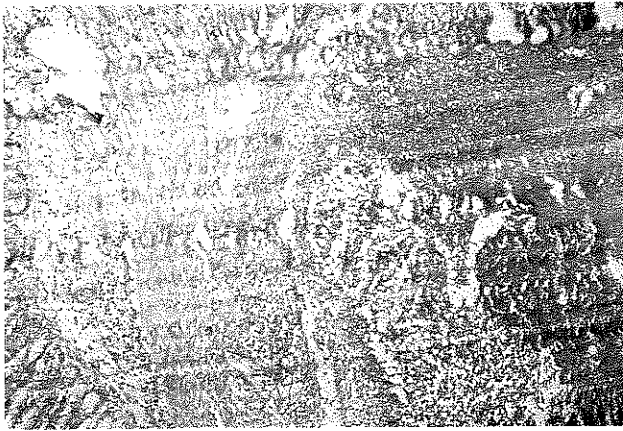
Resim 1: Grup 1-2-4'de iltihabi hücre infiltrasyonu, kan damarı ve fibroblast gelişimi ve kollajen izlendi. (Hemotoksilen eosin x100)



Resim 2: Grup 2 ve 3'te fibroblastik aktivite daha yoğundu. (Hemotoksilen eosin x100)



Resim 3: Grup 3'te nekroze odaklar içeren yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu, az miktarda kan damarı ve fibroblast gelişimi, çok az miktarda kollajen izlendi. (Hemotoksilen eosin x100)



TARTIŞMA

Kolorektal ameliyatlara, hala cerrahların aktivitelerinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Ancak yüksek bakteriyel içeriği nedeniyle kolon anastomozlarında ayrı lma riski gastrointestinal sistemin diğer lokalizasyonlarına oranla daha yüksektir(1,11). Kolon anastomozlarını takiben hastaların yaklaşık % 4.5-50'sinde klinik olarak belirgin kaçak ve ayrılma oluşur. Tüm postoperatif ölümlerin %20-80'i anastomoz kaçağı ve buna bağlı peritonit, apse formasyonu ve sepsise bağlıdır(1-6).

Kolon anastomozundan kaçak riskinin, bazı durumlarda daha fazla olduğu bir çok deneysel ve klinik çalışmada gözlenmiştir. İleri yaş, preoperatif radyasyon, anemi, şok (intraoperatif hipotansiyon), yetersiz nütrisyon (hipoproteinemi), kötü anastomoz tekniği, yetersiz barsak hazırlığı, fekal bulaş, uzak veya yakın enfeksiyon varlığı bunlardan bazılarıdır(2-5,11,12). Perfore divertikülit gibi yerleşik intraabdominal enfeksiyon varlığında, özellikle sol kolonun acil girişimlerinde, anastomoz bütünlüğünün ciddi tehdit taşıdığına ait veriler olduğu için, bu

durumlarda primer anastomoz kontrendike kabul edilmektedir (4,5,13-16). Abdominal sepsis varlığında gerçekleştirilen kolon anastomozlarında, kollajen sentez kapasitesinin belirgin olarak bozulduğu, anastomoz çevresindeki bakteri ve enflamasyonun kollajenaz aktivitesini artırarak matür kollajenin yıkımına ve anastomoz ayrılmasına neden olduğu gösterilmiştir(4-6,17). Kollajen barsakta temel olarak submüköz bağ dokuda bulunur ve barsak duvarının mekanik kuvvetini oluşturmada etkin olduğu bilinir. Barsak duvarının mekanik kuvvetini ölçmede ise iki yöntem kullanılır. Kırılma kuvveti ve patlama basıncı. Kırılma kuvveti, anastomoz uygulanan segmentin zıt uçlarından çekilirken anastomoz ayrılması için gerekli kuvvettir. Patlama basıncı, artan lümen içi basınca karşı kolon duvarının direncidir ve barsağın fizyolojik gerginliğini daha doğru yansıttığı için en güvenilir ölçümdür, daha yaygın kullanılır (2,3,18,19). İnsanlarda gecikmiş perforasyon ve generalize peritonit varlığında gerçekleştirilen anastomoz senaryosunu örnekleme amaçladığımız bu çalışmada, yavaş seyirli bir deneysel peritonit modelini tercih ettik. Literatürde, bu metodla 24 saat sonra klinik, mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak peritonit geliştiği belirlendiği(9) için anastomozu bu dönemde uyguladık. Anastomoz patlama basıncı ölçümlerinde ise, dördüncü günde tüm segmentlerin anastomoz hattından patladığı ancak yedinci gün ve sonrasında patlamanın bu alanda değil, test edilen segmentin sağlam duvarında gerçekleştiği bilinir(18,19). Bu nedenle, çalışmamızda anastomoz güvenliğini belirlemek amacıyla, barsak duvarının mekanik kuvvetinin göstergesi olan, anastomoz patlama basıncını 4. günde ölçmeyi uygun gördük. Literatüre uygun olarak, peritonit varlığında gerçekleştirilen anastomozlarda hem patlama basıncı daha düşüktü hem de histopatolojik olarak iyileşme daha kötüydü.

Anastomoz iyileşmesi enflamasyon, reepitelizasyon ve kollajen metabolizmasının kompleks bir etkileşimidir. Hemostaz ile başlayan bu süreçte birincil enflamatuar cevap lökositlerin migrasyonu ve kollajen yıkımını artıran mediatörlerin salınımı şeklindedir. Kısa zamanda mukozal reepitelizasyon gelişir(20). Fibrin yapıştırıcı konsantrte insan fibrinojeninden hazırlanan, hemostaz veya yara onarımında yapıştırıcı olarak kullanılan, multikomponentli biyolojik bir üründür. Kan pıhtılaşmasının son evresini taklit eder. Fibrinojen trombin aracılığıyla polimerize olarak stabil olmayan fibrin monomerine dönüşür. Aktive faktör 13 fibrin polimerini stabilize eder ve bir proteinaz inhibitörü olan aprotinin ile lokal fibrinolizis inhibe edilir (13,21). Fibrin doku yapıştırıcısının kolonik anastomozun kritik erken periyodunda sıvı, gaz, feçes geçirmez bariyer oluşturduğu ve böylece anastomoz bölgesinde enflamasyonun azaldığı gösterilmiştir (7). Çalışmalarda fibrin yapıştırıcısının lokal hemostaz oluşturarak ve anjiyogenesis, fibroblast proliferasyonu ve kollajen üretimine neden olan faktörler salınan makrofajların göllenmesini uyararak, yara iyileşmesini artırdığı

gözlenmiştir(8,21). Vasküler greft anastomozlarında ve karın içi solid organ yaralanmalarında hemostatik yapıştırıcı olarak yaygın kullanılan fibrin doku yapıştırıcı, gastrointestinal sistem cerrahisinde ise özofagus ve radyoterapi sonrası kolon anastomozu gibi riskli durumlarda ve sütürsüz kolon anastomozlarında kullanılmıştır (8,21-24).Fibrin yapıştırıcı kullanılması, anastomoz iyileşmesini olumsuz etkilediği yönünde çalışmalar da mevcuttur(6,25). Tek kat separe prolen sütürlerle yapılan anastomoz etrafına uygulanan fibrin yapıştırıcının, hem peritonitli hem de peritonitsiz denek gruplarında, anastomoz patlama basıncını ve histopatolojik olarak da iyileşmeyi artırdığını gözlemledik.

Sonuç olarak; peritonit varlığında kolokolik anastomoz iyileşmesi azalır. Ancak anastomoz etrafına fibrin yapıştırıcı uygulanması ile, enfeksiyonsuz karında fibrin yapıştırıcı uygulanmadan gerçekleştirilen anastomozdan daha güvenli anastomoz elde edilebilir. Enfekte olmayan karında gerçekleştirilen anastomozlarda da fibrin yapıştırıcı uygulanması iyileşmeyi olumlu etkiler, güvenliğini artırır.

Fibrin yapıştırıcının kolokolik anastomozlarda ayrılma riskini azaltmak amacıyla kullanılabileceği fikrindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1.Rolandelli R.H, Koruda M.J., Settle R.G. ve ark. *Effects of intraluminal infusion of short-chain fatty acids on the healing of colonic anastomosis in the rat. Surgery.* 100(2): 198, 1986
- 2.Irvin T.T., Goligher J.C. *Aetiology of disruption of intestinal anastomoses. Br J Surg.* 60(6): 461, 1973
- 3.Jiborn H., Ahonen J., B. Zederfeldt. *Healing of experimental colonic anastomoses. Am J Surg.* 136: 587, 1978
- 4.Hawley P.R. *Causes and prevention of colonic anastomotic breakdown. Dis Col Rectum.* 16(4): 272, 1973
- 5.Schrock T.R., Deveney C.W., Dunphy J.E. *Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. Ann Surg.* 177(5): 513, 1973
- 6.Van der Ham A.C., Weijma I.M., van der Ingh H.F.G.M ve ark. *Effect of fibrin sealant on the healing colonic anastomosis in the rat. Br J Surg.* 78: 49, 1991
- 7.Giardino R., Brulşatti M., Franchini A. *Colonic anastomoses protected with fibrin sealant. In: Schlag G., Waclawiczek H. W., Daum R. General and Abdominal Surgery- Pediatric Surgery. Springer Verlag. Heidelberg-Germany. 1994, pp; 155-158*
- 8.Saclarides T.J., Woodard D.O., Bapna M., Economou S. G. *Fibrin glue improves the healing of irradiated bowel anastomoses. Dis Col Rectum.* 35: 249, 1992
- 9.Taçyıldız İ., Aban M., Şahin H. ve ark. *Deneyisel peritonit modelinde disodyum kromoglikat ve proksikamın karın içi yapışıklıklara etkisi. Ulusal Travma Dergisi.* 4 (4): 230, 1998
- 10.Yale C.E., Gemert J. V. *Healing of intestinal anastomosis in germfree rats. Surgery.* 68(3): 382, 1971
- 11.Wise L., Mc Allister W., Stein, ve ark. *Studies on the healing of anastomoses of small and large intestines. Surg Gynecol Obst.* 141: 190, 1975
- 12.Rousselot L., Slattery J. *Immediate complications of surgery of the large intestine. Surg Clin North Am.* 44: 397, 1964
- 13.Mc Sherry C. K., Grafe W. R., Perry ve ark. *Surgery of the large bowel for emergent conditions. Arch Surg.* 98: 749, 1969
- 14.Gambe LP. *A single layer open intestinal anastomosis applicable to the small as well as large intestine. Western journal of Surgery.* 59: 1, 1951
- 15.Ahrendt G..M., Gardiner K., Barbul A. *Loss of colonic structural collagen impairs healing during intraabdominal sepsis. Archives of Surgery.* 129: 1176, 1994
- 16.Miller D.W., Wichern W.A., *Perforated sigmoid diverticulitis: Appraisal of primary versus delayed resection. Am J Surg.* 121: 536, 1971
- 17.Ahrendt G., Tantry U., Barbul A. *Intra-abdominal sepsis impairs colonic reparative collagen synthesis. Am J Surg.* 171: 102, 1996
- 18.Herrmann J.B., Woodward S.C., Pulaski E.J. *Healing of colonic anastomosis in the rat. Surg Gynecol Obst.* August: 269, 1964
- 19.Phillips J.D., Kim C.S., Fonkalsrud E.W. *Effects of chronic corticosteroids and vitamin a on the healing of intestinal anastomoses. Am J Surg.* 163:71, 1992
- 20.Carrico TJ, Merhof AI, Cohen IK. *Biology of wound healing. Surg Clin North Am.* 64:721, 1984
- 21.Haikupuro K.A., Hulkko O.A., Alavaikko M. J. ve ark. *Suturless colon anastomosis with fibrin glue in the rat. Dis Col Rectum.* 31: 603, 1988
- 22.Oka H., Harrison R.C., Burhenne H.J. *Effect of a biologic glue on the leakage rate of experimental rectal anastomoses. American Journal of Surgery.* 143: 561, 1982
- 23.Mc Carthy P.M., Trastek V.F., Schaff H.V. ve ark. *Esophagogastric anastomoses: the value of fibrin glue in preventing leakage. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 93: 234, 1987
- 24.Hjotrup A., Nordkild P., Christensen T. ve ark. *Rectal anastomosis with application of luminal fibrin adhesive in the rectum of dogs: an experimental study. Disease Colon and Rectum.* 32: 422, 1989
- 25.Houston K. A., Rotstein O. D. *Fibrin sealant in high risk anastomoses. Archives of Surgery.* 123: 230, 1988