

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Tahir YÜKSEK

Anabilim Dalı Başkanı

**PRİMER KALP CERRAHİSİ AMELİYATLARINDAN SONRA GELİŞEN
RETROSTERNAL PERİKARDİYAL YAPIŞIKLIKLARIN MİTOMİSİN C İLE
ÖNLENMESİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Atilla ORHAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Niyazi GÖRMÜŞ

KONYA - 2007

İçindekiler

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Perikard ve Retrosternal Alanla ilişkisi.....	3
2.1.1. Anatomi.....	3
2.1.2. Fibröz perikard	3
2.1.3. Seröz perikard	4
2.1.4. Perikard boşluğu.....	5
2.1.5. Perikardın beslenmesi	5
2.1.6. Perikardın sınırları.....	5
2.1.7. Perikardın mekanik rolü	6
2.1.8. Retrosternal Aralık	6
2.2. Adezyon Nedir?.....	7
2.3. Adezyon Sıklığı.....	8
2.4. Kalp Cerrahisi ve Adezyon	9
2.5. Adezyonların ekonomik yükü	10
2.6. Adezyon Oluşum Mekanizması	11
2.7. Mezotelyal Onarım.....	12
2.8. Adezyon Patofizyolojisi	14
2.9. Adezyon oluşumunda inflamasyonun rolü.....	15
2.9.1. Damar çapında değişiklik.....	16
2.9.2. Damar geçirgenliğinde artış	16
2.9.3. Lökositlerin göçü.....	17
2.9.4. Kimyasal inflamatuvar medyatörler.....	18
2.9.5. Kemotaksi ve lökosit aktivasyonu.....	19
2.10. Fibroblast Growth Faktör (FGF)	20
2.11. Hidroksiprolin	20
2.12. Postoperatif Adezyonlardan Korunma	22
2.13. Adezyonların Değerlendirilmesi	24
2.14. Mitomisin C.....	24
3. Gereç ve Yöntem.....	26
3.1. Etik kurul ve Bilimsel Araştırma Projeleri Desteği	26
3.2. Deney Hayvanları.....	26
3.3. Cerrahi protokol	27
3.4. Reoperasyon	29
3.5. Adezyon Skorlaması	29
3.6. Hidroksiprolin düzeyleri	29
3.7. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi.....	30
3.8. Histopatolojik inceleme.....	30
3.9. İstatistiksel Değerlendirme	30
4. Bulgular.....	31
4.1. Adezyonların Makroskopik Değerlendirilmesi.....	31
4.2. Adezyonların Histopatolojik Değerlendirilmesi	33
4.3. Dokularda Fibroblast Yoğunluğunun Belirlenmesi	38
4.4. Biyokimyasal ve Hematolojik Değerlendirme.....	40

4.4.1.	Doku Hidroksiprolin düzeylerinin belirlenmesi.....	40
4.4.2.	Serum albümin seviyelerinin değerlendirilmesi.....	40
4.4.3.	Karaciğer enzimleri seviyelerinin değerlendirilmesi	40
4.4.4.	Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi.....	41
5.	Tartışma	42
6.	Özet.....	52
7.	Abstract	53
8.	Kaynaklar.....	54
9.	Teşekkür.....	61

Kısaltmalar

ELAM-1	Endotel Lökosit Adezyon Molekülü-1
FGF	Fibroblast Growth Faktör
FGFR3	Fibroblast Growth Faktör Reseptör 3 Antikoru
H.E	Hematoksilen – Eozin
HB	Hemoglobin
HCT	Hematokrit
ICAM-1	İntrasellüler Adezyon Molekülü -1
IL-1	İnterlökin 1
IL-8	İnterlökin 8
IMA	İnternal Mammarian Arter
MMC	Mitomisin C
PLT	Trombosit
RBC	Eritrosit Sayısı
Sc	Subkutan
SGOT	Serum Glutamik Okzaloasetik Transaminaz
SGPT	Serum Glutamik Pirüvik Transaminaz
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
tPA	Doku Plazminojen Aktivatörü
WBC	Lökosit Sayısı

Tablolar

Tablo 1: Adezyon oluşum mekanizması.....	13
Tablo 2: Sıçan ağırlık dağılımları.....	26
Tablo 3: Perikardiyal adezyonlar için evreleme sistemi (Seeger ve ark. 1997).....	29
Tablo 4: Her iki grupta adezyon skorları.....	31
Tablo 5: Patolojik örneklerdeki iltihabi reaksiyon.....	33
Tablo 6: Patolojik örneklerde bağ doku reaksiyonu.....	34
Tablo 7: Patolojik örneklerde damar proliferasyonu	34
Tablo 8: Doku rneklerinin fibroblast yoğunlukları	38
Tablo 9: Yaş ve kuru dokuda hidroksiprolin düzeyleri	40
Tablo 10: Hematolojik parametrelerin medyan (min-max) değerleri	41

Şekiller

Şekil 1: Adezyon oluşum sürecinde hasarlanma sonrası hücrelerin zamana bağımlı sayısal seyri.....	21
Şekil 2: Mitomisin C'nin kimyasal yapısı ve ticari formu	25

Resimler

Resim 1: Perikardın yapısı	3
Resim 2: Cerrahi protokolün uygulanması (A: Hayvanların hazırlanması, B: Subksifoidal insizyon ile ksifoid kıkırdak rezeksiyonu ve perikarda travma uygulanması, C: Retrosternal alana MMC uygulanması, D: Kesi yerinin tek tek sütürlerle kapatılması)	28
Resim 3: Çeşitli derecelerde adezyonlar (A: Grade 1, B: Grade 2, C: Grade 3 ve D: Grade 4 Adezyon)	32
Resim 4: Kas dokusu içinde iltihabi hücreler (x40 H.E)	35
Resim 5: Yağ dokusu içinde iltihabi hücreler (x40 H.E)	35
Resim 6: Çalışma grubunda normal görümlü yağ ve kas dokuları (x10 H.E).....	36
Resim 7: Kas lifleri arasına ilerleyen bağ doku artışı (x10 H.E)	36
Resim 8: Kas lifleri arasına ilerleyen yoğun bağ doku artışı (x10 H.E)	37
Resim 9: Çalışma grubunda yağ dokusunun kenarına sınırlı bağ doku artışı (x10 H.E).....	37
Resim 10: Kontrol grubunda immunhistokimyasal FGFR boyamasında fibroblastlarda kuvvetli pozitif (kahverengi) boyanma (x40)	39
Resim 11: Çalışma grubunda immunhistokimyasal çalışmada FGFR ile fibroblastlarda zayıf boyanma (x40)	39

1. Giriş ve Amaç

Kalp tüm organlar içinde en son müdahale edilen organ olmuştur. Kalbi ruhun malikanesi olarak gösteren, yaşayan ve ölen en son organ olarak ifade eden Ambrose Pare'nin bu sözlerinden tam üç asır sonra bile kalbe müdahale etmek imkansız olarak görülmüştür (1). Kalp cerrahisinin başlaması 20. yüzyılın başlarına kadar gecikmiştir. Kalbin dokunulmaması gereken bir organ olduğu düşünüldüğünden, kalp hastalıklarının cerrahi tedavisi çok uzun süre hiç uygulanmamış ve kalp yaralanmalarına bile müdahale edilmemiştir (1).

Son 20-30 yılda, kalp cerrahisi girişimleri sonrası tekrar opere olması gereken olguların sayısı belirgin derecede artmıştır. Ayrıca konjenital kalp ameliyatları da günümüzde başarı ile uygulanmaktadır. Özellikle basamaklı operasyon gerektiren konjenital kalp defektlerinde önceki ameliyatlara bağlı adezyonlar büyük sorun oluşturmaktadır. Primer medyan sternotomiyi takiben gelişen retrosternal perikardiyal adezyonlar, tekrar operasyon gereken olgularda önemli oranda sağ ventrikül, aorta, sağ atrium, sol brakiosefalik ven, aorto-koroner bypass greftlerinde yaralanmaya neden olmaktadır.

Kalp cerrahisinde postoperatif dönemde oluşan retrosternal adezyonlar rutin olarak epikard, perikard, sternum ve diğer çevre yapılar arasında şekillenir. Bu adezyonlar ameliyat sürelerinde uzamaya, ciddi kalp, büyük damar ya da koroner arter bypass grefti yaralanmalarına ve kardiyak fonksiyonu bozucu etkilere yol açarak morbidite ve mortaliteye neden olurlar. Ayrıca kan kaybı fazla olmaktadır.

Bu durum sadece kalp cerrahisi için değil, diğer cerrahi anabilim dallarının da en büyük sorunlarından biridir. Günümüzde adezyonun önlenmesi için çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda çok sayıda farmakolojik ve

mekanik bariyer yöntem geliştirilmiştir, ancak sorun hala tam olarak çözüme kavuşmuş değildir.

Bu deneysel çalışmada, tekrarlayan kalp cerrahisi ameliyatlarının korkulu rüyası olan perikardiyal ve retrosternal adezyonların önlenmesinde Mitomisin C'nin (MMC) etkisi araştırıldı. Bu ilacın kullanılmasının sebepleri; MMC'nin fibroblastik proliferasyonu inhibe etme özelliği ve diğer bazı cerrahi dallarda bununla yapılan başarılı çalışmalardır.

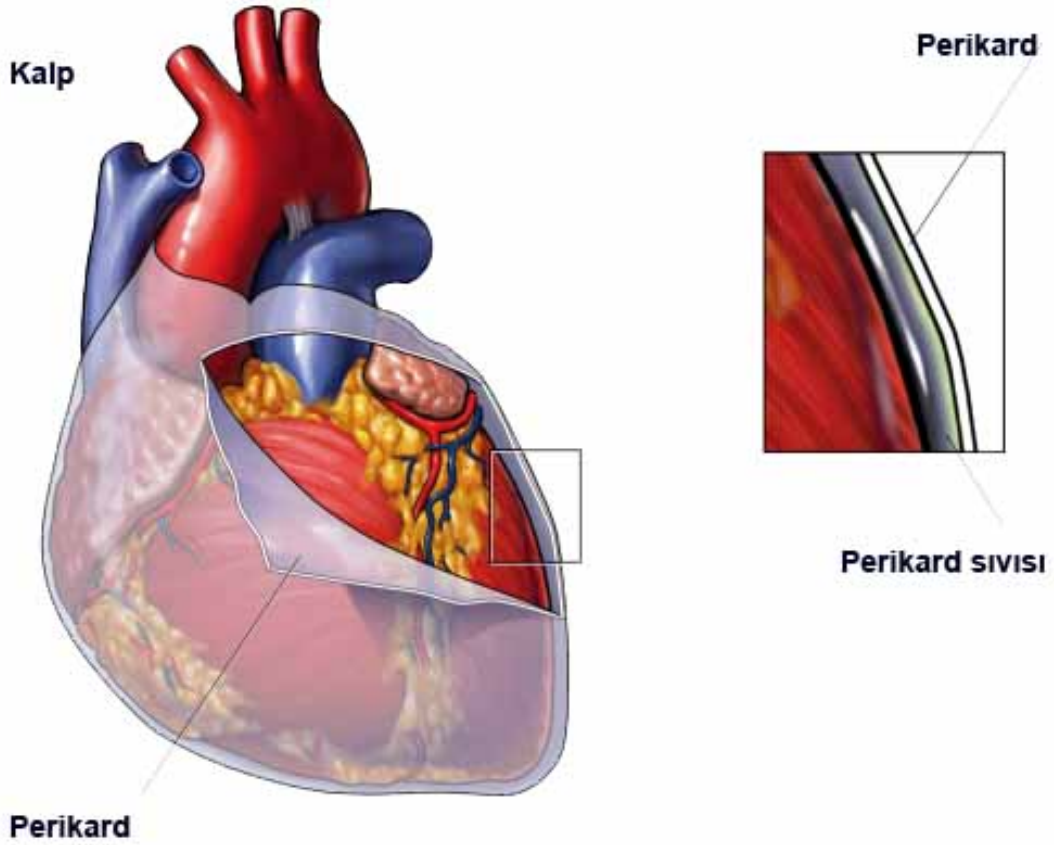
Deneysel bir hayvan modelinde retrosternal perikardiyal dokular arasındaki adezyonları önlemede MMC'nin etkinliği değerlendirildi.

2. Genel Bilgiler

2.1. Perikard ve Retrosternal Alanla ilişkisi

2.1.1. Anatomi

Kalp ve büyük damarların kök kısımlarını saran koni şeklinde, iki tabakalı seröfibröz bir torbadır. Orta mediastende, sternum cismi ve 2-6. kıkırdak kaburgaların arkasında, 5-8. torakal omurların da ön tarafında bulunur. Dışta fibröz, içte seröz olmak üzere iki tabakadan oluşur (Resim 1) (2, 3).



Resim 1: Perikardın yapısı

2.1.2. Fibröz perikard

Seröz perikard ve plevraya oranla daha kalın ve sağlam bir zardır. Kalp ve buraya tutunan büyük damarların başlangıç kısımlarını içine alan bir torba şeklindedir. Kollajen bir doku olan perikard, kalbin ani olarak genişlemesini

engeller ve devamlı basınç altında kaldığında %35 kadar genişleyebilir. İcini boş olarak kabul edersek, 500-800 cm³lük bir hacme sahiptir. Yapılan anatomik ve bilgisayarlı tomografi çalışmalarında paryetal fibröz perikardın kalınlığının 1-2 mm olduğu belirlenmiştir (4). Sternal açı seviyesinde bulunan tepe kısmından aorta, pulmoner arter kökü ve superior kaval ven dışarı çıkar. Burada perikard bu damarların adventisyalılarıyla kaynaşır. Fibröz perikardın dış yüzü mat görünüşlüdür. Taban kısmı diyaframın centrum tendineumuna kaynaşmış durumdadır. Retrosternal alanda, perikardın ön yüzünü sternumun arka yüzüne bağlayan sterno-perikardiyal bağlar vardır. Yine perikardın arka yüzünü omurlara bağlayan perikardiyo-vertebral bağlar da mevcuttur.

Fibröz perikard kesesi sternum, diyafram ve kalp hareketlerinden etkilenir. Alt kaval ven ise hem centrum tendineumu hem de fibröz perikardın sağ alt-arka kısmını delerek kalbe girer. Fibröz perikard sağda sternumun 1-1.5 cm kadar sağında uzanır, sol 5. interkostal aralıktaysa orta hattın 7-9 cm sol tarafında bulunur. Ön yüzünün orta kısmı doğrudan sternum ile komşu olmasına karşılık, yan kısımları 2-6. kıkırdak kaburgalar, plevra ve akciğerlerin ön kenarları ile örtülüdür.

2.1.3. Seröz perikard

Paryetal lamina ve Viseral lamina (epikard) olmak üzere iki tabakadan oluşur. Paryetal lamina dışta yer alır ve fibröz perikardın iç yüzüne yapışiktır. Viseral lamina (Epikard) ise kalp kasını örten ince bir tabakadır. Paryetal lamina, fibröz tabakanın damarlara tutunduğu yerlerden, önce perikard kesesi içinde kalan damar bölümlerini, sonra da kalp kasını örter. İki seröz tabaka arasında kalan boşluğa perikard boşluğu denir. Viseral lamina kalp kasını örttükten sonra yukarıda aorta ve pulmoner arter kökünü birlikte sarar (vagina serozum

arteriorum). Perikardı ön taraftan keserek perikard boşluğuna girildiğinde, işaret parmağı bu iki damarın arkasından ve superior kaval venin de önünden geğirilerek başparmakla birleştirilebilir. İşaret parmağının transvers yönde bulunduğu bu yere **Transvers sinüs** denir. Kalbin tepe kısmını yukarı kaldırarak işaret parmağı kalbin altında yukarı ve sağ tarafa doğru sokulursa bir çıkmaza girdiği görölür. Buraya da **Oblik sinüs (Haller ıkmazı)** denir. Bu çıkmaz parmakla kontrol edildiğinde, sol üst tarafta sol pulmoner venler, sağ-üst tarafta sağ pulmoner venler ve sağ aşağıda da inferior kaval ven fark edilir.

2.1.4. Perikard boşluğu

İki seröz tabaka arasında bulunan ince bir aralıktır. Bu aralıkta miktarı 20-30 cc arasında değişen perikardiyal sıvı bulunur. Kaygan olan bu sıvı, kalbin çalışması esnasında sürtünmeyi en alt düzeye indirir.

2.1.5. Perikardın beslenmesi

Perikardı besleyen ana arterler internal mamarian arterin (IMA; a. thoracica interna) dalları olan perikardiyofrenik ve muskulofrenik arterlerdir (a. pericardiophrenica ve a. musculophrenica). Ayrıca bronşial arterlerden (aa. bronchiales), özofageal arterlerden (aa. oesophageales) ve üst frenik arterden (a. phrenica superior) de ince dallar alır. Seröz perikardın viseral laminası yani epikard, koroner damarlardan beslenir. Perikardın venleri v. azygos'a açılır. Ayrıca perikardiyofrenik ve internal torasik vene de açılır.

2.1.6. Perikardın sinirleri

Vagal sinir (n. vagus), frenik sinir (n. phrenicus) ve sempatik sistemden lifler gelir. Parasempatik sinirleri vagus, sol rekürren laringeal sinir ve özofageal pleksustan; sempatikleri stellat ganglion, kardiyak, aortik ve diyafragmatik

pleksuslardan gelir. Ağrı duyusunu taşıyan lifler frenik sinirin içinde yükselerek C4-C5 kökleriyle spinal korda girer.

2.1.7. Perikardın mekanik rolü

Perikard mekanik olarak kalbi normal pozisyonda tutar, kalbin aşırı dilatasyonuna engel olur, ventriküllerin hemodinamik olarak senkronize çalışmasını kolaylaştırır, kalp ve diğer toraks yapıları arasında mekanik bir engel sağlar (4).

2.1.8. Retrosternal Aralık

Perikard ile sternum cismi arasındaki boşluk olup ön mediyasten olarak da bilinir. Dar bir aralık şeklindedir. Burada gevşek bağ dokusu, sterno-perikardiyak bağlar, birkaç adet lenf nodülü ve IMA'nın mediyastinal dalları, bazen de timus veya artıkları bulunur (2).

2.2. Adezyon Nedir?

Anatomik olarak komşu yüzeylerin temas etmemeleri gereken yerlerde temas etmeleriyle oluşan doku bantlarına adezyon denir (5-8). Postoperatif adezyonlar, cerrahi insizyonlarda olduğu gibi dokuya yapılan hasarın bir sonucu olarak oluşurlar (9, 10).

Günümüzde perikard veya periton gibi yüzeylere olan travmayı takiben gelişen onarım mekanizması tam olarak gösterilmiştir (11). Daha önceleri, adezyonun nedeninin travmatize olan ve mezotelyal örtülerini kaybeden yüzeylerden kaynaklandığı düşünülmüştür (11-15). Ancak daha sonra bu olayın, fibroproliferatif inflamatuvar bir yanıt ve dinamik bir süreç olduğu anlaşılmıştır (16-18). Adezyonlar bir damar grefti gibi davranırlar (19, 20).

Kalp cerrahisi, perikard kesesi içindeki kalp, perikard ve büyük damarlarda yapılan herhangi bir cerrahi girişimi kapsar. Kalp ameliyatlarında perikardın açılması kaçınılmaz bir durumdur. Kalp cerrahisi geçiren hastaların bir kısmı zamanla reoperasyona gereksinim duymaktadır (21). Reoperasyonlar genellikle ilk operasyon esnasında greft konmamış damarlarda koroner arter hastalığı ilerlemesine bağlı veya greft tıkanması ya da implante edilen kalp kapağı yetmezliğine bağlı olarak gerçekleştirilmektedir. Basamaklı operasyon gerektiren konjenital kalp hastalıklarında da reoperasyonlar kaçınılmazdır (22-24). Kalp cerrahisi sonrası, genellikle adezyon oluşumuna bağlı klinik komplikasyon görülmez, ancak sorunlar tekrarlayan ameliyatlarda resternotomiden kaynaklanmaktadır. İlk ameliyat sonrasında, epikard, perikard ve sternum gibi çevre yapılar arasında adezyonlar oluşur (25). İki veya daha fazla resternotomi geçiren hastalarda kalp, büyük damarlar ve koroner greftler yeniden giriş

esnasında potansiyel yaralanma riski taşırlar (22). Esas olarak bu yaralanmalar sternumun yeniden açılması ve retrosternal adeziv dokuların diseksiyonunda yaşanmaktadır. Böylece adezyonlar reoperasyonların komplike olmasına yol açar, cerrahın görüş alanı ve oryantasyonu bozulur. Sonuçta hayati yapılar zarar görebilir, kan kaybı ve ameliyat süresi artabilir (21).

2.3. Adezyon Sıklığı

Postoperatif adezyonlarla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğu, abdominal adezyonlara ve bunu izleyen klinik semptomlara odaklanmıştır. Perikardiyal ve retrosternal adezyonları reoperasyonlardan önce değerlendirmek güçtür. Kardiyak adezyonlar resternotomiye bağlı morbidite ve mortalite riskini artırır. Perikard ve peritonun anatomik olarak benzerliği esas alındığında, kardiyak adezyonların sıklığının, abdominal cerrahiye takiben olduğu gibi kalp cerrahisi sonrasında da benzer oranlarda olması gerektiğini göstermiştir (26-28). Bütün adezyonlar, cerrahi sonucu olmamasına rağmen, çoğunluğunda doğrudan cerrahi travmalar suçlanmaktadır. Barsak obstrüksiyonu, infertilite, ağrı ve zor reoperatif işlemler gibi ciddi klinik komplikasyonlar adezyonlara ikincil olarak gerçekleşebilirler (17, 18). Kardiyak adezyonlar, klinik komplikasyonlar görülmeden sessiz kalır ve reoperasyon esnasında tehditkar bir hal alır. Batı dünyasında postoperatif adezyonlarla ilgili yapılan epidemiyolojik araştırmalara göre, adezyonlar barsak obstrüksiyonunun en büyük nedenidir. Menzies, Amerika ve İngiltere'de ince ve kalın barsak obstrüksiyon sıklığını incelemiş ve %30'dan fazlasına peritoneal adezyonların sebep olduğunu bulmuştur. İnce barsak obstrüksiyonlu olguların %54 ile %74'ünde baskın faktör abdominal adezyonlardır (29-31).

Adezyonların %80-%90'ı önceki cerrahi girişimlere, %5-20'si inflamatuvar yanıtlara ve %2-5'i de konjenital nedenlere bağlıdır. Bu adeziv intestinal obstrüksiyonların %20'si postoperatif ilk ayda ve % 30'u ilk yıl içinde gerçekleşir. İlk birkaç haftada erken ince barsak obstrüksiyonu nadir görülür, ama %17.8'lik yüksek bir mortalitesi olan ciddi bir komplikasyondur (29). Aort kapak replasmanı ve koroner arter bypass ameliyatı yapılan hastaların %10-20'sinin yaşamlarının sonraki bir döneminde reoperasyona gereksinim duyacağı bilinmektedir (21).

Adezyonla ilişkili sorunların sıklığı, bu alanda devam eden araştırmalara olan gereksinimi ortaya koymaktadır. Maalesef eldeki veriler, bu alanda süren sorunlara ilginin az olduğunu göstermektedir. 1992'de, posta yoluyla İsveçli cerrahlar arasında yapılan bir ankette, yanıt veren cerrahların %78'inin adezyon oluşumunu azaltmak için hiçbir önlem almadığı ortaya konulmuştur (32).

2.4. Kalp Cerrahisi ve Adezyon

Perikard ve toraksta oluşan postoperatif adezyonlarla ilgili olarak göze çarpan en eski çalışma Scheinberg'in steroidlerle ilgili çalışmasıdır (15). Bunu başta steroid ve heparin olmak üzere birçok kimyasal madde ve bariyer yöntem takip etmiştir (14, 25, 33). Adezyonların sonuçları doğrudan anatomileriyle alakalıdır. Karın içi adezyonlardan kaynaklanan hastalıkların sonuçları kolayca değerlendirilebilir, ancak kardiyak adezyonların sonuçları daha zor anlaşılabilir (34). Çalışmaların çoğu postoperatif peritoneal adezyonlarla ilgilidir, ama kardiyak adezyonların oluşumunda cerrahi girişimlerin etkilerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır.

Açık kalp cerrahisi giderek yaygınlaşmakta ve bununla birlikte reoperasyon sıklığı da artmaktadır (35). Koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde reoperasyon gerekebilmektedir (25, 36). Diğer çalışmalar

adezyonların pediyatrik yaş grubundaki hastaları da etkilediğini göstermektedir (22). Kardiyak operasyon sonrası dönemde meydana gelen adezyonların ciddiyetinin değerlendirilmesi oldukça güç olmaktadır, çünkü yeni bir operasyon gereksinimine kadar sessiz kalabilmekte, herhangi bir semptom vermemektedirler.

Retrosternal adezyonlarda, sternum ve sağ ventrikül duvarı arasındaki fibrotik adezyonun varlığı tehlikeli bir durumdur. Bu durum, üstteki sternal yüzeye sağ ventrikülün yapışmasına yol açabilir ve resternotomi ciddi bir tehdit oluşturabilir. Resternotomi güçlüğü ve cerrahi olarak adezyonların giderilmesiyle bağlantılı olarak operasyon süresi de artmaktadır. Bu karmaşık ve zor adezyon diseksiyonu, hastaların %2-6'sında, sağ ventrikül, aort, sağ atrium, innominate ven ya da koroner bypass greftlerine zarar veren yaralanmalara yol açabilir (25, 37). Damarların belirlenmesini güçleştiren, yaralanma ve kanama riskini artıran yoğun adeziv doku, cerrahın görüş alanını da dramatik olarak karartabilir (38). Postoperatif adezyonla ilgili diğer bir durum kalp debisinin düşmesi ve koroner greft açıklığının azalması olasılığıdır ki bu durum kalp cerrahisi camiasında hala tartışılan bir konudur.

Adezyonla ilişkili sorunları değerlendirmek zordur, ama morbidite ve artmış iş yükü ile alakalı önemli sağlık harcamasına yol açtıkları da bir gerçektir (32).

2.5. Adezyonların ekonomik yükü

Cerrahi iş yükünü ve sınırlı sağlık kaynaklarının kullanımını artırdıklarından postoperatif adezyonlar ülke ekonomilerine önemli bir yük getirmektedirler. Artık günümüzde adezyonlardan kaynaklanan ekonomik sonuçların farkına daha fazla varılıyor. İsveç çalışmasında (32), toplam bakımı kapsayan hastalık izni harcaması için yapılan maliyet hesaplanmış ve ince barsak obstrüksiyonu için yılda en az 20 milyon Amerikan Doları (USD) olduğu bulunmuştur. 1988'de Amerika Birleşik

Devletlerde yapılan diğerk bir çalışmada (39), abdominal adezyonlarla ilişkili komplikasyonların maliyetinin 1.2 milyar USD'nin üzerinde olduğu ve adezyonların daha iyi anlaşılması ve önlenmesinin morbidite ve mortaliteyi düşüreceği vurgulanmıştır.

2.6. Adezyon Oluşum Mekanizması

Adezyon oluşumu, cerrahi ve cerrahi olmayan doku travmasına karşı oluşan inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak doku ve organlar ya da serozal yüzeyle arasında anormal birleşmelerin gelişmesi olarak tanımlanır. Bu olay, hasarlanma sonrası iyileşme sürecinin normal bir parçasıdır ve günlük cerrahi pratikte çeşitli derecelerde bulunur (9, 10, 19, 32, 40).

Adezyonlar cerrahiden sonra birkaç saat içinde oluşmaya başlayabilir (Tablo 1). Rutin cerrahi girişimler farklı derecelerde dokunun travmaya uğramasına neden olur. Bu etkenlerden herhangi biri inflamatuvar yanıtı başlatabilir ve adezyon oluşumuna yol açabilir. Adezyon oluşumunda en önemli etmenlerden biri iskemidir. İskemi adezyon oluşumu için güçlü bir inflamatuvar uyarandır (25). Araştırmalar iskeminin olmadığı ortamlarda adezyonun olmadığını veya minimal düzeyde olduğunu göstermiştir (41, 42). Yine bütünlüğü bozulmamış mezotelyal yüzeyde iskemi gelişince adezyonların oluştuğu da gösterilmiştir. şöyle ki, iskemik alanlarda lokal fibrinolitik aktivitenin azaldığı, diğerk bölgelerde ise arttığı saptanmıştır (41, 42).

Diğerk önemli bir etken yabancı cisim reaksiyonudur ve bu granülomatoz bir süreçtir. Yabancı cisim reaksiyonu oluşturabilen maddeler arasında pudra, nişasta, tampon, pamuk partikülleri ve sütür malzemeleri sayılabilir (43).

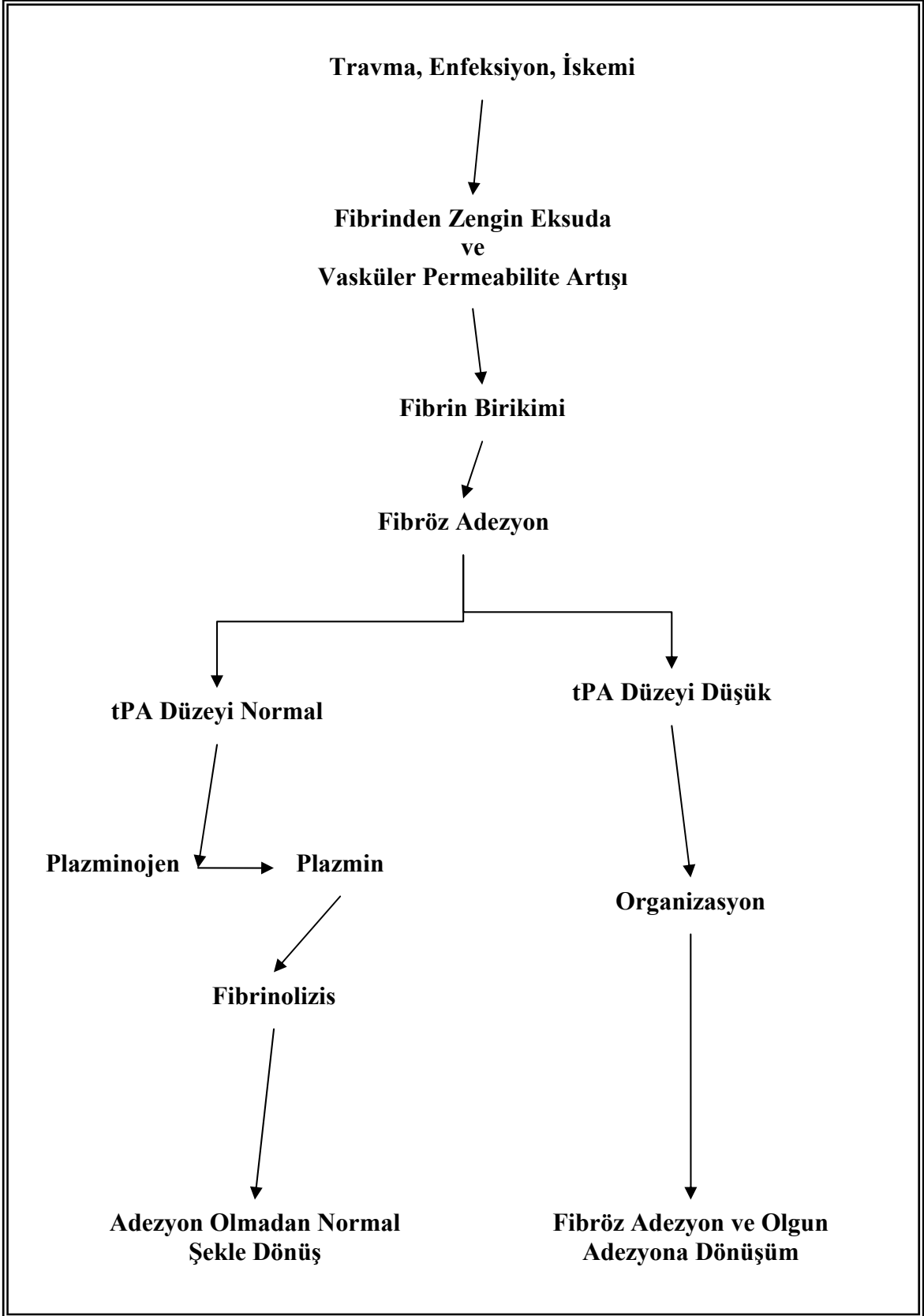
2.7. *Mezotelyal Onarım*

Adezyon oluşumunda, mezotelyal iyileşme sürecindeki normal patofizyolojik yanıtlar önemlidir. Mezotelyal iyileşme hem perikard hem de peritonda gerçekleşir.

Anatomik olarak, perikard, mezotelyum ve submezotelyal bağ dokusunun fibroseröz bir membranıdır. Yıllardır, mezotelyumun mükemmel rejenerasyon özellikleri olduğu bilinmektedir. Ayrıca büyük ve küçük periton defektlerinin eşit hızlarda iyileştiği de gösterilmiştir (9, 19, 43). Peritonun mezotelyal yüzeyinin yenilenme sürecinin geniş olarak araştırılmış olmasına karşın, peritoneal fizyolojide türler arasındaki farklılıkları, hayvan modellerindeki sınırlamaları ve interperitoneal dolaşım ve transperitoneal transportu kapsayan çeşitli sebepler hala tam olarak anlaşılammıştır (9).

Hasarlanmayı takiben yaklaşık 48 saat içinde peritoneal yara üzerinde makrofaj tabakası oluşur. Mezotelyal hücreler her bir komşu yüzeyden göçer veya yara yüzeyine yapışan epitel hücre adacıklarından gelişir ve sonra çoğalır. Büyük ve küçük defektler aynı sürede onarılır ve mezotelyal iyileşme yaklaşık olarak 7 günde tamamlanır (44). Böylece, mezotelyal onarımın sıra ve zamanlaması şu şekilde özetlenebilir:

Hasarlanmayı takip eden ilk 12-36 saat içinde, daha çok fagositik hücrelerin oluşturduğu makrofajlar travma bölgesine göç eder. Hasar sonrası kısa sürede yara yüzeyinin üzerinde tek bir makrofaj tabakası oluşur. Bu hücreler alışlagelmiş olarak hasarlanma sonrası geçen 3-7 gün esnasında yeni mezotelyumla yer değiştirir. Yara, potansiyel olarak hasarlanma sonrası yaklaşık 3 günde devamlı mezotelyal tabakanın kaybına bağlı olarak adezyojenik olarak kalır.



Tablo 1: Adezyon oluşum mekanizması

2.8. Adezyon Patofizyolojisi

Bu, mezotelyal hücreleri ve fibroblastları içeren çeşitli hücre tiplerinin göçü ve çoğalmasıyla fibrinolitik mekanizmanın yok olması veya modifikasyonunu kapsayan karmaşık bir süreçtir.

Klasik olarak, adezyon oluşumu hasarlı dokuya inflamatuvar yanıt tarafından tetiklenir. Hasarlı dokudan fibrinden zengin seröz eksuda salgınır ve seröz eksuda içinde aktive edici faktörler (prostaglandinler, lenfokinler, lizozimler), kemotaktik ajanlar, permeabilite faktörleri (bradikinin, serotonin, histamin) gibi kimyasal medyatörler ve doku tromboplastini vardır. Bu fibrinöz koagulum başlangıç zedelenmesi sonrası olabildiğince erken komşu dokular arasında fibrinöz adezyon gelişimini indükler. Fibrinolizis bu fibrin matriksin ortadan kaldırılmasını gerekli kılar. Fibrin birikimi ve degradasyonu arasındaki denge, adezyon oluşumuna yol açan nedenlerin önemli bir belirleyicisi olarak görünmektedir (10, 32).

Sağlam peritoneal mezotelyal hücrelerin fibrinolitik ajanı doku plazminojen aktivatörüdür (tPA) ve tPA travmayı takiben azalmaktadır. tPA düzeylerinde azalmaya ek olarak, cerrahi esnasında plazminojen aktivatör inhibitör seviyeleri de artar (45-51).

Periton hasarına bağlı fibrinolitik aktivite uzun süre baskılanırsa adezyonlar kalıcı hale gelir (52). 1-3 gün içerisinde, fibrin matriksi kaplayan çeşitli hücre elemanları ile adezyon oluşur. Makrofajlar, fibroblastlar ve çok çekirdekli dev hücreler içeren granülasyon dokusu tarafından bu matriks aşamalı olarak replase edilir. Başlangıçta adezyon yüzeyine mezotelyal hücre yapışmasına ait herhangi bir belirti yoktur. Dördüncü günde, fibröz eklentide, fibrinin çoğu kaybolurken daha fazla sayıda fibroblast ve kollajen vardır.

Üç gün sonra, predominant lökositler makrofajlardır. Beşinci günde, fibrin ağı genel olarak organize olur ve kollajen ile fibroblast bantları farklılaşır. Ayrıca, içinde endotel hücrelerini barındıran küçük vasküler kanallar vardır. 5-10 günde, kollajen organize olur ve birikirken, fibroblastlar da adezyon içerisinde dizilir. İki haftada, göreceli olarak baskın hücre fibroblastlardır. Hasarlanma sonrası 1-2 ayda, fibrositler ve makrofajların birikimiyle kollajen fibrilleri oluşur. Sonunda, adezyon küçük kalsifikasyon nodülleri içeren fibröz bir banta dönüşür. Adezyon sıklıkla mezotelyum ile kaplıdır ve içinde kan damarları ile elastinin olduğu bağ doku fibrilleri vardır (53).

2.9. Adezyon oluşumunda inflamasyonun rolü

İnflamasyon aslında koruyucu bir yanıttır ve temel amacı, organizmayı hücre incinmesinin neden ve sonuçları olan nekrotik hücre ve dokulardan temizlemektir. İnflamasyonda salınan kimyasal medyatörlerin hücreler üzerine etkileri karmaşık ve değişkendir (54). İnflamasyon, etkeni yok etmeye, ortamdaki uzaklaştırmaya ve incinen dokuyu onarmaya çalışmaktadır. Bununla birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle, artmış reaktif inflamatuvar yanıt inflamasyonun bir komplikasyonu olarak organ fonksiyonlarında bozulma veya yetmezliğe, hatta ani ölüme neden olabilir. Örneğin, perikardit gelişmesi sonrası kalbin yoğun fibröz bir doku içine hapsolmesi sonucunda kalp işlevi bozulabilir (54). Hasarlanmış bir doku veya yaralanmanın iyileşme sürecinde ortaya çıkan hücrelerin sayısal olarak değişimi Şekil 1'de görülmektedir (54).

İnflamatuvar yanıt akut ve kronik inflamasyon olarak ayrılabilir. Akut inflamasyon zararlı bir ajana hızla ve erken yanıt olarak tanımlanır. Kronik inflamasyon ise inflamasyon süresinde uzama olarak tanımlanabilir (50, 55). Akut inflamasyonda en büyük rolü oynayan vasküler olaylardır. Akut inflamasyonun 3

bileşeni vardır (56), damar çapında değişiklik, damar geçirgenliğinde artış ve lökositlerin göçü.

2.9.1. Damar çapında değişiklik

Mikrodolaşım arteryoller ile venüller arasında yatan küçük kapiller bir ağdan oluşur. Mikrodolaşımdaki değişiklikler fizyolojik bir yanıt olarak görülür, örneğin egzersiz yapan kas ve aktif endokrin bezde hiperemi olur. Künt travmaya derinin verdiği üçlü yanıt damar çapındaki değişikliğe bir örnek olarak verilebilir (54).

2.9.2. Damar geçirgenliğinde artış

Akut inflamasyonun başka bir ana bileşeni endotel hücre geçirgenliğinde geçici bir artış olmasıdır. Venül ve küçük venlerde endotel tabakasında hücreler arasında, 0.1-0.4 mikrometre boyutunda porlar (gap) vardır. Endotel hücreleri, içerdikleri kontraktıl proteinlerin (aktin gibi) bu porları açması nedeniyle bu süreçte hasara uğramazlar. Bu porlar açıldığında, intravasküler alandan ekstrasvasküler alana sıvının kaçır ve ödem oluşur.

Damar hidrostatik basıncında azalma ve ekstrasvasküler sıvıda protein içeriğindeki artışa bağlı olarak kolloid ozmotik basınçta artış olması nedeniyle damar içine sıvının geri dönmesinde normal Starling kuvvetleri özellikle etkin değildirler. Bu kaçağın çoğu postkapiller venüller düzeyindedir. Damar içi bölmeden sıvı kaybı lokal staza ve küçük dilate damarların eritrositlerle tıkanmasına yol açar. Hafif hasar sonrası bu değişiklikler geri dönüşümlüdür ve birkaç dakika ile birkaç saat içinde lenfatikler yoluyla ekstrasvasküler sıvı temizlenir.

Ekstrasellüler sıvı kaçağı proteinden zengindir (eksüda) ve bu intravasküler ozmotik basıncı azaltır ve interstisyel sıvının ozmotik basıncını artırır. Bu sıvının protein içeriği 50 mg/L'nin üzerinde olabilir ve genelde immünglobülinleri, koagülasyon faktörlerini, fibrin depozitlerini içinde barındırır (54, 57).

2.9.3. Lökositlerin göçü

Lümeninden interstisyel dokuya lökositlerin yolculuğundaki olaylar dizisi (yani ekstrasvazasyon); marjinasyon, rolling, adezyon, diapedez ve kemotaktik bir uyarı yönünde interstisyel dokularda migrasyondur.

Marjinasyon ve adezyon, kan damarlarının periferik plazmatik zonda lökositlerin akışını ve vasküler endotele nötrofillerin yapışmasını sağlar. Bu, kan akımının muhtemel yavaşlamasından bağımsız olarak oluşan spesifik bir süreç olarak görünür. Bu fenomen sadece venüllerde görülür. Artan lökosit adezyonu, lökositlerdeki adezyon molekülleriyle endotel yüzeyleri arasındaki etkileşimden kaynaklanır.

Lökosit yüzey adezyon molekülü ekspresyonu, C5a kompleman bileşeni, lökotrien B4 ve tümör nekrozis faktör (TNF) tarafından artırılır.

Endotel lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) ve intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'in endotel hücre ekspresyonu interlökin-1 (IL-1), endotoksinler ve TNF tarafından artırılmaktadır (57).

Nötrofiller olaydan sonra 6-24 saat esnasında ilk olarak göç ederler, monositler 24-48 saat sonra göçeder. Eritrositler kan damarlarından kaçabilir. Bu pasif bir süreçtir ve eritrositler dışındaki hidrostatik basınç kuvvetlerine bağlıdır. Bu süreç diapedez olarak anılır. Ekstrasellüler boşlukta çok sayıda eritrositin varlığı ciddi vasküler hasara işaret eder. Lökositlerin göçü; venül ve küçük ven duvarlarına doğru aktif ameboid hareketlerle olur, ancak onların kapillerlerden çıkmaları alışılmış bir durum değildir (56).

Nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlar endotel hücreler arasına girebilir (54).

2.9.4. Kimyasal inflamatuvar medyatörler

Doku travmatize olduğunda tromboplastin vasküler endotelden salınır ve koagülasyon kaskadı aktive olur. Protrombinin trombine dönüşümü ve sonrasında çeşitli hücrelerin infiltrasyonuna sitokinler, büyüme faktörü, serotonin, histamin, lizozomal enzimler, serbest oksijen radikalleri ve kemotaktik faktörleri de kapsayan kimyasal inflamatuvar medyatörlerin salınımı eşlik eder.

Bu medyatörler vasküler endotelde spesifik reseptörlere ve vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yapan düz kas hücrelerine bağlanır. Arteryollerin vazodilatasyonu kan akımını artırır ve dokuya sıvı kaçağını alevlendirebilir.

Aynı zamanda, postkapiller venüllerin vazokonstriksiyonu kapiller yatakta hidrostatik basıncı artırır ve ödem oluşumunu artırır. Venüllerin vazodilatasyonu kapiller hidrostatik basınçları azaltır ve ekstravasküler boşluğa sıvı hareketini inhibe eder. Bundan dolayı, inflamatuvar yanıtın gelişiminde belirli bir vazoaktif medyatörün rolü test edildiğinde, spesifik dokularda ve damarsal yapı bileşenlerinde bu medyatörün etkileri belirlenmelidir.

Postkapiller venül, vazoaktif medyatörlerin endotelial değişikliklerini uyardığı primer yerdir. Endotelial hücrelerde, spesifik reseptörlere vazoaktif medyatörleri bağlama hücrede endotelial kontraksiyona ve gap oluşumuna yol açan hücre aktivasyonu ile sonuçlanır. Endotelial bariyerde bu kopma ekstravasküler boşluğa intravasküler sıvının ekstravazasyonuna yol açar. Gap oluşumuyla birlikte endotelial retraksiyon geri dönüşlü bir süreçtir. Deriye klasik vazoaktif medyatörlerin lokal enjeksiyonu permeabilitede akut değişikliklerle sonuçlanır.

İnflamasyonun kimyasal medyatörlerinin kesin karakteristik özellikleri vardır. Bunlar hem plazma hem de hücrelerden köken alır.

Plazmadan salınan medyatörler (kompleman gibi) aktive olması gereken prekürsörler şeklinde plazmada mevcuttur. Hücreden salınan medyatörler normalde intrasellüler granüller olarak sekestre olurlar (Histamin gibi) ve bunlar gerektiğinde salınırlar ya da bir uyarı olunca yeniden sentezlenirler.

Majör hücresel kaynaklar trombositler, nötrofiller, monositler, makrofajlar ve mast hücreleridir.

Medyatörlerin çoğu hedef hücrede kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak biyolojik aktivite gösterirler. Ancak bazılarının enzimatik aktivitesi ya da oksidatif hasara yardımcı olan etkileri vardır.

Kimyasal bir medyatör kendi kendisini hedef kabul ederek medyatör salınımını uyarabilir. Bu ikincil medyatörler başlangıç medyatörlerine özdeş ya da benzer olabilir, ama aynı zamanda zıt etkileri de olabilir.

Bir kere aktive olup salındı mı, medyatörlerin çoğu kısa ömürlü olur. Onlar kısa sürede bozular ya da enzimlerle inaktive olur veya başka bir noktadan temizlenebilir. Medyatör etkilerinin düzenlenmesinde bir denge vardır ve böylece sistem kontrol altında tutulur. Aynı zamanda medyatörlerin çoğunun zararlı etkilere sahip olduğu da bildirilmektedir (54).

2.9.5. Kemotaksi ve lökosit aktivasyonu

Ekstravazasyonu takiben, dokuda hasralanan yere doğru kemotaksi yoluyla lökositler göçer. Tüm granüositler, makrofajlar ve daha az olarak lenfositler çeşitli hızlarda kemotaksik uyarıya yanıt verir. Hem eksojen hem endojen kemotaksi yapıcı etki gösterebilir. Eksojen ajanların en yaygını bakteriler ve mitokondriyal ürünlerdir. Kompleman sistemi komponentleri (özellikle C5a), lökotrienler (özellikle

B4), sitokinler, IL-8 endojen kimyasal medyatörlerdir. Bu sitokinlerin çoğu inflamasyon alanında üretilir (54, 57).

2.10. Fibroblast Growth Faktör (FGF)

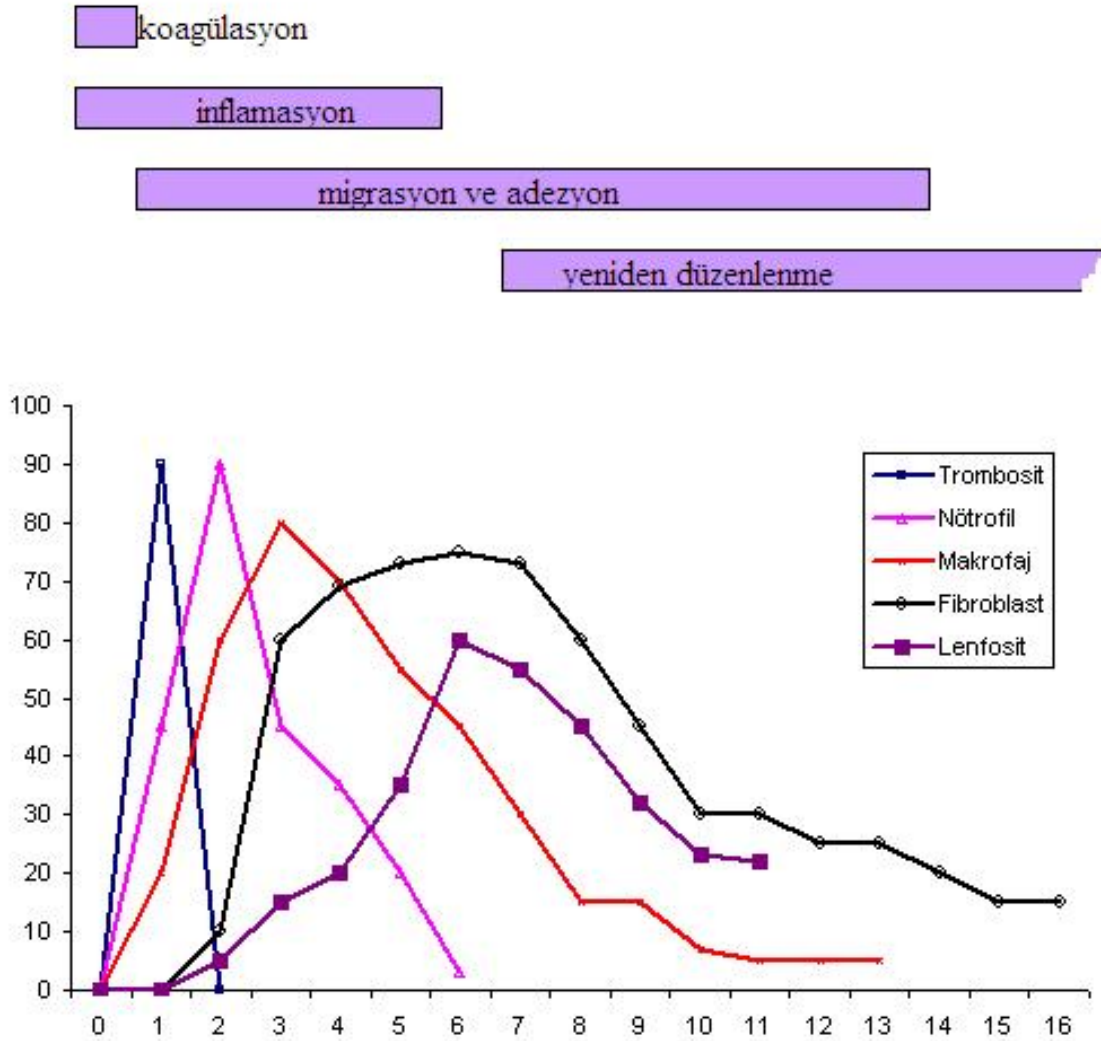
Mezenkimal hücreler için mitojen olarak ilk kez bulunan bu faktörün anjiogenezini uyardığı ve yara iyileşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Hem asidik hem de bazik olmak üzere iki tip FGF tanımlanmıştır. Bazik FGF'nin damarlanmayı uyarıcı özelliği yaklaşık 10 kat fazladır. Endotelial hücreler FGF'yi hem sentezler hem de ona yanıt verirler. Her iki tip FGF'de endotel proliferasyonu ve motiliteyi arttırarak neovaskülarizasyonu hızlandırır. Heparinin etkilerini güçlendirir. Ayrıca bazik FGF kollajen sentezini de uyarır; yara kontraksiyonunu, epitelizasyonu, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır.

FGF'de çeşitli hayvan modellerinde incelenmiş; kobay kulağındaki yaraya topikal uygulaması sonrası, bazik FGF'nin epitelizasyonu hızlandırdığı gösterilmiştir. Kobaylara subkütan enjeksiyon ile hücre sayısı ve kollajen içeriği artmıştır. Topikal bazik FGF, farelerde enfeksiyon ve diyabetin neden olabileceği yara iyileşmesi sorunlarına olumlu etki etmektedir (58, 59).

2.11. Hidroksiprolin

Hidroksiprolin yara iyileşmesinde etkili olan ve fibroblastlarca sentezlenen kollajen liflerinde önemli miktarlarda bulunan bir aminoasittir. Dokudaki hidroksiprolin ölçümü, kollajen miktarıyla doğru orantılı olduğundan, bu ölçüm yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir. Klasik olarak doku hidroksiprolin düzeyi ölçümü Bergman ve Loxley tarafından tanımlanmıştır (60-65).

Hidroksiprolin yara iyileşmesinin bir göstergesi sayılır; ancak periton ve perikard gibi mezotelyal yüzeylerin iyileşmesi, skar dokusu ile oluşan diğer yaraların iyileşmesinden farklıdır. Buradaki iki temel fark, epitelizasyon ve fibrin birikiminin bir sonucudur. Bu yüzeylerin epitelizasyonu yara bölgesinin her tarafında aynı anda başlar, ancak skar bırakan diğer yaralarda yara kenarından merkeze doğru olur. Başka bir fark ise, normal şartlarda mezotelyal yüzeylerde biriken fibrinin, fibrinoliz yoluyla yıkıldıktan sonra emilirken, diğer yaralarda fibrin matriksin kollajenden zengin olan skar dokusuna dönüşmesidir (66).



Şekil 1: Adezyon oluşum sürecinde hasarlanma sonrası hücrelerin zamana bağlı sayısal seyri

2.12. Postoperatif Adezyonlardan Korunma

1942 yılında Boys (67) adezyonların azaltılması için beş maddelik bir yaklaşım önermiştir.

1. Zar yüzeylere travmanın en az düzeye indirilmesi
2. Seröz eksuda pıhtılaşmasının engellenmesi
3. Biriken fibrinlerin parçalanması
4. Mezotelyum rejenere oluncaya kadar yüzeylerin mekanik olarak ayrılması
5. İnflamatuvar reaksiyonun engellenmesi

Boys'un bu önerileri günümüzde halen önemini korumaktadır. Bu ilkelerden yola çıkarak araştırmacılar çok sayıda yöntemi araştırmışlardır. Ancak günümüzde tek başına adezyonlara tamamen engel olabilecek ideal bir yöntem henüz bulunamamıştır.

Adezyonların önlenmesi veya en az düzeye indirilmesi için izlenmesi gereken stratejiler şöyle özetlenebilir:

1. Cerrahi esnasında dikkat edilecek konular. İyi bir cerrahi teknik, mümkün olduğunca dokuya itinalı davranmak, minimal invaziv yöntemleri tercih etmek adezyon sıklığını ve yol açacağı komplikasyonları azaltacaktır. Yine operasyon sırasında yüzeyler yabancı maddelerle ne kadar az temas ettirilirse ve manipulasyon sınırlandırılırsa adezyonlar da o oranda azalacaktır. İyi bir kanama kontrolü her zaman tercih edilmelidir.

2. Farmakolojik yöntemler. Adezyonları azaltmak için kullanılan farmakolojik tekniklerin çoğu ya inflamasyonun engellenmesine ya da bunu oluşturan etkenlere (enfeksiyon, eksüdasyon gibi) yöneliktir. Travmaya maruz

kalmış bölgede oluşan iskemi nedeniyle sistemik olarak kullanılan ajanların etkinlikleri sınırlı kalmaktadır. Yine perikard ve periton gibi zar yüzeyler güçlü absorpsiyon kabiliyetine sahiptir ve uygulanan ajanlar buradan hızla emilip başarı olasılığı azalabilir (68). Ayrıca ideal bir ajanın adezyona spesifik olması ve normal doku iyileşmesini engellememesi gerekir.

3. Fiziksel bariyerler. Adezyon oluşumu yüzeyin her yerinde aynı anda homojen olarak gerçekleşen bir süreçtir ve yüzeylerin teması söz konusudur. Mezotelyal onarım tamamlanıncaya kadar mekanik olarak yüzey temasına engel olunursa adezyon oluşumuna engel olunabilir. Bu amaçla araştırılan iki ana grup materyal sıvı ve membran bariyerlerdir. Ancak günümüzde tam anlamıyla başarı elde edilememiştir.

Adezyon sürecinin ilk basamağına yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Çoğundan olumlu sonuçlar alınmışsa da, her yöntemin istenmeyen etkilerinin de olduğu görülmüştür. Bu erken inflamasyon fazının ardından gelen geç dönemde ise fibroblastlar ortamdaki dominant hücre tipini oluşturduğundan, bu hücrelerin çoğalmasını, göçünü ya da aktivitesini engelleyecek ajanların kullanımı adezyonların önlenmesinde yepyeni bir ufuk olmuştur. İnflamasyon aşamasında fibrinojen oluşumunu takiben, ortama göç eden fibroblastlar kollajen sentezine yön vererek kalıcı adezyon oluşumunu sağlamaktadır. Bu evrede fibroblastlar, bir yandan henüz oluşmuş taze adezyonların fibrinolizis mekanizmasıyla ortadan kaldırılmasını engellerken, diğer yandan da kollajen sentezini sağlayarak adezyonların fibröz bandlar haline gelişini gerçekleştirmektedir. Böylesine bir ortamda fibroblastların çoğalmasının engellenmesi, ortama göçünün ve aktivitesinin sınırlanması ile adezyon oluşumu kalıcı olarak engellenmiş olacaktır.

Buradan yola çıkarak çalışmamızda Mitomisin C'nin adezyonları önlemedeki etkisini ortaya koymayı amaçladık.

2.13. Adezyonların Değerlendirilmesi

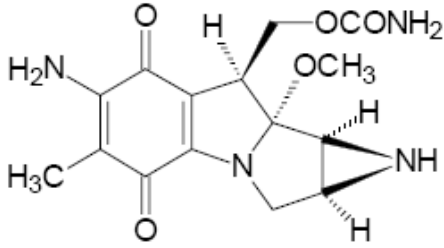
Adezyonun önlenmesinde farklı çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında, araştırmacılar tarafından tercih edilen adezyon değerlendirme kriterlerinde fikir birliğinin olmadığı görülür. Adezyonların sınıflama ve tanımlanması için spesifik yöntemlerin kullanılmasında standardizasyon çalışmaları gereklidir. Değerlendirme adezyonun tipine yaygınlığına lokalizasyonuna ciddiyetine ve değerlendirme öncesi zaman aralığını içermelidir. Adezyon incelemesi kullanılan hayvan türlerine oluşum bölgesine ve kullanılan spesifik tedavi parametrelerine göre standardize edilmek zorundadır. İdeal olanı, değerlendirmenin hem nicelik hem nitelik analizine uygun olmasıdır.

Adezyonun varlığı ve görsel değerlendirme ana belirleyicidir ve hayatidir. Seeger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (69), perikarda adezyon oluşumu tedavi protokolünü bilmeyen gözlemciler tarafından 0 ile 4 arasındaki evreleme kullanılarak değerlendirilmiştir (69). Adezyon oluşumunda oluşan çeşitli inflamatuvar süreçlerin analizi, yalnızca araştırma bulgularının karşılaştırılması için önemli değil, aynı zamanda adezyogenezin mekanizmasının ve dolayısıyla araştırma prosedürünün tam olarak anlaşılması için de önemlidir.

2.14. Mitomisin C

Mitomisin C, Hata ve arkadaşları tarafından 1955'te Kitasato araştırma laboratuvarlarında *Streptomyces caespitosus*'tan izole edilen mor renkli bir antrasiklin antibiyotiktir (70). Klinik deneylere 1960'ların sonlarında ABD'de başlanmıştır. MMC, in vivo ortamda alkilleyici bir ajana aktive olarak, alkilleyici ajanlara benzer şekilde DNA'ya bağlanarak kroslinke yol açar ve DNA'nın sentez

ve fonksiyonunu inhibe eder. MMC hücre döngüsünde faza özgü olmayan bir ajandır (71) (Şekil 2). Hem antineoplastik hem antiproliferatif özellikleri vardır. Asıl kullanım alanı antitümör aktivitesinden dolayı yaygın adenokarsinomlar ve genitoüriner sistemin değişken hücreli karsinomlarıdır. Antifibroblastik aktivitesinin mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir, ama olası fibroblast aktivitesini inhibe eder ve apoptozis (programlı hücre ölümü) yoluyla fibrozis ve skar oluşumunu baskılar. Çeşitli cerrahi girişimlerden sonra postoperatif fazda mukozal ve epitelyal büyümede hasar yapmaksızın fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (72-75). İn vitro ortamda MMC'nin fibroblastları inhibe etme yeteneği, adezyon ve darlıkların gelişiminin önlenmesi anlamında standart cerrahi girişimler esnasında kullanımını başlatmıştır (76).



Şekil 2: Mitomisin C'nin kimyasal yapısı ve ticari formu

3. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi anabilim dalı tarafından Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi. Patolojik örnekler fakültemiz Patoloji anabilim dalında, biyokimyasal örnekler ise Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya anabilim dallarında incelendi.

3.1. Etik kurul ve Bilimsel Araştırma Projeleri Desteği

Çalışma çatisı oluşturulduktan sonra Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı alındı (*Karar No: 12.05.2006 / 20*). Proje finansmanı için üniversite Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP) başvuru yapıldı (*Proje No: 2007 / 0710*). Çalışma için gerekli olan optimum hayvan sayıları etik kurul tarafından belirlendi.

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmada 30 adet, 200-250 g ağırlığında (Tablo 2), Sprague–Dawley cinsi erişkin dişi sıçan kullanıldı. Çalışma boyunca hiçbir sıçan eksitus olmadı. Kullanılan deney hayvanlarında seçim kriteri olarak ülke ve üniversite imkanları göz önünde tutuldu. Etik kurallar ve hayvanseverler derneği istekleri göz önünde bulunduruldu. Tüm bu kriterler dikkate alınarak deney için uygun hayvan olarak Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlar seçildi.

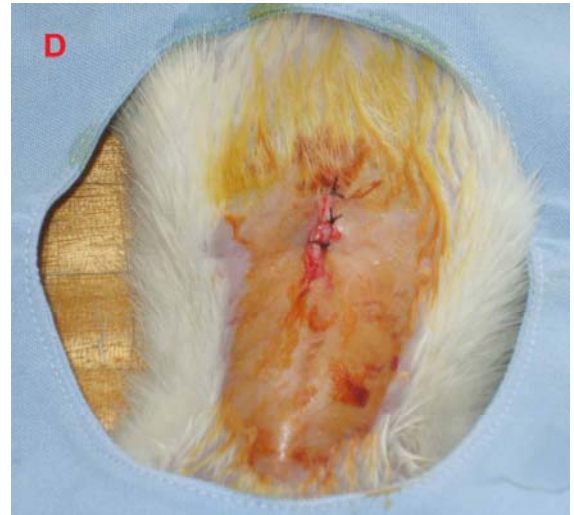
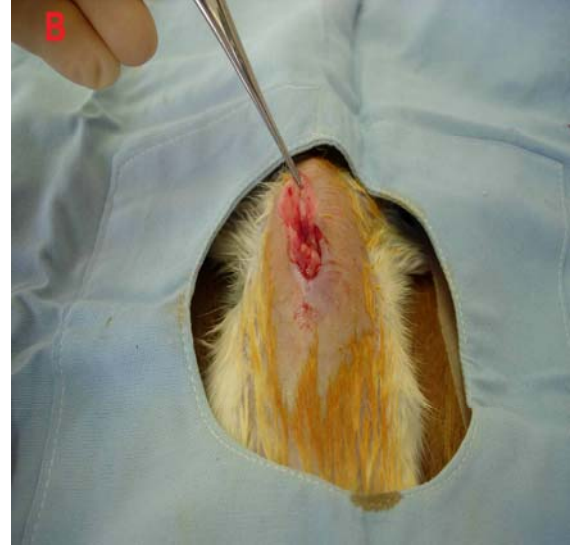
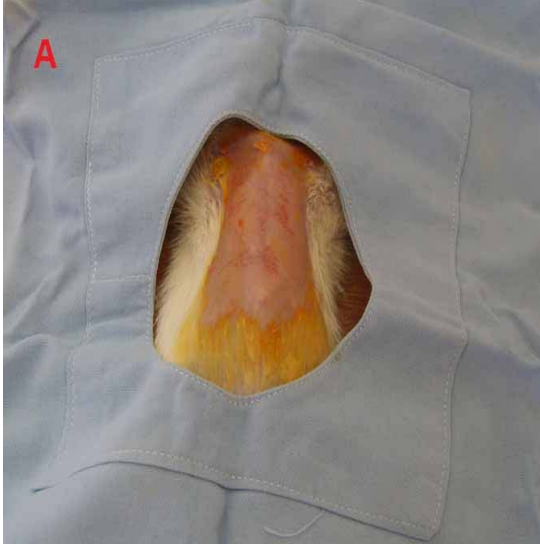
Tablo 2: Sıçan ağırlık dağılımları

	Rat Ağırlıkları	
	N	Ortalama ± SS
Kontrol	10	233.40 ± 14.51
Çalışma	20	226.75 ± 21.09
Toplam	30	228.96 ± 19.16

3.3. Cerrahi protokol

Sıçanlar Kontrol (N=10) ve Çalışma (N=20) olarak iki gruba ayrıldı. Cerrahi işlemlerden önce hayvanlar tartıldı. Ketamin HCL (60 mg/kg; intraperitoneal) anestezisi altında cerrahi alan traş edilip ve betadine solusyonuyla hazırlandıktan sonra (Resim 2A) steril cerrahi teknik kullanılarak subksifoidal insizyonla (Resim 2B) retrosternal alan ve perikarda ulaşıldı. Retrosternal alan ve perikardın subksifoidal bölgeye bakan yüzü travmatize edildi. Ksifoid kıkırdak rezeke edilerek çıkarıldı. Kontrol grubundaki deneklere bu aşamadan sonra ek bir işlem yapılmaksızın doku katları anatomik planda 4-0 ipek suture (Atravmatik, non-kapiller, örgülü, siyah, Doğusan, Trabzon, Türkiye) ile tek tek kapatıldı. Çalışma grubunda ise kapatılma işlemi öncesinde Mitomycin-C (Kyowa-Hakko-Kogyo Co, Ltd, Tokyo, Japan) (1 mg/kg) retrosternal alana ve perikardiyal yüzeye topikal uygulandı (Resim 2C). İşlem sonrasında doku katları anatomik planda 4-0 ipek sutureler kullanılarak tek tek kapatıldı (Resim 2D).

İşlem sonrasında ve postoperatif 1. gün sıçanlara iki doz Prokain Penisilin (İcilline flakon, IE Ulagay İlaç Sanayii, İstanbul, Türkiye) 75000 IU/kg, IM dozda uygulandı. Operasyon sonrasında 14 gün süreyle özel kafeslerde sıçanlar gözlem altında tutuldu ve bu gözlem süresinde standart sıçan diyeti ile beslendiler. Denekler günlük vizitlerle kontrol edildi ve yara yerlerinde sorun olup olmadığı incelendi.



Resim 2: Cerrahi protokolün uygulanması (A: Hayvanların hazırlanması, B: Subksifoidal insizyon ile ksifoid kıkırdak rezeksiyonu ve perikarda travma uygulanması, C: Retrosternal alana MMC uygulanması, D: Kesi yerinin tek tek sütürlerle kapatılması)

3.4. Reoperasyon

Gözlem sonrası 15. günde hayvanlar tartıldıktan sonra, insizyon yapılarak retrosternal alana ulaşıldı ve postoperatif adezyon durumu Seeger ve arkadaşlarının tariflediği yöntem (69) kullanılarak adezyon skorlaması ile değerlendirildi. Sonrasında retrosternal dokular ve perikarddan Hidroksiprolin tayini ve Fibroblast growth faktör incelemesi için yaklaşık 1 g ağırlığında doku örnekleri alındı, işlem sonrasında intrakardiyak yolla kan örnekleri alındı. Çalışma bitiminde son seansta etik kurallara uygun olarak denekler yüksek doz anesteziik madde verilerek kurban edildi. Hidroksiprolin düzeyi belirlenmesi için alınan doku örnekleri araştırma merkezi laboratuvarında -80 °C lik ortamda inceleme gününe kadar korundu. Fibroblast growth faktör tespiti için alınan doku örnekleri ise %10 formol solüsyonuna konularak Patoloji anabilim dalına teslim edildi. Kan örnekleri bekletilmeden inceleme için gönderildi.

3.5. Adezyon Skorlaması

Adezyonların değerlendirilmesinde Seeger ve ekibinin tanımlamış olduğu skorlama sistemi kullanıldı (Tablo 3) (69).

Tablo 3: Perikardiyal adezyonlar için evreleme sistemi (Seeger ve ark. 1997)

Adezyon Skoru	Makroskopik Gözlem
0	Adezyon yok
1	Yüzeyde kolayca tanımlanabilen zar gibi adezyonlar
2	Yüzeyde serbestçe tanımlanabilen hafif adezyonlar
3	Yüzeyde kesitlere ayırmanın zor olduğu orta düzey adezyonlar
4	Yüzeyde kesitlere ayırmanın imkansız olduğu yoğun adezyonlar

3.6. Hidroksiprolin düzeyleri

Doku hidroksiprolin düzeyi Bergman ve Loxley tarafından tanımlanmış olan spektrofotometrik metot kısmen modifiye edilerek ölçüldü. Birim doku kuru ve yağ ağırlığı başına miktarları hesaplandı.

3.7. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi

MMC'nin deney hayvanları üzerindeki genel etkilerinin değerlendirilebilmesi için reoperasyon sonrasında kontrol ve çalışma gruplarındaki sıçanlardan sakrifikasyon öncesinde hematolojik ve biyokimyasal parametreler değerlendirildi.

3.8. Histopatolojik inceleme

Alınan dokular % 10'luk formalin ile fikse edildi. Rutin takip sonrasında parafin bloklara gömüldü. 5 mikronluk kesitler alındı. Bu kesitlere rutin Hematoksilen-Eozin (H.E) boyama yapıldı, sonrasında immunhistokimyasal çalışma ile FGF reseptör antikoruna (FGFR3 RB-10248-R7 (7 ml), Thermo Fisher Scientific, Fremont, USA) ile muamele edildi. H.E ile boyanan preparatlarda iltihabi hücre infiltrasyonu, bağ doku artışı ve damar proliferasyonu değerlendirildi ve (+) ile (+++) arasında skorlandı. FGFR3 ile yapılan immunhistokimyasal boyamada kahverengi boyanma pozitif kabul edildi. Bunlar da negatif (-) ve pozitif olarak ayrıldı. Pozitif olanlar orta (+) ve kuvvetli (++) şeklinde değerlendirildi.

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel verilerin analizinde yazılım olarak SPSS for Windows v10.0 kullanıldı. Parametrik veriler Ortalama \pm Standart sapma (SS) olarak ve yüzde (%) olarak, nonparametrik veriler ise medyan, minimum (min) ve maksimum (max) olarak özetlendi. Parametrik şartların sağlandığı veriler için Student t testi, parametrik şartların sağlanamadığı nonparametrik durumlarda ise Mann Whitney U testi yapıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi uygulandı. Anlamlılık seviyesi (p) 0.05 olarak ve güven aralığı ise %95 olarak alındı. Tez yazılımında Microsoft Word 2003 ve kaynakların metne yerleştirilmesinde Referans Manager Professional Edition v11.0 kullanıldı.

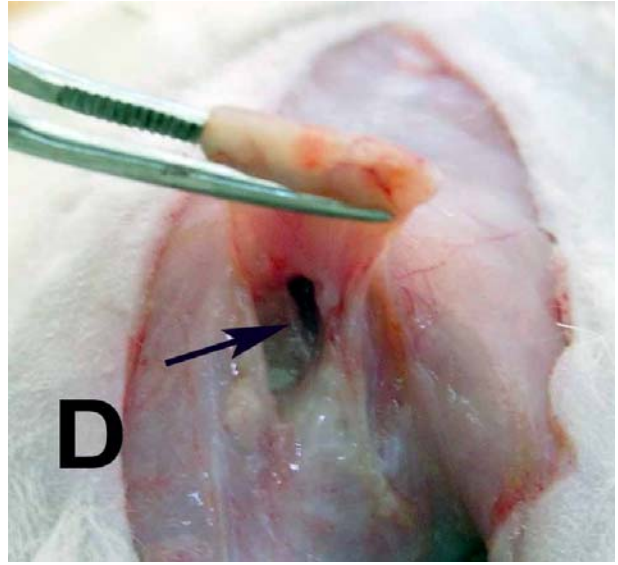
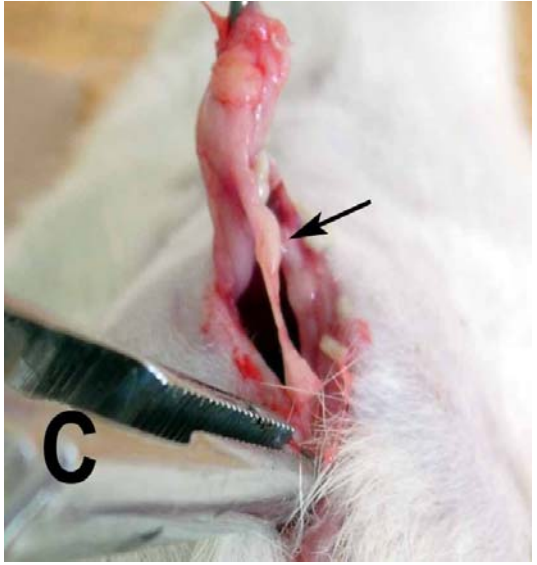
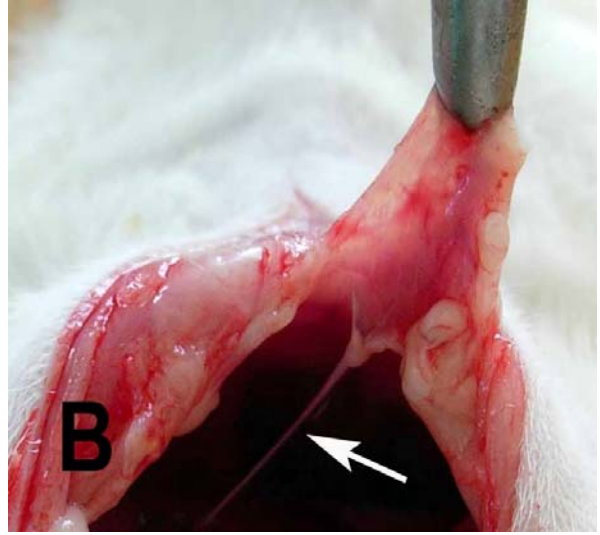
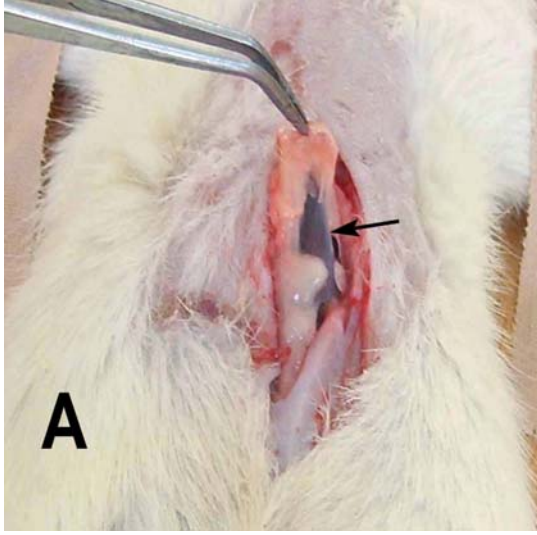
4. Bulgular

4.1. Adezyonların Makroskopik Değerlendirilmesi

Çalışma süresince hayvanlardan hiçbiri eksitus olmadı. Her iki çalışma grubunda ilk operasyondan 15 gün sonra yaptığımız reoperasyonda eksplorasyon sırasında retrosternal adezyonların makroskopik olarak skorları Tablo 4'te verilmiştir. Skorlamada Seeger ve arkadaşlarının kullandığı yöntem kullanıldı (Resim 3). Gözlemde Kontrol grubunda Grade 0 olan hiç hayvan bulunmazken, Çalışma grubunda da Grade 4 olan hiç hayvan yoktu. Ortalama adezyon skoru (Ortalama \pm Standart Sapma); Kontrol grubunda (N=10) 2.50 ± 1.27 , Çalışma grubunda (N=20) 0.70 ± 0.86 ve toplamda (N=30) 1.30 ± 1.32 olarak bulundu. İstatistiksel olarak ki kare testi uygulandı ve gruplar arasında adezyon açısından fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 4: Her iki grupta adezyon skorları

	Kontrol (N=10)		Çalışma (N=20)	
	N	%	N	%
Grade 0 Adezyon	0	0	10	50
Grade 1 Adezyon	3	30	7	35
Grade 2 Adezyon	2	20	2	10
Grade 3 Adezyon	2	20	1	5
Grade 4 Adezyon	3	30	0	0



Resim 3: Çeşitli derecelerde adezyonlar (A: Grade 1, B: Grade 2, C: Grade 3 ve D: Grade 4 Adezyon)

4.2. Adezyonların Histopatolojik Değerlendirilmesi

Histopatolojik incelemeler önce H.E boyası uygulanan preparatlarda yapıldı. Öncelikle iltihabi reaksiyon, bağ dokusu artışı ve damar proliferasyonu değerlendirildi. Daha sonra immunhistokimyasal boyama ile doku örneklerindeki fibroblast growth faktör reseptör antikoruyla boyanma oranları tespit edildi.

Kontrol grubunda bir hayvanda ve çalışma grubunda ise üç hayvanda insizyon yerinde yara yeri enfeksiyonu gelişti. Bu deneklerin yapılan histopatolojik incelemelerinde H.E boyamada iltihabi reaksiyon ve bağ dokusu artışı tespit edildi (Resim 4, Resim 5). Ancak yara yeri enfeksiyonu açısından iki grup karşılaştırıldığında (ki kare test) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Gruplara göre iltihabi reaksiyon sayıları ve yüzdeleri Tablo 5'te verilmiştir. İltihabi reaksiyon skoru ortalama (Ortalama \pm SS), kontrol ve çalışma grubunda sırasıyla 1.50 ± 0.85 pozitif ve 1.55 ± 0.94 pozitif idi. Her iki grup arasındaki iltihabi reaksiyon oranları anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 5: Patolojik örneklerdeki iltihabi reaksiyon

	Kontrol (N=10)		Çalışma (N=20)	
	N	%	N	%
Negatif	0	0	1	3.3
(+) Pozitif	7	70	12	63.3
(++)Pozitif	1	20	2	10
(+++) Pozitif	2	10	5	23.4

Her iki gruptaki bağ doku reaksiyonları ve damar proliferasyonlarındaki artış oranları Tablo 6'da ve Tablo 7'de görülmektedir. Kontrol grubunda bağ dokusu artışı daha belirgindi (Resim 6, Resim 7, Resim 8, Resim 9) ve yoğun damar

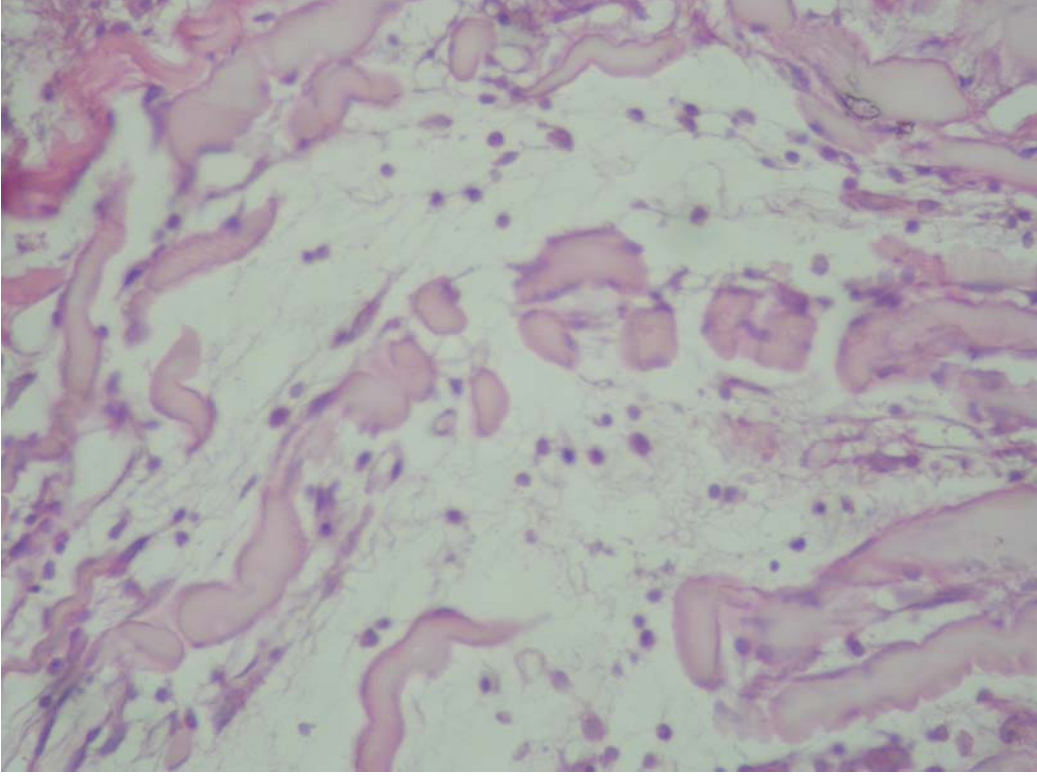
proliferasyonu vardı. Bağ dokusu artış skoru, kontrol grubunda 1.90 ± 0.74 pozitif iken çalışma grubunda ise 1.35 ± 0.81 pozitif idi. Ancak istatistiksel olarak anlam taşımıyordu ($p>0.05$). Damar proliferasyon skoru, kontrol grubunda 1.50 ± 0.85 pozitif, çalışma grubunda ise 1.15 ± 0.59 pozitif idi ve anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 6: Patolojik örneklerde bağ doku reaksiyonu

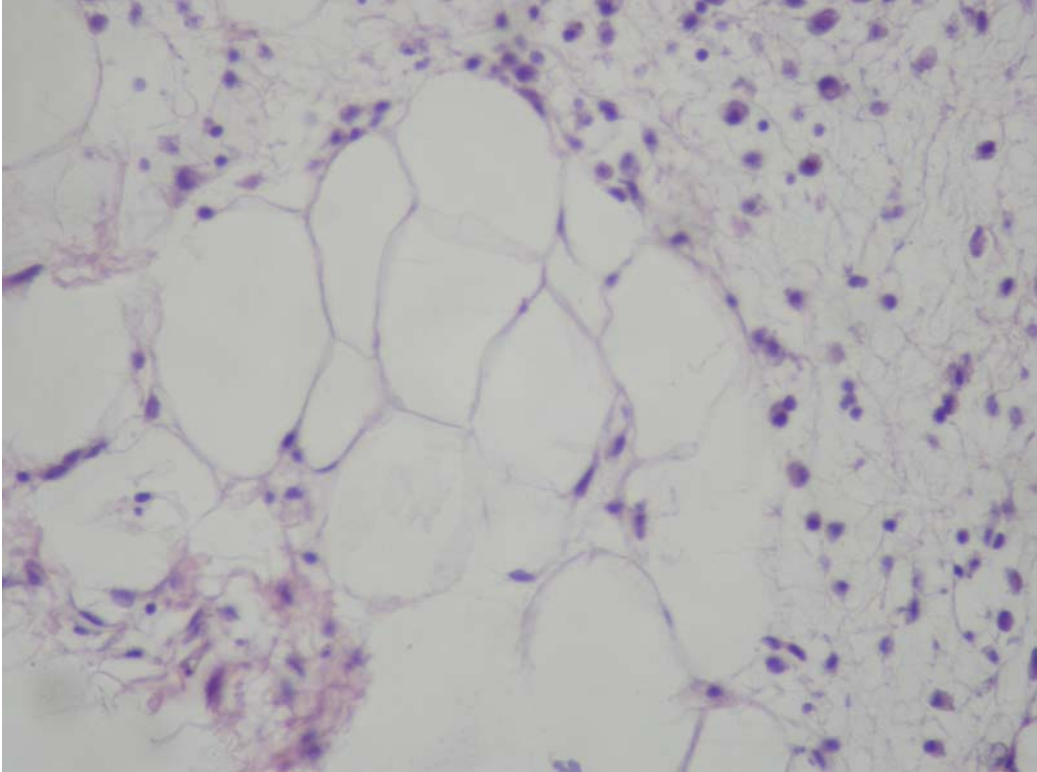
	Kontrol (N=10)		alışma (N=20)	
	N	%	N	%
Negatif	0	0	2	10
(+) Pozitif	3	30	11	55
(++) Pozitif	5	50	5	25
(+++) Pozitif	2	20	2	10

Tablo 7: Patolojik örneklerde damar proliferasyonu

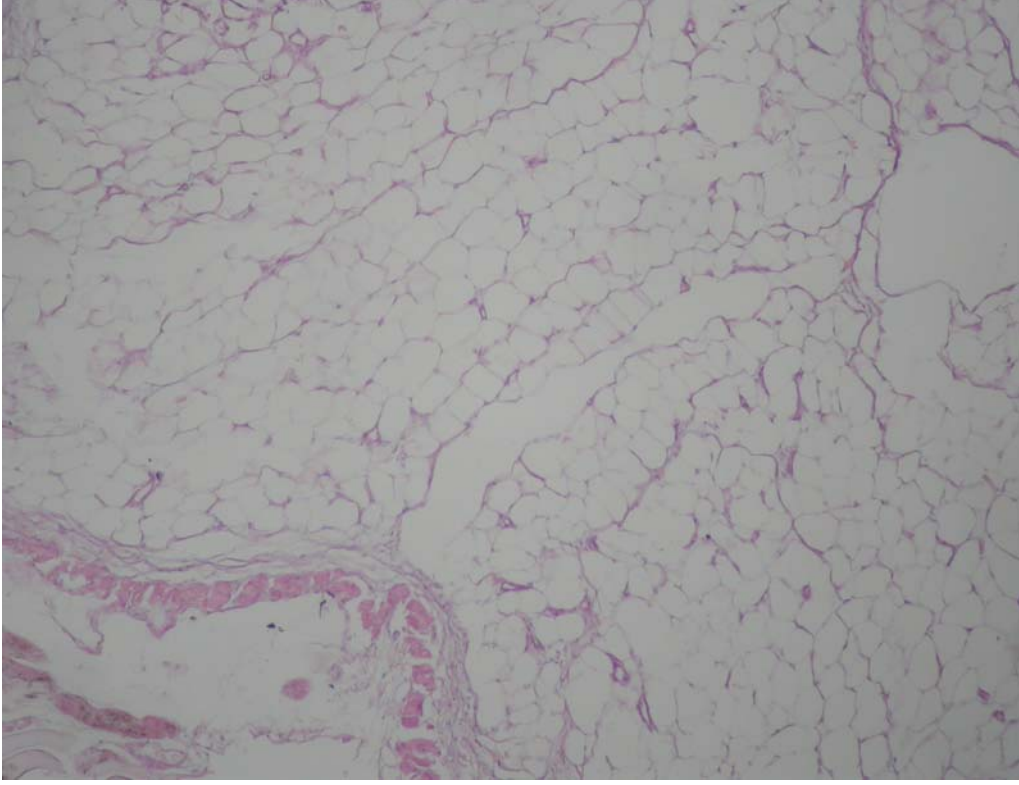
	Kontrol (N=10)		alışma (N=20)	
	N	%	N	%
Negatif	0	0	2	10
(+) Pozitif	7	70	13	65
(++)Pozitif	1	10	5	25
(+++) Pozitif	2	20	0	0



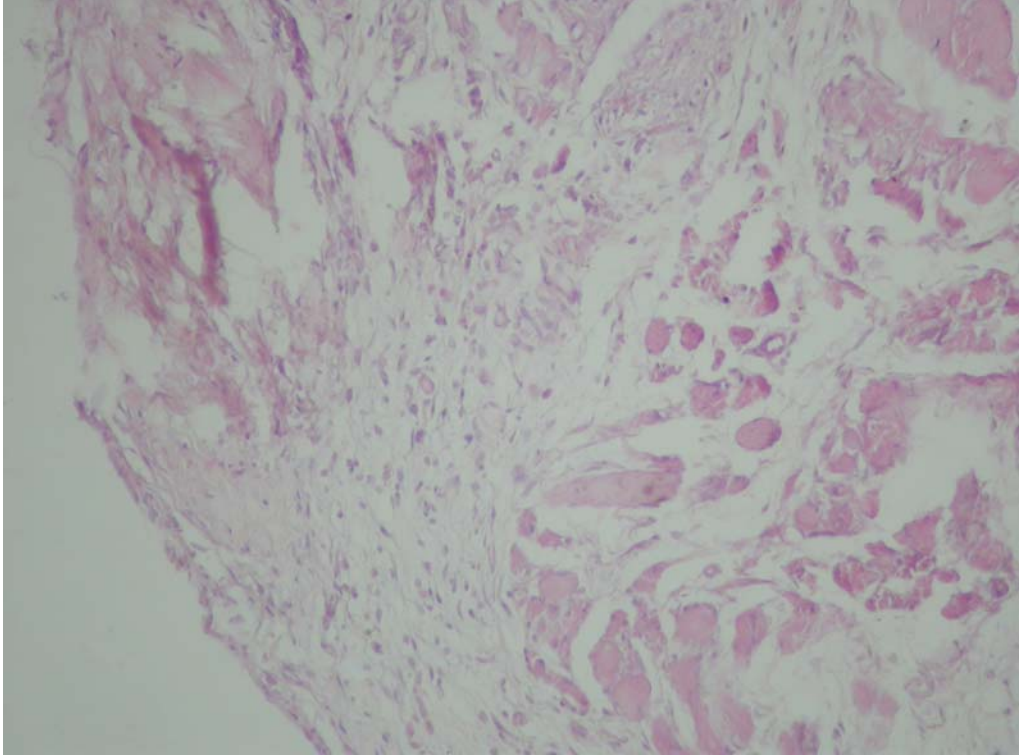
Resim 4: Kas dokusu içinde iltihabi hücreler (x40 H.E)



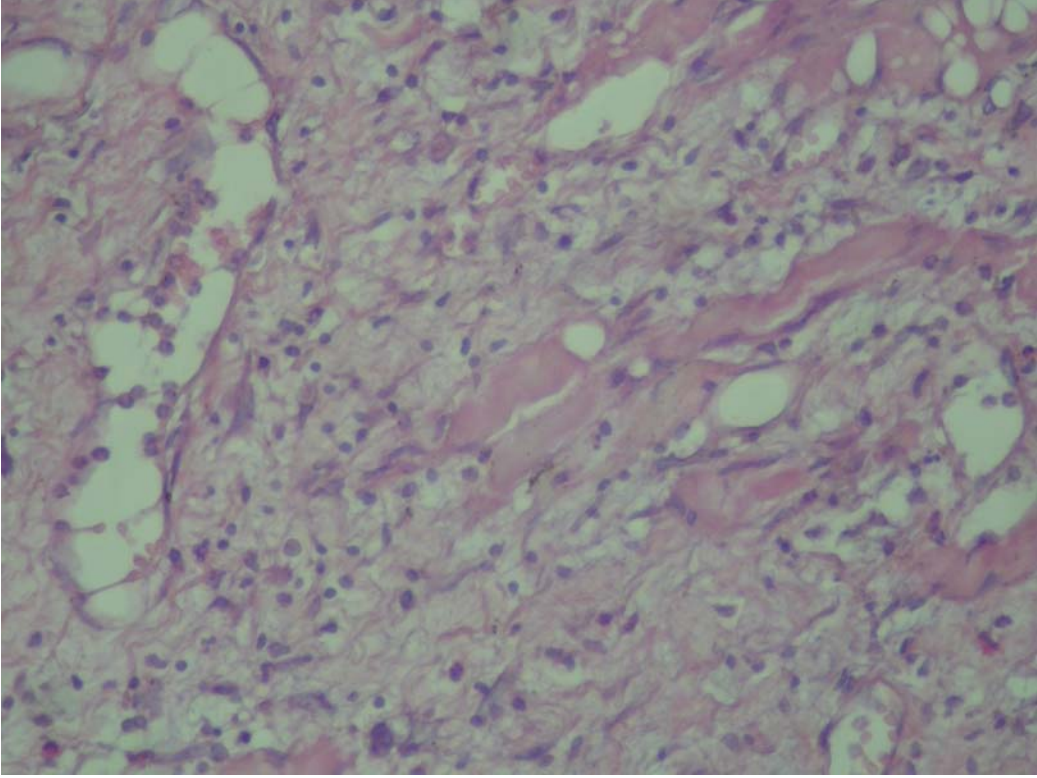
Resim 5: Yağ dokusu içinde iltihabi hücreler (x40 H.E)



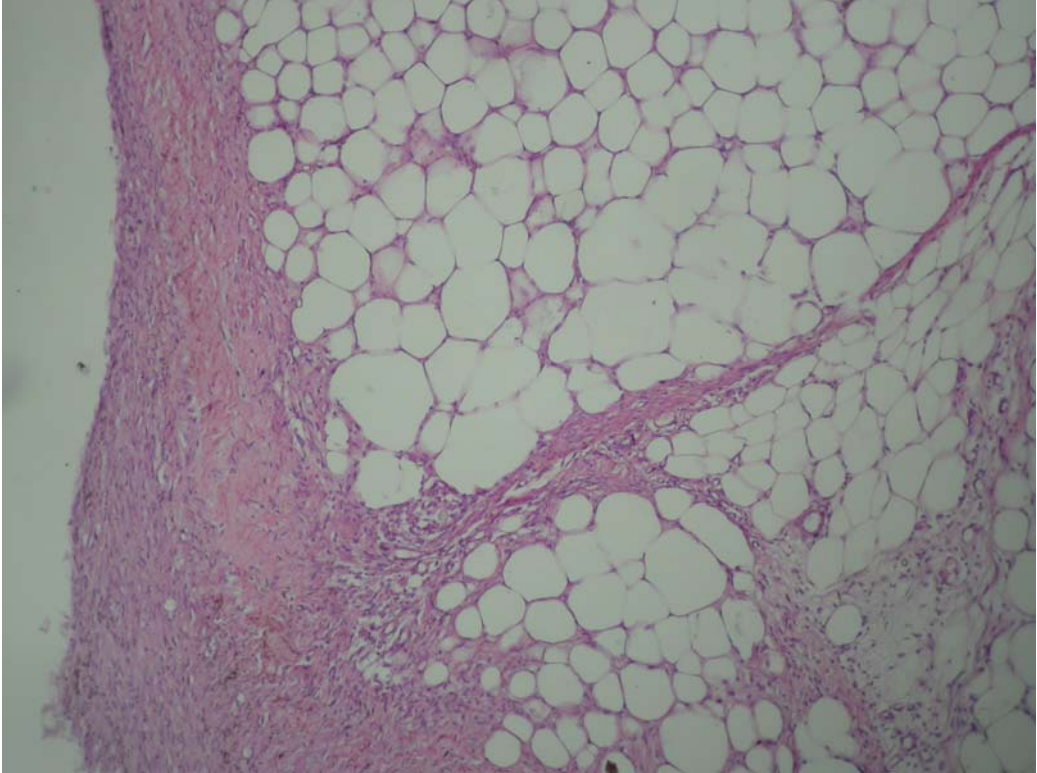
Resim 6: Çalışma grubunda normal görünümlü yağ ve kas dokuları (x10 H.E)



Resim 7: Kas lifleri arasında ilerleyen bağ doku artışı (x10 H.E)



Resim 8: Kas lifleri arasına ilerleyen yoğun bağ doku artışı (x10 H.E)



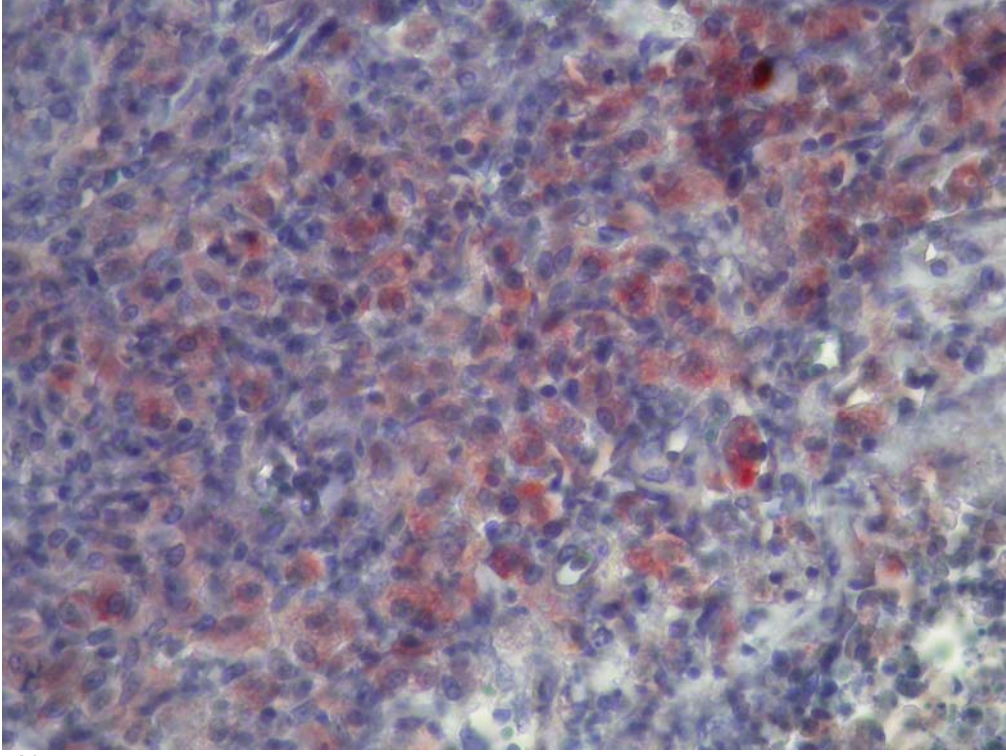
Resim 9: Çalışma grubunda yağ dokusunun kenarına sınırlı bağ doku artışı (x10 H.E)

4.3. Dokularda Fibroblast Yoğunluğunun Belirlenmesi

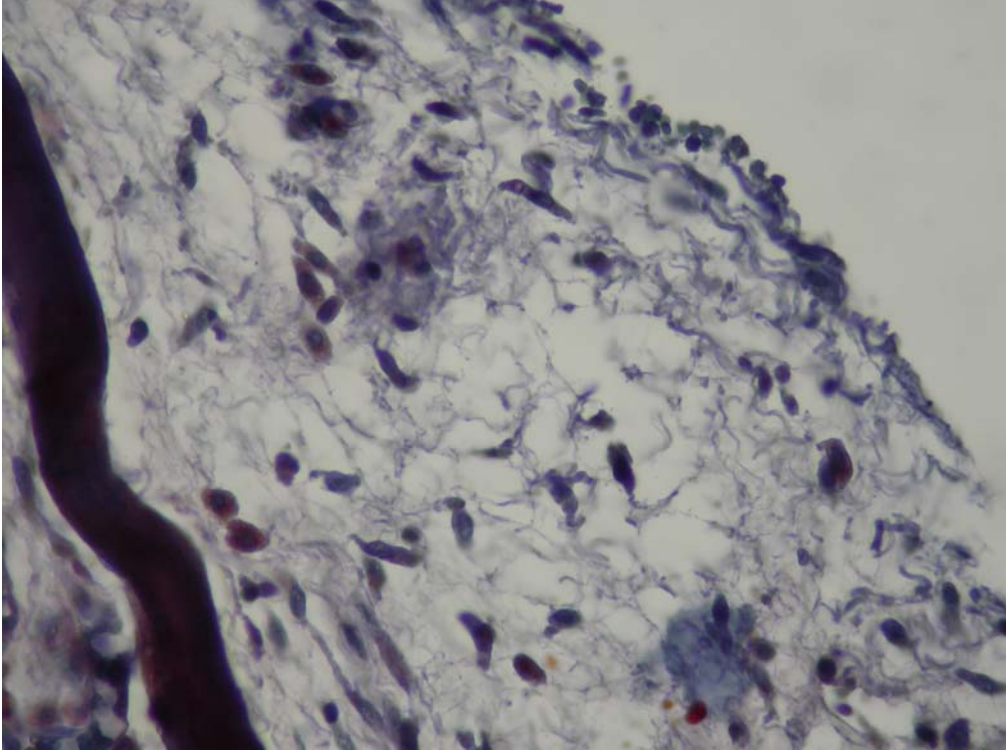
İmmunhistokimyasal boyama yöntemleri kullanarak her iki gruptan alınan doku örnekleri fibroblast growth faktör reseptör 3 antikoru ile boyandı. Gruplara ait fibroblast yoğunlukları Tablo 8'de görülmektedir. Buna göre, çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fibroblast yoğunluğu az idi ($p<0.05$). Kontrol grubundaki örneklerin yarısında yoğun fibroblast proliferasyonu varken, MMC ile muamele edilen çalışma grubuna ait örneklerde fibroblast yoğunluğu çok azdı (Resim 10, Resim 11).

Tablo 8: Doku örneklerinin fibroblast yoğunlukları

FGFR3	Kontrol (N=10)		Çalışma (N=20)	
	N	%	N	%
Negatif	0	0	11	55
(+) Pozitif	5	50	6	30
(++) Pozitif	5	50	3	15



Resim 10: Kontrol grubunda immunhistokimyasal FGFR boyamasında fibroblastlarda kuvvetli pozitif (kahverengi) boyanma (x40)



Resim 11: Çalışma grubunda immunhistokimyasal çalışmada FGFR ile fibroblastlarda zayıf boyanma (x40)

4.4. Biyokimyasal ve Hematolojik Değerlendirme

4.4.1. Doku Hidroksiprolin düzeylerinin belirlenmesi

Çalışma grubunda uygulanan MMC'nin yara iyileşmesini geciktirip geciktirmediğini belirlemek amacıyla alınan doku örneklerindeki hidroksiprolin düzeyleri her iki grup arasında non parametrik koşullarda Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve MMC'nin kontrol grubuna göre hidroksiprolin düzeylerini anlamlı olarak artırmadığı görüldü (Tablo 9).

Tablo 9: Yaş ve kuru dokuda hidroksiprolin düzeyleri

		<i>Hidroksiprolin (mg/g yaş doku)</i>	<i>Hidroksiprolin (mg/g kuru doku)</i>
	N	(Ort ± SS)	(Ort ± SS)
Kontrol	10	19.06 ± 13.88	46.94 ± 35.64
Çalışma	20	23.73 ± 15.70	72.80 ± 63.54
P		P > 0.05	P > 0.05

4.4.2. Serum albümin seviyelerinin değerlendirilmesi

Kontrol grubunun medyan ortalama albümin değeri 1.88 ± 0.19 , çalışma grubunun değeri ise 1.62 ± 0.35 idi. Albümin değerleri her iki grup arasında minimal olarak farklı idi ($p < 0.05$). Kontrol grubunda albümin düzeyleri çalışma grubuna göre daha yüksekti.

4.4.3. Karaciğer enzimleri seviyelerinin değerlendirilmesi

Serum SGOT medyan (min-max) değerleri kontrol grubunda 139.00 (115.00-188.00), çalışma grubunda ise 180.00 (139.00-199.00) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel fark minimum idi ($p < 0.05$).

Serum SGPT medyan (min-max) değerleri kontrol grubunda 53.50 (44.00-83.00), çalışma grubunda 35.00 (33.00-36.00) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı ($p > 0.05$).

4.4.4. Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi

Periferik kanda bir inflamatuvar belirteç olarak reoperasyon esnasında alınan kan örneklerinden lökosit sayısı (WBC) bakıldı. Ayrıca hemoglobin, hematokrit, trombosit düzeyleri de belirlendi. Gruplara nonparametrik koşullarda yapılan Mann-Whitney U testine göre, her iki grup arasında lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayıları bakımından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Hematolojik parametrelerin medyan (min-max) değerleri

		Nonparametrik Mann-Whitney U Testi				
		WBC	RBC	HB	HCT	PLT
Kontrol	Medyan	4.55	6.88	12.55	36.80	924.50
	Min	2.20	5.19	8.00	29.60	239.00
	Max	6.20	7.57	13.80	40.10	986.00
Çalışma	Medyan	5.50	7.21	13.40	39.90	914.00
	Min	3.90	7.03	12.80	38.00	440.00
	Max	6.80	7.50	13.60	41.30	1267.00
P		$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$

5. Tartışma

Kalp cerrahisi son 20 yılda elde edilen teknik ilerlemeler ile birlikte tüm dünyada yaygın olarak uygulanabilen bir cerrahi haline gelmiştir. Günümüzde, prostetik kapak trombozu ve disfonksiyonu, koroner bypassların tıkanması, birden çok basamaklı pediyatrik kardiyak cerrahi operasyonlara ihtiyaç duyulması nedeni ile kardiyak operasyonların tekrarlanması, yani reoperasyonlara ihtiyaç duyulması önemli oranda artış göstermiştir. Ancak primer kalp cerrahisinden sonra gelişen postoperatif retrosternal ve kardiyak adezyonlar reoperasyonlar için ciddi bir mortalite ve morbidite sebebi olmuştur (1).

Postoperatif adezyon sıklığı ile ilgili henüz net bir istatistiksel veri oluşmamakla beraber, bu oranın %30 civarında olduğu tahmin edilmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada alt batın ameliyatlarından sonra ilk yılda adezyonla ilişkili yeniden cerrahi geçirenlerin oranı %7.2'dir (77). Parker ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir araştırmada (78), 10 yıl içinde hastaların %32.6'sı ortalama 2.2 kez potansiyel adezyonlarla ilişkili sorunlar için hastanelere başvuru yapmışlardır. Bu başvuruların %25.4'ü postoperatif ilk yıl içinde gerçekleşmiştir. Grant ve ekibinin yaptığı başka bir araştırmada ise (79), abdominal cerrahi geçiren çocukların adezyonlarla ilişkili reoperasyon gereksinimleri incelenmiş ve 5 yaşından küçük çocuklarda yeniden başvuru oranı %4.2 ve 16 yaşından küçük çocuklarda ise %1.1 olarak bulunmuştur.

Kapak replasmanı ve koroner arter bypass ameliyatı yapılan hastaların %10-20'sinin yaşamlarının sonraki bir döneminde reoperasyona gereksinim duyacağı bilinmektedir (21). Bu yüzden postoperatif adezyonlar klinik açıdan çok ağır sonuçlar doğurmaktadır ve ülkelere ağır maliyetler yüklemektedir (32, 77-83).

Adezyonlar dokular ve organlar arasındaki anormal birleşmelerdir. Nedeni cerrahi veya cerrahi olmayan travmalara karşı gelişen inflamatuvar bir sürecin aktif hale gelmesidir (5-8) ve dinamik fibroproliferatif inflamatuvar bir yanıttır (16-18). Bu durum aslında normal yara iyileşmesinin de bir parçasıdır (9, 10, 19, 32, 40). Adezyon oluşumunda, mezotelyal iyileşme sürecindeki normal patofizyolojik yanıtlar önemlidir. Mezotelyal iyileşme hem perikard hem de peritonda gerçekleşir. Bu nedenle, adezyonların önlenmesindeki amaç tamamen yok edilmeleri değil daha yoğun ve ayrılması güç adezyonlar yerine daha az yoğun, ince ve ayrılmasının cerrahi olarak kolay olduğu adezyonlar elde etmek olmalıdır.

Perikardiyal retrosternal adezyon oluşumunda pek çok faktör rol oynar. Enfeksiyonlar, yabancı cisim reaksiyonları (dikiş materyali artıkları, pudra, vs.), cerrahi travma, kan, fibrinolitik aktivitenin azalması, epikardiyal perikardiyal kuruluk ve iskemi adezyon oluşumunda rol oynayan ana etkenlerdir (43).

Postoperatif adezyonlar, postoperatif ağrının, barsak tıkanıklığının, infertilitenin ve hastanede kalma süresinde artışın en büyük nedenidir (23, 24).

Kalp cerrahisi sonrası sorunlar tekrarlayan ameliyatlarda resternotomiden kaynaklanmaktadır. Resternotomi sırasında hayati organlarda kanama ve ölümcül yaralanmalar olabilir ve önceki greftler zarar görebilir (25, 37). Ayrıca cerrahın görüş alanı ve anatomik oryantasyonu bozulabilir. Bu da herhangi bir komplikasyon olmasa bile ameliyat süresinde uzama ve hastayı buna bağlı komplikasyonlara maruz bırakır (38).

Adezyonları önlemek için, iyi bir cerrahi teknik, mümkün olduğunca dokuya itinalı davranmak, minimal invaziv yöntemleri tercih etmek adezyon sıklığını ve yol açacağı komplikasyonları azaltmaktadır. Yine operasyon sırasında yüzeyler

yabancı maddelerle ne kadar az temas ettirilirse ve maniplasyon sınırlandırılırsa adezyonlar da o oranda azalmaktadır. İyi bir kanama kontrolü her zaman tercih edilmelidir.

Primer kalp cerrahisini takiben gelişen postoperatif adezyonların önlenmesi için yapılan çalışmalar çok fazla olmamakla beraber, en yaygın kullanılan metod primer kalp cerrahisinde sternumu kapatmadan önce perikardın total veya subtotal olarak kapatılması ya da onun yerine geçen bazı materyallerin (84) kullanılmasıdır. Bu yöntem ile sağ ventrikül ve atrium üzerindeki adezyonların ve yaralanma riskinin azaldığı bildirilmiştir (35, 85). Ancak kardiyak cerrahi sonrası perikardiyal kapama, postoperatif kardiyak tamponad riskini artırabilir ve olumsuz hemodinamik değişikliklere yol açabilir (86). Perikardın kapatıldığı bir çalışmada, postoperatif olarak hastaların kalp debisi ve strok indeksleri ölçülmüştür ve daha sonra perikardı kapatan dikişler alınarak ölçümler yeniden tekrarlanmıştır. Sonuçta sol ventrikül hemodinamisinin sütürler alındıktan sonra düzeldiği görülmüştür (87). Bu nedenle araştırmacıların çoğu perikardın kapatılmasını tavsiye etmemektedirler (35, 85).

Postoperatif adezyonlar çeşitli mekanizmalarla önlenmeye çalışılmıştır. Birincil inflamatuvar yanıtın ve sonraki eksudatif salınımın azaltılması, pıhtılaşmanın engellenmesi, fibrinolitik aktivitenin uyarılması, fibrinle kaplı yüzeylerin mekanik ayrımı, fibroblastik proliferasyonun ve kollajen sentezinin azaltılması bu mekanizmalardan bazılarıdır (53, 88, 89).

Adezyonları azaltmak için kullanılan farmakolojik tekniklerin çoğu ya inflamasyonun engellenmesine ya da bunu oluşturan etkenlere (enfeksiyon, eksüdasyon gibi) yöneliktir. Travmaya maruz kalmış bölgede oluşan iskemi nedeniyle sistemik olarak kullanılan ajanların etkinlikleri sınırlı kalmaktadır. Yine

perikard ve periton gibi zar yüzeyler güçlü absorpsiyon kabiliyetine sahiptir ve uygulanan ajanlar buradan hızla emilip başarı olasılığı azalabilir (68). Ayrıca ideal bir ajanın adezyona spesifik olması ve normal doku iyileşmesini engellememesi gerekir.

Adezyon oluşumu yüzeyin her yerinde aynı anda homojen olarak gerçekleşen bir süreçtir ve yüzeylerin teması söz konusudur. Mezotelyal onarım tamamlanıncaya kadar mekanik olarak yüzey temasına engel olunursa adezyon oluşumuna engel olunabilir. Bu amaçla araştırılan iki ana grup materyal vardır. İlki sıvı, diğeri membran bariyerlerdir. Ancak günümüzde tam anlamıyla başarı elde edilememiştir.

Adezyon sürecinin ilk basamağına yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Çoğundan olumlu sonuçlar alınmışsa da, her yöntemin istenmeyen etkilerinin de olduğu görülmüştür. Bu erken inflamasyon fazının ardından gelen geç dönemde ise fibroblastlar ortamdaki baskın hücre tipini oluşturduğundan, bu hücrelerin çoğalmasını, göçünü ya da aktivitesini engelleyecek ajanların kullanımı adezyonların önlenmesinde yepyeni bir ufuk olmuştur. İnflamasyon aşamasında fibrinojen oluşumunu takiben, ortama göç eden fibroblastlar kollajen sentezine yön vererek kalıcı adezyon oluşumunu sağlamaktadır. Bu evrede fibroblastlar, bir yandan henüz oluşmuş taze adezyonların fibrinolizis mekanizmasıyla ortadan kaldırılmasını engellerken, diğeri yandan da kollajen sentezini sağlayarak adezyonların fibröz bandlar haline gelişini gerçekleştirmektedir. Böylesine bir ortamda fibroblastların çoğalmasının engellenmesi, ortama göçünün ve aktivitesinin sınırlanması ile adezyon oluşumu kalıcı olarak engellenmiş olacaktır.

Fibroblast proliferasyonunu önleyen ve *Streptomyces caespitosus*'tan elde edilen MMC az sayıda çalışmada adezyonların önlenmesinde denenmiş bir

antimetabolit ajandır (90). Günümüzde bazı cerrahi dallarda başarılı olarak adezyonların önlenmesinde kullanılmaktadır. Birçok deneysel çalışmada da MMC'nin adezyonları önlemedeki başarısı araştırılmaktadır. Ancak, henüz literatürde perikardiyal adezyonların inhibisyonunda MMC'nin etkilerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bundan dolayı biz de çalışmamızda MMC'nin perikardiyal adezyonların inhibisyonundaki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Şaşıklık cerrahisi sonrasında görülen adezyonlarda da lokal olarak kullanılan MMC'nin postoperatif dönemde adezyon sıklığını ve buna bağlı komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (91, 92).

Otolaringolojide bazı durumlarda da MMC'nin aynı amaçla kullanıldığını görüyoruz. Tavşan temporomandibüler ekleminde yapılan bir çalışmada postoperatif fibröz adezyonların oluşumuna MMC'nin etkisi araştırılmış ve MMC'nin intrartiküler fibröz adezyonları önemli derecede azalttığı görülmüştür (93).

Çubukçu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, belki de literatürde ilk defa intraabdominal adezyonları önlemede MMC'nin etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada MMC'yi lokal olarak farklı dozlarda kullandıkları hayvan grupları oluşturmuşlar ve çalışma sonucunda lokal olarak MMC'nin etkin bir şekilde intraabdominal adezyonları önlediğini bulmuşlardır. Aynı çalışmada lokal MMC'nin yan etkilerini de araştıran Çubukçu ve arkadaşları, MMC'nin en sık görülen yan etkisi olan kemik iliği depresyonu da dahil olmak üzere herhangi bir yan etki ile karşılaşmadıklarının bildirmişlerdir (94, 95).

Randomize, kontrollü bir çalışmada (72), endoskopik sinüs cerrahisi sonrasında MMC'nin adezyonları önlemedeki etkileri araştırılmıştır. Sonuçta MMC'nin postoperatif adezyon sıklığını azalttığı ve kullanımının güvenli olduğu vurgulanmıştır.

Sıçanlarda lomber laminektomi sonrası gelişen epidural fibrozis ve dural adezyonlar MMC ile deneysel koşullarda başarı ile tedavi edilmiştir (96).

Biz hazırladığımız deneysel bir modelde perikardiyal adezyon oluşturarak MMC'nin etkisini araştırdık. Literatür taramasında perikardiyal adezyonların azaltılması veya tamamen önlenmesi için MMC kullanımına rastlamadık.

Çalışmamızda Kontrol (N=10) ve Çalışma (N=20) grubu olmak üzere iki grup oluşturduk. Gözlemsel, biyokimyasal ve histopatolojik parametreler doğrultusunda MMC'nin postoperatif retrosternal perikardiyal adezyonlara olan etkisini inceledik. Aldığımız sonuçlar istatistiksel olarak hem mevcut literatür ile uyumlu hem de MMC'nin retrosternal perikardiyal adezyonları önlemede başarılı olduğu yönündeydi.

MMC'yi topikal olarak uyguladık. Klasik olarak MMC kanser kemoterapisinde intravenöz veya intraperitoneal olarak kullanılabilen bir ajandır. Benzer çalışmalarda da MMC'nin topikal olarak kullanıldığını görmekteyiz (92, 96, 97). Örneğin şaşılık cerrahisinde nüks adezyonların azaltılması amacıyla MMC'den hazırlanan göz damlaları kullanılmaktadır (91).

MMC'nin adezyonları önlemede topikal olarak kullanımı için belirlenmiş standart bir doz aralığı bulunmamaktadır. Çubukçu ve arkadaşları çalışmalarında MMC dozunu bir grup için 0.5 mg/kg, başka bir grup için ise 1 mg/kg olarak belirleyerek çalışmalarını yapmışlardır. Her iki grup arasında doz bağımlı sonuç

olmadığını belirtmişler, ancak yüksek tozlarda toksisite riskinin artacağına değinmişlerdir. MMC için akut toksisite LD50 değeri intraperitoneal veya intraperikardiyal yoldan verildiğinde farelerde 8.4 mg/kg iken, sıçanlarda bu değer 5.0 mg/kg'dır. Kronik toksisite dozu 200 mikrogram/kg/60 gündür (98-100).

Epidural fibrozisi önlemek için MMC kullanılan çalışmalarda MMC dozu 0.1 mg/ml olacak şekilde uygulanmıştır (96). Şaşılık cerrahisinden sonra gelişen adezyonların önlenmesinde MMC 0.1 mg /ml ile 0.5 mg/ml arasında değişen dozlarda kullanılmıştır (91, 92, 101). Biz çalışmamızda MMC'yi 1 mg/kg dozda kullanmayı tercih ettik.

Deneysel adezyon modellerini incelediğimizde reoperasyonların genelde 5. ve 15. günler arasında yapıldığını görürüz. Ancak bu zaman aralığının dışında ve daha uzun süreli olan araştırmalar da vardır (94). Biz literatürde belirtilen aralığa uygun olarak reoperasyonu 15. günde gerçekleştirdik (102-105).

Çalışmamızda hiç hayvan ölmedi. Kontrol grubunda bir hayvanda ve Çalışma grubunda ise üç hayvanda insizyon yerinde yara yeri enfeksiyonu gelişti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Kontrol grubunda (N=10) adezyon skoru 2.50 ± 1.27 , çalışma grubunda ise 0.7 ± 0.86 olarak gerçekleşti. Seeger ve ekibinin tariflerine göre yaptığımız makroskopik skorlama verilerimiz istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Aynı zamanda histopatolojik verilerimizle aynı yöndeydi. Çubukçu ve arkadaşları deneysel modellerinde MMC gruplarında adezyon oranlarını kontrole göre anlamlı düzeyde düşük bulduklarını ifade etmektedir (94).

Histopatolojik incelemelerimizde gruplar arasında iltihabi reaksiyon, bağ dokusu artışı ve damar proliferasyonu açısından anlamlı fark yoktu. Ancak

immunohistokimyasal yöntem kullanarak (FGFR3 antikoru) hazırlanan doku örneklerinde çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az fibroblast yoğunluğu vardı ($p<0.05$). Bu bulgu bize MMC'nin antiproliferatif etkinliğini gösteren en kuvvetli göstergedi. Benzer bulguları Çubukçu ve arkadaşları da bulmuşlardır (94, 95). Onlara göre MMC fibroblast proliferasyonunu ilk günde oluşan zedelenmeye karşı bu dönemde inhibe etmiştir. MMC'nin postoperatif adezyonları önlemede son derece etkin olduğunu savunmuşlardır. Goldman ve Rosemond 5-Fluorourasil kullanarak adezyon oluşumunu tamamen inhibe etmeyi başarmışlar, ancak, bu dozun hayli toksik olması nedeniyle hayvanların yarıya yakını ölmüştür (106).

MMC hakkındaki çok sayıda olumlu sonuçların yanında, onun histolojik etkilerinin incelendiği bir çalışmada, yazarlar sanıldığı gibi şaşılık cerrahisi sonrasındaki skar oluşumunun engellenmesinde MMC'nin başarılı olmadığını, ellerindeki verilerin çok sayıdaki olumlu araştırmaları desteklemediğini savunmuşlardır (107). Tander ve arkadaşları 2007 yılında MMC ve Streptopeptidaz A'nın intraperitoneal adezyonlardaki etkilerini deneysel bir çalışmada incelemişler ve MMC gruplarındaki adezyonların çok hafif düzeyde olduğunu ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak üstün olduğunu ve intraabdominal sorun görmediklerini vurgulayarak, MMC'nin potansiyel antiadeziv olduğu kanısına vardıklarını belirtmişlerdir (108). Yine Battelino (76) MMC'nin dış kulak yolundaki konjenital ve sekonder fibrotik atrezilerde skar oluşumunu önlediğini söylemiştir.

MMC'nin yara iyileşmesini lokal kullanımda etkilerini de araştırdık. Hidroksiprolin yara iyileşmesinin objektif bir kriteri olarak kabul görmektedir. Aldığımız doku örneklerinden elde ettiğimiz hidroksiprolin ölçümleri de her iki grup

arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$). Aksine, Tander ve ekibi MMC ve Streptopeptidaz A ile yaptıkları çalışmada (108) intraperitoneal adezyonları önlemeyi amaçlamışlar ve bu iki maddenin yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkilerini de incelemişlerdir. Ellerindeki veriler kontrol gruplarındaki doku hidroksiprolin düzeylerinin tüm çalışma gruplarına göre çok yüksek olduğu yönündedir (108).

Yapılan çalışmalara bakıldığında adezyonları önlemek için kullanılan topikal farmakolojik ajanların çoğunun (örneğin steroidler gibi) albümin değerlerini deney hayvanlarında kontrol gruplarına göre düşük çıktığı ve bunun nedeninin kullanılan ajanların proteinler üzerinde katabolik etkilerinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (18). Çalışmamızda kontrol grubunun ortalama albümin değeri 1.88 ± 0.19 , çalışma grubunun değeri ise 1.62 ± 0.35 idi. Kontrol grubunda albümin değerlerini daha yüksek olarak bulduk ($p<0.05$).

MMC'nin en önemli yan etkisi kemik iliği süpresyonudur. Buna bağlı olarak lökositopeni, trombositopeni ve anemiye neden olabilmektedir. Ayrıca karaciğer hasarına ve hemolitik üremik sendroma yol açmaktadır (98-100). Deney hayvanlarından aldığımız örneklerde karaciğer enzimlerinde ve hematolojik parametrelerde anlamlı fark bulmadık ($p>0.05$).

Çalışmamızın sonuçları tümüyle ele alındığında, deneysel olarak adezyon modeli uygulanan sıçanlarda selektif olarak fibroblastlara karşı antiproliferatif etkinliği olan bir ajan olan MMC makroskopik ve histopatolojik düzeyde adezyon gelişimini azaltmıştır. Bu sonuçlar MMC'nin fibroblastik aktiviteyi önlemesine bağlıdır.

Postoperatif adezyonların önlenmesi ile ilgili araştırmalar çok sayıdadır ve bu konu hala tartışmalıdır. Çalışmamızda, MMC'nin postoperatif adezyonları azalttığına ait hem gözlemsel hem de objektif veriler elde ettik. Yaptığımız çalışmaya dayanarak ve bugüne dek yapılan çalışmalar ışığında MMC'nin perikardiyal retrosternal adezyonları önleyici etkilerinin daha kapsamlı olarak araştırılmayı hak ettiği kanısındaız.

6. Özet

Primer kalp cerrahisi ameliyatlarından sonra gelişen retrosternal perikardiyal yapışıklıkların Mitomisin C ile önlenmesi (Deneysel çalışma)

Amaç: Retrosternal perikardiyal adezyonlar reoperasyon gereken olgularda önemli oranda kalp ve büyük damar yaralanmalarına neden olabilir. Fibroblast proliferasyonu adezyon oluşum mekanizmalarından biridir. Fibroblast proliferasyonunun engellenmesi retrosternal adezyonların azaltılmasında önemlidir. Mitomisin C (MMC) fibroblast proliferasyonunu azaltmaktadır. Çalışmamızın amacı primer kalp cerrahisi ameliyatlarından sonra gelişen retrosternal perikardiyal yapışıklıkların önlenmesinde MMC'nin etkilerini belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmada 30 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar iki gruba ayrıldı. İlk grup kontrol (N=10) ve ikinci grup MMC çalışma grubu (N=20) olarak belirlendi. Her iki gruba subksifoid kesi yapılarak ksifoid kıkırdak rezeksiyonu ve retrosternal abrazyon yapıldı. Çalışma grubunda, retrosternal alana topikal olarak MMC (1 mg/kg) uygulandı. 15 gün sonra, reoperasyon yapıldı ve adezyon oluşumu evrelendi. Sakrifikasyon işlemi öncesinde doku ve kan örnekleri alındı. Doku örneklerine standart boyama işlemleri ve fibroblast growth faktör reseptör 3 antikor boyası immünohistokimyasal olarak uygulandı.

Sonuçlar: Ortalama adezyon skoru kontrol grubunda (N=10) 2.50 ± 1.27 ve MMC çalışma grubunda 0.70 ± 0.86 olarak bulundu. Çalışma grubunda adezyon skoru kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p < 0.05$). MMC'ye ait herhangi bir yan etki gözlenmedi. İmmünohistokimyasal örnekler, çalışma grubuna göre kontrol grubunda fibroblast yoğunluğunun daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Hidroksiprolin düzeyleri her iki grupta benzerdi ($p > 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, MMC'nin normal yara iyileşmesinde herhangi bir gecikmeye neden olmaksızın retrosternal perikardiyal adezyonları önlediği ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Mitomisin C; adezyon; perikardiyal adezyonlar

7. Abstract

Prevention of retrosternal pericardial adhesions after primary cardiac operations by Mitomycin C (Experimental study)

Background: Retrosternal pericardial adhesions may cause significant injuries to the heart and great vessels in cases that require reoperation. Fibroblast proliferation is one of the mechanisms for adhesion formation. Inhibition of fibroblast proliferation is important in the reduction of retrosternal adhesions. MMC is able to reduce fibroblast proliferation. We aimed to determine the effect of MMC on the prevention of retrosternal pericardial adhesions after primary cardiac operations.

Material and methods: Thirty Sprague-Dawley female rats were used in the study. The rats were divided into two groups. First group was control (N=10), second group was MMC study group (N=20). All the groups were applied xiphoid cartilage resection and retrosternal abrasion via subxiphoidal incision. In study group, MMC (1 mg/kg) was topically applied to the retrosternal space. After 15 days, reoperation was taken and formation of adhesions were graded. Tissue and blood samples were taken before sacrifice procedure. Tissue samples were applied standard staining procedures and fibroblast growth factor receptor 3 antibody staining, immunohistochemically.

Results: The average adhesion scores of the control (N=10) and study (N=20) (MMC; 1 mg/kg) groups were 2.50 ± 1.27 and 0.70 ± 0.86 , respectively. Adhesion score of study group was lower than control group ($p < 0.05$). No side effect of MMC was observed. Immunohistochemical samples were revealed that tissue fibroblast intensity was significantly higher in control group than study group ($p < 0.05$). There was no statistical significance between two groups in case of hydroxyproline levels ($p > 0.05$).

Conclusion: In conclusion without any delay in normal tissue regeneration MMC was found to be effective in the prevention of retrosternal pericardial adhesions.

Key words: Mitomycin C; adhesions; pericardial adhesions

8. Kaynaklar

1. Solak H, Görmüş N. Ekstrakorporeal Dolaşım. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 2005.
2. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2 ed. Ankara: Güneş Kitabevi, 1997.
3. The Ohio Heart & Vascular Center. Pericardium. 2007.
4. Lawler LP, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Review: the pericardium--a computed tomography perspective. *Crit Rev Diagn Imaging* 2001 Oct;42(4-5):229-258.
5. Lucas PA. Stem cells for mesothelial repair: An understudied modality. *Int J Artif Organs* 2007 Jun;30(6):550-556.
6. Yeo Y, Adil M, Bellas E, Astashkina A, Chaudhary N, Kohane DS. Prevention of peritoneal adhesions with an in situ cross-linkable hyaluronan hydrogel delivering budesonide. *J Control Release* 2007 Jul 31;120(3):178-185.
7. Tingstedt B, Isaksson K, Andersson E, Andersson R. Prevention of abdominal adhesions--present state and what's beyond the horizon? *Eur Surg Res* 2007;39(5):259-268.
8. Ito T, Yeo Y, Highley CB, Bellas E, Kohane DS. Dextran-based in situ cross-linked injectable hydrogels to prevent peritoneal adhesions. *Biomaterials* 2007 Aug;28(23):3418-3426.
9. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971 Sep;133(3):497-511.
10. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, diZerega GS, et al. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997;(577):56-62.
11. STIPA F, D'ONOFRIO G. [Etiopathogenesis, prevention, and therapy of postoperative abdominal adhesions.]. *Chir Ital* 1952 Jan;6(1-2):95-102.
12. CARSTAM N. Prevention of experimental tendon adhesions by cortisone; a preliminary report. *Acta Orthop Scand* 1952;22(1):15-24.
13. HORVATH Z. [Prevention of adhesions following abdominal surgery.]. *Magy Noorv Lapja* 1951 Oct;14(10):311-313.
14. PICCOLI B, PISCITELLI L. [Heparin therapy in the prevention of postoperative adhesions; experimental research.]. *G Ital Chir* 1951 May;7(5):334-346.
15. SCHEINBERG SR, SALTZSTEIN HC, JOHNSON AS. The prevention of adhesions in the chest and the pericardium by cortisone. *Surg Forum* 1951;531-536.
16. Christen D, Buchmann P. Peritoneal adhesions after laparotomy: prophylactic measures. *Hepatogastroenterology* 1991 Aug;38(4):283-286.
17. Avsar AF, Avsar FM, Sahin M, Topaloglu S, Vatansev H, Belviranli M. Diphenhydramine and hyaluronic acid derivatives reduce adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Jan 10;106(1):50-54.

18. Avsar FM, Sahin M, Aksoy F, Avsar AF, Akoz M, Hengirmen S, et al. Effects of diphenhydramine HCl and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am J Surg* 2001 Jun;181(6):512-515.
19. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982 May;69(5):241-243.
20. Özer ŞB, Kaymak E. Peritonun yaralanmaya karşı reaksiyonu ve periton içi yapışıklık problemi. *İzmir Devlet Hastanesi Tıp Dergisi* 1990;28:237-243.
21. Marc HM, Mees U, Hill AC, Egbert B, Coker GT, Estridge TD. Evaluation of a novel synthetic sealant for inhibition of cardiac adhesions and clinical experience in cardiac surgery procedures. *Heart Surg Forum* 2001;4(3):204-209.
22. Napoleone CP, Oppido G, Angeli E, Gargiulo G. Resternotomy in pediatric cardiac surgery: CoSeal initial experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007 Feb;6(1):21-23.
23. Komatsu K, Fujii A, Higami T. Haemostatic Fleece (TachoComb(R)) to Prevent Intrapleural Adhesions after Thoracotomy: A Rat Model. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007 Sep;55(6):385-390.
24. Butz N, Muller SA, Treutner KH, Anurov M, Titkova S, Oettinger AP, et al. The influence of blood on the efficacy of intraperitoneally applied phospholipids for prevention of adhesions. *BMC Surg* 2007;7:14.
25. Nkere UU. Postoperative adhesion formation and the use of adhesion preventing techniques in cardiac and general surgery. *ASAIO J* 2000 Nov;46(6):654-656.
26. Duvernoy O, Malm T, Thuomas KA, Larsson SG, Hansson HE. CT and MR evaluation of pericardial and retrosternal adhesions after cardiac surgery. *J Comput Assist Tomogr* 1991 Jul;15(4):555-560.
27. Duvernoy O, Larsson SG, Thuren J, Rauschnig W. Epicardial fat causing pitfalls in CT and MR imaging of the pericardium. *Acta Radiol* 1992 Jan;33(1):1-5.
28. Duvernoy O, Malm T, Ramstrom J, Bowald S. A biodegradable patch used as a pericardial substitute after cardiac surgery: 6- and 24-month evaluation with CT. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995 Oct;43(5):271-274.
29. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. *Surg Annu* 1992;24 Pt 1:27-45.
30. Menzies D, Parker M, Hoare R, Knight A. Small bowel obstruction due to postoperative adhesions: treatment patterns and associated costs in 110 hospital admissions. *Ann R Coll Surg Engl* 2001 Jan;83(1):40-46.
31. Menzies D, Parker MC. Formation and regrowth of intra-abdominal adhesions after adhesiolysis: the paradox of surgical adhesion-reduction strategies. *Dig Surg* 2004;21(5-6):458.
32. Holmdahl L, Risberg B. Adhesions: prevention and complications in general surgery. *Eur J Surg* 1997 Mar;163(3):169-174.
33. CARSTAM N. Prevention of experimental tendon adhesions by cortisone; a preliminary report. *Acta Orthop Scand* 1952;22(1):15-24.

34. Vander Salm TJ, Okike ON, Marsicano TH, Compton C, Espinoza E. Prevention of postoperative pericardial adhesions. An animal study. *Arch Surg* 1986 Apr;121(4):462-467.
35. Rao V, Komeda M, Weisel RD, Cohen G, Borger MA, David TE. Should the pericardium be closed routinely after heart operations? *Ann Thorac Surg* 1999 Feb;67(2):484-488.
36. Loging JA, New RB, Baicu SC, King MK, Hendrick JW, Crawford FA, Jr., et al. Effects of angiotensin type-I receptor blockade on pericardial fibrosis. *J Surg Res* 1999 Nov;87(1):101-107.
37. Okuyama N, Wang CY, Rose EA, Rodgers KE, Pines E, diZerega GS, et al. Reduction of retrosternal and pericardial adhesions with rapidly resorbable polymer films. *Ann Thorac Surg* 1999 Sep;68(3):913-918.
38. Malm T, Bowald S, Bylock A, Busch C. Prevention of postoperative pericardial adhesions by closure of the pericardium with absorbable polymer patches. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 Sep;104(3):600-607.
39. Ray NF, Larsen JW, Jr., Stillman RJ, Jacobs RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993 Mar;176(3):271-276.
40. Holmdahl L, Marlier-Bonnot S. [The prevention of intestinal obstruction related to adhesions]. *Ann Chir* 2006 Dec;131(10):647.
41. Moreno A, Aguayo JL, Zambudio G, Ramirez P, Canteras M, Parrilla P. Influence of abdominal incision on the formation of postoperative peritoneal adhesions: an experimental study in rats. *Eur J Surg* 1996 Mar;162(3):181-185.
42. Vural B, Canturk NZ, Esen N, Solakoglu S, Canturk Z, Kirkali G, et al. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. *Hum Reprod* 1999 Jan;14(1):49-54.
43. Ellis H. Wound repair. Reaction of the peritoneum to injury. *Ann R Coll Surg Engl* 1978 May;60(3):219-221.
44. DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997 Jun;77(3):671-688.
45. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996 Jun;119(6):701-705.
46. Holmdahl L, Eriksson E, Risberg B. Measurement of fibrinolytic components in human tissue. *Scand J Clin Lab Invest* 1997 Aug;57(5):445-451.
47. Holmdahl L, Falkenberg M, Ivarsson ML, Risberg B. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue. *APMIS* 1997 Jan;105(1):25-30.
48. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998 May;123(5):539-544.
49. Holmdahl LE, al-Jabreen M, Risberg B. Role of fibrinolysis in the formation of postoperative adhesions. *Wound Repair Regen* 1994 Jul;2(3):171-176.

50. Cook AD, Vlahos R, Massa CM, Braine EL, Lenzo JC, Turner AL, et al. The effect of tissue type-plasminogen activator deletion and associated fibrin(ogen) deposition on macrophage localization in peritoneal inflammation. *Thromb Haemost* 2006 Apr;95(4):659-667.
51. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA, Kalodiki E, Dudley HA. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 1989 Apr;76(4):382-384.
52. Pijlman BM, Dorr PJ, Brommer EJ, Vemer HM. Prevention of adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994 Mar 15;53(3):155-163.
53. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994 Feb;61(2):219-235.
54. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg* 2006;16(3):143-152.
55. Thompson JN, Whawell SA. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Br J Surg* 1995 Jan;82(1):3-5.
56. Hill-West JL, Dunn RC, Hubbell JA. Local release of fibrinolytic agents for adhesion prevention. *J Surg Res* 1995 Dec;59(6):759-763.
57. Güç D. Adezyon Molekülleri. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004;2(2):95-102.
58. McGee GS, Davidson JM, Buckley A, Sommer A, Woodward SC, Aquino AM, et al. Recombinant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing. *J Surg Res* 1988 Jul;45(1):145-153.
59. Sprugel KH, McPherson JM, Clowes AW, Ross R. Effects of growth factors in vivo. I. Cell ingrowth into porous subcutaneous chambers. *Am J Pathol* 1987 Dec;129(3):601-613.
60. Bergman I, Loxley R. Two Improved and Simplified Methods for the Spectrophotometric Determination of Hydroxyproline. *Anal Chem* 1963;35(12):1961-1965.
61. BATTERY JE, STUART S, GEE DJ. Urine hydroxyproline: a potential error in quantification and a proposed procedure for its measurement. *Pathology* 1991 Jan;23(1):77-79.
62. Bergman I, Loxley R. New spectrophotometric method for the determination of proline in tissue hydrolyzates. *Anal Chem* 1970 Jun;42(7):702-706.
63. Bannister DW, Burns AB. Adaptation of the Bergman and Loxley technique for hydroxyproline determination to the autoanalyzer and its use in determining plasma hydroxyproline in the domestic fowl. *Analyst* 1970 Jun;95(131):596-600.
64. Bergman I, Loxley R. The determination of hydroxyproline in urine hydrolysates. *Clin Chim Acta* 1970 Feb;27(2):347-349.
65. Bergman I, Loxley R. Lung tissue hydrolysates: studies of the optimum conditions for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. *Analyst* 1969 Jul;94(120):575-584.
66. Akdeniz Y, Tarhan OR, Barut I. [Can dexpanthenol prevent peritoneal adhesion formation? An experimental study]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2007 Apr;13(2):94-100.
67. Boys F, Lehman EP. Experimental Studies On Peritoneal Adhesions: Fourth Rep. *Ann Surg* 1943 Oct;118(4):612-618.

68. Oncel M, Kurt N, Remzi FH, Sensu SS, Vural S, Gezen CF, et al. The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *J Surg Res* 2001 Nov;101(1):52-55.
69. Seeger JM, Kaelin LD, Staples EM, Yaacobi Y, Bailey JC, Normann S, et al. Prevention of postoperative pericardial adhesions using tissue-protective solutions. *J Surg Res* 1997 Feb 15;68(1):63-66.
70. Lee JY, Stenzel W, Ebel H, Wedekind C, Ernestus RI, Klug N. Mitomycin C in preventing spinal epidural fibrosis in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg* 2004 Jan;100(1 Suppl Spine):52-55.
71. Tomasz M, Lipman R, Chowdary D, Pawlak J, Verdine GL, Nakanishi K. Isolation and structure of a covalent cross-link adduct between mitomycin C and DNA. *Science* 1987 Mar 6;235(4793):1204-1208.
72. Chung JH, Cosenza MJ, Rahbar R, Metson RB. Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 May;126(5):468-474.
73. Rahbar R, Jones DT, Nuss RC, Roberson DW, Kenna MA, McGill TJ, et al. The role of mitomycin in the prevention and treatment of scar formation in the pediatric aerodigestive tract: friend or foe? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Apr;128(4):401-406.
74. Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycin: effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits, and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001 Jan;110(1):1-6.
75. Rahbar R, Valdez TA, Shapshay SM. Preliminary results of intraoperative mitomycin-C in the treatment and prevention of glottic and subglottic stenosis. *J Voice* 2000 Jun;14(2):282-286.
76. Battelino S, Hocevar-Boltezar I, Zargi M. Intraoperative use of mitomycin C in fibrous atresia of the external auditory canal. *Ear Nose Throat J* 2005 Dec;84(12):776-779.
77. Wilson MS, Menzies D, Knight AD, Crowe AM. Demonstrating the clinical and cost effectiveness of adhesion reduction strategies. *Colorectal Dis* 2002 Sep;4(5):355-360.
78. Parker MC, Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Wilson MS, Menzies D, et al. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001 Jun;44(6):822-829.
79. Grant HW, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Thompson JN, et al. Population-based analysis of the risk of adhesion-related readmissions after abdominal surgery in children. *J Pediatr Surg* 2006 Aug;41(8):1453-1456.
80. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Clark DN, Knight AD, et al. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis* 2005 Nov;7(6):551-558.
81. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Thompson JN, Clark DN, et al. Colorectal surgery: the risk and burden of adhesion-related complications. *Colorectal Dis* 2004 Nov;6(6):506-511.
82. Wilson MS, Ellis H, Menzies D, Moran BJ, Parker MC, Thompson JN. A review of the management of small bowel obstruction. Members of the Surgical and Clinical Adhesions Research Study (SCAR). *Ann R Coll Surg Engl* 1999 Sep;81(5):320-328.

83. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999 May 1;353(9163):1476-1480.
84. Eng J, Ravichandran PS, Abbott CR, Kay PH, Murday AJ, Shreiti I. Reoperation after pericardial closure with bovine pericardium. *Ann Thorac Surg* 1989 Dec;48(6):813-815.
85. Bunton RW, Xabregas AA, Miller AP. Pericardial closure after cardiac operations. An animal study to assess currently available materials with particular reference to their suitability for use after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990 Jul;100(1):99-107.
86. Loop FD. Catastrophic hemorrhage during sternal reentry. *Ann Thorac Surg* 1984 Apr;37(4):271-272.
87. Daughters GT, Frist WH, Alderman EL, Derby GC, Ingels NB, Jr., Miller DC. Effects of the pericardium on left ventricular diastolic filling and systolic performance early after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 Oct;104(4):1084-1091.
88. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996 Jan;41(1):35-41.
89. Nkere UU, Whawell SA, Sarraf CE, Schofield JB, Thompson JN, Taylor KM. Perioperative histologic and ultrastructural changes in the pericardium and adhesions. *Ann Thorac Surg* 1994 Aug;58(2):437-444.
90. Scheithauer MO, Riechelmann H. [Mitomycin C in head and neck surgical procedures]. *Laryngorhinootologie* 2007 May;86(5):384-390.
91. Chen PL, Chen WY, Lu DW. Evaluation of mitomycin C in reducing postoperative adhesions in strabismus surgery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005 Oct;21(5):406-410.
92. Cengiz Y, Altintas O, Manav AG, Caglar Y. Comparison of the effectiveness of mitomycin-C and Viscoat on delayed adjustable strabismus surgery in rabbits. *Eur J Ophthalmol* 2005 Sep;15(5):530-535.
93. Aydin E, Uckan S, Ozdemir BH, Uyar P. Mitomycin C effect on fibrous adhesions of rabbit temporomandibular joint. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 Nov;133(5):672-676.
94. Cubukcu A, Alponat A, Gonullu NN, Ozkan S, Ercin C. An experimental study evaluating the effect of Mitomycin C on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *J Surg Res* 2001 Apr;96(2):163-166.
95. Cubukcu A, Alponat A, Gonullu NN. Mitomycin-C prevents reformation of intra-abdominal adhesions after adhesiolysis. *Surgery* 2002 Jan;131(1):81-84.
96. Lee JY, Stenzel W, Impekoven P, Theisohn M, Stutzer H, Lohr M, et al. The effect of mitomycin C in reducing epidural fibrosis after lumbar laminectomy in rats. *J Neurosurg Spine* 2006 Jul;5(1):53-60.
97. Mamede FV, Laus JL, Cabral VP, Vicenti FA, Barbieri-Neto J. Use of topical mitomycin C in myoplasty of the medial rectus muscle of rabbits. *Vet Ophthalmol* 2004 Sep;7(5):335-342.
98. Verweij J, Pinedo HM. Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations. *Anticancer Drugs* 1990 Oct;1(1):5-13.

99. Verweij J, Funke-Kupper AJ, Teule GJ, Pinedo HM. A prospective study on the dose dependency of cardiotoxicity induced by mitomycin C. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1988;5(3):159-163.
100. Verweij J, Kerpel-Fronius S, Stuurman M, van Triet AJ, van HL, de VJ, et al. Mitomycin C-induced organ toxicity in Wistar rats: a study with special focus on the kidney. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988;114(2):137-141.
101. Esme A, Yildirim C, Tatlipinar S, Duzcan E, Yaylali V, Ozden S. Effects of intraoperative sponge mitomycin C and 5-fluorouracil on scar formation following strabismus surgery in rabbits. *Strabismus* 2004 Sep;12(3):141-148.
102. Canturk NZ, Vural B, Cubukcu A, Duzcen E, Utkan Z, Dulger M. Experimental study on the role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *East Afr Med J* 1999 Apr;76(4):233-236.
103. Ozogul Y, Baykal A, Onat D, Renda N, Sayek I. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *Am J Surg* 1998 Feb;175(2):137-141.
104. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998 Jan;175(1):30-32.
105. Best CL, Rittenhouse D, Sueldo CE. A comparison of TC7 and 32% dextran 70 for prevention of postoperative adhesions in hamsters. *Obstet Gynecol* 1991 Nov;78(5 Pt 1):858-860.
106. Goldman LI, Rosemond GP. 5-Fluorouracil inhibition of experimental peritoneal adhesions. *Am J Surg* 1967 Apr;113(4):491-493.
107. Minguini N, Monteiro de Carvalho KM, Akaishi PM, De L, I. Histologic effect of mitomycin C on strabismus surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 Oct;41(11):3399-3401.
108. Tander B, Bicakci U, Kilicoglu-Aydin B, Ariturk E, Rizalar R, Bernay F. Antiadhesive effects of mitomycin C and streptopeptidase A in rats with intraperitoneal adhesions. *Pediatr Surg Int* 2007 Aug;23(8):785-788.

9. Teşekkür

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan hocalarım Prof. Dr. Hasan SOLAK, Prof. Dr. Tahir YÜKSEK, Prof. Dr. Cevat ÖZPINAR, Prof. Dr. Mehmet YENİTERZİ, Prof. Dr. Ali SARIGÜL, Doç. Dr. Ufuk ÖZERGİN, Doç. Dr. Kadir DURGUT, Doç. Dr. Erdal EGE, Doç. Dr. Niyazi GÖRMÜŞ, Doç. Dr. Ahmet ÖZKARA ve Yrd. Doç. Dr. Cüneyt NARİN'e, rotasyonlarım esnasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm öğretim üyelerine ve değerli asistan arkadaşlarım ve servis çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yürütülmesindeki katkıları ve yetişmemdeki büyük emeğinden dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Niyazi GÖRMÜŞ'e, tezime katkılarından dolayı Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN, Yrd. Doç. Dr. Hatice TOY, Uzm. Dr. Fatih KARA, Deneysel Tıp Araştırma Merkezi yetkili ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca yetişmemde büyük emekleri olan anne ve babama, yaşamının çok zor olduğu dünyamızda her zaman yanımda en büyük destekçim olan can yoldaşım, değerli eşim Uzm. Dr. Rahime ORHAN'a ve yavrularım Ahmet Safa ile Halil Salih'e sevgi, minnet ve şükranlarımı sunarım.