

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**RATLARDA TORAKOTOMİ SONRASI
POLİETİLEN GLİKOL İÇEREN MEMBRAN
KULLANARAK İNTRAPLEVRAL YAPIŞIKLIK
ENGELLEME MODELİ**

Dr. Volkan Karaçam

Uzmanlık Tezi

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**RATLARDA TORAKOTOMİ SONRASI
POLİETİLEN GLİKOL İÇEREN MEMBRAN
KULLANARAK İNTRAPLEVRAL YAPIŞIKLIK
ENGELLEME MODELİ**

Dr. Volkan Karaçam

Uzmanlık Tezi

İZMİR-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı'mız Sayın Prof. Dr. Nezih Özdemir'e ve Eski Öğretim Üyelerinden Sayın Prof. Dr. Ünal Açıkel'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bana ikinci bir aile ortamı sağlayarak, yetişmemde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bana destek olan sadece hocalarım değil aynı zamanda ağabeylerim olarak gördüğüm ve haklarını asla ödeyemeyeceğim Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Önen' e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Aydın Şanlı' ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tezin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve yol gösteren, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Ahmet Önen' e teşekkürlerimi sunarım.

Göğüs cerrahisi kliniğinde aynı servisi paylaştığım Uz. Dr. Bekir Sami Karapolat, Dr. Banu Gökçen, Dr. Gün Murat Eyüboğlu ve Dr. İlknur Ulugün ve Dr. Aslı Arslan'a,

Deneyisel çalışmalarım esnasındaki yardımları dolayısıyla Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan Dr. Tufan Egeli' ye ve Multidisipliner Laboratuar çalışanlarına,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca yardım ve dostluklarını hep yanımda hissettiğim tüm hekim arkadaşlarıma, hemşirelerime ve personelimize teşekkür ederim.

Sonsuz sevgi ve ilgisiyle her zaman yanımda olan eşime, oğluma ve beni yetiştirip bugünlere getiren sevgili anneme ve babama minnetlerimi sunarım.

Dr. Volkan Karaçam

İzmir 2008

İÇİNDEKİLER:

1. ÖZET
2. GİRİŞ ve AMAÇ
3. GENEL BİLGİLER
4. GEREÇ ve YÖNTEM
5. BULGULAR
6. SONUÇLAR
7. TARTIŞMA
8. KAYNAKLAR

ÖZET

Ratlarda Torakotomi Sonrası Polietilenglikol İçeren Membran Kullanarak İntraplevral Yapışıklık Engelleme Modeli

Dr. Volkan Karaçam, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, İzmir, Türkiye.

Tıbbi teknolojideki gelişmeler sayesinde maligniteler erkenden saptanabilmekte ve hastaların cerrahi tedaviden faydalanmaları artmaktadır. Dünyada ve kliniğimizde bir hasta için herhangi bir nedenden dolayı üçten fazla tekrarlayan torakotomi uygulaması nadir değildir. Her cerrahi girişim az ya da çok yapışıklıkla sonuçlanır. Ancak batın cerrahisinin aksine göğüs cerrahisindeki yapışıklıklar erken dönem ciddi komplikasyonlara yol açmazken, tekrarlayan torakotomi uygulamalarında morbidite ve mortaliteyi artırmakta, cerrahları oldukça zorlamakta ve ameliyat süresini artırmaktadır. Bu çalışmamızdaki amacımız, yapışıklık engelleyici bir ajan olan Prevald®'in rat modelinde etkinliğinin araştırmaktır.

Çalışmamızda aynı koloniden 20 adet yetişkin, erkek ve ortalama 250–300 gr ağırlığında Wistar Albino ratlar kullanılmıştır. Ratlar rasgele olarak üç gruba bölünmüştür; Sham, kontrol ve çalışma grubu (sırasıyla grup A, B ve C). Grup A'ya sadece sol torakotomi yapılmıştır. Grup B'ye sol torakotomi yapıp yapışıklık modeli oluşturulmuş, Grup C'ye sol torakotomi yapıldıktan sonra yapışıklık modeli oluşturulmuş, plevra ile akciğer arasında Prevald® yerleştirilmiştir. Yirmi birinci günde ratlar sakrifiye edilmiş ve yapışıklıklar makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Sham, kontrol ve çalışma grubunda yapışıklık uzunluk ortalaması sırasıyla 3.0 ± 2.2 , 10.0 ± 2.0 ve 0.0 cm bulundu. Yapışıklık şiddeti skoru ortalaması sham, kontrol ve çalışma grubunda sırasıyla 1.5 ± 1.0 , 3.4 ± 0.7 ve 1.0 ± 0.0 olarak bulundu. Yapışıklık uzunluk ortalaması bakımından her üç grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanırken, yapışıklık şiddeti ortalaması açısından sham-kontrol grubu ve çalışma –kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Mezotel proliferasyon skoru, sham-çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Plevral kalınlık, makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyon skoru açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Bu sonuçlara göre, makroskopik olarak sham ve kontrol grubunda yapışıklık tespit edilirken, Prevadh® uygulanan çalışma grubunda yapışıklık saptanmamıştır. Kontrol grubunda mezotel çoğalması azalırken, sham ve çalışma grubunda mezotel çoğalması belli bir düzeye ulaşabilmiştir.

Sonuç olarak batın cerrahisinde klinik çalışmalarda kullanılan Prevadh®'ın, torakotomi sonrası yapışıklıkları da etkin bir şekilde önlediği rat modelinde gösterilmiştir. Ancak bunun klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

ABSTRACT

An intrapleural adhesion impediment model by using a membrane consisted of polyethyleneglycol after thoracotomy

Dr. Volkan Karaçam, Dokuz Eylül University Medical Faculty, Thoracic Surgery Department, İzmir, Turkey.

Thanks to the advances in medical technology, malignancies can be detected earlier and the patients' getting benefits from surgical treatment increase. It is not rare to repeat thoracotomy more than three times due to any reason for a patient both on the world and in our clinic. Every surgical intervention results in an adhesion more or less. However; unlike abdominal surgery, while the adhesions in chest surgery do not lead to serious early period complications, they increase the morbidity and mortality in repeated thoracotomy applications, and thus create difficulty for surgeons and lengthens the operation time. Our purpose in this study was to investigate the efficiency of Prevadh®, which is an adhesion preventing agent, in a rat model.

In our study, 20 adult male Wistar albino rats with a mean weight of 250-300 gr from the same colon were used. Rats were divided into three groups randomly; Sham, control and study group (A, B and C respectively). The rats in Group A underwent only left thoracotomy. In Group B, left thoracotomy was performed and an adhesion model was formed. In Group C; after performing left thoracotomy, an adhesion model was formed, and Prevadh® was placed between the pleura and lung. Rats were sacrificed on the 21st day, and the adhesions were evaluated macroscopically and histopathologically.

The mean adhesion length in Group A and Group B were 3.0 ± 2.2 and 10.0 ± 2.0 cm, while it was 0.0 cm in Group C. The mean score of adhesion intensity in Group A, B and C was found to be 1.5 ± 1.0 , 3.4 ± 0.7 and 1.0 ± 0.0 respectively. Though there was a statistically significance among the three groups from the point of mean adhesion length, there was a statistically significance between Group A and Group B, and Group B and Group C from the point of mean adhesion intensity ($p < 0.05$). The mesothelium proliferation score gained statistical significance between Group A and Group C ($p < 0.05$). There was no significance statistically among three groups from the point of pleural thickness, macrophage and mononuclear cell infiltration scores ($p > 0.05$).

According to these results, although an adhesion was detected in Group A and Group C macroscopically, no adhesion was observed in the Group C to which Prevadh® was applied. While the multiplication of mesothelium decreases in Group B, it reaches to a certain extent in Group A and Group C.

In conclusion, it has been demonstrated that Prevadh®, used in clinical studies in abdominal surgery, can efficiently prevent adhesions after thoracotomy in rats. Yet, it should be supported through further clinical studies.

GİRİŞ

Torakotomi sonrası intraplevral yapışıklıkları engellenmesi ile ilgili çok az çalışma vardır (1). Buna karşın gerek genel cerrahi, gerekse jinekolojiyi ilgilendiren batın cerrahilerinden sonra oluşan yapışıklıkların engellenmesi ile ilgili çok sayıda klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır (2,3). Bunun nedeni, batın cerrahisinden sonra oluşan yapışıklıkların ciddi komplikasyonlara neden olurken; göğüs cerrahisinde belki de istenilen bir durum olmasından kaynaklanmaktadır. Çünkü torakotomi sonrası visseral ve paryetal plevra yaprakları arasında oluşan yapışıklıklar postoperatif hava kaçaklarını ve plevral effüzyonu önleyerek doğal bir plörediz etkisi yaratmaktadır. Ancak bu yapışıklıklar tekrarlayan torakotomilerde ciddi problemlere yol açmaktadır.

Günümüzde teknoloji ve imkânlardaki gelişmeler sayesinde en sık olarak metastatik akciğer kanserlerinde, aynı taraf metakron akciğer kanserlerinde ve tekrarlayan pnömotorakslarda tekrarlayıcı torakotomi uygulaması gittikçe artmaktadır. Aynı hasta için üçten fazla rezeksiyon uygulaması nadir değildir (4). Bununla birlikte gerek ortopedi gerekse beyin cerrahisinde torakotomi ile omurga cerrahilerinde tekrarlayan torakotomilere sıkça başvurulmaktadır

Yaralanma sonucu, yara iyileşmesi ile sonlanan organize ve karmaşık hücresel ve biyokimyasal olaylar gelişir. Sonuçta yara iyileşmesi batın içinde veya toraks içi olaylarda yapışıklıkla sonuçlanır. Yapışıklıklar hasarlı ve iskemik yüzeylerde yeniden damarlaşmaya yardım ederek, dokunun canlılığının devamını sağlayan, vücudun bir savunma mekanizması olarak kabul edilir. Bununla birlikte çeşitli komplikasyonlara neden olurlar.

Bu olgularda özellikle torakotomi insizyonun arkasında oldukça fazla ve sert yapışıklıklar oluşmaktadır. Bu skar dokuları, tekrarlayan torakotomi gerektirdiğinde cerrahları oldukça zorlamakta, akciğerlerin serbestleştirilmesinde ve hilusa ulaşılması güçleşmekte ve yapışıklıkların diseksiyonu esnasında pulmoner kanamalara ve uzamış hava kaçaklarına neden olmaktadır (5,6). Sonuçta ameliyat süresi uzamakta ve hasta mortalitesi ve morbiditesi artmaktadır.

Batın cerrahilerinde çok çeşitli yapışıklık engelleyici bariyerler kullanılırken, göğüs cerrahisinde bu ajanların kullanımı enderdir. Bu konuyla ilgili çok az deneysel çalışma yapılmıştır. Tanaka ve ark. hyalouronate esaslı emilebilir membran kullanarak ratlarda torakotomi sonrası yapışıklıkların engellendiğini göstermişler (5). Yine Getman ve ark. hemostatik membran kullanarak aynı sonuca varmışlardır (6).

Biz bu çalışmamızda, batın cerrahisinde sıkça kullanılan kollajen, polietilen glikol ve gliserolden oluşan yapışıklık engelleyici bariyer olan Prevadh®'ın (Tyco/Sofradim, Trevoux, Fransa) torakotomi sonrası etkinliğini hayvan modelinde deneysel olarak tek kör yöntemle araştırdık. Amaç, insanlarda kullanılacağı klinik uygulamalar öncesi bu maddenin güvenilirliğini ve etkinliğini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Tekrarlayan Torakotomi Nedenleri

Medikal teknoloji ve yoğun bakım koşullarındaki gelişmeler sayesinde aynı taraf akciğere birden çok cerrahi girişim uygulanabilmektedir. Tekrarlayan torakotomi gerektiren nedenler; metastatik akciğer kanserleri, metakron akciğer kanserleri, tekrarlayan pnömotoraksler, kronik obstruktif akciğer hastalıkları ve akciğer enfeksiyonlarıdır. Aynı hasta için 3'ten fazla rezeksiyon uygulaması nadir değildir (4). Bununla birlikte kifoz olgularında uygulanan kademeli anterior spinal yaklaşımlarda da tekrarlayan torakotomilere sıkça başvurulmaktadır.

Metastazektomi, değişik primer malign kanserlerin izole pulmoner metastazları için standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Akciğere metastaz yapan tüm nedenler göz önünde bulundurulduğunda 5 yıllık sağ kalım %30-40'dır (4). Uluslararası Akciğer Metastazı Kayıtlarına göre metastazektomi uygulanan 5206 olgunun %53'de tekrarlama görülmüş. Bu olguların %15 ikinci, %4 üçüncü ve %1'ne 4 ve daha fazla metastazektomi uygulanmıştır. Yine aynı çalışmada akciğere en sık metastaz sırasıyla epitelial tümörlerden (%43), sarkomlardan (%42), germ hücreli tümörlerden (%7) ve melanomadan (%6) olmaktadır (8). Tekrarlayan metastazlarda da sağkalımı uzatmak ancak yeniden rezeksiyonla mümkündür. Burada cerrahi için ölçüt ilk ameliyattan farklı değildir. Primer tümör kontrol altında ise, toraks dışı başka metastaz yoksa solunum rezervi uygunsa ve planlanan cerrahi ile tüm metastazlar çıkartılabiliyorsa akciğer metastazlarında cerrahi endikasyonu doğmaktadır. (9,10,11). Kandioler ve ark. tekrarlayan metastazektomi uyguladıkları olguların 5 ve 10 yıllık sağkalımlarını sırasıyla %48 ve %28 bulmuşlardır (7).

Primer akciğer kanseri nedeniyle küratif tedavi gören her hasta metakron akciğer kanseri için adaydır (12,13). Erken evre akciğer kanseri nedeniyle tedavi gören hastalar bir yıl içinde % 1-2 oranında, 3 yıldan uzun süre yaşayanlarda %10-25 ikinci primer akciğer kanseri gelişebilir (14). Primer akciğer kanserinde olduğu gibi, metakron akciğer kanserlerinde de en uygun tedavi komplet rezeksiyondur. Seçilecek cerrahi işlem; tümörün büyüklüğüne ve

yaygınlığına (evresine), tümörün yerine, hastanın solunum rezervine ve ilk cerrahi işlemin büyüklüğüne bağlıdır. Cerrahi işlemin komplet olması, sağkalımı belirlemede önemlidir (13,15). Voltolini ve ark. primer akciğer kanseri nedeniyle opere ettikleri 1059 hastanın 418'inde (%39) rekürrens saptamışlardır. Kırk dokuz olgu lokal rekürrense sahipken bunların sadece 12'sini (%1,1) ameliyat etmişler. Lokal rekürrens nedeniyle ameliyat olan bir hasta ameliyat esnasında aşırı kanama nedeniyle kaybedilmiş (15). Bir diğer çalışmada 892 olgu primer akciğer kanseri nedeniyle ameliyat edilmiş. Bunlardan 51 olguda ikinci primer akciğer kanseri tespit edilmiştir. On üç metakron ve on senkron akciğer kanserli olgu, primer kanseriyle aynı tarafta bulunmuştur (16).

Amfizem; ilerleyici solunum yetmezliğine kadar gidebilen, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir hastalıktır. Son dönem amfizem, hayat kalitesini ciddi bir şekilde sınırlamaktadır. Medikal tedavi ve solunum fizyoterapisi, geçici olarak semptomlarda düzelme sağlayabilir, ancak sonunda akciğer transplantasyonuna adaydırlar. Bu hastalara iki cerrahi yöntem önerilmektedir. Birincisi akciğer hacim küçültücü cerrahi, ikincisi de akciğer transplantasyonu (17). Seçilmiş son dönem amfizemli hastalar için başarılı yapılmış akciğerin hacim küçültücü cerrahisi (AHKC), akciğer transplantasyonunu ertelemekte ve hastalar daha iyi bir durumda transplantasyona hazırlanmaktadır. Ancak AHKC'den yarar görmeyen hastaların ardışık akciğer transplantasyonu için daha yüksek perioperatif mortaliteleri vardır (18). AHKC tek taraflı veya bilateral yapılabilir.

Bir diğer tekrarlayan torakotomi gerektiren durum, aşamalı anterior spinal prosedür uygulanan ciddi kifoz deformiteleridir (19)

Plevra Onarımında Hücresel ve Biyokimyasal Olaylar

Seröz kavitelerdeki savunma mekanizmasını oluşturan mezotel ve inflamatuvar hücrelerle ilgili olarak çok sayıda araştırma yapılmıştır (20,21). Bu çalışmaların çoğu peritoneal kavite ile ilgili plevral kavitedeki yapışıklıkların kaynağı ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar mezotel hücreleri ve makrofajların seröz boşluklardaki inflamatuvar yanıtta anahtar rolü oynadığını göstermiştir (21,22).

Mezotel hasarından sonra plevra mezotel hücrelerin yenilenmesi, derideki gibi yara kenarlarından değil, bağ dokusundan fibroblastların transmigrasyonu ve transformasyonu ile olmaktadır (20,23). Hasarlı mezotelyumun tamamen iyileşmesi hasarın büyüklüğünden bağımsız olarak 7 ila 8 gün sürmektedir (5,23).

Plevral hasarlanma ile birlikte, mezotel hücrelerinden salınan sitokinlerce (IL-8 gibi) vasküler yataktan plevral boşluğa yoğun bir lökosit akımı meydana gelir. Bundan başka, aktive makrofajlardan salınan mediyatörler de mezotel hücrelerini uyararak nötrofil ve monositleri uyaran sitokinlerin salınmasına neden olurlar. Böylece, mezotel hücrelerinin yönetimi ile salgılanan sitokinler aracılığıyla, nötrofil ve monositlerin transmezotelyal göçü başlar (24). Yine dolaşımdaki lökositlerin inflamasyonlu bölgeye hareketi, mezotel hücrelerinden salınan çeşitli integrinler ve yapışma molekülleriyle kolaylaşmaktadır. Bunlar intersellüler yapışma molekülü (ICAM-1), vasküler sellüler yapışıklık molekülü (VCAM-1), E-cadherin, N cadherin, CD49a, CD49b ve CD29'dur. İntegrinler ve adezyon molekülleri IL-1 β , tümör nekrosis faktör- α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) ile indüklenebilir (25).

Plevradaki mezotelyal hücrelerin aynı zamanda fibrinolitik aktiviteleri vardır. Plevral yara iyileşmesinde gecikme olursa, fibrinolitik aktivitesi olan kalıcı mezotelyal hücreler ortaya çıkmaz. Fibroblastlar oluşan fibrin birikintilerin üzerini kaplar ve fibroplazi sonrası kalıcı yapışıklık formasyonu oluşur. Vücut boşluklarını örten mezotelyal hücreler, doku plazminojen aktivatörleri (t-PA) sentezleyerek yapışıklıklara karşı önleyici etki oluştururlar. (26). t-PA tarafından aktive edilen plazmin, oluşan fibrin birikintilerini yıkar. Travma sonrası açığa çıkan büyüme faktörleri ise, plazminojen aktivatör inhibitörü madde yapımını artırıp fibrin birikintilerin yıkılmasını engeller, böylece kalıcı fibröz yapışıklıklar oluşur (26).

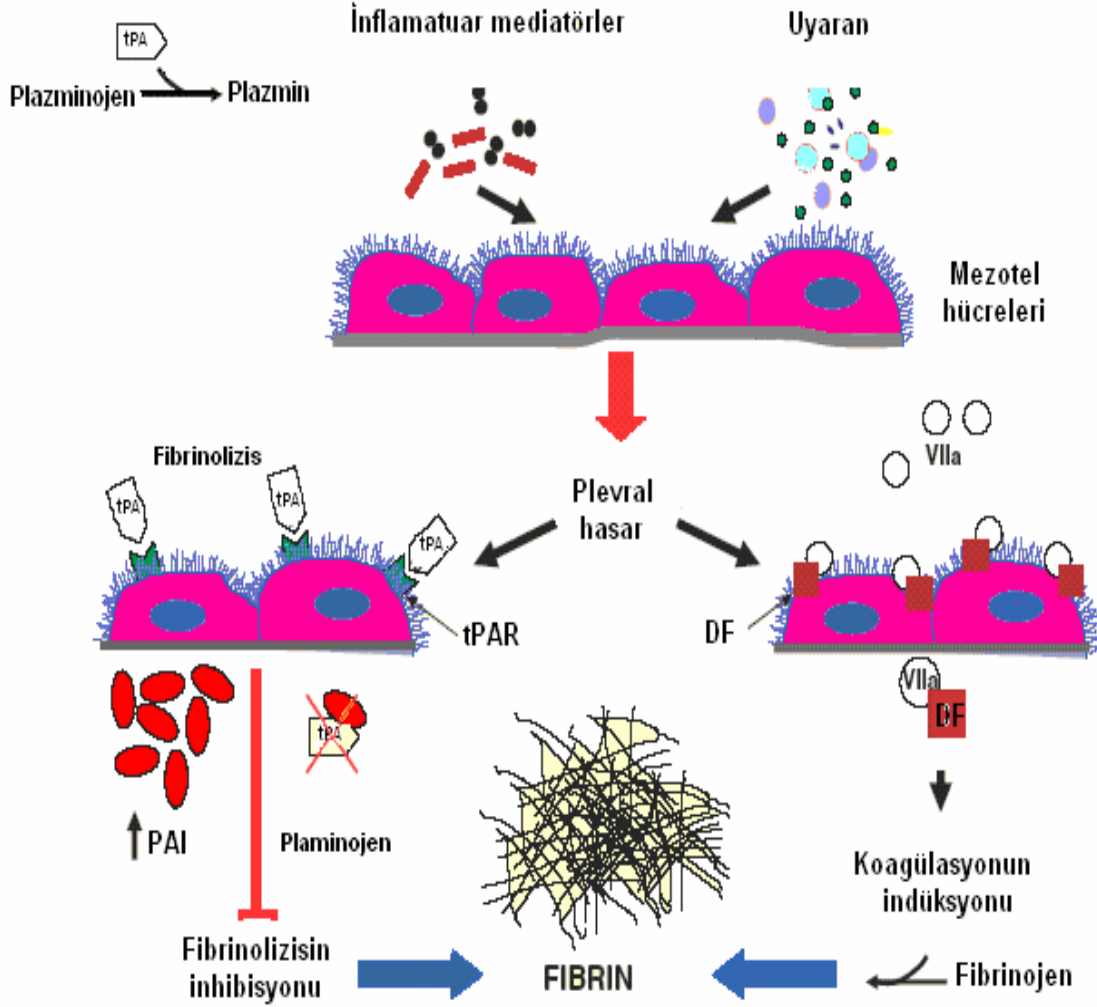
Yapışıklık Etiyolojisi:

Plevral yapışıklıklar, mezotelyal hasarın patolojik iyileşmesinden kaynaklanır. Mezotel hücreleri; ana vücut boşluklarını (plevra, periton, perikardium, vb) ve boşluklarla çevrili organları basit yassı epitel tabakası oluşturarak döşer (24). Mezotelyal hücre tabakalarındaki yaralanmalar ideal olarak fonksiyonel mezotelyal tabakanın yenilenmesiyle sonuçlanarak iyileşir. Ancak mezotelyal yaraların anormal iyileşmesi, klinik olarak hasar bölgesi ve diğer yüzeyler arasında yapışıklık olarak tanımlanan patolojik durumlar oluşturabilir. Bu yüzden mezotelyal yara iyileşmesinin hücresel ve moleküler düzeyde nasıl düzenlendiğini anlamak, yapışıklık oluşumunu en aza indirmek amacıyla uygulanacak tedavileri belirlemek açısından son derece önemlidir.

Plevra mezotel hücreleri, makrofajlar ve akciğer fibroblastları doku faktörü (DF) sentezleyebilmekte ve lokal olarak plevra boşluğuna salmaktadır (24). İnflamasyonlu dokularda artmış damarsal geçirgenlik sonucu plazma, DF ile karşılaşır. DF, aktive faktör VII ile kompleks oluşturarak koagülasyon kaskadını aktive ederek fibrin oluşumunu başlatır. Mezotel ve fibroblastlar hücreleri aynı zamanda DF inhibe eden lokal bir inhibitör (DFİ) salarak koagülasyon kaskadını düzenler (27,28). Ancak plevral hasarlanmada DF artmış sentezi, inhibitör mekanizmaları baskılamakta ve koagülasyon ilerlemektedir. Bu sayede fibrin formasyonuna ilerlenmesi sağlanır (24).

Mezotelyal hücreler hem fibrinolitik hem de fibrinolizi inhibe eden, ürokinaz (uPA), doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) gibi komponentler salgılar. Böylece bu hücrelerden salınan komponentler sayesinde fibrin ya temizlenir ya da ilerleyerek yapışıklık formasyonuna dönüşür (29,30).

Şekil 1: Plevral hastalıklarda fibrin döngüsünün kontrolü



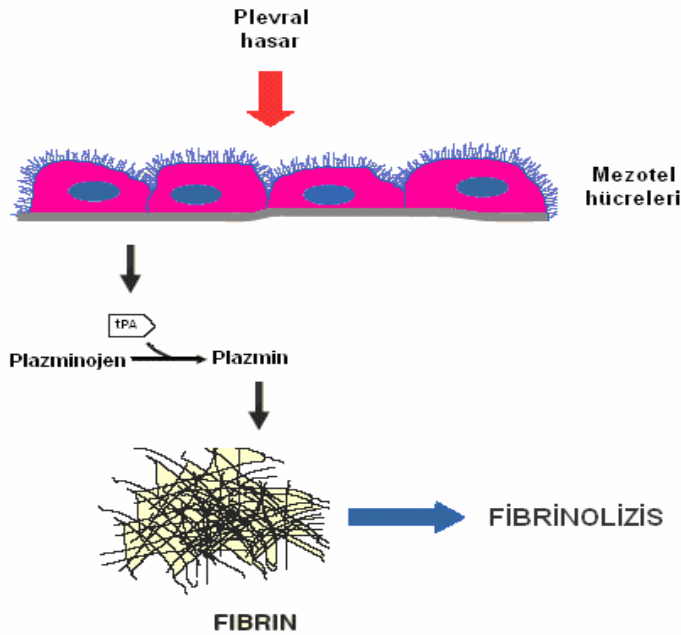
Plevra hasarı birbirine paralel iki kaskadın aktivasyonu ile sonuçlanır: Koagülasyon ve Fibrinlizis. Mezotel hücrelerince salgılanan doku faktörü (DF) aktive faktör VII ile kompleks oluşturarak koagülasyonu ve fibrin birikintilerini başlatır. Mezotel hücrelerince hem t-PA hem de PAI-1 salgırlar. t-PA artmışsa, plazmin oluşumu ve fibrinlizis; PAI-1 artmışsa plasmin oluşumu inhibe edilir ve fibrinlizis engellenir.

Fibrinolitik Aktivite

Yapışıklık formasyonu ile ilgili diğer mekanizma ise plevranın fibrinolitik aktivitesiyle ilişkilidir. Plevra hasarı sonucu yüzeylerin birbirine yapışmasını sağlayan fibrinöz eksuda oluşur. İnflamasyonun çözülmesi ve plevranın fibrozisi (yapışıklık) olmadan iyileşmesi için inflamatuvar yanıtın baskılanması gerekir. Bu; lökositlerin temizlenmesi, fibroblast çoğalmasının ve kollajen üretiminin inhibisyonu ile olur (24). Eksudanın fibroblastlar tarafından invaze edilmeden ortadan kaldırılması, kalıcı fibröz yapışıklık oluşmasına engel olur. Mezotelyal hücrelerin hem fibrinolitik etkileriyle hem de epitel benzeri tek tabaka şeklinde yüzeyleri örterek, yapışıklık oluşmasını önledikleri ileri sürülmüştür. Hasarlı mezotelyumun tamamıyla iyileşmesi hasarın büyüklüğünden bağımsız olarak 7 ila 8 gün sürmektedir (23).

Plevrayı oluşturan hücreler, ürokinaz (uPA), doku plazminojen aktivatörü (t-PA), plazminojen aktivatörü inhibitörü 1 (PAI-1), ürokinaz reseptörleri (uPAR) sentezlerler ve bunlar plevral sıvıda ölçülebilir. tPA ve uPA plazminojeni plazmine çevirir. Fibrinolitik aktivitedeki kilit enzim plazmindir. Makrofajlar ürokinaz salgılayıp aktif plazmin açığa çıkarırlar, böylece hücre bağımlı fibrinolizi gerçekleştirirler (31). Şekil 2.

Şekil 2: Fibrinoliz mekanizması



Cerrahi Sonrası Onarımda Biyokimyasal İleticiler

Yapışıklık formasyonu, koagülasyon ve vasküler hemostazın sağlanması sırasında fazla fibrin depolanması sonucu oluşmaktadır. Fazla fibrinin temizlenmesi, hasar sonrası oluşan hücresel çevreye bağlıdır. Cerrahi sonrası fibrinoliz ve tamiri engelleyecek çeşitli sorunlar oluşmaktadır. Doku yapısı ve vasküler bütünlük bozulmuştur, serözal yüzeyleri örten mezotel tabakası hasarlanmıştır ve hasar bölgesinde yabancı maddeler mevcuttur. Böylece hasar alanında inflamatuvar yanıt başlamış olur. İnflamatuvar yanıtın başlaması; dokudan salınan mediyatörlerin damar duvarı, inflamatuvar hücreler ve plazma faktörleri ile etkileşimi sonucu olmaktadır. Doku hasarını takiben, doku mast hücreleri ve vasküler duvardan potent vazoaaktif mediyatör salınır; bu durum kısa süreli bir vazokonstriksiyon oluşturur. Bunun ardından prekapiller arteriollerde genişleme olur ve kapiller yatağa olan kan akımında artış meydana gelir. Bu olayları postkapiller venüllerdeki geçirgenlik artışı takip eder. Artmış vasküler geçirgenlik sonucu plazma, doku faktörüyle karşılaşacağı doku parankimine sızar. Doku faktörü, aktive faktör VII ile kompleks oluşturarak koagülasyon kaskadını aktive ederek fibrin oluşumunu başlatır (29).

İnflamatuvar Hücre Mobilizasyonu, Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

İnflamasyon mekanizmasının temel bileşenlerinden biri de inflamatuvar hücrelerin hasarlı bölgeye gelmeleridir. Cerrahi hasar sonrası plevra boşluğunda ilk görülen hücreler polimorfonükleer (PMN) lökositlerdir, bunlar 1–2 gün kadar kalırlar, eğer yangı yok ise kaybolurlar. Daha sonra monositlerde artış gözlenir. Beşinci günden sonra hakim olan hücreler makrofajlardır (32).

Plevral hasarlanma ile birlikte vasküler yataktan plevral boşluğa yoğun bir lökosit akımı meydana gelir. Bu muhtemel mezotel hücrelerinden salınan IL–8 gibi sitokinlerce yönetilmektedir. Bundan başka, aktive makrofajlardan salınan mediyatörler de mezotel hücrelerini uyararak nötrofil ve monositleri uyaran sitokinlerin salınmasına neden olurlar. (24). Ayrıca makrofajlardan salınan monokinlerin, doku tamir hücrelerinin çoğalmasında artırdığı görülmüştür.

Sitokinler ve büyüme faktörleri, hem sağlıklı plevrada hem de plevral patolojilerde hücre içi ve hücreler arası haberleşmenin düzenlenmesinde etkilidirler. Hasarlanmış taraftaki mezotel hücreleri; inflamatuvar hücreleri, fibroblastaları ve diğer hücreleri buraya çekerek iyileşme dönemini başlatırlar. Bu hücreler sırasıyla; hücre çoğalması, göçü, farklılaşması ve hücre dışı matriks üretimi için faktörler salarak iyileşme dönemini düzenlerler (Tablo 1). Artmış transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) düzeyi birçok fibrotik hastalığın belirgin özelliğidir ve plevral mayide tespit edilebilir (33). Beş izoformu mevcuttur ve sadece 3 tipi memelilerde sentezlenebilir. TGF- β her an bulunur ve hücre çoğalması, migrasyonu, farklılaşma ve ekstrasellüler matriks üretimi gibi birtakım hücrel olayları düzenler. Bunlar (24,34). Epidermal büyüme faktörü (EOF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) doku tamir hücrelerinin çoğalmasını sağlar. Trombosit derive büyüme faktörü, G_0 fazda arrest olan hücrelerin proliferatif faza geçmesini sağlar. IL-1 doku tamir hücrelerinin protein sentezini artırır ve remodelling sürecinde rol alır. TGF-P doku tamir hücrelerinin çoğalmasını sağlar (24, 33, 34).

Tablo 1: Yapışıklık oluşumunda görev yapan sitokin ve büyüme faktörlerinin hücresel cevapları

| Sitokin/büyüme faktörü | Etki | Hücresel cevap |
|--------------------------------|------------------------|---|
| TGF-β | Profibrotik | Extraseküler matriks üretimini artırır Matriks degradasyonunda azalma; PA üretiminde azalma |
| PDGF | Profibrotik Mitojen | Kollajen üretimini artırır. TGF- β salınımını uyarır eder Fibroblast çoğalmasını destekler Hücre motilitesi ve kemotaksisi indükler |
| FGF | Mitojen Anjiyojenik | Fibroblast ve mezotel çoğalmasını artırır. PA sentezini uyarır Tümör büyümesi ve metastazla ilgilidir. IL-1 ve TGF- β , FGF üretimini uyarır |
| IGF | Profibrotik Mitojen | Kollajen üretimini uyarır Fibroblast ve mezotel çoğalmasını indükler |
| Endothelin-1 | Profibrotik Mitojen | Kollajen üretimini uyarır Fibroblast çoğalmasını destekler |
| TNF-α | Profibrotik Mitojen | Fibroblast çoğalmasını ve kollajen üretimini artırır. PAI-1 ve t-PA üretimini artırır Fibroblast çoğalmasını destekler |
| IL-1 | Profibrotik | Kollajen ve fibronektinden TGF- β üretimini uyarır FGF sentezini azaltır |

TGF- β , transforme edici büyüme faktörü- β ; **ECM**, ekstrasellüler matriks; **FGF**, fibroblast büyüme faktörü; **PA**, plasminojen aktivatör; **IGF**, insulin-like büyüme faktörü; **EGF**, epidermal büyüme faktörü; **TNF- α** , tümör nekrosis faktörü- α ; **PAI**, plasminojen aktivatör inhibitörü; **IL-1**, interlekin-1.

Yapışıklık Engelleyici Ajanlar

Göğüs cerrahisi alanında torakotomi sonrası yapışıklıkların engellenmesi ile ilgili çok az sayıda deneysel çalışma mevcuttur. Bu olay olası batın cerrahisinin aksine yapışıklık oluşumunun istenilen bir etki olmasından kaynaklanmaktadır. Oysaki plevral yapışıklıklar tekrarlayan torakotomilerde hem cerrahları oldukça zorlamakta hem de hastalar için morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (5, 6). Ancak batın cerrahilerinden sonra % 93 oranında yapışıklık gelişmekte ve erken dönemde ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Yapışıklık engelleyici ajanlar ve yapışıklıkların engellenmesi ile ilgili çalışmaların çoğu genel cerrahlar ve jinekologlar tarafından yapılmıştır.

Batın cerrahları; cerrahi girişimlerde peritoneal travmayı en aza indirmek için birçok yöntem denenmiştir. Bunların arasında laparoskopi gibi minimal invaziv cerrahinin kullanılması, daha az doku reaksiyonu yaratan materyallerin kullanımı, hemostaza önem verilmesi, dokuyla temasın en aza indirilerek doku bütünlüğünün bozulmaması, yabancı cisimlerden mümkün olduğunca kaçınılması sayılabilir. Ancak yakın zamanlı çalışmaların sonuçlarına göre laparoskopik teknikler ve mikrocerrahi kullanımı da yapışıklıklara yol açmaktadır (35,36). Yine burada talksız eldiven kullanımı batın cerrahisi ile ilgili en basit ve önemli önlem olsa da, talkın göğüs cerrahisinde plörediz için kullanımı oldukça yaygındır.

Cerrahi sonrası oluşan yapışıklıklar, iyileşen dokular arasındaki fibrin köprülerinin oluşumunun engellenmesi ile azaltılabilir. Bu amaçla zaman içerisinde birçok farklı ajan kullanılmıştır. Bu ajanların, yapışıklık oluşumunun farklı safhalarındaki muhtemel etkilerinden yararlanılmak istenmiştir. Fibrin formasyonunu önlemek için antikoagulanlar (heparin, sitrat, oksalat) ve antiinflamatuvarlar (NSAİD'ler, kortizon) kullanılmıştır. Oluşan fibrinin yıkımını artırmak için enzimatik ajanlar (rekombinant doku plazminojen aktivatörü, hyalorinidaz, streptokinaz) denenmiştir. Bazı ajanlar ise, doku iyileşmesi sırasında yüzeyleri birbirinden ayrı tutarak yapışıklık oluşumunun engellenmesi amacıyla kullanılmıştır; bunlar sıvı veya solid ajanlar olabilir (35).

İdeal bir yapışıklık engelleyici ajan; yara iyileşmesine engel olmamalı, enfeksiyon için zemin hazırlamamalı, fibrozise engel olmalı, normal iyileşme süresi boyunca dokuda

varlığını devam ettirebilmeli, yabancı madde reaksiyonu yaratmamalı, iyileşme sonrası vücuttan kolayca uzaklaştırılabilmesi, endoskopik teknikler için de kullanılabilir olmalıdır. Bu sayılan özelliklerden daha fazlasına sahip olan ajanların, klinik kullanımda daha faydalı olması beklenir (37).

Farmakolojik ajanlar:

Yapışıklık oluşum mekanizması göz önünde bulundurulduğunda birtakım farmakolojik ajanların, yapışıklıkları engelleyebileceği ortaya atılmıştır. Ancak bunların kullanımı sınırlıdır. Çünkü, cerrahi travma sonucu normal kanlanma bozulmakta ve sistemik uygulanan ilaçlar hedefe beklene oranda ulaşip etkisini gösterememektedir. Bununla birlikte yapışıklık oluşumundaki karmaşık olaylar aynı zamanda normal yara iyileşmesini de gerçekleştirmekte ve epitelizasyonu sağlamaktadır. İbuprofen gibi nonsteroidal antiinflamatuvarlar (NSAİD) ve kortikosteroidler araştırılmış ve tartışılır klinik yarar saptanmıştır. NSAİD'lar hayvan deneylerinde yapışıklık oluşumunu azaltırken, klinik uygulamada yetersiz kalmışlardır. Bunun nedeni, belki de yetersiz ilaç dağılımından kaynaklanmaktadır. İntraperitoneal kortikosteroid uygulaması gerek deneysel, gerekse klinik çalışmalarda denenmiş, fakat şüpheli yararlarıyla birlikte immunsupresyona ve gecikmiş yara iyileşmesine neden olduğu bulunmuştur (35).

Doku plazminojen aktivatörü ve fosfolipitler gibi doğal fibrinolitik enzimleri içeren bir dizi deneysel çalışmalar geliştirilmiştir. Bunların fibrinogenezi azaltan dozları antikoagulan dozlarına çok yakın olup kanamaya eğilim ve yara iyileşmesinde bozulmaya neden olabilmektedir.

Fiziksel ayraçlar

Yapışıklık engellenmesinde fiziksel bariyerler bugün için en kullanışlı maddeler olarak görünmektedir. Bunlar cerrahi sonrası yapışıklık oluşumu için en kritik olan üç ila beş gün arasında yüzeyleri ayırarak etki etmektedirler. Solit mekanik bariyerler (film ve jel) ve sıvı ajanlar olmak üzere iki tipi vardır, bunlarda emilebilir ve emilemeyen olarak ikiye ayrılırlar (36,37).

Emilmeyen tek ajan **Preclude®** (geliştirilmiş politerafloretilen (PTFE)): En büyük dezavantajı yüzeye dikilmesi ve sonrasında ikinci bir cerrahiyle ortamdaki uzaklaştırılması gerekliliğidir. Batın cerrahisinde kullanımı oldukça azalmıştır.

Interceed® (Okside rejenere selüloz): 1990 yılında piyasaya çıkmıştır ve kullanımı ile ilgili literatürde çok sayıda bilgi vardır. Yara iyileşmesini etkilemeden yapışıklık oluşumunu azaltır. Hem açık hem de laparoskopik cerrahi için kullanıma uygundur. Ancak kullanımı güçtür. Çünkü kanama varlığında etkisizdir ve bu yüzden kullanımı öncesinde çok titiz bir kanama kontrolü yapılması gerekmektedir. Bu da yaygın kullanımını sınırlamaktadır.

SurgiWrap® (Emilebilir polimer film, polilaktit): Kısa süre önce Avrupa'da ameliyat sonrası yapışıklıkların engellenmesi için lisans alan bu ürün batın, pelvik, jinekolojik ve kardiyak cerrahilerde kullanılabilir. Resorpsiyonu altı aya kadar süren ürün laktik aside metabolize olmakta ve solunum sistemiyle atılmaktadır.

Seprafilm® (Hyaluronik asit ve karboksimetil selüloz): Seprafilm genel cerrahlarca oldukça sık kullanılan yapışıklık engelleyici bariyerdir. Oldukça fazla klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmıştır (2). Hyaluronik asit (HA); N-asetil D-glikozamin ve D-glukuronik asit tekrarlarından oluşan bir glikozaminoglikandır. HA ekstraselüler matriksin önemli bir bileşenidir. Karboksimetil selüloz (CMC) ise, daha fazla hidrofilitik hale getirmek amacıyla, selülozun hidroksil grubuna karboksimetil eklenmiş bir formudur. Seprafilm bu iki anyonik polisakkaritten (HA ve CMC) oluşan steril, translüsen, vücut tarafından resorbe edilebilen bir yapışıklık bariyeridir. Bu polimerler, aktifleyici ajanlarla modifiye edilmiştir. Seprafilm karşılıklı doku yüzeylerini ayıran geçici ve etkili bir bariyerdir. Normal doku onarım sürecinde yapışıklık oluşturabilen dokuları birbirinden ayırır. Yerleştirildikten sonraki 24–48 saat içerisinde membran yapısı, hidrate edilmiş jel haline dönüşür ve bu jel bir hafta içerisinde yavaşça resorbe edilir. Bileşenlerin tümü 28 günden daha az bir sürede vücuttan temizlenir. Ancak şekil verilememesi ve laparoskopik kullanıma uygun olmaması dezavantajıdır. Tanaka ve ark. torakotomi sonrası yapışıklık modeli oluşturdukları hayvan deneyinde seprafilm®'in başarılı bir şekilde hem koruyucu bir bariyer hem de intraplevral plazminojen aktivatör inhibitör 1 aktivitesini inhibe ederek yapışıklık oluşumunu engellediğini göstermiştir (5).

Prevadh® (Kollajen, polietilen glikol ve gliserol): Daha yeni bir yapışıklık engelleyici olan Prevadh®'ın hem çift yüzlü film hem de jel formu vardır (Resim 1,2). Bir tarafı gözenekli lipofilik yüzeye sahip ve diğer tarafı da yapışıklığı önleyen düz bir filmde oluşan 12 x 12 cm'lik **çift yüzlü filmin** her iki yüzü de katkı maddesi olmadan sağlam şekilde imal edilmiştir. Gözenekli yüz hidrofilitir, emici karakter sağlayan 3 ila 4 mm'lik bir kalınlığa sahiptir. İnce uçlarla temas edecek olan karşı yüz parlak ve düzdür. Gözenekli lipofilik yüzey hemorajik bir bölgeye uygulanabilir ve belli derecede hemostaz sağlar. Emici karakteri fibrin pıhtısının hapsedilmesini sağlar. Çift yüzeyli film ve jel formu 15 gün içinde biyolojik olarak çözünür ve emilir. Domuz kökenli kollajen, polietilen glikol ve gliserolden oluşur. **Jel** hava ile birlikte okside maltodekstrin ve kollajen karışımından meydana gelen kimyasal bir reaksiyonla yerinde oluşan bir jöleden ibarettir (Şekil 3). Okside maltodekstrin dokular açısından geçirgen ve agresif olmayan bitki kökenli yüksek moleküler ağırlıkta bir polimerizasyon ajanıdır. Bu kimyasal reaksiyon iki bileşik birbiriyle temas ettirildiğinde ortaya çıkar, bölgesel sıcaklık yaymaz, pH'a bağımlıdır. İki üç dakikada sıvı, yapışkan durumdan yapışkan olmayan jöle durumuna geçer. Genellikle çift yüzlü filmi sabitlemek amacıyla veya tek başına küçük karmaşık yüzeylerde kullanılır. Baulieux ve ark. çok merkezli prospektif bir klinik çalışmada Prevadh®'ın hem kanama kontrolünde hem de yapışıklık engellemesinde etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca hem açık cerrahide hem de laparoskopik cerrahide kullanılabilirliğini belirtmiştir(3).

Solit mekanik membranların en büyük dezavantajları laparoskopik olarak kullanımındaki güçlüktür. Ayrıca cerrah yapışıklık olabilecek bölgeyi önceden tahmin ederek uygulaması gerekir. Bu sınırlamalardan ötürü jel bariyerler geliştirilmiştir.

Hyalobarrier Gel® (Hyalorunik asite çapraz bağlanmış hyalorunik asit) visköz bir jeldir ve uygulanmasından birkaç gün sonra erir. Bu yüzden lokal etkili film bariyerler olan Interceed ve seprafilm gibi etki ederler ve daha geniş bir uygulama alanı getirmemektedir.

SprayGel® (Sentetik polietilen glikol solüsyonu) daha yeni bir jel bariyer kaplama sistemi olarak geliştirilmiş olup 2001 yılında Avrupa'da hem laparoskopik hem de açık cerrahi için onay almıştır. Uygulamadan sonra hedef dokuda hidrojel film oluşturarak fiziksel bir bariyer oluşturur ve 7 güne kadar orada kalır. Daha sonra absorbe olup böbrekler vasıtasıyla atılır. Yapılan çalışmalarda SprayGel®'in yapışıklık oluşumunu, şiddetini ve

uzunluğunu azaltığı gösterilmiştir. Ancak uygulamadaki karmaşıklığı ve maliyeti en önemli dezavantajdır.

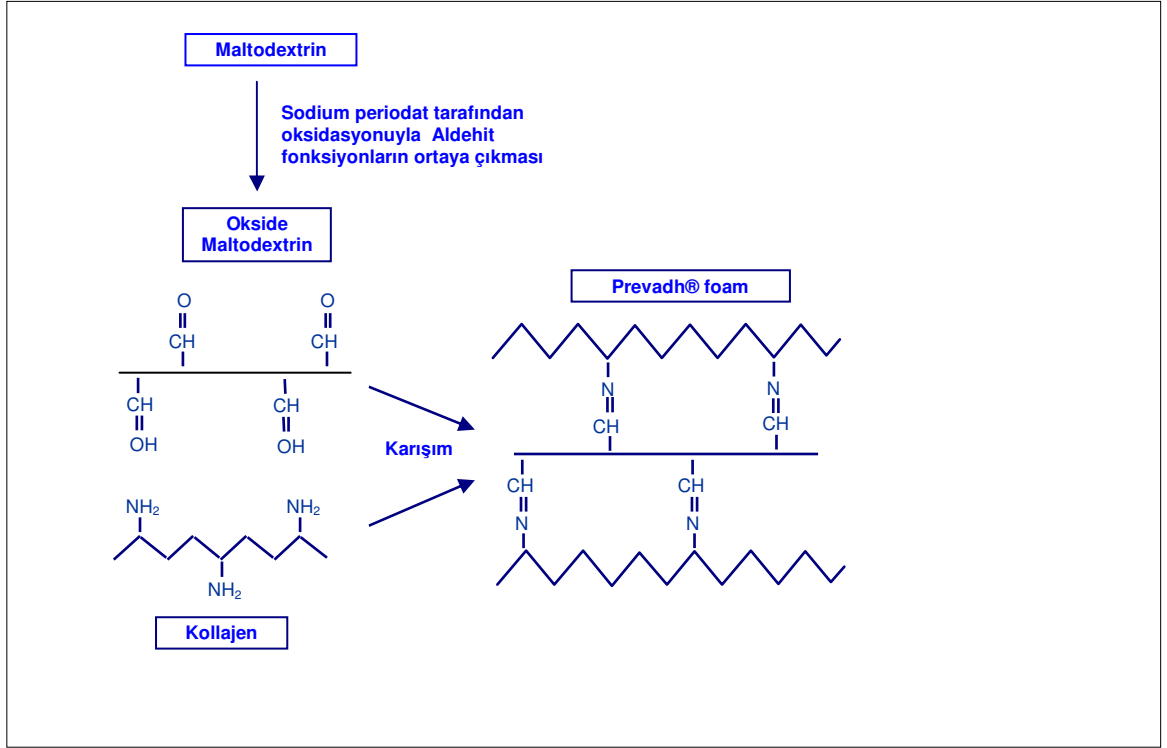
Resim1: Prevadh® çift yüzlü film



Resim2: Prevadh® jel formu



Şekil 3: Okside maltodextrin ve kollajenin karıştırılmasıyla Prevadh® jel, jöle formuna geçişinin şematize edilmesi



GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmanın protokolü Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun onayı alınarak hazırlanmıştır. Çalışmamızda aynı koloniden 20 adet yetişkin, erkek ve ortalama 250–300 gr ağırlığında Wistar albino ratlar kullanılmıştır. Rat modeli kullanılmasının amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından kolay temin edilebilme, güvenilirlik ve deneyin tekrar edilebilme oranının yüksek olmasıdır. Ratlar standart pellet yemler ile beslenmiştir.

Ratlar rasgele olarak üç gruba ayrılmıştır; Sham, kontrol ve çalışma grubu (sırasıyla grup A, B ve C). Bütün denekler Ketamine (35 mg /kg /intraperitoneal) ve Xylazine (5 mg / kg / intraperitoneal) uygulanmasıyla anestezi altına alınmış, ağırlıkları tartılmış ve sonrasında trakeostomi açılıp 16G plastik kateterle entübe edilmişlerdir. Entübasyon aşamasında ratlara nöromusküler bloker olarak 0,1 mg/kg vecuronium bromide intravenöz olarak uygulanmıştır. Operasyon süresince ratlara volüm kontrol modunda ventilatör desteği verilmiştir (Resim 3). Ventilasyonda 90 / dakika solunum sayısı ve 15–20 ml / kg dakika volüm sağlanmıştır (Hugo sacs, rodent ventilator, Germany). Ratlar sağ dekübit pozisyonunda yatırılıp, bölge dezenfekte edilip traş edilmiş ve operasyon sırasında asepsi ve antisepsiye dikkat edilmiştir. Her üç gruba 4. veya 5. interkostal aralıktan kot boyunca yaklaşık 25 mm sol posterolateral torakotomi uygulanmıştır.

Grup A'deki ratlara sadece sol torakotomi yapılmıştır. Grup B'ye sol torakotomi yapıp yapışıklık modeli oluşturulmuş, 1 ml normal salin solüsyonu toraks kavitesine verilmiştir (Resim 4). Grup C'deki deneklere sol torakotomi yapıldıktan sonra yapışıklık modeli oluşturulmuş, plevra ile akciğer arasına 3.0x3.0 cm ebatlarında Prevald® yerleştirilmiştir (Resim 5). Her üç gruba da kanama ve hava kaçağı kontrolü yapılmış, toraks drenaj tüpü kullanmadan, kotlar tek tek 3/0 prolene, kas ve cilt sürekli sütürle torakotomi kapatılmıştır. Denekler spontan solunumları gelince extübe edilmiş ve ayrı ayrı kafeslerde tutulmuştur. Cerrahi esnasında veya sonrasında herhangi bir antibiyotik verilmemiştir; ilk 24 saat içinde ratlara intramusküler Morfin HCL 0,1 mg/kg dozunda 12 saatte bir yapılmıştır. Deneklerin alabilecekleri kadar gıda ve su temini sağlanmıştır. Enfeksiyon gelişen ratlar deney protokolünden çıkarılmıştır. Yirmi birinci günde hem yara iyileşmesi tamamlanmış,

hem de yapışıklık engelleyici bariyerin tamamıyla emilmiş olması nedeniyle ratlar letal dozda eter kullanılarak sakrifiye edilmiştir.

İntraplevral yapışıklık modelinin oluşturulması

Yukarıda tariflenen ameliyat prosedüründen sonra interkostal insizyonun üstündeki ve altındaki paryetal plevra sponch yardımıyla kazınmıştır. Ardından viseral plevra, hava kaçağı ve kanamaya neden olmayacak şekilde, önce kuru sonrada 0,1 ml iodinli sponchla abraze edilmiştir (Resim 4).

İntraplevral yapışıklık modeli oluşturulan ratlarda Prevadh® ile postoperatif yapışıklıkların engellenmesinin gösterilmesi (Resim 5)

Tüm gruplardaki denekler cerrahiden sonraki 21. günde sakrifiye edilerek, makroskopik ve mikroskopik olarak kör usulde değerlendirilmiştir.

Makroskopik incelemeler

Sakrifiye deneklere 8. veya 9. interkostal aralıktan tekrarlayıcı torakotomi uygulanarak intraplevral yapışıklıklar önce makroskopik olarak değerlendirilmiştir. Yapışıklık skorlaması aşağıdaki sisteme göre yapılmıştır (Resim 6,7,8):

- 1) Yapışıklık uzunluğu; ilk torakotomi insizyonun önündeki yapışıklık uzunluğu (mm).
- 2) Paryetal plevra ile akciğer arasındaki yapışıklık şiddetinin skorlanması
 - 1: Yapışıklık yok
 - 2: Gevşek; künt diseksiyonla giderilen
 - 3: Ilımlı; bazıları keskin diseksiyonla giderilen
 - 4: Şiddetli; hepsi keskin diseksiyonla giderilen

Mikroskopik incelemeler

Denekler makroskopik olarak değerlendirildikten sonra göğüs duvarı ile birlikte yapışık akciğer en-blok olarak çıkarılmıştır. %10'luk tamponlu formaldehit ile fiksasyon ve Planko Rychlo solüsyonla dekalsifikasyondan sonra göğüs duvarı kotlara dik olacak şekilde 5 mm aralıkla 3 parçaya kesilmiştir. Hematoksilen eosin ile boyanan preparatların en şiddetli inflamasyonlu kesitleri ışık mikroskobuyla incelenmiştir.

Paryetal plevradaki değişiklikler değerlendirilmesi.

1) Mezotel hücre proliferasyon skorlanması; bu değişken, mezotel tabakasının bütünlüğünü göstermektedir (x200 büyütme) (Resim 8,9)

- 1: Plevral yüzey tamamıyla mezotel hücreleri ile kaplanmış
- 2: Plevral yüzeyin %50 ve fazlası mezotel hücreleri ile kaplanmış
- 3: Plevral yüzeyin %50' den azı mezotel hücreleri ile kaplanmış
- 4: Mezotel tabakasının yokluğu

2) Mononükleer inflamatuvar hücreler (MNH) için infiltrasyon skoru; plevral yüzeyin veya yapışık akciğer dokusunun altındaki kollajen tabakasında. (x400 büyütme)

- 1: Az, MNH hemen hemen hiç yok
- 2: İlimli, 100' den az MNH sayılması
- 3: Belirgin, 100' den fazla MNH sayılması

3) Kollajen tabakasındaki makrofajlar için infiltrasyon skoru; (x400 büyütme)

- 1: Az, makrofajlar hemen hemen hiç yok
- 2: İlimli, 100' den az makrofaj sayılması
- 3: Belirgin, 100' den fazla makrofaj sayılması

İstatiksel yöntem

İstatistiksel değerlendirmeler Microsoft SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasında parametrelerde istatistiksel olarak bir fark olup olmadığı non-parametrik bir test olan Kruskal Wallis varyans çözümlemesi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alınmıştır. Gruplar arasında fark saptanması durumunda farkın hangi gruptan

kaynaklandığının saptayabilmek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ alınmıştır.

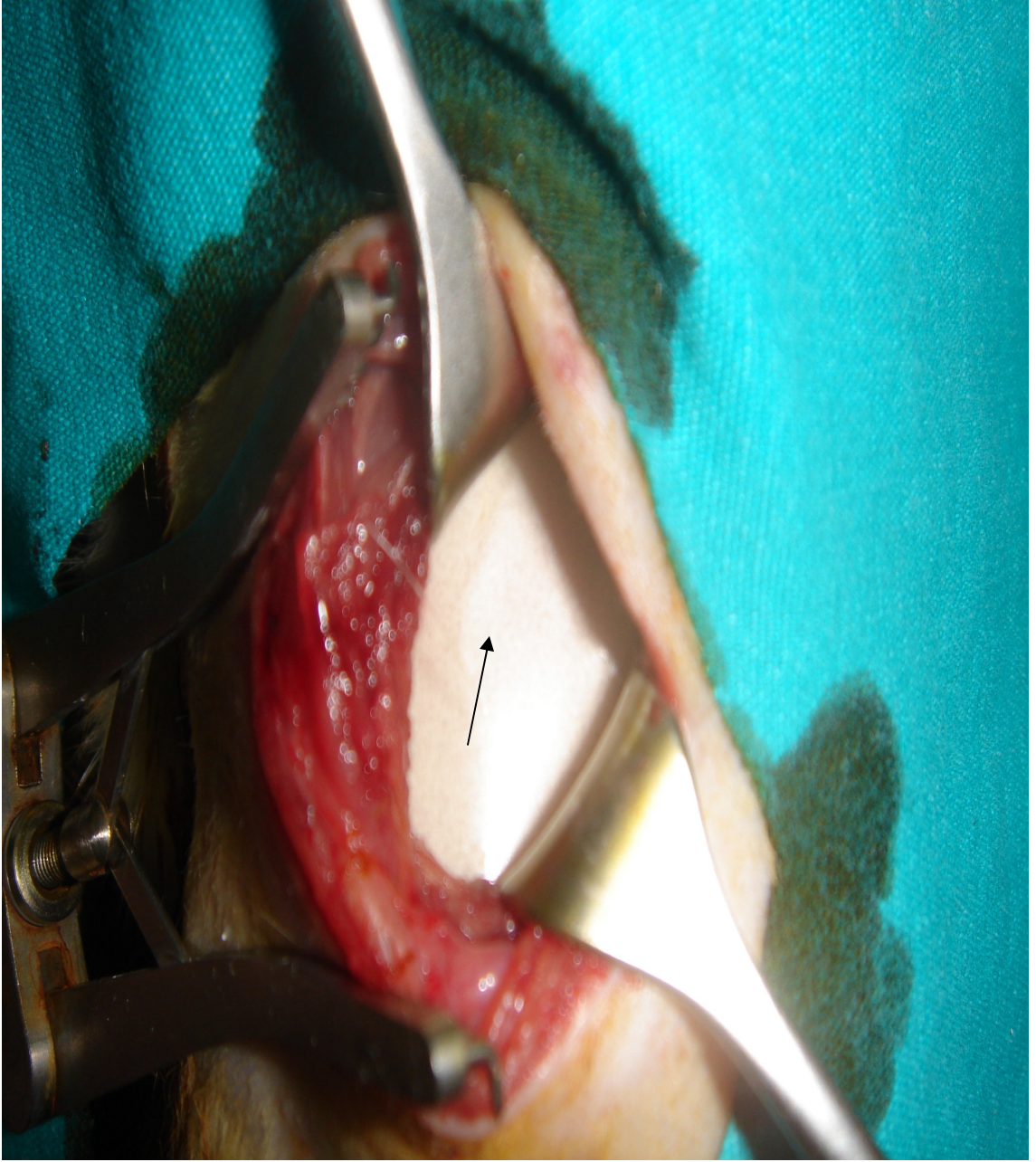
Resim 3:Trakeostomi açılan deneğin 16G kataterle entübe edilmesi



Resim 4: Visseral plevranın kuru ve iodinli tamponla abrazyonundan sonraki görüntüsü.



Resim 5: Yapışıklık modeli oluşturulan deneğe 3x3 cm ebatlarında yapışıklık engelleyici membranın (Prevadh®) akciğer ile paryetal plevra arasına yerleştirilmesi.



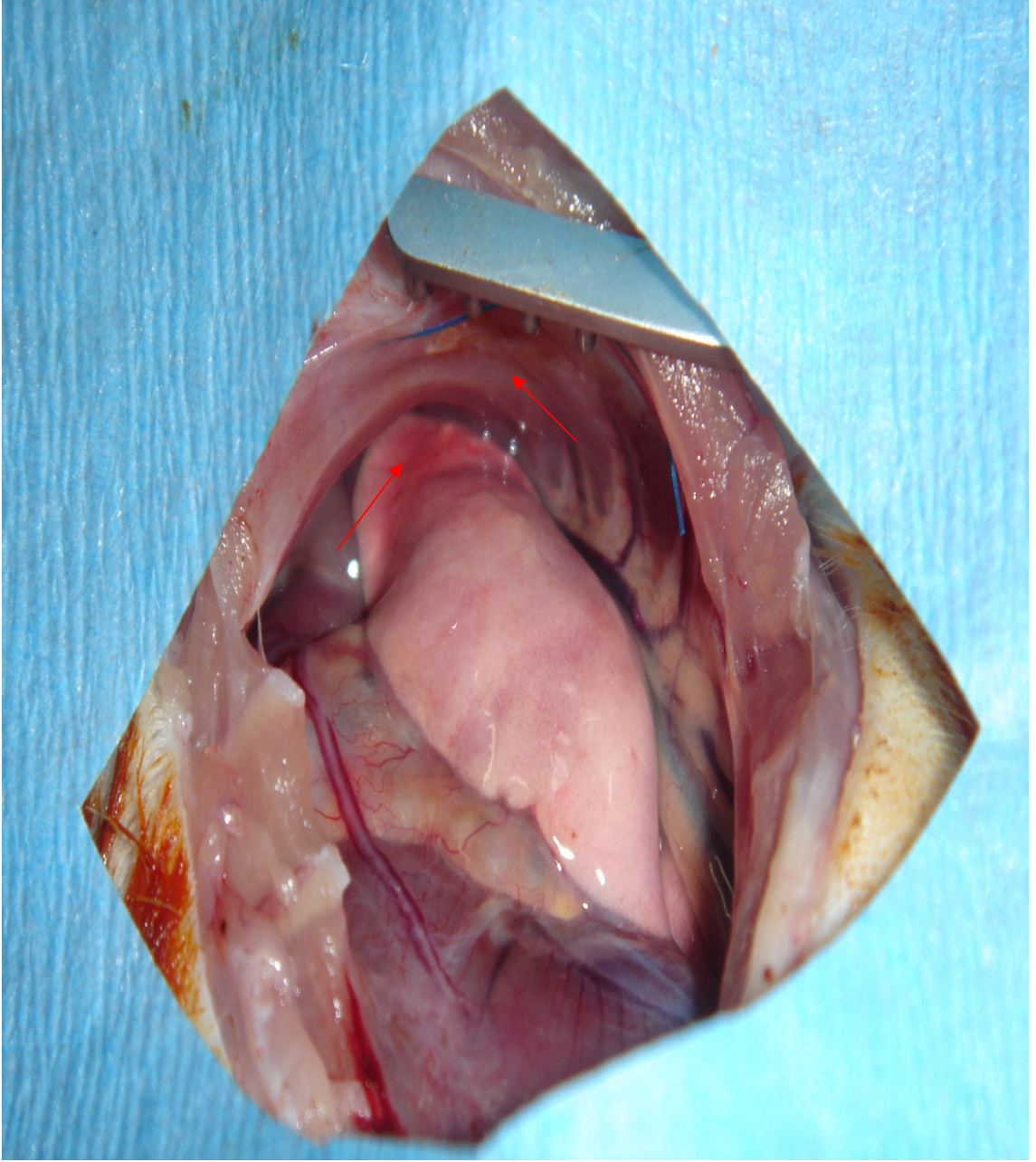
Resim 6: Kontrol grubunun 21 gün sonra dokuzuncu interkostal aralıktan yapılan tekrarlayan torakotomisi ve önceki torakotomi hattı boyunca yapışık akciğerin ve yapışıklıkların görüntüsü.



Resim 7: Göğüs duvarına yapışık olan akciğerin enblok olarak çıkartılması



Resim 8: Yapışıklık engelleyici membranı yerleştirilmiş olan çalışma grubunu 21 gün sonraki tekrarlayan torakotomi görüntüsü.



BULGULAR

Sham (grup A), kontrol (grup B) ve çalışma (grup C) grupları hem makroskopik hem de histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Buna göre denekler; yapışıklık uzunluğu, yapışıklık şiddeti skoru, plevral kalınlık, mezotelyal hücre proliferasyon (prolif.) skoru, MNH infiltrasyon (inf.) skoru ve makrofaj infiltrasyon skoru açısından incelenmiştir.

Tablo 2: Grup A,B ve C'deki yapışıklık uzunluklarının ve yapışıklık şiddeti skorunun karşılaştırılması. Grup B'de A'ya göre daha uzun ve şiddetli yapışıklık olduğu görülürken, yapışıklık önleyici membran kullanılan grup C'de hiçbir denekte yapışıklık oluşmadığı görüldü.

| Denek sayısı | | Yapışıklık uzunluğu (mm) | Yapışıklık şiddeti skoru* |
|------------------------|---|-----------------------------|------------------------------|
| Grup A (n=4) | 1 | 3 | 2 |
| | 2 | 5 | 2 |
| | 3 | 0 | 0 |
| | 4 | 4 | 2 |
| Grup B (n=8) | 1 | 9 | 4 |
| | 2 | 8 | 4 |
| | 3 | 9 | 2 |
| | 4 | 11 | 3 |
| | 5 | 10 | 4 |
| | 6 | 11 | 4 |
| | 7 | 14 | 3 |
| | 8 | 8 | 3 |
| Grup C (n=8) | 1 | 0 | 1 |
| | 2 | 0 | 1 |
| | 3 | 0 | 1 |
| | 4 | 0 | 1 |
| | 5 | 0 | 1 |
| | 6 | 0 | 1 |
| | 7 | 0 | 1 |
| | 8 | 0 | 1 |

* 1: Yapışıklık yok 2: Gevşek; künt diseksiyonla giderilen 3: İlmli; bazıları keskin diseksiyonla giderilen 4: Şiddetli; hepsi keskin diseksiyonla giderilen

Tablo 3: Grup A,B ve C'deki yapışıklığın en şiddetli olduğu yerdeki plevral kalınlıklar ölçülmüştür

| Denek sayısı | Plevral kalınlık (μm) | |
|-------------------------------------|------------------------------------|----------|
| Grup A (SHAM) (n=4) | 1 | 350–200 |
| | 2 | 50–50 |
| | 3 | 500–250 |
| | 4 | 700–350 |
| Grup B (Kontrol) (n=8) | 1 | 200–180 |
| | 2 | 150–280 |
| | 3 | 200–150 |
| | 4 | 350–120 |
| | 5 | 550–120 |
| | 6 | 1300–800 |
| | 7 | 350–140 |
| | 8 | 380–400 |
| Grup C (Çalışma) (n=8) | 1 | 430–350 |
| | 2 | 550–280 |
| | 3 | 100–50 |
| | 4 | 150–600 |
| | 5 | 150–100 |
| | 6 | 450–300 |
| | 7 | 50–250 |
| | 8 | 800–650 |

Plevral kalınlık, torakotomi kesisinin arkasındaki fibroblastik aktivitenin en fazla olduğu yerdeki kotun periosteumundan paryetal plevraya veya akciğer dokusuna kadarki mesafedir.

Tablo 4: Grup A, B ve C'nin yapışıklığın en şiddetli olduğu yerdeki mezotelyal proliferasyon, mononükleer hücre infiltrasyon ve makrofaj infiltrasyon skorları ölçülmüştür.

| Denek sayısı (n) | | Mezotelyal proliferasyon skoru* | MNH inf. skoru** | Makrofaj inf. skoru*** |
|---------------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| Grup A (SHAM) (n=4) | 1 | 1 1 1 1 | 1 2 1 1 | 1 2 2 1 |
| | 2 | 1 1 1 1 | 1 1 1 1 | 1 1 1 1 |
| | 3 | 1 1 1 1 | 1 1 1 1 | 1 1 1 1 |
| | 4 | 1 2 2 1 | 1 2 3 1 | 1 2 2 1 |
| Grup B (Kontrol) (n=8) | 1 | 1 2 4 3 | 1 1 1 1 | 1 2 1 1 |
| | 2 | 1 1 1 1 | 3 3 3 3 | 2 1 1 2 |
| | 3 | 1 1 1 1 | 1 2 1 1 | 1 2 1 1 |
| | 4 | 1 4 4 1 | 1 2 1 1 | 2 2 1 2 |
| | 5 | 4 4 4 4 | 2 2 1 1 | 2 3 1 1 |
| | 6 | 4 4 4 4 | 1 2 2 1 | 1 2 2 1 |
| | 7 | 2 4 4 2 | 2 2 2 1 | 1 1 1 1 |
| | 8 | 4 3 3 3 | 3 3 2 1 | 2 3 1 2 |
| Grup C (Çalışma) (n=8) | 1 | 1 2 1 1 | 1 1 1 1 | 1 1 1 1 |
| | 2 | 1 2 1 1 | 1 2 1 1 | 1 1 1 1 |
| | 3 | 1 2 1 1 | 1 1 1 1 | 1 1 1 1 |
| | 4 | 1 1 3 1 | 1 2 1 1 | 1 2 1 1 |
| | 5 | 1 1 2 2 | 1 1 2 1 | 1 1 2 1 |
| | 6 | 2 3 3 1 | 2 2 2 1 | 2 3 3 1 |
| | 7 | 1 3 3 1 | 1 2 2 1 | 1 3 3 1 |
| | 8 | 1 3 2 2 | 1 1 1 2 | 2 1 2 2 |

* 1: Plevral yüzey tamamıyla mezotel hücreleri ile kaplanmış 2: Plevral yüzeyin %50 ve fazlası mezotel hücreleri ile kaplanmış 3: Plevral yüzeyin %50' den azı mezotel hücreleri ile kaplanmış 4: Mezotel tabakasının yokluğu

** 1: Az, MNH hemen hemen hiç yok 2: İlimli, 100' den az MNH sayılması 3: Belirgin, 100' den fazla MNH sayılması

*** 1: Az, makrofajlar hemen hemen hiç yok 2: İlimli, 100' den az makrofaj sayılması 3: Belirgin, 100' den fazla makrofaj sayılması

Tablo 5: Grup A, Grup B ve C'nin yapışıklık uzunluğu ortalaması, yapışıklık skoru ortalaması, mezotel proliferasyon skoru ortalaması, plevral kalınlık ortalaması, mononükleer hücre infiltrasyon skoru ortalaması ve makrofaj infiltrasyon skoru ortalaması istatistiksel olarak karşılaştırılması.

| | Grup A (SHAM) | Grup B (Kontrol) | Grup C (Çalışma) | P |
|--|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| Yapışıklık uzunluk ort. ± SD | 3.0 ± 2.2 | 10.0 ± 2.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.000* |
| Yapışıklık skoru ort. | 1.5 ± 1.0 | 3.4 ± 0.7 | 1.0 ± 0.0 | 0.001* |
| Mezotel proliferasyon skoru ort. ± SD | 1.1 ± 0.3 | 2.7 ± 1.2 | 1.6 ± 0.4 | 0.037* |
| Plevral kalınlık ort. ± SD | 306.3 ± 199.4 | 357.5 ± 289.2 | 226.3 ± 141.8 | 0.534 |
| MNH infiltrasyon skoru ort. ± SD | 1.3 ± 0.4 | 1.7 ± 0.7 | 1.3 ± 0.3 | 0.321 |
| Makrofaj infiltrasyon skoru ort. ± SD | 1.3 ± 0.3 | 1.5 ± 0.3 | 1.4 ± 0.5 | 0.522 |

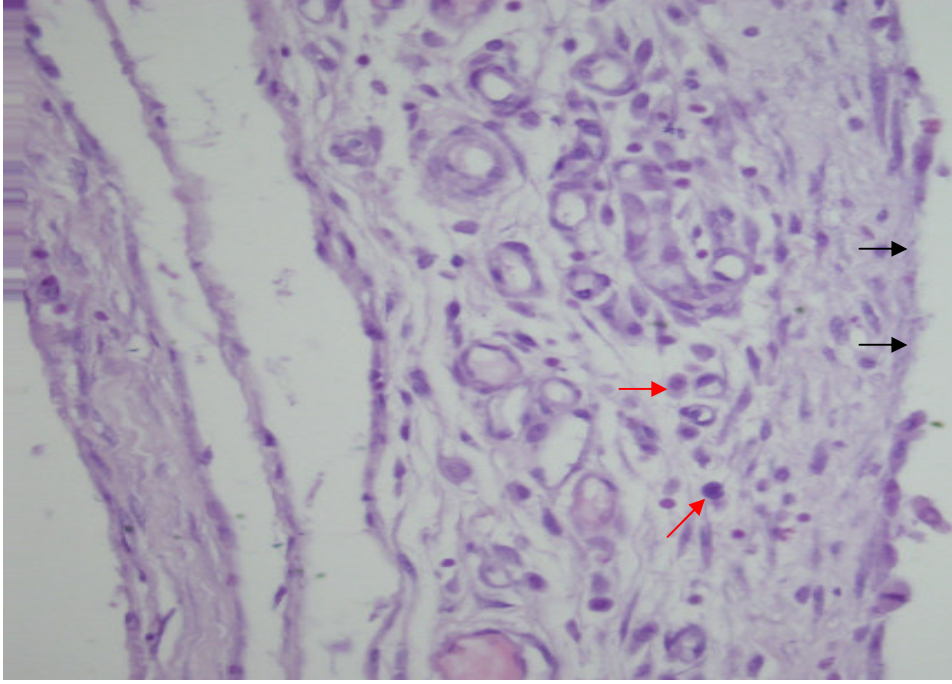
Kruskal Wallis varyans çözümlemesi ile yapılan karşılaştırmada, Grup A, B ve C arasında yapışıklık uzunluğu ortalaması, yapışıklık skoru ortalaması ve mezotel proliferasyon skoru ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (* p<0.05).

Tablo 6: Grup A-Grup B, Grup A-Grup C ve Grup B-Grup C'nin istatistiksel olarak karşılaştırılması

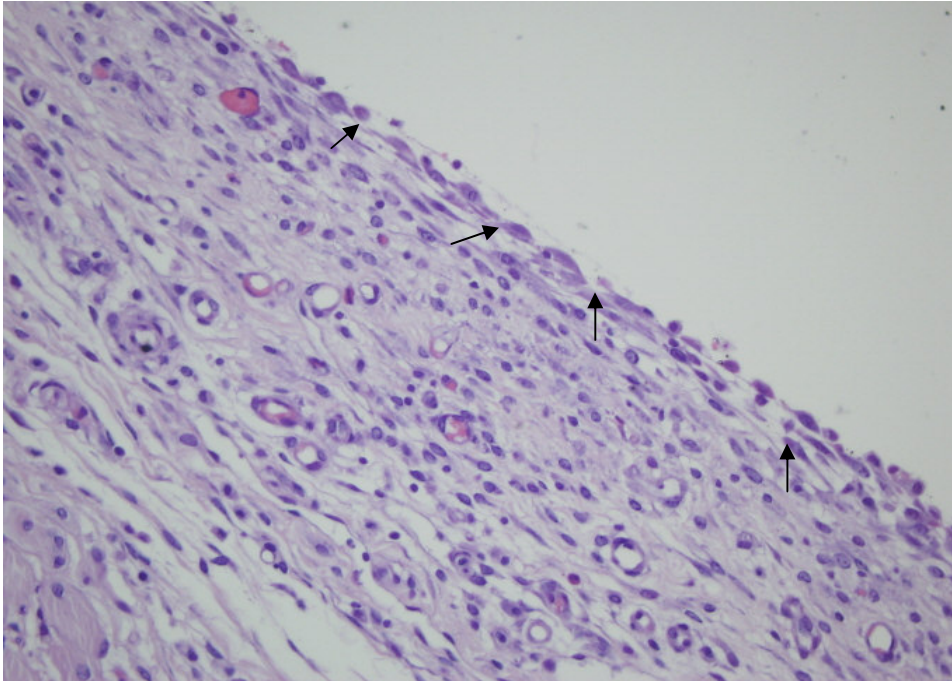
| | Grup A-Grup B (SHAM-kontrol) | Grup A-Grup C (SHAM-Çalışma) | Grup B-Grup C (Kontrol-Çalışma) |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Yapışıklık uzunluğu ort. | p=0.006 | p=0.007 | p=0.00 |
| Yapışıklık şiddeti skoru ort. | p=0.01 | p=0.102 | p=0.00 |
| Mezotel proliferasyon skoru ort. | p=0.052 | p=0.037 | p=0.091 |

Kruskal wallis testinde anlamlı saptanan parametreler için, Mann-Whitney U testi kullanılarak anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı araştırıldı. Buna göre yapışıklık uzunluğuna göre her 3 grupta da anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Ancak gerek yapışıklık uzunluğu gerekse yapışıklık skoru açısından grup B-grup C arasında istatistiksel anlamlılık düzeyi çok daha belirgindi. Mezotel proliferasyon skoru açısından sadece grup A-grup C arasında istatistiksel anlamlılık saptandı ($p<0.05$).

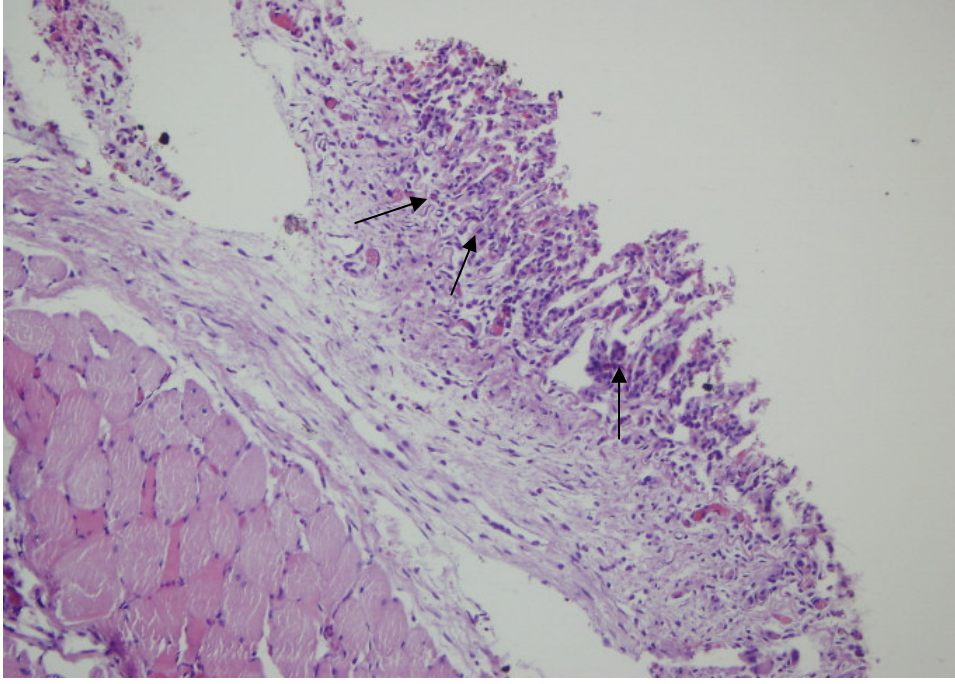
Resim 9: Torakotomi hattında granülasyon dokusu yüzeyini kısmen kaplayan mezotel hücreleri (siyah ok), MNH hücreleri (kırmızı ok) (Hemotoksilen Eosin x 200 büyütme)



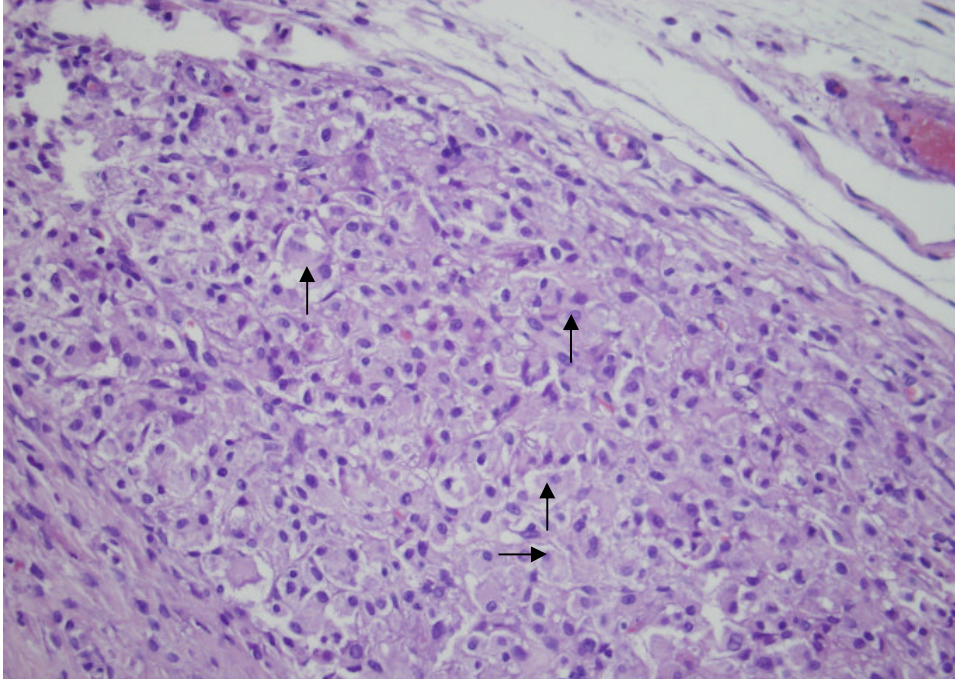
Resim 10: Çalışma grubunda torakotomi hattında komplet mezotelial yenilenme, plevral yüzey düzgün (Hemotoksilen Eosin x 200 büyütme)



Resim 11: Kontrol grubunda torakotomi hattına yapışık akciğer dokusu (Hemotoksilen Eosin x 40 büyütme)



Resim 12: Torakotomi bölgesinde belirgin makrofaj birikimi (Hemotoksilen Eosin x 200 büyütme)



SONUÇLAR

Rat modeli üzerinde yapılan bu çalışmada, yapışıklık engelleme bariyeri olan Prevaldh®'ın etkinliğini araştırmak üzere planlanmıştır. Denekler hem makroskopik hem de histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Sham ve kontrol grubunda yapışıklık uzunluk ortalaması sırasıyla 3.0 ± 2.2 ve 10.0 ± 2.0 cm'ken çalışma grubunda 0.0 cm'di. Yapışıklık şiddeti skoru ortalaması Sham, kontrol ve çalışma grubunda sırasıyla 1.5 ± 1.0 , 3.4 ± 0.7 ve 1.0 ± 0.0 olarak bulundu. Yapışıklık uzunluk ortalaması bakımından her üç grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanırken, yapışıklık şiddeti ortalaması açısından sham-kontrol grubu ve çalışma –kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu sonuçlara göre makroskopik olarak sham ve kontrol grubunda yapışıklık tespit edilirken, Prevaldh® uygulanan çalışma grubunda hiçbir denekte yapışıklık saptanmamıştır. Bununla birlikte yapışıklık modeli uygulanan kontrol grubunda oluşan yapışıklıklar gerek uzunluk gerekse şiddet bakımından sham grubundan belirgin derecede fazlaydı. Bu da kontrol grubuna uygulanan yapışıklık modelinin etkili olduğunu göstermektedir.

Histopatolojik inceleme; mezotel proliferasyon skoru, plevral kalınlık, MNH infiltrasyon skoru ve makrofaj infiltrasyon skoru ile değerlendirilmiştir.

Mezotel proliferasyon skoru mezotel tabakasının bütünlüğünü göstermektedir. Mezotel proliferasyon skoru ortalaması sham, kontrol ve çalışma grubu için sırasıyla 1.1 ± 0.3 , 2.7 ± 1.2 ve 1.6 ± 0.4 bulundu. Sham-çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Buna göre kontrol grubunda mezotel çoğalması azalırken, sham ve çalışma grubunda mezotel çoğalması belli bir düzeye ulaşabilmiştir.

Plevral kalınlık; yapışıklık olmayanlarda periosteumundan paryetal plevraya, yapışıklık olanlarda ise periosteumundan akciğer dokusuna kadar olan mesafedir. Plevral kalınlık ortalaması sham, kontrol ve çalışma grubu için sırasıyla 306.3 ± 199.4 , 357.5 ± 289.2 ve 226.3 ± 141.8 bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

MNH ve makrofajlar hem yara iyileşmesinde hem de vücudun savunma mekanizmasında rol alırlar. Özellikle makrofajlar fagositoz yetenekleri sayesinde yabancı maddelerin yok edilmesinde etkilidirler. MNH infiltrasyon skoru ortalaması sham, kontrol ve çalışma grubu için sırasıyla 1.3 ± 0.4 , 1.7 ± 0.7 ve 1.3 ± 0.3 'dı. Makrofaj infiltrasyon skoru ortalaması ise sırasıyla 1.3 ± 0.3 , 1.5 ± 0.3 ve 1.4 ± 0.5 olarak bulundu. Her iki parametre için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda Prevadh® 'ın etkin bir yapışıklık engelleyici ajan olduğu rat modelinde gösterilmiştir. Buna göre, Prevadh®'ın uygun endikasyon varlığında kullanılmasıyla, torakotomi sonrası yapışıklıkları azaltacağı görülmüştür. Ancak her deneysel çalışmada olduğu gibi bunun klinik çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir.

TARTIŞMA

Vücutun her hangi bir yerine, her hangi bir cerrahi uygulanması, az ya da çok yapışıklıkla sonuçlanır. Serözal kavitelerde oluşan doku hasarıyla birlikte mezotel tabakasının onarımı esnasında meydana gelen aksaklıklar, yapışıklık oluşumuna neden olmaktadır. Plevral hasar sonucu inflamasyonla birlikte damar geçirgenliğinde artış, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımı gerçekleşir. Damar geçirgenliğindeki artışı takiben seröanjinoz bir sıvı damar dışına çıkar. Bu sıvının içerdiği fibrinojenler fibrine dönüşür ve dokular arasında fibrin bantlar oluşur. Normal iyileşme sürecinde bu fibrin bantlar fibrinolitik aktivite ile eritilir ve normal mezotel hücre tabakası tamiri meydana gelir. Travma, enfeksiyon ve hipoksi gibi nedenlerle fibinolitik aktivite baskılanırsa, fibrinöz bantlar arasından fibroblastlar ve diğer hücreler buraya göç eder. Kollajen depolanması ile bantlar organize olur ve başlangıçta geri dönebilen fibrinöz yapışıklıklar serozal yüzeyler ile organlar arasında kalıcı yapışıklıklara dönüşür. Bu yapışıklıklar, bazen sadece kozmetik sorunlara yol açabilirken bazen hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Cerrahi sonrası yapışıklıkların en sık görüldüğü ve tekrar acil cerrahi girişim gerektirebildiği yer batındır. Laparotomilerin %90'da yapışıklık sekel olarak oluşmaktadır (2). Sonuçta oluşan bu yapışıklıklar morbidite ve mortaliteyi artırmakta ve ciddi ekonomik kayıplar yaratmaktadır. 1998 yılında sadece Amerika Birleşik Devlet'inde abdominal yapışıklıkların giderilmesi için harcanan miktar yaklaşık 1,2 milyar dolardır. Bu yüzden yapışıklıkların önlenmesi ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu batın cerrahisiyle uğraşanlar tarafından yapılmıştır.

Göğüs cerrahisine bakıldığında ise tam tersi durum söz konusudur. Yapılan çalışmaların çoğunluğu plöredezle ilgiliyken, çok az çalışma yapışıklıkların önlenmesiyle ilgilidir. Çünkü ameliyat sonrası oluşan yapışıklıklar erken dönemde hastalara sorun olmamakta, hatta ve hatta doğal bir plöredez etkisi yaratarak hava kaçakların ve plevral effüzyonların azalmasına neden olmaktadır. Geç dönemde tekrarlayan torakotomi gerektirdiğinde ise ciddi problemlere yol açmaktadır. Bununla birlikte eskiden tanı yöntemlerindeki yetersizliklerden dolayı akciğere ait maligniteler ileri evrelerde ve geç yaşlarda tespit edilirken, günümüzde akciğere ait patolojiler daha erkenden tespit edilebilmekte ve ameliyat şansını yakalanmaktadır. Dolayısıyla primer akciğer malignitesi nedeniyle cerrahi geçirmiş bir hasta metakron akciğer kanserine de adaydır. Yine aynı şekilde metastatik akciğer hastalıklarında birçok kaynak

birden fazla tekrarlayan torakotomi uygulanmasından bahsetmektedir. Sonuç olarak erken tanı, tıbbi teknolojideki ilerlemeler ve insan ömrünün de uzadığı göz önünde bulundurulduğunda bir hastanın ömrü boyunca birden çok torakotomi geçirme olasılığı gittikçe artmaktadır. Her ne kadar torakotomi sonrası gelişen yapışıklıklar, batin cerrahisinin aksine, erken dönemde ciddi problemler yaratmazsa da tekrarlayan torakotomilerde ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Son dönem amfizemli hastalar potansiyel olarak akciğer transplantasyonuna adaydır. Bu hastaların transplantasyon için uzun bekleme süreleri esnasında semptomlarını azaltmak veya transplantasyon süresini uzatmak için akciğerin hacim küçültücü ameliyatı uygulanmaktadır. Literatürde, akciğerin hacim küçültücü ameliyatı sonrası yapılan akciğer transplantasyonu esnasında sıklıkla yapışıklıklara bağlı aşırı kanamalara hatta buna bağlı ölümlere ve frenik sinir yaralanmasından bahsetmektedir (17,34,38). Tekrarlayan torakotomi gereken olgularda minimal invaziv yöntemlerin kullanılmasıyla yapışıklıkların azaltılabileceği belirtilmektedir. Bizim herhangi bir nedenle tekrarlayan torakotomi uyguladığımız olgularımızdaki deneyimimiz literatür bilgisine benzerdir; uzamış ameliyat süresi, ameliyat esnasında kanama miktarında artma, artmış hava kaçağı, hastanede kalış süresinde uzama ve bunlara bağlı olarak enfeksiyon riskinde artma şeklindedir.

Tekrarlayan torakotomilerdeki zorlukları gören Tanaka ve ark. hyaluronat esaslı emilebilir membran kullanarak ratlarda torakotomi sonrası oluşan yapışıklıkları başarılı bir şekilde önlediğini göstermiştir (5). TachoSil organ yaralanmalarında kanama kontrolü için kullanılan bir ajandır. Ayrıca akciğerde hava kaçaklarının önlenmesinde de kullanılır. Getman ve ark. TachoSil uyguladıkları hastalara herhangi bir nedenden dolayı tekrarlayan torakotomi uyguladıklarında yapışıklıkların olmadığını görmüşler ve TachoSil' in yapışıklık önleyici etkisini deneysel rat çalışması yaparak kanıtlamışlar (6). Ginsburg ve arkadaşları ciddi kifoz nedeniyle iki aşamalı anterior spinal prosedürle düzeltme gerçekleştirdikleri 2 olguya, ilk cerrahiden sonra vertebra üzerine silikonlu naylon yerleştirmişler, prosedürü tamamlamak için birinci olguya 30 gün, ikinci olguya 12 gün sonra tekrarlayan torakotomi uygulamışlar ve akciğerle vertebra arasında yapışıklık olmadığını saptamışlardır. Omfalosel ve gastroşizisli olgularda da sıkça kullanılan bu madde erkenden vücuttan uzaklaştırılmazsa (7 günden önce) yabancı cisim reaksiyonu ve enfeksiyon oluşturabilir. Bu maddeyle ilgili göğüs cerrahisi alanında yapılmış deneysel çalışma olmadığından rutinde kullanımı nadirdir (19).

Sonuçta göğüs cerrahisi alanında yapışıklıkların engellenmesiyle ilgili çok az klinik ve deneysel çalışma mevcuttur. Ancak gittikçe artan sayıda tekrarlayan torakotomi olguları ve bu olguların ameliyatları esnasında ve sonrasında meydana gelen komplikasyonlar nedeniyle bizler bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Yapışıklık engelleme ajanlarının rutin olarak cerrahide kullanımının kabul görmesi için, yararlı klinik etkisinden ayrı olarak, bu ajanların kullanımının kar zarar ilişkisinin bilinmesi gereklidir. SCAR çalışmasındaki verileri kullanılarak, cerrahi uygulanan veya uygulanmayan yapışıklıkla ilgili tekrar girişimlerin kar-zarar modeli toplam maliyete uyarlanmıştır. Bu modelle göre düşük maliyetli yapışıklık engelleme ajanları (50 pound/hasta başına) için, yeniden girişimlerde %32,6 azalmayla bir yıl içinde 50 poundluk maliyet geri ödenebilmekte. Eğer bu geri ödeme 3 yıl kadar ertelenebilirse ve yeniden girişimler %16 azalması şartıyla her hasta için kullanılabilir ve maliyet kurtarılmaktadır. Diğer taraftan yüksek maliyetli bir ajan (200 pound/hasta başına) kullanıldığında %100 yapışıklığa bağlı yeniden girişimlerde azalma sağlansa bile 1 yıl içinde maliyeti kurtarmamaktadır. Üç yıl sonra %64,1 azalmayla tedavi yatırımları kurtarılmaktadır (39,40). Sonuçta ileri teknoloji bu pahalı ürünlerin kullanımı gerek hasta gerekse sağlık sektörüne önemli bir yük getirmektedir. Ancak göğüs cerrahisi ameliyatlarından sonra oluşan yapışıklıkların batındakilerin aksine erken dönemde ciddi komplikasyonlara yol açmaması, bu ajanların rutin kullanım ihtiyacını engellemektedir. Ancak artan sayıdaki tekrarlayan torakotomi olguları ve yapışıklıkların giderilmesi esnasındaki komplikasyonlar, göğüs cerrahisinde yapışıklık engelleyici ajan kullanımını seçilmiş olgularda gerekli kılmaktadır. Burada önemli olan seçilmiş olguların kimler olacağı veya göğüs cerrahisinde yapışıklık engelleyici ajanların kullanım endikasyonlarının neler olması gerektiğidir. Bu konuyla ilgili literatürde herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Bize göre erken yaşta herhangi bir nedenden dolayı torakotomi uygulanan her olguya, iki aşamalı akciğer veya göğüs duvarı cerrahisi planlanan olgulara ve tekrarlama olasılığı yüksek olan akciğerin metastatik kanserlerinde uygun bir yapışıklık engelleyici ajan kullanılmalıdır. Bununla birlikte solunum rezervi düşük veya kanama diyatezi olan hastalara tekrarlayan torakotominin yaratacağı hava kaçağı ve kanama komplikasyonları önlemek amacıyla önerilebilir.

Bir diğer önemli konu yapışıklık engelleyici ajanın seçimidir. İdeal bir yapışıklık engelleyici ajan; yara iyileşmesine engel olmamalı, enfeksiyon için zemin hazırlamamalı,

fibroze engel olmalı, normal iyileşme süresi boyunca dokuda varlığını devam ettirebilmeli, yabancı madde reaksiyonu yaratmamalı, iyileşme sonrası vücuttan kolayca uzaklaştırılabilmesi, laparoskopik/torakoskopik teknikler için de kullanılabilir olmalıdır. Bu sayılan özelliklerden daha fazlasına sahip olan ajanların, klinik kullanımda daha faydalı olması beklenir. Bununla birlikte akciğer rezeksiyonlarından sonra sıkça ortaya çıkan kanamalara ve hava kaçaklarına da engel olabilen adezyon engelleyici ajanlar, göğüs cerrahisi daha avantajlı olması beklenir. Piyasada çok çeşitli yapışıklık engelleyici ajanlar bulunmasına karşın göğüs cerrahisi alanında bunların kullanımı sınırlıdır. Biz bu çalışmamızda Prevadh® kullanmamızın en önemli nedenleri daha yeni bir ürün olması ve yukarıdaki özelliklerin çoğuna sahip olmasıdır. Ayrıca etkinliğinin Baulieux ve ark tarafından yapılan çok merkezli bir klinik çalışmayla ispatlanmış olmasıdır. Bu çalışmada, batın cerrahisinde hem yapışıklıkları etkili bir şekilde önlediği hem de kanamalı alanlarda hemostaz sağladığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda sadece torakotomi uyguladığımız sham grubuna kıyasla yapışıklık modeli oluşturduğumuz kontrol grubunda daha uzun ve şiddetli yapışıklık oluşmuştur. Bu, uygulanan yapışıklık modelinin etkili olduğunu göstermektedir. Yapışıklık modeli oluşturulan ve Prevadh® uygulanan çalışma grubunda ise hiçbir denekte torakotomi hattı boyunca yapışıklık oluşmamıştır. Yapışıklık uzunluğu ve yapışıklık skoru ile yapılan değerlendirmede çalışma grubundaki skorlar anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Başka bir deyişle Prevadh® kullanılması % 100 uygulama yerinde yapışıklık oluşumunu engellemektedir. Çalışma esnasında Prevadh®'ın uygulanmasıyla ilgili bir zorlukla karşılaşılmamıştır. Hasarsız yüzeylere serum fizyolojik ile ıslatılarak, kanamalı yüzeylere doğrudan uygulayarak dokuya sağlam bir şekilde tutunması sağlanabilmektedir. Dolayısıyla uygulama yerinden kayması söz konusu olmamaktadır. Bu özelliği sayesinde akciğer cerrahilerinde hava kaçaklarını da engelleyebileceği ihtimalide vardır. Ancak bunun deneysel bir çalışmayla ispat edilmesi gerekmektedir. Bilindiği üzere cerrahi sonrası plevral yapışıklıklar yalnızca cerrahi girişimin yapıldığı bölge ile sınırlı kalmamaktadır. Bu yüzden yapışıklık engelleyici ajanların en iyi etki edebilmesi için olabildiğince geniş yüzeylere uygulanması gerekmektedir. Sadece uygulama yerinde etkili olan Prevadh® film formunun akciğer cerrahilerinde tek başına kullanılması dezavantaj gibi görünse de, püskürülebilinen jel formuyla birlikte kullanılmasıyla daha etkili olacağı görüşündeyiz. Yine de film formunun tek başına, yapışıklıkların en fazla olduğu torakotomi kesisinin arkasına uygulanması bile, ameliyat süresini ve morbiditeyi azaltacağı

kanaatindeyiz. Kolay uygulanabilen ve etkin bir yapışıklık engelleyici bariyer, günümüzde klinik ihtiyaçları karşılamada yaralı olabilmektedir. İyileşme sürecindeki mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile gelecekte yapışıklık oluşumunun önlenmesinde daha etkili çözümler mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Strange C, Baumann MH, Sahn SA, Idell S. Effects of intrapleural heparin or urokinase on the extent of tetracycline-induced pleural disease. *AmJ Respir Crit Care Med* 1995;151:508–15
2. Burns JW, Colt MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane. *Eur J Surg* 1997; Suppl 577: 40–7
3. Baulieux J, Arnaud JP, Berdah S, Champault G ve ark. Prevention of adhesions in digestive surgery using the Prevadh® kit. Indications, work up and experience. *Ann Chir* 2004; 129(3):9–12
4. Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, Richards WG ve ark. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;12:657–67
5. Tanaka A, Abe T, Matsuura A. Prevention of postoperative intrapleural adhesion of the thoracotomy incision by a bioresorbable membrane in the rat adhesion model. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000;6:151–60
6. Getman V, Devyatko E, Wolner E, Aharinejad S ve ark. Fleece bound sealing prevents pleural adhesions. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2006;5:243–6
7. Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, End A ve ark. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998;65:909–12
8. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ ve ark. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac CardiovascSurg* 1997;113:37–49
9. Marincola F, Mark J. Selection factors resulting in improved survival after surgical resection of tumors metastatic to the lungs. *Arch Surg* 1990;125:1387–93
10. Girard P, Baldeyrou P, LeChevalier T, LeCesne A ve ark. Surgery for pulmonary metastases. Who are the 10-year survivors? *Cancer* 1994;74:2791–7
11. Martini N, McCormack P. Evolution of the surgical management of pulmonary metastases. *Chest Surg Clin North Am* 1998;8:13–27
12. Önen A, Şanlı A. Senkron ve metakron akciğer kanserlerinde cerrahi tedavi. *Toraks dergisi* 2004;5(3):201–7

13. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Operative approach for multiple primary lung carcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:836–40
14. Rosengart T, Martini N, Ghosn P, Burt M. Multiple primary lung carcinomas: prognosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1991;52:773–9
15. Voltolini L, Paladani P, Luzzi L, Ghiribelli C ve ark. *Europ J Cardio-thoracic Surg* 2000;18: 529–34
16. Aziz TM, Saad RA, Glasser J, Jilaihawi AN ve ark. The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years. *Europ J Cardio-thoracic Surg* 2002; 21: 527–33
17. M Lardinois D, Imfeld S, Korom S ve ark. Lung-volume reduction surgery as an alternative or bridging procedure to lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2006;82:208 –13
18. Wisser W, Deviatko E, Simon-Kupilik N, Senbaklavaci O ve ark. Lung transplantation following lung volume reduction surgery. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:480–7
19. Ginsburg GM, Mahour GH, Basset GS. Use of a siliconized nylon sheet to prevent pleural adhesions during staged thoracotomy procedures for kyphosis. *Orthopedics* 2000;23:1253–55
20. Amari M, Taguchi K, Iwahara M, Naoe S ve ark. Immunohistochemical and ultrastructural studies of the effects of prednisolone on transformation of fibroblast to regenerated mesothelial cells. *Med Electron Microsc* 2004;37:242–51
21. Amari M, Taguchi K, Iwahara M, Oharaseki T. Interaction between mesothelial cells and macrophages in the initial process of pleural adhesion: ultrastructural studies using adhesion molecules. *Med Mol Morphol* 2006;39:187–92
22. Shimotakahara A, Kuebler JF, Vieten G, Metzelder ML ve ark. Pleural macrophages are the dominant cell population in the thoracic cavity with an inflammatory cytokine profile similar to peritoneal macrophages. *Pediatr Surg Int* 2007;23:447–51
23. Amari M, Taguchi K, Iwahara M, Shibuya K ve ark. Repair course of injured mesothelial cells of parietal pleurae in rats. *Jpn J Electron Microsc* 1997;30:21–4
24. Mutsaers SE, Prele CM, Brody AR, Idell S. Pathogenesis of pleural fibrosis. *Respirology* 2004;9:428–40
25. Liberek T, Topley N, Luttmann W, Williams JD. Adherence of neutrophils to human peritoneal mesothelial cells: role of intercellular adhesion molecule-1. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:208–17

26. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum. A light microscopical study. *Br J Surg* 1973;60:293-319
27. Idell S, Pendurthi U, Pueblitz S, Koenig K ve ark. Tissue faktör pathway inhibitor in tetracycline induced pleuritis in rabbits. *Thromb. Haemost* 1998; 79: 649–55
28. Bajaj MS, Pendurthi U, Koenig K, Pueblitz S ve ark. Tissue faktör pathway inhibitor expression by human pleural mesothelial and mesothelioma cells. *EuR Respi. J* 2000;15: 1069–78
29. Idell S. Coagulation, Fibrinolysis and Fibrin Deposition in Lung Injury and Repair. In: Phan SH and Thrall RS (eds). *Pulmonary Fibrosis*. Marcel Dekker, New York, 1995;743–6.
30. Idell S, Mazar AP, Bitterman P, Mohla S ve ark. Fibrin turnover in lung inflammation and neoplasia. *Am. J Respir Crit Care Med* 2001;163:578–84
31. Drapler JC, Pett JF. İnvolvevement of prostoglandins in lipopolysaccharide mediated regulation of plazminogen activator syntesis by inflammatory machrophages. *İnt J İmmunopharmacol* 1984;6:834–50
32. Shimaniki T, Nakamura RM, diZerega GS. A kinetic analysis of peritoneal fluid cytology and arachidonic acid methabolism after abrasion and reabrasion of rabbit peritoneum. *J Surg Res* 1986;41:245–51
33. Lee YC, Lane KB. The many faces of transforming growth factor-beta in pleural diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 173–9.
34. Wisser W, Deviatko E, Kupilik NS, Senbaklavaci Ö ve ark. Lung Transplantation Following Lung Volume Reduction Surgery. *J Heart and Lung Transplant* 2000;19(5):480–7
35. Dizerega G. Strategies to reduce adhesion formation. *Adhesion News&Views* 2002;8-11
36. Trew G. Adhesion reduction options. *Future Directions In Surgery*. 2006;31–4
37. Trew G. Consensus in adhesion reduction managment. *Obst Gyn* 2004;6(2):1–16
38. Shitrit D, Fink G, Sahar G, Eidelman L ve ark. Successful lung transplantation following lung volume reduction surgery. *Thoracic Cardioiv Surg*. 2003;51:274–6
39. Ray NF, Larsen JW Jr, Stillman RJ, Jacobs RJ. Economic impact of hospitilization for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1998. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:271–6
40. Wilde R. The need for adhesion reduction. *Future Directions In Surgery*. 2006;27–30