

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Doç.Dr.Sami Ceran

**TAVŞANLARDA PREOPERATİF KEMOTERAPİ VE BETA GLUKANIN BRONŞ
ANASTOMOZUNA ETKİSİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)**

Dr. Bayram ALTUNTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç.Dr.Sami Ceran

KONYA

2008

İçindekiler

1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Anatomi.....	3
2.1.1. Bronşiyal sistem.....	3
2.1.2. Bronşiyal arteryel sistem.....	4
2.2. Akciğer kanserinde parankim koruyucu ameliyatlar.....	5
2.2.1. Tarihçe.....	5
2.2.2. Parankim koruyucu ameliyat gerekliliği.....	6
2.2.3. Hasta seçimi.....	7
2.3. Akciğer kanserinde kemoterapi.....	10
2.3.1. Kemoterapi toksisitesi.....	11
2.3.1.1.Hematolojik toksisite.....	11
2.3.1.2.Karaciğer toksisitesi.....	12
2.3.1.3.Nefrotoksisite.....	12
2.3.1.4.Diğer toksisiteler.....	12
2.4. Yara iyileşmesinin tanımı.....	13

2.4.1. Yara iyileşmesinin mekanizmaları.....	14
2.4.2. Kollojen yapımı, parçalanması ve yara gücü.....	14
2.4.3. Onarımın patolojik yönleri.....	16
2.5. Beta gluklan.....	18
3. Gereç ve yöntem.....	20
3.1. Etik kurul ve bilimsel araştırma proje desteği.....	20
3.2. Deney hayvanları.....	20
3.3. Cerrahi protokol.....	20
3.3.1. Birinci grup.....	21
3.3.2. İkinci grup.....	21
3.3.3. Üçüncü grup.....	22
3.4. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi.....	25
3.5. Ağırlık değişimi değerlendirilmesi.....	25
3.6. Histopatolojik inceleme.....	25
3.7. İstatiksel değerlendirme.....	26
4. Bulgular.....	27
4.1. Hematolojik ve biyokimyasal değerlendirme.....	27

4.1.1. Kan lökosit düzeylerinin değerlendirilmesi.....	27
4.1.2. Serum albumin düzeylerinin değerlendirilmesi.....	28
4.1.3. Serum total protein düzeylerinin değerlendirilmesi.....	29
4.2. Ağırlık değişimlerinin değerlendirilmesi.....	30
4.3. Bronşiyal iyileşmenin histopatolojik değerlendirilmesi.....	32
5. Tartışma.....	36
6. Özet.....	42
7. Abstract.....	43
8. Kaynaklar.....	44
9. Teşekkür.....	48

Kısaltmalar

KOAH Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

VATS Video assisted thoracic surgery

KHDAK Küçük hücre dışı akciğer kanseri

İM İntramüsküler

İV İntravenöz

DM Diabetes mellitus

TNF Tümör Nekroz Faktörü

IL-1 İnterlökin 1

HOCl Hipoklorik Asit

PKBF Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

FBF Fibroblast Büyüme Faktörü

1. Giriş ve Amaç

Toraks Cerrahisi birçok ileri cerrahi branşlarda olduğu gibi 20. yüzyılın ortalarına doğru gelişme göstermiş bir ihtisas alanıdır. Akciğerlerin ve toraks yapısından kaynaklanan fizyomekanik zorlukların aşılması çok uzun, aynı zamanda çok ilginç bir zaman sürecinde olmuştur. Özellikle 20. yüzyılın başlarında tüberkülozun çok önemli bir ölüm nedeni olması ve savaş cerrahisi göğüs cerrahisinin gelişmesinde önemli rol oynamıştır.

Rezeksiyon öncesi dönem insanlık tarihinin bilgi birikiminin yavaş adımlarla ilerlediği bir dönemdir. Gelişmelerin büyük çoğunluğu ihtiyacın artmasına ve tıp birikiminin belli bir eşiğe ulaşmasına bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Bu eşiğin oluşması veya ihtiyacın artması bazen yüzyıllar almış ve insanoğlu küçük adımlarla ilerleyerek bugünkü seviyesine ulaşmıştır. Tıbbın babası olarak bilinen Hipokrat'ın (460-355 İ.Ö) ampiyemi teşhis edebildiği, bazı iğnelerle ponksiyon yaparak toraks içerisinde biriken sıvıyı drene edebildiği ve muhtemelen plevrası kalınlaşmış ve pnömotoraks gelişmeyen hastalarda tedaviye ulaşabildiği bilinmektedir.

Akciğer kanser cerrahisi başta olmak üzere bir çok hastalıkta akciğer rezeksiyonu gereksinimi bulunmaktadır. Bu durum özellikle sınırlı akciğer kapasitesine sahip hastalarda akciğer koruyucu girişimleri gündeme getirmekte, operasyon öncesi verilen indüksiyon kemoterapileri ise hem rezeksiyonu zorlaştırmakta hem de komplikasyon oranlarını arttırmaktadır. Günümüzde preoperatif, intraoperatif ve postoperatif bakımdaki tüm gelişmelere karşın halen önemli oranda komplikasyon görülebilmektedir.

Cerrahi sonrası komplikasyonlar hiçbir zaman ortadan kaldırılacak gibi görülmemekle birlikte, bunların bilinmesi ve oluşmaması için gerekli önlemlerin alınması bu olasılığı en aza indirecektir. Komplikasyon oluştuğunda ise bunun tanınması ve doğru tedavinin bilinmesi ve uygulanması son derece önemlidir. Diğer bütün cerrahi branşlarda olduğu gibi Toraks Cerrahisinde de en önemli komplikasyonlardan biri anormal yara iyileşmesidir. Bilindiği gibi yara iyileşmesi hastanın beslenme durumuna, sepsis varlığına, yara enfeksiyonuna, cerrahi öncesi ve sonrası verilen tedaviye, uygulanan teknik gibi etkenlere bağlı olarak iyi ya da kötü şekilde sonuçlanmaktadır, yani kısacası yara iyileşmesi multifaktöriyeldir.

Özellikle onkolojik torasik cerrahide, hastaya preoperatif dönemde verilen neoadjuvan kemoterapi/radyoterapinin bronş rezeksiyon ve anastomoz hattında yara iyileşmesini bozduğunun düşünülmesi, bu durumun bronkoplevral fistül ve/veya ampiyem, uzamış hava kaçağı ve komşu pulmoner arterin, enfeksiyondan dolayı erode olmasıyla fatal sonuçlanan kanamayla neticelenmesi açısından önemlidir. Bu komplikayondan korunmak için bronş güdüğünün perikardiyal yağlı doku, mediastinal plevra, kas flebi ve paryetal plevra ile desteklenmesi gibi teknikler vurgulanmasına rağmen cerrahi dışı bir teknik henüz önerilmemiştir.

Bu deneysel çalışmada cerrahi öncesinde kemoterapi alan tavşanlarda sol ana bronшта bronşial sleeve rezeksiyon benzeri tam bronş kesisi sonrasında yara iyileşmesinin bozulduğu ve kemoterapinin bu etkisinin bir immünstimulan olan beta glukon ile azaltılacağını görmeyi amaçladık.

2. Genel Bilgiler

2.1. Anatomi

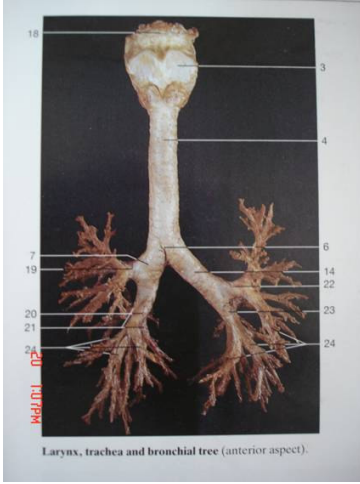
2.1.1. Bronşiyal sistem

Sol ana bronş sağ ana bronştan daha dar, daha uzun ve daha yataydır. Karinadan itibaren 4-6 cm sonra, sol ana bronştan anterosüperior olarak, sol üst lob bronşu çıkar ve buradan distalini alt lob bronşu oluşturur. Üst lob bronşu 1-1.5 cm uzunluğundadır ve üst divizyonunu apikoposterior segment oluşturur. Anterior segment daha aşağı düzeyden çıkar. Lingüler bronş 1-2 cm uzunluğundadır, süperior ve inferior lingula olarak ayrılır.

Sol alt lob bronşu çok kısadır, 0.5 cm sonrasında süperior segment bronşunu posteriordan verir. Yaklaşık 1-1.5 cm sonrasında bazal segment bronşları ayrılırlar. Küçük olan mediyal ve anterobazal segment bronşları aynı bronş olarak çıkarlar ve anteromediyal segmenti oluştururlar. Bronşiyal segmenter varyasyonlar, sol tarafta özellikle de üst lob lingula bronşunun yapısında ve yerinde daha çok görülür.

Sağ ana bronş trakeanın devamı gibi seyreder. Yabancı cisim aspirasyonlarında, yabancı cismin sağ bronşiyal sisteme daha sık kaçmasının sebebi budur. Sağ üst lob bronşu trakea bifürkasyonundan 1.2 cm sonra, posterosüperiyör olarak çıkar. Yaklaşık 1 cm uzunluğundaki üst lob bronşu 3 segmenter dala ayrılır. Bunlar apikal, posterior ve anterior segmentlerdir.

Apikal bronş trakea lateral duvarından direk olarak çıkabilir ve aksesuar lobu oluşturabilir. Bu bronşa *trakeal bronkus* adı verilir. Ana bronşun üst lob bronşunu verdikten sonra devam eden 1.2 cm uzunluğundaki kısmı *intermedier bronkus* olarak adlandırılır. İntermedier bronştan, aynı seviyede, anteromediyal olarak orta lob bronşu ve posterolateral olarak alt lob süperiör segment bronşu çıkar. Orta lob bronşu 1.2-2 cm devam eder, ikiye ayrılarak lateral ve mediyal segment bronşlarını verir. İntermedier bronş bazal segment bronşlarını oluşturarak devam eder, mediyal, anterior, lateral ve posterior bazal segmentlere ayrılır.



Resim 1: Trakeabronşial sistem (1)



Resim 2: Trakea ve ana bronşlar (2)

2.1.2. Bronşiyal arteryel sistem

Kardiyak outputun %1' ini alan bronşiyal arterler, sistemik sirkülasyondan köken alır. Çoğunlukla pulmoner venlere drene olurlar, $\frac{1}{4}$ oranında bronşiyal venlere, buradan da azigoz ve hemiazigoz sistemine dökülürler. Aortadan, interkostal arterlerden, subklavyen ve innominate arterden köken alabilir. Nadir olarak internal mammarian (torasik) arter ve koroner arter kökenli bronşiyal arterler de bildirilmiştir. Popülasyonun %90'ında aynı özellik tanımlanmış olup, en sık olarak 5 ve 6. torasik vertebra hizasında inen aortadan ve genellikle ayrı ayrı çıktığı gösterilmiştir. Yüz elli kadavra diseksiyonu ile yapılan bir çalışmada, bronşiyal arter çıkışında 9 değişik patern ortaya konmuştur (3). Kadavraların %78'inde sağ bronşiyal arterin, interkostal arter ile birlikte aynı kökten çıktığı gösterilmiştir. Sol bronşiyal arter ise sadece %7 oranında interkostal arterle birlikte tek dal olarak aortadan çıkmaktadır.

2.2. Akciğer Kanserinde Parankim Koruyucu Ameliyatlar

Akciğer kanserine sıklıkla KOAH'ın eşlik etmesi, bazı hastalarda yeterli solunum rezervleri olmaması sebebiyle pnömonektomi yapılması imkansız hale gelebilir. Santral yerleşimli akciğer kanserlerinde pnömonektomiye alternatif olarak, tümör distalinde kalan sağlıklı dokunun korunması amacıyla *sleeve lobektomi* tekniği geliştirilmiştir. Tümörün tamamen çıkarıldığı ve mediyastinel lenf diseksiyonunun uygulandığı hastalarda tatminkar sonuçlar alınmaktadır. Rezektabl akciğer kanserlerinde sleeve rezeksiyon uygulanabilirlik oranı %5-8 olarak bildirilmiştir (4).

Hastaya rezeksiyon planlanırken; hastanın primer hastalığı, kardiyopulmoner rezervi, eşlik eden hastalıkları, radyolojik, bronkoskopik ve intraoperatif bulguları göz önüne alınmalıdır. Kardiyak ve pulmoner rezervleri sınırda olan hastalarda, pnömonektomi yapılma ihtimali varsa, hastanın postoperatif dönemdeki konforunu temin etmek ve perioperatif morbidite ve mortaliteyi düşürmek amacıyla sleeve rezeksiyon şansı zorlanmalıdır. Pulmoner arter tutulumunun da birlikte ve ayrı ayrı olduğu durumlarda pulmoner artere de elipsoid veya kısmi segmenter rezeksiyon yada double sleeve rezeksiyon yapılabilir (5).

Lob orifisinde izole tümör, ana bronş tümörü veya lenf nodu tutulumuyla ana bronş invazyonu yapmış tümörler ve periferik tümör olmasına rağmen lob orifisi veya ana bronşu lenf nodu tutulumuyla infiltre etmiş maling bronş tümörleri sleeve lobektomi yapılması uygun olan tümörlerdir.

2.2.1 Tarihçe

Evarts Graham 1932 yılında akciğer kanseri sebebiyle, hilus ligasyonu tekniğiyle ilk başarılı pnömonektomi operasyonunu yapmış, sonrasında 20 yıl boyunca pnömonektomi akciğer kanserinin tercih edilen cerrahi girişimi olmuştur. Blades lobar hilus ligasyonu yöntemiyle lobektomiye, Churcil ve Belsey segmentektomiye pulmoner cerrahi içine soktular. İngiltere'de Price Thomas, ABD'de Paulson ve Shaw, Fransa'da Metras, Gregoire ve Longepait ilk bronşial rekonstrüktif girişimleri yaklaşık olarak aynı zamanda bildirdiler. Jhonston ve Jones'in 1959 yılında bronş kanserinde yapılan sleeve lobektomi operasyonlarının uzun dönem sonuçlarını değerlendirmeleriyle, bu cerrahi tekniğin güvenli bir yöntem olduğu ve sonuçlarının konvansiyel cerrahi yöntemlerle karşılaştırıldığında daha kötü olmadığını gösterdiler.

Uzun bir süre yüksek komplikasyonlarla yapılan sleeve rezeksiyonlar, 1986 yılında VogtMaykopf' un pulmoner artere de sleeve rezeksiyon yapılabileceğini bildirmesi ve rutin pulmoner cerrahide bu ameliyatların uygulanabilir olduğunu göstermesiyle bugünkü toraks cerrahisinde yerini aldı. Aynı yıllarda üst sleeve lobektomi/bilobektomi ameliyatı sonrasında inferior pulmoner venin süperior pulmoner vene transpozisyonu ile ilk lobar transpozisyon tarif edildi. Son 10 yıl içinde yapılan çalışmalarla sleeve rezeksiyonun tümör cerrahisi ve nodal temizlik açısından pnömonektomiye benzer olduğu ortaya kondu (6).

Solunum fonksiyonlarındaki yetersizlik nedeniyle, hastanın bir lobunun dahi çıkarılmayacağı durumlarda, segmentektomi ve wedge rezeksiyon yapılmaya başlandı. Önceleri akciğer kanserinde uygulanmayacağını düşünülmesine rağmen, son 20 yıl içerisinde akciğer parankim koruyucu ameliyatları; sleeve lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyon seçilmiş akciğer kanseri hastalarında uygulanan cerrahi girişimler olarak uygulamaya sokuldu.

2.2.2 Parankim Koruyucu Ameliyat Gerekliliği

Hastanın 1. saniye zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1) iki litreden fazla ise pnömonektomi adayı olabileceği bilinmektedir. Solunum fonksiyon testlerinde postoperatif tahmini FEV 1 hesaplamaları, sleeve rezeksiyonun gerekli olduğu durumları ortaya koyabilmektedir. Bu hastalara kantitatif ventilasyon/perfüzyon sintigrafilerine ek olarak, egzersizle maksimum O2 tüketimi ve kardiyopulmoner rezervi iyice sınırdan olan hastalarda, sağ kalp kateterizasyonu ve rezeke edilecek lobun pulmoner arterinin balon oklüzyon tekniğiyle postoperatif pulmoner arteriyel basınç hesaplarının yapılması önerilmektedir.

Bronş kanseri sebebiyle sleeve lobektomi uygulanan hastalarda, kontrateral akciğerde ikinci primer akciğer kanseri gelişme insidansı %7.6 ve sleeve lobektomi ile ikinci primer akciğer kanseri teşhisi arasındaki süre ortalama 54 ay bulunmuştur (7). Jensik (8), 1973 yılında, periferik yerleşimli erken evreli tümörlerde (T1-2 N0) yapılan sınırlı pulmoner rezeksiyonların (segmentektomi ve wedge rezeksiyon) sağkalım oranlarının, aynı evreli tümörlerde yapılan lobektomi ile aynı, lokal nüks oranlarının %10'dan az ve mortalitenin lobektomi mortalitesinden daha az olduğunu bildirdi. Sınırlı rezeksiyon gerekliliği, hastanın azalmış egzeriz kapasitesi, uzun süreli sigara içme hikayesi, bronkodilatatör ve steroid

kullanımıyla ortaya çıkabilir. Geçirilmiş myokard enfarktüsü, anjina pektoris bulguları, ileri yaş ve daha önce geçirilmiş pulmoner rezeksiyon parankim koruyucu ameliyat gerekliliğini ortaya koyabilir.

2.2.3. Hasta seçimi

Akciğer kanserinde yeterli rezeksiyon primer tümörün ve tümör drenaj yolu üzerindeki lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Erken evreli tümörlerde bölgesel lenf nodu temizliğine en uygun ameliyat lobektomi ve sağ alt lob tümörlerinde alt bilobektomidir. Planlanan cerrahi girişim her hasta için bireyselleştirilmeli; rezeksiyon hastanın genel ve kardiyopulmoner durumuna, kanserin klinik evresine, intraoperatif bulgulara, eşlik eden hastalıklara göre yapılmalıdır.

Hastanın solunum rezervine göre inoperatif kriterleri tam olarak belirtilmiş olsa da, solunum fonksiyon testleri ile yapılan değerlendirmelerle sınırlı rezeksiyon yapılmasını öneren makale sayısı çok azdır. Elektif şartlarda segmentektomi veya wedge rezeksiyon yapılan 248 hastada alt sınır maksimal istemli ventilasyonun (MVV) beklenenin %35-45'i, FEV1'in 0.6 litre altında olmaması koşuluyla, 1 olguda mortalite görüldüğü bildirilmiştir (9). Aynı yazarın 32 olguluk serisinde, FEV1'in bir litre altında olması ve MVV'nin %40 'ın üzerinde olması durumunda yapılan 10 segmentektomi, 22 geniş wedge rezeksiyon hastasında mortalite görülmediği bildirilmiştir (9). Bechard ve Wesstein (10), segmentektomi ve wedge rezeksiyon operasyonu alt sınırı olarak FEV1'i 0.9 litre olarak vermişlerdir.

Akciğer kanserinde, solunum fonksiyonlarını bozmamak için yapılan parankim koruyucu ameliyatlardan bir diğer grubunu, sekonder ve tersiyer akciğer kanseri hastaları oluşturur. Bir seride sekonder ve tersiyer akciğer kanseri sebebiyle yapılan ameliyatlardan %62'sinin (66/106) segmentektomi olduğu bildirilmiştir (11). Senkronize primer tümörlerde parankim koruyucu ameliyatlardan; iki taraflı aşamalı torakotomi ile bilateral girişim veya median sternotomi ile iki taraflı wedge rezeksiyonu da kapsar. Solunum fonksiyonlarındaki kısıtlılık dışında diğer bir amaç, ikinci primer akciğer kanseri gelişme insidansının göz ardı edilemeyecek kadar yüksek olmasıdır. Otopsi çalışmalarında ikinci primer akciğer kanserine rastlanma sıklığı %3.5-14 arasında bildirilmiştir. Bu durum beraberinde zorunluluk dışı, fakat teknik olarak uygun olgularda parankim koruma yöntemi olarak sleeve lobektomiyi karşımıza getirmektedir. Uygulanacak sleeve lobektomi operasyonu ilk önce bronkoskopi ile farkedilebilir. Bronkoskopik olarak, lob orifisinden dışarı uzanan veya komşu ana bronşa

yayılım gösteren tümör varlığı, cerrahın aklına sleeve lobektomi operasyonunu getirmelidir. Bronkoskopi tümörün yapısını, yerleşim yerini ve yayılımını göstermesi açısından her akciğer kanseri olgusunda zaten yapılması gereken bir işlemdir. Mediyastinel lenf nodu tutulumu, bilgisayarlı tomografi ile değerlendirme yapılmış olsa bile sleeve lobektomi planlanan her hastaya mediastinoskopi yapılarak gösterilmelidir. Özellikle solunum fonksiyon testleri açısından doğan zorunluluk sebebiyle sleeve rezeksiyon tek şans ise , N2 lenf nodu değerlendirilmeli ve tümör sınırlarından emin olarak operasyona girilmelidir. Ancak pnömonektomiye kardiyak yada solunumsal sebeplerle uygun olmayan, tümörün sadece sleeve lobektomi yapılarak çıkarılabileceği olgularda perioperatif morbidite ve mortalitenin yüksek ve sürvinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (12).

Sınırlı rezeksiyon planlanan hastalarda tomografi ve PET-BT ile lezyon ve lenf nodları değerlendirilmeli, lezyon pulmoner segmenter anatomiye uyarlanmalıdır. Mediyastinal lenf nodu metastazı segmenter pulmoner rezeksiyona kontrendikasyon teşkil eder; çünkü segmentektomi yaparak lobar lenf nodu diseksiyonu tam olarak yapılamayabilir. Ancak yine de lezyonun çıkarılması için lobektomi yapılması, solunum fonksiyonları açısından imkansız ise segmentektomi sonrasında adjuvan terapi uygulaması öneren yazarlar vardır. Segmenter rezeksiyon planlanan her hastada bronşiyal anatomi ve senkronize ikinci primer tümör varlığı değerlendirilmelidir.

İleri yaş grubu hastaların kardiyak, pulmoner, endokrin, renal ve başka major medikal problemlerden etkilendiği, torakotomi ve pulmoner rezeksiyonda operasyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, 70 yaş üzerindeki akciğer kanseri hastalarında rezekte edilen akciğer parankim miktarı, konjestif kalp yetmezliği hikayesi ve geçirilmiş pulmoner rezeksiyonun major komplikasyon riskini arttırdığı ve mortaliteye sebep olduğu görülmüştür (13). Aynı çalışmada wedge veya segmenter rezeksiyon yapılan hastalarda, lobektomi ve pnömonektomi ameliyatlarına göre mortalite ve morbidite daha düşük bulunmuştur.

Sleeve rezeksiyon uygulanacak hastanın seçimi son olarak intraoperatif bulgulara dayanır. Cerrahi sınırlarda tümör varlığı , ekstralüminal tümör yayılımı, lobar, hiler ve mediastinel lenf nodlarının intraoperatif olarak değerlendirilmesi sleeve lobektomi uygulama kararında rol oynar.

2.3. Akciğer Kanserinde Kemoterapi

Günümüzde multimodal tedavi olarak adlandırılan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarının kombinasyonu, pek çok kanserin tedavisinde başarıyı arttırmaktadır. Sistemik bir hastalık olarak kabul edilen kanserin tedavisinde sistemik yaklaşımların önemli yeri vardır. Kanserın sistemik tedavisinde iki temel uygulama söz konusudur. Bunlardan biri sitotoksik ilaçlar ve hormonları içeren kanser kemoterapisi, diğeri immunoterapi yöntemleri ve antianjiyogenik ajanların yer aldığı biyolojik tedavilerdir (14).

İlk olarak 1865 de Lissauer, potasyum arseniğın antikanser etkisini göstermiştir. Ancak modern anlamda ilk sitotoksik ilaç olan nitrojen mustardın keşfi, ikinci dünya savaşı yıllarına rastlar. Son 50 yıl içinde kanser kemoterapisinde önemli gelişmeler olmuş ve çok sayıda ilacın kullanıma girmesiyle ilaçlara bağıli komplikasyonlarla da karşılaşılmaya başlanmıştır.

Kanser ilaçları değışik mekanizmalarla kanserli hücreleri etkiler. Bu etki, ya sıklıkla hücre ölümüne yol açar (sitotoksik etki), ya da daha seyrek olarak hücreyi öldürmeksizin büyümesini engeller (sitostatik etki). En az görülen etki ise, kanserli hücrelerin diferansiyasyonunu indüklemesidir. Bu etkileri tümörlü hücrelerde gösterirken sağlam hücrelere de göstermektedirler.

Akciğer malignitelerinde çok sık kullanılan bir ilaç olan sisplatinin etki mekanizmasında sitotoksik hedef DNA'dır. Platin kompleksleri düşük klor konsantrasyonunun bulunduğu hücre içi gibi ortamlarda klor atomlarını yitirir ve DNA 'da dahil olmak üzere makromoleküllerle bağlanırlar. Oluşan platin-DNA kompleksleri (adduct formasyonu), DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyon işlevlerini engelleyerek etki gösterir.

Topoizomeraz enzim inhibitörleri bu yolla, DNA polimerazın çalışmasına engel olurlar ve DNA replikasyonu engellenir, sonuçta hücrede apoptotik ölüm gelişir. Etoposid (Vepesid, VP-16) bu gruptan bir ilaçtır ve Podophyllum peltatum adlı bir bitkinin semisentetik türevidir. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde kemoterapiye yanıt oranları, kombinasyon kemoterapilerinde tek ilaç tedavilerine göre yüksek bulunurken, özellikle sisplatin etkinlikte öne çıkmıştır (14).

Mitomisin-C, ifosfamid, vindezin ve diğeri vinka alkaloidleri iyi sonuç veren diğeri ajanlar olarak bulunmuştur. KHDAK'lerinde etkili olan ilaçların bu etkinliklerine rağmen, yanıt

oranları ve sağkalımı uzatmadaki başarıları düşük kalmıştır. Özellikle kombine kemoterapilerle yapılan çalışmalarda, tek ilaçlı tedaviler kombinasyonlara göre düşük etkinlikte bulunmuşlardır.

2.3.1. Kemoterapi Toksisitesi

Kanser kemoterapisinde yaşanan sorunlardan en önemlisi, ilaçların oluşturduğu ve bazen ciddi olan yan etkilerdir. Kanser ilaçlarının oluşturduğu sitotoksisite, kanser hücresine selektif değildir; hastanın pek çok normal hücresinde daha az oranda da olsa, toksisite görülür. Kemoterapiye ilişkin yaşanan bu sorunların temelinde, kanser hücresinin biyokimyasal yapısının normal hücrelere benzemesi yer alır. Bu yan etkilerin çoğu ilacın uygulandığı günler ve haftalarda izlenirken, bazı toksisiteler ise ilaç kullanımından yıllar sonra ortaya çıkan geç komplikasyonları oluşturur (14).

2.3.1.1. Hematolojik Toksisite

Hematolojik toksisite, kemik iliği baskılanması başta olmak üzere, kanser kemoterapisinin ortaya çıkardığı tüm hematolojik komplikasyonları içerir. Hemen hemen kanser ilaçlarının tamamında dozu sınırlayan yan etki, kemik iliği baskılanmasıdır. Çok sık görülen bu toksisite bazen yaşamı tehdit edebilecek derecede ciddi boyutta olabilir. Kemik iliği baskılanması olarak, üç durum tanımlanmıştır. İlki ve en sık karşılaşılanı nötropeni (granülositopen) dir. Nötropeni derecesine bağlı olarak, hastalarda infeksiyon riski artar. Özellikle ciddi nötropeni durumlarında, febril nötropeni olarak adlandırılan, yaşamı tehdit eden ve erken dönemde uygun şekilde tedavi edilmezse ölümcül olan, bakteriyemi ve sepsisle giden infeksiyonlar çok sık görülebilir.

Trombositopeni, kemik iliği baskılanmasına ilişkin ikinci durumdur ve nötropeniden daha az görülür. Trombositopeni 100000/mm³ ün altındaki trombosit sayısıdır. Bu sorun da yaşamı tehdit edebilir, trombositleri 20000/mm³ ün altında olan hastalarda ciddi kanama diyatezi olasılığı yüksektir. Bu durumda kanamalar önce ciltte purpurik döküntüler şeklinde iken, trombositopeni derinleştikçe dişeti kanamaları, epitaksis ya da gastrointestinal sistemden kanama gibi mukoza kanamaları ve seyrek de olsa santral sinir sistemi kanamaları gibi ölümcül olabilecek klinik durumlar görülebilir (14).

Anemi de kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak gelişebilir. Kanserli hastalarda anemi etyolojisinde pek çok klinik sorun yer almaktadır ve kanser kemoterapisi de bunlardan biridir. Kemoterapiye bağlı anemi eritrositlerin yaşam süresinin uzun olması nedeniyle, genellikle geç

dönemde görülür. Platin grubu ajanlarda anemi, kemik iliği baskılanmasından çok eritropoetin yapımının bozulması ile ortaya çıkabilir.

2.3.1.2. Karaciğer toksisitesi:

Genellikle az görülen bir yan etkidir. Karaciğer toksisitesi hafif derecede enzim yükselmesi, bazen fibrozis ve siroz, bazen ise kolestaz şeklinde görülebilir. Metotreksat başta olmak üzere antimetabolitler ve nitrozürelerde tanımlanan bu yan etki genellikle yaşamı tehdit etmez (14).

2.3.1.3. Nefrotoksosite

Sisplatin için dozu sınırlayan yan etki nefrotoksitedir. Ayrıca ifosfamid, mitomisin C ve yüksek doz metotereksat da nefrotoksik ajanlar arasındadır. Sisplatin, böbrek glomerüler filtrasyon hızında kalıcı bozulmaya sebep olabilir. Ancak sisplatin toksisitesine bağlı renal tübül fonksiyonlar genellikle düzelir (14).

2.4.3.4. Diğer toksisiteler

Bulantı, kusma ve iştahsızlık, mukozit, kabızlık, ekstrevasyon, alopesi, pulmoner toksite, kardiyak toksite, hemorajik sistit, nörotoksite, hipersensitivite reaksiyonları, ve gonadal disfonksiyon görülebilir (14). Bu gibi bir çok yan etkiler araştırılmış ve mekanizmaları çözülmeye çalışılmıştır.

2.4. Yara iyileşmesinin tanımı

En az komplike yara iyileşmesi örneği cerrahi sütürlerle kapatılan, infekte olmayan, temiz cerrahi insizyonun onarımıdır. Bu iyileşme primer birleşme veya iyileşme olarak adlandırılır. Bu cerrahi insizyon sınırlı sayıda epitelyum ve bağ doku hücrelerinin ölümüne ve epitelyum bazal membran devamlılığının bozulmasına yol açar. Dar insizyon mesafesi fibrin ve kan hücreleri içeren kan tıkaçı ile dolar; yüzeydeki tıkaç dehidratasyonla yara üzerini örten çok iyi bilinen kabuğu oluşturur. Yirmi dört saat içinde, insizyon kenarında fibrin tıkaçına doğru hareket eden nötrofiller görülür. Kesi kenarında epidermis bazal tabakası mitozla çoğalarak kalınlaşmaya yol açar. Yirmi dört-48 saat içinde epitelyum hücreleri kenarlardan göç ederek ve kesik kenarı boyunca büyüyerek bazal membran yapılarını depolarlar. Yüzeydeki kabuk altında orta hatta kaynaşarak sürekli fakat ince bir epitelyum tabaka oluştururlar (15).

Üçüncü gün, içinde nötrofillerin yerini büyük ölçüde makrofajlar alır. Granülasyon dokusu insizyon mesafesini giderek invaze eder. İnsizyon kenarlarında kollajen lifler görülür, fakat başlangıçta bunlar vertikal olarak yönlendirilmiştir ve insizyonu geçemezler. Epitelyum hücre çoğalması devam eder ve epidermis örtücü tabakası kalınlaşmıştır.

Beşinci gün içinde insizyon mesafesi granülasyon dokusuyla dolar ve neovaskülarizasyon üst hududa çıkar, kollojen fibriller daha da artar. Epidermis normal kalınlığına ulaşır ve yüzeydeki hücreler keratinizasyonla olgun epidermis yapısı kazanırlar (15).

İkinci hafta süresince kollojen ve fibroblast çoğalması devam eder. Lökosit infiltrasyonu, ödem ve damarlanma artışı büyük ölçüde kaybolur. Bu sürede uzun bir süreç olan beyazlaşma başlar, bu insizyon skarlarında kollojen birikimi artışı damarsal kanalların gerilemesi ile gerçekleşir .

Birinci ayın sonunda skar, epidermisle örtülü iltihapsiz hücresel bağ dokusudur. Deri ekleri insizyon çizgisi boyunca sürekli olarak kaybedilmiştir. Daha sonra yaranın drenajı artar, fakat en üst güç düzeyine ulaşması aylar alır. İnfarktüs, iltihabi ülserasyon, apse oluşumuna ve büyük doku kaybı olan yüzey yaraları gibi daha fazla hücre ve doku kaybı varsa onarım olayı daha komplikedir. Bunların tümünde de doldurulması gereken büyük doku kaybı vardır(15).

Parankim hücrelerinin rejenerasyonu tam anlamıyla orijinal yapıyı sağlamaz. Onarımı tamamlamak üzere fazla miktarda granülasyon dokusu kenarlarından ilerler. Bu tip yara iyileşmesine sekonder iyileşme veya birleşmesi denir.

Çeşitli yönleriyle sekonder iyileşme primer iyileşmeden farklıdır:

1-Kaçınılmaz olarak büyük doku defektleri; başlangıçta uzaklaştırılması gereken daha fazla fibrin , nekrotik doku ve eksüda içerir. Sonuçta iltihabi reaksiyon daha fazladır.

2-Daha fazla granülasyon dokusu oluşur. Büyük defektler iç organ gibi derin dokularda oluşursa granülasyon dokusu ile içinde fagozitik beyaz hücreler kapanmanın tüm sorumluluğunu taşırlar, çünkü yüzeyden akış yoktur.

3-Büyük yüzey yaralarında görülen yara büzüşmesi (kontraksiyon) belkide primeri sekonder iyileşmeden açıkça farklandıran en iyi niteliklerdir. Tavşan derisindeki büyük defektler ortalama 6 haftada büzüşme ile ortalama boyutun %5-10 oranında küçülürler. Büzüşme fibroblastlardan farklı ultrastrüktürel ve fonksiyonel bir çok nitelikleri düz kas hücresi ile eşdeğer miyofibroblastlardan sağlanır.

2.4.1. Yara iyileşmesinin mekanizmaları

Yara iyileşmesi belirli bir düzen içinde karmaşık çok iyi yönetilen parankima hücreleri rejenerasyonu, hem parankima hem bağ doku hücrelerinde çoğalma ve göçü, ekstraselüler matriks proteinleri yapımı, bağ dokusu ve parankima elemanlarının yeniden model oluşumu kollojenizasyon ve yara gücünün kazanılmasını içeren bir olaylar dizisidir. Bu olayların altındaki mekanizmalar embriogenez sırasında olanlara benzer ve aynı zamanda kanserdeki anormal büyüme ile de ilişkilidir. Daha öncede tartıştığımız gibi epitelyum hücrelerinin göçü, çoğalması ve farklılaşmasında, bağ dokusu oluşumunda ve yeni damarların oluşumunda büyüme faktörlerinin yeri vardır. Eşit derecede yara iyileşmesinde hücreler arası ve aynı olayda hücre dışı matriks ilişkileri-göç, çoğalma ve farklılaşma- önemlidir (15).

2.4.2.Kollojen Yapımı, Parçalanması ve Yara Gücü

Yara iyileşmesinde yaranın gücü ve skarlaşma pimer olarak kollojen depolanması ile ilişkilidir. Fibroblastlar tarafından kollojen yapımı yara iyileşmesinde 3-5. günde erkenden başlar ve yaranın boyutuna bağlı olarak haftalar boyunca sürer. Kollojen yapımı; iyileşen yarıdaki kollajen tarafından salgılanan büyüme faktörleri (PKBF, FBF) ve sitokinleri de (IL-1, TNF) içeren çeşitli faktörlerce uyarılır.

Kollojen birikimi yalnızca yapıma bağlı değil fakat aynı zamanda kollojen parçalanmasına da bağlıdır. Kollojen parçalanması içlerinde en fazla çalışılan kollojenaz olmak üzere çinkolu metalloproteinaz ailesi ile gerçekleşmektedir (15). Bu metalloproteinler yalnızca yara iyileşmesinde değil aynı zamanda normal embriyonik gelişimde de dokunun modelini oluşturmada önemlidir. Çeşitli hücre tipleri tarafından (fibroblast, makrofajlar, nötrofiller, sinovial hücreler ve bazı epitelyum hücreleri) yapılan kollojenaz normal fizyolojik koşullarda kollojeni üçlü heliks yapısından eşit olmayan ve diğer proteazların sindirimine duyarlı iki parçaya ayrılır. Bu organizma için potansiyel bir tehlikedir, fakat bu enzim bazı kimyasal maddeler (HOCl) ve enzimlerle (plazmin, proteazlar) aktive olan latent (zimogen) halde serbestleşir. Ayrıca metalloproteinlerin spesifik doku inhibitörleri ile hızlı bir şekilde aktive kollojenazlar inhibe olabilir. Böylece bu proteinazların kontrolsüz etkilerine karşı çok sayıda önlem alınmıştır. Nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından yapılan kollojenazlar iltihap ve yara iyileşmesinde kollojenin parçalanmasında rol oynar. Parçalanma zedelenen alanda artıkların uzaklaştırılması ve defektin kapatılmasında gereken bağ dokusu onarımı için model oluşturmada yardımcıdır (15).

Dikkatle dikilmiş yaralar; cerrahiden hemen sonra özellikle dikiş alanlarında bu gücün %70'ini kazanırlar. Dikişler çoğu kez birinci haftanın sonunda alınınca yara gücü %10 kazanılır, fakat sonraki 4 hafta içinde bu hızla artar. Artış hızı daha sonra yavaşlar, orijinal insizyondan ortalama 3 ay sonra bir plato oluşturur. Bu plato zedelenmemiş derinin %70-80' i gücündedir; bu da yaşamın devamı için yeterlidir (15).

Gücün yeniden kazanılması sonuçta zedelenmemiş derinin orijinal düzeyinin altında sonuçlanan "S" harfi şeklinde bir eğri ile gösterilebilir. Bu eğrinin yapısal veya biyokimyasal açıklaması tartışmalıdır. Yalnızca kollojen yapımına bağlanamaz, çünkü bu güç eğrisi yaranın kollojen artışına paralel değildir, fakat oluşan kollojen tipi ile ilişkili olabilir. Her ne kadar yetişkin doku kollojeni tip I ise de granülasyon dokusunda ilk biriken kollojen embrion derisine özgü tip III dür. Skar olgunlaşırken Tip III kollojenin yerini tip I almaktadır.

Bir iltihabın erken evresini fibroplazi, bunu da dokunun yeniden biçim kazanması ve skarlaşma izler. Farklı zamanlardaki farklı mekanizmalar düzenli olarak hücrelerin göç etmesi (migrasyon), çoğalma (proliferasyon) ve farklılaşma (diferansiyasyon) ile hücre dışı matriks proteinlerinin yapım ve parçalanması için gerekli kimyasal uyarları başlatır. Bu proteinler doğrudan doğruya hücresele olayları etkiler ve soluble büyüme faktörlerinin cevap vermesini

düzenler. Bu senaryodaki moleküler ayrıntıların çoğu bilinmemektedir, fakat etkinliklerin büyük kısmı birbirleriyle ilişkisiz gibi görünse de, yara iyileşme olayı çok iyi şekilde koordine edilmektedir (15).

2.4.3. Onarımın patolojik yönleri

Konakçuya ait bir çok sistemik ve lokal etkenler onarım yanıtının yeterliliğini etkiler. Beslenme yara iyileşmesinde belirgin etkiye sahiptir. Örneğin protein yetersizliği ve özellikle C vitamini yetersizliği kollojen yapımını inhibe ederek iyileşmeyi geciktirir. Glukokortikoidlerin çeşitli iltihap komponentleri ve fibroplaziye etkilerine bağlı olarak antiinflamatuvar güçleri iyi bir biçimde belgelenmiştir. Lokal faktörler içinde infeksiyon yara iyileşmesini geciktiren tek önemli etkidir. Karın içi basıncın artması gibi mekanik etkenler karın yaralarında rüptüre yol açarak yara açıcı olarak adlandırılır. Arterioskleroz veya venöz akışı geciktiren venöz anomaliler yetersiz kanlanmaya yol açarak yara iyileşmesini bozarlar. Son olarak gereksiz dikişler veya çelik, cam ve hatta kemik parçaları gibi yabancı cisimler iyileşmeyi bozar (15).

Zedelenmenin olduğu dokuda dikkate alınmalıdır. En iyi onarım stabil ve labil hücrelerden oluşan dokulardadır. Bölünmeyen hücrelerden oluşan dokuların zedelenmeleri kaçınılmaz olarak skarlaşmaya yol açar ve çok hafif oranda özelleşmiş hücreler restore olur. Bu myokard infarktüsünün iyileşmesindeki durumdur. Zedelenme alanı veya dokunun niteliği ana belirleyicilerdir. Organizmada çeşitli durumlarda doku içinde veya boşluklarında (plevra, periton, sinoviya boşlukları) iltihaplarda aşırı eksüda görülür. Bu durumlarda onarım eksüdanın eritilmesiyle başlar. Sabit doku hücrelerinde nekroz yoksa eksüda alanında granülasyon dokusu gelişir ve onu fibröz dokuya dönüştürür, buna organizasyon denir.

Normal yara iyileşmesinde bile büyüme değişiklikleri oluşabilir. Aşırı miktarda kollojen birikimi keloid olarak adlandırılan tümöral skarların oluşumuna yol açar. Keloid oluşumu kişisel eğilime bağlıdır ve bilinmeyen nedenlerden ötürü zencilerde daha sık görülür. Yara iyileşmesinde diğer bir farklılık aşırı miktarda granülasyon dokusu oluşumudur. Çevre deri üzerine ilerler ve yeniden epitelizasyonu engeller. Bu aşırı granülasyon olarak adlandırılır.

Aşırı granülasyon yakılarak veya cerrahi olarak uzaklaştırılarak tedavi edilir. Böylece epitelyum bütünlüğünün sağlanmasına izin verilir. Son olarak insizyon skarları veya travmatik zedelenmeleri aşırı fibroblast ve diğer bağ dokusu elemanları ve proliferasyonları

izler, gerçekten de eksizyondan sonra tekrarlar. Dezmitler veya agresif fibromatozis olarak adlandırılan bu çizgideki lezyonlar bening proliferasyonla düşük dereceli malign tümör oluşumları arasında bir geçiş oluşturur. Gerçekten de onarımın bening karakteristik hiperplazisi ile neoplazm arasındaki çizgi görebileceğimiz gibi çok incedir (15).

Tüm zedelenmeler kalıcı hasarla sonuçlanmaz, bazıları çok iyi bir onarımla tümüyle kaybolur. Daha sık zedelenme ve iltihabi cevap rezidüel skarlaşmayla sonuçlanır, bu her ne kadar işlev açısından çok yeterli değilse de skar geri kalan parankimin az çok görevine devamına olanak sağlar. Bazen skarın kendisi çok büyük veya uyumsuz yerleşimli olarak kalıcı işlev bozukluğuna yol açar. Örneğin iyileşen miyokart infarktüsü bu durumda, fibröz doku yalnızca önceki kasılabilir kas dokusunu temsil etmez fakat aynı zamanda geri kalan kas dokusunun aşırı yüklenmesine yol açar (15).

2.5. Beta Glukan

Beta glukan immün sistem üzerine çeşitli stimülatör etkileri olan glukoz polimerleridir (16). Enfeksiyonlara, radyasyon hasarına, tümör gelişimini önlemeye yardım eder. Sekretuar IgA salgısını artırır, yara iyileşmesini hızlandırır (16). Myokardiyal iskemiye ve reperfüzyon injürisine karşı koruyucu etki gösterir (16). Kemik iliği injurisi sonrasında hematopoezisi tamir eder. Bu heterojen glukoz polimerleri çeşitli uzunlukta ve dağılımda beta-(1-6)- bağlı yan zincirlerle beta-(1-3) bağlı beta-D-glukopiranozil ünitelerini içerir. Mantarların hücre duvarının major yapısal elemanlarıdır (16). Bazı bakteri ve plantlarda da bulunur.

Beta glukanların immünmodülatör potansiyelleri lökositleri aktive etmeleridir. İmmün ve non-immün hücrelerde beta-glukanları tanıyan çeşitli reseptörler tanımlanmıştır (16). Bunlar tip 3 kompleman reseptörleri, scavenger (çöpçü) reseptörler, laktosilsermid ve lektin-1 reseptörleridir. Çeşitli raporlar oral alınan beta-glukanların biyolojik etkileri ortaya çıkaracağını gösterir (17,18). Rice ve ark (19), ratlarda floresan etiketli beta glukanın oral alındıktan kısa bir süre sonra kana karıştığını göstermiştir.

Sandvik ve ark. (16), ratlarda beta glukanın oral ve sistemik alımının lipopolisakkarid nedeni şok ve organ hasarına karşı koruyucu olduğunu ve solubl beta glukanın oral alımının, subkutanöz enjeksiyonundan daha fazla etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Diabetes Mellitusta, nöropati, vasküler değişiklikler ve injüriye karşı bozulmuş hücre yanıtı vardır. Enfeksiyonlara hassasiyet fazlalaşır, ülser gelişme sıklığı artar, ateroskleroz gelişimi agra ve olur. Diabetik hastalarda kan monositlerinde azalmış fagositoz ve sitokin salınımı gibi fenotipik anormallikler olur. Makrofajlar normal yara iyileşmesinde kritik öneme sahiptirler ve bu hücrelerin fonksiyonları DM 'de bozulur. Beta-1-3-D glukanlar makrofajları stümüle ettiği için diabette yara iyileşmesini hızlandırır. Berdal ve ark. (20), diabetik farelerde beta glukanın yara iyileşmesini hızlandığını göstermişlerdir. Zykova ve ark. (21), tip 2 diabet benzeri hastalığı olan farelerden oluşan hayvan modelinde makrofajların morfolojisinin bozulduğunu, sitokin ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) salınımının azaldığını göstermiştir.

Beta glukanlar in vivo ve in vitro olarak antitümör etkinliği de gösterirler. Monosit makrofaj sisteminden sitokin salınımını indükleyerek yaşamı sınırlayan enfeksiyonlara karşı

koruyucu etki yapar (21). Breivik ve ark. (22), solubl beta 1,3/1,6 glukann Wistar ratlarında deneysel olarak oluşturulan periodontal hastalığı engellediğini göstermiştir

3. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi. Patoloji spesmenleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında kan numuneleri ise Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya ve Hematoloji Laboratuvarlarında incelendi.

3.1. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği

Çalışma planı oluşturulduktan sonra Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu onayı alındı (Karar No:12.05.2006/22). Proje finansmanı için üniversite Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP) başvuru yapıldı ve destek alındı. Çalışma için belirlenen optimum hayvan sayısı etik kurul tarafından onaylandı.

3.2. Deneysel Hayvanları

Çalışmada 45 adet ortalama 3025+/-419.75 gr ağırlığında Yeni Zelanda türü erkek albino tavşan kullanıldı. Kullanılan deneysel hayvanlarında seçim kriteri olarak bronşial sistemin daha ayrıntılı olarak görülmesi ve yapılacak cerrahi işlemin daha kolay yapılacağı düşünülmesi yanında üniversite imkanları da göz önünde tutuldu. Çalışma sırasında etik kurallar ve hayvansever derneklerin istekleri dikkate alındı. Denek olarak Yeni Zelanda türü albino erkek tavşanlar seçildi.

3.3. Cerrahi Protokol

Bu çalışmada 45 adet Yeni Zelanda türü albino erkek tavşan kullanıldı. Tavşanlar 3 gruba ayrıldı. Her bir gruptaki tavşan sayısı eşitti (N=15). Ayrıca her bir grubun sakrifikasyon dönemlerine göre ayarlanan 5 tavşandan oluşan 3 alt grubu vardı (Tablo 1).

Tablo 1: Tavşanların postoperatif sakrifikasyon dönemlerine göre grupların dağılımı

	Grup 1*			Grup 2*			Grup 3*			Toplam
	1A	1B	1C	2A	2B	2C	3A	3B	3C	
3.gün	5			5			5			15
5.gün		5			5			5		15
7.gün			5			5			5	15
Toplam	5	5	5	5	5	5	5	5	5	N=45

* : **Grup 1** kontrol; **Grup 2** kemoterapi; **Grup 3** kemoterapi+beta glukoz grubu.

3.3.1. Birinci grup

Kontrol grubu idi. Bu gruba preoperatif ve postoperatif dönemde herhangi bir ilaç verilmedi. Cerrahi işlemlerden önce hayvanların ağırlıkları kaydedildi. Operasyon günü tavşanlara 35 mgr/kg ketamin İM ve 5 mgr/kg xylazin İM anestezisi altında cerrahi alan traş edilip betadinle temizlendikten sonra profilaktik olarak 25 mgr/kg dozunda sefazolin sodyum (cefamezin flakon, Eczacıbaşı) İV olarak yapıldı. Daha sonra hayvanlara sol torakotomi yapıldı (Resim 3). Sol ana bronş ortaya konduktan sonra (Resim 4), sol ana bronşa sleeve benzeri tam kesi yapıldı (Resim 5), ardından 5-0 poliprolen suture (Ethicon, Somerville, NJ, USA) kartilaj kısım ve membranöz kısım kontinü olarak dikildi (Resim 6). Toraks kapatıldıktan sonra torasentezle pnömotoraks drene edildi. Cerrahi müdahale sonrasında profilaksi için tekrar 25 mgr/kg dozunda sefazolin sodyum ve ağrı kontrolü için 1 mgr/kg tramadol HCl (Contramal ampül , Abdi İbrahim) İV olarak yapıldı. Tavşanların ağırlıkları günlük yapılan ziyaretlerle kaydedildi. Postoperatif dönemde 5'er tavşandan oluşan her bir alt grup sırasıyla 3,5 ve 7. günde sakrifiye edilmeden önce tam kan, albumin ve total protein değerleri için kan numuneleri alındı ve sakrifiye edildi. Sakrifikasyondan sonra anastomoz hatları patolojik inceleme için çıkarıldı.

3.3.2. İkinci grup

Kemoterapi grubu idi. Bu gruba preoperatif 1. günde 4 mgr/kg sisplatin ve preoperatif 1.,2. ve 3. günde 4.8 mgr/kg etoposid kulak veni yoluyla intravenöz olarak verildi (23). Yapılan cerrahi işlem, anestezisi, profilaksi, analjezi yöntemi aynı idi. Sakrifikasyonları postoperatif 3,5 ve 7. günlerde 5'erli gruplar halinde yapıldı ve sakrifiye edilmeden önce yine tam kan, total protein ve albumin değerleri için kan numuneleri alındı. Sakrifikasyon sonrası anastomoz hatları patolojik inceleme için çıkarıldı.

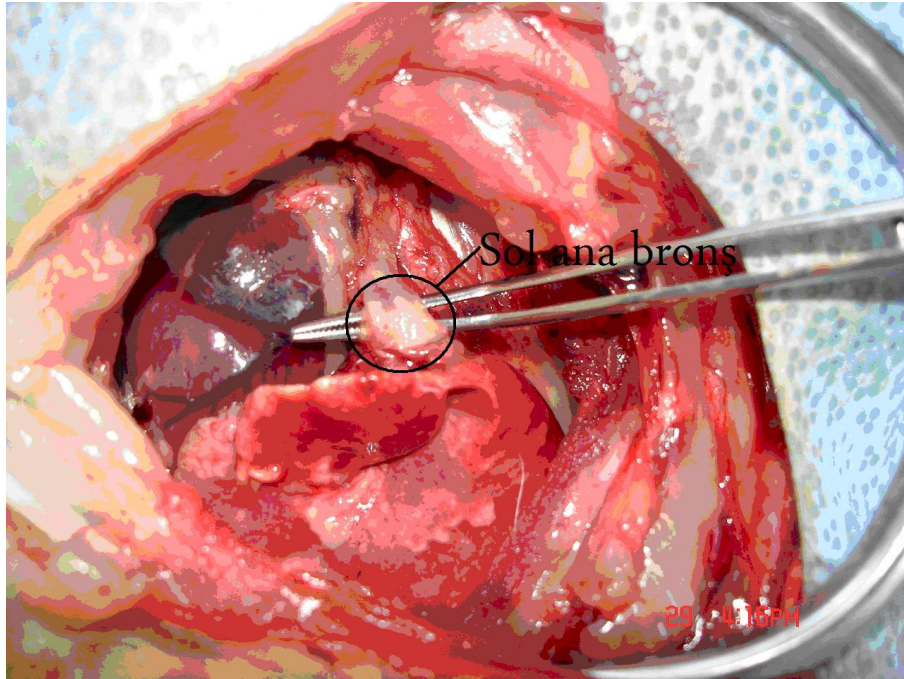
3.3.3. Üçüncü grup

Kemoterapi + beta gluklan grubu idi. Bu gruba ikinci gruptaki kemoterapi protokolü uygulandı ve ek olarak preoperatif 7 gün önceden orogastrik sonda yoluyla 10 mgr/kgr/gün beta gluklan enteral yoldan verildi. Yapılan cerrahi işlem, anestezi, proflaksi ve analjezi yöntemi birinci gruptaki işlemler ile aynı idi. Postoperatif dönemde bu gruba sakrifikasyondan bir gün öncesine kadar yine enteral yoldan 10 mgr/kgr/gün beta gluklan verildi. Sakrifikasyonları postoperatif 3,5 ve 7. günlerde 5'erli gruplar halinde yapıldı ve sakrifiye edilmeden önce yine tam kan, total protein ve albumin değerleri için kan numuneleri alındı. Sakrifikasyon sonrası anastomoz hatları çıkarıldı. Bütün tavşanlar standart tavşan diyeti ile beslendiler. Postoperatif günlük ağırlıkları kaydedildi.

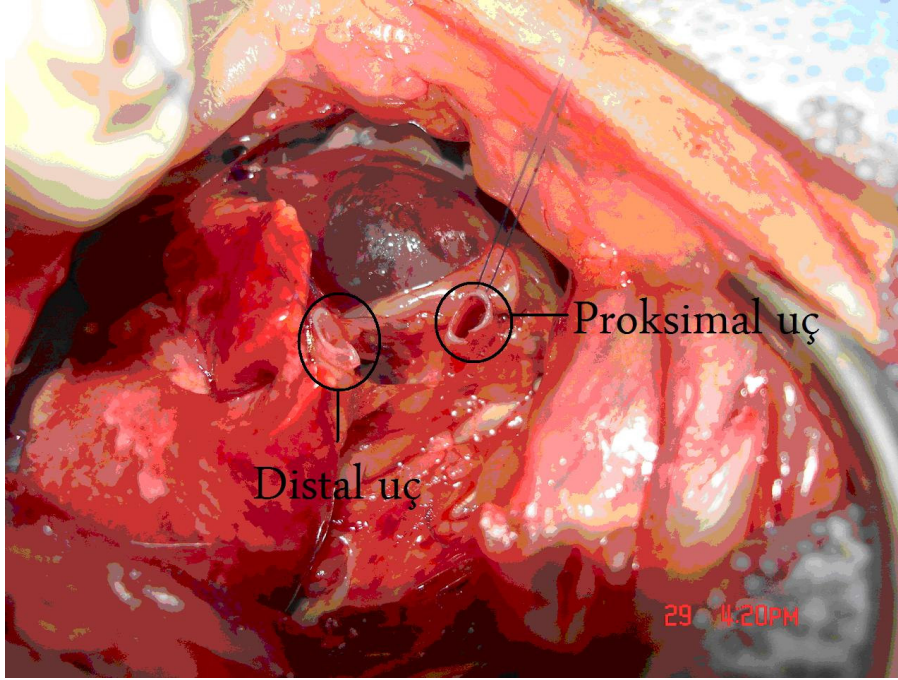
Anastomoz hatları %10 'luk formaldehitte tesbit edildikten sonra Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelendi. Kan numuneleri ise Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı ve Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında incelendi.



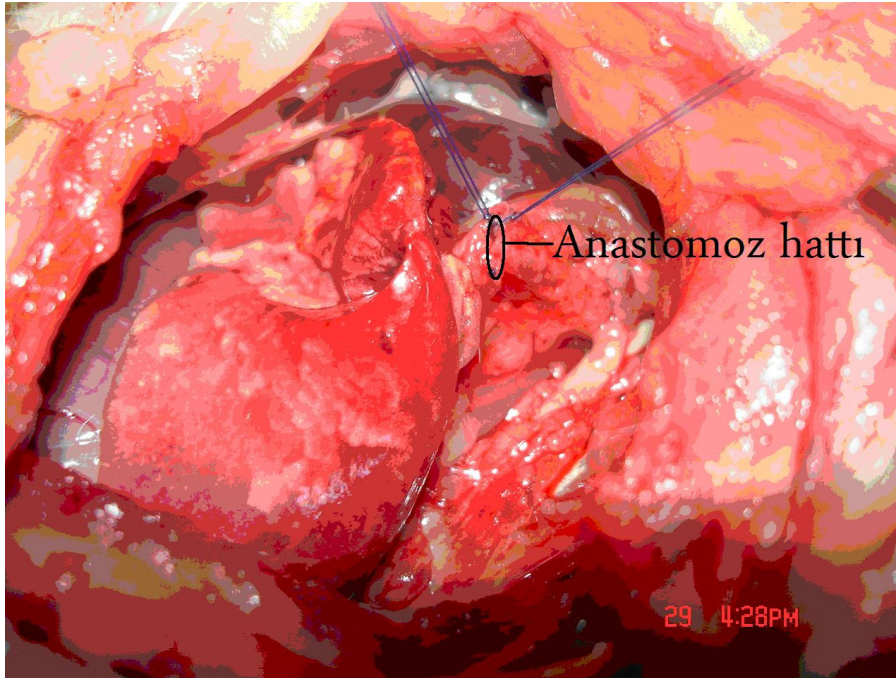
Resim 3: Tavşanlarda sağ yan yatar pozisyonda sol torakotomi için yapılan cilt insizyonu.



Resim 4: Sol torakotomi yapılan tavşanlarda ortaya konmuş sol ana bronş.



Resim 5: Sol ana bronşa tam kesi.



Resim 6: Sol ana bronşun anastomozu sonrası görünüm.

3.4. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi

Etoposid-sisplatin kombinasyonu ve beta glukanın lökosit, total protein ve albumin değerleri üzerine olan etkisi kontrol grubuyla mukayese edilerek değerlendirildi.

3.5. Ağırlık değişimi değerlendirilmesi

Etoposid sisplatin kombinasyonu ve beta glukanın hayvanların günlük ağırlık değişimlerine olan etkisi kontrol grubuyla mukayese edilerek değerlendirildi

3.6. Histopatolojik İnceleme

Alınan dokular %10'luk formaldehidle tesbit edildi. Alınan kesitler Hemotoksilen-Eozin ile boyandı. Daha sonra hazırlanan preparatlar Couraud skorlaması (24) kullanılarak incelendi.

Tablo 2 :Bronşial iyileşme için evreleme sistemi (Couraud ve ark, 1992)

Grade 1	Komplet mukozal iyileşme
Grade 2a	Nekroz olmadan komplet primer iyileşme, Parsiyel primer mukozal iyileşme
Grade 2b	Nekroz olmadan komplet primer iyileşme, Primer mukozal iyileşme yok
Grade 3a	Sınırlı fokal nekroz (<5 mm)
Grade 3b	<u>Yaygın nekroz</u>

İstatiksel değerlendirmenin yapılabilmesi için sayısal olarak grade 1 beş, grade 2a dört, grade 2b üç, grade 3a iki ve grade 3b bir olarak kabul edildi.

3.7. İstatiksel değerlendirme

İstatiksel verilerin analizinde yazılım olarak SPSS for Windows v13.0 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler tablo ve grafiklerle gösterildi. Grupların karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analiziyle yapıldı, $p < 0.05$ anlamlılık seviyesi kabul edildi. İkili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlılık seviyesi kabul edildi.

4. Bulgular

4.1. Hematolojik ve Biyokimyasal değerlendirme

4.1.1. Kan lökosit düzeylerinin değerlendirmesi

Periferik kanda kemik iliği baskılanmasını değerlendirmek amacıyla lökosit sayısına (WBC) bakıldı (Tablo 3).

Tablo 3: Grupların lökosit değerleri

	PO 3. gün	PO 5. gün	PO 7.gün
Kontrol	18500.00+/-2780.29	13500.00+/-1545.96	8840.00+/-1186.59
Kemoterapi	1440.00+/-517.69	3280.00+/-1213.26	5120.00+/-248.99
Kemoterapi+beta glukon	6740.00+/-450.55	10800.00+/-644.20	9500.00+/-908.29

Bütün grupların eş zamanlı karşılaştırılması Kruskal-Wallis testiyle yapıldı, postoperatif 3, 5 , ve 7. günlerdeki lökosit düzeylerindeki fark anlamlıydı ($p<0.05$)

Grupların ikili karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı, anlamlılık düzeyi $p<0.05$ idi. Postoperatif 3. günde sakrifiye edilen alt gruplardan kontrol ve kemoterapi grubunun lökosit düzeyleri anlamlı derecede farklı idi ($p<0.05$). Kontrol ve kemoterapi+beta glukon grubu arasındaki fark ve kemoterapi ile kemoterapi+beta glukon grubu arasındaki fark da anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 4).

Postoperatif 5.günde sakrifiye edilen alt grupların lökosit düzeyi karşılaştırmasında; kontrol ile kemoterapi, kontrol ile kemoterapi+beta glukon ve kemoterapi ile kemoterapi+beta glukon grubu arasında da anlamlı derecede fark vardı ($p<0.05$) (Tablo 4).

Postoperatif 7. gün karşılaştırmasında kontrol grubu ile kemoterapi grubu arasındaki fark anlamlıyken ($p<0.05$), kontrol grubu ve kemoterapi+beta glukon grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Kemoterapi ve kemoterapi+beta glukon grupları arasındaki farkda anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Grupların lökosit değerlerinin ikili karşılaştırılması ($p<0.05$).

	Kontrol-kemoterapi			Kontrol-kemoterapi+beta glukun			Kemoterapi-kemoterapi+beta glukun		
	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün
Asymp.Sig. (2-tailed)	.009	.009	.009	.009	.009	.402	.009	.009	.009

4.1.2.Serum albumin düzeylerinin değerlendirilmesi

Bütün grupların Kruskal-Wallis testiyle yapılan karşılaştırmasında postoperatif 3, 5 ve 7. günlerdeki albumin düzeylerindeki fark anlamlıydı ($p<0.05$). Grupların serum albumin düzeyleri tabloda verildi (Tablo 5).

Tablo 5: Grupların serum albumin değerleri

	PO 3. gün	PO 5. gün	PO 7.gün
Kontrol	2.52+/-0.15	2.72+/-0.36	3.38+/-0.36
Kemoterapi	1.38+/-0.24	1.70+/-0.14	1.74+/-0.17
Kemoterapi+beta glukun	1.86+/-0.17	1.86+/-0.11	2.88+/-0.13

Grupların ikili karşılaştırmasında postoperatif 3. günde sakrifiye edilen alt gruplarda, kontrol grubu ile kemoterapi arasındaki fark ve kontrol grubu ile kemoterapi+beta glukun grubu arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.05$). Kemoterapi ve kemoterapi+beta glukun grupları arasında da anlamlı fark vardı ($p<0.05$) (Tablo 6).

Postoperatif 5.günde sakrifiye edilen alt gruplardan kontrol grubu ile kemoterapi grubu arasında ve kontrol grubu ile kemoterapi+beta glukun grubu arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Kemoterapi ve kemoterapi+beta glukun grubu arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 6).

Postoperatif 7.günde sakrifiye edilen alt gruplar arasında ise grup kontrol grubu ile kemoterapi ve kemoterapi ile kemoterapi+beta glukan arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Kontrol ile kemoterapi+beta glukan grubu arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$), (Tablo 6).

Tablo 6: Grupların serum albumin değerlerinin ikili karşılaştırılması ($p<0.05$).

	Kontrol-kemoterapi			Kontrol-kemoterapi+beta glukan			Kemoterapi-kemoterapi+beta glukan		
	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün
Asymp.Sig. (2-tailed)	.009	.008	.009	.009	.009	.020	.009	.009	.020

4.1.3. Serum total protein düzeylerinin değerlendirilmesi

Bütün grupların total protein değerlerinin karşılaştırmasında postoperatif dönemlerde tesbit edilen fark anlamlıydı ($p<0.05$). Grupların serum total protein seviyeleri tabloda verildi (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların serum total protein değerleri.

	PO 3. gün	PO 5. gün	PO 7.gün
Kontrol	5.58+/-0.40	6.24+/-0.23	6.62+/-0.16
Kemoterapi	3.60+/-1.4	5.20+/-0.30	5.52+/-0.37
Kemoterapi+beta glukan	5.50+/-0.24	5.88+/-0.33	6.08+/-0.08

Grupların ikili karşılaştırmasında postoperatif 3. günde kontrol grubu ile kemoterapi grubu arasında ve kemoterapi ile kemoterapi+beta glukan grubu arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol grubu ile kemoterapi+beta glukan grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Postoperatif 5. günde kontrol grubu ile kemoterapi grubu arasında anlamlı fark varken ($p<0.05$), kontrol grubu ile kemoterapi+beta glukan arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

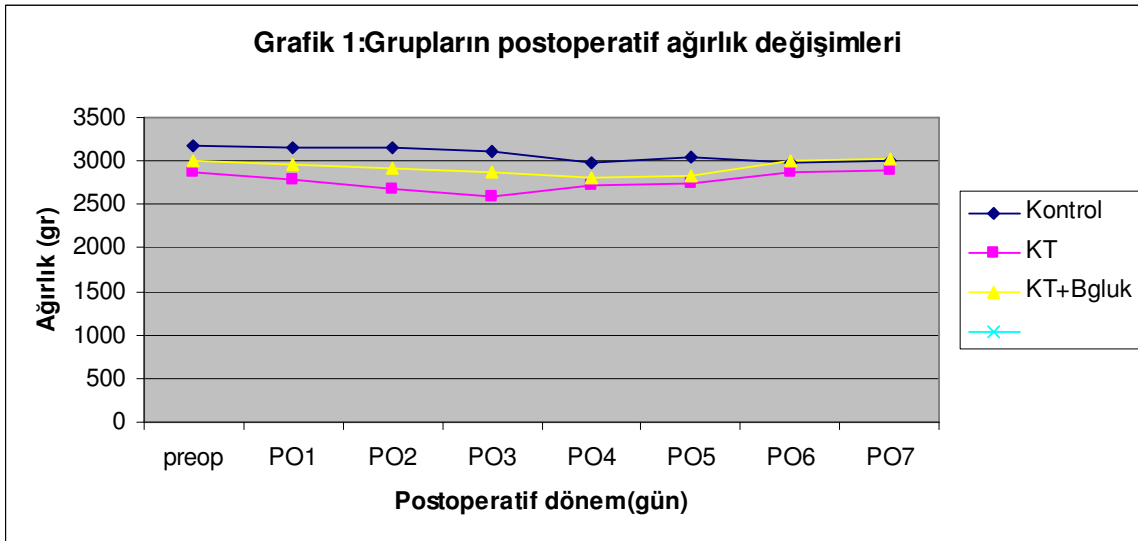
Kemoterapi ile kemoterapi+beta glukan arasındaki fark da anlamlı idi ($p<0.05$). Postoperatif 7. günde kontrol grubu ile kemoterapi, kontrol grubu ile kemoterapi+beta glukan ve kemoterapi ile kemoterapi+beta glukan grupları arasında ise anlamlı fark vardı ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların serum total protein değerlerinin ikili karşılaştırılması ($p<0.05$).

	Kontrol-kemoterapi			Kontrol-kemoterapi+beta glukan			Kemoterapi-kemoterapi+beta glukan		
	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün
Asymp.Sig. (2-tailed)	.009	.009	.009	.597	.115	.008	.009	.012	.009

4.2. Ağırlık değişimlerinin değerlendirilmesi

Bütün grupların preoperatif ağırlıklarında anlamlı derecede fark yoktu ($p>0.05$). Tüm gruplar birlikte kıyaslandığında postoperatif 2. ve 3. günlerdeki ağırlıklarında anlamlı derecede değişim vardı ve ortalama 4. günden sonra ağırlık kayıpları duruyor ve ağırlık kazanmaya başlıyorlardı ($p<0.05$) (Grafik 1, tablo 9).



Tablo 9: Grupların postoperatif ağırlık değişimleri ($p<0.05$).

	PO1	PO2	PO3	PO4	PO5	PO6	PO7
Asymp. Sig.	.101	.041	.009	.358	.144	.827	.811

Kontrol grubu ve kemoterapi grubu kıyaslandığında postoperatif 2 ve 3. günlerdeki değişim anlamlıydı ve kemoterapi grubunda ağırlık kaybı daha fazlaydı ($p<0.05$). Kontrol grubu ve kemoterapi+beta glukan grubu kıyaslandığında kemoterapi+beta glukan grubunda ağırlık kaybı daha fazla idi, fakat istatistiksel olarak postoperatif 7 günlük sürede anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Kemoterapi ve kemoterapi+beta glukan grubu kıyaslandığında kemoterapi grubunda ortalama ağırlık kaybının daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). (Tablo 10).

Tablo 10: Grupların ikili olarak ağırlık değişimlerinin değerlendirilmesi ($p<0.05$).

	Preop ağırlık	PO1	PO2	PO3	PO4	PO5	PO6	PO7
Kontrol- kemoterapi	.093	.040	.015	.003	.151	.059	.602	.602
Kontrol- kemoterapi+beta glukan	.350	.237	.165	.120	.406	.226	.917	.754
Kemoterapi- kemoterapi+beta glukan	.494	.272	.191	.101	.597	.406	.602	.602

Tüm gruplar Wilcoxon Signed Ranks testine göre kendi içlerinde kıyaslandığı zaman da ağırlık kayıpları ve kazançları anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 9).

4.3.Bronşiyal iyileşmenin histopatolojik değerlendirilmesi

Histopatolojik incelemeler H.E boyasına tabi tutulan preparatlarda yapıldı. Bronşiyal iyileşme Couraud ve ark. 'nın (24) yaptığı skorlamayla, mukozal iyileşmenin derecesi ve nekrozun varlığına göre yapıldı (Tablo 2), (Resim 7,8,9,10).

Postoperatif 3.günde kemoterapi grubunda 2 hayvanda sınırlı nekroz tesbit edilirken (Resim 10), aynı günde kontrol grubu ve kemoterapi+beta glukun grubundaki hayvanların hiç birinde nekroz yoktu ve bu gruplarda iyileşme daha iyi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilemedi ($p>0.05$).

Yine postoperatif 5. günde kemoterapi grubunda bir hayvanda sınırlı nekroz tesbit edilirken diğer gruplarda nekroza rastlanmadı. Postoperatif 7. gün değerlendirmesinde ise kontrol grubunda 3 hayvanda , kemoterapi+beta glukun grubunda 1 hayvanda komplet iyileşme görüldü. Kemoterapi grubunda ise postoperatif hiçbir dönemde komplet iyileşme saptanmadı.

Grupların patolojik skorlamalarının postoperatif 3.,5. ve 7. gündeki min., max. ve median değerleri tabloda gösterildi (Tablo 11).

Tablo 11: Grupların patolojik skorlama değerleri.

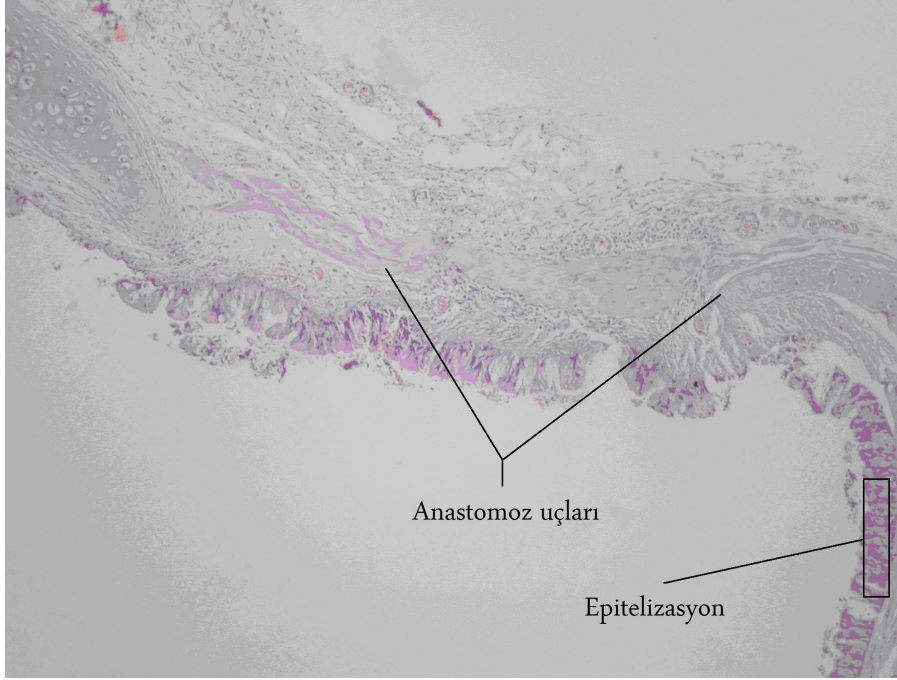
	Kontrol			Kemoterapi			Kemoterapi+ beta glukun		
	PO3	PO5	PO7	PO3	PO5	PO7	PO3	PO5	PO7
Median	3.0000	3.0000	4.0000	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000	4.0000	4.0000
Minimum	3.00	3.00	4.00	2.00	2.00	3.00	3.00	3.00	4.00
Maximum	3.00	3.00	5.00	3.00	4.00	3.00	3.00	4.00	5.00

Bütün gruplar birlikte değerlendirildiğinde postoperatif 7. günde yara iyileşmesinde anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

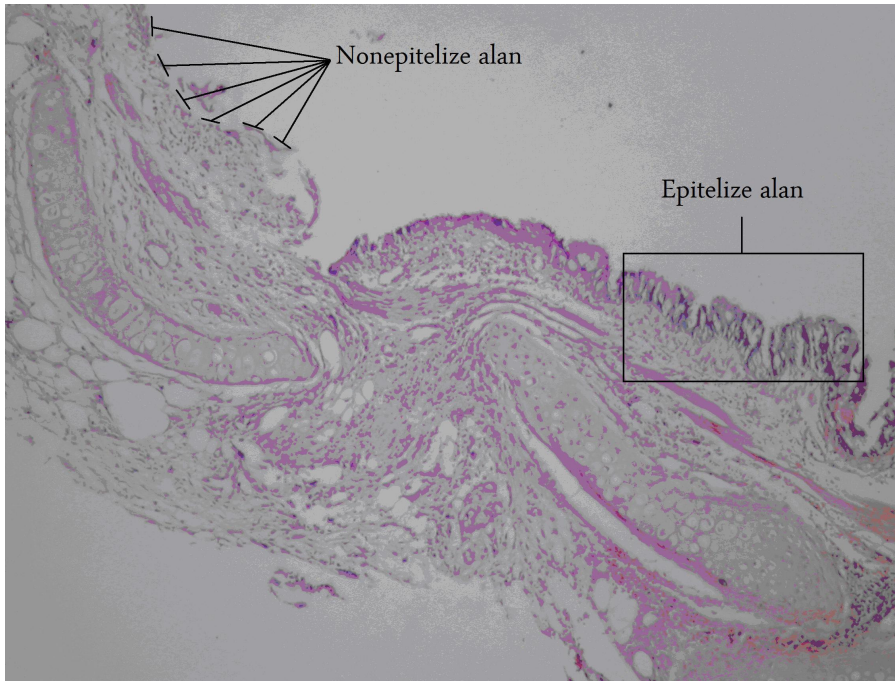
Gruplar ikili olarak değerlendirildiğinde postoperatif 3. gün ve 5. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Postoperatif 7. gün değerlendirmesinde ise kontrol grubu ve kemoterapi grubunda yara iyileşmesi bakımından anlamlı derecede fark vardı. Kontrol grubu ile kemoterapi+beta glukan grubu arasında istatistiksel olarak fark yokken ($p>0.05$), kemoterapi ve kemoterapi+beta glukan grubu arasında ise istatistiksel olarak fark vardı ($p<0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Grupların patolojik skorlama değerlerinin ikili karşılaştırılması ($p<0.05$).

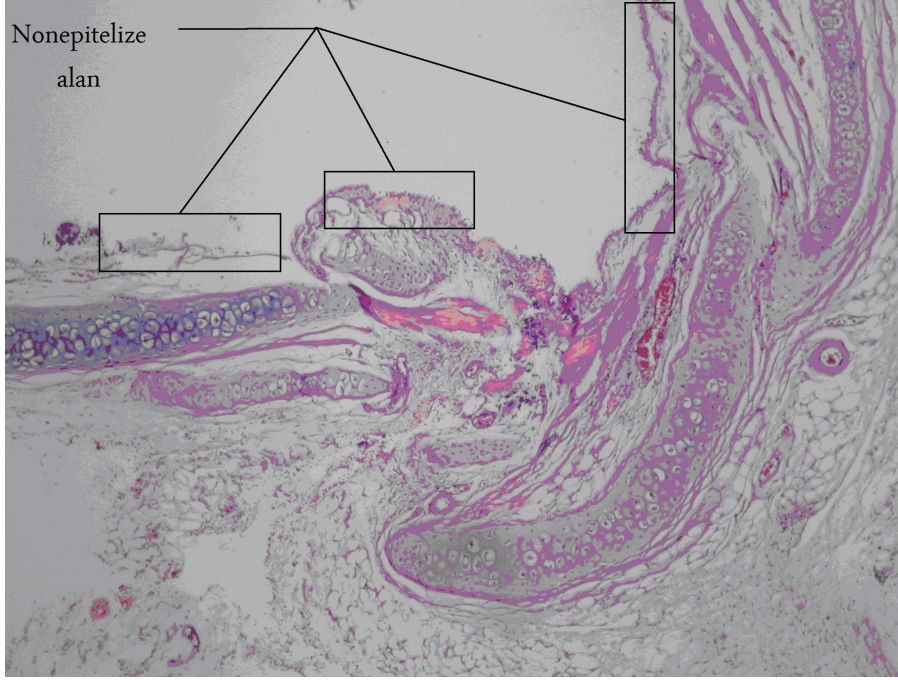
	Kontrol-kemoterapi			Kontrol-kemoterapi+beta glukan			Kemoterapi-kemoterapi+beta glukan		
	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün	PO 3.gün	PO 5.gün	PO 7.gün
Asymp.Sig. (2-tailed)	.134	1.00	.004	1.00	.050	1.00	.134	.166	.004



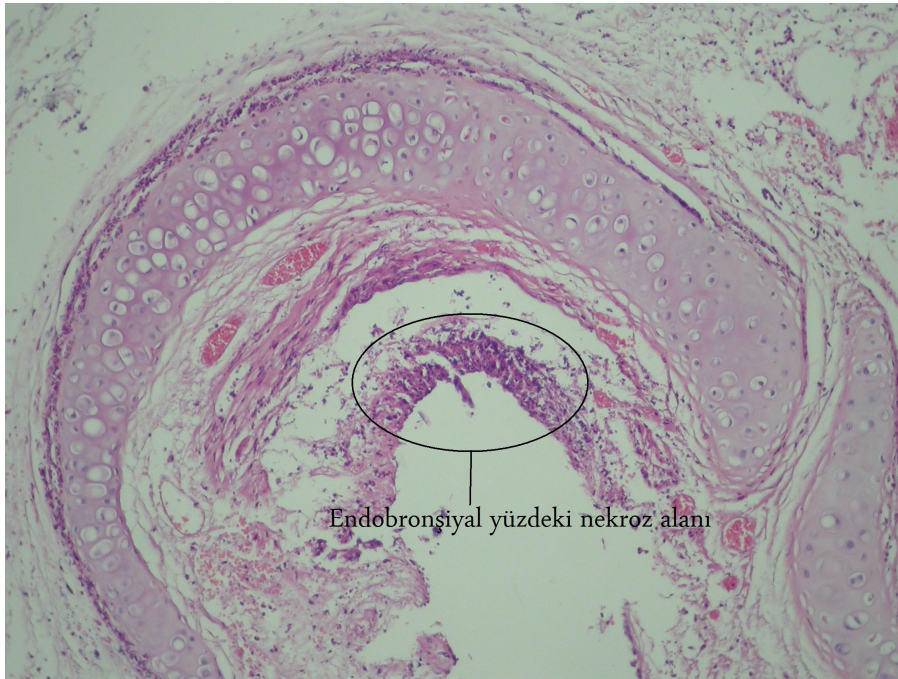
Resim 7: H&Ex40. Grade 1, epitelizasyon ve iyileşme komplet



Resim 8: H&Ex40. Grade 2a, yer yer epitelizasyonun görüldüğü, enflamatuar hücrelerin daha az olduğu komplete yakın yara iyileşmesi.



Resim 9: H&Ex40. Grade 2b, epitelizasyonun görülmediği inkomplet yara iyileşmesi.



Resim 10: H&Ex40. Grade 3a, endobronşiyal yüzeyde nekroz mevcut ve iyileşme bulguları hafif derecede var.

5. Tartışma

Toraks cerrahisi, son yıllarda elde edilen teknik ilerlemeler ve bilgi birikimi sayesinde tüm dünyada yaygın olarak uygulanabilen bir cerrahi haline gelmiştir. Günümüzde sigara kullanımının artması ve çevresel maruziyetlerin ciddi boyutlara ulaşması sebebiyle akciğer kanseri gündemdeki yerini arttırarak korumaktadır. Halen düşük evreli veya operabl akciğer kanserinde en geçerli yöntem cerrahidir. İleri evrelerde kemoterapi, radyoterapi ve destekleyici tedavi akciğer kanserinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak kemoterapinin dokular üzerine olan toksisitesi halen önemli bir sorun teşkil etmekte, cerrahi sonrası yara iyileşmesine etkisi konusunda ise henüz net istatistiksel veriler bulunmamaktadır.

Evre III gibi ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde hastaların ortalama sağkalımı mikrometastazların sıklığından dolayı düşüktür. Mediastinal lenf nodu metastazından dolayı cerrahi rezeksiyon sonrası ortalama sağkalım 12 aydır ve hastaların yalnızca %10-20'si 3 yıllık sağkalıma sahiptir (25). İndüksiyon kemoterapisi veya radyoterapisi ile cerrahi müdahale sonrası uzamış sağkalım elde etme çabalarının ortalama sağkalıma faydası olduğu randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir (26). Akut radyoterapinin bronşiyal anastomoz üzerine etkisi deneysel ve klinik olarak gösterilmesine rağmen, preoperatif kemoterapi ve radyoterapinin, postoperatif trakeobronşiyal yara iyileşmesi üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (27). Inoue ve ark. (23), yaptıkları deneysel çalışmada preoperatif kemoterapi ve radyoterapinin bronşiyal yara iyileşmesini bozduğunu göstermişlerdir.

Periferik kan hücresi olan lökositlerin alt grupları nötrofil, monosit, lenfosit, eosinofil ve bazofillerdir. Makrofajlar ise monositlerden köken alır. Shirafuji ve ark. (28), kemoterapinin makrofaj eksikliğine neden olarak yara iyileşmesini bozduğunu göstermiştir.

Akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılan alanda özellikle bronş anastomozu ya da bronş güdüğünde yara iyileşmesinin tam olmaması nedeniyle uzamış hava kaçağı, bronkoplevral fistül, komşu vasküler yapıların erode olmasına bağlı hemoraji, ampiyem ve sleeve rezeksiyon sonrasında stenoz gelişmesi gibi nedenlerden dolayı hastaların bir kısmının hastanede yatış sürelerinin uzayacağı ya da taburcu olduktan sonra tekrar hastaneye yatırılması gerekeceği bilinmektedir. Bu yüzden postoperatif dönemde tam olmayan

trakeobronşiyal yara iyileşmesi klinik açıdan çok ağır sonuçlar doğurabilmekte ve ülkelere ağır ekonomik maliyetler yüklemektedir.

Makrofaj aktivasyonunu sağlayan ve *Saccharomyces cerevisiae* adlı ekmek mayasının hücre duvarından elde edilen beta glukan'ın yapılan bir çok çalışmada yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (19,20,21). Ancak yapabildiğimiz literatür taramalarımız sonunda beta glukanın bronşiyal iyileşme üzerine etkisini araştıran makale olmadığını gördük. Bundan dolayı da biz, kanserli hasta popülasyonumuzun çoğunlukla ileri evre olması, bunun sonucu olarak akciğer koruyucu ameliyatların ve neoadjuvan kemoterapinin sık gündeme gelmesi sebebiyle çalışmamızda beta glukanın bronş iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırdık.

Breivik ve ark. (22), Wistar ratlarında, sağ maksiler ikinci molar dişin boyun kısmının steril ipekle bağlanması sonucu, oral mikroorganizmaların retansiyonuna yol açarak deneysel olarak oluşturulan periodontal hastalığı, solubl beta 1,3/1,6 glukanın engellediğini göstermiştir. Bunun sebebini beta glukanın immün sistemi aktive etmesine bağlamışlar ve beta glukan verilen grupta interlökin 10 seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu da bildirmişlerdir. Zykova ve ark. (21), tip 2 diyabet benzeri hastalığı olan farelerden oluşan hayvan modelinde makrofajların morfolojisinin bozulduğunu, sitokin ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) salınımının azaldığını göstermiştir. Berdal ve ark. (20) ise, diyabetik farelerde beta glukanın yara iyileşmesinin erken döneminde makrofaj sayısını arttırdığını, reepitelizasyonun ve fibroblast proliferasyonunun daha erken oluştuğunu söyleyerek, yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir. Sandvik ve ark. (16), ratlarda beta glukanın oral ve sistemik alımının lipopolisakkarid nedenli şok ve organ hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Bu etkinin beta glukanın antioksidan etkisi ile ve indirek yoldan kalp kası ile düz kasların kontraksiyonunu arttırıp kan basıncında yükselmeye neden olarak şoktan koruduğunu söylemişlerdir. Ayrıca endotoksik ratlarda oral verilen beta glukanın plazma üre ve kreatininde azalma yaptığını da belirtmişlerdir (16).

Biz hazırladığımız deneysel bir modelde preoperatif verilen kemoterapinin, bronşiyal yara iyileşmesini bozduğunu ve bu yan etkinin bir immün stimulan olan beta glukan ile azaltılacağını görmeyi amaçladık. Literatürde kemoterapi ile bozulan bronşiyal iyileşmenin beta glukan ile düzeltilebileceğine dair çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda sonunda histopatolojik, hematolojik, biyokimyasal parametreler ve ağırlık değişimleri dikkate alınarak kemoterapinin yara iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkisi, beta glukanın ise olumlu etkisini araştırdık. Aldığımız sonuçlar istatikselsel olarak hem mevcut literatür ile uyumlu hem de kemoterapinin olumsuz etkisinin beta glukana ile azaltılabileceği yönündeydi.

Shirafuji ve ark. (28), çalışmalarında İV olarak verdikleri etoposid ve sisplatinin lökopeni ve yara dokusunda makrofaj eksikliğine neden olarak bronşiyal iyileşmeyi bozduğunu göstermiştir. Bizde çalışmamızda kemoterapi alan grupta istatikselsel olarak anlamlı derecede bronşiyal yara iyileşmesinin bozulduğunu tesbit ettik.

Deneyssel hayvan modellerini incelediğimizde postoperatif değerlendirmelerin 3, 5 ve 7 günlerde yapıldığını gördük ve bizde literatürde belirtilen aralığa uygun olarak sakrifikasyon işlemlerini postoperatif 3,5 ve 7. günlerde yaptık.

Postoperatif 3.5 ve 7. gün karşılaştırmalarında bütün grupların lökosit düzeyleri anlamlı derecede farklı idi ($p < 0.05$) ve kemoterapi grubunun lökosit düzeyleri en düşük seviyede idi, bu fark diğer gruplardan anlamlı derecede farklıydı ($p < 0.05$). Bu bulgumuz literatürle uyumlu idi (28). Postoperatif 3 ve 5. günde kontrol grubuyla kemoterapi+beta glukana grubu farklıyken, postoperatif 7. günde anlamlı derecede fark yoktu. Kemoterapi grubunda postoperatif 3. günde en düşük seviyede olan WBC değerleri 5. günden itibaren yükselmeye başlıyordu ve bu bulgumuz da literatür ile uyumlu idi (28). Kemoterapi+beta glukana grubunun lökosit değerlerinin kemoterapi grubundan yüksek olması ve bu farkın istatikselsel olarak anlamlı olması nedeniyle ($p < 0.05$), biz beta glukanın kemoterapiyle beraber kullanılmasının kemik iliği süpresyonunu azaltacağını düşünüyoruz. Nitekim beta glukanın kanser kemoterapisi ve radyoterapisine bağlı kemik iliği süpresyonunu düzelttiği vurgulanmıştır (29).

Serum albumin düzeylerinin değerlendirilmesinde; bütün grupların Kruskal-Wallis testiyle yapılan karşılaştırmasında postoperatif 3,5 ve 7. günlerdeki albumin düzeyleri anlamlı derecede farklıydı ($p < 0.05$). Kemoterapi grubunda bütün dönemlerde en düşük albumin seviyesi vardı ve bu fark yalnızca postoperatif 5. günde kemoterapi+beta glukana grubundan istatikselsel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Postoperatif 7. günde ise kontrol grubu ile kemoterapi+beta glukana grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Literatürde de sisplatin alan hastalarda %7 oranında nefrotoksisite ve buna bağlı hipoalbuminemi geliştiği bildirilmiş,

hipoalbumininin prognostik faktör olabileceği söylenmiştir (30). Hipoalbuminemi, kemoterapötik ajanların nefrotoksik ve hepatotoksik etkilerine bağı olarak gelişebileceği gibi, kemoterapinin bir yan etkisi olan iştahsızlığa da bağı da olabilir. Nitekim kemoterapi grubunun günlük ağırlık kayıplarının daha fazla olması bu görüşümüzü desteklemektedir. Serum albumin düzeylerinin değerlendirilmesi sonucunda kemoterapinin yukarıda sayılan nedenlerden dolayı hipoalbuminemiye sebep olabileceği, beta glukon alanlarda hipoalbumininin düzelle eğiliminde olduğu kanaatine ulaştık.

Serum total protein seviyelerinde postoperatif 3. ve 5. günlerde kontrol grubu ile kemoterapi grubu arasında anlamlı fark varken ($p < 0.05$), kontrol grubu ile kemoterapi+beta glukon arasındaki fark anlamlı değildi. Yedinci günde gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Değerlendirme sonucunda kemoterapinin hipoalbuminemi ve hipoproteinemiye sebep olduğu ve beta glukon verilen deneklerde ise düzelle olduğu sonucuna varıldı. Literatürde de beta glukonun Kupffer hücreleri gibi hepatik makrofajları uyarak hepatoprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (31). Ayrıca sisplatinin toksik etkisini beta glukon ile azaltılacağını bildiren ve beta glukonun böbrek koruyucu etkisi olduğunu vurgulayan çalışmalar vardır (32,33). Bu literatür verileri beta glukon alan hayvanlarda görülen düzelle eğilimini açıklayabilir.

Günlük ağırlık değişimleri değerlendirildiğinde gruplar arasında postoperatif 2. ve 3. günlerde anlamlı derecede fark vardı ve ortalama 4. günden sonra tavşanlar ağırlık kazanmaya başlıyorlardı ($p < 0.05$) ve bu bulgumuzda literatüre yakın bir bulgu idi (28).

Kontrol grubu ile kemoterapi grubu kıyaslandığında postoperatif 2 ve 3. günlerde anlamlı derecede fark vardı ve kemoterapi grubunda ağırlık kaybı daha fazla idi ($p < 0.05$). Bu bulgumuz da literatüre uygundu (28). Kontrol grubu ile kemoterapi+beta glukon grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Kemoterapinin ağırlık kaybına etkisinin daha fazla oluşu diğer toksik etkilerle beraber iştahsızlık gibi yan etkiler sebebiyle de olabilir. Yine diğer parametrelerde olduğu gibi ağırlık üzerinde beta glukonun olumlu etkisini tesbit ettik. Takahashi ve ark. (34), gastrik kanserli bir hastada, kemoterapiyle beraber beta glukonun verilmesi sonrasında iştahsızlık dahil bir çok semptomun kaybolduğunu söylemişlerdir.

Histopatolojik değerlendirmede Couraud ve ark. 'nın (24) yaptığı skorlamayla, mukozal iyileşmenin derecesi ve nekrozun varlığına göre yapıldı (tablo 2). Postoperatif 3.günde kemoterapi grubunda 2 hayvanda sınırlı nekroz tesbit edilirken, aynı günde kontrol grubu ve kemoterapi+beta gluklan grubundaki hayvanların hiç birinde nekroz yoktu ve bu gruplarda iyileşme daha iyi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilemedi ($p>0.05$).

Yine postoperatif 5. günde kemoterapi grubunda bir hayvanda sınırlı nekroz tesbit edilirken diğer gruplarda nekroza rastlanmadı. Postoperatif 7. gün değerlendirmesinde ise kontrol grubunda 3 hayvanda, kemoterapi+beta gluklan grubunda 1 hayvanda komplet iyileşme görüldü. Kemoterapi grubunda ise postoperatif hiçbir dönemde komplet iyileşme saptanmadı. Bütün gruplar birlikte değerlendirildiğinde postoperatif 7. günde yara iyileşmesinde anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Gruplar ikili olarak değerlendirildiğinde postoperatif 3. gün ve 5.günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Postoperatif 7. gün değerlendirmesinde ise kontrol grubu ve kemoterapi grubu arasında yara iyileşmesi bakımından anlamlı derecede fark vardı. Kontrol grubu ile kemoterapi+beta gluklan grubu arasında istatistiksel olarak fark yokken ($p>0.05$), kemoterapi ve kemoterapi+beta gluklan grubu arasında ise istatistiksel olarak fark vardı ($p<0.05$). Nekrozun yalnızca kemoterapi grubunda görülmesi ve komplet iyileşmenin ise kontrol grubuyla kemoterapi+beta gluklan grubunda görülmesi bize, histopatolojik olarak kemoterapinin yara iyileşmesini bozduğunu ve beta gluklanın yara iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu gösteren en kuvvetli bulguydu. Biz, hipoalbuminemi ve hipoproteineminin de etkili olacağını düşünmemize rağmen, kemoterapi grubunda yara iyileşmesinin bozulmasının asıl etkeninin kemik iliği süpresyonuna bağlı lökopeni ve dolayısıyla makrofaj sayısının azalması olduğunu düşünüyoruz. Beta gluklanın asıl olumlu etkisinin ise baskılanmış kemik iliğini aktive etmesinden kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Shirafuji ve ark. (28) 'nın kemoterapi hakkındaki bulguları da aynıdır. Onlara göre kemoterapi bronşiyal iyileşmeyi bozuyordu ve kemoterapi ile cerrahi müdahale arasındaki zaman diliminin arttırılması riski azaltacaktır. Payne ve ark. (35), kanserli hastalarda yara iyileşmesinin bozulduğunu, bunun hastalığın natüründen ve kullanılan kemoterapotiklerden kaynaklandığını söylemişlerdir. Ammoury ve ark.(36), kemoterapi verilen kütanöz melanomalı hastalarda yara iyileşmesinde gecikme olduğunu söylemişlerdir. Scott (37), metastatik meme kanserinde ilk seçenek olarak verilen bevacizumab'ın yara iyileşmesini

bozduğunu bildirmiştir. Konstantinidis ve ark. (38) ise ratlarda neoadjuvan olarak verilen kemoterapide kolon anastomozunda iyileşme problemi olmadığını söylediler. Zacharakis ve ark.(39), yaptığı çalışmada 5-florourasilin kolon anastomozunu kötü yönde etkilediğini ve bu etkinin insülin benzeri büyüme hormonu ile azaltılabileceğini gösterdiler. Garsed ve ark. (40) ise kemoterapi sırasında perkütan endoskopik gastrostominin iyileşmesinde sorun olduğunu gösterdiler. Kuri ve ark.(41), baş ve boyunun rekonstruktif cerrahisinde preopertif kemoterapinin kötü yara iyileşmesi için risk faktörü olduğunu ortaya koydular.

Beta gluklan hakkında çok sayıda olumlu sonuçlar mevcuttur. İmmün stimulan etkisi olması sebebiyle kanser tedavisinde kemoterapiyle beraber kombine olarak kullanılmıştır. Fujimoto ve ark. (42), ovaryan kanserin lenf nodu metastazında beta gluklanın kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir.

Demir ve ark. 'da (43), oral beta gluklanın ilerlemiş meme kanserinde periferel kan monositlerini aktive etmesi ve proliferasyonu stimüle etmesi nedeniyle faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Nimuna ve ark. (44) , anrezektabl veya rekürren gastrik kanserlerde beta gluklanın sağkalımı uzattığını göstermişlerdir. Benzer çalışmayı Hamuro ve ark. (45) yapmış ve beta gluklanın kemoterapiyle kombine edildiğinde sağkalımı arttırdığını göstermişlerdir.

Çalışmamızın sonuçları tümüyle ele alındığı zaman deneysel olarak sleeve bronşiyal rezeksiyon benzeri tam bronşiyal kesi yapılan tavşanlarda, operasyondan önce verilen kemoterapinin lökopeni, hipoalbuminemi, hipoproteinemi yaptığı ve bronşiyal iyileşmeyi bozduğu görülmüştür.

Kemoterapiyle beraber beta gluklan kullanımının ise istatikselsel olarak anlamlı derecede parametreleri düzelttiği tesbit edilmiştir. Ancak beta gluklanın bronş iyileşmesine olan etkisini araştıran çalışmaların olmaması nedeniyle bu konunun daha kapsamlı ve daha fazla sayıda çalışma ile desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

6. Özet

Tavşanlarda preoperatif kemoterapi ve beta glukannın bronş anastomozuna etkisi (Deneysel çalışma)

Amaç: Onkolojik torasik cerrahide, hastaya preoperatif dönemde verilen neoadjuvan kemoterapi bronş anastomoz hattı veya güdüğünde yara iyileşmesini bozabilir. Yara iyileşmesinde rol alan periferik kan elemanlarının fonksiyonlarının bozulması kötü yara iyileşme sebeplerinden biridir. Beta glukann, kanser kemoterapisinde kemoterapiyle kombine edilerek kullanılabilen, ayrıca immün sistemle ilgili bir çok çalışmaya konu olmuş olan immünstimülan bir ajandır. İmmünstimülan etkisi nedeniyle yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir. Bizim amacımız preoperatif verilen kemoterapinin bronşiyal yara iyileşmesini bozduğunu ve bu etkinin beta glukann ile azaltılacağını görmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmada 45 adet Yeni Zelanda türü albino erkek tavşan kullanıldı. Tavşanlar üç gruba ayrıldı her bir grup eşit sayıda tavşandan oluşuyordu (N=15). Birinci grup kontrol, ikinci grup kemoterapi ve üçüncü grup kemoterapi+beta glukann grubu idi. Bütün guplara sol ana bronşa sleeve rezeksiyon benzeri tam kesi sonrası bronş anastomozu yapıldı. Kemoterapi grubuna preoperatif 1.günde 4 mgr/kg sisplatin ve preoperatif 1,2 ve 3. günde 4.8 mgr/kg etoposid verildi. Kemoterapi+beta glukann grubuna ise aynı kemoterapi protokolüne ilaveten preoperatif 7 gün önceden ve postoperatif dönemde sakrifiye edilinceye kadar enteral yoldan 10 mgr/kg/gün dozunda beta glukann verildi. Gruplar postoperatif 3, 5 ve 7. günde beşerli alt gruplar halinde sakrifiye edilmeden önce kan numuneleri alındı, daha sonra anastomoz hatları çıkarıldı. Doku örnekleri H.E ile boyandı.

Bulgular: Kemoterapi grubunda istatikselsel olarak anlamlı derecede; tüm postoperatif dönemde en düşük lökosit seviyesi vardı, serum albumin düzeyleri postoperatif 7. gün hariç diğer dönemlerde düşüktü ve serum total protein düzeyleri diğer iki grupla kıyaslandığında tüm dönemlerde en düşük düzeye sahipti. Ağırlık değişimi değerlendirmesinde ise postoperatif 2. ve 3. günde kemoterapi grubu kontrol grubuna göre daha fazla ağırlık kaybetmişti. Beta glukann verilen deneklerde 7. günde lökosit ve albumin düzeyinde, 3. ve 5. günde ise total protein düzeyinde fark yoktu. Patolojik olarak 7. günde kontrol-kemoterapi, kemoterapi-kemoterapi+beta glukann grupları arasında anlamlı derecede fark vardı. Kontrol-kemoterapi+beta glukann grupları arasında ise fark yoktu.

Sonuç: Kemoterapiyle beraber beta glukann kullanımının istatikselsel olarak kan parametreleri ve patolojik skorlamada iyileşme sağladığını tesbit ettik

Anahtar kelimeler: Kemoterapi; beta glukann; bronş anastomozu.

7. Abstract

The effects of preoperative chemotherapy and beta glucan on bronchial anastomosis in rabbits (Experimental study).

Background: Preoperative chemotherapy may prevent bronchial anastomotic healing at thoracic oncological surgery. Peripheral blood cells are efficacy on wound healing and if their function is not sufficient, the wound healing may failure. The beta glucan is a immunomodulatore agent and this drug use with chemotherapotics agent as combine therapy. There are many study about of immunological effects of beta glucan. The beta glucan effects wound healing positively. We aimed to determine the effect of beta glucan on bronchial healing after chemotherapy.

Materials and methods: Fourty five New Zeland male rabbits were used in this study. The rabbits were divided into three group (N=15). First group was control, second group was chemotherapy and third group was chemotherapy+beta glucan group. The left main bronchus was divided and then anastomosed at all groups. Cisplatin was administrated on the preoperative first day and etoposide was injected on the first, second, and third days in chemotherapy group. Before preoperative seven days and during postoperative periods until to sacrifications time, beta glucan was administrated via enteral route and same chemotherapy protocol was applied in chemotherapy+beta glucan . The dose of beta glucan was 10 mg/kg per day. The groups were sacrificed at postoperative third, fifth, and seventh days as a subgroup with five rabbits. The blood samples were taken before sacrifice and then bronchial anastomose was removed. H&E staining of the tissue sections obtained from the site of anastomosis.

Results: There were lowest leucocytes count and total protein level in chemotherapy group during all the postoperative period, and albumin level too, except postoperative seventh day. The weight loss was more than control group at postoperative second and third day. The leucocytes count and albumin level were not difference at postoperative seventh day and the total protein level was not difference postoperetave third and fifth day. There was significant difference between control-chemotherapy groups and chemotherapy-chemotherapy+beta glucan groups pathologically but there was no difference between control-chemotherapy+beta glucan groups.

Conclusions: The use of beta glucan during chemotherapy was corrected blood parameters and pathological scores statically.

Key words: Chemotherapy ; beta glucan ; bronchial anastomosis

8.Kaynaklar

- 1- Rohen W. Color Atlas of Anatomy. Second edition.Maryland: Williams&Wilkins, 1998;230-31
- 2- Strandling P. Diagnostic Bronchoscopy, 5th ed. Philadelphia. Churchill Livingstone:1986; 48-9
- 3-Cauldwell EW, Sickert RG, Lininger RE, et al. The bronchial arteries: An anatomic study of 150 human cadavers. Surg Gynecol Obstet 1948;86:395.
- 4-Gates RN, Waters PF. Bronchoplastic techniques for lung resection. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surg 1984;37;279-84
- 5- Belli L, Meroni A, Rendina G. Bronchoplastic procedures and pulmonary artery reconstruction in the treatment of bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovas Surg 1985;90:167-71
- 6-Mehran RJ, Deslauries J, Piraux M. Survival related to the nodal status after sleeve resection for lung cancer. J Thorac Cardiovas Surg 1994;107:576-83.
- 7- Van Schil PY, de la Riviera AB, Knaepen PJ. Second primary lung cancer after bronchial sleeve resection. J Thorac Cardiovas Surg 1992;104:1451-55.
- 8- Jensek RJ, Faber LD, Milloy FJ, et al. Segmental resection for lung cancer: a 15 year experience . J Thorac Cardiovasc Surg 1973;66:563-72
- 9- Miller JI, Grossmann GD, Hatcher JC. Pulmonary function test criteria for operability and pulmonary resection. Surg Gynecol Obstet 1981; 153:893-5
- 10- Bechard D, Wesstein L. Assesment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. Ann Thorac Surg 1987;44:344-9.
- 11- Waldhausen JA, Pierce WS, Campbell DB. Segmental resection. Surgery of the chest, Mosby year book 1996;159-83.
- 12-Miller J, Hatcher CR. Limited resection of bronchogenic carcinoma in the patient with marked impairment of pulmonary function. Ann Thorac Surg 1987;44:340-3.
- 13-Massard G, Moog R, Whilm JM, et al. Bronchogenic cancer in the elderly: operative risk and long term prognosis. Thorac and Cardiovasc Surg 1996;44:40-5
- 14-Şenler F. Kemoterapi prensipleri. In: Ökten İ, ed. Göğüs Cerrahisi. 1. baskı. Ankara: Sim Matbaacılık, 2003;1311-21.
- 15-Kumar V, Cotran S, Robbins S. Robbins Pathologic Basic of Disease. 4th ed. Philadelphia:W.B. Saunders Company, 1989;74-84.

- 16-Sandvik A, Wang Y . Oral and systemic administration of beta-glucan protects against lipopolysaccharide-induced shock and injury in rats. *Clinical and Experimental Immunology* 2007;148:168-77
- 17-Sener G, Toklu H, Ercan F, Erkani G. Protective effect of beta glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Int Immunopharmacol* 2005;5:13886
- 18-Cheung NK, Modak S, Vickers A, Knuckles B. Orally administered beta-glucans enhance anti-tumor effect of monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51:557-64
- 19-Rice PJ, Adams EL, Ozment-Skelton T, et al. Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:1079-86
- 20-Berdal M, Appelbom H. Aminated beta-1,3-1,6-D-glucan improves wound healing in diabetic db/db mice. *Wound Healing Society* 2007;15:825-32
- 21-Zykova SN, Jenssen TG, Berdal M, Olsen R, et al. Altered cytokine and nitric oxide secretion in vitro by macrophages from diabetic type II-like db/db mice. *Diabetes* 2000; 49:1451-8
- 22-Breivik T, Opstad PK, Engstad R, et al. Soluble Beta-1,3/1,6-glucan from yeast inhibits experimental periodontal disease in Wistar rats. *J Clin Periodontol* 2005;32:347-352.
- 23-Inoue M, Oka T, Shima Y. Preoperative irradiation combined with chemotherapy impairs healing of bronchial anastomosis during the early postoperative period in rats. *Tohoku J Exp Med* 2003;199;1-12.
- 24-Couraud L, Nashef SAM, Nicolini O, Jougan J. Classification of airway anastomotic healing. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:496-497
- 25-Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB. Prospective study of 445 lung carcinomas with mediastinal lymph node metastases . *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80;390-399.
- 26-Dilman RO, Seagren SL, Propert KJ et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323;940-45
- 27-Tsubato N, Simpson WJ, Van Nostrand AW et al. The effects of preoperative irradiation on primary tracheal anastomosis. *Ann Thorac Surg* 1975;20; 152-160.
- 28-Shirafuji T, Oka T, Sawada T et al. The importance of peripheral blood leukocytes and macrophage infiltration on bronchial wall wound healing in rats treated preoperatively with anticancer agents. *Surg Today* 2001;31:308-316
- 29-Dalia A, Anatolijus K, Janina D et al. Effects of Beta glucans on the immune system. *Medicina* 2007; 43:593-607.

30-de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ. Weekly high dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer*. 2003;88:1199-206.

31-Audery M, Ariane M, Nathalie M. Dietary supplementation with laminarin, a fermentable marine beta (1-3) glucan, protects against hepatotoxicity induced by LPS in rat by modulating immune response in the hepatic tissue. *International Immunopharmacology* 2000;7:1497-1506.

32-Tohamy AA, Al-Ghor AA, El-Nahas SM et al. Beta glucan inhibits the genotoxicity of cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin. *Mutat Res* 2003;541:45-53.

33- Bayrak O, Turgut F, Karatas OF, Cimentepe E, Bayrak R, Catal F, Atis O, Akcay A, Unal D, "Oral beta-Glucan Protects Kidney against Ischemia/Reperfusion Injury in Rats", *American Journal of Nephrology* 2007; 28: 190-196

34-Takahashi T, Fujisaki M, Hirahata S, Maeda D, Tokura H, Ohyama T, Irino T. A case of advanced gastric cancer with multiple liver metastases successfully treated with TS-1/low-dose CDDP/lentinan combination chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006 ;13:2061-3.

35-Payne WG, Naudi DK, Wheeler CK. Wound healing in patients with cancer. *Eplasty* 2008;11:8-9

36-Ammoury AF, El Sayed F, Bajex J. Delayed wound healing following treatment with low-dose interferon alfa-2b for cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2007;143:1339-40

37-Scott LJ. Bevacizumab: in first-line treatment of metastatic breast cancer. *Drugs*. 2007;67:1793-9

38-Konstantinidis HD, Sioga AC, Economou LD, Mpallas KD, Demertzidis CI, Pissanidou TT. Histological evaluation of colonic anastomotic healing, during perioperative Capecitabine administration. Experimental study in rats. *Histol Histopathol* 2007;22:1213-20

39-Zacharakis E, Demetriades H, Pramateftakis MG, Lambrou I, Zacharakis E, Zaraboukas T, Koliakos G, Kanellos I, Betsis D, Effect of IGF-I on healing of colonic anastomoses in rats under 5-FU treatment. *J Surg Res* 2008;144:138-44.

40-Garsed K, Armstrong R, Scott BB. Delayed healing of percutaneous endoscopic gastrostomy site during chemotherapy. *Gut*. 2007;56:1028-9

41-Kuri M, Tanigami H, Kambara N, Kishi Y. Wound healing in reconstructive head and neck surgery. *Masui*. 2007;56:404-8.

42-Fujimoto K, Tomonoga M, Godo S. Ovarian Cancer Successfully Treated with Adoptive Immunotherapy and Lentinan. *Anticancer Res* 2006;26:4015-8.

43-Demir G, Klein HO, Molinas N, Tuzuner N. Beta glucan induces proliferation and activation of monocytes in peripheral blood of patients with advanced breast cancer. *Int Immunopharmacol* 2007;7:113-6

44-Nimuna H, Mitsumari N, Takahashi N. S-1 combined with lentinan in patients with unresectable or recurrent gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006;33:106-9

45- Hamuro J. Anticancer immunotherapy with perorally effective lentinan . *Gan To Kagaku Ryoho* 2005;32:1209-15.

9. Teşekkür

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan hocalarım Doç.Dr.Sami Ceran, Doç. Dr. Olgun Arıbaş, Doç. Dr. Güven Sadi Sunam ve Yrd. Doç. Dr. Tamer Altınok'a, rotasyonum esnasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm öğretim üyelerine, değerli asistan arkadaşlarım Dr. Hasan Tartar, Dr. İsa Döngel, Dr. Mustafa Gültekin, Dr. Bayram Metin, Dr. Muzaffer Bilgin, Dr. Gönül Yılmaz Tosun ve servis çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yürütülmesindeki katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Sami Ceran'a, Prof. Dr. Lema Tavlı'ya, Yrd. Doç. Dr. Hasan Esen'e, Dr. Mehmet Uyar'a, Vet. Hek. Mehmet Öz'e ve Deneysel Tıp Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca yetişmemde büyük emekleri olan anne ve babama, özellikle ihtisas hayatım boyunca büyük fedakarlıklar gösteren eşim Ferda'ya, oğullarım Tuna ve Ege'ye, kardeşim Av. Serdar Altuntaş ve eşi Fatma'ya, kayınpeder ve kayınvalidem'e, yeğenlerim Gizem ve Ecem'e minnet ve şükranlarımı sunarım.