

T.C  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

FARKLI HESPERİDİN DOZLARI, NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇ VE  
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİNİN İNTRAPLEVRAL YAPIŞIKLIĞI  
ÖNLEME ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI: SIÇAN DENEY MODELİ

DR.BARIŞ SARIÇOBAN  
GÖĞÜS CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

FARKLI HESPERİDİN DOZLARI, NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇ VE  
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİNİN İNTRAPLEVRAL YAPIŞIKLIĞI  
ÖNLEME ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI: SIÇAN DENEY MODELİ

DR.BARIŞ SARIÇOBAN  
GÖĞÜS CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi:

Anabilim Dalı Başkanı: PROF.DR.TAMER ALTINOK

KONYA, 2021

## TEŞEKKÜR

'Zanaat' kelimesi, Türk Dil Kurumu Sözlüğünde; 'İnsanların maddeye dayanan gereksinimlerini karşılamak için yapılan, öğrenimle birlikte deneyim, beceri ve ustalık gerektiren iş veya el ustalığı isteyen işler' olarak tanımlanmıştır. Cerrahi asistanlığı da böyle bir süreçti benim için; yüzyıllardır olduğu gibi, bir zanaatı ustalarından öğrenerek, ancak bir kalfa seviyesine gelebilmek. Bu nedenle, cerrahi asistanlığı sürecini, sadece uzmanlık eğitimi olarak düşünmek doğru değil; gördüklerimizle, duyduklarımızla, yaptıklarımızla, yapmadıklarımızla ve dahi yapamadıklarımızla, yani her an her şeyi ile değerlendirmeliyiz. Bundan sonraki tüm yaşantımı yeniden ve kalıcı olarak şekillendiren, son derece zorlu ve eğitici bu süreçte;

Uzmanlık eğitimimin her döneminde, hemen her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen, sayısız kez bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli büyüğüm, ağabeyim, hocam, anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr. Tamer ALTINOK' a;

Uzmanlık eğitimim süresince, üzerimde emeği olan hocalarım Prof.Dr.Sami CERAN(emekli), Doç.Dr. Burhan APİLİOĞULLARI ile Dr.Öğr.Üyesi Murat KURU' ya;

5 yıldan fazla süre, ayrılmaz ikili olarak, acı tatlı hemen her şeyimizi paylaştığım, kardeşim Dr. Gürcan KOŞAL' a ve çömez kardeşim Dr. Hasan EKER' e;

Uzmanlık eğitimim boyunca, dostluk ve yardımlarını yanımda hissettiğim, başta anabilim dalımızın sorumlu hemşiresi Ebru AÇIKGÖZ olmak üzere, kliniğimizin tüm hemşire, sağlık memuru ve çalışanlarına;

Fakültemizin Patoloji anabilim dalından Doç. Dr. Sıddıka FINDIK, Biyokimya anabilim dalından Dr.Öğr.Üyesi İbrahim KILINÇ ve Halk sağlığı anabilim dalından Doç.Dr. Mehmet UYAR ile tez çalışmamın deney aşamasında her türlü yardımı yapan KONUDAM çalışanlarına;

Kolay olmayacağını bilmesine rağmen, bu yolda benimle birlikte yürüyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Perihan Elçin HATİPOĞLU SARIÇOBAN' a;

Bu günlere gelmemi sağlayan ve bana her türlü desteği veren sevgili annem Fadime, babam Halil ve kardeşim Mustafa SARIÇOBAN' a;

İlkokuldan beri üzerimde emeği olan tüm ÖĞRETMENLERİME teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Barış SARIÇOBAN

KONYA/ 2021

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	III
RESİMLER DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VI
GRAFİKLER DİZİNİ.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	VII
ÖZET .....	X
ABSTRACT .....	XIII
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Plevra' nın yapısı, özellikleri .....	3
2.1.1 Plevra' nın embriyolojisi.....	3
2.1.2 Plevra' nın histolojisi .....	4
2.1.2 Plevra' nın anatomisi.....	8
2.2. İnflamasyon .....	11
2.3. Plevral adezyonlar.....	17
2.4. Anti adezyon çalışmaları .....	23
2.5. İlaçlar.....	25
2.5.1. Hesperidin.....	25
2.5.2. Nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) / Tenoksikam.....	26
2.5.3. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)/ Enoksaparin.....	27

<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>29</b>
3.1. Deneysel çalışma modeli .....	29
3.2.Cerrahi yöntem .....	29
3.3.İlaç uygulama yöntemi .....	31
3.4. Deneysel inceleme grupları.....	35
3.4.1.Makroskopik Değerlendirme.....	35
3.4.2. Mikroskopik Değerlendirme.....	35
3.4.3. Biyokimyasal Değerlendirme.....	36
3.5.İstatistiksel Analiz Yöntemleri .....	36
<b>4.BULGULAR</b> .....	<b>37</b>
4.1. Makroskopik Değerlendirme .....	37
4.2. Mikroskopik Değerlendirme.....	40
4.3. Biyokimyasal Değerlendirme.....	44
<b>5.TARTIŞMA</b> .....	<b>48</b>
<b>6.SONUÇLAR</b> .....	<b>54</b>
<b>7.KAYNAKLAR</b> .....	<b>54</b>

## RESİMLER

**Resim 1 :** Plevranın beş tabakası

**Resim 2:** Viseral plevranın yapısı

**Resim 3:** Mezotel hücrelerinin yüzeyi, viseral ve parietal plevranın farklı boyamaları

**Resim 4:** Sıçan akciğer visseral plevrasında lenfatiklerin elektron mikrograflarının görüntüsü

**Resim 5:** Deneklerin preop hazırlanması

**Resim 6:** Deneklere standart cerrahi prosedür uygulanarak parankim hasarı verilmesi ve adezyon modelinin oluşturulması

**Resim 7:** Deneklerin postoperatif kafeslerde tutulması

**Resim 8:** Deney protokolüne göre günlük olarak uygulanan ilaçlar

**Resim 9:** Deney protokolüne göre postoperatif denek bakımı

**Resim 10:** 11. günde yara iyileşmesi tamamlanmış bir denek

**Resim 11:** Sakrifiye edilen denekten biyokimyasal incelemeler için kan örneğinin alınması

**Resim 12:** İntraplevral adezyonların, tekrarlayıcı torakotomi ile makroskopik olarak ölçülmesi

**Resim 13:** Göğüs duvarının unblok çıkartılması

**Resim 14:** Plevral yüzey mezotel hücreleri (x100 H&E)

**Resim 15:** Hemotoksilen Eozin (x100 H&E) ve CD68 (x40) boyama

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Trakea ve akciğerlerin gelişim aşamaları

**Şekil 2:** Parietal ve viseral plevralar ile parietal plevradaki stomalar

**Şekil 3:** Plevranın bölümleri, girintiler ve anatomik hatlar

**Şekil 4:** Hava yolları, pulmoner damarlar ve lenfatikler arasındaki ilişki

**Şekil 5:** Pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin şematik olarak gösterimi

**Şekil 6:** TLR ligandları ve pro-inflamatuar sitokinler TNF $\alpha$ , IL-1 ve IFN tarafından pro-inflamatuar sinyal yollarının koordineli aktivasyonunun şematik gösterimi

**Şekil 7:** Plevral inflamasyonda fibrin döngüsünün kontrolü

**Şekil 8:** Hesperidinin kimyasal yapısı

**Şekil 9:** Tenoksikamın kimyasal yapısı

**Şekil 10:** Enoksaparin sodyumun kimyasal yapısı

## TABLolar

**Tablo 1:** Plevral inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin hücre sel yanıtları

**Tablo 2:** Adezyon alanı (mm<sup>2</sup>)

**Tablo 3:** Adezyon şiddet skoru (AŞS)

**Tablo 4:** Mezotal hücre proliferasyon skoru

**Tablo 5:** Mononükleer inflamatuvar hücre (MNH) infiltrasyon skoru

**Tablo 6:** Makrofaj infiltrasyon skoru

**Tablo 7:** Serumda IL-1 $\beta$  düzeyleri

**Tablo 8:** Serumda IL-10 düzeyleri

## GRAFİKLER

**Grafik 1:** Adezyon alanlarının (mm<sup>2</sup>) karşılaştırılması

**Grafik 2:** Adezyon skorlarının karşılaştırılması

**Grafik 3:** Mezotal hücre proliferasyon skoru

**Grafik 4:** Mononükleer inflamatuvar hücreler (MNH) için infiltrasyon skoru

**Grafik 5:** Makrofaj infiltrasyon skoru

**Grafik 6:** IL- 1  $\beta$  düzeyleri

**Grafik 7:** IL-10 düzeyleri

## SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT: Serotonin

AP-1: Aktivatör protein-1

APC: Antijen sunan hücre

CARD: Kaspaz aktivasyon ve alım bölgeleri

CD68: Yüzey farklılaşma antijenleri 68

COX: Siklooksijenaz

CP: Tamamlayıcı pnömonektomi

DAP: Diaminopimelik asit

DAMP: Tehlike ilişkili moleküler kalıplar

DF: Doku faktörü

DFI: Doku faktör inhibitörü

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

EGF: Epidermal büyüme faktörü

EMT: Endotel mezotel hücre dönüşümü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

GRO-a: Büyümeyle ilişkili onkojen -a

H&E: Hemotoksilen eozin  
ICAM: Hücreler arası yapışma molekülü  
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü  
IKK: I kappa B [ $\text{I}\kappa\text{B}$ ] kinaz  
IL: İnterlökin  
IFN  $\gamma$ : İnterferon gama  
IP- 10: İnterferonla indüklenebilir protein -10  
IRAK: IL-1 reseptör aracılı kinaz  
I $\kappa$ B: I kappa beta  
JAK: Janus kinaz  
JNK: c-Jun N-terminal kinaz  
KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanseri  
LCF: Lenfosit kemotaktik faktör  
LPS: Lipopolisakkarit  
LRR: Lösin zengin tekrar proteini  
MAPK: P38 Mitojenle aktifleştirilmiş protein kinaz  
MCP-1: Monosit kemotaktik peptid  
MDP: Muramil dipeptid  
MKP-1: Monosit kemoatraktan protein-1  
MNH: Mononükleer inflamatuvar hücre  
mRNA: Haberci ribonükleik asit  
NAIP : Nöronal apopitoz inhibitör protein  
NF- $\kappa$ B: Nükleer faktör- $\kappa$ B  
NK: doğal öldürücü hücre  
NLR: NOD -benzeri reseptörler  
NO: Nitrik oksit  
NOD: Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon benzeri reseptörler  
NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar  
PAI-1: Tip 1 plazminojen aktivatör inhibitörü

PAMP: Patojen ilişkili molekül kalıplar  
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü  
PI3K/ AKT: Protein kinazları aktive eden kinaz  
PGK: Fosfogliserat kinaz  
PMN: Polimorfonükleer lökosit  
PP: Parietal plevra  
RANTES: Normal T hücre aktivasyon, ekspresyon ve salınım proteini  
RIP: Reseptörle etkileşen protein kinaz  
STAT: Sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivatörü  
t- PA: Doku plazminojen aktivatörü  
TGF- $\beta$ : Transforme edici büyüme faktör beta  
Th 1/ 17: Yardımcı T hücre 1/ 17  
TIR: Toll / IL-1 reseptörü  
TLR: Toll benzeri mikrobiyal model tanıma reseptörü  
TNF  $\alpha$ /  $\beta$ : Tümör nekroz faktörü alfa/ beta  
TNFR: Tümör nekrozis faktör  $\alpha$  reseptörü  
TRAF: Tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili faktör  
Treg: Düzenleyici T hücre  
u- PA: Ürokinaz plazminojen aktivatörü  
u- PAR: Ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü  
uPAR- mRNABp: uPAR mRNA bağlayıcı protein  
VCAM: Vasküler hücresel yapışma molekülü  
VLA -4/ 5: Çok geç antijen (Lökosit adezyon molekülüdür)  
VP: Viseral plevra

## ÖZET

İntraplevral adezyonların hepsi önceden geçirilmiş cerrahi ile ilişkili olmasa da, çoğunlukla büyük ya da küçük bir cerrahi travma sonucu oluşmaktadır. Oluşan hasar veya yoğun inflamatuvar süreçler sonrasında, inflamatuvar eksuda ve fibrinin yetersiz fibrinolizin sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Cerrahi travmayı en aza indirmek için dokulara nazik davranmak ve daha noninvaziv tekniklerin kullanılması gibi önlemlere rağmen az ya da çok bu adezyonlar meydana gelmektedir. Günümüzde teknoloji ve tıp alanındaki hızlı gelişim, görüntüleme yöntemlerini ve dolayısıyla erken tanı ve tedavi stratejilerini etkilemiştir. Bu da akciğer kanseri ve toraks dışı kanserlerin akciğere olan metastazlarının daha duyarlı ve erken bir şekilde saptanması olarak iyi yönde etkilerini göstermiştir. Böylece hastaların surviyi uzamış, kanser geni taşıyan, genetik olarak yatkın bu hastalarda, ileriki dönemlerde de metastaz ve/ veya ikinci primer akciğer kanseri görülme olasılığının arttığı görülmüştür. Bu bağlamda retorakotomilerle eskiye göre daha sık karşılaşılmaktadır. Yapılan çalışmalar ve klinik tecrübelerimiz, toraksa yapılan her cerrahi girişimin az ya da çok yapışıklığa neden olduğunu göstermektedir. Bu adezyonlar, özellikle belirli bir zaman sonra yapılan retorakotomilerde ameliyat süresini uzatmakta, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

Postoperatif adezyonların oluşumunu önlemek için, başta batın cerrahisi olmak üzere göğüs cerrahisi açısından da, steroidlerden kolajenlere kadar inorganik ya da organik, farklı etki mekanizmalarına sahip, sistemik uygulanabilen ya da bariyer yöntem olarak pek çok ajan üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenle adezyon önleyici, kolay uygulanabilen, güvenilir ve uygun maliyetli ajanların arayışı halen devam etmektedir.

***Hesperidin***; meyvelerde, yapraklı sebzelerde, bitki köklerinde, baharatlarda, tohumlarda, çayda, kahvede bulunan doğal flavinoidlerden biridir. Vitamin E' ye benzer etkileri olan potent bir antioksidandır; ayrıca antiinflamatuvar, antiviral,

antimikrobiyal, antialerjik, antineoplastik, antidiyabetik vb. etkilerinin pekçok biyolojik ve farmakolojik özellik gösterdiği belirtilmiştir.

**Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)**, analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini, siklooksijenaz enzim inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezini inhibe ederek oluştururlar. Tenoksikam, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların oksikam sınıfından, bir tienotiazin türevi olup, uzun yarı ömürlü (60-75 saat) ve vücuttan en yavaş elimine edilen ve en uzun etki süreli analjeziklerden biridir.

**Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH/ Enoksaparin)**, faktör Xa' yı inhibe ederek adezyon patogenezinin erken safhalarında meydana gelen antitrombotik aktiviteleri nedeniyle koagülasyon gelişiminin engellenmesi, dolayısıyla adezyon oluşumunu önlemede başarılı olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda sıçan deney modelinde oluşturulacak intraplevral adezyonların; son dönemde farklı disiplinlerdeki çalışmalarda sık kullanılan hesperidin ile günlük rutinde kullanılan tenoksikam ve enoksaparinin antifibrotik ve antiinflamatuvar etkilerini araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla çalışmamızda; aynı koloniden, 52 adet Wistar-Albino cinsi, sağlıklı erişkin erkek sıçan, rastgele 6 gruba ayrılarak incelendi; sham grubu (grup 1), cerrahi kontrol grubu (grup 2), düşük doz hesperidin grubu (grup 3), yüksek doz hesperidin grubu (grup 4), nsaii/ tenoksikam grubu (grup 5) ve dmah/ enoksaparin grubu (grup 6). Deneklere sol torakotomi yapılarak, sham grubu dışındakilere adezyon modeli uygulandı. Postoperatif 10 gün boyunca; sham grubu dışındaki gruplara, hergün aynı saatte protokolde belirtilen ilaçlar intraperitoneal olarak uygulandı. 3 sıçan, enfeksiyona bağlı ölüm nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Postoperatif 11. günde; sıçanlar kurban edilerek

- **kanda, IL-1 $\beta$**  ve **IL-10** düzeyleri;
- **makroskopik** olarak **plevral adezyon alanı (mm<sup>2</sup>)** ve **adezyon şiddet skoru**;

- *mikroskopik* olarak da;
  - *mezotel hücre tabakasının bütünlüğünü* göstermek için *mezotal hücre proliferasyon skoru*,
  - plevral yüzeyin/yapışık akciğer dokusunun altındaki *kollagen tabakasındaki mononükleer inflamatuvar hücre (MNH) sayısı* için *MNH infiltrasyon skoru* ,
  - *kollagen tabakasındaki makrofajlar* için *makrofaj infiltrasyon skoru* hesaplanarak değerlendirildi.

Deneklerin;

- *Makroskopik incelemesinde;*

plevral adezyon; *adezyon alanı (mm<sup>2</sup>)* ve *adezyon şiddet skoru (AŞS)* ile değerlendirildi. En az *adezyon alanı (mm<sup>2</sup>)* ve *en düşük adezyon şiddet skoru (AŞS)* *enoksaparin grubunda (grup 6)* bulundu. Hem adezyon şiddet skoru hem de adezyon alanı için cerrahi kontrol grubu (grup 2) ile *enoksaparin grubu (grup 6)* ve düşük doz hesperidin grubu (grup 3) ile *enoksaparin grubu (grup 6)* arasında; yine sadece adezyon alanı için tenoksikam grubu (grup 5) ile *enoksaparin grubu (grup 6)* arasında istatistiksel olarak *anlamlı farklılık saptandı (p<0.05)*.

- *Histopatolojik incelemelerde* ise;

- *mezotel hücre proliferasyon skoru* incelendiğinde; cerrahi kontrol (grup 2) ve tenoksikam (grup 5) grupları arasında;
- *mononükleer inflamatuvar hücreler (MNH) için infiltrasyon skoru*; incelendiğinde de sham(grup1) ve yüksek doz hesperidin (grup 4) grupları arasında da açısından istatistiksel olarak *anlamlı farklılık saptandı (p<0.05)*.

- Deneklerin *kanlarındaki IL- 1β ve IL-10 seviyelerinde* istatistiksel olarak *anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05)*.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; *enoksaparin, tenoksikam* ve *yüksek doz hesperidin* adezyonu önlemek için farklı noktalarda etki ettiklerini gösterdik.

## ABSTRACT

Although not all intrapleural adhesions are related to previous surgery, they mostly occur as a result of a major or minor surgical trauma. Inflammatory exudate and fibrin are thought to occur as a result of inadequate fibrinolysis after damage or intense inflammatory processes. Despite precautions such as being gentle on tissues and using more non-invasive techniques to minimize surgical trauma, more or less these adhesions occur. Today, rapid development in technology and medicine has affected imaging methods and therefore early diagnosis and treatment strategies. This has shown its positive effects as a more sensitive and early detection of lung cancer and non-thoracic cancer metastases to the lung. Thus, it has been observed that the possibility of metastasis and / or second primary lung cancer in these patients who are genetically susceptible, who carry cancer gene and who have prolonged survival, increase in the future. In this context, rethoracotomies are more common than before. Our studies and clinical experience show that every surgical procedure performed on the thorax causes more or less adhesion. These adhesions prolong the operation time, especially in rethoracotomies performed after a certain period of time, and cause serious morbidity and mortality.

In order to prevent the formation of postoperative adhesions, studies have been carried out on many agents, from steroids to collagen, inorganic or organic, with different mechanisms of action, which can be applied systemically or as barrier methods, especially in terms of abdominal surgery and thoracic surgery. Therefore, the search for anti-adhesion, easy-to-apply, reliable and cost-effective agents still continues.

Hesperidin; it is one of the natural flavinoids found in fruits, leafy vegetables, plant roots, spices, seeds, tea and coffee. It is a potent antioxidant with similar effects to Vitamin E; also anti-inflammatory, antiviral, antimicrobial, antiallergic, antineoplastic, antidiabetic etc. It has been stated that its effects have many biological and pharmacological properties.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) produce their analgesic and anti-inflammatory effects by inhibiting prostaglandin synthesis as a result of cyclooxygenase enzyme inhibition. Tenoxicam is a thienothiazine derivative from the oxicam class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with a long half-life (60-75 hours) and one of the slowest and longest acting analgesics that are eliminated from the body.

There are studies considering that low molecular weight heparin (LMWH / Enoxaparin) may be successful in preventing the development of coagulation due to its antithrombotic activities occurring in the early stages of adhesion pathogenesis by inhibiting factor Xa.

In our study, intrapleural adhesions to be formed in rat experimental model; we aimed to investigate the antifibrotic and anti-inflammatory effects of hesperidin, which are frequently used in studies in different disciplines, and tenoxicam and enoxaparin, which are used in daily routine.

In our work for this purpose; from the same colony, 52 adult male Wistar-Albino rats were randomly divided into 6 groups; sham group (group 1), surgical control group (group 2), low dose hesperidin group (group 3), high dose hesperidin group (group 4), nsaii / tenoxicam group (group 5) and dmah / enoxaparin group (group 6) . The subjects were left thoracotomy and the adhesion model was applied to those except the sham group. Postoperatively for 10 days; the drugs specified in the protocol were administered intraperitoneally at the same time every day, except for the sham group. 3 rats were excluded due to infection. On the postoperative 11th day; rats were sacrificed

- Levels of IL-1 $\beta$  and IL-10 in the blood;
- Macroscopically pleural adhesion area (mm<sup>2</sup>) and adhesion severity score;
- Microscopically;
  - Mesotal cell proliferation score to show the integrity of the mesothelial cell layer,

- MND infiltration score for the number of mononuclear inflammatory cells (MND) in the collagen layer beneath the pleural surface / adherent lung tissue,
- The macrophage infiltration score for macrophages in the collagen layer was calculated and evaluated.

The subjects;

- In its macroscopic examination;

Pleural adhesion; Adhesion area (mm<sup>2</sup>) and adhesion severity score (ASS) were evaluated. The least adhesion area (mm<sup>2</sup>) and the lowest adhesion severity score (ASS) were found in the enoxaparin group (group 6). Between the surgical control group (group 2) and the enoxaparin group (group 6) and the low dose hesperidin group (group 3) and the enoxaparin group (group 6) for both the adhesion severity score and the area of adhesion; again, a statistically significant difference was found between the tenoxicam group (group 5) and the enoxaparin group (group 6) only for the adhesion area (p <0.05).

- In histopathological examinations;
  - When the mesothelial cell proliferation score is examined; between surgical control (group 2) and tenoxicam (group 5) groups;
  - Infiltration score for mononuclear inflammatory cells (MND); when examined, a statistically significant difference was found between the sham (group1) and high dose hesperidin (group 4) groups (p <0.05).
- There was no statistically significant difference in IL-1 $\beta$  and IL-10 levels in the blood of the subjects (p > 0.05).

According to the results of our study; we have shown that enoxaparin, tenoxicam and high-dose hesperidin act at different points to prevent adhesion.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Herhangi bir cerrahi işlem, genellikle postoperatif adezyonlara veya komplikasyonlara neden olabilir; ki bu da hemen tüm cerrahi branşlarda, özellikle göğüs cerrahisinde ve batın cerrahisinde ortak olarak tanımlanan komplikasyonlardan biridir. Batında postoperatif adezyon, istenmeyen bir durum olsa da; göğüs cerrahisinde genel olarak, postoperatif akciğerin ekspansiyonunu engelleyen toraksı doldurması ve plevral yaprakların yapışması, hava kaçaklarının ve pnömotoraksın rezolüsyonu, efüzyonun önlenmesi ve hemodinamik stabilite açısından istenen bir durumdur. Ancak bu adezyonlar retorakotomilerde ciddi sıkıntılara neden olabilmektedir (Komatsu 2007, Forster 2020).

Son dönemdeki radyolojik gelişmeler sayesinde retorakotomi sıklığının % 2.5' ten % 0.2' ye kadar gerilediği bildirilmiştir (Parshin 2012). Retorakotomiler, farklı komplikasyonlar (kanama, ekspansiyon problemi, bronkoplevral fistül ve plevra boşluğunda yabancı cisim bulunması) nedeniyle yapılabilirken; sıklıkla malignite cerrahisinde (metakron tümörler, tekrarlayan metastazlar), nadiren de nüks pnömotoraks ile son dönemde de akciğer transplantasyonuna giden amfizemli hastalarda kullanılmaktadır (Komatsu 2007, Plaskin 2012, Hamaji 2014, Plaskin 2014).

Plevral adezyonlar, özellikle interkostal parietal plevradaki insizyon hattı boyunca, daha belirgin olarak görülür. Postoperatif adezyonun nedenleri; mekanik hasar, kuruluk, kimyasal uyarı, bakteriyel enfeksiyon veya lokal iskemi ile ortaya çıkan inflamasyonun tetiklediği fibrin birikmesidir. Mezotelyal hücrelerin bu fibrin birikimini sınırlamadaki rolü, doku plazminojen aktivatörleri (t-PA'lar) üreterek, adezyonun sınırlandırılmasına katkıda bulunmasıdır. Doku hasarı oluştuğunda; tümör nekroz faktörleri (TNF' ler) makrofajlardan salınır ve bu da hızla mezotelyal hasara neden olur ve inflamatuvar hücreler, tip 1 plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) salgılar. PAI-1, t-PA aktivitesini baskılayarak adezyon oluşumunu artırır (Komatsu 2007).

Plevral boşluğun yok edilmesi amacıyla adezyon, göğüs cerrahisinde çoğu zaman istenilen bir durum olsa da adezyonların diseksiyonu ile akciğer hasarı, kanama ve enfeksiyon dahil olmak üzere ciddi komplikasyon riskleri doğması sebebiyle retorakotomi gerektiren durumlarda adezyon istenmemektedir (Komatsu 2007). Ancak, zamanında yapılan retorakotomi, tedavinin genel sonucunu kötüleştirmez, aksine hastaların yararına olabilmektedir. Bu nedenle, etkili bir yapışma önleyici madde arayışı onlarca yıldır devam etmektedir. Laparotominin postoperatif adezyon oluşturmasını önlemek için, anti-adeziv emilebilen materyaller geliştirilmiş ve klinik uygulamaya başarıyla geçilmiştir (Hamaji 2016, Forster 2020). Torakotomiler için, anti-adeziv biyomateryallerin kullanımına ilişkin veri azdır ve pekçok adezyon önleyici malzeme için, deneysel çalışmalarda umut vaat etmiş olsa da, halen planlanması ve araştırılması gereken pekçok nokta vardır (Izumi 2012, Hamaji 2016). Bununla birlikte, göğüs cerrahisi operasyonu yapılan hastalarda, intraplevral adezyonun önlenmesi konusunda, diğer branşlara göre, son yıllarda sayısı artmasına rağmen, daha az çalışma yapılmıştır (Komatsu 2007).

Retorakotomi yapılacak hastalarda adezyon; akciğer ile göğüs duvarı, mediasten ve özellikle hiler yapılar (bronş ve/ veya pulmoner damarlar) arasında oluşabilir. Bu bağlamda; hiler ve/ veya mediasten ile akciğer arasındaki adezyonların intraoperatif olarak diseksiyonu daha zordur (Murakawa 2021).

Bizim de bu deney modelini oluşturmak istememizdeki amaç; retorakotomi yapılacak olan hastaların muhtemel intraplevral adezyonlarının, preoperatif olarak sistemik bir ilaç verilerek azaltılabileceği fikrini, daha önce intraoperatif olarak denenmiş emilebilir bariyer yöntemleri yerine, kolaylıkla bulunabilecek ilaçları sistemik yolla vererek, tek kör yöntemle araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

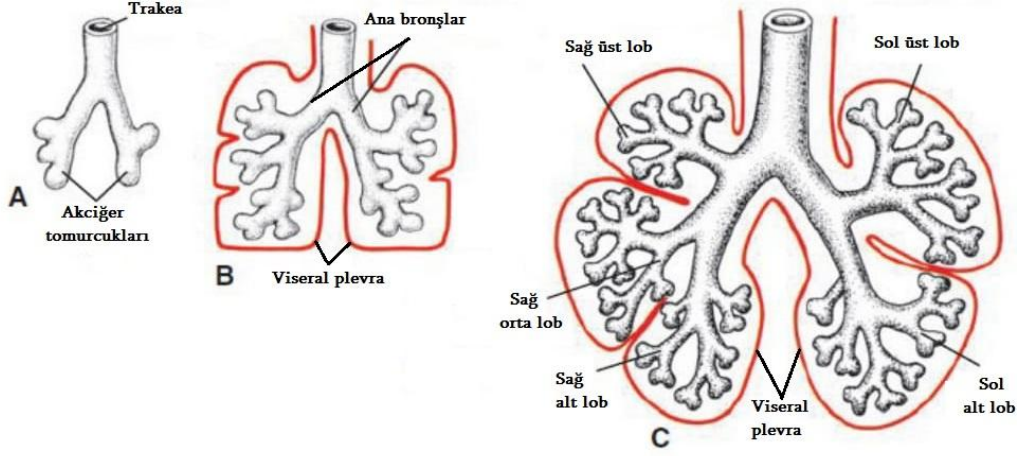
### 2.1. Plevranın yapısı ve özellikleri

#### 2.1.1. Plevranın embriyolojisi

Embriyonun her iki tarafındaki lateral mezodermin splanknik ve somatik katmanlara bölünmesiyle primitif çöлом ortaya çıkar. Primitif çöлом, daha sonra üç alt bölüme ayrılır; perikardiyal boşluk, plevral boşluklar ve periton boşluğu. Sağ ve sol çöломik odalar, mediastinal bölgenin her iki tarafında, septum transversum dorsalinde, plevral kanallar olarak genişlemeden bulunur. Plöroperitoneal kıvrımların gelişimi, plevral kanalların, perikardiyal boşluk ve periton boşluğundan ayrılmasını sağlar. Gelişimin dördüncü haftasında, farinks tabanından laringotrakeal büyüme görülmeye, beşinci haftada da iki akciğer tomurcuğu plevral kanallara doğru ilerlemeye başlar. Büyüme ile birlikte, akciğerler ve plöroperikardiyal membranlar, kalbin her iki tarafında uzanır ve plöroperitoneal kıvrımlar diyaframın bir parçası haline gelir. Akciğerlerin plevral kanallara doğru ilerleme sürecinde, splanknik mezoderm, bronşiyal ağaçların üzerine bir örtü olarak itilir (Opitz 2019). (Şekil 1)

Splanknik mezoderm, gebeliğin üçüncü haftasında, plevranın öncülerinden biri olan lateral mezodermi oluşturmak için farklılaşır. Mezoderm, önce çöломik boşluğu kaplayan mezanşimal hücrelere, ardından da çoğu, epitel hücre dönüşümü ile plevranın mezotelyal tabakasını, bir kısmı da plevranın bağ dokusunu oluşturur. Bu nedenle splanknik mezoderm viseral plevranın, somatik mezoderm de parietal plevranın çoğunun kökenidir. Akciğer tomurukları, mediodorsal taraftan perikardiyoperitoneal kanallara doğru büyüyecek ve daha sonra kaudal olarak hızla genişleyecektir. Aynı loblar geliştikçe, parankim dokusu mezotel örtülerini korur ve bu örtü fissürlerde viseral plevra, plevral boşluğun astar mezotelyumu da parietal plevra haline gelir. Plöroperitoneal kıvrımların dorsalden ventrale doğru büyümesi, perikardiyoperitoneal kanalların açık kalması ve aynı zamanda, kardinal damarları ve frenik sinirleri içeren plöroperikardiyal kıvrımların lateralden büyümesi ve de visseral

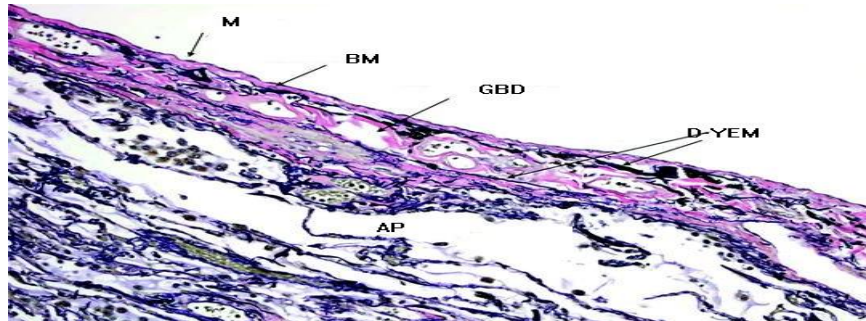
plevranın kapladığı akciğer tomurcuklarının oluşumu ile plevral boşluk, üçüncü ayda şeklini almaya başlar (Opitz 2019). (Şekil 1)



Şekil 1: Trakea ve akciğerlerin gelişim aşamaları. A. 5 hafta. B. 6 hafta. C. 8 hafta

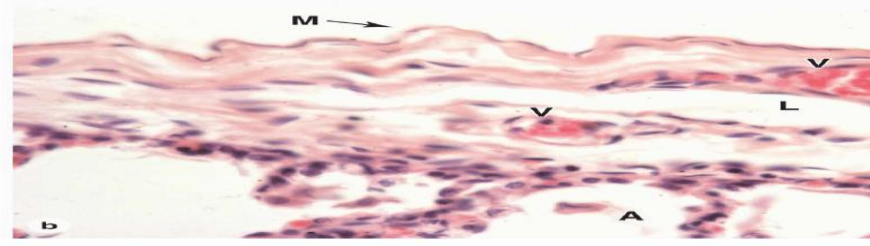
### 2.1.2. Plevranın histolojisi

Plevra, beş tabakadan meydana gelir; ilki mezotelyal hücreler, ikincisi ince bir bazal lamina ile ayrılmış vaskülarize bağ dokusu, üçüncüsü ince yüzeysel elastik tabaka, dördüncüsü gevşek bir bağ dokusu, beşincisi de derin fibroelastik tabaka. (Resim 1)



Resim 1 : Plevranın 5 tabakası; M: Mezotel, BM: Bazal membran, GBD: Gevşek bağ dokusu, D-YEM: Derin ve yüzeysel elastik membran, AP: Akciğer parankimi

Bağ dokusu tabakası, değişken miktarlarda kolajen, elastik lifler, kapillerler ve lenfatiklerden oluşur. Visseral plevradaki bağ dokusu tabakasının iki önemli işlevi vardır; havanın akciğerden difüzyonunda önemli olan akciğerin elastik geri toplanmasına katkıda bulunur ve akciğerin aşırı derecede ekspansiyon olmasını önler yani hacmini kısıtlayarak onu korur (Opitz 2019). (Resim 2)

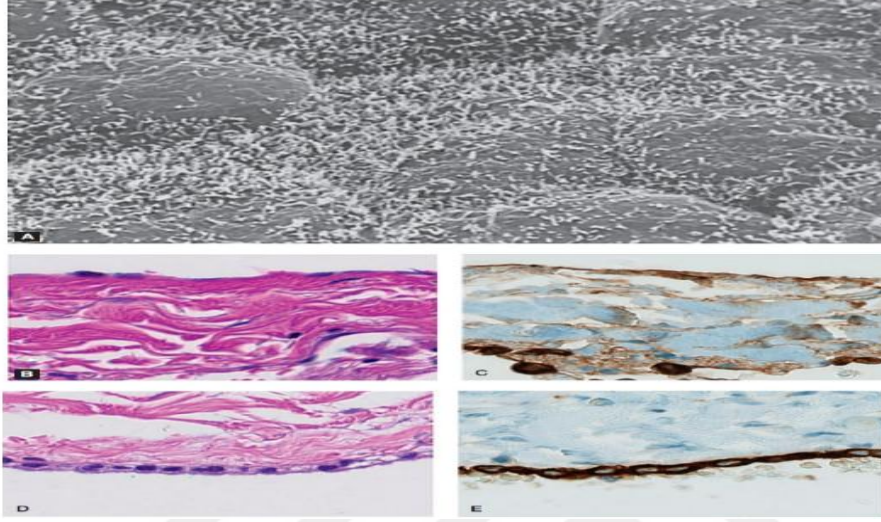


**Resim 2:** Visseral plevranın (VP) yapısı. VP, akciğeri kaplayan plevradır. Alveolleri (A) örterek, ince bir bağ dokusu katmanı üzerinde, basit bir skuamöz mezotelyumdan (M) oluşur. Bağ dokusu, hem kolajen hem de elastik lifler açısından zengindir ve de kan damarlarını (V) ile lenfatikleri (L) içerir. X140.

Parietal plevrada bulunan ancak visseral plevrada bulunmayan stomalar dışında, iki plevral tabaka arasında fark yoktur. Visseral plevra daha ince olmakla birlikte, kalınlıkları yaklaşık olarak aynıdır ve 30 ila 40  $\mu\text{m}$ 'dir. Seröz membranlar, bazal membran ve submezotelyal tabaka üzerinde duran tek bir mezotel hücre tabakasıyla örtülüdür. Parietal plevranın mezotel hücreleri, alttaki lenfatik damarlar ile bağlantı kuran boşluklarla ayrılır (Opitz 2019).

Mezotelyal hücreler, tek tabakadan oluşur, yaklaşık 1-4  $\mu\text{m}$  kalınlığında, ortalama çapı 25  $\mu\text{m}$  olan, değişken kalınlıktaki submezotelyal tabaka üzerinde bulunan, skuamöz benzeri hücrelerdir. Düz mezotel hücreleri birkaç mikrotübül, mikrofilament, vezikül ve vakuol, az sayıda mitokondri, zayıf gelişmiş golgi, kaba (granülsüz) endoplazmik retikulum ile oldukça yoğun bir sitoplazmaya sahiptir ve immünohistokimyasal olarak, hem düşük hem de yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ekspresyon eder. Plevranın kaudal kısımlarında bulunan mezotel hücrelerinin en karakteristik özelliği, 3.0  $\mu\text{m}$  uzunluğa ulaşabilen yüzey mikrovillilerinin olmasıdır.

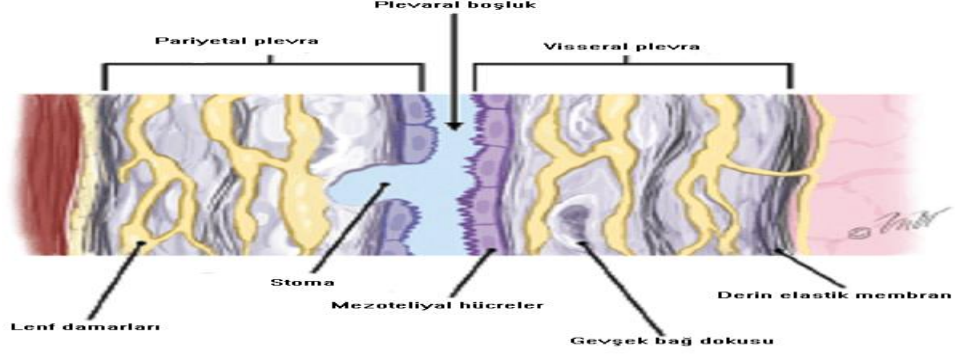
Bu sayısız mikrovillinin tam işlevinin, hyaluronik asit yönünden zengin glikoprotein içeriği ile akciğer ve göğüs duvarı arasındaki sürtünmenin, özellikle toraksın bazal kısmında, azaltılması olduğu düşünülmektedir (Negrini 2013, Opitz 2019). (Resim 3)



**Resim 3:** Mezotel hücrelerinin yüzeyi. **A:** Plevral yüzey, düzensiz bir şekilde gür mikrovillerle kaplıdır. Mezotel hücrelerinin sınırları mikrovilluslar tarafından gizlenmiştir. (Tarama elektron mikrografı, parietal plevra, tavşan, orijinal büyütme  $\times 1.300$ .) Normal viseral plevra; **B:** hematoksilin-eozin boyama (HE), **C:** Pansitokeratin boyama; Parietal plevra **D:** HE, **E:** Pansitokeratin (B.Vrugt, Patoloji Enstitüsü, Zürih Üniversite Hastanesi'nden.)

Plevranın akciğer ile, interalveolar septumun elastik liflerinin devamıyla oluşan sınırı bulunur; bu da mekanik basıncın yapı boyunca eşit olarak dağıtılmasına yardımcı olur. Bu tabakada zaman zaman lenfatik damarlar görülebilir.

Parietal plevranın viseral plevradan en büyük farkı; toraksın posteroinferior kısmında yoğun şekilde bulunan zengin lenfatik damar ağı ve de bunları plevral boşlukla bağlayan “stomaların” olmasıdır. Çapı 2 ile 6  $\mu\text{m}$  arasında değişen bu stomalar, materyalin lenfatik sisteme geçişine izin verir. (Şekil 2) Parietal plevranın altında; endotorasik fasya bulunur, bu da normalde göğüs duvarına ait yağ hücrelerini kotların iç periostundan ayırır. Bu endotorasik fasya, plörektomilerde cerrahi diseksiyonun veya toraks duvarı invazyonlarında sınırı belirler (Negrini 2013, Opitz 2019).



Şekil 2: Pariyeal ve viseral plevralar ile parietal plevradaki stomalar

Plevranın mezotel hücre tabakası herhangi bir nedenle zarar görürse; hasarlı hücreler lizise uğrar. Hasarlı tabaka, hücresel köprüler adı verilen düzende, bitişik hücrelerle sürekliliği korur ve mezotelyal hücrelerin mitozu ve göçüyle onarım tamamlanır. Mezotelyal hücreler, plevral yüzeyden düşüp, plevral sıvıda serbest olarak bulunabilir ve yuvarlak/ oval hale gelirler; böylece, fagositoz ve eritrofagositoz yapabilen makrofajlara dönüşebilirler. Bu tür dönüştürülmüş hücrelerin sitoplazmaları organellerden zengindir, sıklıkla vakuoller bulunur. Plevra sıvısındaki tüm makrofajlar mezotelden evrimleşmez; bazıları periferik kan mononükleer hücrelerinden evrimleşir ve bazıları da alveolar makrofajlardan gelişebilir.

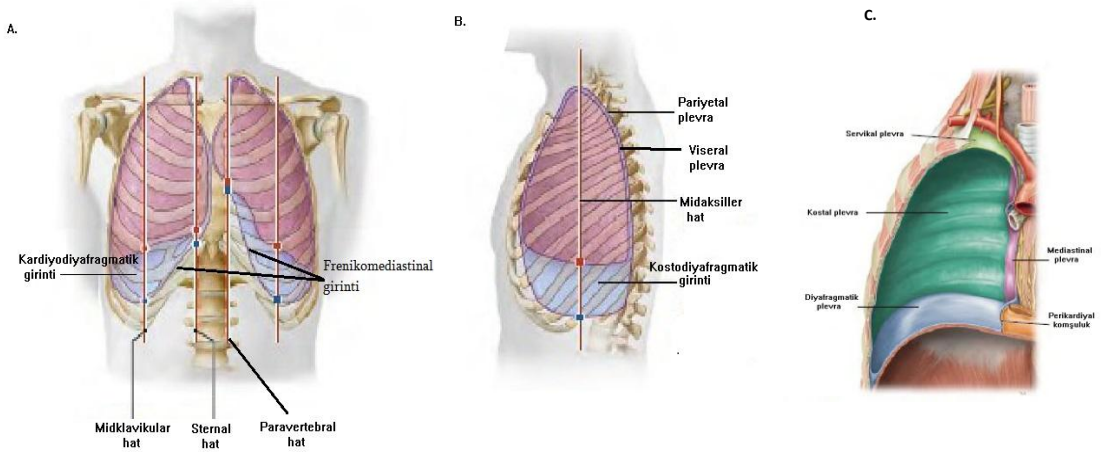
**Kampmeier odakları veya sütlü noktalar**, mediastinal plevranın alt kısmında; makrofaj, lenfosit, histiyosit, plazma ve mast hücreleri ile büyük kapillerler ve lenfatik kanalları çevreleyen **farklılaşmamış mezenkimal hücreleri** içeren bölgelerdir. Bu odakların görevi; makrofajları ve partikülleri yakalamak ve ortamdan uzaklaştırmak, fagositoz ve genel anlamda lenfoid dokulardan farklı olarak iltihaplanma uyarısı ile gerektiğinde lökosit üretmektir (Negrini 2013,Opitz 2019).

### 2.1.3. Plevranın anatomisi

Akciğer parankimi, hilus hariç, viseral plevra ile tamamen kaplıdır. Plevral boşlukta; yaklaşık 10 µm kalınlığında bir tabaka oluşturan ve protein (1-2 g/100 mL) ile hücre (1.400- 4.500/1 µL) içeren yaklaşık 1- 4 mL'lik seröz sıvı bulunmaktadır. Bu sıvının görevleri; solunum sırasında plevral yüzeylerin birbiri üzerinden kayması için plevraları yağlamak; yüzey gerilimini ileterek akciğer yüzeyinin göğüs duvarına bağlı kalmasını sağlamak ve iki plevra arasında bir sızdırmazlık oluşturur. Parietal plevra; göğüs duvarı (kostal plevra), mediasteni (mediastinal plevra) ve diyaframın iç yüzeyini (diyafragmatik plevra) kaplar. Diyafragmatik ve perikardiyal mediastinal plevra, alttaki diyafram ve perikarda sıkıca yapışıktır ve diğer plevral alanların (kalan mediastinal plevra, kupula ve kostal plevra) aksine bir ayrılma düzlemi elde etmek zordur. (Şekil 3)

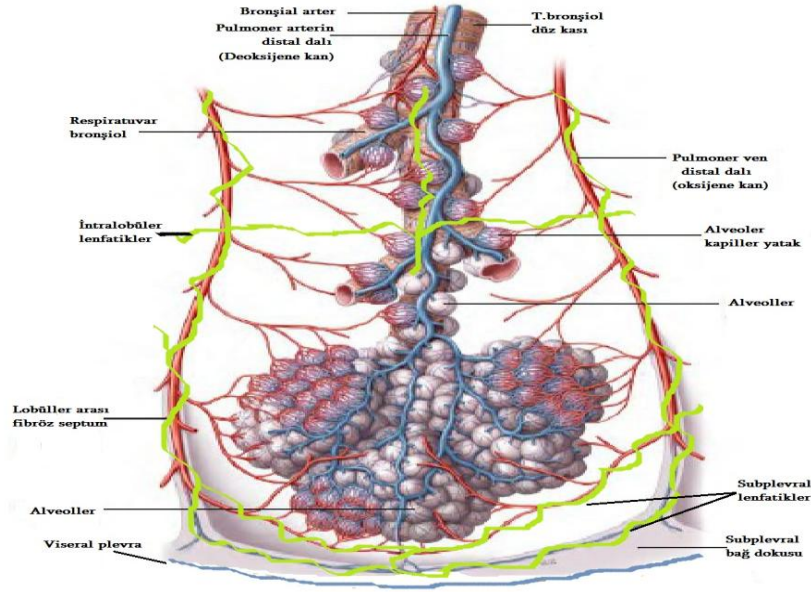
Viseral plevra, akciğer parankiminin yüzeyine tamamen yapışıktır; ki visseral plevranın dekortikasyonundan sonra, parankimin yüzeyinde hava sızıntıları ve küçük kanama odakları olan bir yüzey geride kalır. İki plevra, hiler bölge etrafında birleşerek akciğerin alt kısmını oluşturan ve akciğerin kökünü diyaframa bağlayan, inferior pulmoner ligamanı oluşturur. Bu ligaman, büyük lenfatik damarlar içerebilir ancak genellikle kan damarı içermez.

Sağ ve sol plevral boşluklar, mediasten ve perikardiyal boşluk ile birbirinden tamamen ayrılır. Plevral boşluğun kubbesi (kupula), ilk kaburganın 2 ila 3 cm üzerine çıkarak, subklavyen ven ve arterin altına kadar ulaşır. Önde, parasternal 6., midklavikular hat 7.; ortada, midaksiller hat 9. ve arkada paravertebral hat 12. kot hizasına kadar uzanır. Kostodiafragmatik girinti, en derin rezerv alanıdır ve diyafram ve göğüs duvarı arasında, midaksiller hatta, yaklaşık 5 cm derinliğindedir. Sağda, karaciğerin sağ lobunun arkasına; solda, mide ve dalağın arkasına ulaşır. Kostomediastinal girinti, ventral olarak mediasten ve göğüs duvarı arasında yer alır. Frenikomediastinal girinti ise mediasteninin dorsalinde, omurganın yanında yer alır ve mediastinal ve diyafragmatik plevra arasında anterior-posterior yönde bulunur (Opitz 2019). (Şekil 3)



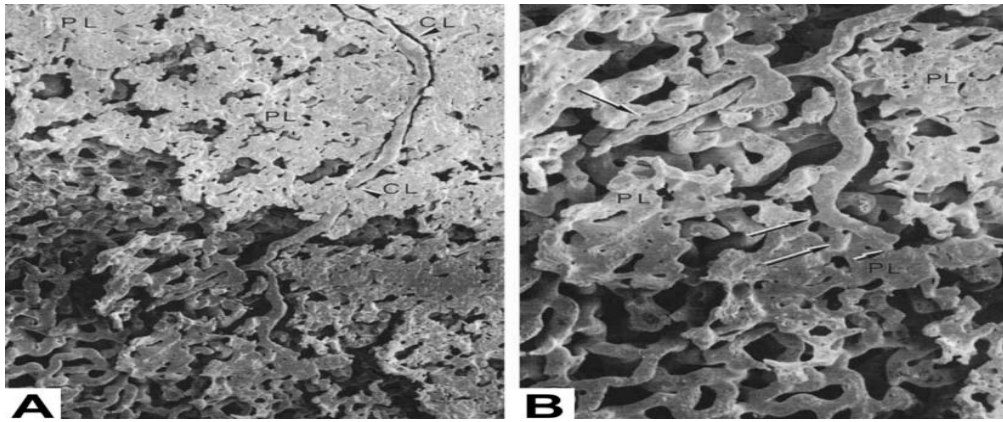
**Şekil 3: A, B ve C; Plevranın bölümleri, girintiler ve anatomik hatlar**

Parietal plevranın kostal kısmının arteriyel damarlanması, internal mammarian ve interkostal arterler yoluyla, sistemik dolaşımdan gelir. Mediastinal plevranın arteriyel damarlanması; bronşiyal, üst diyafram ve internal mammarian arterler tarafından; kupulanın arteriyel damarlanması, subklavyen arterlerden gelir. Parietal plevranın venöz drenajı, peribronşiyal damarlara veya interkostal damarlar yoluyla doğrudan vena kavaya olur. 2. ila 11. anterior interkostal venler, internal torasik venlere; en üst interkostal venler brakioyosefalik vene ve posterior interkostal venler, azigos venöz sisteme drene olur. Viseral plevranın arteriyel beslenmesi hem sistemik (bronşiyal arter yoluyla) hem de pulmoner arterler tarafından sağlanır. Son dönemdeki çalışmalar, arteriyel beslenmenin daha çok bronşiyal arterler tarafından yapıldığını doğrulamaktadır. Venöz kan, pulmoner venöz sisteme drene olur. Plevral boşluk; sıvının, hücrelerin ve yabancı partiküllerin plevral boşluktan uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynayan iki lenfatik sistemin arasındadır. Viseral plevranın subplevral boşluğunda, büyük lenfatik kapillerler (özellikle alt kısımda bulunur), bazal membran boyunca uzanan örgülü bir ağ oluşturur. Bu lenfatik ağ ile drene olan sıvı, pulmoner parankimin interstisyumundan intralobar ve hiler lenf düğümlerine doğru iletilir (Opitz 2019). (Şekil 4)



**Şekil 4:** Hava yolları, pulmoner damarlar ve lenfatikler arasındaki ilişki

Parietal plevranın lenfatik drenajı; plevral boşluk ve parietal plevral lenfatik kanallar arasında doğrudan bağlantı sağlayan stomalar sayesinde daha ayrıcalıklıdır. Stomalar; endoluminal valflere sahiptir ve submesotelyal lenfatik kanal ağı ile bağlantılıdır ve bu yolla da diyafragmatik, retrosternal, internal mammarian, paraözofageal ve hatta çölyak lenf düğümlerine drene olur. Subplevral lenfatikler, plevral boşluktaki sıvının absorpsiyonunda ve proteinlerin, partiküllerin ve hücrelerin uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynar (Opitz 2019). (Resim 4)



**Resim 4:** Sıçan akciğer visseral plevrasında lenfatiklerin elektron mikrograflarının görüntüsü; **A: İlk şekil** (x320 büyütme); PL olarak adlandırılan düz ve yayvan perilenfatikler, ilk drenaj lenfatikleridir. Bunlar, şerit gibi olan kanal lenfatiklerine (CL, ok başlarıyla işaretli) drene olur. **B: İkinci şekil** (x640 büyütme); Oklar düz ve yayvan perilenfatikler ile şerit şeklindeki kanal lenfatikler arasındaki bağlantıları gösterir.

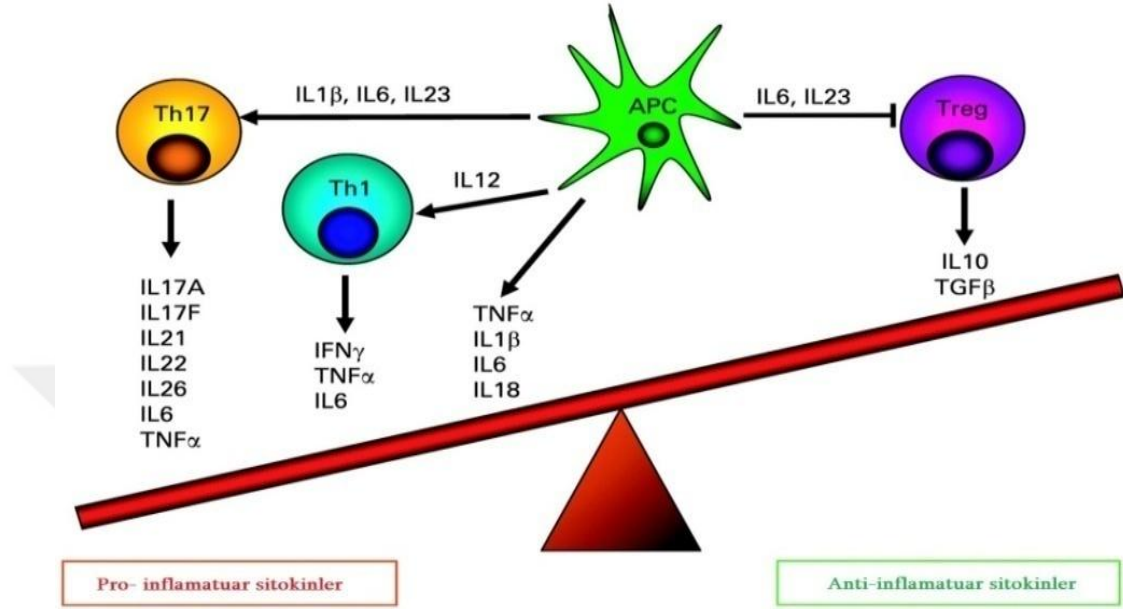
Viseral plevrada somatik innervasyon yoktur; tersine, parietal plevra, sempatik ve parasempatik lifler yoluyla zengin bir somatik innervasyona sahiptir. Kostal plevra seviyesinde, bu lifler interkostal sinirlerden geçer. Diyafragmatik plevranın innervasyonu ise frenik sinirler tarafından sağlanır. Parietal plevra, yüzey dağılım ağıyla yansıtılan ağrıyı da algılar (Opitz 2019).

## 2.2. İnflamasyon

İnflamasyon; irritasyon veya yaralanmaya karşı vücudu koruyan; yabancı organizmaları veya materyalleri, mümkünse ortandan kaldıran, aynı zamanda kendini sınırlamak için endojen anti-inflamatuar mekanizmaları tetikleyen ve böylece doku hasarına karşı da koruyan temel bir yanıttır. Aslında *yaşam, onun verimliliğine ve dikkatle dengelenmiş kontrolüne bağlıdır*. Genel olarak, primer inflamatuvar yanıt dakikalar içinde başlar ve her şey yolundaysa saatler içinde düzelir; aksine, kronik inflamasyon ise haftalar, aylar ve hatta yıllarca devam eder (Lawrence 2006).

Akut inflamasyon, klasik olarak; damarlarda vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinde artış, akabinde aktive olmaları ile dolaşımdan polimorfonükleer lökosit göçü, ilk reaksiyonunu takiben, fagositozla etkenin yok edilmesi ve değişmez bir şekilde, doku mast hücreleri ile yerleşik makrofajlar tarafından olay yerinin kontrolü ile devam eder. Makrofajlar olayın kontrol altına alınmadığını düşünürlerse; inflamasyon basamaklarını tetikleyerek; biyoaktif aminler (Histamin ve Serotonin [5-HT]), sitokinler ve kemokinleri degranüle eder, lipid aracılı sitokinleri de oluşturur ve aktive eder. Diğer inflamasyon hücrelerini çağırıp aktive eder, aynı zamanda ödem oluşumuna neden olur.

İnflamatuar yanıt, yerleşik doku hücrelerinde ve yeni gelen lökositlerde, hem pro hem de anti-inflamatuar araçlarının ekspresyonunu düzenleyen çeşitli sinyal yollarının koordineli aktivasyonu ile karakterize edilir (Kumar 2014). (Şekil 5)



Şekil 5: Pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin şematik olarak gösterimi; APC: antijen sunan hücre, Treg: düzenleyici T hücre, Th 1 ve Th 17: Yardımcı T hücre 1 ve 17, IL 1-26: İnterlökin 1-26.

İnflamasyonda sinyal verme konusundaki mevcut bilgilerimizin çoğu, **İnterlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör (TNF)** reseptör ailelerinin üyeleri ve aslında IL-1R ailesine ait olan, Toll benzeri mikrobiyal model tanıma reseptörleri (TLR' ler) üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmektedir. **IL-1 ve TNF α**, prototipik olarak, doku hasarı veya enfeksiyonu üzerine hızla salınan **pro-inflamatuar** sitokinleri temsil eder.

Patern tanıma reseptörleri (PRR); mikrobiyal patojenler veya hücrel stresle ilgili molekülleri tanımak için immün sistem hücrelerince üretilen proteinlerdir. Bu reseptörler; patojen ilişkili molekül kalıplar (PAMP) olarak adlandırılan mikroba özgü molekülleri, yani bakteriyel karbonhidrat (lipopolisakkarit), mannoz, nükleik asitler (DNA ve RNA), gram pozitif bakterilerin peptidoglikanları ve lipoteikoik asitler, N-formilmethionin ile fungal glukolanları tanıır.

Endojen stres sinyalleri ise, tehlike ilişkili moleküler kalıplar (DAMP) olarak adlandırılırlar ve ürik asiti tanırlar. PRR' ler iki çeşittir; membrana bağlı olanlar ve sitoplazmik olanlar. Mebrana bağlı olanlar ise TLR' ler ve mannoz resöptörü (MR)' dür. Toll-benzeri reseptörler (TLR), humoral ve edinilmiş bağışıklık sisteminin anahtarıdır. TLR' ler; membran boyunca uzanan proteinleri oluşturarak, hücre dışı veya endozomal patojen-ilişkili moleküllerin tanınmasına olarak sağlamakta ve konak savunma programlarının etkinleştirilmesi, sitokinlerin sentezi ve salgılanmasındaki mekanizmalara öncülük etmektedirler. TLR' ler 1' den 11' e kadar tanımlanmıştır ve kendilerine özgü PAMP' larıyla etkileşimleri, ikincil sinyal yolları olan NFκB ve MAP kinaz yolunu ve böylece inflamasyon öncesi ve anti inflamatuvar sitokin salınımını aktive eder.

Mannoz reseptörü (MR); başlıca makrofaj ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan bir PRR' dir. Enfeksiyon ajanlarının yüzeyindeki karbonhidratları tanıyıp ve bağlanır, aktive olmaları sonucu mikrobun endositoz ve fagositozu gerçekleşir. MR, multilektin reseptör protein grubuna dahildir ve TLR' ler gibi doğal/humoral ve adaptif/edinsel immünite arasındaki bağlantıyı sağlar.

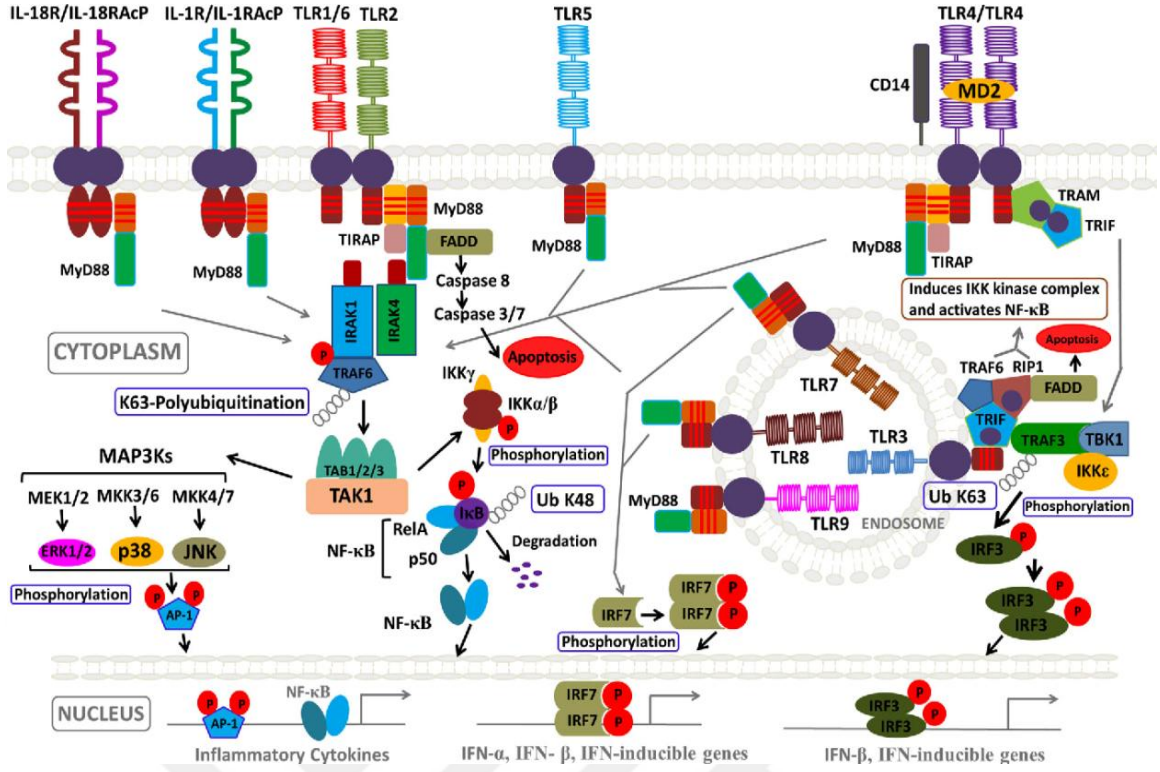
Sitoplazmik reseptörlerden, NOD (Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon) benzeri reseptörler (NLR), Caterpillar (CLR) veya NOD-LRR (lösin-zengin tekrar proteini) gibi birkaç farklı isimle bilinir; inflamasyon ve apoptotik cevabın düzenlenmesinde çeşitli fonksiyonları vardır. NOD ve NALP olarak adlandırılan iki büyük alt grup, MHC II transaktivatör (CIITA-class II transactivator) ve BIRC1 gibi diğer bazı sinyal moleküllerini içerirler. Mevcut bilgiler bu proteinlerin bazılarının, IL-1 gibi önemli inflamatuvar sitokinlerin ayrılmasına ve aktivasyonuna neden olan, kaspazları aktive eden ve/veya inflamatuvar moleküllerin üretimini arttıran [NF-κB] sinyal yolağını aktive eden, endojen veya mikrobiyal molekülleri ya da stres yanıtı ve oligomer oluşumunu tanıdığını göstermektedir. NOD 1, sadece Gram negatif bakterilerde bulunan bir peptidoglikan olan meso-DAP (Diaminopimelik asit) adlı molekülü tanıyıp. NOD 2, proteinleri hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde bulunan bir peptidoglikan olan intraselüler MDP (muramil dipeptid)' yi tanıyıp. NOD' lar RIP 2 (Reseptörle etkileşen protein kinaz) adlı serin-treonin kinaz aracılığıyla NF-κB ve MAP kinaz yollarında sinyal üretirler. NOD' lar, N-

terminaldeki, kaspaz aktivasyon ve alım bölgeleri (CARD) aracılığıyla sinyal verir ve C-terminaldeki LRR aracılığıyla mikrobiyal moleküllerle etkileşime girerler.

TLR' ler görevlendirildikten sonra; TRAF (Tümör nekroz faktör resptörü ilişkili faktör) ailesine ait olan sinyal proteinleri, TIR aracılı IRAK 1 ve 4 dahil olmak üzere çeşitli protein kinazları ve TNFR sinyali durumunda RIP kinazları ikincil sinyal yolları olarak aktive eder. Bu moleküllerin en önemlisi, JNK ve p38 MAPK ile I $\kappa$ B kinazları (IKK)' dır. MAPK'lar, proinflatuar genlerin promoterlerine bağlanan, bZIP ailesinde özellikle AP-1 ve CREB olmak üzere, çeşitli transkripsiyon faktörlerinin doğrudan ve dolaylı fosforilasyonuna ve aktivasyonuna yol açar. MAPK' lar ayrıca mRNA devri, mRNA nakli ve translasyonu gibi post-transkripsiyonel mekanizmalar yoluyla pro-inflatuar gen ekspresyonunu düzenler.

IKK'ler, inflammatuar ve immün yanıtların merkezi düzenleyicisi olarak ortaya çıkan NF- $\kappa$ B transkripsiyon faktörünün aktivasyonundan sorumludur. IKK ve MAPK yolları için hedef genler arasında IL-1, TNF $\alpha$ , pro-inflatuar sitokinler IL-6, IL-12 ve tip I interferonlar (IFN'ler), STAT transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonuna ve nükleer translokasyonu ile JAK grubuna ait reseptörle ilişkili tirozin kinazlar (RTK'ler) yer alır ve inflammatuar yanıtı güçlendirir. TLR'lerin yanı sıra, AKT ve diğer protein kinazları aktive eden kinazlar (PI3K) gibi sitokin reseptörlerinin angajmanı da fosfoinositid-3' ün aktivasyonuna yol açabilir. Bu protein kinazlar, inflammatuar yanıtı başlatmak ve sürdürmek için, proinflatuar medyatörlerin ekspresyonunu koordine eder (Willoughby 2000, Lawrence 2006, Haworth 2007, Kumar 2014, Hamidzadeh 2017, Lalani 2018).

(Şekil 6)



**Şekil 6:** TLR ligandları ve pro-inflamatuar sitokinler TNF $\alpha$ , IL-1 ve IFN tarafından pro-inflamatuar sinyal yollarının koordineli aktivasyonunun şematik gösterimi; Adaptör molekülleri (MyD88, TRADD ve TRAF) ve reseptörle ilişkili kinazlar (RIP, IRAK ve JAK), transkripsiyon faktörlerinin (AP-1, NF- $\kappa$ B, CREB ve STAT) ve pro-inflamatuar genlerin ekspresyonu. JAK / STAT ve TLR sinyalleme, fosfatazlar PI3K'yi bloke eder; A20 ve IKKa, NF- $\kappa$ B yolunu negatif olarak düzenler; MAPK fosfataz MKP, JNK ve p38'in aktivasyonunu sınırlar.

Pro-inflamatuar sinyal yollarını (TNF  $\alpha$ , IL-1, 6 VE 12), IL-10 ve 13 gibi antiinflamatuarların paralel ekspresyonunu indüklemeye kapasitesine sahiptir. Son çalışmalar, TLR' ler tarafından pro- ve anti-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu aktive etmek için kullanılan sinyal yolunun, adaptör proteinleri TRAF 3 ve TRAF 6 seviyesinde farklılaştığını ortaya koymaktadır; öyle ki TRAF 3, IL-10 ekspresyonunun indüksiyonu için kritiktir ve bunun yokluğunda, TRAF 6' ya bağlı proinflamatuar sitokinler IL-6 ve IL-12' nin ekspresyonu dramatik bir şekilde artmıştır. TRAF 3 ve TRAF 6 tarafından üretilen sinyaller arasındaki denge, bu nedenle inflammatuar cevabın kontrol edilmesinde ve inflamasyonun uygun şekilde yönlendirilmesinde önemli bir rol oynayabilir (Kumar 2014, Hamidzadeh 2017, Lalani 2018).

İnflamasyonun kritik dönüm noktalarından biri de; PMN' lerin veya eozinofillerin monositler ve fagositoz yapan makrofajlarla yer değiştirmesidir. Akut inflamasyonda aktif olan IL-6/ sIL-6R sinyal yolağı, erken dönem PMN' lerden monosit / makrofaja geçişi kontrol eden en eski sinyallerin bazılarını temsil eden kemokinler ve LX (hücre membran metaboliti lipoksinler-eikosanoidler)' ler olduğu görülmektedir. Makrofajlar, potansiyel olarak, ölümcül bir sitokin kaynağını temsil etse de, inflamasyonu azaltabilen ve otoimmün sekelleri önleyebilen bir düzenleyici role de sahiptir. Bu negatif düzenleyicilerin herhangi birindeki bir eksiklik, belki de endojen mikroflorada bulunan PAMP' lar tarafından konakçı hücre aktivasyonunu yansıtan, 'spontan' kronik inflamasyona veya şiddetli inflamasyon ve konakta hasara neden olan, irritasyona/ yaralanmaya abartılı bir inflamatuvar yanıt ile sonuçlanabilir. Transkripsiyonel baskılayıcılar, epigenetik susturucular, sinyal kinazlarının inhibitörleri, sinyal moleküllerini bozma mekanizmaları ve küçük düzenleyici RNA' lar gibi düzenleyici mekanizmalar, sistemde farklı noktalara etki ederek aşırı sitokin üretimini önlerler ki bu düzenleme, sağlıklı bir savunma sisteminin hassas dengesini korumak için gereklidir (Willoughby 2000).

Bununla birlikte, iltihaplı bir bölgeden makrofaj temizlenmesinin düzenlenmiş, koordineli bir olay olduğuna dair artan kanıtlar da vardır. Regrese olan akut peritonitin deneysel bir modelinde, makrofajların özellikle drenaj yapan lenfatikleri örten mezotelyuma yapıştığı ve bunların göç hızı, iltihaplı bölgeden makrofaj göçünün, aktive makrofajlarca yönetilen makrofaj-mezotelyal etkileşimlerin, adezyon molekülü regülasyonu tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir. İltihaplı makrofajların, süzülen lenfatik dolaşıma geçerek temizlenmesini kontrol eden adezyon molekülleri, akut iltihabın çözülmesinde yeni yolları göstermesi açısından oldukça yenilikçi bir çalışmadır (Willoughby 2000, Bellingan 2002, Hamidzadeh 2017).

### 2.3. Plevral adezyonlar

Plevral/ peritoneal adezyonlar, sıklıkla cerrahi sırasındaki irritasyon, alet teması, sütürler ve eldiven tozu gibi yabancı maddeler, kuruma ve aşırı ısınma ile hasar görmesine bağlı olarak gelişir. Abdominal cerrahi geçiren hastaların yaklaşık üçte biri, adezyona bağlı komplikasyonlar sebebiyle, birden fazla kez, operasyon gereksinimi duymaktadır. Bu bağlamda, postoperatif adezyonlar, cerrahi iş yükünü ve hastane kaynaklarını etkileyerek önemli sağlık bakımı harcamalarına neden olur (Lower 2004).

Plevral fibrozis; romatoid plörezi gibi immünolojik hastalıklar, bakteriyel ampiyem ve tüberküloz plörezi gibi çeşitli enfeksiyonlar, asbest gibi aşırı iritan kimyasallar, malignite, uygun olmayan şekilde drene edilmiş hemotoraks, geçirilmiş toraks cerrahisi ve koroner arter baypas grefti (CABG) gibi operasyonlar, üremik plörezi ve ilaçlar gibi çeşitli inflamatuvar süreç ve nedenlerden kaynaklanabilir. Plevral fibrozisin patogenezi, plevral inflamasyondan sonra, mezotel hücrelerinin yaralanmaya tepkisi ve bütünlüğünü koruma yeteneğine bağlı olarak, normal iyileşme veya plevral fibrozisin olup olmaması gibi durumlara göre değişmektedir. Plevral fibrozis, birkaç aylık bir süre içinde düzelebilmese rağmen, kalıcı hal alması, hasta için morbidite artışı ile birlikte bozulmuş plevral ve pulmoner fonksiyona neden olabilir (Kroegel 1997, Jantz 2006).

Plevranın akut inflamasyonu, hipereminin ardından sıvı ve lökositlerin eksüdasyonu ile devam eder. Etken bakteriyel ise serofibrinöz eksuda, süpürasyonla yer değiştirir, kavite püü ile dolar ve ampiyem olarak isimlendirilir. Serofibrinöz plözili hastaların çoğunda inflamasyon zamanla veya tedavi ile geriler, eksuda absorbe olur, mezotelde aşırı harabiyet olmadığı sürece hiçbirşey olmamışçasına, plevra tamamen düzelir. Aşırı plevral harabiyet durumunda ise adezyonlara bağlı olarak, iç yüzü düzgün, keseler/ boşluklar oluşabilir. Mezotelin kaybolduğu yerlerde adezyonlar akciğer parankimi ile göğüs duvarı arasındadır. Adezyonlar tamamen fibröz bir hal aldığına, kavitenin kısmen veya tamamen kaybolmasıyla göğüs duvarının hareketleri bozulur (Mutsaers 2004, Şahin 2018).

Plevral inflamasyonun primer yanıtı, mezotelyal hücre yanıtıdır. Sekonder yanıt ise bu hücrelerin salgıladığı sitokinler tarafından toplanan inflamatuvar hücrelerin etkileridir. ***Mezotel hücreler, plevral boşlukta herhangi bir anormalliği fark eden ilk hücreler olduğu için, inflamatuvar yanıtların başlamasında kritik rol oynar.*** Plevral inflamasyon, yalnızca çok sayıda inflamatuvar hücrenin akışı ile değil, aynı zamanda bir protein transferi ve plevranın geçirgenliğinde meydana gelen değişikliklerle de ilişkilidir. Mezotelyal hücrelerle birlikte, plevral boşluğa migrate olan iltihaplı hücrelerden de bir dizi sitokin salınır.

***Mezotel hücreleri***, hücre aktivasyonu ve buna bağlı olarak interlökin (IL-1, 8) gibi sitokinlerin salınmasıyla; bakteriler, talk parçacıkları ve asbest lifleri gibi yabancı maddeleri fagositize eder. Aktive edilmiş makrofajlar; mezotelyal hücreleri, IL-8, Interferonla indüklenebilir protein (IP)-10, Monosit kemoatraktan protein (MKP)-1, ve Normal T hücre aktivasyon, ekspresyon ve salınım proteini (RANTES) de dahil nötrofil ve monosit kemokinlerin indükleyicilerini serbest bırakmak için uyaran araçlar salgılar. Bu kemokinlerin salgılanması apikal hücre yüzeyine doğru polarize edilir ve mezotelyumun baziler yüzeyinden, mezotelin apikal yüzeyine doğru bir kapiller ağ ile kaplanan bir kemotaktan gradyanı oluşturur (Jantz 2006, Şahin 2018).

Normalde, plevral sıvıda 100 hücre / $\mu\text{L}^{-1}$  'den daha az sayıda hücre bulunur ve bunların çoğunluğunu da lenfositler oluşturur. Bununla birlikte, bazı hastalıklarda plevral tutulum, çeşitli oranlarda nötrofiller, eozinofiller, lenfositler veya diğer bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunu tetikler (Holmdahl 1997).

***Nötrofiller***; komplike parapnömonik efüzyon veya ampiyem, pankreatit, subfrenik apseler ve erken tüberküloz gibi enfeksiyonlarda; tetrasiklin, streptokokal OK-432 veya corynebacterium parvum gibi intraplevral sklerozan ajanların enjeksiyonunu takiben de plevra boşlukta görülmektedir (Kroegel 1997).

***Lenfositler***, malign hastalıklar veya tüberküloz seyrinde plevraya infiltre olurlar ve bunların çoğu genç lenfositler olan CD4 + yardımcı T hücreleridir. Yine benzer şekilde, tüberküloz efüzyonları ile karşılaştırıldığında malign hastalarda, Leu7 + doğal öldürücü (NK) hücrelerinin sayısı hem serum hem de efüzyonlarda daha yüksektir (Idell 2008). (Tablo -1)

Salınan sitokinler tek tek ele alındığında;

**IL-1**, T hücre aktivasyonunda önemli bir role sahiptir ve **proinflamatuvar** bir sitokin olarak kabul edilir. Kan akışını ve kemoatraktanların indüksiyonunu arttırarak yaralanma bölgelerine kilit inflamatuvar hücreleri getirir. Tüberkülozda malign efüzyonlara göre daha yüksektir, ayrıca lokalize plevral efüzyonlar, ampiyem ve plevral fibroziste de yükselir. IL-1 $\beta$  seviyeleri, plevral sıvıda TGF- $\alpha$  ve PAI-1 seviyeleri ile pozitif, tPA seviyeleri ile negatif korelasyon gösterir. (Tablo -1)

İnflamatuvar süreçte **TNF- $\alpha$** , IL-1 ile birlikte ortaya çıkan ilk sitokinlerden biridir ve IL-1 ile benzer yolları aktive eder. Plevral sıvıda TNF- $\alpha$  seviyesi, iltihaplanma derecesinin bir göstergesidir. Tüberkülozlu hastalarda ve komplike efüzyonlu hastalarda plevral sıvı TNF- $\alpha$  seviyeleri, plevral maligniteli hastalardakinden anlamlı derecede daha yüksektir. (Tablo -1)

Kimyasal, immünolojik veya enfeksiyöz ajanlar tarafından plevra yaralanmalarında ilk inflamatuvar tepkiye, en güçlü profibrotik mediyatör olarak kabul edilen **TGF-  $\beta$**  ekspresyonu neden olur. TGF-  $\beta$  'nin güçlü fibrotik etkisi bulunmaktadır, asbestin indüklediği fibroziste yüksek seviyelerde bulunur. TGF-  $\beta$ , özellikle hücre proliferasyonu, göçü, farklılaşması, çeşitli hücreler ile ECM üretimini düzenler. TGF-  $\beta$ , antifibrotik tedaviler için bir hedef olarak tanımlanmıştır. Arttırılmış ECM üretimine ek olarak, TGF- $\beta$ 'nin aşırı ekspresyonu; matris bozucu enzimler olan matris metaloproteinazlar (MMP) -1, MMP-3 ve PAI' nin üretimini azaltırken, matris metaloproteinazların doku inhibitörü (TIMP) ve PAI' nin üretimini artırır. TGF-  $\beta$ , ayrıca fibroblastların matris yapışması ve biriktirmesi için bir iskele görevi gören fibronektin sentezini indükler. (Tablo-1)

**IL-10**, insan immün yanıtında bulunan en önemli **antiinflamatuvar** sitokindir. Bir antiinflamatuvar sitokin, tanımı gereği, IL-1, TNF- $\alpha$  veya diğer majör proinflamatuvar sitokinler ile IL-2 ve IF- $\gamma$  dahil olmak üzere Th1 hücre sitokinlerinin güçlü bir inhibitörüdür. İnsanlarda, IL-10' ın ana kaynakları lenfositler, monositler, makrofaj, mast hücreleri ve eozinofillerdir (Mutsaers 2004, Murphy 2012, Light 2013). (Tablo-1)

**Tablo 1:** Plevral inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin hücresel yanıtları

Sitokin/ Büyüme faktörü	Etki	Hücre cevabı
TGF- $\beta$	Pro- fibrotik EMT	Artan ECM üretimi; kolajen, laminin, fibronektin, trombospondin, tenasin, biglikan. Azalan matris bozulması; MMP-1, MMP-3 ve PA üretimi azaldı ve TIMP üretimi arttı Fibroblastik değişiklikleri uyarır; kolajen I ve III' te üretim artışı ve azalmış sitokeratin ifadesi
PDGF	Pro- fibrotik	Kolajen ve hyaluronan üretimini ile TGF- $\beta$ ekspresyonunu uyarır.
TNF- $\alpha$	Pro- fibrotik Mitojenik	Fibroblast proliferasyonu ve kolajen üretimi ile PAI-1'i ve tPA üretimini artırır Fibroblast hücre çoğalmasını destekler
IL 1- $\beta$	Pro- fibrotik	Kolajen ve fibronektin TGF- $\beta$ üretimini simüle eder. FGF sentezini artırma yönünde düzenler
FGF	Mitojenik Anjiojenik	Fibroblastların ve mezotel hücrelerinin çoğalmasını artırır. PA sentezini uyarır Tümör büyümesi ve metastazında rol oynar. FGF üretimi IL-1 ve TGF- $\beta$ tarafından uyarılır.
IGF	Pro- fibrotik	Kolajen sentezini uyarır
EGF	Mitojenik EMT	DNA sentezini ve hücre çoğalmasını teşvik eder Fibroblastik değişiklikleri uyarır; kolajen I ve III' te üretim artışı ve azalmış sitokeratin reaktivitesi
Endotelin- 1	Pro- fibrotik Mitojenik	Kolajen sentezini uyarır Fibroblast çoğalmasını teşvik eder

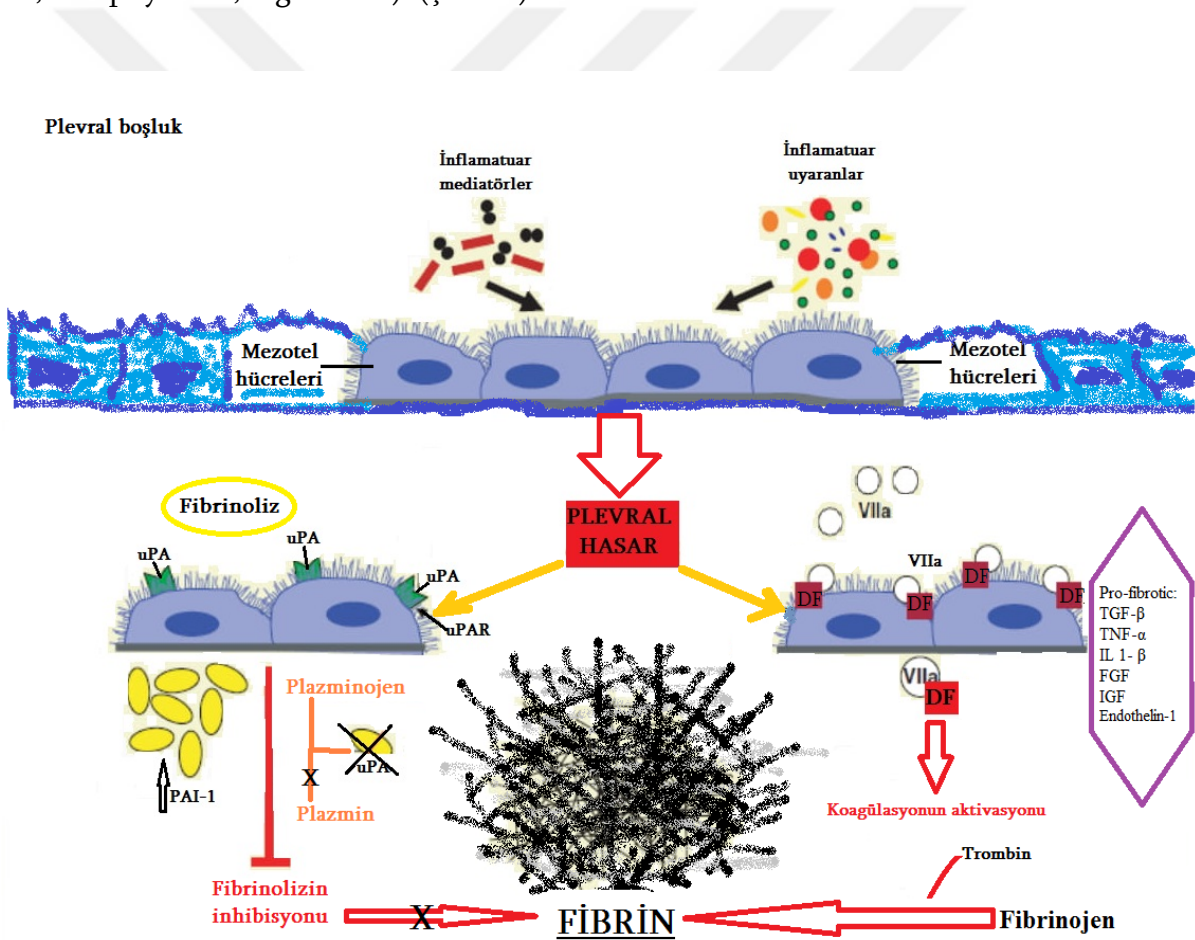
İnflamasyonun çözülmesi ve plevranın fibrozis olmaksızın onarımı; lökosit klirensi ve fibroblast proliferasyonunun inhibisyonu dahil olmak üzere inflamatuvar cevabın ve kolajen üretiminin bastırılmasını gerektirir. Mezotelyal hücreler, siklooksijenaz (Cox) aktivitesine sahip oldukları için, Cox-1 ve Cox-2' yi meydana getirip, mRNA ve prostaglandinler ile prostasiklini serbest bırakmak için araşidonik asidi metabolize ederek inflamasyonun kontrol edilmesine; çok geç antijen (VLA) -4 ve VLA-5 yaparak da inflamatuvar hücrelerin stomalar ve boşaltıcı lenfatikler yoluyla serozal boşluklardan dışarı akışının düzenlenmesine katılırlar (Idell 2008).

Yara iyileşmesi sürecinde, fibrin neomatiks oluşumu doku organizasyonuna ve fibrotik onarıma katkıda bulunur. Benzer şekilde, düzensiz pıhtılaşma yolları ve intraplevral fibrin birikimi ile fibrinolizin aksi yönde inhibisyonu, plevral inflamasyon ve plöredezin karakteristiğidir. Artmış mikrovasküler geçirgenliğin bir fonksiyonu olarak plazma, ekstravaze olur ve doku faktörü (DF) ile karşılaştığı iltihaplı dokuların parankimine girer. Makrofajlar, mezotel hücreleri ve akciğer fibroblastları tarafından DF eksprese edilerek, bu ekstravasküler bölgelerde pıhtılaşmayı başlatmak için aktive faktör VII ile birleşerek bir kompleks oluşturur (DF/FVIIa) ve inflamasyon araçları ile parankimal hücrelerin ürünleri, yeniden şekillenmeye uğrayabilen geçici fibrin oluşumunu başlatır. Mezotelyal hücreler de dahil olmak üzere çeşitli miyeloid ve parankimal hücreler, fibrinolitik sistemin parçaları olan; ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA), bunun reseptörü (uPAR) ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) -1 dahil inhibitörleri de üretebilir. Bu hücrelerin uyardığı reseptörler üzerinden seçeceği yolak, geçici fibrininin temizlenip temizlenmeyeceğini belirler.

Pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemler ile lokal inflamasyonu ve onarıcı tepkileri güçlendirebilecek diğer inflamatuvar yollar arasında önemli bir etkileşim vardır. Plevral irritasyonda, fibrin döngüsünün anormal olabileceği uzun zamandır kabul edilmiş ve parapnömonik efüzyonlar veya hemotoraklarla ilişkili plevral lokülasyonlar için fibrinolitik tedavi, yaklaşık 60 yıldır terapötik tedavinin bir parçası olmuştur (Kroegel 1997, Idell 2008). (Şekil 7)

Prokoagülan aktivite, eksüdatif sıvılarda transudaya göre, intraplevral fibrin döngüsünün dengesini fibrin oluşumunun başlaması lehine değiştirir. Plevral yaralanmalar ile ARDS, pnömoni veya interstisyel akciğer hastalığı olanlarda DF aracılı koagülasyonun kaskadı aktiftir. Yerleşik plevral hücreler; uPA, uPAR ve PAI-1'in yanı sıra tPA eksprese eder. Hem tPA hem de uPA için bir substrat olan plazminojen, plevral sıvılarda da bulunur ve bu nedenle plazmin lokal olarak oluşturulabilir. Fibrinolitik yol, daha sonra mezotelyal hücrelerin, akciğer fibroblastlarının ve makrofajların yüzeyinde uPAR ekspresyonu yoluyla aktive edilir. uPA, uPAR'a yüksek afinite ile bağlanır ve uPA ile ilişkili proteolitik aktiviteyi hücre yüzeyine lokalize eder. uPA ve uPAR, plevral

bölgedeki iltihaplanma ve onarımın ilerlemesini etkileyerek, inflamasyon trafiğini düzenlemede ve de endotoksin tarafından indüklenen akut akciğer hasarında, nötrofiller tarafından sitokin ekspresyonunda da kritik role sahiptir . Plevral sıvılarda eksprese edilen uPA'nın çoğu PAI-1'e bağlıdır, bu da fibrinolitik kapasitede azalma yani viseral ve parietal plevral yüzeyler arasında fibrin birikiminin temelini oluşturur. Fibrinolitik sistemin kontrolü, mRNA stabilitesi ve translyasyon kontrolü açısından gen transkripsiyonunda ve transkripsiyon sonrası gibi birçok düzenleyici seviyede gerçekleşebilir. Mezotelyal hücrelerde PAI-1 ekspresyonunun, TNF- $\alpha$  veya TGF - $\beta$  sinyal sistemi ile, uPAR' ın tam zıttı yönde, mRNA - bağlayıcı protein ile indüklendiği gösterilmiştir (Mutsaers 2004, Idell 2008, Murphy 2012, Light 2013). (Şekil 7)



**Şekil 7:** Plevral inflamasyonda fibrin döngüsünün kontrolü. Plevral yaralanma, iki paralel yolun aktivasyonu ile sonuçlanır; pıhtılaşma ve fibrinoliz. Pıhtılaşmayı ve fibrin birikimini başlatmak için mezotelyal hücreler tarafından aktive edilmiş faktör VII kompleksleri tarafından üretilen doku faktörü (DF). uPA ve PAI-1'in mezotelyal hücreler tarafından düzenlenmesi; uPA fazla olduğunda plazmin üretimine ve fibrinolyze yol açabilir veya PAI-1 fazla olduğunda plazmin üretiminin inhibisyonuna ve fibrinolizin önlenmesine yol açabilir. uPA'nın uPAR'a bağlanması, uPA ile ilişkili proteolitik aktiviteyi hücre yüzeyine lokalize eden PA inhibitörleri tarafından geri döndürülemez inaktivasyona direnir.

## 2.4 Antiadezyon çalışmalar

Batın cerrahilerinde adezyon hiç istenmeyen bir durumdur. Ameliyat sonrası karın içi ve pelvik adezyonlar; bağırsak obstrüksiyonu, infertilite ve kronik pelvik ağrının önde gelen nedenidir ki insidansı % 55 ile % 95 arasında değişmektedir. Bazı kişilerin diğerlerine göre postoperatif adezyon geliştirmeye daha yatkın olduğu düşünülmekle birlikte bunun nedeni henüz açıklanamamıştır (Alpay 2008).

Bu nedenle de yapışık önleyici bariyer ve sistemik ilaç çalışmaları, öncelikle batın cerrahisi yapan genel ve obstetrik cerrahide fazladır (Hamaji 2014). Bariyer yöntemler; film, hidrojel, pudra, sprey, solüsyon ve sünger olarak sınıflandırılabilir. Bunların içinde de film ve hidrojeller ağırlıktadır. İçeriklerinde; başta kolajen, hyalüronik asit, selüloz, jelatin gibi doğal polimerler; polietilen glikol, polilaktik asit gibi sentetik polimerler ile doğal ve sentetik polimerlerin kombinasyonu bileşikler bulunur.

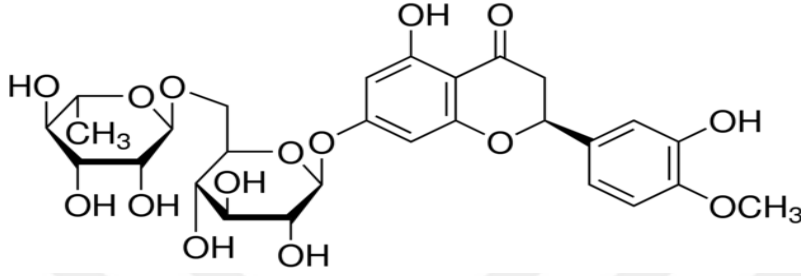
Gelişmiş cerrahi yöntemlerle birlikte adezyon önleyici bariyerlerin, adezyon oluşumunu ve buna bağlı morbiditeyi azalttığı kanıtlanmıştır. İdeal adezyon önleyici bariyeri tasarlamak için kriterlerimizi biyolojik bozunma süresi ve yapışma önleyici bariyerlerin biyoyumluluğu belirler. Adezyon önleyici bariyerlerin güvenliği ile bozunma ve biyoyumluluk konusunda da yeterli çalışma olmadığı bildirilmiştir. Batın cerrahisi için adezyon bariyerlerinin ameliyattan sonraki ilk 36 saat boyunca peritondaki travma sahasında kalması gerekir. Postoperatif 5-7 gün boyunca, iki veya daha fazla hasarlı doku yüzeyini birbirinden ayırarak, yeniden mezotelizasyon için gereken katı veya sıvı bariyerleri sağlamış olur. Diğer yandan, bu malzemelerin yanlış kullanımı bazen yapışmayı daha da kötüleştirir. Birden fazla katlama yapılarak kullanılması, yapışma bariyeri özelliklerini geliştirmez aksine bariyerin absorpsiyon oranını etkiler. Ayrıca bu materyallerde az da olsa, herhangi bir implante materyalde olduğu gibi, yabancı cisim reaksiyonları meydana gelebileceği belirtilmiştir. Adezyon önleyici bariyerlerin, ilgili alandan uzaklaştırılma yolu da önemli bir noktadır; 1 kDa' dan daha yüksek moleküler ağırlıklı polimerler, kapiller damar duvarlarından geçemediğinden, bu bariyerlerin bozulmuş fragman polimerleri bir

lenfatik yoluyla sistemik dolaşıma aktarılır. Çoğunluğu karaciğerde metabolize edilir. Postoperatif peritoneal adezyonları önlemek için; Seprafilm® (hyaluronat karboksimetilselüloz) ve Interceed® (oksidize rejenere selüloz) gibi ticari olarak temin edilebilen ve adhezyon oluşumunu azaltma konusunda nispeten geniş kabul gören ürünler, kliniklerde rutin olarak kullanılmaktadır (Naito 2017, Shimizu 2018, Chandel 2021). Göğüs cerrahisinde postoperatif adezyon genellikle istenen bir durum olsa da retorakotomilerde komplikasyon riskini artıracığından istenmez. Literatürde, torasik bölge için anti-adeziv yöntem olarak insanlar üzerinde yapılmış bir çalışma yoktur. Göğüs cerrahisi açısından adezyon önleyici çalışmalar, hayvanlar üzerinde, daha çok bariyer çalışmaları olarak yapılmıştır (Hamaji 2016). Karaçam ve ark. tarafından 20 sıçan üzerinde, polietilen glikol içeren bir membran ile yapılan torasik anti-adeziv bir çalışmada; mezotelyal proliferasyon skorunda, sham grubu ve çalışma grubu arasında anlamlı fark tespit edildiği raporlandı. Ayrıca plevral kalınlık, makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyonu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığı da belirtildi (Karacam 2011). Komatsu ve ark.'nın 72 sıçan üzerinde hemostatik kollojen membran ile yaptıkları başka bir çalışmada ise parietal plevrada çok daha az ve kısa adezyonlar ile mezotel hücre rejenerasyonunda önemli ölçüde iyileşme olduğu gösterildi (Komatsu 2007). Hamaji ve ark. tarafından 10 köpek üzerinde intraplevral yerleştirilen 3 bileşenli çözünebilir bir bariyer ile yapılan başka bir çalışmada, parietal plevranın kapiller yapısında artış olduğu ve plevral adezyon tespit edilmediği raporlandı (Hamaji 2014-a). Hamaji ve ark.'nın 5 köpek üzerinde hemostatik kolajen bariyer kullandığı diğer bir çalışmasında ise anti-adeziv bir sonuç alınmadığı bildirildi (Hamaji 2014-b). Akerberg ve ark.'nın sıçanlarda plevral yüzey üzerine sprey olarak polilizin ile poliglutamin uyguladığı ve İzumi ve ark.'nın da, farelerde plevra üzerine uygulanan toz poligama glutamik asit ile yaptığı çalışmalarda parietal plevradaki adezyonlarda belirgin azalma görüldüğü bildirildi (İzumi 2012, Akerberg 2013). Tüm bu çalışmalar sonucunda, bariyer yöntemlerin az ya da çok lokal anti-adeziv etki gösterebileceği düşünülmele birlikte bu konuda göğüs cerrahisi alanında sistemik ilaç uygulaması ile yapılmış bir çalışmaya rastlanılmadı.

## 2.5. İlaçlar

### 2.5.1. Hesperidin

Hesperidin (flavanone) (3,5,7-trihidroksi Flavanon-7-rhamnoglucoside) vitamin E'ye benzer etkileri olan biflavonoid türü potent bir antioksidandır (Şekil 8).



Şekil 8: Hesperidin'in kimyasal yapısı

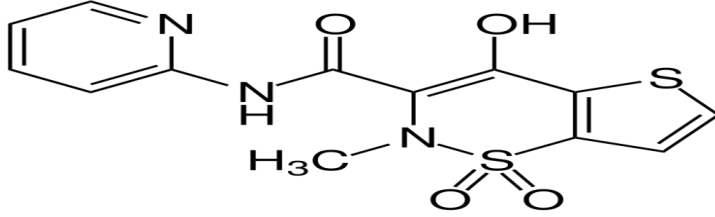
İlk kez 1827 yılında Lebreton tarafından keşfedilen hesperidin, glikozid halinde ya da glikozid bağları kırılarak absorbe edilir. Yaklaşık 4000 çeşidi olan flavonoidler; yenilebilen meyvelerde, yapraklı sebzelerde, bitki köklerinde, baharatlarda, tohumlarda, çayda, kahvede, kırmızı şarap ve birada rastlanır. Bunların doğal bir türevi olan hesperidin ise limon ve portakalda daha yaygındır. Flavonoidler ve diğer bitki fenoliklerinin süperoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), alkoksil radikal (RO<sup>-</sup>), peroksit radikal (ROO<sup>-</sup>) ve NO radikal temizleme, demir ve bakır şelasyonu, α tokoferol rejenerasyonu gibi antioksidan özellikleri mevcuttur. Flavonoidler bu fonksiyonlara ek olarak; antitümöral, antiviral, antibakteriyel, antitrombotik, fosfolipaz A2, siklooksijenaz, lipooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu ile antiinflamatuvar, antialerjik, antidiyabetik, vazodilatasyon yapıcı ve immünstimülan özellikleri gösterir. Bunların dışında, vasküler endotelial büyüme faktörü, İnterlökin 1 beta (IL-1β), İnterlökin 8 (IL-8), Tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) yapımını arttırdığına yönelik çalışmalar da mevcut olup, bu özelliği ile mast hücresi aracılı inflamatuvar hastalıkların tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceği düşünülmektedir. Vücutta çeşitli maddelerin ara metabolizmasında ve çok sayıda enzimin de koenzimi olarak görev yaparlar (39). Kahraman ve ark. hesperidin'in antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerini, Ertan ve ark. da antiinflamatuvar ve analjezik etkinin Prostaglandin E2 (PGE2) ve Prostaglandin

F2 $\alpha$ 'nın (PGF2 $\alpha$ ) sentezini inhibe ederek olduğunu göstermiştir. (Kahraman 2002, Ertan 2019). Haddadi ve ark. 'nın 50 sıçan ile göğüs bölgesine  $\gamma$  - ışınlama yaptıkları ve hesperidinin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmasında, hesperidinin akciğer dokusunda radyasyon pnömonisi ve fibrozisinde azalma görüldüğü bildirilmiştir (Haddadi 2017). Guardia ve ark. 'nın 35 sıçan ile yaptıkları ve hesperidinle birlikte üç flavonoid türünün anti inflamatuvar etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmasında, en çok kronik olmak üzere hem akut hem de kronik inflamasyonu inhibe ettiğini bildirdi (Guardia 2001).

### 2.5.2. Nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) / Tenoksikam

Nonsteroid antiinflamatuarların keşfedilmesi M.Ö. 3500'e kadar uzanır. Mısır papirüslerinde ve hiyerogliflerinde, karın ve eklem ağrıları için mersin ağacı kabuklarının kullanıldığı görülmektedir. M.S.30' larda ise inflamasyonun ölçütleri tanımlanmış ve söğüt ağacı yaprakları bunları yok etmede kullanılmıştır. NSAİİ terimi ise ilk defa 1949' da fenilbutazon için kullanılmıştır. Oksikam türevidir, steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar olarak adlandırılan bir kimyasal grubuna ait olan tenoksikam bir tienotiazin türevidir. Tenoksikam, 4-hidroksi -2-metil-N-2-piridinil 2H-tieno I2.3-eI-1,2- tiazin-3-karboksamit 1,1dioksit yapısındadır ve molekül ağırlığı 337.37414 g/mol, erime derecesi 209-213 °C' dir. (Şekil 9) Ortalama eliminasyon yarı ömrü 60-75 saattir ve vücuttan en yavaş elimine edilen ve en uzun etki süreli analjeziklerden biridir. Tenoksikam, araşidonik asitten siklik endoperoksidazın oluşumunu katalizleyen siklooksijenazı inhibe ederek prostoglandin sentezini inhibe ettiği, ayrıca aktif oksijen radikallerini tutarak ve lökosit kemotaksis ve fagositozunu inhibe ederek anti inflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir. Tenoksikamın analjezik ve antiinflamatuar aktivitesi en az, diğer NSAİİ' lar kadar etkin olmakla beraber antipiretik etkisi çok güçlü değildir. NSAİİ' lar içinde lipofilitesi en düşük olandır. Zayıf asidik özelliğiyle inflamasyonlu dokuya iyi penetre olur (Melli 2013). Sıçanlar 10mg/kg tenoksikam ve piroksikamın tekrarlanan dozlarını tolere edebilmişler ama 3mg/kg indometazin'in tekrarlayan dozlarının toksik olduğu bulunmuştur. Plazma klirensi 0.1-0.25 lt/sa' dir. Kanda ilacın %99' undan fazlası serum

albumine bağlanır. Eliminasyon esas olarak karacigerde olur. Tenoksikam vücuttan atılmadan önce oksidasyon ve konjugasyonla tamamen metabolize olur (Karatopuk 2007). Ezberci ve ark.'nın 24 sıçan ile yaptıkları çalışmada tenoksikamın postoperatif intraabdominal adezyonu azalttığı gösterilmiştir (Ezberci 2006).

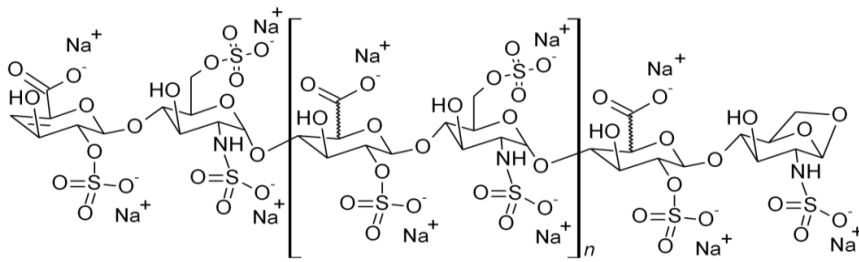


Şekil 9: Tenoksikamın kimyasal yapısı

### 2.5.3. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)/ Enoksaparin

Antikoagülanlar fibrin depolanmasının önlenmesinde kullanılırlar. Bu grubun en bilinen ve en eski temsilcisi heparindir. Mukopolisakkarit yapıda üretilen heparin, mast hücreleri tarafından salınır; K vitaminine bağımlı antitrombin III'ü aktive eder, böylece protrombinin trombine dönüşümünü tromboplastin aracılığıyla inaktive eder. Trombin; serin proteazdır, proteolitik etki göstererek fibrinojeni fibrine dönüştürür, bazı proteinlerin aktif hale geçmesini sağlar. Travmaya uğramış dokularda pıhtı oluşumunda esas rol alan faktördür. Bazı hücrel elemanlar ve büyüme faktörleri için kemotaktik etki gösterir, fibroblast çoğalmasını uyarır. Trombositleri aktive eder, fibrinojenin çözünemeyen bir molekül olan, fibrin haline dönüşmesini sağlar. DMAH'lar 1980'lerde anfraksiyone heparin molekülünün; enzimatik ve kimyasal tekniklerle, depolimerize edilmesi ile oluşturulmuştur. Molekül ağırlıkları, 5000-8000 dalton arasında değişir. (Şekil 10) Molekül ağırlıkları, plazma klerensleri, biyoyararlanımları ve glikozaminoglikan içerikleri açısından farklılık gösterirler. DMAH, damar endotelinden daha az lipoprotein lipaz salınmasını sağlayarak, antitrombin III tarafından faktör XIIa, faktör Xa ve kallikreinin inhibe edilmesini sağlar ancak faktör IXa ve faktör XIa'nın inhibisyonunu etkilemez. Böylelikle DMAH'ler koagülasyon kaskadının başlangıç basamaklarındaki serin proteazların (pıhtılaşma faktörlerinin) inaktivasyonunu potansiyalize etmiş olur, daha

ilerideki basamaklara etki etmez. Böylelikle bu gruptaki ilaçların, hemorajik yan etkileri az, antitrombotik aktiviteleri fazladır. DMAH' lar, antikoagülan etkilerinin yanında, fibröz doku oluşumunu azalttığı, anjiogenezisi artırıcı, inflamasyonu azaltıcı, yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği ve makrofajları uyarıcı etki gösterirler. Ayrıca trombositlerle daha az etkileşime girerek profibrinolitik etki de başlatabilirler. Ayrıca t-PAI salınımını artırarak daha güçlü fibrinolitik etki gösterirler ki bu etkisi standart heparinden çok daha güçlüdür. DMAH' ın farmakolojik profili standart heparinden farklıdır. Daha uzun bir eliminasyon yarı ömrüne ve daha yüksek biyoyararlanım oranına sahiptir. Standart heparinlere göre plazma proteinlerine daha az bağlanırlar ve yarı ömürleri daha uzundur. Günde bir defa subkütan olarak kullanıldıklarında antitrombotik etkiye sahiptir. Standart heparinlere göre trombinin inhibe etmeleri çok daha az olduğundan, gözlem ve laboratuvar tetkikleri ile monitörizasyona genelde ihtiyaç duyulmadığından kullanım açısından oldukça kolaylık sağlarlar. Gerek duyulursa faktör Xa düzeyine bakılarak takibi yapılabilir (Kayaalp 2013). Türkçapar ve ark.' nın 50 sıçanlık intraabdominal adezyonların önlenmesine yönelik DMAH uygulamasının , Fukasawa'nın da tavşanlar üzerinde intraperitoneal adezyonların önlenmesinde heparin uygulamasının adezyonları azalttığı gösterilmiştir (Fukasawa 1991, Türkçapar 1995).



**Şekil 10:** Enoksaparin sodyumun kimyasal yapısı

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Deneysel çalışma modeli

Bu deneysel çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan, 21/04/2020 tarih ve 2020-024 karar sayısı ile onay alındıktan sonra; KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Çalışmada; kolay temin edilebilme, güvenilir sonuç verme ve deneyin tekrar edilebilme oranının yüksek olması sebebiyle, ağırlıkları 250 ila 300 gram arasında değişen 52 adet Wistar-Albino cinsi, sağlıklı erişkin erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar; % 55 ± 5 nem; 21°C ile 23°C arasında sıcaklık; 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsünde tek tek kafeslendi. Kafeslerde; serbest su kaseleri, beslenme için ise Türk Standartları Enstitüsü'nün (TSE) kılavuzlarına uygun şekilde formüle edilmiş bir pelet sıçan yemi seçildi. Cerrahi işlem öncesi yem veya su kısıtlamasına gidilmeden ratlar rastgele 6 gruba ayrıldı. Bunlar;

- Grup 1 - sham grubu- (n=7),
- Grup 2 - cerrahi kontrol grubu- (n= 9),
- Grup 3 - düşük doz hesperidin grubu- (n= 9),
- Grup 4 - yüksek doz hesperidin grubu- (n= 9),
- Grup 5 - nsaii/ tenoksikam grubu- (n= 9) ve
- Grup 6 - dmah/enoksaparin grubu- (n= 9) dur.

#### 3.2. Cerrahi yöntem

Operasyon yapılacak alan hazırlanarak, deneklere operasyon boyunca oksijen desteği sağlayacak düzenek kuruldu. Oral ve nazal yoldan 2 lt/dk oksijen verildi. Tüm deneklere Ketamine (35 mg/kg/ intraperitoneal-ip-) ve Xylazine (5 mg/ kg/ ip) ile anestezi sağlandı ve operasyon bölgeleri tıraşlandı. Denekler sol lateral dekübit

pozisyonunda yatırılarak operasyon sahası iyotlu solüsyon ile dezenfekte edildi. (Resim 5) Lokal anestetik olarak cilt altına 0,5 mg/kg bupivakain (Marcaine flacon®, %0,5, 20 ml) enjekte edilerek *Grup 1' deki (sham grubu)* 7 deneğe, sadece 4. veya 5. interkostal aralıktan, yaklaşık 2-2,5 cm.lik torakotomi yapıldı ve kanama ile hava kaçağı kontrolü yapılarak, toraks için drenaj katateri kullanılmaksızın, kotlar tek tek 3.0 prolentle yaklaştırılıp, kas ve cilt devamlı süturlarla kapatıldı. Sıçanlara, anestezi etkisi geçip spontan solunumları dönünceye kadar oksijen desteği verildi. *Grup 2 (cerrahi kontrol grubu)*, *grup 3 (düşük doz hesperidin grubu)*, *grup 4 (yüksek doz hesperidin grubu)*, *grup 5 (nsaii/ tenoksikam)* ve *grup 6 (dmah/enoksaparin)* 'daki 9' ar deneğe de aynı yer ve şekilde torakotomi yapılarak, ardından torakotomi insizyonunun üst ve altındaki parietal plevra ile visseral plevra, hava kaçağı ve kanama oluşturmayacak şekilde, kuru ve 0,1 ml iodinli tamponla abraze edilerek, adezyon modeli oluşturuldu. (Resim 6) Tüm gruplara, kanama ve hava kaçağı kontrolü yapılarak, toraks için drenaj katateri kullanılmaksızın, kotlar tek tek 3.0 prolentle yaklaştırılıp, kas ve cilt devamlı süturlarla kapatıldı. Sıçanlara anestezi etkisi geçip, spontan solunumları dönünceye kadar oral ve nazal yoldan 2 lt/dk oksijen desteği verildi. Postoperatif antibiyotik verilmeksizin, her grup ayrı ayrı olacak şekilde kafeslerde tutuldu (Resim 7). Her deneğe ilk 24 saatte intramuskuler morfin HCL 0,1 mg/kg dozunda 12 saat arayla 2 kez yapıldı. Deneklerin alabilecekleri kadar su ve yem sağlanarak kontrolleri yapıldı.

**Resim 5:** Deneklerin preop hazırlanması, tıraşlanması, lokal anestetik yapılması



**Resim 6:** Deneklere standart cerrahi prosedür uygulanarak parankim hasarı verilmesi ve adezyon modelinin oluşturulması



**Resim 7:** Deneklerin postoperatif kafeslerde tutulması



### 3.3. İlaç uygulama yöntemi

Postoperatif 10 gün boyunca;

- **Grup 1 (sham grubu)**'e intraperitoneal (i.p.) herhangi bir ilaç uygulanmadı.
- **Grup 2 (cerrahi kontrol grubu)** ye hesperidin çözücüsü olduğundan dolayı dimetilsulfoksit (DMSO); Yeh ve ark. ile Kongtawelert ve ark.'nın çalışmalarında



Enfeksiyon gelişen ve akabinde ölen denekler (Grup 1' den 2 ve Grup 5' ten 1; toplam 3 adet) deney protokolünden çıkartıldı. Böylece çalışmaya, 49 adet denekle devam edildi (Resim 9). Sıçanlar, 11. günde yara iyileşmesi tamamlanmış olduğundan (Resim 10), letal dozda eter kullanılarak sakrifiye edildi. Sakrifiye deneklerden, öncelikle biyokimyasal incelemeler için kan örnekleri alındı (Resim 11) ve ardından 8. veya 9. interkostal aralıktan tekrarlayıcı torakotomi uygulanarak intraplevral adezyonlar makroskopik olarak ölçüldü (Resim 12). Sonrasında adezyon skoru aşağıda tarif edildiği gibi yapılarak göğüs duvarı unblok çıkartılıp (Resim 13), dokular ayrı ayrı numaralandırılmış kutularda % 10' luk formaldehit içerisinde fikse edilerek laboratuvara gönderildi.

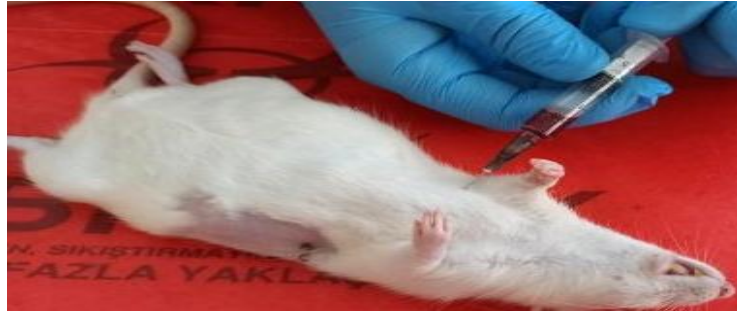
**Resim 9:** Deney protokolüne göre postoperatif denek bakımı



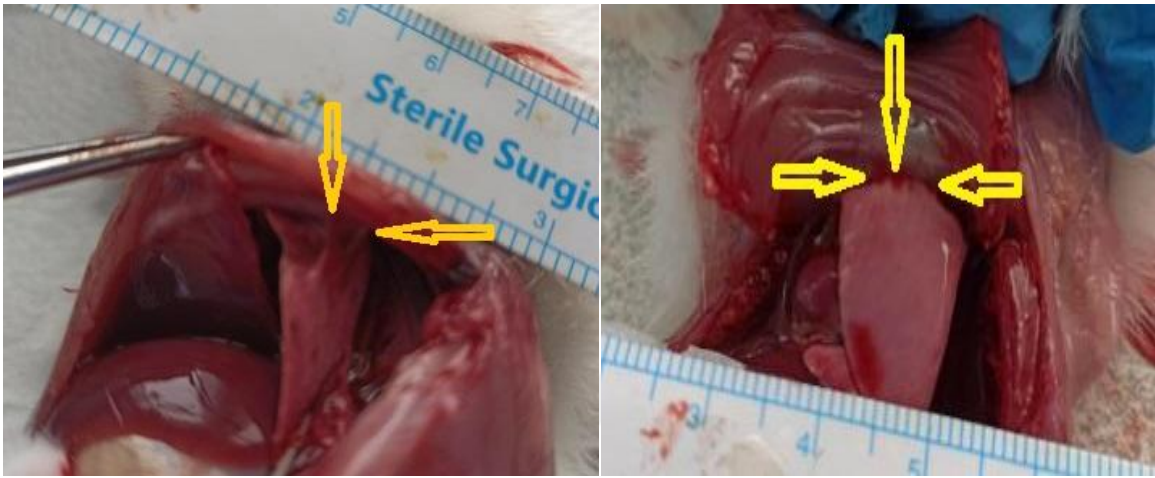
**Resim 10:** 11. günde yara iyileşmesi tamamlanmış bir denek



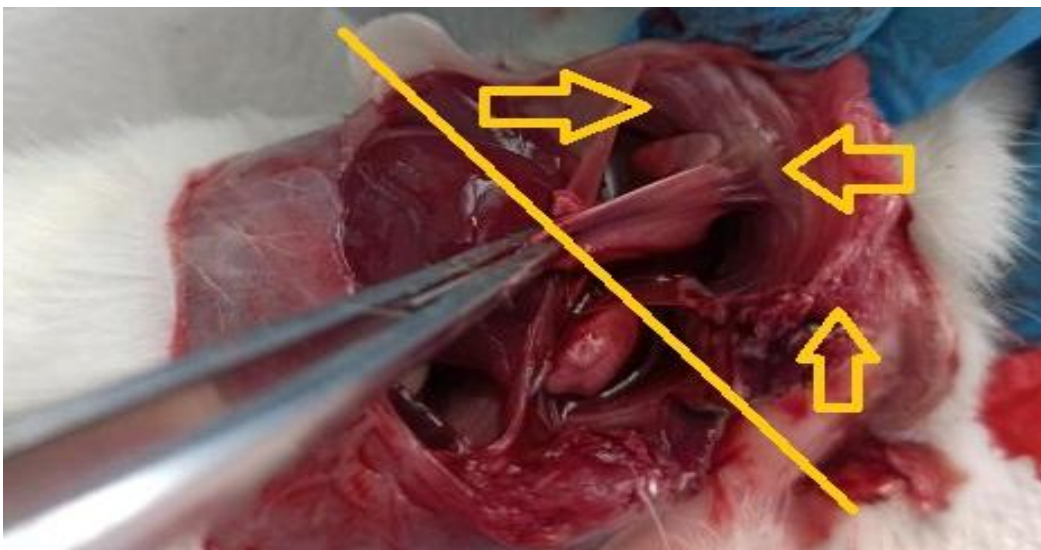
**Resim 11:** Sakrifiye edilen denekten biyokimyasal incelemeler için kan örneğinin alınması



**Resim 12:** İntraplevral adezyonların, tekrarlayıcı torakotomi ile makroskopik olarak ölçülmesi



**Resim 13:** Göğüs duvarının unblok çıkartılması



### 3.4. Deneysel inceleme grupları

#### 3.4.1.Makroskopik değerlendirme:

A) **Adezyon alanı (mm<sup>2</sup>)**, ilk torakotomi insizyonunun önündeki adezyon alanı (mm<sup>2</sup>)

B) Parietal plevra ile akciğer arasındaki **adezyon şiddetinin skorlanması (AŞS)**:

- 1: Adezyon yok
- 2: Gevşek= Künt diseksiyonla giderilen
- 3: İlımlı= Bazıları keskin diseksiyonla giderilen
- 4: Şiddetli= Hepsi keskin diseksiyonla giderilen

#### 3.4.2.Mikroskopik değerlendirme:

Patoloji laboratuvarına %10 luk formaldehit içerisinde fikse edilerek gelen dokular, makroskopik diseksiyon işleminden sonra rutin doku takibine alındı. Parafin bloklara gömülen örneklerden 4-5 mikron kalınlığında 2' şer kesit alınarak, kesitlerin 1 tanesi **hematoksilen eozin (H&E)** ile 1 tanesi **immünohistokimyasal CD-68** (Dako Omnis cihazına uygun flex monoclonal Mouse anti human CD68) ile boyandı. Boyalı camlar tek patolog tarafından Olympus BX46 ışık mikroskopisinde değerlendirildi. Histopatolojik olarak parietal plevradaki değişiklikler, mononükleer inflamatuvar hücreler ve CD68 ile makrofaj infiltrasyon skoru olarak değerlendirildi (Brochhausen 2017).

Parietal plevradaki değişikliklerin değerlendirilmesi, Karaçam ve ark.' nın çalışmasına benzer şekilde aşağıda anlatıldığı gibi planlandı (Karacam 2011);

A) **Mezotal hücre proliferasyon skoru** (x200 büyütme); mezotel hücre tabakasının bütünlüğünü göstermektedir.

- 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

B) **Mononükleer inflamatuvar hücre (MNH) infiltrasyon skoru** (x400 büyütme); plevral yüzeyin veya yapışık akciğer dokusunun altındaki kollagen tabakasında

- 1: Az= Hemen hiç MNH yok
- 2: Orta=100' den az MNH bulunması
- 3: Çok=100' den fazla MNH bulunması

C) Kollagen tabakasındaki **makrofaj infiltrasyon skoru** (x400 büyütme);

- 1: Az= Hemen hiç makrofaj yok
- 2: Orta= 100' den az makrofaj sayılması
- 3: Çok=100' den fazla makrofaj sayılması

#### 3.4.1. Biyokimyasal değerlendirme:

Deneklerden alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerinde; *IL-1 $\beta$*  ve *IL-10* düzeyleri, Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya araştırma laboratuvarında, **enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi** ile çalışıldı.

#### 3.5. İstatistiksel analiz yöntemleri

İstatistiksel değerlendirmeler; **Microsoft SPSS 24.0** programı kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. *IL-1 $\beta$*  ve *10*, normal dağılım gösterdiği için *One Way Anova* testi ile diğer değişkenler *Kruskal Wallis* varyans analizi ile değerlendirildi. *Post hoc* olarak, *Tukey testi* ve *Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi* ile değerlendirildi. Tüm analizlerde, anlamlılık düzeyi ***p*<0,05** olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Makroskopik Değerlendirme

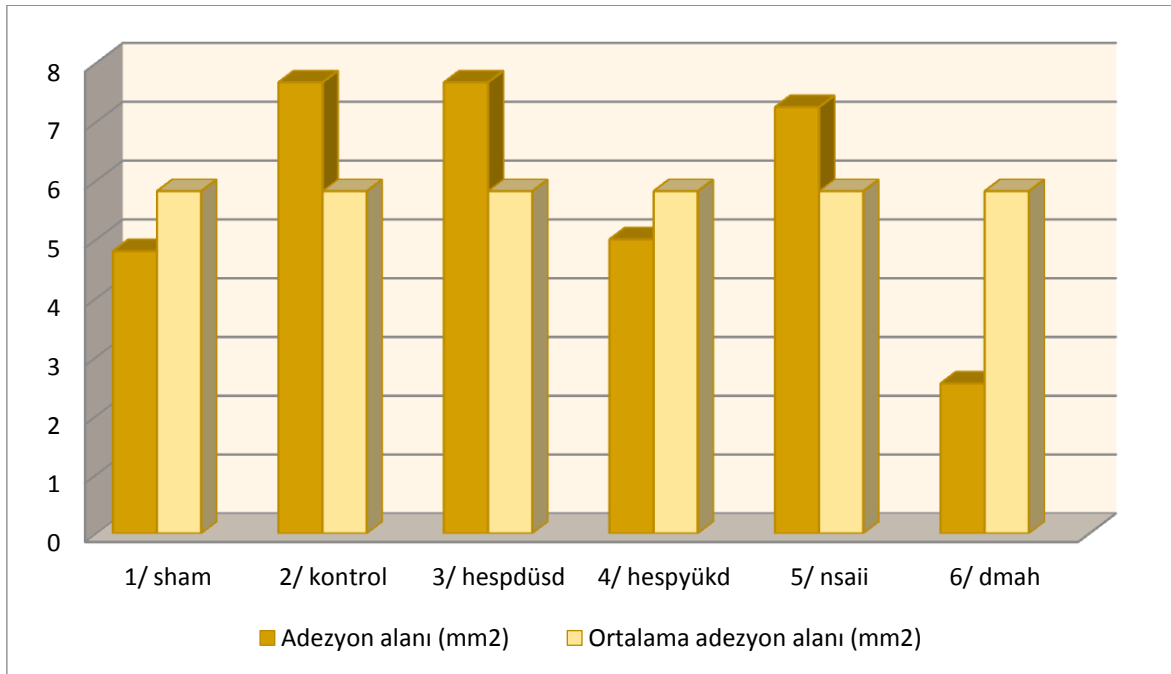
Makroskopik olarak incelediğimiz; **adezyon alanı**'nın (ilk torakotomi insizyonunun önündeki adezyon alanı ( $mm^2$ )) ve parietal plevra ile akciğer arasındaki **adezyon şiddetinin skoru (AŞS)**'nin olduğu tablo aşağıdaki gibidir.

- Grup 1 - **sham** grubu- (n=5)'in ortalama adezyon alanı ( $mm^2$ ): **4,8/ AŞS: 2;**
  - Grup 2 - **cerrahi kontrol** grubu- (n= 9)'nin ortalama adezyon alanı ( $mm^2$ ): **7,67/ AŞS: 2,55**
  - Grup 3 - **düşük doz hesperidin** grubu- (n= 9)'ün ortalama adezyon alanı ( $mm^2$ ): **7,67/AŞS: 2,44**
  - Grup 4 - **yüksek doz hesperidin** grubu- (n= 9)'ün ortalama adezyon alanı ( $mm^2$ ): **5/ AŞS: 1,88**
  - Grup 5 - **nsaii/ tenoksikam** grubu- (n= 8)'in ortalama adezyon alanı ( $mm^2$ ): **7,25/ AŞS: 2**
  - Grup 6 - **dmah/enoksaparin** grubu- (n= 9)'nin ortalama adezyon alanı ( $mm^2$ ): **2,55/ AŞS: 1,33**
- (genel ortalama adezyon alanı ( $mm^2$ ): 5,82 / AŞS: 2,03)**

**Tablo 2:** Adezyon alanı (mm<sup>2</sup>)

Değerler/ Gruplar	Ortalama±std	Ortanca(min-max)	%25	%75
Grup 1	4,80 ± 1,09	4 (4-6)	4	2
Grup 2	7,66±3,57	9 (2-12)	4	10,50
Grup 3	7,66±4,18	6 (4-15)	4	12
Grup 4	5±4,18	4 (1-12)	1	9
Grup 5	7,25±3,45	9 (2-12)	4	9
Grup 6	2,55±1,13	2 (1-4)	2	4

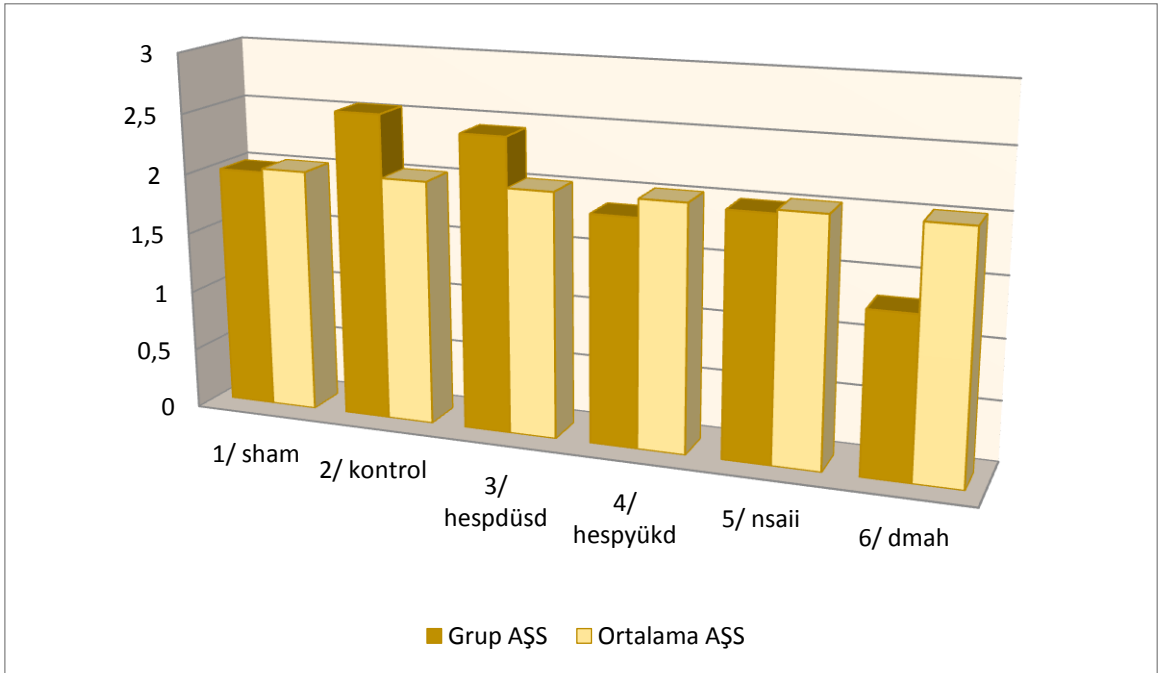
**Grafik 1:** Adezyon alanlarının (mm<sup>2</sup>) karşılaştırılması



**Tablo 3:** Adezyon şiddet skoru (AŞS)

Değerler/ Gruplar	Ortalama±std	Ortanca(min-max)	%25	%75
Grup 1	2±0,0	2 (2-2)	2	2
Grup 2	2,55±0,88	3 (1-4)	2	3
Grup 3	2,44±0,72	2 (2-4)	2	3
Grup 4	1,88±0,92	2 (1-3)	1	3
Grup 5	2±0,53	2 (1-3)	2	2
Grup 6	1,33±0,50	1 (1-2)	1	2

**Grafik 2:** Adezyon skorlarının karşılaştırılması

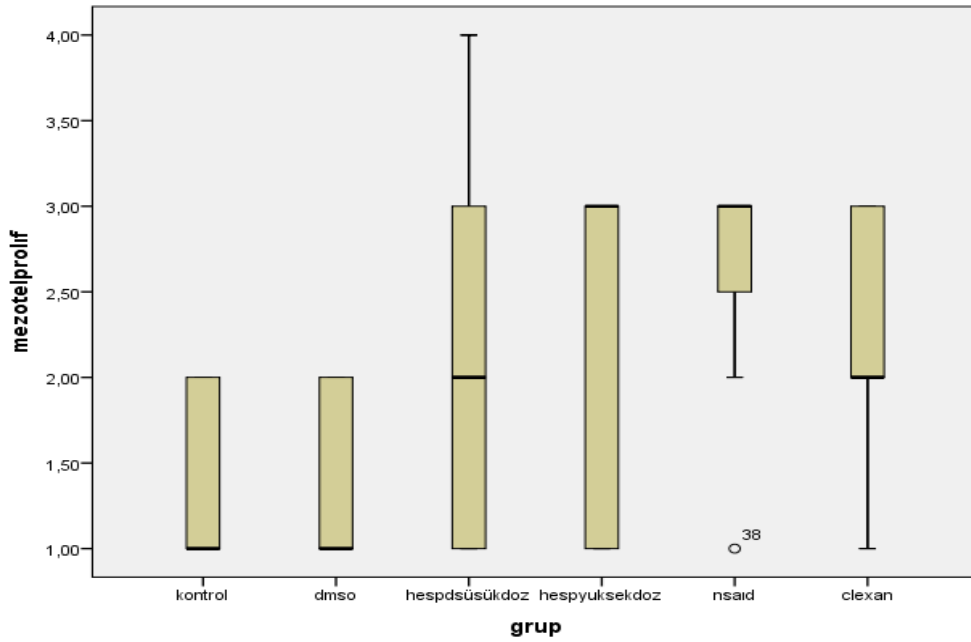


## 4.2. Mikroskopik Değerlendirme

**Tablo 4:** Mezotal hücre proliferasyon skoru

Değerler/ Gruplar	Ortalama±std	Ortanca(min-max)	%25	%75
Grup 1	1,40±0,54	1 (1-2)	1	2
Grup 2	1,33±0,50	1 (1-2)	1	2
Grup 3	2,11±1,05	2 (1-4)	1	3
Grup 4	2,11±1,05	3 (1-3)	1	3
Grup 5	2,62±0,74	3 (1-3)	2,25	3
Grup 6	2,11±0,78	2 (1-3)	1,5	3

**Grafik 3:** Mezotal hücre proliferasyon skoru

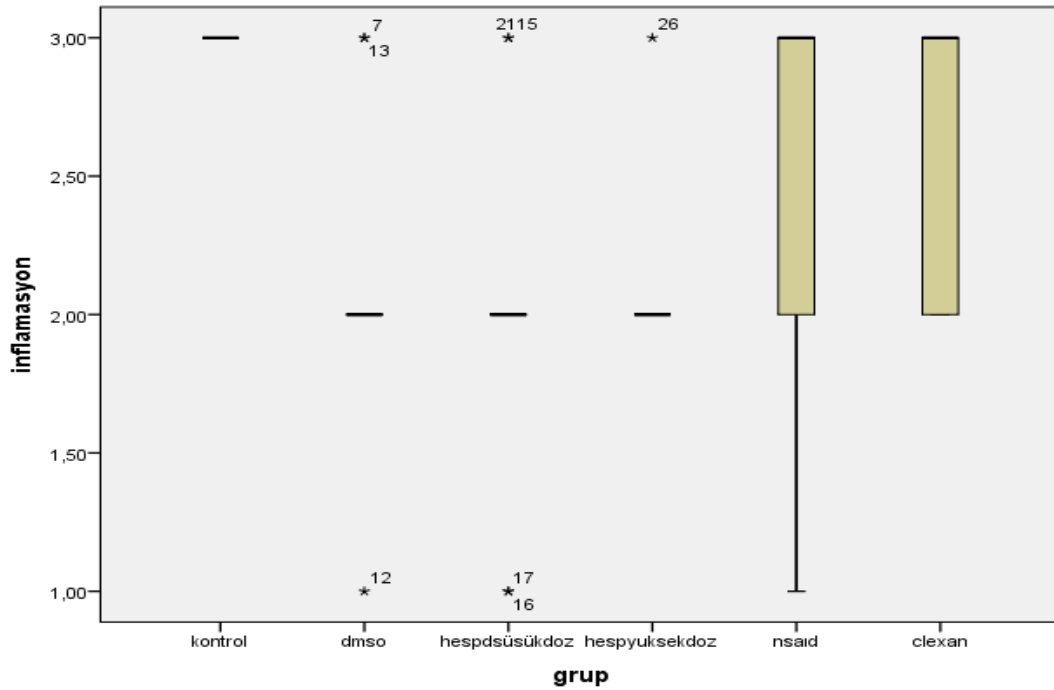


**Tablo 5:** Mononükleer inflamatuvar hücre (MNH) infiltrasyon skoru

Değerler/Gruplar	Ortalama±std	Ortanca(min-max)	%25	%75
Grup 1	*±*	* (*-*)	*	*
Grup 2	2,11±0,60	2 (1-3)	2	2,50
Grup 3	2±0,70	2 (1-3)	1,50	2,50
Grup 4	2,11±0,33	2 (2-3)	2	2
Grup 5	2,50±0,75	3 (1-3)	2	3
Grup 6	2,66±0,50	3 (2-3)	2	3

\* Kontrol grubu olduğunda MNH skoru sabittir. Kontrol grubunun verileri, istatistiksel olarak, bu noktadaki grup çalışmalarına dahil edildi ancak kendi grup değerlerine dahil edilmedi.

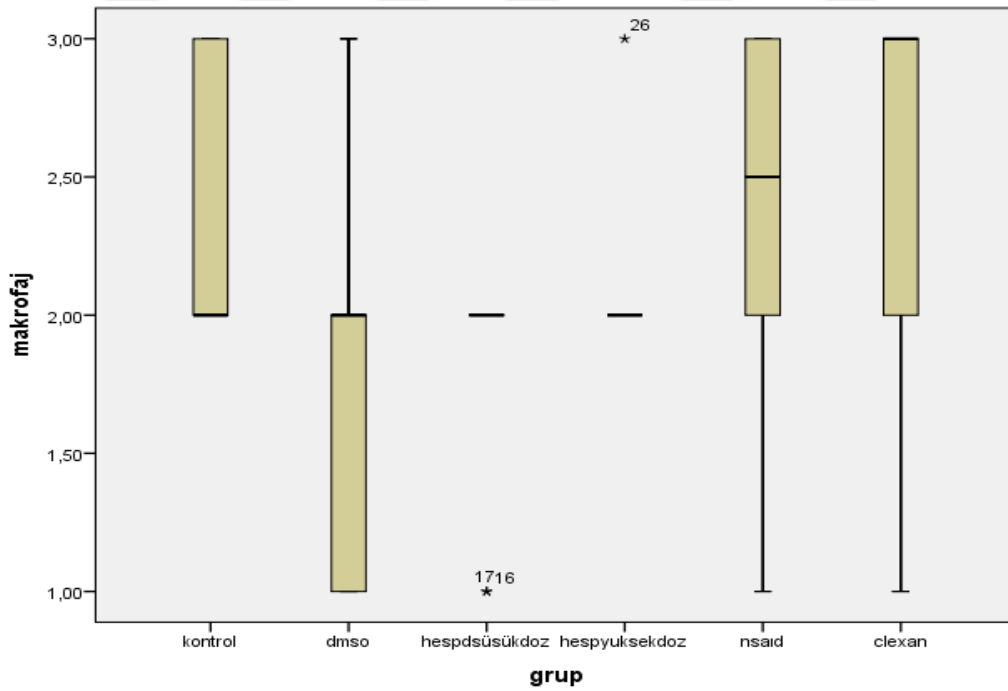
**Grafik 4:** Mononükleer inflamatuvar hücreler (MNH) için infiltrasyon skoru



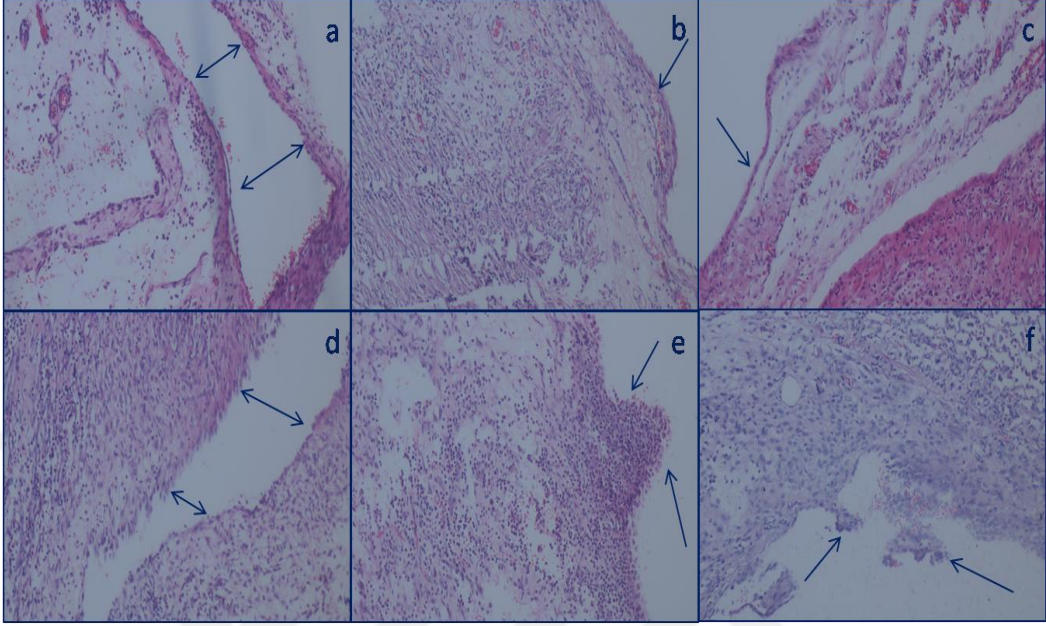
**Tablo 6:** Makrofaj infiltrasyon skoru

Değerler/ Gruplar	Ortalama±std	Ortanca(min-max)	%25	%75
Grup 1	2,40±0,54	2 (2-3)	2	3
Grup 2	1,88±0,78	2 (1-3)	1	2,50
Grup 3	1,77±0,44	2 (1-2)	1,50	2
Grup 4	2,11±0,33	2 (2-3)	2	2
Grup 5	2,37±0,74	2,5 (1-3)	2	3
Grup 6	2,44±0,72	3 (1-3)	2	3

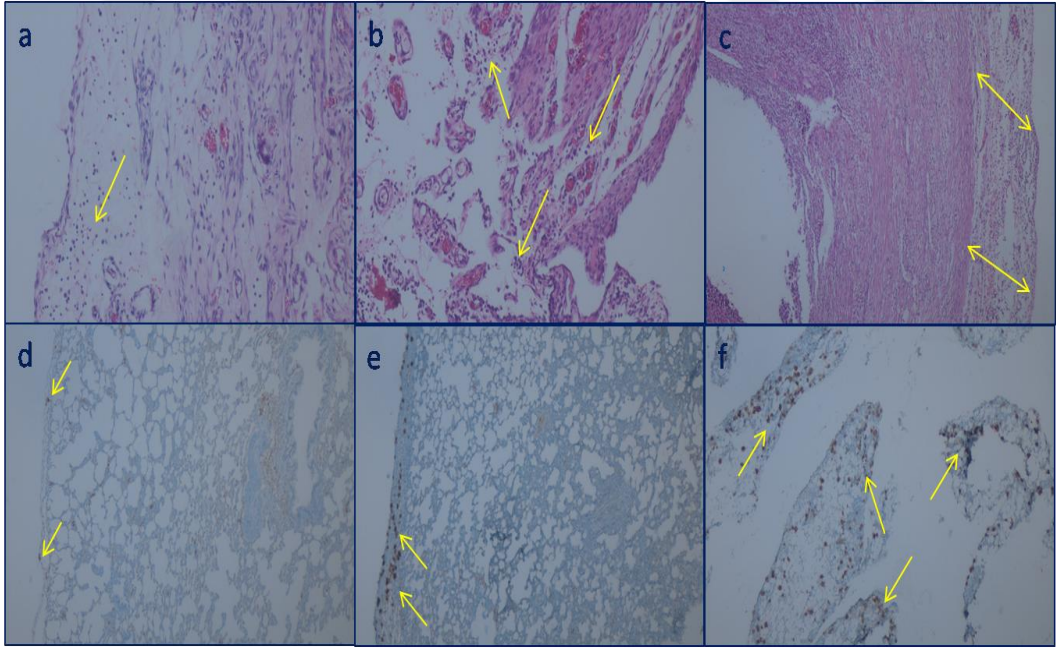
**Grafik 5:** Makrofajlar infiltrasyon skoru



Resim 14' de plevral yüzey mezotel hücreleri (x100 H&E) ve resim 15' de hemotoksilen Eozin (x100 H&E) ve CD68 (x40) boyama ile değerlendirme yapıldı.



**Resim 14:** Plevral yüzey mezotel hücreleri (x100 H&E)



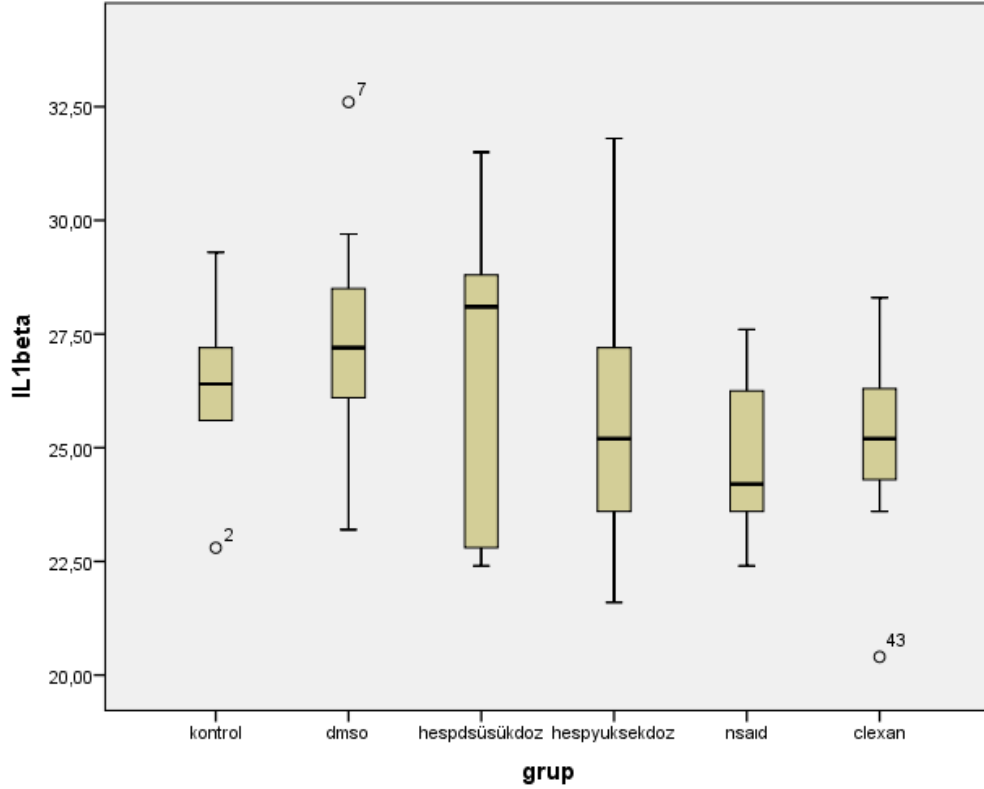
**Resim 15:** Hemotoksilen Eozin (x100 H&E) ve CD68 (x40) boyama; a-b-c: İnflamasyon (sırası ile derece 1-2-3) (x100 H&E); d-e-f: İmmünohistokimyasal CD 68 Boyama ile histiositlerde kahverengi boyanma (sırası ile derece 1-2-3) x40

### 4.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Tablo 7: Serumda *IL-1 $\beta$*  düzeyleri

Değerler/ Gruplar	Ortalama $\pm$ std	Ortanca(min-max)	%25	%75
Grup 1	26,26 $\pm$ 2,37	26,40 (22,80-29,30)	24,20	28,25
Grup 2	27,43 $\pm$ 2,67	27,20 23,20- 32,60)	25,85	29,10
Grup 3	26,77 $\pm$ 3,48	28,10 (22,40- 31,50)	22,60	29,50
Grup 4	25,64 $\pm$ 3,30	25,20 (21,60- 31,80)	23	28,25
Grup 5	24,76 $\pm$ 1,77	24,20 (22,40- 27,60)	23,60	26,32
Grup 6	25,16 $\pm$ 2,32	25,20 (20,40- 28,30)	23,95	26,95

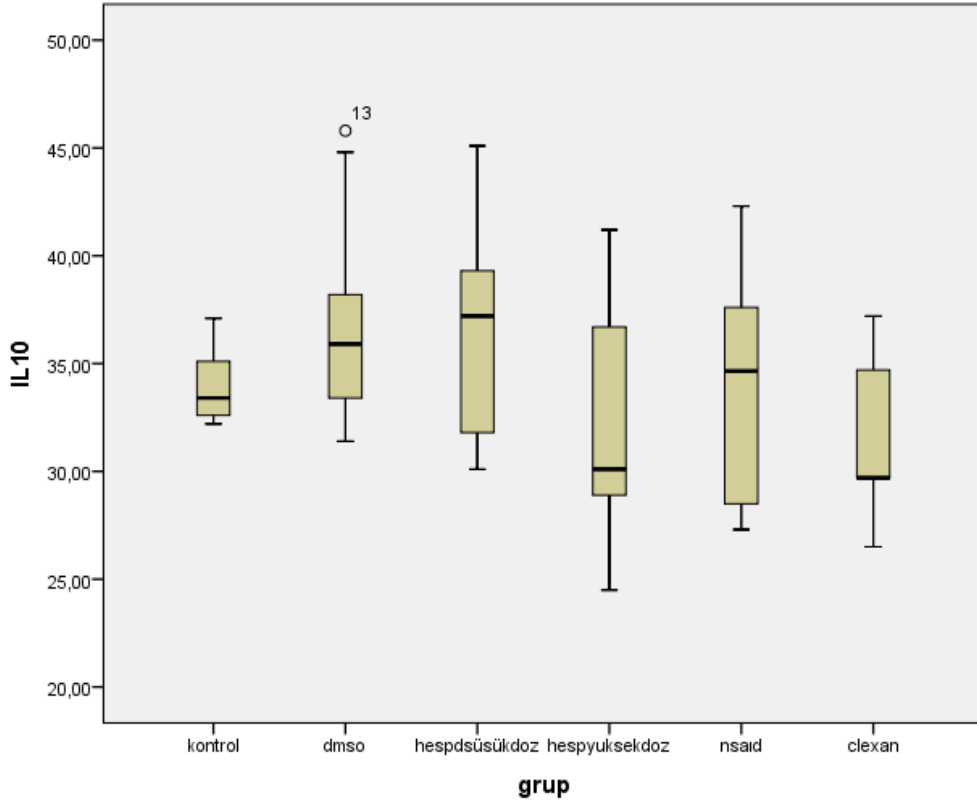
Grafik 6: *IL-1 $\beta$*  düzeyleri



**Tablo 8:** Serumda *IL-10* düzeyleri

Değerler/ Gruplar	Ortalama±std	Ortanca(min-max)	%25	%75
Grup 1	34,08±2,02	33,40 (32,20- 37,10)	32,40	36,10
Grup 2	37,05±5,23	35,90 (31,40- 45,80)	32,80	41,50
Grup 3	36,77±5,63	37,20 (30,10- 45,10)	31,50	42,05
Grup 4	32,11±5,77	30,10 (24,50- 41,20)	27,50	37,75
Grup 5	33,88±5,47	34,65 (27,30- 42,30)	28,50	37,90
Grup 6	31,87±3,86	29,70 (26,50- 37,20)	29,10	35,70

**Grafik 7:** *IL-10* düzeyleri



Sıçan deney modeli ile; torakotomi sonrası plevral adezyon oluşturularak, 10 gün boyunca intraperitoneal olarak yani sistemik yolla farklı ilaçları vererek karşılaştırma yaptığımız bu çalışma ile ilaçların adezyonu önleme üzerine etkilerini araştırmak istedik. Bu bağlamda denekler hem biyokimyasal hem makroskopik hem de histopatolojik olarak değerlendirildi.

- **Makroskopik incelemede;** plevral adezyon; **adezyon alanı (mm<sup>2</sup>)** ve **adezyon şiddet skoru (AŞS)** ile değerlendirildi.

En yüksek adezyon alanı ve adezyon şiddet skorunun deney modelinin başarı ile uygulanması halinde **cerrahi kontrol (grup 2)** grubunda olması bekliyorduk ki bizim sonuçlarımız da bunu göstermektedir. En düşük adezyon alanı ve adezyon şiddet skorunun ise **enoksaparin (grup 6)** grubunda olduğunu gördük. Hesperidinin birçok 'anti' (antiinflamatuvar, antiallerjik,...) özelliğinden dolayı, **yüksek doz hesperidin (grup 4)** grubunun en fazla etkiyi göstermesini bekliyorduk. Yine de bu grup ikinci olarak araştırmamızda kendini gösterebilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında; **cerrahi kontrol (grup 2)** ve **düşük doz hesperidin (grup 3)** grupları ile **enoksaparin (grup 6)** grubu arasında hem **adezyon şiddet skoru** hem de **adezyon alanı** için; **tenoksikam (grup 5)** grubu ile **enoksaparin (grup 6)** grubu arasında da sadece **adezyon alanı** için istatistiksel olarak **anlamlı farklılık saptandı (p<0.05)**. Yani makroskopik olarak adezyonu en çok önleyen grup, beklenenin aksine, **enoksaparin (grup 6)** grubu oldu.

➤ *Histopatolojik incelemelerde* ise;

*Mezotel hücre proliferasyon skoru;* en fazla *tenoksikam (grup 5)* grubunda ölçülürken, en az *cerrahi kontrol (grup 2)* grubunda ölçüldü ki bu iki grup arasında *istatistiksel olarak anlamlı farklılık* da belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). *Makrofaj infiltrasyon skoru, mononükleer inflamatuvar hücre (MNH) infiltrasyon skoru* ile benzer şekilde en fazla *enoksaparin (grup 6)* grubunda ölçülürken en az *düşük doz hesperidin (grup 3)* gruplarında ölçüldü. *Mononükleer inflamatuvar hücre (MNH) infiltrasyon skorunda, istatistiksel olarak anlamlı farklılık* ise *sham (grup 1)* ile *yüksek doz hesperidin (grup 4)* grupları arasında gösterildi ( $p<0.05$ ). *Makrofaj infiltrasyon skorunda* gruplar arasında *istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenemedi* ( $p>0.05$ ).

➤ Deneklerin *kanlarındaki IL-1 $\beta$* ; en fazla *cerrahi kontrol (grup 2)* grubunda, en az *tenoksikam (grup 5)* grubunda ölçüldü. *IL-10* ise en fazla yine *cerrahi kontrol (grup 2)* grubunda, en az *enoksaparin (grup 6)* grubu ile buna çok yakın değerde olan *yüksek doz hesperidin (grup 4)* gruplarında ölçüldü. Gruplar arasında ise istatistiksel olarak *anlamlı farklılık saptanmadı* ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Vücutta tüm boşluklar bir epitel tabakası ile kaplıdır. Adezyonlar da tüm bu vücut boşluklarını etkileyen fiziksel stres etmenleri sonrasında, tabakalar arasında gelişen, çoğunlukla kalıcı fibrovasküler bantlardır. Torasik kavitenin iç yüzeyini döşeyen parietal plevra, mediastinal ve diyafragmatik yüzeyler dahil tüm alanı kaplamaktadır. Akciğer, özefagus, trakea, diyafragma, mediastinal hastalıklar dolayısıyla yapılan cerrahi girişimler sonrasında intraplevral adezyon sıklıkla görülmektedir. Göğüs cerrahisi açısından işlem sonrasında oluşan bu adezyon bize çoğu zaman fayda sağlamaktadır. Bu adezyon sayesinde rezeke edilen akciğer dokusunun yerinde kalan ve mikrobiyal üreme için potansiyel oluşturan boşluklar kapatılmaktadır.

Plevral yüzeylerde, oluşan bu yapışıklığın birçok sebebi vardır. Yapışıklığın şiddetine göre tekrar planlanacak bir torasik cerrahi işlem oldukça zor olacaktır. Parietal plevraya yapılan girişimler ve travma sonrası, plevral adezyonların oluşması normal bir süreçtir. Bazı durumlarda, bu adezyonların ayrılması ve intratorasik lokülasyonların birleştirilmesi amacıyla intraplevral fibrinolitik tedavi yapılabilmektedir (Tokuda 2006, Emre 2009).

Göğüs cerrahisinde; genellikle metastatik akciğer tümörleri, metakron akciğer tümörleri, tekrarlayan pnömotoraks ve daha nadiren amfizem için yapılan cerrahilere sekonder adezyonlar görülmektedir (Komatsu 2007). Cerrahideki gelişmeler, radyolojik tanılarda artış ile birlikte torasik cerrahi sayılarında ciddi bir artış mevcuttur. Bu artışla birlikte, tekrarlayan torasik cerrahi işlem sayısı da artmaktadır. Primer cerrahi öncesi tekrar bir cerrahi yapılmasını öngörmek oldukça zor olsa da özellikle malignite hastalarında tamamlayıcı cerrahi işlemler ve tekrarlayan metastazlar sebebiyle ikincil torasik cerrahi gereksinimi artmıştır (Forster 2020). Pulmoner metastazektomi sonrası nüksler hastaların % 50' den fazlasında meydana gelir ve bu da bazılarını tekrarlayan metastazektomi için potansiyel aday yapar (Hamaji 2014-a). Farklı primer tümör tipleri için tekrarlayan pulmoner metastazektomi ile metakron, ipsilateral, küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) için tekrarlayan anatomik

pulmoner rezeksiyonların faydaları raporlanmıştır (Murakawa 2021, Kim 2008). Özellikle bazı metastaz türleri için, dört kez metastazektomi yapıldığı kaydedilmiştir. Bu açıdan, bazı hastalarda retorakotomi beklenen bir cerrahi prosedürdür. (Weiser 2000, Briccoli 2005, Hattori 2020). Bununla birlikte retorakotomi, cerrahi teknik açısından riski artıracaktır. Retorakotomi yapılacak hastalarda adezyon; akciğer ile göğüs duvarı, mediasten ve özellikle hiler yapılar (bronş ve/ veya pulmoner damarlar) arasında olabilir. Özellikle hiler ve/ veya mediasten ile akciğer arasındaki adezyonların intraoperatif olarak yönetilmesi daha zordur. Göğüs cerrahisinde literatüründe, plevral adezyonları engellemek için son yıllarda giderek artan sayılarda, çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların hepsi, bizim çalışmamız da dahil olmaz üzere, toraks duvarı ile viseral plevra arasında yapılmıştır (Karacam 2011, Hamaji 2014-a, Hamaji 2016). Bizim de bu deney modelini oluşturmak istememizdeki amaç; bu zorluğun aşılmasına ufak da olsa bir katkı sağlayabilmektir. Çalışmayı planlarkenki hayalimiz, retorakotomi yapılacak olan hastanın muhtemel intraplevral adezyonlarının, preoperatif sistemik olarak bir ilaç verilerek azaltılması; böylelikle hem hastanın hem de göğüs cerrahisinin intraopretatif risklerinin minimuma indirilmesini sağlamaktır. Sistemik verilecek ilaçların, düşük fiyat ve hiler bölge de dahil tüm torasik adezyonlara etki edebilme ihtimali nedeniyle böyle bir çalışma yaptık. Aslında yaygın etkileri olan antiadeziv 'mucize bir ilaç' bulmaya çalıştık.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; **enoksaparinin** yukarıdaki sayfalarda ayrıntılı olarak anlatıldığı üzere, mononükleer hücre ve makrofaj infiltrasyonunu artırarak **inflamasyonu kontrol etmeye çalıştığını**, buna bağlı olarak da inflamatuvar kaskadın baskılanmasından dolayı antiinflamatuvar sitokinlerinden olan IL-10' un minimum düzeyde salgıladığını görmekteyiz.

Çalışmamıza konu olan **hesperidinin özellikle yüksek dozlarının** antiinflamatur etki ve değerlerinin, **mononükleer inflamatuvar hücre (MNH) infiltrasyon skorunda** olduğu gibi, enoksaparine yakın olduğu çalışmamızda görülmektedir.

NSAİİ olan **tenoksikamin** da yapısına uygun olarak, inflamasyon kaskatlarını baskılayarak proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-1 $\beta$ ' nin salınımını minimuma

indirdiği, benzer şekilde inflamasyona yanıt olarak zedelenen mezotel hücre tabakasının proliferasyonu da inhibe ettiği, bu nedenle de en yüksek proliferasyon skoruna sahip olduğu anlaşılmaktadır.

İntraabdominal adezyon önlenmesine dair bizim çalışmamızda olduğu gibi hem sistemik ilaç uygulaması hem de farklı yöntemlerle yapılan pekçok çalışma mevcuttur. Arıkan ve ark.'nın 38 sıçanla yaptığı bir çalışmada; bizim de çalışmamızda kullandığımız enoksaparin, hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi ile birlikte ve tek başına uygulanmış, enoksaparinin intraabdominal adezyonları azalttığı, ancak HBO tedavisinin adezyonlar üzerinde yararlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (Arıkan 2005). Kaptanoğlu ve ark.'nın 25 sıçanla yaptığı bir çalışmada; bizim çalışmamızda kullandığımız düşük molekül ağırlıklı heparin gibi; sadece heparin ama ilave olarak da sadece Seprafilm® ve hem heparin hem de Seprafilm® ile tedavi edilen üç çalışma grubu karşılaştırılmıştır. Tüm gruplarda intraabdominal adezyon oluşumunun önlendiği, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (Kaptanoğlu 2008). Chiorescu ve ark. ile Javaherzadeh ve ark.'nın statinlerle, Bozkurt ve ark.'nın da östrojen ile yaptıkları çalışmalarda postoperatif intraabdominal adezyonların anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (Bozkurt 2009, Javaherzadeh 2016, Chiorescu 2018). Bunun aksine Nikeghbalian ve ark.'nın, antimetabolit olan infliksimab ile yaptıkları çalışmada, ilacın postoperatif intraabdominal yapışıklığı anlamlı ölçüde azlatmadığı kaydedilmiştir (Nikeghbalian 2015). Biz de çalışmamızda, NSAİİ olan tenoksikamın postoperatif plevral adezyonu azalttığını gösterdik.

Tarihten gelen söylencelerde geçen organik malzemeler de özellikle yakın dönemdeki çalışmalara konu olmuştur. Sıçanlar üzerinde i.p. olarak verilen; zeytin yağı (Ural 2019), sarımsak yağı (Şahbaz 2014), argan yağı (Aydın 2018) ve bal (Aysan 2002, Emre 2009) gibi farklı organik maddelerle yapılan çalışmalarda postoperatif intraabdominal yapışıklığın azaldığı görülmüştür .

Postoperatif adezyonların önlenmesi için araştırılan bariyer yöntemleri, göğüs cerrahisinde de çalışılsa da batın cerrahisinde yoğunlukla çalışılan bir alandır. Gelişmiş laparoskopik cerrahi teknikler ve adezyon önleyici bariyerlerin, adezyon oluşumunu ve

buna bağlı morbiditeyi azalttığı kanıtlanmıştır (Forster 2020). Shimizu A ve ark. tarafından yapılan prospektif bir kohort çalışmasında; HA membran kullanılarak hepatektomi yapılan 201 hastanın prospektif olarak 3 yıl boyunca takip edildiğini, bunların 30 nüks nedeniyle tekrar hepatektomi yapıldığı, hepatektomi sırasında HA membranlarının kullanılmasının rekürren tümörler için yapılan ardışık hepatektomi sırasında adhesioliz süresini önemli ölçüde kısalttığı bildirilmiştir (Shimizu 2018). Naito ve ark.'nın laparoskopik kolorektal cerrahi uygulanan 99 hastayı kapsayan prospektif çalışmasında, Interceed® kullanımının geçerli ve teknik olarak güvenli olduğu bildirilmiştir (Naito 2017). Peritondaki postperitoneal adezyona ek olarak; intraplevral adezyonlar, perikardiyal adezyonlar, laminektomiye bağlı adezyon, strabismus cerrahisiyle ilişkili adezyon veya trabekülektomi, dekompresif kraniyektomi sonrası dura mater ve üstteki temporalis kası arasında adezyon oluşumu, tendon yaralanması sonrası vb. adezyon oluşumlarını önlemeye yönelik çeşitli talepler de halen gündemdedir (Chandel 2021). Karaçam ve ark.; kolajen, polietilen glikol ve gliserol içeren Prevadh® isimli adezyon engelleyiciyi bariyeri, 20 sıçanla oluşturduğu çalışmasında denemiş ve postoperatif intratorasik yapışıklığın etkin bir şekilde azaldığını bildirmiştir (Karacam 2011). Uemura ve ark. 8 köpekten oluşan ve torakotomi yapılan deneklerde Seprafilm® kullanılmasının, posttorakotomi plevral adezyonları önlemede oldukça etkili olduğunu; aynı grubun 10 köpekten oluşan ve VATS yapılan deneklerde karboksimetilselülöz türevi gliserol içeren çözünmez bir hyaluronik asit membran kullanılması ile ilgili çalışmasında VATS sonrası postoperatif adezyonları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (Uemura 2017, Uemura 2018). Bu çalışmalardan edindiğimiz bilgiler değerlendirilirken, yüzeyler arasındaki adezyonu azaltmak için farklı maddelerin, farklı hayvanlarda denendiği, bazılarının da başarılı olduğu görülmüştür. Halen intraplevral yapışıklığı azaltmak için rutin kullanımda olan bir madde bulunmamaktadır. Biz alışmamızda bariyer yöntemlerin sadece ilgili cerrahi bölgede adezyonu önleyebileceği, hiler bölge ya da apikal/ diyafragmatik bölgelerdeki zorlayıcı yapışıkları önlemede tecrübe edemeyeceğimiz için tercih

etmedik. Yine de postoperatif adezyonların azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılması için çalışmaların devam edeceğini görmekteyiz.

Thakur ve ark.nın adezyon genetik çalışmaları üzerine yaptıkları bir metaanalizde; TGF- $\beta$ , PAI-1, VEGF, INF- $\gamma$ , MMPs ve interlökinleri (IL-1,6,...) tanımlayan genlerde, doğrudan veya dolaylı olarak postoperatif yapışma eğilimini artıran, tanımlanmış bazı genetik mutasyon, tek nükleotid polimorfizm (SNPs) ve mRNA'larının düzenlenme mekanizmaları tespit edildi. Genetik varyantların zamanla daha fazla ortaya çıkarılmasıyla adezyon gelişiminin patofizyolojisi, daha net anlaşılacaktır. Gelecekteki çalışmalarda, yaralanma bölgesinde profibrotik veya fibrotik hastalıklar için, adezyon kaskadı içinde kritik noktalardaki daha fazla maddenin genlerindeki SNP'lerin incelenmesine odaklanması gerektiği bildirilmiştir. Böylelikle, adezyon gelişimi için daha yüksek risk altında olan hastalar önceden belirlenerek, postoperatif adezyonları önlemeye yönelik hazırlıklar yapılabilir. Bu bağlamda, adezyon geliştirme sürecine dahil olan profibrotik transkripsiyon faktörleri ve sitokinlere karşı rekombinant tedavilerin geliştirilmesi önemlidir (Thakur 2020). Bu ilerici çalışmalar ve gelişen teknoloji sayesinde gelecekte, hastalarımızı preoperatif olarak, kolaylıkla, adezyon yönünden de araştırma imkanı bulabileceğiz.

Adezyona sekonder gelişebilecek ekonomik yükü ve ölüm oranını azaltmak için, sadece yeni gelişmiş teknolojiler yeterli değildir. Bunun için daha fazla çalışmaya ve kanıta ihtiyaç vardır. Kronik inflamasyonu, plevral inflamasyonu, hipoksik mekanizmaları ve bunların grift ilişkilerini öğrenmeye başladığımızda, çözüm yolunda büyük bir adım atmış olacağız. Çünkü retorakotomi yapmayı planladığımız hasta popülasyonları düşünüldüğünde; kemoradyoterapi almış malignite hastaları, tanımlanmamış bağ dokusu hastalıklarına sahip olanlar ve genetik akciğer amfizem yatkınlığı olanlar ilk etapta akla gelmektedir. Bu hastalarda özellikle hiler bölge ile apikal bölge adezyonları cerrahiye zorlaştırmaktadır. Bu bağlamda çalışmalarda genellikle kullanılan deney modeli, göğüs duvarı ile akciğer arasındaki adezyonları araştırmaktadır ki bu bir hayvan modelinde, göğüs duvarı ile akciğer arasındaki adezyonların oluşturulmasının en kolay yoludur. Göğüs cerrahisi pratiği açısından

bakıldığında ise halihazırdaki deney modelleri, ihtiyaçlarımızı tam olarak karşılayamamaktadır. Özellikle Uzak Doğu' dan, çok saygın bilim insanının yaptığı çalışmalar bize rehber olsa da cesaretle yeni deney modellerinin geliştirilmesi, güncellenmesi gerekmektedir. Postoperatif intraplevral adezon çalışmalarının göğüs cerrahisinde genellikle bir bariyer yöntemiyle yapılmasına karşın, sistemik ilaç kullanarak yapışmanın önlenmesine ilişkin çalışmanın hemen hiç olmaması bizi bu çalışmaya yönlendirmiştir. Bu konuda daha geniş popülasyonlu hayvan deneyleri ile kontrollü insan deneylerinin klinisyenlere fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.



## 6.SONUÇ

Postoperatif adezyonu önlemek için tamamen etkili olduğu kanıtlanmış hiçbir malzeme yoktur. İnsanlığın şu andaki teknoloji seviyesinden bakıldığında, anti adezyon çalışmalar açısından, birçok kombinasyonun hali hazırda denenmiş ve test edilmiş olduğu söylenebilir. Yine de, geleceğe doğru bir yol haritası ile bakmak gerekirse; yara iyileşme süreci sırasında adezyon oluşumunun patofizyolojisinin, materyallerin in vivo bozunma kinetiklerinin ve immün hücreler, mezotelyal hücreler ve fibroblastlar ile hasarlı dokulardaki hücrelerin etkileşimini anlamak hayati önem taşımaktadır. Biz de deneysel çalışmamızda, sıçanlara sistemik ilaç vererek, postoperatif makroskopik olarak ölçülen değerlerde enoksaparinin; histopatolojik incelemelerde ise tenoksikam ve yüksek doz hesperidinin adezyonu önleme açısından fark yarattığını gösterdik. Göğüs cerrahisinde, hem preoperatif olarak sıkı adezyonların beklendiği özellikle riskli gruptaki hastalara hem de retorakotomi ihtiyacı olan hastalara, adezyonu önlemek için preoperatif olarak verebileceğimiz ilaçların kullanılmasının önerilmesinden önce, daha çok sayıda deneysel ve klinik çalışma yapılması gerektiği kanatındeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Akerberg D, Posaric-Bauden M, Isaksson K, Andersson R, Tingstedt B. (2013). Prevention of pleural adhesions by bioactive polypeptides—a pilot study. *Int J Med Sci.* 2013;10:1720–6.
2. Alpay, Z., Saed, G., Diamond, M. (2008). Postoperatiferative Adhesions: From Formation to Prevention. *Seminars in Reproductive Medicine*, 26(04), 313-321. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082389>
3. Arikan S, Adas G, Barut G, Toklu AS, Kocakusak A, Uzun H, et.al. (2005). An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg.* 2005 Feb;189(2):155-60. doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.11.002. PMID: 15720982.
4. Aydin, O., Karakas, D., Hazer, B., Dandin, O., & Yilmaz, I. (2018). Anti-adhesive effects of argan oil on postoperative peritoneal adhesions. *Medicine Science /International Medical Journal*, 1. <https://doi.org/10.5455/medscience.2018.07.8767>
5. Aysan E, Ayar E, Aren A, Cifter C. (2002). The role of intra-peritoneal honey administration in preventing post-operative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Sep 10;104(2):152-5. doi: 10.1016/s0301-2115(02)00070-2. PMID: 12206929.
6. Bellingan, G. J., Xu, P., Cooksley, H., Cauldwell, H., Shock, A., Bottoms, S., et.al. (2002). Adhesion Molecule-dependent Mechanisms Regulate the Rate of Macrophage Clearance During the Resolution of Peritoneal Inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 196(11), 1515-1521. <https://doi.org/10.1084/jem.20011794>
7. Bozkurt S, Yuzbasioglu MF, Bulbuloglu E, Gul M, Kale IT. (2009). Prevention of postoperative peritoneal adhesions by administration of estrogen. *J Invest Surg.* 2009 Jul-Aug;22(4):263-7. doi: 10.1080/08941930903040122. PMID: 19842901
8. Briccoli, A., Rocca, M., Salone, M., Bacci, G., Ferrari, S., Balladelli, A., et.al. (2005). Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer*, 104(8), 1721-1725. <https://doi.org/10.1002/cncr.21369>

9. Brochhausen, C., Schmitt, V. H., Mamilos, A., Schmitt, C., Planck, C. N. E., Hierlemann, H., et.al. (2017). Expression of CD68 positive macrophages in the use of different barrier materials to prevent peritoneal adhesions—An animal study. *J Mater Sci: Mater Med* 28, 15 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5821-3>
10. Ceccarelli, M., Bani, D., Cinci, L., Nistri, S., Uliva, C., Ragazzo, E., et.al.(2009). Anti-inflammatory effects of low molecular weight heparin derivative in a rat model of carrageenan-induced pleurisy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13(8b), 2704-2712. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00658.x>
11. Chandel, A. K. S., Shimizu, A., Hasegawa, K., Ito, T. (2021). Advancement of Biomaterial-Based Postoperative Adhesion Barriers. *Macromol. Biosci.* 2021, 21, 2000395. <https://doi.org/10.1002/mabi.202000395>
12. Chiorescu S, Andercou OA, Grad NO, Mironiuc IA. (2018). Intraperitoneal administration of rosuvastatin prevents postoperative peritoneal adhesions by decreasing the release of tumor necrosis factor. *Clujul Med.* 2018;91(1):79-84. doi: 10.15386/cjmed-859. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29440955; PMCID: PMC5808273.
13. Emre A, Akin M, Isikgonul I, Yuksel O, Anadol AZ, Cifter C. (2009). Comparison of intraperitoneal honey and sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (Septrafilm) for the prevention of postoperative intra-abdominal adhesions. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(4):363-8. doi: 10.1590/s1807-59322009000400016. PMID: 19488596; PMCID: PMC2694453.
14. Ertan, F. (2019). Ratlarda sisplatinin neden olduğu over hasarını önlemede hesperidinin doz bağımlı etkisi, Yayımlanmamış doktora tezi, T.C. SBÜ Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara
15. Ezberci, F., Bulbuloglu, E., Ciragil, P., Gul, M., Kurutas, E. B., Bozkurt, S., et.al. (2006). Intraperitoneal Tenoxicam to Prevent Abdominal Adhesion Formation in a Rat Peritonitis Model. *Surgery Today*, 36(4), 361-366. <https://doi.org/10.1007/s00595-005-3137-x>
16. Forster, C., Ojanguren, A., Perentes, J. Y., Zellweger, M., Federici, S., Krueger, T., et.al. (2020). Is repeated pulmonary metastasectomy justified? *Clinical & Experimental Metastasis*, 37(6), 675-682. <https://doi.org/10.1007/s10585-020-10056-w>

17. Forster, C., Ojanguren, A., Perentes, J. Y., Zellweger, M., Federici, S., Krueger, T., et.al. (2020). Is repeated pulmonary metastasectomy justified? *Clinical & Experimental Metastasis*, 37(6), 675-682. <https://doi.org/10.1007/s10585-020-10056-w>
18. Fukasawa M, Girgis W, diZerega GS. (1991). Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model: II. Intraperitoneal treatment with heparin. *Int J Fertil*. 1991 Sep-Oct;36(5):296-301. PMID: 1683659.
19. Giordano, V., Giordano, M., Knackfuss, I. G., Apfel, M. I. R., & Gomes, R. D. C. (2003). Effect of tenoxicam on fracture healing in rat tibiae. *Injury*, 34(2), 85-94. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(02\)00199-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(02)00199-7)
20. Guardia, T., Rotelli, A. E., Juarez, A. O., Pelzer, L. E. (2001). Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *II Farmaco*, 56(9), 683-687. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(01\)01111-9](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01111-9). PMID: 11680812.
21. Haddadi, G., Rezaeyan, A., Mosleh-Shirazi, M., Hosseinzadeh, M., Fardid, R., Najafi, M., Salajegheh, A. (2017). Hesperidin as radioprotector against radiation-induced lung damage in rat: A histopathological study. *Journal of Medical Physics*, 42(1), 25. [https://doi.org/10.4103/jmp.JMP\\_119\\_16](https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_119_16)
22. Hamaji, M., Kojima, F., Komatsu, T., Tsuruyama, T., Date, H., & Nakamura, T. (2014-a). A synthetic bioabsorbable sheet may prevent postoperatiferative intrapleural adhesions following thoracotomy: A canine model. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 19(6), 914-920. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu299>
23. Hamaji M, Kojima F, Nakamura T. (2014-b). Collagen fleece failed to prevent intrapleural adhesions in a canine model: failure of murine models to translate into a large animal model. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:202–3. <https://doi.org/10.1007/s11748-013-0369-3>
24. Hamaji, M., Burt, B. M., Date, H., & Nakamura, T. (2016). Basic experiments of bioabsorbable materials in prevention of postoperatiferative intrapleural adhesions following thoracotomy. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 64(2), 82-86. <https://doi.org/10.1007/s11748-015-0612-1>
25. Hamidzadeh, K, Christensen SM, Dalby E, Chandrasekaran P, Mosser DM (2017). Macrophages and the Recovery from Acute and Chronic Inflammation. *Annual Review of Physiology*, 79(1), 567-592. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034348>

26. Hattori, A., Matsunaga, T., Watanabe, Y., Fukui, M., Takamochi, K., Oh, S., et.al. (2020). Repeated anatomical pulmonary resection for metachronous ipsilateral second non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, S0022522320321504, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.06.124>
27. Haworth, O., Buckley, C.D. (2007). Resolving the problem of persistence in the switch from acute to chronic inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(52), 20647-20648. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710633105>
28. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, et.al. (1997). Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl.* 1997;(577):56-62. PMID: 9076453.
29. Idell, S. (2008). The pathogenesis of pleural space loculation and fibrosis: *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 14(4), 310-315. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3282fd0d9b>
30. Izumi, Y., Takahashi, Y., Kohno, M., & Nomori, H. (2012). Cross-Linked Poly (Gamma- Glutamic Acid) Attenuates Pleural and Chest Wall Adhesions in a Mouse Thoracotomy Model. *European Surgical Research*, 48(2), 93-98. <https://doi.org/10.1159/000337033>
31. Jantz, M. A., Antony, V. B. (2006). Pleural Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine*, 27(2), 181-191. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2005.12.003>
32. Javaherzadeh M, Shekarchizadeh A, Kafaei M, Mirafshrieh A, Mosaffa N, Sabet B. (2016). Effects of Intraperitoneal Administration of Simvastatin in Prevention of Postoperative Intra-abdominal Adhesion Formation in Animal Model of Rat. *Bull Emerg Trauma*. 2016 Jul;4(3):156-60. PMID: 27540550; PMCID: PMC4989042.
33. Kahraman A, Serteser M, Koken T. (2002). Flavunoidler. *Kocatepe Tıp Dergisi* 3, 01- 08 The Medical Journal of Kocatepe 2002.
34. Kamel, R. M. (2010). Prevention of postoperatiferative peritoneal adhesions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 150(2), 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.003>
35. Kaptanoglu L, Kucuk HF, Yegenoglu A, Uzun H, Eser M, Menten CV, et.al. (2008). Effects of seprafilm and heparin in combination on intra-abdominal adhesions. *Eur Surg Res*. 2008;41(2):203-7. doi: 10.1159/000134919. Epub 2008 May 27. PMID: 18504370.

36. Karacam, V., Onen, A., Sanli, A., Gurel, D., Kargi, A., Karapolat, S.et.al. (2011). Prevention of Pleural Adhesions Using a Membrane Containing Polyethylene Glycol in Rats. *International Journal of Medical Sciences*, 8(5), 380-386. <https://doi.org/10.7150/ijms.8.380>
37. Karatopuk U.D. (2007), Tenoksikamın neden olduğu karaciğer hasarlanmasının immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesi, Yayınlanmamış tez, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilimdalı, Isparta
38. Kaur G, Tirkey N, Chopra K. (2006). Beneficial effect of hesperidin on lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity. *Toxicology*. 2006;226(2-3):152-160. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.06.018>.
39. Kayaalp O, Akıncı A. Suda çözünen vitaminler. In: Kayaalp O editors. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Onüçüncü baskı. Ankara: Pelikan yayınları; 2013. 2: p.1373-1374.
40. Kayaalp O. Antitrombotik ilaçlar: Antikoagülan ilaçlar, antitrombotik ilaçlar ve trombolitik ilaçlar. In: Kayaalp O editors. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Onüçüncü baskı. Ankara: Pelikan yayınları; 2013. 1: p.512-516.
41. Kim, A. W., Faber, L. P., Warren, W. H., Saclarides, T. J., Carhill, A. A., Basu, S., et.al. (2008). Repeat pulmonary resection for metachronous colorectal carcinoma is beneficial. *Surgery*, 144(4), 712-718. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.07.007>
42. Komatsu, K., Fujii, A., & Higami, T. (2007). Haemostatic Fleece (TachoComb®) to Prevent Intrapleural Adhesions after Thoracotomy: A Rat Model. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 55(6), 385-390. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965174>
43. Kongtawelert, P., Wudtiwai, B., Shwe, T. H., Pothacharoen, P., Phitak, T. (2020). Inhibitory Effect of Hesperidin on the Expression of Programmed Death Ligand (PD-L1) in Breast Cancer. *Molecules*, 25(2), 252. <https://doi.org/10.3390/molecules25020252>
44. Kroegel, C., & Antony, V. B. (1997). Immunobiology of pleural inflammation: Potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *European Respiratory Journal*, 10(10), 2411-2418. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10102411>

45. Kumar, V, Abbas, AK, Aster JC, editors. Robbins Temel Patoloji; 9. baskı. Filedelfiya: Elsevier; 2014. (Çev: Tuzlalı S, editör. İstanbul: Nobel Tıp Kitap) s.29-74.
46. Lalani, A. I., Zhu, S., Gokhale, S., Jin, J., Xie, P. (2018). TRAF Molecules in Inflammation and Inflammatory Diseases. *Current Pharmacology Reports*, 4(1), 64-90. <https://doi.org/10.1007/s40495-017-0117-y>
47. Lawrence, T., & Gilroy, D. W. (2006). Chronic inflammation: A failure of resolution: The resolution of inflammation. *International Journal of Experimental Pathology*, 88(2), 85-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2006.00507.x>
48. Light W.R., editors. Pleural diseases; sixth edition; Nashville, Tennessee; Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; Elsevier; 2013. 5.th chap; p.52- 63
49. Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, Boyd JH, Finlayson AR, Knight AD, et al. (2004). Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. *Human Reproduction*. 2004;19(8):1877-85. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh321>
50. Melli M, Kayaalp O. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. In: Kayaalp O editors. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Onüçüncü baskı. Ankara: Pelikan yayınları; 2013. 2: p.889-890.
51. Murakawa, T. (2021). Past, present, and future perspectives of pulmonary metastasectomy for patients with advanced colorectal cancer. *Surgery Today*, 51(2), 204-211. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02119-y>
52. Murphy, F. A., Schinwald, A., Poland, C. A., Donaldson, K. (2012). The mechanism of pleural inflammation by long carbon nanotubes: Interaction of long fibres with macrophages stimulates them to amplify pro-inflammatory responses in mesothelial cells. *Particle and Fibre Toxicology*, 9(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-9-8>
53. Mutsaers, S. E., Prele, C. M., Brody, A. R., Idell, S. (2004). Pathogenesis of pleural fibrosis. *Respirology*, 9(4), 428-440. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2004.00633.x>
54. Naito, M., Ogura, N., Yamanashi, T., Sato, T., Nakamura, T., Miura, H., et al. (2017). Prospective randomized controlled study on the validity and safety of an absorbable adhesion barrier (Interceed®) made of oxidized regenerated cellulose for laparoscopic colorectal surgery: Adhesion barrier for colorectal surgery. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, 10(1), 7-11. <https://doi.org/10.1111/ases.12334>

55. Negrini, D., & Moriondo, A. (2013). Pleural function and lymphatics. *Acta Physiologica*, 207(2), 244-259. <https://doi.org/10.1111/apha.12016>
56. Nikeghbalian S, Vafaei H, Moradian F, Kazemi K, Tanideh N, Shayan L, et.al. (2015). Administration of Intravenous Infliximab for Prevention of Peritoneal Adhesions Formation in Rats. *Bull Emerg Trauma*. 2015 Jul;3(3):97-103. PMID: 27162911; PMCID: PMC4771249.
57. Opitz I. Anatomy of the pleura. In: Lo Cicero J, Feins RH, editors. *Shields' General Thoracic Surgery*. 8th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 1454-1464.
58. Parshin VD, Biriukov IuV, Gudovskii AM, Grigor'eva SP. Rethoracotomy in thoracic surgery. *Khirurgiia (Mosk)*. 2012;(5):4-9. PMID: 22810528.
59. Plaksin SA, Petrov ME. (2012). Early rethoracotomies for diseases and chest traumas. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2012;171(5):20-3. Russian. PMID: 23227738.
60. Plaksin SA, Petrov ME. (2014). Optimization of surgical strategy in complications after thoracic operations demanding recurrent surgical interventions. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2014;173(5):54-9. Russian. PMID: 25823336.
61. Sahbaz A, Isik H, Aynioglu O, Gungorduk K, Gun BD. (2014). Effect of intraabdominal administration of *Allium sativum* (garlic) oil on postoperative peritoneal adhesion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Jun;177:44-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.018. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24793933.
62. Shimizu A, Hasegawa K, Masuda K, Omichi K, Miyata A, Kokudo N. (2018). Efficacy of Hyaluronic Acid/Carboxymethyl Cellulose-Based Bioresorbable Membranes in Reducing Perihaptic Adhesion Formation: A Prospective Cohort Study. *Dig Surg* 2018;35:95-103. doi: 10.1159/000472883
63. Strange C, Baumann MH, Sahn SA, Idell S. (1995). Effects of intrapleural heparin or urokinase on the extent of tetracycline-induced plural disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:508-15. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.2.7842213>
64. Şahin, E. (Ed.). (2018). Her yönüyle plevra ve hastalıkları. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Matbaası, 978-605-4561-60-5; 51-72.

65. Thakur, M., Rambhatla, A., Qadri, F. et al. (2020). Is There a Genetic Predisposition to Postoperative Adhesion Development?. *Reprod. Sci.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00356-7>
66. Tirkey N, Pilkhwal S, Kuhad A, Chopra K. (2005). Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney. *BMC pharmacology.* 2005;5(1):2. <https://doi.org/10.1186/1471-2210-5-2>
67. Tokuda, Y., Matsushima, D., Stein, G. H., & Miyagi, S. (2006). Intrapleural Fibrinolytic Agents for Empyema and Complicated Parapneumonic Effusions: A Meta-analysis. *Chest*, 129(3), 783-790. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.783>
68. Türkçapar AG, Ozarslan C, Erdem E, Bumin C, Erverdi N, Kutlay J. (1995). The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int Surg.* 1995 Jan-Mar;80(1):92-4. PMID: 7657504.
69. Uemura A, Nakata M, Goya S, Fukayama T, Tanaka R. (2017). Effective new membrane for preventing postthoracotomy pleural adhesion by surface water induction technology. *PLoS ONE* 12(6): e0179815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179815>
70. Uemura, A., Fukayama, T., Tanaka, T., Hasegawa-Baba, Y., Shibutani, M., & Tanaka, R. (2018). Development of an Anti-Adhesive Membrane for Use in Video-Assisted Thoracic Surgery. *International journal of medical sciences*, 15(7), 689–695. <https://doi.org/10.7150/ijms.24050>
71. Ural DA, Sarihan H, Saygın İ, Aykan DA, Ural A, İmamoglu M. (2019). Long-term outcomes of pure olive oil to prevent postoperative peritoneal adhesions in rats. *J Surg Med.* 2019;3(3):218-222.
72. Weiser, M. R., Downey, R. J., Leung, D. H., & Brennan, M. F. (2000). Repeat Resection of Pulmonary Metastases in Patients with Soft-Tissue Sarcoma. *J Am Coll Surg*, 191 (2) , 7. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(00\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(00)00306-9)
73. Willoughby, D. A., Moore, A. R., Colville-Nash, P. R., (2000). Resolution of inflammation. *International Journal of Immunopharmacology*, 5.
74. Yeh, C.-C., Kao, S.-J., Lin, C.-C., Wang, S.-D., Liu, C.-J., Kao, S.-T. (2007). The immunomodulation of endotoxin-induced acute lung injury by hesperidin in vivo and in vitro. *Life Sciences*, 80(20), 1821-1831. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.01.052>