

# İntraoperatif Radyoterapinin Bağırsak Anastomozunda Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

## THE EFFECTS OF INTRAOPERATIVE RADIATION ON THE BOWEL ANASTOMOSIS IN RATS

Soykan DİNÇ\*, Bülent ÖZBİRECİKLİ\*\*, M.Ali GÜLÇELİK\*\*, Erhan ERDEM\*\*\*, Birol KORUKLUOĞLU\*\*\*\*, Haluk ALAGÖL\*\*\*\*\*

\* Ankara Onkoloji Hastanesi 5.Cerrahi Kliniği Başasistanı  
\*\* Ankara Onkoloji Hastanesi 5.Cerrahi Kliniği Asistanı  
\*\*\* Ankara Onkoloji Hastanesi 5.Cerrahi Kliniği Şef Yardımcısı  
\*\*\*\* Ankara Hastanesi 2. Cerrahi Kliniği Şef Yardımcısı  
\*\*\*\*\* Ankara Onkoloji Hastanesi 5.Cerrahi Kliniği Şefi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** İntraoperatif radyoterapi giderek daha popüler hale gelmesine rağmen bağırsak anastomozlarına etkisi hala tartışılmaktadır. Bu çalışmada, intraoperatif radyoterapinin, deneysel bağırsak anastomozlarında, yara iyileşmesi üzerine etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Çalışmanın yapıldığı yer :** Ankara Onkoloji Hastanesi

**Materyal ve metod :** 90 adet erkek Sprague-Dawley rat randomize olarak iki gruba ayırdı. Grup 1'e (n=40) ileum rezeksiyonu ve uçuca anastomoz yapılırken, grup 2'deki (n=50) ratlara rezeksiyon sonrası anastomotik segmente 2000 cGy intraoperatif ışınlama uygulandı. Ratlar postoperatif 3. ve 7. günler öldürülerek anastomotik segmentleri rezeke edilip patlama basınçları ve hidroksiprolin düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular :** Grup 2'den 7 rat radyasyona bağlı ileus nedeniyle öldü. Patlama basınçları ve hidroksiprolin düzeylerine bakıldığında ise radyoterapi gören gruptaki sonuçların kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı. (p<0.05)

**Sonuç :** Bu mekanik ve biyokimyasal değerlendirmelere dayanarak, intraoperatif ışınlamanın rat ileum anastomozlarında yara iyileşmesini olumsuz etkilediğini söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** İntraoperatif radyoterapi, Anastomoz, Yara iyileşmesi

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:148-151

### Summary

**Objective:** Although there exists a great interest in intraoperative irradiation, its effects on anastomotic healing is still controversial. In this experimental study, we investigated effects of intraoperative irradiation on the anastomotic wound healing on rats.

**Institution:** Ankara Oncology Hospital

**Materials and methods:** 90 male, Sprague-Dawley rats were randomized into two groups. In group 1(n=40), after ileum resection, an end to end anastomosis was performed. In group 2 (n=50), after anastomosis, the ileum segment was irradiated intraoperatively with 2000 cGy. On the 3<sup>rd</sup> and the 7<sup>th</sup> postoperative day rats were sacrificed and anastomotic segments were removed to evaluate bursting pressures and hydroxyproline levels.

**Results:** Seven rats died from radiotherapy induced ileus. Either on the 3<sup>rd</sup> or the 7<sup>th</sup> days the bursting pressure and hydroxyproline results of the irradiated group were significantly lower than the control group (p<0.05).

**Conclusion:** According to these mechanical and biochemical evaluation, we can say that intraoperative irradiation impairs the anastomotic healing in rat ileum anastomosis.

**Key Words:** Intraoperative irradiation, Anastomosis, Wound healing.

T Klin J Med Sci 2002, 22:148-151

Gastrointestinal malignansilerin tedavisinde multidisipliner yaklaşım esastır. Esas tedavi cerrahi olmakla birlikte radyoterapi ve kemoterapinin adjuvan veya neoadjuvan tedavide yeri vardır. Özellikle radyoterapinin cerrahi sırasında ve sonrasında yarattığı doku harabiyeti sonucu oluşturduğu morbidite, kullanım alanını hayli azaltmaktadır En yeni ve ilgi gören kullanım alanı ise intraoperatif radyoterapidir (1,2). Gerek istenen dokuya lokalizasyonun tam olarak sağlanabilmesi, gerekse diğer organlara zarar verilmemesi intraoperatif radyoterapiye gösterilen ilgiyi arttırmaktadır. Ancak burada da anastomoz iyileşmesi gibi bir sorun ortaya çıkmaktadır Fraksiyone dozlarda radyoterapinin çeşitli

yollardan yara iyileşmesini olumsuz etkilediği ortaya konmuştur. İntraoperatif tek ve yüksek doz radyoterapinin anastomozu etkisi konusunda ise farklı veriler mevcuttur. Bu nedenle intraoperatif radyoterapi henüz sadece nüks ve lokal ileri kolon tümörlerinde (özellikle de rektumda), sınırlı olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada ratlarda, mekanik ve biyokimyasal parametreleri ölçerek, intraoperatif radyoterapinin intestinal anastomozlara etkisini ortaya koymayı amaçladık.

### Materyal ve Metod

Bu çalışmada 250 - 300 gram ağırlığında 90 adet erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Hayvanlar laboratuvar şartlarına uyum sağlaması açısından 24 saat önceden laboratuvara getirildi ve tek tek kafeslere yerleştirildi. Ratlar randomize olarak 2 gruba ayrıldı.

Grup 1: ileal rezeksiyon + anastomoz grubu (n=40)

Grup 2: ileal rezeksiyon + anastomoz + 2000 rad RT verilen grup (n=50)

Hayvanların anesteziinde ketamin (Ketalar, Parke-Davis, London, England, 100 mg/kg) ve xylazine (Rompun, Bayer AG, Leverkusen, Germany, 5mg/kg) intramusküler olarak kullanıldı. 4 cm'lik median kesi ile karına girildi. Çekumdan 10 cm proksimalden 1 cm'lik ileum ansı rezeke edildi. Rezeksiyon sonrası ileal uçlar 6/0 prolene, tek tek, inverting sütürler ile uçuca anastomoz edildi. Grup 2'ye anastomoz sonrası 2000 cGy (200 cGy/dk) olacak şekilde intraoperatif radyoterapi uygulandı. Bu uygulama sırasında GE Saturne 43 electron 6 meV kullanıldı. Radyoterapi verilirken 10cmx10cm'lik bir kare alan radyoterapi alanı olarak ışınlandı. Elektronla yapılan ışınlamalarda, bu alanın 1 cm dışına sekonder ışınla ile saçılan radyasyon miktarı %1'den az olduğundan, vücudun diğer taraflarının kurşun levha ile korunmasına gerek kalmadı. İki ratın 10 cm'lik ileum ansları batının içerisinden çıkarılarak, bu radyasyon alanına yerleştirildi. Ratların diğer bölgelerinin radyasyon alanından en az 1 cm uzakta olmasına dikkat edildi. 10 dakika radyoterapi uygulandı. Ratların karınları 4/0 ipeklerle kontinüe biçimde kapatıldı. Postoperatif dönemde ratların su ve yemleri serbest bırakıldı. Postoperatif 3. ve 7. günlerde ratlar öldürülerek relaparotomi yapıldı. Karına girildikten sonra intraabdominal yapışıklıklar nazikçe ayrıldı. Ayrılırken anastomozu zarar verebileceği düşünülen yapışıklıklar bırakıldı. Anastomoz hattı ortada kalmak üzere 6 cm'lik bağırsak segmenti (3cm. distal ve 3 cm. proksimal bölge) rezeke edilerek çıkarıldı. Anastomotik segmentin distal kısmı 2/0 ipekle bağlanarak kapatıldı. Proksimal kısma ise bir intraluminal basınç manometresi adapte edildi. 4 ml/dk'lık devamlı infüze edilen serum fizyolojik ile bağırsak segmenti dolduruldu. Bu arada manometrede algılanan basınçlar bir transducer (Bıçakçılar-İstanbul, Türkiye) aracılığıyla mmHg cinsine çevrilerek monitöre yansıtıldı ve basınç değişimleri not edildi. Bağırsak segmentinin sıvı kaçırdığı andaki basınçları patlama

basıncı olarak kaydedildi.

Anastomoz hattını hem distal hem proksimal bölümden 0.5 cm olarak içeren total 1 cm'lik bağırsak segmenti alınarak hidroksiprolin değerlendirmesi için -30 derecede saklandı. Hidroksiprolin seviyeleri Bergman ve Loxley (3) yöntemi ile ölçüldü. 30 - 50 mg'lık dokular hidroliz tüplerine kondu. Her tüpe pH 7'de 50 mM potasyum fosfat loeffler ve eşit hacimde konsantre HCl eklendi. Örnekler 110 derecede 16 saat tutularak hidrolize edildi. Daha sonra örneklerin pH'sı dilüe NaOH ile 8.5'a çıkarıldı ve oda ısısında Kloramin T solüsyonu ile okside edildi. Bundan 4 dakika sonra ise tüplere Ehrlich reagent eklendi 60 derecede 25 dakika beklenerek renklerin ortaya çıkışı gözlemlendi ve 560 nm'de absorpsiyonları Bergman ve Loxley'e göre değerlendirildi. Hidroksiprolin konsantrasyonları ıslak dokuda µg/mg olarak hesaplandı.

İstatistiki değerlendirmelerde patlama basıncı ve hidroksiprolin düzeyleri için student-t testi kullanıldı.

## Sonuçlar

Radyoterapi sonrası grup 2'de toplam 7 rat öldü. Yapılan otopside ileus tablosu ve enfeksiyon görüldü. Radyoterapi alan grupta anastomoz hattı 4 hayvanda tamamen ayrılmıştı. Ölen hayvanlar çalışma dışı bırakıldılar. Patlama basınçları ölçüldüğünde 3. günde grup 1 ve grup 2 patlama basınçları ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı. Grup 1'de ortalama patlama basıncı 48.5±18.5 mmHg olarak saptanırken radyoterapi alan grupta ortalama patlama basıncı 27.6±9.2 mmHg idi (p=0.0002). Kontrol grubunda 7. gün ortalama patlama basıncı 244±33.2 mmHg iken radyasyona maruz kalan grupta ortalama patlama basıncı 66.6±29 mmHg olarak bulundu (p<0.0001) (Tablo 1).

Hidroksiprolin düzeyleri ele alındığında 3. gün hidroksiprolin düzeyi ortalaması kontrol grubunda 3.33±0.79 µg/mg doku olarak bulunurken grup 2'de ortalama 2.92±0.44 µg/mg doku olarak bulundu. Bu fark istatistiki olarak anlamlı idi (p=0.04). 7. gün hidroksiprolin düzeyi ortalaması kontrol grubunda 3.7±0.52 µg/mg doku iken radyasyona maruz kalan grupta 3.3±0.66 µg/mg doku olarak saptandı. Bu da istatistiki olarak anlamlı bulundu (p=0.03) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Grupların ortalama patlama basınçları (mmHg)

3.Gün		7.Gün	
Grup 1 (n=20)	48.5 ± 18.5*	Grup 1 (n = 20)	244 ± 33.2**
Grup 2 (n =22)	27.6 ± 9.2	Grup 2 (n = 21)	66.6 ± 29.0

\* p = 0.0002, 3. gün patlama basınçları ortalamaları karşılaştırılması

\*\* p < 0.0001, 7. günü patlama basınçları ortalamaları karşılaştırılması.

**Tablo 2.** Grupların ortalama hidroksiprolin değerleri ( $\mu\text{g}/\text{mg}$  doku)

3.Gün		7.Gün	
Grup 1 (n= 20)	3.33 $\pm$ 0.79*	Grup 1 (n=20)	3.7 $\pm$ 0.52**
Grup 2 (n= 22)	2.92 $\pm$ 0.44	Grup 2 (n=21)	3.30 $\pm$ 0.66

\* p = 0.04, 3. gün anastomoz bölgesi hidroksiprolin düzeyi ortalamaları karşılaştırılması.

\*\* p < 0.03 7. gün anastomoz bölgesi hidroksiprolin düzeyi ortalamaları karşılaştırılması.

### Tartışma

Gastrointestinal kanserlerde radyoterapi lokal nüksü önlemede oldukça başarılı olduğu halde sağlam bağırsağa verdiği fonksiyon bozucu zararlar yüzünden sınırlı olarak kullanılabilir. Bu zararlar bazen hayatı tehdit eden boyuta ulaşmaktadır. Bu noktadan yola çıkılarak daha lokal ışınlama yapmak için intraoperatif radyoterapi fikri ortaya atılmıştır, ancak bu teknikte yeterli tedavi dozlarına çıkıldığında oluşabilecek etkiler henüz tartışmalıdır. Bu çalışmada biz primer tedavi olan cerrahi rezeksiyon sonrası yapılan bağırsak anastomozuna, intraoperatif radyoterapinin etkilerini araştırdık.

Yapılan mekanik değerlendirmede patlama basıncı baz alındı (4). Anastomozlarda mekanik dayanıklılığı test etmede patlama basıncı ve gerilme kuvveti kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, anastomozun erken dönemleri olan postoperatif 1-2 hafta içinde patlama basıncı ölçümünün daha doğru sonuçlar verdiğini gerilme kuvvetinin ise ilk 7 günden sonra en doğru olarak da iki haftadan sonra kullanılabilir olduğunu göstermiştir (5,6). Biz de deneydeki değerlendirme günlerimiz anastomoz kaçağı riskinin yüksek olduğu 3.ve 7. günler olduğu için patlama basıncını tercih ettik.

Postoperatif 3. gün patlama basıncı ortalamaları kontrol grubu ve ışınlanan grup arasında anlamlı derecede farklı bulundu. Radyasyon alan grupta patlama basınçları oldukça düşüktü. 7. günde iki grup arasındaki fark yine anlamlıydı. Preoperatif ışınlamanın doza bağlı olarak bağırsak anastomozları üzerine kötü etkileri olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (7-9). Ormiston'ın yaptığı çalışma, preoperatif radyoterapi sonrası ratlarda ortaya çıkan anastomoz kaçaklarını göstererek, yan etkilerin hem doza hem de ışınlama ile operasyon arası süreye bağlı olduğunu saptamıştır (10).

Intraoperatif radyoterapi hakkında ise literatürde farklı sonuçlar içeren deneysel çalışmalar vardır. Bir çalışmada Saclarides ve arkadaşları intraoperatif 2000 cGy ile ileum segmentini ışınladıkları 130 rat üzerinde anastomozu incelemişler ve sadece 7. gündeki gerilme kuvvetini ölçerek yaptıkları çalışmada, radyasyon verilen gruptaki anastomozun verilmeyen gruba oranla anlamlı derecede zayıf olduğunu görmüşlerdir. Aynı zamanda

radyasyon verilen bağırsaklarda anastomoz olsun veya olmasın gerilme kuvvetinin zayıfladığını da saptamışlardır. Böylece genel kanıyı destekleyerek ışınlanan dokunun normal dokuya göre daha zayıf olduğunu ortaya koymuşlardır (11). Bizim çalışmamızda da 2000 cGy'le anastomoz patlama basıncının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

Seifert ve arkadaşları ratlarda intraoperatif olarak 2500 cGy ile ışınlanan kolonlarda anastomozu değerlendirmişlerdir. 285 rat üzerinde postoperatif 3, 7 ve 14. günlerde anastomotik segmentleri rezeke ederek inceleyen grup, hem patlama basıncını ve hem de gerilme kuvvetini ölçmüşlerdir. 3. günde, ışınlanan grupta, hem patlama basıncı hem de gerilme kuvveti istatistiki olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Patlamalar hep anastomoz hattından olmuştur. 7. günde ise patlama basıncı ölçümlerinde kontrol grubuyla anlamlı fark saptanmazken, gerilme kuvveti ölçümleri ışınlanan grupta anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da 3. gün sonuçları ışınlanan anastomozlarda patlama basıncında anlamlı derecede düşüklük göstermektedir; ayrıca biz 7. günde de patlama basınçlarında anlamlı farklılıklar saptadık. Seifert'in çalışmasında ise patlama basıncında fark yokken, gerilme kuvvetinde azalmadan söz edilmektedir (12).

Biert ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada yukarıdaki çalışmaların tersine 2000 ve 2500 cGy radyasyonla ışınlayarak yaptıkları çalışmada 3. ve 7. günlerde anastomoz patlama basıncında kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (13).

Hendriks ve arkadaşları çeşitli dozlarda intraoperatif radyasyonun anastomozların erken döneminde iyileşmeyi baskıladığını göstermişlerdir. Ratlarda kolon rezeksiyonunu takiben intraoperatif 1000 – 1500 – 2000 – 2500 cGy radyasyon uygulanan ve hem patlama basıncı hem de gerilme kuvveti bakılan bu çalışmada patlama basıncı ve gerilme kuvvetinde postoperatif 3. günde kontrol grubuna oranla %40-70 azalma saptanmıştır. 7. günde ise 1500 – 2500 cGy alan gruplarda gerilme kuvvetinde ciddi düşmeler gözlenmiştir. Bu sonuçlarla anastomoz bütünlüğünün intraoperatif yüksek doz radyasyonla tehlikeye girdiğini söylemişlerdir (14). Bu çalışmalar değerlendirildiğinde intraoperatif radyoterapinin

bağırsak anastomozlarında patlama basıncını düşürdüğü dolayısıyla yara iyileşmesini olumsuz etkilediği görülmektedir. Bizim sonuçlarımız da bunu desteklemiştir.

Yara iyileşmesinin biyokimyasal parametresi olarak literatürde hidroksiprolin düzeyi ölçümü kullanılmıştır; biz de bunu kullandık. Ancak yapılan deneysel çalışmalarda hidroksiprolin düzeyinde değişme olmayanlar veya anlamsız olanlar da vardır (4).

Bizim çalışmamızda hem 3 hem de 7. günlerdeki örneklerden yapılan hidroksiprolin düzeyi ölçümlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ışınlanan grupta istatistiki olarak anlamlı derecede düşük seviyeler gözlemlendi. İntraoperatif radyasyonla yapılan diğer çalışmalardan Seifert'in çalışmasında, 3. günde hidroksiprolin düzeyi anlamlı derecede düşük iken 7. gün anlamsız olarak gözlenmiştir (12). Saclarides'in çalışmasında ise ışınlanan grupta sadece 7. gün hidroksiprolin düzeyi ölçülmüş ve kontrol grubuyla anlamlı fark saptanamamıştır (11). Literatürdeki bilgiler ve kendi sonuçlarımızdan yola çıkarsak radyasyona maruz kalan ratlarda anastomozdaki düşük hidroksiprolin düzeyi azalmış kollajen miktarını gösterir diyebiliriz. Bu da yara iyileşmesindeki gecikmeyi açıklar.

Son değerlendirme olarak ise şunlar söylenebilir: İntraoperatif radyoterapi çeşitli avantajlara sahip olmakla birlikte, bizim çalışmamızda gözlemlendiği kadarıyla, ratlarda ince bağırsak anastomozlarında iyileşmeyi negatif etkilemiştir. Literatürde de farklı tartışmalara sebep olmakla birlikte pekçok yazar bunu ortaya koymaktadır. Şu an sadece birkaç merkezde lokal ileri tümörlerde ve palyatif olarak kullanılan bu tekniğin bir süre daha tartışılmaya devam edileceği görülmektedir. Eğer anastomoz iyileşmesini tehdit etmeyecek bir ışınlama tekniği kullanıma girerse intraoperatif radyoterapi geleceğin parlayan yıldızı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Rich TA. Intraoperative radiation therapy In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology. Third ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp, 1997:629-35.
2. Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB et al. Intraoperative irradiation: current and future status. Sem. in Oncol. 1997,24(6): 715-31.
3. Bergman I, Loxley R : Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. Ann Chem 1963, 35: 1961-5.
4. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses; parameters for repair. Dis Colon Rectum 1990,33: 891-901.
5. Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. J Surg Res 1990,48: 504-15.
6. Christensen H, Langfelt S, Laurberg S. Bursting strength of experimental colonic anastomoses. Eur Surg Res 1993,25: 38-45.
7. Cummings BJ : Effect of preoperative radiation on the healing of colorectal anastomoses. Am J Surg 1985,149: 695-6.
8. Morgenstern L, Sanders G, Wahlstrom E et al. Effect of preoperative irradiation on healing of low colorectal anastomoses. Am J Surg 1984,147: 246-9.
9. Winsey K, Simon RJ, Levenson SM et al. Effect of supplemental vitamin A on colon anastomotic healing in rats given preoperative radiation. Am J Surg 1987,153: 153-6.
10. Ormiston MCE. A study of rat intestinal wound healing in the presence of radiation injury. Br J Surg 1985,72: 56-8.
11. Saclarides TJ, Rohrer DA, Bhattacharyya AK et al. Effect of intraoperative radiation on the tensile strength of small bowel anastomoses. Dis Colon Rectum 1992,35(2): 151-7.
12. Seifert WF, Wobbes T, Hoogenhout J et al. Intraoperative irradiation delays anastomotic repair in rat colon. Am J Surg 1995,170: 256-61.
13. Biert J, Wobbes T, Hendriks T et al. Effect of irradiation on healing of newly made colonic anastomoses in the rat. Int J Rad Onc Biol Phys 1993,27: 1107-12.
14. Hendriks T, Wobbes T, de Man BM. Moderate doses of intraoperative radiation severely suppress early strength of anastomoses in the rat colon. Radiat Res 1998,150(4): 431-5.

**Geliş Tarihi:** 22.06.2001

**Yazışma Adresi:** Dr. Soykan DİNÇ  
Ankara Onkoloji Hastanesi  
5. Cerrahi Kliniği, ANKARA