

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SİMVASTATİN YÜKLÜ POLİPROPİLEN YAMA İLE
ONARILAN KARIN DUVARI DEFİKTLERİNDE
BATIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İbrahim Tayfun ŞAHİNER

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2011

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SİMVASTATİN YÜKLÜ POLİPROPİLEN YAMA İLE
ONARILAN KARIN DUVARI DEFECTLERİNDE
BATIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)
tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2010 / 19

Dr. İbrahim Tayfun ŞAHİNER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fatih AĞALAR

KIRIKKALE

2011

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Genel Cerrahi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13/06/2011

Prof.Dr. H.Fatih Ağalar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi AD. Başkanı

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Çağatay E. DAPHAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi AD.

Üye

Doç. Dr. Oral SAYGUN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi AD.

Üye

TEŞEKKÜR

Genel cerrahinin zorlu, etkileyici ve bir o kadar da zevkli olan uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda örnek ve destek olan, yaşamım boyunca insanlığa faydalı olmayı amaçladığım genel cerrahlığı tüm yönleri ile bana gösteren, baskı altında doğru karar verebilme ve analitik düşünce yapısını öğreten, cerrah ve akademisyenin nasıl bir arada sentezleneceğini gösteren, her zaman büyük resme bakıp en küçük ayrıntıları dahi görmeyi öğreten, cerrahinin sadece ameliyat masasından ibaret olmayıp esas yeteneğin ameliyat masasına kadar olan süreci ve sonrasını iyi yönetmek olduğunu gösteren, tüm düşünce yapısı ve hekimliğini örnek aldığım ve yaşamım boyunca ideal olarak taşıyacağım tez danışmanım, anabilimdalı başkanım, hocam ve abim Prof. Dr. H. Fatih AĞALAR'a, uzmanlık eğitimim esnasında bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, ameliyat masasındaki sağladığı tertip ve düzende her seferinde hayran kaldığım, eğitimime büyük katkıları olan hocam Prof. Dr. Çağatay E. DAPHAN'a, uzmanlık eğitimim boyunca kitaplarda rastlayamadığımız bir çok bilgiyi ameliyat masasında bize aktaran, bilgi ve becerilerini paylaşan hocam Doç. Dr. Oral SAYGUN'a, eğitimim esnasında bilgi ve becerilerini paylaşan, her konuda destek olan, genel cerrahinin pek çok sırrını öğreten hocam Doç. Dr. Kuzey AYDINURAZ'a, eğitimim esnasında bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim esnasında farklı bakış açıları gösteren klinik bilgi ve becerisini paylaşan Op. Dr. Şener BALAS'a, kendisinden medikal ve paramedikal çok şey öğrendiğim Op. Dr. Sedat DÖM'e çok teşekkür ederim.

Hem tezimin hemde tez dışı yaptığımız tüm çalışmalarda bilgi ve becerilerini esirgemeyip benimle paylaşan, akademisyenliğine hayran olduğum, cerrahi hastalara ve özellikle yoğun bakım hastalarına enfeksiyon hastalıkları gözüyle bakmamı sağlayan hocam Prof. Dr. Canan AĞALAR'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimin boyunca beraber acısıyla tatlısıyla pek çok anlar yaşadığım, bana her konuda destek olan, başta Dr. Oktay AYDIN olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma, yoğun bakım, servis, ameliyathane hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşantısı ile kendime örnek aldığım, hayatını çocuklarına adayan, bugünlere gelmemi sağlayan, hayattaki en önemli amaçlarının çocuklarının mutluluğu olan babam Hakim İsmail ŞAHİNER ve biricik annem Tenzile ŞAHİNER'e ,en yakın arkadaşım, dert ortağım, hayatımı kolaylaştırmak için elinden geleni yapan biricik kardeşim Uzm. Dr. İsmail Volkan ŞAHİNER'e, hayatımıza girdiği günden beri renk katan sevgili kardeşim Zeynep ŞAHİNER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İnsanlara faydalı olabilmek için Tıp fakültesine adım attığım günden itibaren yanımda olan, hayatın tüm zorluklarına benimle beraber göğüs geren, her zaman destek olan sevgili eşim Uzm. Dr. Yeliz ŞAHİNER'e ve hayatımın anlamı biricik yavrum Pelin Damla ŞAHİNER'e bana yaşattıkları ve yaşatacakları tüm güzellikler için teşekkür ederim.

Dr.İ.Tayfun ŞAHİNER

ÖZET

Şahiner İ.T, Simvastatin yüklü polipropilen yama ile onarılan karın duvarı defektlerinde batın içi yapışıklıkların karşılaştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale,2011

Çalışmanın amacı, karın duvarı fıtıklarında kullanılan polypropylene mesh'i simvastatin ile kaplamak ve bunun karın içi adezyon gelişimi üzerine etkilerini araştırmaktır. İnsizyonel herni günümüzde cerrahi alanındaki başlıca problemlerden birisidir. İnsizyonel herni tedavisinde oluşan defekt primer sütür ile onarılacağı gibi büyük abdominal defektlerde prostetik materyaller kullanılarak ta onarımı yapılmaktadır. Günümüzde en sık sentetik greftler kullanılmaktadır. Sentetik greftler, karın içerisinde yabancı cisim reaksiyonu yaratabilir ve bunun sonucunda adezyonlar meydana gelebilir. Adezyon oluşumu hem hasta hem de cerrah açısından önemli bir sorun olmaktadır. Adezyon postoperatif mekanik obstrüksiyonun önemli nedenlerinden birisidir. Oluşan obstrüksiyonlar yeniden ameliyat gerektirebilir ve yüksek maliyet, iş gücü kaybıyla beraber morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Simvastatin ateroskleroz hastalarında kolesterol ve lipid düzeylerini düşürmede kullanılan bir ilaçtır. Yapılan incelemelerde simvastatin'in antiinflamatuvar, immünomodülatuar, endotel disfonksiyonunu düzeltici ve ayrıca prokoagulan aktivite ve trombosit fonksiyonları üzerine etkileri de olduğu gösterilmiştir. Greftler simvastatin ile kaplandıktan sonra doku sistotoksitite, sterilité ilaç miktar tayini, durağan damla temas açısı ve elektron mikroskopik incelemeler yapıldı. Çalışmada 30 adet wistar rat iki eşit gruba bölündü. Her iki gruba insizyonel fıtık modeli uygulandı. Kontrol grubu çıplak greft ile simvastatin grubu ise simvastatin kaplı greft ile onarıldı. Postopeartif 21. Günde sakrifikasyon sonrası adezyon skorları ve histopatolojik değerlendirme yapıldı. Simvastatin grubunda, karın içi yapışıklıkların anlamlı derecede azaldığı görüldü ($p<0.05$). Histopatolojik değerlendirmede granülom, lenfosit infiltrasyonu, kapiller proliferasyon, fibroblast proliferasyonu ve kollajen yoğunluğu açısından fark gözlenmedi, PMNL ve dev hücre oluşumu açısından ise fark olduğu saptandı. Simvastatin kaplı mesh adezyon oluşumunu azalttığı için ümit vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Simvastatin, MK-733, HMG-CoA redüktaz inhibitörü, Polipropilen, yama, adezyon, insizyonel herni, rat, yara iyileşmesi, deneysel insizyonel herni modeli, postoperatif yapışıklık, yama kaplama

Destekleyen Kurumlar: Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)
Proje No: 2010 / 19

ABSTRACT

Sahiner I.T, Comparison of intraabdominal adhesions in abdominal wall defect repairing with simvastatin coated polypropylene mesh, Kırıkkale University, School Of Medicine, Department of General Surgery, Speciality Thesis, Kırıkkale, 2011

We aimed to search the effect of polypropylene mesh covered with simvastatin on the development of adhesion in ventral hernia repairment operations. Incisional hernias are one of the main problems of operations. While small incisional hernia defects are repaired by primer suturing, prosthetic materials may be used in the case of huge defects. Prosthetic materials are frequently used today. Synthetic grafts result in foreign material reaction within the abdomen and at the end of this process adhesions occur. Intraabdominal adhesions causing mechanical obstruction are important problems for both patients and surgeons. Mechanical obstructions may require reoperations that causes increased medical cost, morbidity and mortality. Simvastatin is a HMG-CoA reductase inhibitor and used in atherosclerosis to reduce cholesterol and lipid levels. It was shown that, simvastatin has also anti-inflammatory, immunomodulatory and procoagulant activity, has regulatory effect on endothelial thrombocyte functions. After the grafts coated with simvastatin, tissue cytotoxicity, determination of drug quantity, static drop contact angle measurement and electron microscopic examination were performed. 30 female Wistar rats were used in the study. They were grouped into two as simvastatin group and control group. After performing incisional hernia model to each group, all rats were sacrificed at 21st postoperative day and adhesions were evaluated according to modified Diamond scale. Specimens were examined histopathologically. Adhesion scores were statistically less in simvastatin group ($p<0,05$). While histopathological examination, no difference were observed about granuloma, lymphocyte-capillary-fibroblast proliferation and collagen intensity in each group. According to PMNL infiltration and giant cell formation differences were reported. Coating of polypropylene mesh with simvastatin causes significantly less adhesion. Simvastatin coated mesh can be useful for preventing intraabdominal adhesions at incisional hernia repairing.

Keywords: Polypropylene, mesh, adhesion, incisional hernia, rat, wound healing, experimental incisional hernia model, postoperative adhesion, mesh coating, simvastatin, HMG-CoA reductase inhibitor.

Acknowledgement: This work was funded by Kırıkkale University, Scientific Research Unit (Project Number 2010/19).

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGE ve KISALTMALAR	ix
TABLolar ve RESİMLER	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.İnsizyonel Fıtık	3
2.1.İnsizyonel Fıtık Risk Faktörleri	5
2.2.İnsizyonel Fıtığın Tedavisi	9
2.3.İnsizyonel Fıtık Ve Yara İyileşmesi	10
2.4.İnsizyonel Fıtık Tedavisinde Prostetik Materyaller	15
2.5.Karın İçi Yapışıklıklar	23
2.6.Simvastatin	31
GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1.Denekler	35
3.2.Greftlerin Hazırlanması	35
3.3.Kızılaltı Spektroskopisi İle Kimyasal Analiz	36
3.4.Endirekt Sitotoksisite Testleri	36
3.5.Islanabilirlik Çalışmaları	37

3.6.Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Simvastatin Miktarı Tayini	37
3.7.Greftlerin Elektron Mikroskopik Olarak İncelenmesi (SEM)	38
3.8.Sterilite Testleri	38
3.9.Cerrahi İşlem	39
3.10.İstatistiksel Analiz	42
BULGULAR	43
4.1.Kızılaltı Spektroskopisi İle Kimyasal Analiz Sonuçları	43
4.2.Endirekt Sitotoksisite Test Sonuçları	45
4.3.Durağan Damla Temas Açısı	46
4.4.Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi İle Simvastatin Miktarı Tayini	47
4.5.Sem İnceleme Sonuçları	48
4.6.Batın İçi Kültür Sonuçları	51
4.7.Karın İçi Yapışıklık Skorları	52
4.8.Histopatolojik Sonuçlar	56
TARTIŞMA	58
SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	66

SİMGE ve KISALTMALAR

FTIR	Kızılaltı spektroskopisi
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
ICAM-1	İntraselüler adezyon molekülü-1
IL	İnterlökin
MHC II	Majör histokompatibilite class II
MMP	Matrix metalloproteaz
MTT	3-4,5-dimetiltiyazol-2-il-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NK	Natural killer
NO	Nitrik oksit
NSAİİ	Non- steroid anti inflamatuvar ilaç
PAF	Platelet activating faktör
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitör
PDGF	Platelet derived growth faktör
PMNL	Polimorfonükleer nötrofiller
PTFE	Politetrafluroetilen
R-TPA	Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
SEM	Taramalı elektron mikroskopisi
TGF- β	Transforming growth faktör beta
TNF- α	Tümör Nekrotizan faktör alfa
TPA	Doku plazminojen aktivatör
μg	Mikrogram

TABLOLAR, ŞEKİLLER ve RESİMLER

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1.İnsizyonel Fıtık Risk Faktörleri	5
Tablo 2.3.1.Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler	10
Tablo.2.4.1.Fıtık Tamirinde Kullanılan Sentetik Greftler	16
Tablo.2.4.2. Por Genişliklerine Göre Sentetik Greftler	16
Tablo.2.6.1. HMG CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Pleotropik Etkileri	34
Tablo.3.9.1. Modifiye Diamond Skalası	42
Tablo.4.7.1. Modifiye Diamond Skalasına Göre Kontrol Grubu Yapışıklık Skorları	53
Tablo.4.7.2. Modifiye Diamond Skalasına Göre Simvastatin Grubu Yapışıklık Skorları	54
Tablo 4.8.1. Kontrol grubu histopatolojik değerlendirme (Min,Max,Median)	56
Tablo 4.8.2. Simvastatin grubu histopatolojik değerlendirme (Min,Max,Median)	57
Şekil	Sayfa
Şekil 4.1.A Polipropilen greft yapısının kızılaltı spektrumu	43
Şekil 4.1. B. Simvastatin yüklü polipropilen greft yapısının kızılaltı spektrumu	44
Şekil 4.2. L929 hücre hattı ile gerçekleştirilen indirekt sitotoksite test sonuçları	45
Resim	Sayfa
Resim.3.9.1. Median insizyon yapılması	39
Resim.3.9.2. Cilt Fleplerinin Hazırlanması	39
Resim.3.9.3-4. Fasya Defektinin oluşturulması	40
Resim.3.9.5. Polipropilen Yama İle Onarım Yapılması	41

Resim	Sayfa
Resim 4.3.1. Çıplak polipropilen greftin durağan damla temas açısı ölçümü	46
Resim 4.3. 2. Simvastatin yüklü polipropilen greftin durağan damla temas açısı ölçümü	47
Resim 4.5.1. Çıplak Polipropilen greft'in 35x altındaki SEM görüntüsü	48
Resim 4.5.2.Çıplak Polipropilen greft'in 2500x altındaki SEM görüntüsü	49
Resim 4.5.3.Simvastatin Kaplı Polipropilen greft'in 35x altındaki SEM görüntüsü	49
Resim 4.5.4.Simvastatin Kaplı Polipropilen greft'in 250x altındaki SEM görüntüsü	50
Resim 4.5.5.Simvastatin Kaplı Polipropilen greft'in 1000x altındaki SEM görüntüsü	50
Resim 4.5.6.Simvastatin Kaplı Polipropilen greft'in 5000x altındaki SEM görüntüsü	51
Resim 4.7.1.Kontrol Grubu Batın İçi Yapışıklık	52
Resim.4.7.2. Kontrol Grubu Batın İçi Yapışıklık	53
Resim.4.7.3. Simvastatin Grubu Batın İçi Yapışıklık	54
Resim.4.7.4. Simvastatin Grubu Batın İçi Yapışıklık	55
Resim 4.8.1.Kontrol grubu histopatolojik değerlendirme	56
Resim 4.8.2.Simvastatin grubu histopatolojik değerlendirme	57

1.GİRİŞ

İnsizyonel fitik günümüzde cerrahi alanındaki başlıca problemlerden birisidir. Yetersiz cerrahi onarım yapılması, yara yerinde enfeksiyon, sistemik hastalıklar, doku kuvvetinin az olması ve yapılan insizyonun yüksek gerginlikle kapatılması insizyonel fitiğe neden olan başlıca faktörlerdir [1, 2].

İnsizyonel fitik karın ameliyatlarından sonra %1 ile %14 arasında ortaya çıkabilen bir komplikasyondur. İnsizyonel fitik tedavisinde oluşan defekt primer sütür ile onarılabileceği gibi büyük abdominal defektlerde, otojen dokuların onarım için yetersiz kalacağı durumlarda ve enfeksiyon ve ödeme bağlı geniş fasya kayıplarında prostetik materyaller kullanılarak ta onarımı yapılmaktadır [2-4]. Günümüzde en sık sentetik greftler kullanılmaktadır [1-4].

İnsizyonel fitik onarımında kullanılan sentetik greftler, batın içerisinde yabancı cisim reaksiyonu yaratmaktadır. Yabancı cisim reaksiyonu sonucu adezyon meydana gelmektedir [5]. İnsizyonel fitik onarımı sırasında oluşan peritoneal hasarlanma ile meydana gelen inflamatuvar eksuda fibrin matrikse dönüşmekte, karın içi komşu organlar arasında fibrin bantlar oluşmakta ve bu oluşan fibrin bantlar fibrinolitik aktivite ile peritondan uzaklaştırılmazsa zamanla adezyonlara dönüşmektedir [3-5].

Anormal peritoneal iyileşme ve adezyon oluşumu özellikle yetersiz fibrinolitik aktiviteyle giden, normal iyileşme sürecinin bir varyantıdır [6, 7] Fibrinolitik aktivitenin inhibisyonu sonucunda lökosit ve peritoneal kaynaklı enzimler fibrinöz eksudatı çözmede yetersiz kalırsa fibrinöz adezyonlar ilerleyerek fibröz ağ örgüsüne dönüşür [6, 8-10]. Fibrositlerin göçü ve kollajen birikimi ile bu fibrin örgüsü büyüyerek, kapillerlerin regresyonu ve fibroblastların alanı doldurmasıyla fibröz adezyonlara dönüşür ve bu adezyonlar kalıcıdır [6, 8-16]. Karın içi organlarda adezyon oluşumu hem hasta hem de cerrah açısından önemli bir sorun olmaktadır. Postoperatif mekanik obstrüksiyon oluşumundan sorumlu en önemli nedenlerden biridir [17]. Oluşan bu obstrüksiyonlar bazen yeniden ameliyat gerektirebilir ve bu da yüksek maliyet, iş gücü kaybı, morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır [6, 8-15, 18].

3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinden olan simvastatin, ateroskleroz hastalarında kolesterol ve lipid düzeylerini düşürmede kullanılan bir ilaçtır [19]. Lipid düzeylerini düşürmenin yanı sıra yapılan incelemelerde bu ajanların antiinflamatuvar, immünomodülatuar, endotel disfonksiyonunu düzeltici ve ayrıca prokoagulan aktivite ve trombosit fonksiyonları üzerine etkileri de olduğu gösterilmiştir [19-22].

Statin grubundan olan simvastatin nitrik oksit (NO) salınımını arttırıp nötrofillerin inflamasyon bölgesine geçişini azaltarak antiinflamatuvar etki göstermektedir [20, 23, 24]. Ayrıca statin kullanımı ile proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1) ve kemoatraktan sitokinlerden olan IL-8 düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir. [21-24].

Simvastatinin antiinflamatuvar etkilerinin yanında, “natural killer” (NK) proliferasyonunu engelleyerek ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak immünomodülatuar etkileri olduğu gösterilmiştir [21-24].

Simvastatin, NO üretimi artırarak trombositler üzerine anti agregan etki göstermektedir [25-27]. Ayrıca simvastatin kullanımının trombomodülin ekspresyonunu artırarak doku faktörü sentezini ve aktivitesini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [28-31]. Simvastatinin yapılan çalışmalarda plazminojen aktivatör inhibitörü-1 seviyelerini azaltarak fibrinolitik etki ortaya çıkardığı gösterilmiştir [25-31].

Simvastatin kaplı greft ile onarılan karın duvarı defektlerinde, simvastatinin fibrinolitik, antiinflamatuvar, immünomodülatuar etkilerinin, grefte karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonunu azaltması ve fibrinolitik etkilerinden dolayı karın içi oluşabilecek yapışıklıkları azaltmaya yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın amacı, karın duvarı fıtıklarında kullanılan polipropilen greft’i simvastatin ile kaplamak ve bunun karın içi adezyon gelişimi üzerine etkilerini araştırmaktır.

2.İNSİZYONEL FITIK

Karın içi organların, bir karın duvarı defektinden dışarıya doğru yer değiştirmesi karın fıtığı olarak tanımlanmaktadır. Karın duvarındaki defekt doğuştan olabileceği gibi daha sonradan ameliyat, yaralanma ve kronik hastalıklar neticesinde de gelişebilir [32].

İnsizyonel fıtık, daha önceki bir cerrahi insizyon yerinde ortaya çıkan ve iatrojenik olarak geliştiği kabul edilen bir fıtık tipidir. Bu insizyon elektif ya da acil bir cerrahi girişime bağlı olabileceği gibi, bir travmadan sonra da gelişmiş olabilir. İnsizyonel fıtık abdominal operasyonlardan sonra % 1 ile % 14 arasında gelişen bir komplikasyondur [2-4, 33]. Fıtık oluşumunda hücresel ve ekstra hücresel moleküler matrikste defekt meydana gelmektedir [32].

İster primer olsun ister insizyonel olsun, fıtık gelişiminde en erken biyolojik mekanizma anormal kollajen metabolizmasıdır. Yapılan çalışmalarda insizyonel ve inguinal fıtık gelişen bireylerde olgunlaşmamış kollajen izoformları olduğu görülmüştür [34, 35]. Bununla birlikte fıtık bölgesinden alınan biyopsilerde anormal kollajen gelişimi tespit edilmiş olup, bu defekt gelişiminde genetik faktörlerinde rol alabileceğine işaret etmektedir. Tabii ki bu anormal kollajen gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra beslenmeden, sigara içimine kadar pek çok kişiye bağlı dış faktör de yer almaktadır.

Fıtık gelişiminde, fasya defekti oluşumunda en önemli faktörlerden birisi de laparotomi ve sonrasında gelişen cerrahi yara yetmezliğidir. Fasyal planların anormal iyileşme ile bozulması, cerrahi yaranın yetersiz kanlanması ve beslenme bozukluğu nüks insizyonel fıtıkların en önemli sebebidir. İnsizyonel fıtıkların tekrar tekrar tamirinin bir sonraki fıtık oluşumu için risk oluşturduğu bilinmektedir. İnsizyonel fıtık gelişen hastalarda, skar dokusu incelendiğinde fibroblast ve kollajen yapılarında bozukluk olduğu görülebilir [36, 37].

Karın duvarının, aşırı öksürük, prostat, kabızlık ve ağır yük kaldırma gibi çeşitli sebeplerden dolayı mekanik geriliminin artmasının fıtık gelişimine davetiye çıkardığı bilinmektedir [38, 39].

Yapılan bir çok klinik çalışmada insizyonel fıtık gelişiminde postoperatif erken dönemde komplikasyonları düzeltmek için yapılan laparotomi ve buna bağlı

yara yetmezliği suçlanmaktadır. Bir önceki cerrahi girişimin dokulara verdiği zarar vücut tarafından kompanse edilemeden yapılacak olan ek girişimler yara iyileşmesini tamamlayamamış dokulara ek yük getirmektedir. Laparatominin erken yapılması fibroblastların ve kollajenlerin yeteri kadar hazır olmadan yara iyileşmesini tamir etmeye çalışırken patolojik doku onarımı gerçekleştirmesine sebep olmaktadır. Doku fibroblastları yara iyileşmesinde yer alan kollajenlerin oluşumunda ve tip değiştirmesinde major kaynak olarak yer almaktadır [40]. Primer fıtıkların genelde bağ dokusu hastalıklarına bağlı, insizyonel fıtık gibi ikincil fıtıkların çoğu zaman teknik yetersizlikten dolayı yara iyileşmesindeki bozukluğa bağlı ve rekürren fıtıkların da her iki mekanizmanın birleşiminden kaynaklandığı düşünölmektedir [41-44].

Yapısal dokuda artmış proteolitik aktivite de zayıflığa neden olabilir. Yapılan çalışmalarda rekürren inguinal fıtığı olan hastalarda matriks metalloproteaz (MMP) 13'ün, direkt inguinal fıtık olan hastalarda MMP-2'in fibroblastlarda aşırı aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [45, 46]. İnsizyonel fıtık gelişen dokular incelendiğinde immatür kollajenin doku matriks metalloproteaz seviyelerinin artış gösterdiği tespit edilmiştir [35, 47].

Fıtık tanısını geliştirmek için ilk önce fıtık oluşum mekanizmasını anlamak gerekmektedir. Doku matriks hastalıklarının yanı sıra fıtık oluşumunda özellikle insizyonel fıtık oluşumunda cerrahi yara iyileşmesi çok büyük önem arz etmektedir. Akut yara iyileşmesinin fazları hemostaz, inflamasyon, fibroproliferasyon (skar dokusu gelişimi) ve kollajen matürasyonu (remodelling) olarak tanımlanmaktadır. Yara yerindeki infeksiyon, yara yerinin beslenmesinin bozulması ve steroid kullanımı yara iyileşmesini bozan başlıca sebepler arasındadır [48, 49].

Laparotomi sonrası fasya planlarını birbirine yaklaştıran onarımın gerilim kuvveti, bireyin mevcut dokularının taşıma kapasitesi olan kopma kuvvetinin üzerine çıktığı zaman insizyonel fıtık meydana gelmektedir [32].

2.1.İNSİZYONEL FITIK RİSK FAKTÖRLERİ

İnsizyonel fitik gelişiminde çok sayıda predispozan faktör vardır. Bu faktörlerin her biri tek başına insizyonel fitik gelişme riskini artırabilmektedir.

Tablo 2.1.İnsizyonel Fıtık Risk Faktörleri [50-54].

-
- Yaş
 - Yara Yeri Enfeksiyonu
 - Obezite
 - Diyabet
 - Steroid Kullanımı
 - İmmüsupresyon
 - Malnutrisyon
 - Acil Cerrahi Girişim Uygulaması
 - İnsizyon Tipi
 - Eski İnsizyonun Tekrar Kullanılması
 - Sütür Materyali Ve Sütür Tekniği
 - Anemi
 - Sigara
 - Sarılık
 - Üremi
 - Protein Eksikliği
 - Askorbik Asit Eksikliği
 - Çinko Eksikliği
 - Postoperatif Pulmoner Komplikasyonlar
 - AC Enfeksiyonu
 - Abdominal Distansiyon (Gebelik, Kabızlık, Asit Ve Periton Diyalizi Uygulaması)
 - Malignite
 - Postoperatif Radyoterapi
-

Etiyolojik faktörler kontrol edilebilenler ve kontrol edilemeyenler olarak ikiye ayrılabilir. Kontrol edilebilen etiyolojik faktörler arasında obezite, insizyon şekli, kullanılan sütür materyali ve yara yeri infeksiyonu sayılabilir [50].

Tablo 2.1.'de gösterilen faktörlerin büyük bölümünde sorun insizyondaki aşırı gerginlik ya da kötü yara iyileşmesidir.

Yaş: İleri yaşa bağlı olarak dokuların oksijenasyonunda bozulma, yara yerinde iyileşmede gecikme görülebilir [50, 51].

Yara yeri infeksiyonu: Yara yeri infeksiyonu insizyonel fitik için kontrol edilebilen bir risk faktörüdür. Tek başına dikkate alındığında insizyondaki yara infeksiyonu fitik gelişme riskini yaklaşık dört kat artırmaktadır [51, 52, 55]. Onarım yapılan bölgede infeksiyon varlığı fasya ve etraf dokuda inflamasyona, hatta ilerlerse nekroza dahi sebebiyet verebilir. Oluşan inflamasyon sütür hattının, varsa prostetik materyalin ve de onarım yapılan bölgedeki yara iyileşmesini bozduğundan hem hasta hem de cerrah açısından mevcut durumu daha karmaşık hale getirebilir. Onarımda kullanılan prostetik materyal infeksiyon için bir risk faktörü olmakla beraber, infeksiyon geliştikten sonra daha ileride yapılacak tedavi seçeneklerini de zora sokabilir. Bucknall ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada insizyon yerlerine 10^7 psödomonas aeroginosa inoküle edilen grubun, postoperatif 5. ve 14. günlerde insizyonun gerilme gücünün kontrol grubundan % 33 daha düşük olduğunu gözlemişlerdir [56].

Obezite: Obez hastalarda cilt altı yağ dokusunun kalın olmasından dolayı normal bireylere oranla yara yerinde infeksiyon oranı daha yüksektir. Obez bireylerde genellikle diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi ikincil hastalıklar eşlik ettiğinden dolayı, bu hastalarda bağışıklık sistemindeki zayıflık ve vücut oksijenlenmesindeki bozukluk yara yeri iyileşmesine olumsuz yönde katkı yaparak yara yerinde infeksiyon riskini ve dolayısı ile geçirilmiş bir abdominal ameliyat sonrası fitik riskini artırmaktadır [57-60].

Diyabet: Kontrolsüz diyabeti olan bireylerde konak savunma mekanizmalarının yetersiz kalması yara yerinde infeksiyona yol açabileceğinden bu bireylerde fitik oluşma riski artmaktadır. Diyabette görülen lökosit kemotaksisi ve fagositoz fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve lenfositlerde baskılanma, fibroblast

proliferasyonunda, kollajen depolarında azalma, enfeksiyona yatkınlık ayrıca artmış ateroskleroz ve nöropati varlığı yara iyileşmesini olumsuz etkiler [61].

Sarılık: Karaciğer fonksiyon bozukluğu, üremi ve sarılıkta protein sentezi azalır ve yara iyileşmesi olumsuz etkilenir. Koledoğu bağlanan ratların 1 haftalık takiplerinde yara iyileşmesinde kontrol grubuna göre % 25-50 oranında azalma görülmüştür [53].

Anemi: Akut anemi hipovolemi ve şok olmadan yalnız başına yara gücünü azaltmamakla birlikte kronik anemilerde yara yerinin beslenme ve oksijenasyonu bozulabilir. Anemi orta derecede ise iyileşmeyi olumsuz etkilemezken, ağır anemilerde iyileşme gecikir [61]. Yapılan deneysel çalışmalarda demir eksikliği anemisinin ve hemorajik şokun yara ayrılmasına sebep olduğu gösterilmiştir [59].

Malnutrisyon: Protein eksikliği, özellikle albümin değerleri çok düşük olan hastalarda fasyal ayrılma sık görülmektedir. Deneysel çalışmalarda protein–kalori malnutrisyon derecesi ile yara iyileşmesinin bozukluğunun orantılı olduğu gösterilmiştir [52, 62].

Sigara: Doku oksijenasyonunu bozarken, kollajen deposunda azalmaya yol açar. Mikrotromboza neden olup iskemi oluşturarak yara iyileşmesini olumsuz etkiler [63].

Çinko yetersizliği: İyileşmekte olan yara çinko sekrete ettiğinden, çinko yetersizliğinde yara iyileşmesi bozulur. Normal erişkinlerde günde 12-15 mg çinko alınması önerilmektedir. Yanıklarda, GİS fistüllerinde, alkolizmde ve parenteral beslenmelerde yerine konulmalıdır [52].

Malignite: Katabolik etki ile yara iyileşmesini geciktirir.

Steroid kullanımı: Steroidler, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini azalttığı; inflamasyonu ve vaskülarizasyonu baskılayarak yara iyileşmesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir [53].

İnsizyon tipi: Karın ameliyatlarında insizyonel fitik gelişimini en aza indirmek için yapılacak kesi konusu halen tartışmalıdır [54, 64-66]. Karın ön duvarında fasya lifleri transvers olarak uzanım gösterdiğinden yapılacak vertikal bir kesinin insizyonel fitik oluşumu açısından daha fazla risk taşıdığı düşünülmektedir [67]. Skandalakis ve Mc Guire yaptıkları çalışmalarda karın ameliyatlarında yapılan transvers kesilerin fitik oluşumu açısından daha az risk taşıdığını bildirmişlerdir [68]. Bazı yayınlarda ise

acil olgular (kanama, travma ve intraabdominal infeksiyon) dışında yapılan insizyonlar arasında fitik riski açısından fark olmadığı savunulmuştur [69].

Sütür materyali: Yara iyileşmesinin erken fazında, kullanılan sütür materyalinin önemi büyüktür. Yaranın orijinal gerilme kuvvetine kavuşması yaklaşık 1 yıllık süreçtir ve özellikle erken postoperatif dönemde insizyon hattındaki gerilmeyi karşılayan, kullanılan sütür materyalleridir. Onarılan insizyonun gerilmeye karşı koyabilmesi için hem dikilen dokunun hem de sütür materyalinin yeterli gerilme kuvvetinin olması gereklidir. Absorbe olmayan sütürler gerilme kuvvetleri hayat boyu sabit kaldığından avantajlıdır, ancak kronik iritasyona bağlı sinüs oluşumu ve infeksiyon gelişimi gibi dezavantajları vardır [70]. Absorbe olabilen sütürler ile bu sorunların önüne geçilebilir, ancak sütürlerin erken dönemde absorbe olmasına bağlı fasya ayrılması ile fitik oluşumu dezavantajdır. Sütür materyalinin yara iyileşmesi tamamlanıp, yarada yeterli gerilim kuvveti kazanıncaya kadar uzun bir süre emilmemesi gerekir [70].

Yavaş absorbe olan monofilamanlar en ideal sütür materyalleridir. Bunu nonabsorbable monofilamanlar, örgülü sütürler izlerken katgüt en son sırada gelir. İdeal sütür materyali gerilme kuvveti yüksek, absorbabl özellikte ve monofilaman yapıda olmalıdır [69].

Sütür materyallerinin insizyonel fitik oluşumundaki rolleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sanders, insizyonel fitik nedenlerini araştırdığı çalışmada, en önemli etkenin sütür materyalinin seçimindeki ve kullanımındaki yanlışlık olduğunu saptamıştır [59].

İpek, polyester, polipropilen, naylon, poliglikolik asit ve poliglaktinden oluşan altı çeşit sütür materyalinin mekanik dayanıklılıkları açısından değerlendirildiği bir çalışmada, en az dayanıklılığın ipekte sonra sıra ile polyester, polipropilen, naylon, poliglikolik asit ve en fazla poliglaktinde olduğunu bildirmiştir [71].

Greft uygulamasında polipropilen sütür ve titanyum klip kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada, polipropilen sütürlerin titanyum kliplere göre daha yüksek gerilme kuvveti sağladıklarını bildirilmiştir [72].

Greenstein 155 olguda abdomenin kapatılmasında poliglikolik asid (dexon) kullandığı çalışmada bir olguda insizyonel fitik geliştiğini ve olguların % 8’inde infeksiyon geliştiğini bildirmiştir [73].

Monofilaman sütür materyallerinin kullanımının, germe gücü ve infeksiyona dirençlerinden dolayı daha güvenli olduğu 36.250 operasyonun sonuçları incelenerek ortaya konmuştur [74]. Yapılan çalışmalar sonucunda yara iyileşmesini geciktirecek aşırı risk faktörlerini taşıyan hastalarda nonabsorbable sütür materyalinin kullanılması önerilir. Bu amaçla daha genel kabul gören polipropilen gibi sentetik, doku uyumu iyi, monofilaman ve nonabsorbabil sütür materyalinin kullanılmasıdır [69].

Sütür tekniği: Birçok çalışmada sütür teknikleri ile insizyonel fitik arasında ilişki belirlenmeye çalışılmıştır. Devamlı sütür tekniği ile kapatma işleminin daha kısa sürede tamamlandığı ve sütür materyali maliyetinin daha düşük olduğu ve bu tekniğin insizyonel fitik riskini artırmadığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. Devamlı sütür tekniğinin gerilim kuvvetini tüm yara kenarına dağıtarak, daha az doku nekrozu oluşturması bu yöntemin avantajı olarak görülmektedir [55].

Hugh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada peritonun suture edilmesinin etkilerini araştırmış ve yara komplikasyonu açısından peritonun açık veya kapalı olmasında fark olmadığını ve abdominal duvarın tek kat halinde kapatılması yönteminin daha hızlı ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir [75].

Yapılan cerrahi kesi kapatılırken, doku iyileşmesine izin verecek şekilde yaklaştırılmalı, sütür hattında gerginlik oluşturulmamalı, yara iyileşene kadar yeterli direnç sağlanmalı, sütürler zayıf dokulardan alınmamalı, dokuyu kesebilecekleri için çok sıkı aralıklarla konulmamalı, iyi bir hemostaz sağlanmalı ve ölü boşluk bırakılmamalıdır [76].

2.2.İNSİZYONEL FITİĞİN TEDAVİSİ

Karın duvarındaki defektin her zaman büyüme eğiliminde olması nedeniyle, insizyonel fitikların tedavisi cerrahidir. Cerrahi girişim öncesi yukarıda bahsedilen provoke edici faktörlerden düzeltilebilecek olanların ortadan kaldırılması, pulmoner sistem açısından gerekli hazırlıkların yapılması ve nutrisyonel bozukluklar varsa giderilmesi tekrar insizyonel fitik gelişmesinin önlenmesi açısından önemlidir. Bu alt

yapı hazırlandıktan sonra karın duvarındaki defekt uygun cerrahi teknikle kapatılır [77-79]. Küçük defektlerde sağlam fasya kenarlara kadar diseke edilip primer sütür tekniği ile defekt onarılabilir. Primer sütür tekniği ile aşırı gerginliğin söz konusu olabileceği büyük defektlerde ise prostetik materyaller (greft) kullanılarak insizyonel fitik tamiri gerçekleştirilebilir [80].

2.3.İNSİZYONEL FITİK VE YARA İYİLEŞMESİ

İnsizyonel fitik gelişmesindeki sorun, insizyondaki aşırı gerginlik ya da kötü yara iyileşmesi olduğundan ve abdominal cerrahi girişimler sonucu gelişen yapışıklıklar normal yara iyileşmesinin bir varyasyonu olduğundan yara iyileşmesi patogenezi bilinmelidir. Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörler, insizyonel fitik gelişiminin en sık nedenlerinde biridir. Tek başına dikkate alındığında insizyondaki yara enfeksiyonu fitik gelişme riskini 4 kat artırmaktadır [51, 81]. Yara iyileşmesini etkileyen faktörleri, lokal ve genel olarak ayırmak mümkündür [82-85].

Tablo 2.3.1.Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler [82-85]

Lokal Faktörler	Genel Faktörler
• Kan akımı • Lokal Enfeksiyon • Hematom • Denervasyon • Mekanik stres • Yaranın korunması • Cerrahi teknik • Sütür materyali tipi • Doku tipi	• Yaş • Anemi • Sistemik enfeksiyon • Sarılık • Malignite • Malnutrisyon • Obezite • Sıcaklık • Travma • Hipoksi • Hipovolemi • Üremi • Vitamin ve mineral eksikliği • Antiinflamatuvar ve Sitotoksik İlaçlar

Yara iyileşme mekanizmaları hakkındaki detaylı bilgiler ile iyileşmeyi etkilemek, infeksiyon, yetersiz iyileşme ve aşırı onarım gibi sorunlar ile mücadele etmek mümkün hale gelir.

Yara iyileşmesi genel olarak primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Primer iyileşme dokular temiz olarak kesilip, tekrar karşı karşıya getirildiğinde görülür ve bunlarda komplikasyon beklenmez. Sekonder iyileşme açık yaraların granülasyon dokusu yani mikroskobik olarak yeni kollajen ve kan damarları, fibroblast ve inflamasyon hücreleri, özellikle makrofajlar içeren, kırmızı, granüler, ıslak doku oluşturarak ve sonuçta defektin epitelyum hücrelerinin spontan göçü ile kapanması şeklinde gerçekleşir. Çoğu infekte yara ve yanık bu şekilde iyileşir. Primer iyileşme daha basittir ve sekonder iyileşmeye göre daha az zaman ve materyal gerektirir. Bu iki formun birleştiği gecikmiş primer iyileşmede yara 5 gün kadar açık bırakılır, daha sonra primer kapatılır. Bu tür yaralarda infeksiyon riski hemen kapatılmalarına oranla daha azdır.

Organizmanın bütünlüğünü korumasına yönelik fizyolojik bir yanıt olan yara iyileşmesi, yaralanma anında başlar ve temelinde hemostatik mekanizmaların olduğu aktif bir süreçtir [85]. Amaç, doku yapı ve fonksiyonunun geri döndürülmesidir [82, 84]. Süreç, birbirini izleyen ve çoğu yerde iç içe geçen dört evreden oluşur: [84-86]

- Hemostaz
- İnflamasyon
- Proliferasyon
- Maturasyon ve Remodelling

a) Hemostaz:

İlk olarak katekolaminlerin salınımı ile vazokonstriksiyon meydana gelip aktif kanama durdurulmaya çalışılır. Bu süreç yaklaşık 5-10 dakika sürer [83, 84]. Trombositler kollajen ile temas ettikten sonra pıhtı oluşur ve kanamayı durdurur. Bu esnada mast hücrelerinden bradikinin, serotonin ve histamin salınımı olur [86]. Diapedez sonrası vazodilatasyon meydana gelir [87]. Trombositler, pıhtılaşma faktörleri salgılayarak tromboplastinden trombini oluşturur. Trombin de fibrinojenden fibrini oluşturarak inflamatuvar hücreler ve fibroblastların ileri göçü için bir ağ ortaya koyar [83, 86, 87]. Trombositlerin kollajenle teması, ayrıca önceden

ortamda bulunan trombin ve fibronektin, trombosit alfa granüllerinden” platelet derived growth factor” (PDGF), “transforming growth factor beta” (TGF- β) platelet activating factor” (PAF), fibronektin ve serotonin salgılanmasına neden olur. Trombositler ayrıca interlökin-1(IL-1) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler salgılar [82-85, 88].

b) İnflamasyon:

İnflamasyon fazında yara yerine ilk gelen hücreler nötrofillerdir [86]. Trombosit kaynaklı TNF- α , TGF- β , IL-1, PF-4 ve bakterilerin lizisi ile ortaya çıkan lipopolisakkaritlerin aktive ettiği kompleman sistemi (özellikle C5a), inflamatuvar hücrelerin yara bölgesine migrasyonunu başlatır [83, 84]. Yaralanmadan altı saat sonra yarada dominant olarak görülmeye başlarlar ve ilk üç gün hakim olan hücrelerdir [85]. Nonspesifik savunma sistemi elemanı olarak görevi, yabancı cisim ve bakterilerin fagositozu ve proteaz salınımı ile hücre kalıntılarının ortamdan temizlenmesidir [87, 88]. Ekstraselüler matriksi yıkarak yara iyileşmesi için uygun zemin hazırlarlar. PMNL’ler inflamasyonun erken safhasında sitokin sentezinden, özellikle anjiogenez ve kollajen sentezinde etkili olan TNF- α sentezinden sorumludurlar [87]. Nötrofiller 1-2. günlerde yarada maksimum sayıya ulaşır, görevlerini yaptıktan sonra makrofajlar tarafından fagosit edildik 2-3. günlerde sayıları azalır [84, 86-88]. Yaralanmanın 2-3. gününde ise makrofajlar bölgede görülmeye başlar [85]. Asıl işlevleri fagositoz olan makrofajların yara debridmanı, matriks sentezi, hücre aktivasyonu, anjiogenez gibi önemli fonksiyonları vardır [82, 83, 88]. Aktive makrofajlar lenfositleri aktifleştirir [83, 86].

Lenfositler, yaralanmanın 5-7. günlerinde görülmeye başlarlar. Monositlerle beraber yara bölgesine gelirler ve bunlarla aktive edilirler. Aktif lenfositler proliferasyon olarak TNF- α , INF- α , GM-CSF, IL (1-8) gibi lenfokinleri üretirler [83, 88]. Plazma ve mast hücreleri, yara iyileşmesinde rol alan diğer inflamatuvar hücrelerdir [83, 86].

c) Proliferasyon:

Yara iyileşmesinin bu evresinde, etkin olan hücreler, fibroblastlar, epitelium ve endotel hücreleridir [86]. Bu evrede, yara gerilim gücünde belirgin bir artış olur [84]. Proliferasyon, 4-21. günlerde gerçekleşir [83]. Trombositler ve aktive

makrofajlardan salınan büyüme faktörleri ve sitokinler, fibroblast ve endotel hücrelerinin proliferasyonundan sorumludur [85-87]. Fibroblastlar yara bölgesine çevre dokulardan gelirken, endotelyal hücreler yara kenarındaki sağlam venüllerden ve anjiogenez sonucu oluşan yeni kapillerlerden ortaya çıkar [87, 88]. Fibrin matriks yenilenerek granülasyon dokusuna dönüşür. Hemostaz sonucu matriksin ilk bileşeni fibrin iken, inflamasyonun neden olduğu damar permeabilite artışı sonunda plazma bileşenlerinin transüdayonu ile glikozamin ve proteoglikanlar fibrinin yerini alırlar [83, 88].

Proliferasyon evresinde ödem ve inflamasyon geriler [84]. Fibroblastlar, bağ dokusunu oluşturmak üzere kollajen, retikülin, elastin ve proteoglikanlar sentezler [83]. Elastin, doku genişlemesi ve kontraksiyonu için gerekli bir proteindir. Bu protein, gastrointestinal sistemde submukoza tabakasının Tip I kollajenle beraber önemli bir bileşenidir [84]. Fibronektin, hücre ile matriks adezyonunu kontrol eder. Laminin, hücrelerin Tip IV kollajen ve heparan sülfatla bağlanmasına yardım eder [83, 88]. Fibroblastların esas ürünü olan kollajen, ek olarak düz kas ve epitelyal hücreler tarafından da sentezlenir [86]. Yara iyileşmesinin ana proteinidir [82].

Kollajenin %14'ü, elastinin ise %2'sini hidroksiprolin oluşturur [83, 88]. kollajen lifleri yaşlandıkça çapraz kovalent bağlarla kararlı hale gelir. Kollajen fibriller arasındaki bağlar yaranın gerilim kuvvetini belirler [86]. İyileşen yaralarda Tip III kollajen sentezlenir ve kollajenin başlangıç formu olarak depolanır [83, 85, 88].

d) Maturasyon ve Remodelling

Yara iyileşmesinin bu en uzun evresi 21. günde başlar ve bir yıla kadar sürebilir. İnsize edilmiş yaralarda güç kazanımı yaranın dikilmesiyle başlar, dördüncü günden itibaren kollajen liflerinin yarada görülmesiyle belirgin olarak artar. Güç kazanımı ilk dört ay sabit hızla, ilk bir yıl ise daha az bir hızla devam eder [85]. Proliferasyon ve neovaskülarizasyonun sona ermesi ile yeniden yapılanma evresi başlar [86]. İnflamatuar hücreler kademeli olarak azalırken, kollajen yapım ve yıkımı arasında denge oluşur [83, 88]. Fibroblastlar, myofibroblastlara dönüşerek yara kontraksiyonu sağlanır. Birkaç ay içinde Tip III kollajenin yerini Tip I kollajen

olarak, kollajen remodellingi gerçekleşir [84, 85, 87, 88]. Kollajen yapımı yanında yıkımının da normal iyileşme sürecinde gerçekleşmesi gerekir [85]. Bunun için, matriks metalloproteinazları (MMP) nemli rol oynar [87, 88]. Maturasyon ve yeniden şekillenme sırasında gerilme kontraksiyondan fazla olursa iyileşen yaralar aşırı gerilebilir. Bu olay yaralanmış ama ayrılmamış eklem bağlarındaki gevşek nedbe oluşumu ve şişman hastalardaki karın yaralarında fıtık gelişme eğilimini açıklar. Eğer yaralar pasif olarak gerildiğinde travmaya uğrarsa kontraksiyon veya güçsüzlük uzun süreli olup sorunlara yol açabilir. Yeniden şekillenme (remodelling) ile birlikte de olsa iyileşmenin net sonucu nedbe gelişimidir. Kırkikinci günden sonra yaranın ölçülebilir kollajen miktarında hiçbir artış olmamasına rağmen nedbe dokusu en azından iki yıl daha güç kazanmaya devam eder [84-86, 88].

2.4.İNSİZYONEL FITİK TEDAVİSİNDE PROSTETİK MATERYALLER

Büyük fasya defekti olan insizyonel fitiklarda karın duvarı kaslarının da zayıflaması nedeniyle onarım için, gerginlik olmadan güçlendirici bir materyale ihtiyaç vardır. İnsizyonel fitikların biyomateryal kullanmaksızın primer onarımını takiben % 30'ların üzerinde yüksek nüks oranları, biyomateryal kullanımıyla % 0-10'a düşmüştür [2-4].

Travma, iskemi ve infeksiyon gibi çeşitli nedenlerle intraabdominal basıncın yüksek olduğu olgularda fasyanın primer kapatılması güç olabilir. Bu hastalarda primer kapama yapıldığında fasya gerginliğine bağlı solunum, üriner ve hemodinamik fonksiyonlarda önemli değişikliklerin olduğu abdominal kompartman sendromu gelişebilir. Bu sorunlar için batının açık bırakılması, retansiyon sütürleri, defektin yalnızca deri ile kapatılması veya rotasyon flep yöntemleri kullanılsa da son yıllarda yaygın olarak sentetik greft yöntemi kullanılmaktadır [89]. Karın duvarı defektlerini kapatmada çok çeşitli sentetik veya sentetik olmayan greft materyalleri kullanılmıştır.

2.4.1.Sentetik Olmayan Prostetik Materyaller

Sentetik olmayan greftler; fasia lata, insan durası, pericardium bovis ve myokutan pediküllü greftlerdir. Bu greftler ameliyat süresinin uzunluğu ve teknik zorluklar nedeniyle benimsenmemiştir [90].

2.4.2.Sentetik Protezler (Greftler):

Geniş karın duvarı defektlerinin onarımı sırasında fasyada gerginlik olmamalıdır. Bu amaçla relaksasyon insizyonları veya çeşitli greftler kullanılmalıdır. Batın içine yerleştirilen greftte yeterli sağlamlık, çevre dokularla kaynaşma ve eksudanın serbest drenajına imkan sağlayacak kadar poröz olması aranan özelliklerdir. Greftin visseral infeksiyona yol açması, yara iyileşmesini engellemesi, komşu dokularda yapışıklık oluşturması, intestinal obstrüksiyon ve enterokütanöz fistül gelişimi ise istenilmeyen özelliklerdir [89].

Greft Materyallerinin Tipleri

İnsizyonel fıtık onarımında kullanılan materyaller, emilebilir ve emilemez olarak 2 gruba ayrılır. Bunlardan emilebilir greftler; “Vicryl®” (poliglaktin-laktat kopolimer) ve “Dexon®” (poliglikolik asit) iken, emilemeyen greftler; “Prolene®” (polipropilen), “Mersilen®” (Polyester), Marlex® (polietilen ve polipropilen karışımı), PTFE® (politetrafloroetilen) sayılabilir.

Tablo.2.4.1.Fıtık Tamirinde Kullanılan Sentetik Greftler[91]

Emilmeyen	Emilebilir	Mikst
• Naylon Greft • Polipropilen (Prolen® ve Marlex) • Mersilen (Dacron®) • Politetrafloroetilen (PTFE®) • Expanded (e)PTFE (GORE-TEX®)	• Poliglaktin-laktat kopolimer (Vicryl®) • Poliglikolik asit (Dexon®)	• Sepramesh • Vypro (Polypropylene® & Vicryl®)

İnsizyonel fıtık onarımında kullanılan greftler, por çaplarına göre 4 tipe ayrılabilir.

Tablo.2.4.2. Por Genişliklerine Göre Sentetik Greftler [133,137,141]

TİP I	TİP II	TİP III	TİP IV
Por genişliği > 75 µ, monofilaman <i>Marlex®</i> , <i>prolen®</i>	Por genişliği < 10 µ <i>ePTFE®</i> , <i>Dual</i> <i>Mesh®</i>	Büyük ve küçük por genişliği, Multiflaman <i>PTFE®</i> , <i>mersilen®</i> , <i>prolen</i> , <i>perfore</i> <i>PTFE®</i>	Por genişliği mikronun altında

Tip I: “Prolene”, “Marlex” ve “Atrium” gibi makroporus protezlerdir. Bunlar 75 µ’den daha geniş porlar nedeniyle makrofaj, fibroblast, kan damarları ve kollajen liflerinin porlara doğru girmesine izin verirler.

Tip II: ePTFE (Gore-tex) ve dual mesh gibi tamamen mikroporus protezler. Bunlar 10 µ’den daha küçük porlar içerirler.

Tip III: PTFE greft (teflon), delikli PTFE greft (Mycro greft®), örgülü dacron® greft (mersilene) ve örgülü polipropilen greft (Surgipro®) gibi multifilaman ve mikropor komponentleri olan makroporus protezlerdir.

Tip IV: Silastik, “Cellgard®” (polipropilen sheeting), preclude® perikardial membran gibi submikrotik boyutta porları olan protezlerdir. Tip I materyalleri ile kombine edilerek intraabdominal olarak uygulandıklarında yapışıklık gelişimini önleyebilirler.

Yukarıda bahsedilen prostetik materyallerin bir kısmı artık güncel pratikte kullanılmadığı gibi, var olan greftler üzerinde yeni araştırmalar ve çeşitli modifikasyonlar yapılarak ideal prostetik materyal arayışı devam etmektedir. Güncel pratikte kullanılan bazı greft türlerinin özellikleri ise şöyledir;

2.4.2.1. Polipropilen (Prolen®) Graft

Monofilaman “polypropylene” bir greft olup 1962 de kullanıma girmiştir. Prolene® veya Marlex® greft olarak da bilinir. Oldukça gevşek tarzda örülmüştür. Nonabsorbable olup, filamentin çapı 150 µ, porun genişliği 620 x 620 µ’ dur. Yapısı sert, örgülü, güçlü gerilme kuvvetine sahip, istenilen biçimde kesilebilen, dayanıklı, sağlam, esnek, kuvvetini sürekli koruyan, ucuz ve doku reaksiyonu minimal olan üründür. Adezyon reaksiyonunu aktive edip hızlandırdığı için aşırı skar dokusuna yol açar.

Polipropilen greft ile ilgili yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda intraabdominal organlarda erozyon ve barsak fistülü gibi sorunlarla karşılaşmıştır. İnfekte ortamda polipropilen greft tercih edilmemelidir, ancak greft kullanımından sonra infeksiyon gelişmesi halinde makroporus sayesinde yeterli drenaj sağlandığından greft alınmayabilir. Prolen karın içi sıvılarının drenajı sağlaması avantajı iken barsaklara yapışması ve fistül oluşturabilmesi dezavantajıdır [92-95]

2.4.2.2. Mersilene (Polyester) greft (Dacron®)

Polyester yapısındaki bu greft 1940 yıllarında geliştirilmiş olup kullanılan ilk sentetik nonabsorbabl üründür. Multiflament olup dokuma yöntemi ile üretilmiştir. Otoklavda sterilize edilebilir. Örgüler arasındaki boşlukların çapı 10 µ kadardır. Bu neden ile bakteriler bu boşluklarda kolonize olabilirler. Ancak lokositler 10 µ içine sığmayacak büyüklükte olduklarından, enfeksiyon oluşursa, ortadan kaldırılamayan bakteriler kronik greft enfeksiyonu ve greft fistüllerine neden olabilirler. Yabancı cisim reaksiyonunun çok fazla olması nedeniyle enfekte ortamlarda kullanılmaları sakıncalıdır. Klinik çalışmalarda, kullanılan greft materyaline göre gelişen komplikasyon oranları incelendiğinde tüm majör komplikasyonlar en sık mersilen greftte görülmektedir [96-98].

2.4.2.3. Poliglaktin-laktat kopolimer (Vicryl®) Graft

Emilebilen, dokuma tekniği ile üretilen sentetik bir grefttir. Fleksibl yapıda, yumuşak ve yüzeyi düzgündür. Filamentin çapı 140 µ, porun genişliği 400 µ x 400 µ dur. Graft içinde fibroblast göçü orta derecede olmaktadır. Yani ePTFE' den daha fazla, Marlex ve Mersilenden daha azdır. Adezyon oluşturma özelliği de orta derecede olup e-PTFE'den daha fazladır. Ancak absorbe edildikten sonra adezyonlarda ortadan kalkmaktadır. Şiddetli enfeksiyonla seyreden geniş karın defektlerinde, geçici olarak fasya bütünlüğünü 3 hafta kadar süre ile güvenli şekilde devam ettirebilir. Oniki hafta sonra, "Vicryl" greft hidrolize uğramaktadır. Orta derecede doku reaksiyonuna yol açar. Yeterli fibröz doku oluşturmadığı için, karın defektlerinin enfeksiyon geriledikten sonra nonabsorbable greft ile onarılması gerekir. Yumuşak ve kolay bükülebilir olduklarından barsak duvar erozyonu ve enterokütan fistül yapmaz, ayrıca geniş delikleri sayesinde karın içi sıvılarının drenajına müsaade ettiklerinden septik peritonitte kullanılır [95-97, 99]

2.4.2.4. Poliglikolik Asit (Dexon®)

Emilebilen, örgü tekniği ile üretilmiş sentetik bir grefttir. "Vicryl"den farkı daha elastik olmasıdır. Diğer özellikleri birbirine benzemektedir. Bu iki greft enfekte

karın kapatılması dışında ayrıca rüptüre dalakların sarılmasında ve pelvise yapılacak radyoterapilerde ince bağırsakların pelvise girmemesi ve radyoterapiden etkilenmemeleri için intraabdominal bariyer olarak kullanılmıştır [95-97, 99].

2.4.2.5.Politetrafloroetilen (PTFE®)

Genişleyebilen poliyetra-fluoroetilen'den yapılmıştır. Absorbe olmayan bir greft materyalidir. Yüzeyi düz bir tabaka halindedir ve mikroporları (1-6 mm) mevcuttur. Bu sayede polipropilen greftten daha az yapışıklık yapar ancak mikroporları olduğundan doku inflamatuvar cevabı daha az olur. İntraperitoneal olarak greft yerleştirilecek vakalarda ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Fleksibl, yumuşak yapıda ve yüzeyi düzgün olması alttaki dokuların aşınmasını engeller, direkt visseral organlarla teması olan onarımlarda tercih edilmelidir. Yumuşak, kolay şekil verilebilen, kolay uygulanabilen, dengeli ve yüksek güçte bir biyomateriyaldir. Materyalin mikro delikler içermesi fibroblastların greft içinde yayılımına ortam oluşturur. Doku reaksiyonu az olduğu için omentum veya barsakların üzerine tatbik edilebilir. Marlex ve Mersilenden daha az adezyon oluşturur [100, 101]. Multiflament oluşu, 10 mikrondan küçük mikro delikleri olması dezavantajdır. Bakterilerin greft içinde yaşaması yönünden iyi bir ortam oluşturur ve sekresyonların greftin üstüne çıkmasına mani olarak greft altı seroma ve major infeksiyonlara yol açabilir [100, 102]. Dokuya kolaylıkla fiske olmaz fakat karın tabakaları arasında güvenli bir greft olarak yıllarca sağlamlığını devam ettirir [100, 103]. Dezavantajlarını ortadan kaldırmak için daha büyük delikli e-PTFE greftlerde üretilmiştir. Karın defektinin primer olarak kapatılamadığı büyük karın fitiklerinde, laparoskopik yapılan postoperatif fitiklarda omentum veya barsaklara greft temas edecek ise e-PTFE greft tercih edilmektedir [104]. Minimal yabancı cisim reaksiyonuna yol açması ve fibröz dokuların bileşimini daha fazla desteklemesi, fistül yada sinüs formasyonuna daha az oranda yol açması gibi özellikleri bu greftin polipropilen greftten daha fazla tercih edilmesini sağlar [100-104].

2.4.2.6. “Sepramesh®”

“Sepramesh” seprafilimle ortak antiadezyon materyallerden hyaluronik asit ve karboksimetilselülozla kaplanmış olan ve polipropilen greftten oluşan yeni bir protez grefttir. Bu kombinasyonun oluşturulmasındaki amaç polipropilen greft’in kuvvetli nüfuz etme yeteneğinden faydalanırken, iç yüzeyde geçici bir bariyer oluşturarak yapışıklık engellenmektedir. “Sepramesh” çalışmalarında polipropilen grefte göre ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunu sınırladığı gösterilmiştir. Greftin bir tarafında yapışıklık bariyeri ile iç organ adezyonlar engellenirken diğer tarafında doku fiksasyonu ile doku oluşumu teşvik edilmektedir. Yapışıklık oluşumu, ameliyattan sonraki ilk yedi gün içinde meydana gelir. “Sepramesh”ın peritoneal yüzeyi tarafında yapışıklığa dirençli anti-adezyon bariyeri, yedinci güne kadar yerinde kalır. Böylece mezoteliyal hücre tabakası oluşumu boyunca doku yüzeylerini birbirinden ayırır. Greftin direk olarak barsaklarla temasında, 24 saat içinde fibrinöz bir eksuda gelişmekte, 7. günden sonra greft kıvrımları arasında granülasyon dokusu oluşmaktadır [105, 106].

2.4.3. Greft Materyallerde Aranılan Özellikler

Prostetik materyallerin ameliyatlarda kullanımı yaygınlaştıkça ideal greft için çeşitli görüşlerde ortaya çıkmaya başlamıştır. Greft kullanımına bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar bir sonraki greftin nasıl olacağı hakkında yönlendirme yapmaktadır. Literatür incelendiğinde güncel pratikte kullanılan greftlerin çeşitli modifikasyonlar veya yöntemler ile daha iyi sonuçlar elde edebilmek, yan etkileri en aza indirmek için yüzlerce çalışma yapıldığı görülmektedir.

Saygun O. ve arkadaşları güncel pratikte kullandığımız polipropilen greftin altınla kaplandığı zaman prostetik materyalin enfeksiyona karşı daha dirençli hale geldiğini bildirmişlerdir [107].

Kılıç D. ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada ise polipropilen greft Sefazolin Na ile kaplanmış ve yüksek bir anti bakteriyel etki elde edilmiştir [108].

Ağalar C. ve arkadaşları deneysel MRSA ile oluşturulmuş prostetik materyal infeksiyonunda granülosit koloni stimüle edici faktörün etkisini araştırmışlar, G-CSF'nin lokal ya da sistemik uygulanmasının yara infeksiyonunu önleyen etkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır [109].

Cerrahin ameliyat esnasında kullandığı prostetik materyalden beklentileri olmaktadır. İdeal greft için pek çok cerrah tarafından aranan özellikleri şöyle sıralayabiliriz [110];

- İnflamatuvar veya yabancı cisim reaksiyonuna yol açmamalı veya en az seviyede olmalı.
- Karsinojenik olmamalı
- Kullanılan greft doku sıvıları ile fiziksel olarak etkileşmemeli. Sıvıları geçirgen yapıda olup seroma, infeksiyona izin vermemeli.
- Kimyasal olarak durağan olmalı
- Allerji veya hipersensitiviteye yol açmamalı
- Yeterli dayanıklılığa sahip olmalı
- İstenilen boyut ve formlarda üretilebilmeli
- Mekanik gerilmeye dayanıklı olmalı
- Steril edilebilmeli
- İnfeksiyona direnç açısından kullanılacak greftin monofilaman yapıda olması istenir. Porlarının çapı 10 μ 'dan küçük olmamalı ve fibroblastların porlardan büyüyerek güçlü bir kollajen tabakası oluşturması için fibroplaziyi uyarmalıdır.

Aydınuraz K. ve arkadaşları yaptıkları deneysel bir çalışmada, polipropilen yamaya stafilokokus aureus ve streptokokus epidermisin aderansını incelemişler ve bakteri aderansında prostetik materyalin yapısının önemli olduğunu ortaya koymuşlardır [111].

Gevşek dokulu materyaller sıkı dokulu ve film tabaka şeklindekilere göre daha fazla tercih edilir. Her geçen gün tıp ve teknoloji alanında gelişmeler ilerledikçe ideal greft için beklentiler artacak ve bunun sonucu olarak daha ideal greftler ortaya çıkmaya devam edecektir.

2.4.4.Grefte Bağlı Komplikasyonlar

İnsizyonel fitıklarda kullanılan prostetik materyallere ait bir çok komplikasyon bildirilmiştir. Bunların bir kısmı kullanılan prostetik materyalin yapısıyla alakalı iken bir kısmının da uygun olmayan kullanımdan ve yetersiz preoperatif ve postoperatif tedbirlerden kaynaklanabileceği unutulmamalıdır. Literatürde grefte bağlı komplikasyonlardan en önemlilerini şöyle sıralayabiliriz;

- Yara enfeksiyonu
- Enterokütan fistül
- Kronik sinüsler
- İntraabdominal yapışıklık
- İntraabdominal organ erozyonu
- Barsak obstrüksiyonu ve Malnutrisyon
- Greftin katlanıp buruşması
- Greft uygulanan bölgede sinir hasarına bağlı ağrı, uyuşukluk
- Onarım yapılan bölgede tekrar fitik oluşması

Tüm bu komplikasyonlar güncel pratikte karşımıza çıkabilmektedir. Bu gelişen komplikasyonlarda bazen kullanılan prostetik materyalin yerinden çıkarılması gerekebilir. Kullanılan greft karın içi organlarda erozyon ve buna bağlı çeşitli komplikasyonlar geliştirmişse, greft katlanıp buruşarak görevini yerine getiremiyorsa, derin komplike cerrahi alan enfeksiyonlarında enfeksiyon kaynağı ise greftin çıkartılması gerekebilir.

2.5.KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLAR

Büyük defektli insizyonel fitik ameliyatlarında çoğu zaman ameliyat sonrası karın içi yapışıklık büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle prostetik materyalin karın içi yapılarla temas etmesi yapışıklık, fistül, hatta karın içi organlarda erozyona kadar gidebilecek istenmeyen nedenlere sebep olabilir. Bu açıdan karın ameliyatlarından sonra gelişen karın içi yapışıklıklar hem hasta hem de hekim açısından önemli bir sorun olmaktadır [112]. Karın içi yapışıklıklar ameliyat sonrası gelişen mekanik obstrüksiyonun en önemli nedenleri arasında yer almaktadır [16, 17, 113]. Karın içi organlarda gelişen bu yapışıklıklar hasta konforunu bozan ağrı, bulantı gibi bulgular yaratabileceği gibi ameliyat gerektiren daha ciddi tıkanıklara neden olarak yüksek maliyet, iş gücü kaybı, morbidite ve mortaliteyle sonuçlanır [16, 17].

Laparotomi sonrası karın içerisinde yapışıklık oluşumunda çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Esasen laparatominin kendisi bile çok büyük bir faktördür [113]. Ameliyat esnasında yapılan cerrahi işlemler ve kaba cerrahi tekniğin yanı sıra [16, 114] ,ameliyat esnasında karın içi organlarda gelişen doku hasarı ve iskemisi, vasküler yaralanma, peritoneal-serozal yüzeylerin yaralanması, yabancı cisimlerin karın içinde bırakılması veya temas etmesi, yetersiz kanama kontrolü, kimyasal-termal reaksiyonlar, peritoneal endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, peritonit ve intra-peritoneal serbest kan, pıhtı varlığı karın içi yapışıklıkları artıran faktörlerdir [113, 114].

Normal iyileşme sürecinin bir varyantı olan karın içi yapışıklıklarda temel sorun peritoneal iyileşmenin düzgün olmaması veya iyileşme basamaklarından fibrinolitik sistemin yetersiz kalması sonucu fibröz yapışıklıkların ilerleyerek fibröz ağ örgüsüne dönüşmesi ve yapışıklıklara davetiye çıkarmasıdır [9, 16, 17, 113-115]. Fibröz ağ örgüsü, fibrositlerin göçü ve kollajen birikimi ile daha da büyüyerek kapillerlerin regresyonu ve fibroblastların alanı doldurmasıyla fibröz yapışıklıklara dönüşür ve sonuçta kalıcı yapışıklık oluşur [9, 16, 17, 113-115].

Karın içi yapışıklıklarda en çok suçlanan peritoneal fibrinolitik aktivitenin yetersiz kalmasının çeşitli nedenleri vardır. Cerrahi travma plazminojen aktivatör aktivitesini azaltırken, plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesini artırarak yapışıklılık oluşumuna predispozan etki yapar [113, 115]. Normal iyileşme sürecinde doku hasarına cevap olarak oluşan plazminojen aktivatör düzeyi, başlangıçta fibrinöz yapıda olan yapışıklıkların rezorbe mi olacağını ya da organize-kalıcı olacağını belirlemektedir [16, 113, 115].

2.5.1.Peritoneal İyileşme-Yapışıklık Oluşumu

Periton, embriyonun mezodermal tabakasından gelişen, kan damarları, kollajen, fibroblast, makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerini içeren bir bağ dokusu ve bunun üzerine örten tek katlı mezotel hücre tabakasından oluşan, seröz yapıda bir membrandır. Periton parietal ve visseral olarak iki bölümden oluşur. Karın boşluğunu ve içindeki organların yüzeyini örter [7, 113].

Peritonun yapısında ince bir film şeklinde seröz sıvı bulunmaktadır. Bu sıvı normal şartlarda 100 ml'den azdır ve içeriği temel olarak plazma ultrafiltratına benzer [7]. Peritoneal sıvı abdominal kavitede sürekli sirkülasyon halindedir ve lenfatik sisteme drene olur [16]. Peritoneal sıvı içerdiği makrofaj, mesotelial hücreler nedeniyle peritoneal iyileşmede aktif rol oynar [16].

Karın içi yapışıklıklar peritonun travmaya uğraması ve hasarlanması ile başlar. Periton travması ve hasarlanmasına yol açan başlıca faktörler ameliyata bağlı travma, peritonun infeksiyonları, yabancı cisimler, alerjik reaksiyonlar, kimyasal ve termal reaksiyonlardır [9].

Peritoneal zedelenme ve iskemiye sekonder olarak periton zarında hasarlanma meydana gelmesi sonucunda vasküler permeabilitede artma ile iyileşme süreci başlar [16]. Vasküler geçirgenliğin artışına bağlı olarak peritoneal kavite içerisinde seroanginöz, proteinden zengin, inflamatuvar hücrelerin de bulunduğu fibrin matriks oluşur. Bu inflamatuvar eksuda içerisinde peritoneal lökositler, mesotelial hücreler, makrofajlar yer alırlar [16, 113].

Mesotelial hücreler, lökositler ve makrofajlardan salgılanan kemotaktif, proinflatuar ve antiinflatuar maddeler sürecin şekillenmesinde rol oynarlar. Bu sitokinlerin başlıcaları IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, IFN-gama dır [6, 16].

Peritoneal hasarlanma sonrasında mesotelial hücrelerden eşzamanlı olarak doku plazminojen aktivatör (TPA) ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI), intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), integrinler, hyalüronik asid, nitrik oksit ve prostaglandinler de salgılanırlar [6].

Peritoneal hasarlanma sonrası eşzamanlı olarak inflamatuvar hücreler, proinflatuar sitokinler, kompleman ve koagulasyon kaskadı aktive olmakta ve bu faktörlerin etkileşimi sürecin gidiş yönünü belirlemektedir [18].

Düzgün ilerleyen bir peritoneal iyileşme-yapışıklık sürecinde oluşan fibrinöz yapı eritilir ve oluşan fibrin yıkım ürünleri absorbe edilir. Fibrinin tamamıyla yıkıldığı durumlarda iyileşme ile süreç tamamlanır. Fibrinin eritilemediği durumlarda fibrin kalıcı hale gelip organize olarak peritoneal yapışıklık ile süreç tamamlanır [16, 113]].

Peritoneal hasarlanma sonrası oluşan inflamatuvar hücrelerin aktiviteleri dinamik bir süreçtir [116] Hasarlanmanın ilk 1.-2. günü polimorfonükleer nötrofiller (PMNL) ortama hakimdir. Takiben monositler diferansiye olmaya başlayarak makrofajlar oluşur ve 3. günde peritoneal makrofajlar çoğunluğu oluşturmaya başlar, 4.-7. günlerde peritoneal yüzeyde mesotelial hücrelerin sayısı belirginleşir, 5.-7. günlerde fibroblastlar hasarlanma bölgesinde belirginleşen hücrelerdir [6, 16, 113].

Peritoneal dokuda iyileşme tüm zar boyunca eş zamanlı başlar. Üç gün içerisinde bağ doku hücreleri hasarlanma bölgesini sarar, 5. günden sonra submezotelial hücrelerden köken alan mezotelial hücreler tek kat şeklinde peritoneal yarayı kapamış olur [113] [16]

Postoperatif yapışıklık gelişimi kompleks etkileşimler ve biyokimyasal faktörler sonucu inflamasyon, doku onarımı, anjiogenez ve invazyon gibi süreçlerin sonucudur [18, 117]

Peritoneal yapışıklık gelişiminde çeşitli vazoaaktif aminlerin de önemli rolü bulunmaktadır. Mesotelial mast hücreleri peritoneal yaralanma sonrası yaralanma bölgesine göç ederek aktive olurlar ve histamin, serotonin, bradikinin salgırlar. Salgılanan bu vazoaaktif aminlerin etkisiyle vazodilatasyon ve permeabilite artışı olur. Bunun sonucu olarak da fibrinojenden zengin sıvı hasarlanma bölgesine göç ederek peritoneal iyileşme-yapışıklık sürecine etki ederler [7, 9, 113].

Peritoneal yaralanma sonrası iyileşme ve yapışıklık gelişimi çoğunlukla zedelenme, iskemik inflamasyon, vasküler permeabilite artışı şeklinde ilerler. Diğer bir yol ise yaralanma sonrası kanama, koagülasyon sisteminin doku faktörü yoluyla aktive olması ve sonuçta fibrin oluşmasıdır. Bu iki yolda birbiri ile yakın etkileşim içinde, birbiri ile dengede ve eşzamanlı olarak görev alırlar [16, 18].

2.5.2.Peritoneal Yapışıklık Oluşumunun Engellenmesi

Karın içi yapışıklıkları engellemeye yönelik bir çok yöntem, farmakolojik ajan ve prostetik materyal denenmekte olup halen ideal, anti-adheziv bulunamamıştır. Denenen pek çok madde ve yöntem labratuvar aşamasında kalıp güncel uygulamada karşılık bulamamıştır. Genel olarak ameliyat sonrası yapışıklıkları engelleme peritoneal iyileşmenin basamaklarını doğru anlamak ve buna uygun hareket etmekten geçer. Peritoneal yaralanma ve iyileşmenin süreçleri göz önünde tutulduğu zaman ameliyat sonrası oluşan yapışıklıkları engelleme stratejilerini şu başlıklar altında toplayabiliriz [7, 16, 118, 119].

1. Temel cerrahi prensiplere uyulması
2. Fibrin oluşumunun engellenmesi
3. Lezyon bölgesinde oluşan fibrinlerin uzaklaştırılması
4. Fibroproliferatif yanıtın engellenmesi
5. Visseral yüzeylerin mekanik olarak birbirinden ayrı tutulması

1. Temel Cerrahi Prensiplere Uyulması

Cerrahi esnasında dokulara gereksiz temas, manipölasyon, termal travma ve koagulasyondan uzak durulmalıdır. Cerrahi uygulama esnasında periton termal, elektriksel, lazer, mekanik ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Bu hasarlanmalar yüzeysel mezoteliyal tabakanın kaybına neden olur. Mezoteliyal tabakanın altındaki bağ dokusunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapı inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp yapışıklık oluşumunu hızlandırır [120, 121].

Cerrahlar, atravmatik, nazik ve iyi hemostaz sağlanan cerrahi teknikleri hem laparatomide hem de laparoskopik girişimlerde mutlaka uygulamalıdır. Peritoneal boşluktaki serbest kan miktarını ve kontaminasyonu en aza indirmek gereklidir. Peritoneal boşluk içerisinde pudra, absorbe olmayan sütür, gazlı bez parçaları gibi yabancı cisimlerden kaçınmak önemlidir. Eldiven pudrası, cerrahi paketlerden çıkan tüyler, sütürler ve sindirim sisteminden çıkan materyaller peritoneal inflamasyona neden olarak yapışıklık gelişimini kolaylaştırır [122].

Ameliyat sırasında bazı temel cerrahi ilkelere uyulması yapışıklık oluşumunu azaltabilir; [7, 114, 122-124]

- Cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması. Dokuların dikkatli tutulması.
- Gereksiz ve aşırı manipölasyonlardan kaçınma
- Yabancı cisimlerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması
- Cerrahi işlem sırasında dokuda iskemi ve dehidratasyona bağlı kurumının önlenmesi
- Minimal invaziv girişimlerin uygulanması

Yapılan çalışmalarda, peritoneal tamirin organizmayı korumaya yönelik yapışıklık oluşturuıcı doğası göz önüne alındığında cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojinin ilerlemesiyle elde edilecek gelişmelerin yapışıklık oluşumunu azalttığı ancak önleyemediği görülmektedir.

Bir diğerk konu da yapışıklıkların ayrılması uygulamasıdır. Barsak tıkanıklığı yapan veya peritona girişı engelleyen yapışıklıkta eksizyon uygulanır. Deneysel çalışmalarda, ayrılmış yapışıklıkların yeniden oluşumu %90-100 arasındadır. Genel olarak tam tersi düşünölsede bu özellik nedeniyle bazı yayınlarda sadece tıkanıklığa neden olan yapışıklıkların ayrılması uygun görölmektedir [125].

Laparoskopik cerrahi sonrası karın içi yapışıklık açık ameliyata göre daha azdır. Bunun da en önemli sebebi peritoneal hasarın daha az oluşmasıdır [18]. Her ne kadar laparoscopi kesileri yapışıklığı azaltmışsa da kullanılan aletler bir cerrahın parmakları gibi intraabdominal travmaya neden olabilmektedir. Laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda, yapışıklık oluşması ve bunun komplikasyonlarıyla karşılaşılabilir [122, 123, 125].

2. Fibrin Oluşumunun Engellenmesi

Fibrin oluşumunu engellemeye çalışmak karın içi yapışıklıkları engellemede bir başka yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu basamağı engellenmenin temel yolu koagulasyon sisteminin inhibe edilmesi ve fibrin oluşumunun önüne geçilmesidir. Deneysel olarak bazıları yapışıklık oluşumunu azaltsada bu amaçla kullanılan aspirin, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, oral antikoagulanlar, sodyum sitrat, aprotinin gibi maddeler kanama gibi ciddi ve istenmeyen yan etkilerden dolayı güncel pratik uygulamaya geçirilememiştir [18, 114, 118, 126].

3. Lezyon Bölgesinde Oluşan Fibrinlerin Uzaklaştırılması

Var olan fibrinin ortamdan uzaklaştırılması karın içi yapışıkları engellemede bir başka yöntem olarak denenmiştir. Fibrinolizisi artırmak amacıyla çeşitli farmakolojik ve mekanik yöntemler denenmiştir ve denenmektedir. Karın içinde yapışıklığı engelleyen başlıca etken fibrinolitik enzim olan plazmindir. Plazmin fibrin peptid bağlarını parçalayarak fibrin matriksin uzaklaştırılmasında rol oynar. Bu amaçla son dönemde daha çok fibrinolitik ilaçlar üzerinde deneysel çalışmalar artmaktadır [16, 117, 127]. Teorik olarak fibrinolitik ajan karın içi yapışıklık profilaksisinde ideal olmasına rağmen pratikte ümit kırıcı farklı sonuçlar alınmıştır.

Fibrinolizin, streptokinaz ve ürokinaz gibi plazminojen aktivatörleri ile alınan sonuçlar yeterli olmamıştır [16, 128]. Son zamanlarda rekombinant doku plazminojen aktivatörü (R-TPA) ile ilgili çalışmalar yapılmış ve yapılan bu deneysel çalışmalarda yapışıklık oluşumunun önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir [117, 127, 129].

4. Fibroproliferatif Yanıtın Engellenmesi

Yapışıklık gelişiminde önlemede bir diğer yöntem de fibroproliferatif yanıtın engellenmesidir. Antiinflamatuvar ilaçlar inflamasyon ve fibroblast proliferasyonunu engelleyerek fibrozisi durdurmaya çalışırlar [119, 130]. NSAİİ ve steroidler bu amaçla en çok kullanılan ilaçlardır. Sitotoksik ilaçlar da bu basamakta etki göstererek yapışıklığı engellemeye çalışırlar [131]. Bu ilaçlarla amaçlanan inflamatuvar yanıtın azaltılarak karın içi yapışıklığın önlenmesidir. NSAİİ siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek arasıdonik asit metabolizmasını değiştirirler. Bu mekanizma ile tromboksanlar ve prostaglandinler gibi son ürünlerin oluşumuna engel olurlar.

Kortikosteroidler fibroblast proliferasyonunu, fibrin ve kollajen birikimini engeller. Bu ilaçlar çeşitli deneysel hayvan modellerinde kullanılmış, tüm çalışmalarda olmamakla birlikte bazı çalışmalarda karın içi yapışıklığı azalttığı gösterilmiştir. Literatürde steroid içeren solüsyonların intraperitoneal olarak verilmesi ile oluşturulan deneysel karın içi yapışıklık modelinin başarılı olduğunu bildiren yayınlar vardır [132].

Deneysel modellerde karın içi yapışıklarda kortikosteroid kullanımının sonuçları farklılıklar içermektedir. Steroidlerle birlikte sıklıkla kullanılan antihistaminikler fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Ancak, klinik çalışmalar özel bir yararı olmadığını göstermiştir. Üstelik immünsüpresif ve yara iyileşmesini geciktirici etkileri vardır [118, 119, 130, 133-135]

5. Visseral Yüzeylerin Mekanik Olarak Birbirinden Ayrı Tutulması

Visseral yüzeylerin birbirinden ayrı tutulması yapışıklık önlemede diğer bir yöntem olarak denenmiştir. Anti-adheziv fizik bariyerler temel olarak ikiye ayrılırlar. Makromoleküler solüsyonlar ve mekanik katı bariyerler. Katı bariyerler olarak ilk önceleri omental, peritoneal greftler ve amniotik membranlar kullanılmıştır. Diğer kullanılan maddeler politetrafloroetilen, okside rejenere selüloz, hyaluronik asid-karboksimetil selüloz (Seprafilm®), biobozunur polimer film poliglaktin (Surgiwrap®) ve benzeri maddelerdir. Sıvı olarak kullanılan maddeler serum fizyolojik, ringer laktat, hyalüronik asid, visküz solüsyonlar, dekstran, icodextrin (Adept®), vazelin, hint yağı, zeytinyağı, lanolin gibi maddelerdir. Onkotik basınç üzerinden etki eden maddeler ise intraperitoneal sıvıyı artırarak hasarlanmış yüzeylerin temas sürelerini azaltarak etki ederler [18, 114, 131]

Beş farklı bariyer kullanılarak cerrahi sonrası karın içi yapışıklığın incelendiği deneysel bir çalışmada, Polietilen glikol ve polibutinelterefilate polimerleri (Polyactive®), politetrafloroetilen (Preclude peritoneal membrane®), hyaluronik asid-karboksimetil selüloz (Seprafilm®) ve “Fibrin glue” (Tissucol®) maddeleri bariyer olarak kullanılmış, bu maddelerden “Preclude peritoneal membrane” ve “Seprafilm”in istatistiksel olarak karın içi yapışıklığı azalttığı görülmüştür [136].

Şu an için ideal bariyer ajan bulunmamaktadır. İdeal bariyer ajan, yapışıklığı engelleyen, rezorbe olabilen, biyolojik olarak uyumlu, hasarlanmış yüzeylere etkili, sistemik etkisi olmayan, immünojenik ve inflamatuvar etkisi olmayan, düşük maliyetli, laparoskopik de uygulanabilen madde olmalıdır. Günümüz teknolojilerinde henüz ideal bir bariyer ajan bulunamamıştır [18, 114].

2.6. SİMVASTATİN

3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinden olan simvastatin, ateroskleroz hastalarında kolesterol ve lipid düzeylerini düşürmede kullanılan bir ilaçtır [19]. Lipid düzeylerini düşürmenin yanı sıra yapılan incelemelerde bu ajanların antiinflamatuvar, immünomodülatuar, endotel disfonksiyonunu düzeltici ve ayrıca prokoagulan aktivite ve trombosit fonksiyonları üzerine etkileri de olduğu gösterilmiştir [19-22].

Statinler yapı ve tiplerine göre çeşitli farklılıklar taşırlar. Elde edilişlerine göre iki grup statin vardır [137]:

1) Doğal statinler

- Mevastatin
- Pravastatin
- Lovastatin
- Simvastatin

2) Sentetik statinler

- Fluvastatin
- Atorvastatin
- Cerivastatin
- Dalvastin
- Rosuvastatin

Statin grubundan olan simvastatin, doğal statin olması, hidrofobik olup dokulara kolay geçmesi, etki süresinin uzun olması, karaciğerden oral alımı takiben diğer statinlere oranla ilk geçiş eliminasyonuna daha az uğraması gibi özelliklerinden dolayı günümüzde tercih sebebi olan statin grubundan birisidir. Bu olumlu etkilerinden dolayı çalışmamızda simvastatin kullanıldı.

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine '*pleiotropik etkiler*' adı verilmektedir. Bu etki ilacın primer ilaç metabolizması ile ilgili olabileceği gibi, tamamen bağımsız olabilir. Pleiotropik etki, olumlu ya da olumsuz olabilir.

Statinlerin bu pleiotropik etkileri şu şekilde gruplandırılabilir [19-22]:

- İmmünomodülatuar etkiler
- Endotel fonksiyonları üzerine olan etkiler
- Antiinflamatuvar etki
- Fibrinolitik etki

2.6.1. İmmünomodülatuar Etki

Simvastatinin natural killer (NK) proliferasyonunu engelleyerek ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak immünomodülatuar etkileri olduğu gösterilmiştir [21-24]. Statinlerin makrofajlar ve endotel hücrelerinin majör histokompatibilite class II (MHC II) antijenlerinin ekspresyonunu engelledikleri gösterilmiştir. Statinlerin MHC II ekspresyonunu baskılamaları sonucu Th1 aktivasyonu azalmakta ve proinflamatuvar sitokin salınımı engellenmektedir [138]. Aynı şekilde T hücre proliferasyonu ve IL-2 salınımı da azalmaktadır. Ancak, bu ilaçların tam tersi etkilerinin Th2 proliferasyonu üzerine benzer etkileri sonucu ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır [19-24, 139, 140].

2.6.2. Endotel Fonksiyonları Üzerine Olan Etkiler

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin endotel fonksiyonlarını düzeltici etkilerinin kısmen artmış eNOS aktivitesine, azalmış oksidatif strese, inflamatuvar süreçte azalmaya ve kısmen de trombojenik yanıtların inhibisyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri verildikten sonra endotel hücrelerinden vasküler tonus ve hücre proliferasyonunda rolü olan, aynı zamanda da güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 salınımında da azalma olmaktadır [25-27].

2.6.3. Antiinflatuar Etki

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin antiinflatuar özellikleri birçok farklı mekanizma ile açıklanmaktadır [140]. Statinler NO salınımını destekleyerek, lökosit epitel interaksiyonunu engellemektedirler. NO salınımının artması başta nötrofiller olmak üzere lökositlerin inflamasyon olan bölgeye infiltrasyonlarını baskılamaktadır. Statinler T hücrelerinin aktivasyonunu, monositlerin ve T hücrelerinin arteriyel duvara toplanmalarını engellemektedirler. Ayrıca endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin (P-selektin ve interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)) ve sitokinlerin (interlökin 6 ve 8 (IL-6, IL-8)) sentezlemesinin baskılandığı gösterilmiştir. Statin kullanımı ile proinflatuar sitokinlerin düzeylerinde azalma görülmektedir [141]. Bunun dışında HMG-CoA redüktaz inhibitörleri nükleer faktör kappa- β üzerinden etki ederek çeşitli kemoatraktant moleküllerin salınımını da azaltmaktadırlar. Statin tedavisi ile inflamasyonda önemli yeri olan, COX-2 sentezi de azalmaktadır. Adezyon ve infiltrasyon dışında statinler inflamatuvar hücrelerin matriks metalloproteazlarının üretimlerini de baskılamaktadır. Statinler bu şekilde hem vasküler hem de sistemik inflamasyonu baskılamaktadırlar. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri aynı zamanda CRP sentezini de baskılamaktadır. CRP akut faz reaktanı olup, karaciğerde proinflatuar sitokinlere yanıt olarak sentezlenmektedir ve endotel hücrelerde eNOS ekspresyonunu azaltarak endotel fonksiyonlarını bozmaktadır [20-24, 142].

Rego ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada infekte yaralarda simvastatinin antiinflatuar özellikleri sayesinde anti bakteriyel bir ajan gibi davranarak yara iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir [143].

Pruefer ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel bir çalışmada, simvastatinin eksotoksin-lökosit-endotelyal hücre etkileşmesine yön verip, stafilokokus aerous alfa toksininin etkisini azalttığı gösterilmiştir [144].

2.6.4. Fibrinolitik Etki

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin antitrombotik ve fibrinolitik özellikleri olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon sırasında endotel yüzeyinde trombomodülin ekspresyonu azalmakta, doku faktörü ekspresyonu artmaktadır; bu durum tromboza

meyil yaratmaktadır [25-27]. Ayrıca simvastatin kullanımının trombomodülin ekspresyonunu artırarak doku faktörü sentezini ve aktivitesini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [28-31]. Simvastatinin yapılan çalışmalarda plazminojen aktivatör inhibitörü-1 seviyelerini azaltarak fibrinolitik etki ortaya çıkardığı gösterilmiştir [25-31]. Bu şekilde hemostaz ve tromboz dengesini protromboza eğilimden fibrinolitik yöne doğru değiştirmektedir.

Tablo.2.6.1. HMG CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Pleiotropik Etkileri [19-22].

Antiinflamatuvar	İmmünomodülatuar	Endotel Fonksiyonları Üzerine
• Adezyon molekülleri ↓ • Kemoatraktan Moleküller ↓ • Proinflamatuvar transkripsiyon molekülleri ↓ • Proinflamatuvar enzimler ↓ • İnflamatuvar serum belirleyicileri ↓ • Nükleer faktör kB aktivasyonu	• Lenfoid hücre proliferasyonu ↓ • Nataller killer aktivitesi ↓ • MHC Class II antijenleri ↓ • Organ rejeksiyonu ↓	• Vazorelaksasyon ve antitrombotik etki • Endotelin üretimi ↓ • eNOS aktivitesi ↑ • Trombomodülin ekspresyonu ↑ • Doku faktörü ↓ • Plazminojen aktivatörü ↑ • VonWillebrand faktörü ↓

Simvastatin, NO üretimi artırarak trombositler üzerine anti agregan etki göstermektedir. Simvastatin kaplı greft ile onarılan karın duvarı defektlerinde, simvastatinin fibrinolitik, antiinflamatuvar, immünomodülatuar etkilerinin, grefte karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonunu azaltması ve fibrinolitik etkilerinden dolayı karın içi oluşabilecek yapışıklıkları azaltmaya yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:2010/19). Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 26.05.2010 tarih ve 10/06 sayılı onayı ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1.Denekler

Çalışmada ağırlıkları 260-280 gram arasında değişen 30 adet dişi wistar albino rat kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm ratlar deney hayvanları laboratuvarında % 30–70 nem, oda sıcaklığı ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda deney öncesi 1 hafta boyunca bakıldı. Tüm ratlar standart laboratuvar yemi ve su ile “ad libitum” beslendi. Ratlar randomize olarak kontrol grubu ve simvastatin grubu olarak iki eşit gruba ayrıldı.

3.2.Greftlerin Hazırlanması

Çalışmada Polipropilen greft (Prolene®, Ethicon Inc., Somerville, N.J., USA) kullanıldı. Greftler 25x25 mm ebadında hazırlandıktan sonra Simvastatin (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Germany) ile kaplanacak olan greftler Hacettepe Üniversitesi Nanoteknoloji Anabilim Dalına teslim edildi. Nanoteknoloji Anabilim Dalında 25mm x 25mm kesilmiş polipropilen greftler içlerinde ağırlıkça 20%'lik (10 ml çözücü içerisinde) simvastatin çözölmüş olan 240 mg/ml konsantrasyona sahip poli laktik asit çözeltilere (kloroform içerisinde) daldırıldı ve optimizasyon çalışmaları sonucunda elde edilen 1 dakikalık temas süresi kadar bekletildi. Temas süresinin ardından tozdan arındırılmış kapalı kaplarda hava ile kurutulan greft yapılarının yüzeylerinde çözücü buharlaşması sonucu ince bir biyoyumlu ve biyobozunabilir polimerik film kaplaması oluştuğu ve bu filmin içerisinde kullanılan simvastatin homojen olarak dağıldığı belirlendi. Hazırlanan simvastatin kaplı greftler ve çıplak greftler etilen oksit ile steril hale getirildi.

İlaç yüklü greft yapılarının karakterizasyonu; kızılaltı spektroskopisi (FTIR), durağan damla temas açısı ölçümü, taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ile gerçekleştirildi. Graft yapısındaki ilaç miktarı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile tayin edildi ve yapıların biyouyumluluğu da ISO 10993-5 standardına uygun olarak indirekt sitotoksitesite testi ile incelendi.

3.3. Kızılaltı Spektroskopisi İle Kimyasal Analiz

Çalışmada kullanılan greft yapılarının kimyasal karakterizasyonu Hacettepe Üniversitesi Nanoteknoloji Anabilim Dalı'nda kızılaltı spektroskopisi (FTIR; Nicolet iS5, Thermo Scientific) ile gerçekleştirildi.

3.4. Endirekt Sitotoksitesite Testleri

3.4.1. Hücrelerin Hazırlanması

Sitotoksitesite testleri Hacettepe Üniversitesi Nanoteknoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Tek tabakalı fare fibroblast L929 hücre hattı (Türkiye Şap Enstitüsü), %10 FBS (BIOCHROM, Almanya) ile desteklenmiş DMEM (Sigma-Aldrich, USA) besi yeri ile kültür edildi. Kültür ortamına %1'lik L-glutamin (Invitrogen, ABD) ve 100 birim / ml penisilin-streptomisin (Invitrogen, ABD) eklendi. Otuzyedi°C'de ve %5'lik CO₂ ile beslenen hücre ortamı her 3 günde bir yenilendi. Hücre popülasyonu %80'e geldiğinde 1 mM EDTA çözeltisi içeren %0,25'lik tripsin (Invitrogen, ABD) ile toplanan hücreler hemositometre ile sayıldıktan sonra indirekt sitotoksitesite testlerinde kullanılmak amacıyla saklandı.

3.4.2. Endirekt Sitotoksitesite

Çalışmada kullanılacak olan greft ve simvastatin yüklü greft yapılarının sitotoksitesiteleri ISO 10993-5 indirekt sitotoksitesite standardına uygun olarak gerçekleştirildi ve MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) testi uygulandı. MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) prosedürü olarak da bilinen test basit bir kolorimetrik yöntemdir ve sitotoksitesite ile proliferasyon ölçümlerinde sıklıkla kullanılır. MTT reaktifindeki tetrazolyum tuzu ile

etkileşen metabolik olarak aktif hücreler 570 nm dalga boyunda ışığı absorplayan ve çözünmeyen formazan kristallerini oluştururlar. Absorbans şiddeti yaşayan hücre sayısı ile doğru orantılıdır. İndirekt sitotoksite testi L929 fare fibroblast hücreleri ile gerçekleştirildi. Örnekler etilen oksit ile sterilize edilerek hücre besiyerine alındı ve 37°C sıcaklıkta inkübasyona başlandı. L929 hücreleri 96 kuyucuklu polistiren flasklara 5×10^3 hücre/ml konsantrasyon ile ekildi ve hücre besiyeri içinde test edilecek örneklerin bekletildiği besi yerleri ile değiştirildi. 24 saat sonunda besi yerleri ortamdan alınarak kuyucuklar 100 mikrolitre taze besiyeri ve 13 mikrolitre MTT çözeltisi ile etkileştirildi. Otuzyedici°C sıcaklıkta ve karanlıkta 4 saat süre daha inkubasyon sonucunda ortamdaki sıvı uzaklaştırıldı ve 100 µl/kuyucuk konsantrasyonda isopropanol/HCl (0,04M HCl ihtiva eden mutlak isopropanol) çözeltisi eklendi. Bu çözeltiyle çözünen formazan kristallerinin 570 nm dalga boyundaki absorbansları ASYS Expert Plus ELISA okuyucu ile analiz edilip hücre canlılık oranları hesaplandı. Kontrol grubundaki hücre canlılığı %100 kabul edilirken malzemelerin etkileştiği test grupları buna göre oranlandı [145].

3.5. Islanabilirlik Çalışmaları

Çalışmada kullanılan örneklerin yüzey karakterizasyonunda diğer bir parametre olarak yüzey ıslanabilirliği incelendi. Durağan damla temas açısı yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada, her örnek grubunda plakaların yüzeylerinden rastgele sekiz damla ile Hacettepe Üniversitesi Nanoteknoloji Anabilim Dalı'nda analiz yapıldı (Krüss, DSA 100, Contact Angle Analyzer).

3.6. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Simvastatin Miktarı Tayini (HPLC)

Hazırlanan greftlerdeki ilaç miktarının tayini Hacettepe Üniversitesi Nanoteknoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılmak üzere hazırlanan greft yapılarına yüklenen simvastatin miktarını tayin etmek amacı ile P680 HPLC pompası, UVD170U UV-vis detektör ve Acclaim 120 C18 (5 µm,

4.6x150 mm) kolon ile donatılmış HPLC sistemi (Dionex) kullanıldı. Veri toplama ve matematiksel hesaplamalar için Chromeleon yazılımından (v.6.8) yararlanıldı. Analizlerde HPLC saflığında asetonitril ve deiyonize su kullanıldı. Diğer tüm kimyasallar analitik saflıkta ve çözeltiler hazırlandıktan sonra filtre edilerek kullanıldı. Tüm analizler ortam koşullarında (24 °C) gerçekleştirildi.

3.7. Greftlerin Elektron Mikroskopik Olarak İncelenmesi (SEM)

Polipropilen yama örnekleri Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Laboratuvarları (KUBTAL) elektron mikroskopik inceleme ünitesinde incelendi. Polimerik materyallerin yüzey karakterizasyonu taramalı elektron mikroskopisi (SEM) yöntemi ile gerçekleştirildi (JEOL JSM-5600 Scanning Electron Microscope Model No: SIRIUS 10 / 7.5). Morfolojisi incelenecek polimerik malzeme iletken olmadığı için görüntüleme öncesinde bir aşındırma/kaplama cihazı tarafından yüzey yapısını etkilemeyecek kadar incelikte (yaklaşık 55-60 Å) saf altın kaplandı. Kaplama işlemi sonrasında malzemeler 20 kV hızlandırma gerilimi altında görüntüleme işlemine tabi tutuldu. Yirmibeş x ile 5000x arasında büyütmelelerde malzeme yüzeyi incelendi.

3.8. Sterilite Testleri

Deney esnasında sterilite koşullarının devamının sağlanması ve oluşturulan modelde yapışıklıkların karın içi oluşabilecek bir enfeksiyona bağlı olup olmadığını ortaya koymak için karın içi sıvıdan deneysel fitik oluşturulmadan hemen önce ve postoperatif 21. günde sakrifikasyon için tekrar laparotomi yapıldığında kültürler alındı. Alınan kültürler Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında incelendi.

3.9. Cerrahi İşlem

Tüm ratlara intraperitoneal ketamin (Ketalar®, 500mg 10ml flakon Pfizer; 90 mg/kg) ve Ksilazin (Rompun®, Bayer, Leverkusen, Almanya; 10 mg/kg) ile genel anestezi uygulandı.

Ratların abdominal bölgeleri traş edilip betadinle temizlendikten sonra, steril şartlar altında her rat için ayrı steril cerrahi alet seti kullanılarak, her bir gruptaki ratların karın orta hattından yaklaşık 4 cm'lik insizyon ile laparotomi yapıldı.

Resim.3.9.1. Median insizyon yapılması

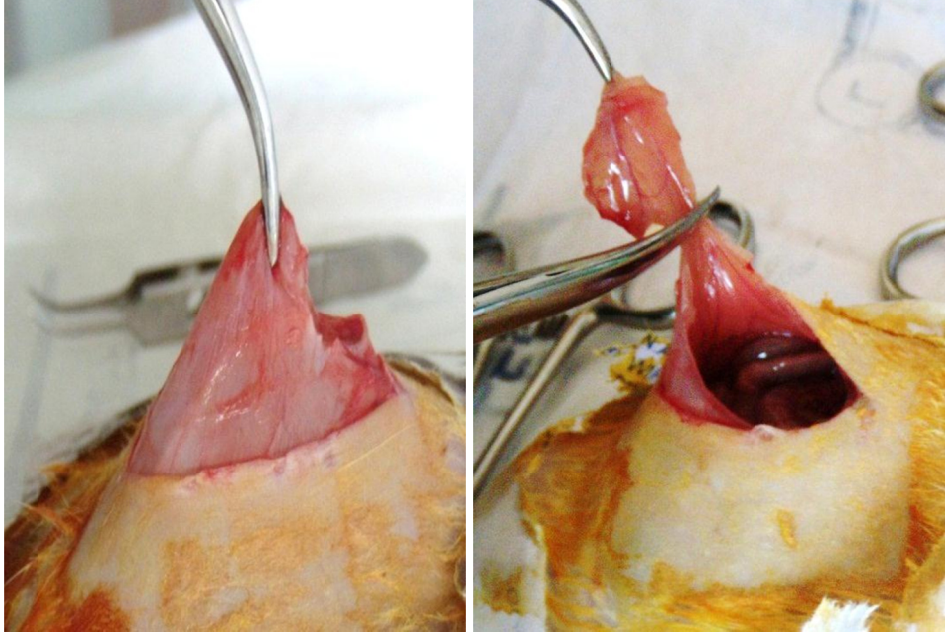


Her iki yandan yaklaşık 3 cm'lik cilt flepleri oluşturulup batına girildi. İnsizyonel fıtık oluşturulmadan önce sterilite testleri için ratların karın içi sıvılarından kültür alındı.

Resim.3.9.2. Cilt Fleplerinin Hazırlanması

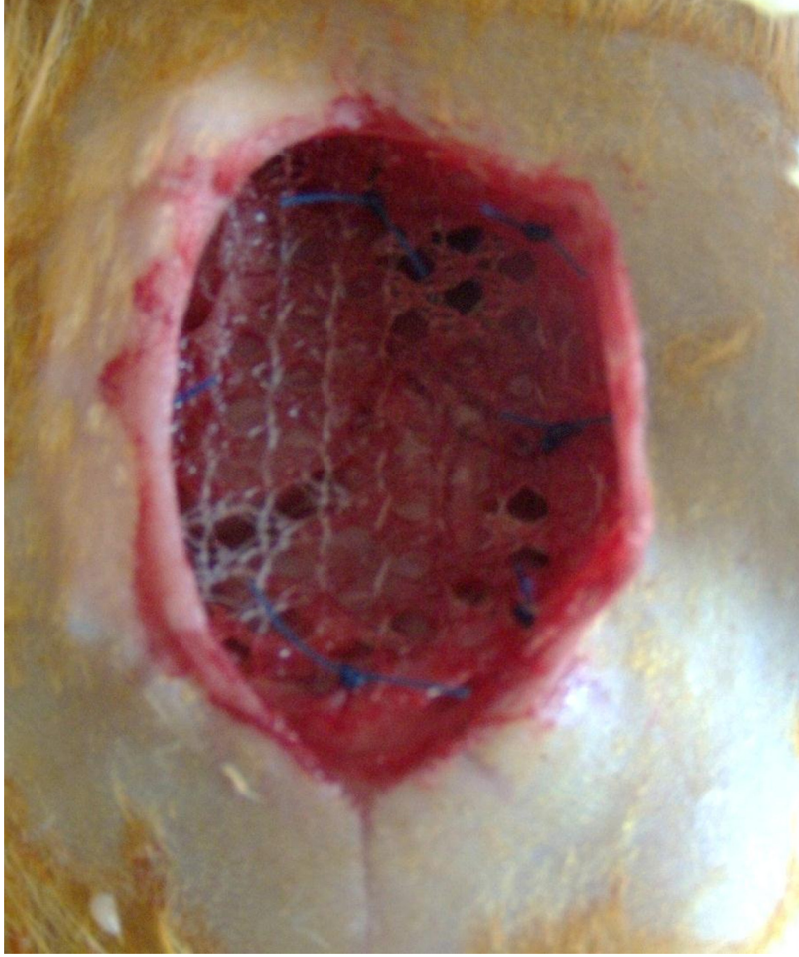


Resim.3.9.3-4. Fasya Defektinin oluşturulması



Yaklaşık 2x2 cm’lik fasya defekti oluşturuldu. Kontrol grubundaki ratların fasya defekti 2x2 cm’lik polipropilen yama kapatıldı. Simvastatin grubunun fasya defekti ise simvastatin yıklu polipropilen yama ile kapatıldı. Greftlerin tespitinde 4/0 yuvarlak “Prolene” (Ethicon®, Johnson&Johnson, USA) kullanıldı. Ratların cildi 4/0 keskin ”Prolene” ile kontinyu kapatıldı.

Resim.3.9.5. Polipropilen Yama İle Onarım Yapılması



Deneklere postoperatif 21 gün bakıldı. Standart rat yemi ve su “ad libitum” verildi. Postoperatif 21. günde yüksek doz anestezi ile ratlar sakrifiye edildi. Karın ön duvarı, orta hat insizyon ve greftli onarım yapılan bölgeyi de içine alacak U şeklinde bir flep halinde kaldırıldı. Laparotomi sonrası her iki gruptaki ratların, yapışıklıkları kopma direnci, yaygınlık ve görünümüne göre Modifiye Diamond Skalası kullanılarak değerlendirildi [146, 147]. Bu aşamada batın içi sıvıdan sterilit testleri için tekrar kültür alındı. Adezyon skorlamasından sonra yerleştirilen greftler yaklaşık 2 cm’lik etraf doku ile beraber histopatolojik inceleme için formol içerisinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına teslim edildi.

Tablo.3.9.1. Modifiye Diamond Skalası [146, 147]

Skor	Yaygınlık	Görünüm	Direnç
0	Yok	Yok	Yok
1	<%25	İnce Tül Gibi, Saydam Avasküler	Kolay Ayrılıyor
2	%25-%50	Opak, Yarısaydam, Avasküler	Traksiyonla Ayrılıyor
3	%50-%75	Opak, Yarısaydam, Kapiller	Künt Diseksiyonla Ayrılıyor
4	>%75	Opak, Kalın Damarlar Mevcut	Keskin Diseksiyonla Ayrılıyor

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- Anestezi sırası ve sonrasında arrest gelişip hipoksik kalan sıçanlar
- Bakım sırasında hastalık gelişen veya anatomik bozukluğu olan sıçanlar
- Bakım sırasında eksitus olan hayvanlar

3.10.İstatistiksel Analiz

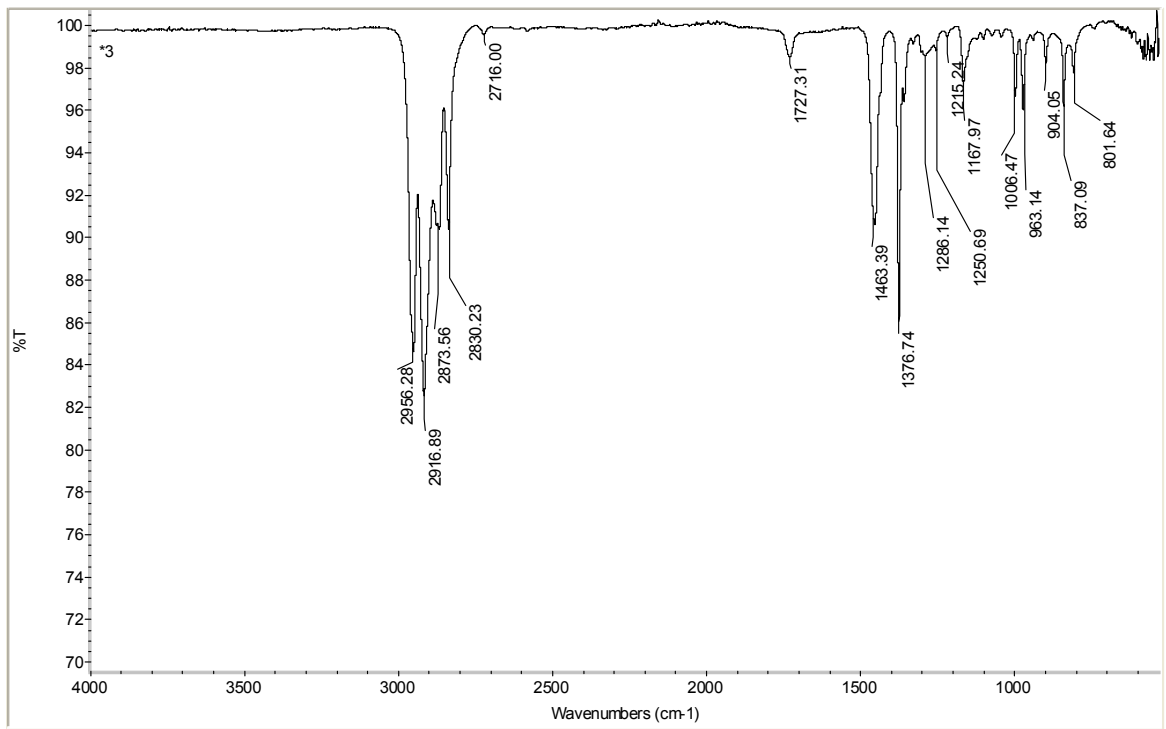
İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak gruplar arası farklılıkları değerlendirmek için Kruskal-Wallis testi, grup içi farklılıkları karşılaştırmak için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Histopatolojik değerlendirmede minimum-maksimum, median ve standart deviasyon kullanıldı. Gruplar arası ve grup içi farklılıklarda $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Kızılaltı Spektroskopisi ile Kimyasal Analiz Sonuçları

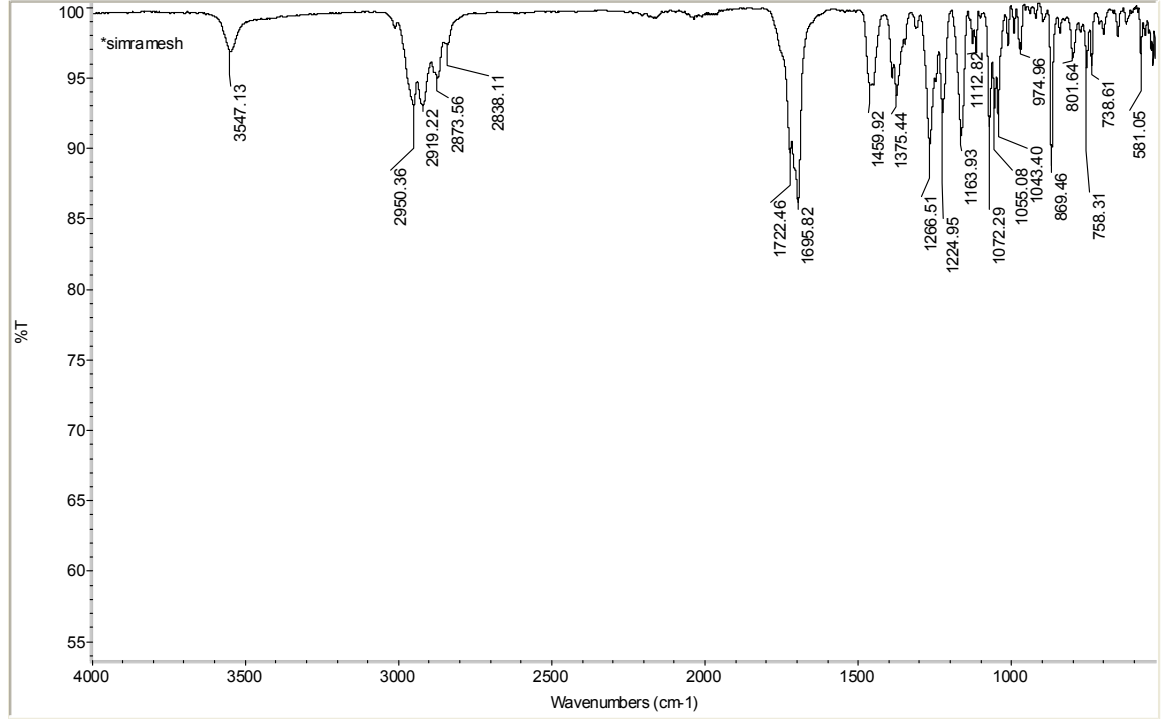
Çalışmada kullanılan greft yapılarının kimyasal karakterizasyonu kızılaltı spektroskopisi (FTIR; Nicolet iS5, Thermo Scientific) ile gerçekleştirildi.

Şekil 4.1. A. Polipropilen greft yapısının kızılaltı spektrumu



A

Şekil 4.1. B. Simvastatin yüklü polipropilen greft yapısının kızılaltı spektrumu



B

Çalışmada kullanılan polipropilen greft ve polilaktat-kloroform çözeltisi içinde çözülen simvastatinin polipropilen greft yapısı üzerine kaplandıktan sonraki yapılara ait iki adet kızılaltı spektrum yukarıda görüldüğü gibidir. Simvastatin molekülüne ait olan 3540 cm^{-1} dolayındaki alkol -OH gerilimi ; 1720 cm^{-1} ve 1690 cm^{-1} dolayındaki lakton C=O ve ester C=O gerilimi ; $1060 - 1070\text{ cm}^{-1}$ arası ikincil alkol C-O gerilim ; 870 cm^{-1} trisüstitüe pikleri simvastatin yüklenmiş örnekte keskin ve belirgindir [148].

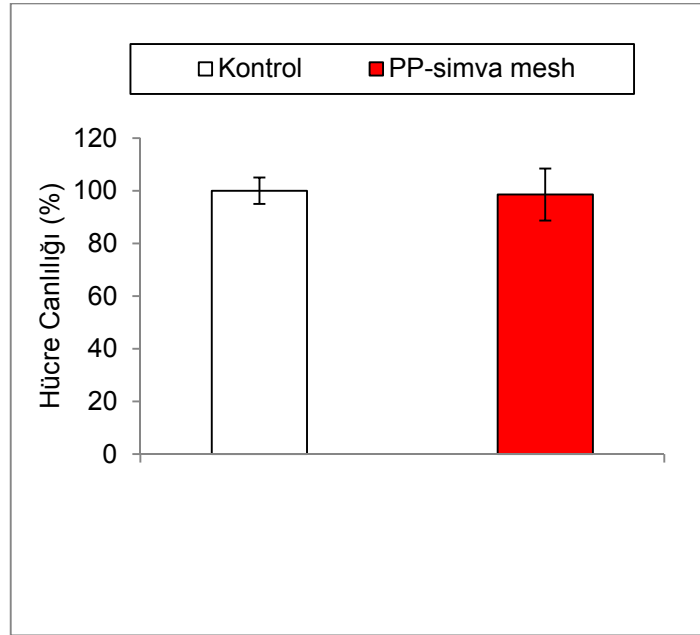
4.2.Endirekt Sitotoksisite Test Sonuçları

Deneyde kullanılan çıplak greft ve simvastatin ile kaplı greftlerin sitotoksiteleri incelendi. Hücre canlılığı (%) aşağıdaki eşitlik ile hesaplandı:

$$\text{Cell viability (\%)} = [\text{Abs570}(\text{örnek})/\text{Abs570}(\text{kontrol})] \times 100$$

Abs570 (örnek) örnekler ile etkileştirilip özütlenen kültür ortamındaki hücreler ile, Abs570 (kontrol) ise örnekler ile etkileştirilmemiş kültür ortamında kültür edilmiş hücreler ile yapılan ölçümleri göstermektedir.

Şekil 4.2. L929 hücre hattı ile gerçekleştirilen indirekt sitotoksisite test sonuçları.



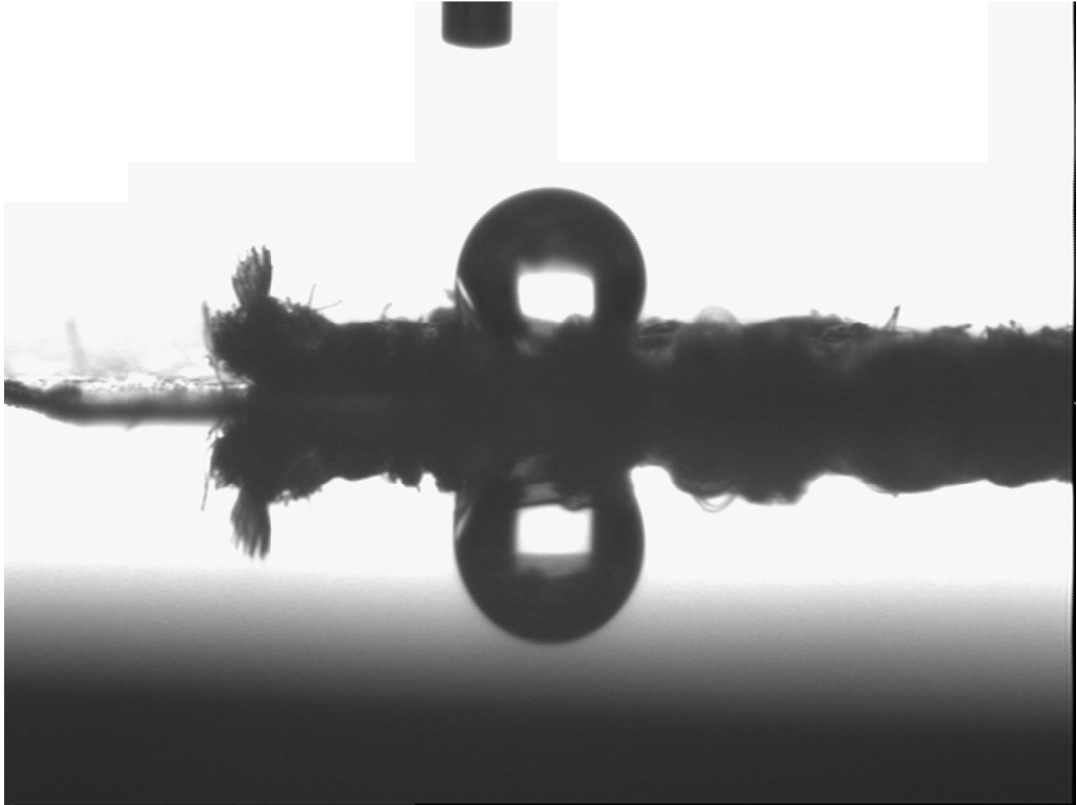
Grafikten de anlaşılacağı üzere, kullanılan greft ve simvastatin yüklü greft yapılarının hücre canlılığına istatistiksel anlamda herhangi bir toksik etkisi yoktur.

4.3. Durağan Damla Temas Açıısı

Çalışmada kullanılan örneklerin yüzey karakterizasyonunda diğer bir parametre olarak yüzey ıslanabilirliği incelendi. Durağan damla temas açıısı yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada, her örnek grubunda plakaların yüzeylerinden rastgele sekiz damla ile analiz yapıldı (Krüss, DSA 100).

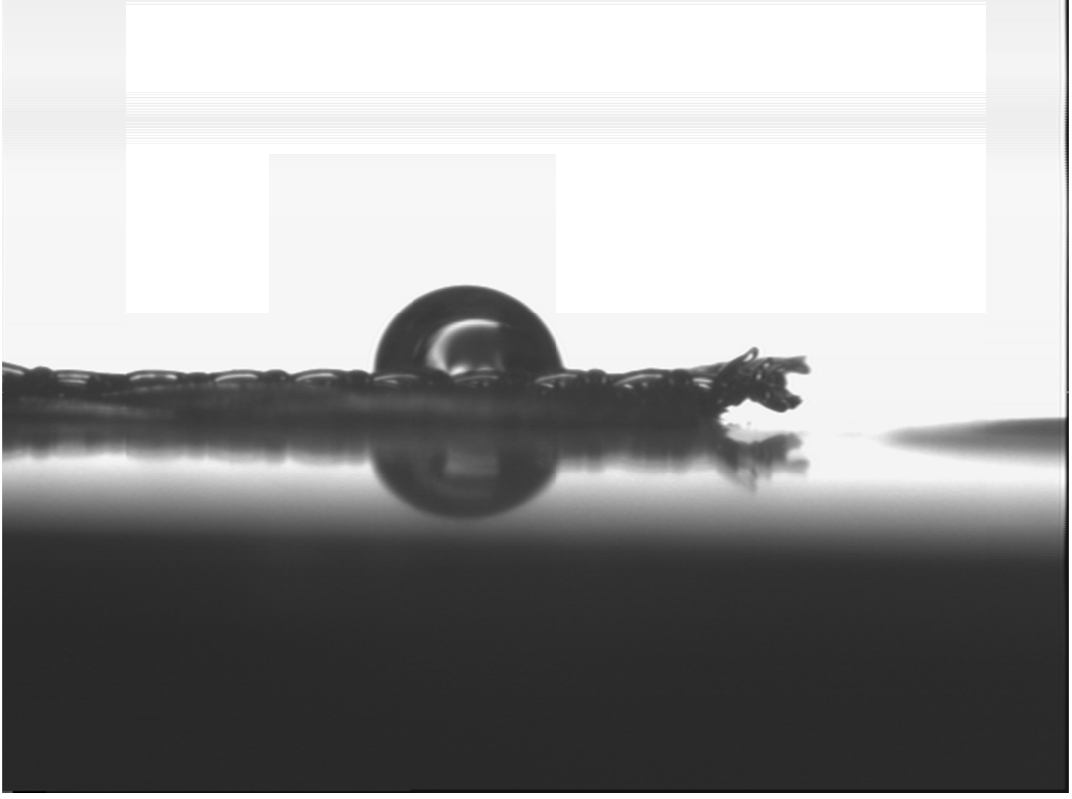
Polipropilen greftlerin durağan damla temas ölçüm değerleri resimlerde de görüldüğu üzere çıplak greft yapısında 104.9, simvastatin yüklenmiş greft yapısında ise 96,1 olarak ölçülmüştür. Biyouyumlu ve biyobozunur bir malzeme olan poli laktik asit içeren ilaç yüklü kaplamaların temas açıısını büyük ölçüde değiştirmemesi, greft yapılarının uygulama esnasında çıplak greftlere göre doku ile farklı herhangi bir fizikokimyasal etkileşimde bulunmayacağını gösterir.

Resim 4.3.1. Çıplak polipropilen greftin durağan damla temas açıısı ölçüm fotoğrafı



4.3.1.

Resim 4.3.2. Simvastatin yüklü polipropilen greftin durağan damla temas açısı ölçüm fotoğrafı



4.3.2.

4.4. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Simvastatin Miktarı Tayini

Çalışma koşulları olarak; KH_2PO_4 ve asetonitril (35: 65, v:v;) karışımından oluşan mobil faz kullanılıp, akış hızı 1.0 mL.dk^{-1} olarak belirlendi ve absorbans değerleri 240 nm 'de kaydedildi. Elde edilen kromatogramlardan simvastatin için alıkonulma süresi 5.80 dk olarak belirlendi.

Altı farklı konsantrasyonda (0.01 ile 2.00 mg.mL^{-1} aralığında) simvastatin standart çözeltisi mobil faz içerisinde çözülerek hazırlandı. Her bir standart örnek sisteme enjekte edilerek ($n=3$) konsantrasyona karşı pik alanlarının ortalama

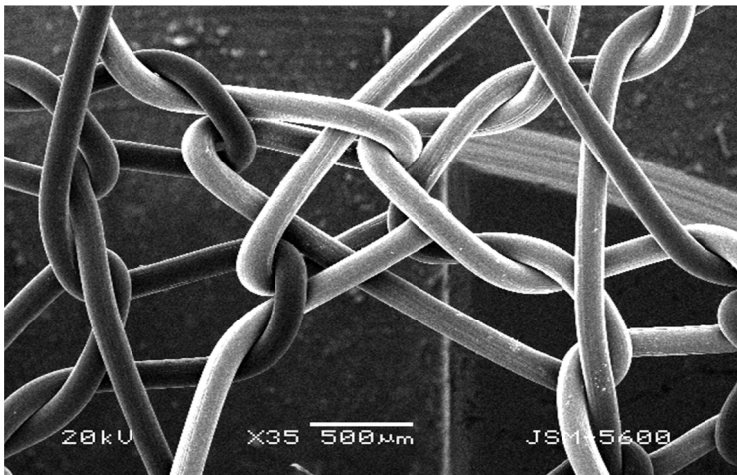
değerleri grafiğe geçirildi. Simvastatin için grafikte eğrinin linear regrasyonundan elde edilen korelasyon sabiti 0.9892 olarak bulundu.

In vitro ilaç salım miktarları mobil faz ortamına bırakılan greftlerden ortama çıkan simvastatinin HPLC sistemi ile analizi ile bulundu. Salım ortamı olarak mobil fazın kullanılma sebebi simvastatinin su ve fosfat tamponlarındaki düşük çözünürlüğü ile açıklanabilir. Simvastatin yüklenmiş greftler potasyum dihidrojen fosfat / asetonitril çözeltisi içerisinde 7 gün boyunca bekletildi ve sonrasında ortamdan alındı. Salım ortamından alınan örnekler HPLC ile incelendi (n=3). Elde edilen sonuçlar 25 x 25 mm boyutlarında kesilmiş polipropilen greftlerin 10 mL simvastatin içeren (20%, v/v) polilaktik asit çözeltisine (240 mg.mL⁻¹) 1 dk süresince daldırılması sonucu oluşan kaplamanın 5.06965 mg ($\pm$ 0.6795 mg) simvastatin içerdiğini göstermektedir.

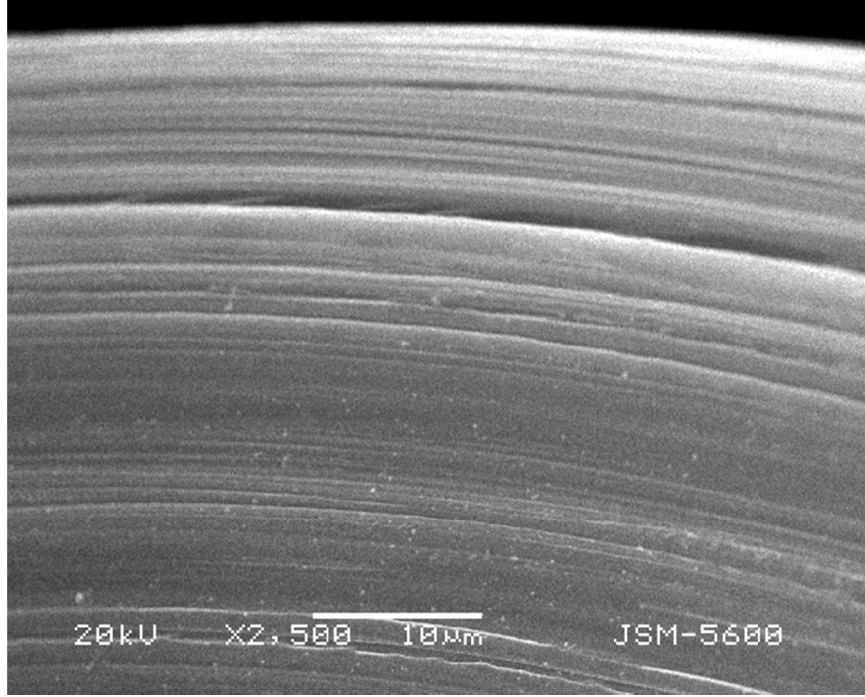
4.5. Sem İnceleme Sonuçları

Elektron mikroskopik incelemede greft örnekleri 25x ile 5000x arasında görüntülemeye tabi tutuldu. Yapılan incelemede her iki gruptaki greftlerin yüzey alanlarının düzgün, bakteri veya herhangi başka yabancı madde içermediği ve simvastatin grubunda ilacın homojen şekilde greftin tüm yüzeyini kapladığı görüldü. İlaç ile kaplama neticesinde polipropilen yapıdaki prostetik materyalin yüzeyinde kırılma, kopma, aşınma gibi herhangi bir patolojik görüntü tespit edilmedi.

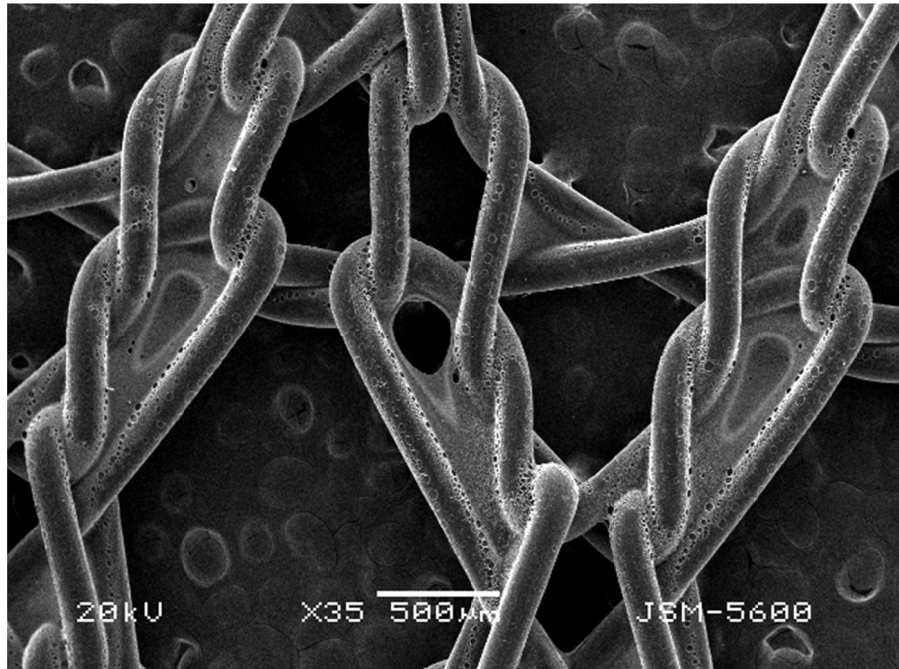
Resim 4.5.1. Çıplak Polipropilen greft'in 35x altındaki SEM görüntüsü



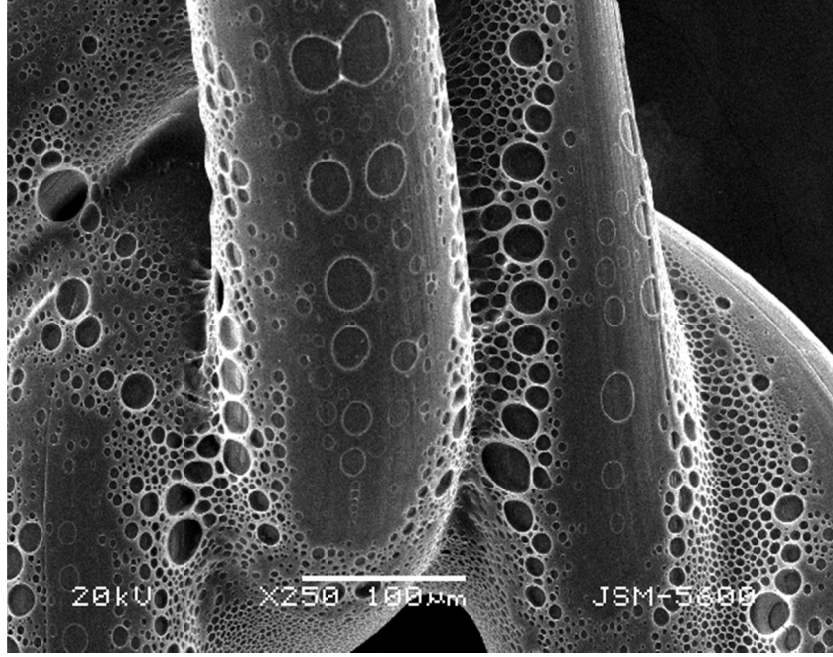
Resim 4.5.2. Çıplak Polipropilen greft'in 2500x altındaki SEM görüntüsü



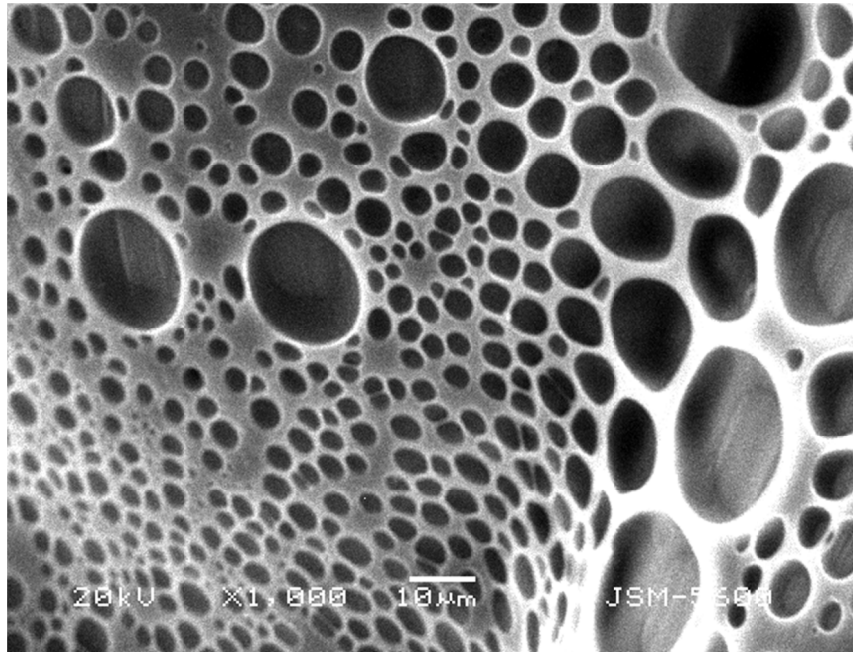
Resim 4.5.3. Simvastatin Kaplı Polipropilen greft'in 35x altındaki SEM görüntüsü



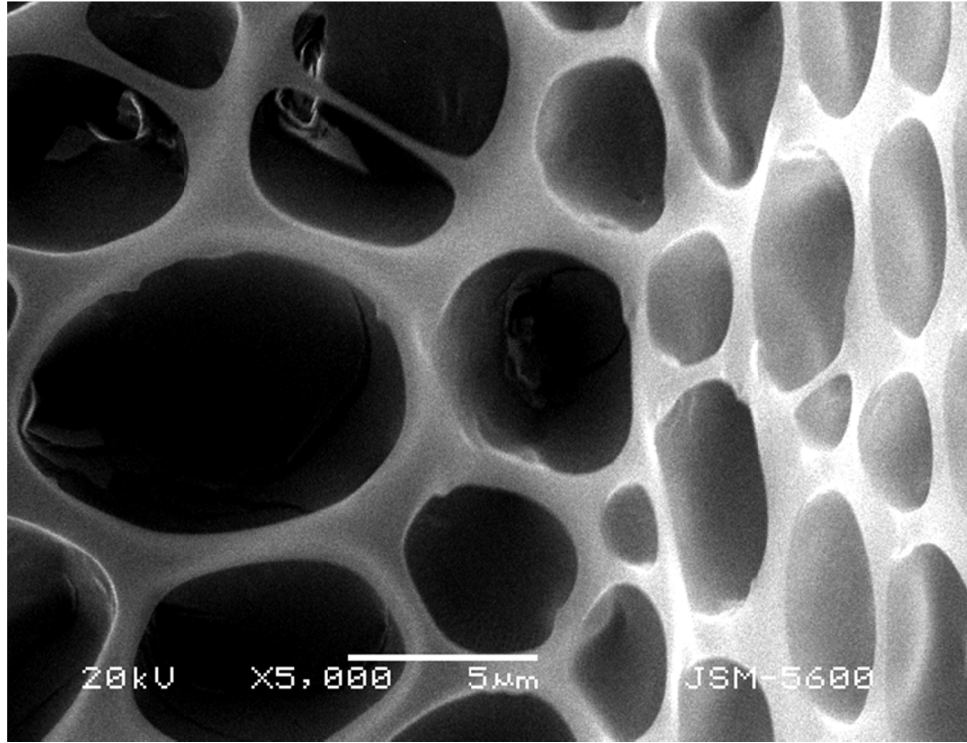
Resim 4.5.4. Simvastatin Kaplı Polipropilen greft'in 250x altındaki SEM görüntüsü



Resim 4.5.5. Simvastatin Kaplı Polipropilen greft'in 1000x altındaki SEM görüntüsü



Resim 4.5.6. Simvastatin Kaplı Polipropilen greft'in 5000x altındaki SEM görüntüsü



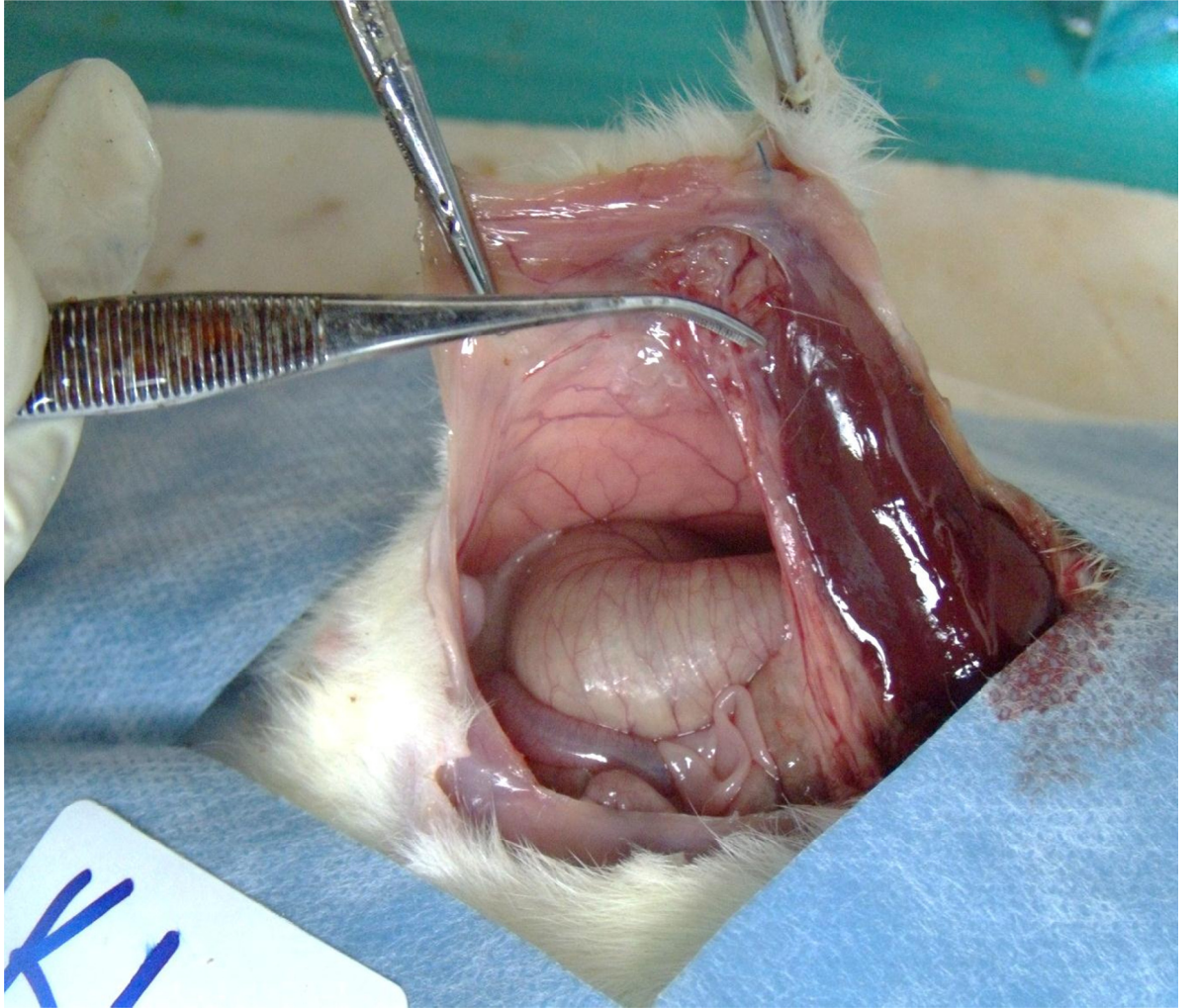
4.6. Batın İçi Kültür Sonuçları

Deney esnasında her iki grupta hem insizyonel fitik oluşum zamanında alınan hem de postoperatif 21. günde alınan karın içi sıvı kültürlerinde herhangi bir üreme olmayıp deney steril koşullar altında başlatılıp bitirildi.

4.7. Karın İçi Yapışıklık Skorları

Modifiye Diamond Skalası kullanılarak yapışıklar makroskopik olarak değerlendirildi. Simvastatin kaplı polipropilen greft ile onarım yapılan gruptaki deneklerin karın içi yapışıklık skorlarının, kontrol grubundaki deneklerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

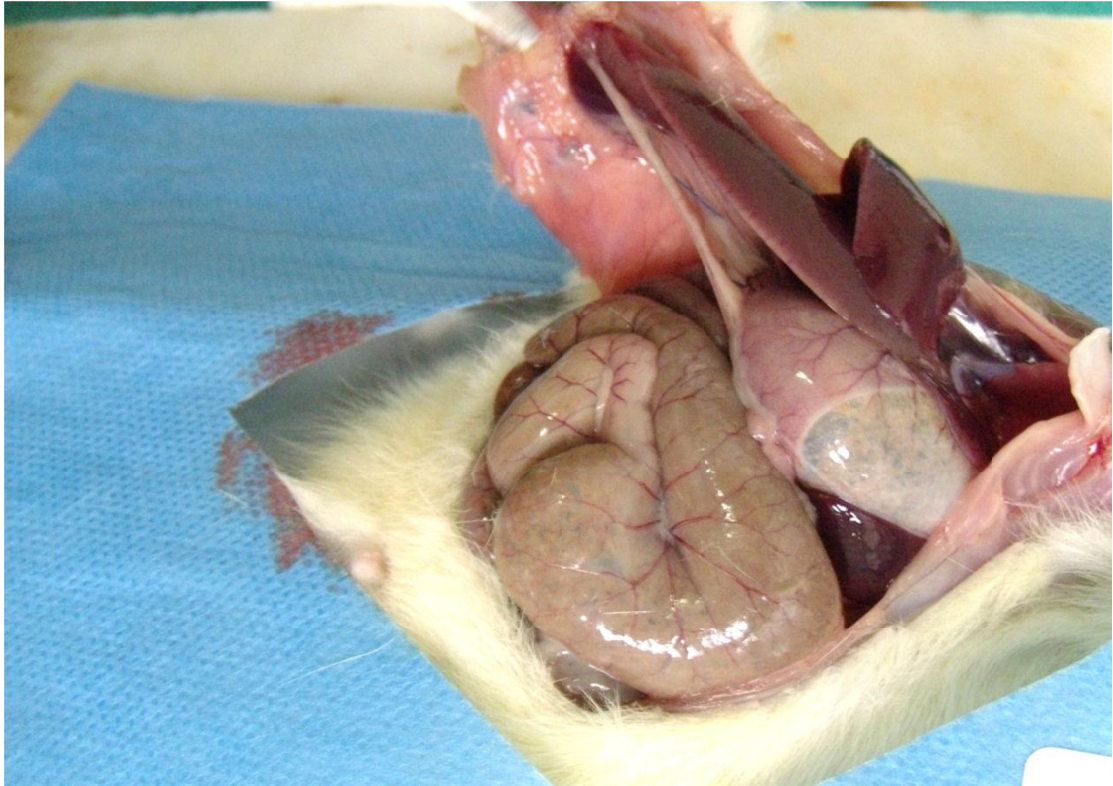
Resim 4.7.1. Kontrol Grubu Batın İçi Yapışıklık



Tablo.4.7.1. Modifiye Diamond Skalasına Göre Kontrol Grubu Yapışıklık Skorları

Kontrol Grubu Adezyon Skorları	Rat No														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Skor 0															
Skor 1															
Skor 2		X	X				X							X	
Skor 3				X					X	X			X		X
Skor 4	X				X	X		X			X	X			

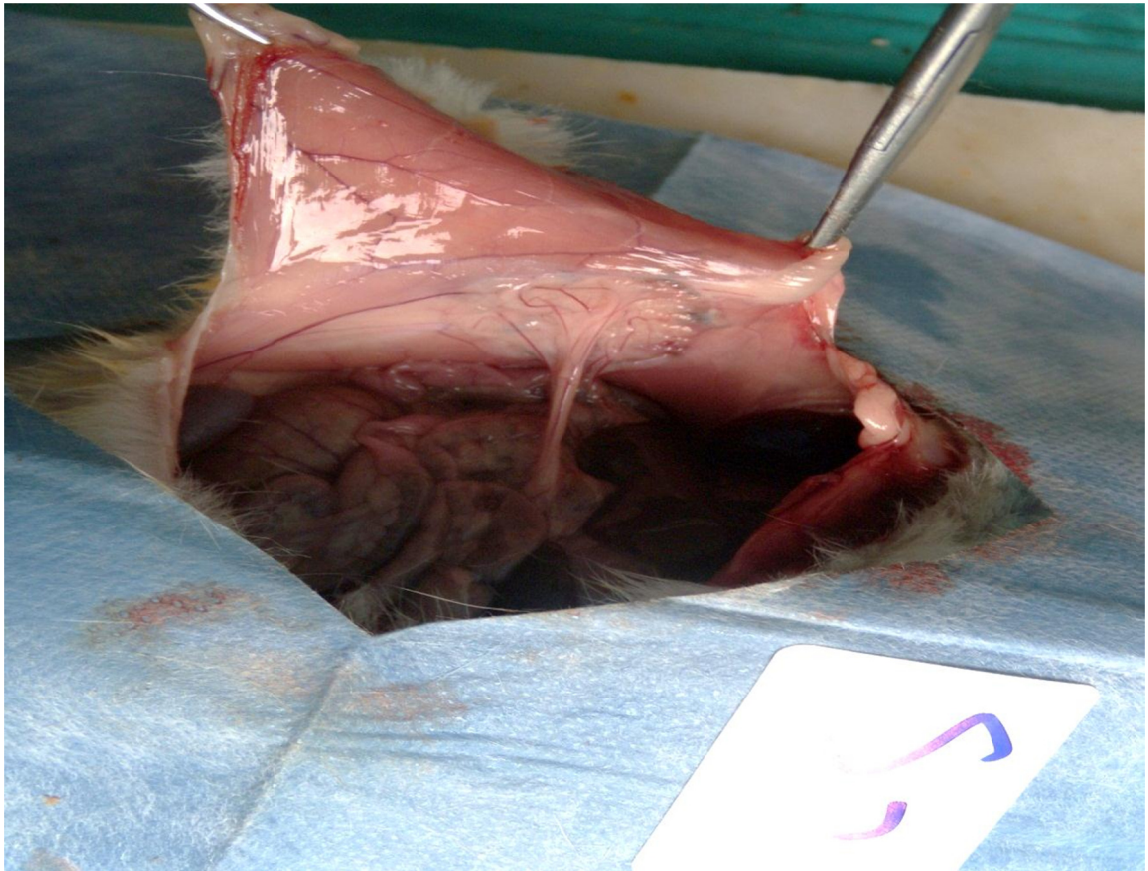
Resim.4.7.2. Kontrol Grubu Batın İçi Yapışıklık



Tablo.4.7.2. Modifiye Diamond Skalasına Göre Simvastatin Grubu Yapışıklık Skorları

Simvastatin Grubu Adezyon Skorları	Rat No														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Skor 0															
Skor 1	X			X	X			X		X				X	
Skor 2		X				X	X		X		X		X		X
Skor 3												X			
Skor 4			X												

Resim.4.7.3. Simvastatin Grubu Batın İçi Yapışıklık



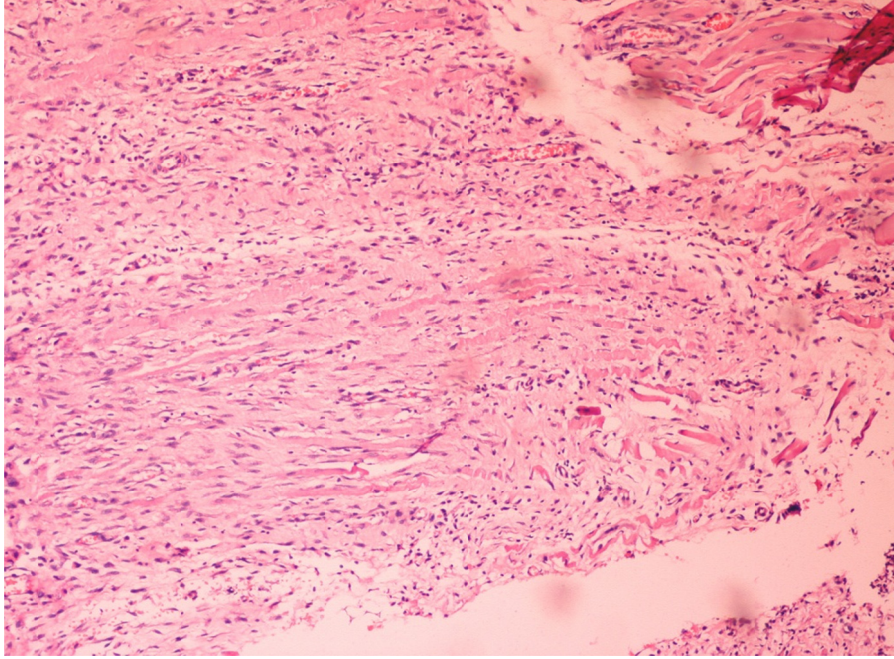
Resim.4.7.4. Simvastatin Grubu Batın İçi Yapışıklık



4.8. Histopatolojik Sonuçlar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından çalışmaya kör olarak yapılan histopatolojik inceleme sonucunda granülom oluşumu, lenfosit infiltrasyonu, kapiller proliferasyon, fibroblast proliferasyonu ve kollajen yoğunluğu açısından her iki grup fark gözlenmedi.

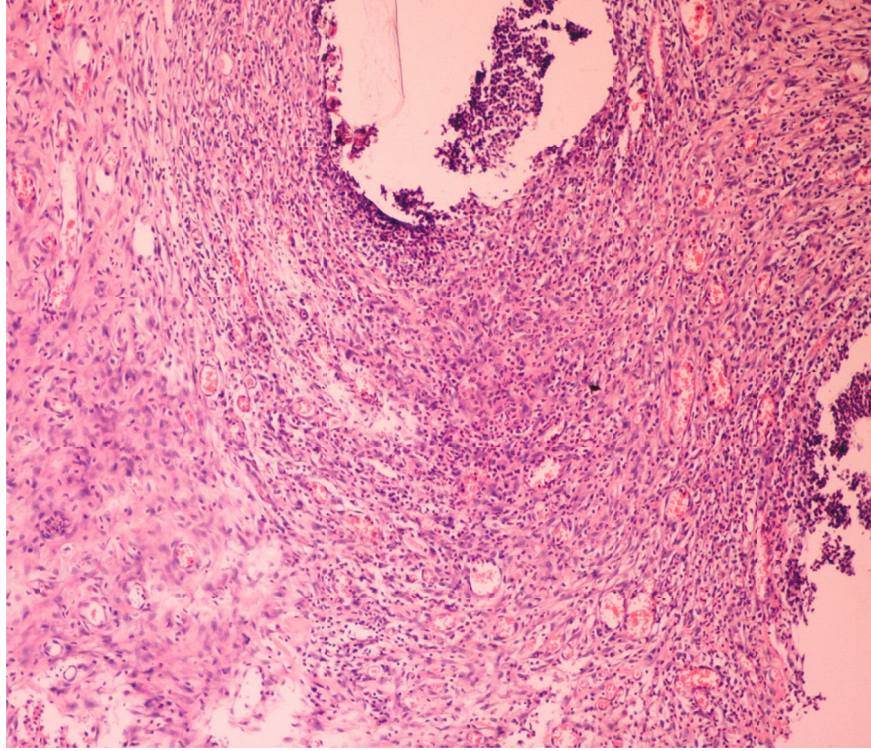
Resim 4.8.1. Kontrol grubu histopatolojik değerlendirme



Tablo 4.8.1. Kontrol grubu histopatolojik değerlendirme (Min, Max, Median)

KONTROL GRUBU		Lenfosit		Dev	Kapiller	Kollajen	Fibroblast	PMNL
	Granülom	İnfiltrasyon	Histiyoisit	Hücre	Proliferasyon	Yoğunluğu	Proliferasyonu	İnfiltrasyonu
Std. Error of Mean	,000	,067	,153	,000	,192	,118	,118	,165
Median	,00	1,00	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	2,00
Minimum	0	1	0	0	1	1	0	0
Maksimum	0	2	2	0	3	2	2	2

Resim 4.8.2. Simvastatin grubu histopatolojik değerlendirme



Patoloji incelemesinde polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve dev hücre oluşumu açısından histopatolojik değerlendirilmeye alınan örneklerde ise fark olduğu saptandı.

Tablo 4.8.2. Simvastatin grubu histopatolojik değerlendirme (Min, Max, Median)

SİMVASTATİN GRUBU	Granülom	Lenfosit İnfiltrasyon	Histiyosit	Dev Hücre	Kapiller Proliferasyon	Kollajen Yoğunluğu	Fibroblast Proliferasyonu	PMNL İnfiltrasyonu
Std. Error of Mean	,126	,131	,118	,133	,192	,133	,126	,163
Median	,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00
Minimum	0	1	1	0	1	1	1	1
Maksimum	1	2	2	1	3	2	2	3

5. TARTIŞMA

Yapılan bu deneysel çalışmada HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinden olan simvastatinin, fitik onarımında kullanılan polipropilen yamaya kaplanması sonucu, karın içi yapışıklıklara olan etkileri incelenmiştir. Literatürde benzer bir çalışma henüz yapılmamış olup, çalışma yöntem ve madde olarak literatürde ilk çalışmadır.

Çalışmanın sonuçlarına göre simvastatin ile kaplı polipropilen greft ile onarılan karın duvarı defektlerinde Modifiye Diamond Skalası kullanılarak yapılan makroskopik adezyon skorlamasına göre, karın içi yapışıklıkların istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir.

Prokoagulan, endotel fonksiyonlarını düzeltici etki, antiinflamatuvar ve immünomodulatuvar etkileri bulunan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinden simvastatinin makroskopik olarak karın içi yapışıklıkları azalttığı görülmüştür [19-22].

İnsizyonel fitik günümüzde cerrahi alanındaki başlıca problemlerden birisidir. Yetersiz cerrahi onarım yapılması, yara yerinde infeksiyon, sistemik hastalıklar, doku kuvvetinin az olması ve yapılan insizyonun yüksek gerginlikle kapatılması insizyonel fitiğe neden olan başlıca faktörlerdir [1, 2].

İnsizyonel fitik karın ameliyatlarından sonra %1 ile %14 arasında ortaya çıkabilen bir komplikasyondur. İnsizyonel fitik tedavisinde oluşan defekt primer sütür ile onarılacağı gibi büyük abdominal defektlerde, otojen dokuların onarım için yetersiz kalacağı durumlarda ve infeksiyon ve ödeme bağlı geniş faysa kayıplarında prostetik materyaller kullanılarak ta onarımı yapılmaktadır [2-4]. Günümüzde en sık sentetik greftler kullanılmaktadır [1-4].

İnsizyonel fitik onarımında kullanılan sentetik greftler, batın içerisinde yabancı cisim reaksiyonu yaratmaktadır. Yabancı cisim reaksiyonu sonucu yapışıklık meydana gelmektedir [5]. İnsizyonel fitik onarımı sırasında oluşan peritoneal hasarlanma ile meydana gelen inflamatuvar eksuda fibrin matrikse dönüşür ve karın

içi komşu organlar arasında fibrin bantlar oluşur. Eğer bu oluşan fibrin bantlar fibrinolitik aktivite ile peritondan uzaklaştırılmazsa zamanla yapışıklıklara dönüşmektedir [3-5].

İnsizyonel fitik ameliyatlarında kullanılan prostetik materyaller doğası gereği vücut tarafından yabancı madde olarak algılanmakta ve buna karşı çeşitli reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Prostetik materyal kullanımının en zor yanlarından biri, oluşabilecek yabancı cisim reaksiyonunun istenmeyen etkileri ve başarılı geçmiş bir ameliyat sonrası kullanılan materyalin infekte olup yeni ameliyatlar gerektiren büyük sorunlara yol açmasıdır. Literatür incelendiğinde bu sorunlarla baş edebilmek için çok çeşitli yöntemlere başvurulduğu görülmektedir.

Saygun O. ve arkadaşları greftli fitik onarımında kullanılan polipropilen yamaların infekte olmasını engellemek için altın ile kaplamışlar ve altın ile kaplanan greftlerin infeksiyonlara daha dirençli hale geldiğini bildirmişlerdir [107].

Bir başka çalışmada Kılıç D. ve arkadaşları fitik cerrahisinde profilakside kullanılan Sefazolin Na ile polipropilen greft'i kaplamışlar ve bu deneysel çalışmada polipropilen greftin Sefazolin Na ile kaplanmasının yüksek bir anti bakteriyel etki oluşturduğunu ortaya koymuşlardır [108].

Ağalar C. ve arkadaşları deneysel MRSA ile oluşturulmuş prostetik materyal infeksiyonunda granülosit koloni stimüle edici faktörün etkisini araştırmışlar, G-CSF'nin lokal yada sistemik uygulanmasının yara infeksiyonunu önleyen etkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır [109].

Karın içi organlarda yapışıklık oluşumu hem hasta hem de cerrah açısından önemli bir sorun olmaktadır[17]. Postoperatif mekanik obstrüksiyon oluşumundan sorumlu en önemli nedenlerden biridir [17]. Oluşan bu obstrüksiyonlar bazen yeniden ameliyat gerektirebilir ve buda yüksek maliyet, iş gücü kaybı, morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır [6, 8-15, 18].

Karın içi yapışıklıklar ile baş edebilmek için yüzlerce deneysel ve klinik araştırma yapılmıştır. Yapılan pek çok araştırmaya rağmen karın içi yapışıklığı

engellemenin yolu henüz bulunamasa da azaltmaya yönelik umut veren bazı araştırmalar mevcuttur [114, 117].

Orita ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada intraperitoneal olarak TPA uygulamışlar ve postoperatif ikinci günde, TPA'nın erken yapışıklıkları azaltmada olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuşlardır [129].

Se Heang ve arkadaşları postoperatif karın içi yapışıklıklarda NSAİİ olan İbuprofen'in etkilerini araştırmışlar ve karın içi yapışıklık oluşumunu azaltıcı etkileri olduğunu ileri sürmüşlerdir [119].

Hellebrekers ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmalarda fibrinolitik ajanların kullanımının postoperatif yapışıklıkları azaltmada olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir [127].

Celebioglu ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada NSAİİ grubundan olan tenoxicam'ın doku prostoglandin E2 seviyelerinde azalmaya yol açarak deneysel olarak karın içi yapışıklıkları azalttığını göstermişlerdir [134].

3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinden olan simvastatin, ateroskleroz hastalarında kolesterol ve lipid düzeylerini düşürmede kullanılan bir ilaçtır [19]. Lipid düzeylerini düşürmenin yanı sıra yapılan incelemelerde bu ajanların antiinflamatuvar, immünomodülatuar, endotel disfonksiyonunu düzeltici ve ayrıca prokoagulan aktivite ve trombosit fonksiyonları üzerine etkileri de olduğu gösterilmiştir [19-22]. Simvastatinin bu pleiotropik etkileri kardiyovasküler sistem hastalıkları dışında pek çok sorunu çözebilmek için çeşitli araştırmalara ilham kaynağı olmuştur. Postoperatif karın içi yapışıklıklara olan etkilerini inceleyen bir araştırma henüz yapılmamıştır.

Simvastatinin pleiotropik etkilerinden antiinflamatuvar ve immünomodülatuar özellikleri dikkat çekmektedir. Lefer ve arkadaşları simvastatinin potent bir antiinflamatuvar etkisi olduğunu savunmaktadır [142].

Kagami ve arkadaşları yaptıkları deneysel araştırmalarda statinlerden simvastatinin proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-6'yı azalttığı ve güçlü bir antiinflamatuvar etki ortaya çıkardığını göstermişlerdir [141].

Pruefer ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel bir çalışmada, simvastatinin eksotoksin-lökosit-endotelyal hücre etkileşmesine yön verip, stafilokokus aerous alfa toksininin etkisini azalttığı gösterilmiştir [144].

Rego ve arkadaşları infekte cilt yaralarında simvastatinin güçlü bir anti inflamatuvar ve antiinfektif etki göstererek iyileşmeye yardımcı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu etkiyi proinflamatuvar sitokinleri bloke ederek elde ettiklerini bildirmişlerdir [143].

Çalışmanın histopatolojik sonuçlarına bakıldığında, granülom oluşumu, lenfosit infiltrasyonu, kapiller proliferasyon, fibroblast proliferasyonu ve kollajen yoğunluğu açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgulara dayanarak simvastatinin postoperatif ilk 21 günde kollajen yoğunluğu, kapiller ve fibroblast proliferasyonu üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda HMG-CoA redüktaz inhibitörleri verildikten sonra endotel hücrelerinden vasküler tonus ve hücre proliferasyonunda rolü olan, aynı zamanda da güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 salınımında da azalma olduğu bildirilmiştir [25-27]. Yapılan bu çalışmada hücre proliferasyonu açısından histopatolojik olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Yara iyileşmesinin erken dönemlerinde elde ettiğimiz bu bulgular, postoperatif ileri dönemlerde yapılacak histopatolojik değerlendirme ve endotelin-1 ölçümü ile tekrar değerlendirilebilir.

Simvastatinin pleiotropik etkilerinden biride antiinflamatuvar özelliğidir. Buna karşın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (PMNL) ve dev hücre oluşumunun simvastatin kaplı polipropilen yama ile onarılan grupta patalog tarafından yapılan histopatolojik değerlendirmede artış gösterdiği saptanmıştır. Simvastatinin potent antiinflamatuvar etkileri olduğu ileri sürülürken bizim çalışmamızda PMNL infiltrasyonu üzerine baskılayıcı bir etkisi olmadığı gibi kontrol grubuna nazaran lökosit infiltrasyonunda artış olduğu tespit edilmiştir. Simvastatin kaplı polipropilen

yamalarda simvastatinin anti inflamatuvar ve immünomodulatuvar etkilerini ortaya koyabilmek için dokuda proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin ölçülmesi faydalı olabilir.

Kollajen yoğunluğu açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmaz iken makroskopik olarak simvastatin grubunda yapışıklıkların daha az olduğu tespit edilmiştir. Akkus A ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel bir çalışmada Carnitin'nin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri incelenmiş, bizim çalışmamıza benzer olarak bu çalışmanın sonucunda da makroskopik olarak Carnitin'in etkileri görülebilenken, patolog tarafından yapılan histopatolojik incelemede mikroskopik olarak olumlu etkileri destekleyen sonuçlar elde edilememiştir [149].

Simvastatinin yapılan doku sitotoksitesite testlerinde dokuya zarar vermediği ve uyumlu olduğu çalışmamızda da ortaya konmuştur. Simvastatin yapışıklık üzerine bu olumlu etkilerini karın içine yerleştirilen prostetik bir materyal olan polipropilen grefte karşı konakçı savunmasının yabancı cisim reaksiyonunu, antiinflamatuvar ve immünomodulatuvar etkileri sayesinde azaltarak göstermiş olabilir. Bu etkilerini ortaya koyabilmek için proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin ölçümü faydalı olabilir.

Simvastatinin yapışıklık oluşumu üzerindeki etkisini fibrinolitik yol üzerinden göstermiş olabileceği bu araştırmanın sonuçlarına göre speküle edilebilir. Fibrin yıkım ürünlerinin kan ve dokudaki konsantrasyonlarının her iki grupta karşılaştırılması bu konuya açıklık getirebilir.

Yapılan hücresel sitotoksitesite testlerinde simvastatin yüklü greft yapılarının hücre canlılığına istatistiksel anlamda herhangi bir toksik etkisi olmadığı ortaya konmuştur. Lipid düşürücü bir ilaç olan simvastatinin karın içine uygulanmasından dolayı hücresel seviyede, hücre ve dokuların canlılığını tehdit edebilecek kötü bir etkisi olmadığını yapılan sitotoksitesite testleri ortaya koymuştur.

Çalışmada kullanılan greft'lerin durağan damla temas açıları ölçülerek, simvastatin kaplanmasından sonra greft yapısında herhangi bir değişikliğe neden olup olmayacağı araştırılmıştır. Biyouyumlu ve biyobozunur bir malzeme olan poli

laktik asit içeren ilaç yüklü kaplamaların temas açısını büyük ölçüde değiştirmemesi, greft yapılarının uygulama esnasında çıplak greftlere göre doku ile farklı herhangi bir fizikokimyasal etkileşimde bulunmayacağını göstermektedir. Yani greftin yüzey elektrik özelliğine şu veya bu yönde bir etkide bulunmamıştır.

Çalışmada kullanılan greftlerin sahip oldukları ilaç miktarını tayininde yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılmış ve neticede her bir greft için sahip olunan simvastatin miktarı 5.06965 mg ($\pm$ 0.6795 mg) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, prostetik materyallere yüklenen ilaç miktarının toksik sınırın çok altında olduğu görülmektedir.

Deneyde kullanılan greftler taramalı elektron mikroskopisi (SEM) altında incelenmiştir. SEM incelemede yapılan kaplamaların prostetik materyal üzerinde herhangi bir fiziksel, yüzey alanı üzerinde farklı bir değişim meydana getirmediği görülmüştür. Yapılan SEM incelemelerde simvastatin ile kaplanan grupta ilacın prostetik materyalin tüm yüzeyine homojen bir şekilde yayılarak kaplama yapılabilirdiğini göstermektedir. 25x ile 5000x büyütme aralığında incelenen tüm greftlerde bakteri, yabancı cisim gibi deneyin doğasını etkileyecek herhangi bir dış faktör tespit edilmemiştir.

Çalışma esnasında sterilite testleri uygulanmış ve alınan kültürlerde herhangi bir üreme olmadığı tespit edilmiştir. Buna göre deneye katılan tüm ratlar ve deneyde kullanılan tüm malzemeler steril koşullar altında yer almış ve deney prosedürüne etki edebilecek herhangi bir patojen saptanmamıştır. Karın içi kültürlerin hem greft yerleştirilmeden önce hem de postoperatif 21. günde temiz olması, yapışıklık skorlaması açısından her hangi bir karın içi infeksiyonunun olası olumsuz etkilerini bertaraf etmektedir.

Simvastatinin çeşitli pleiotropik etkilerinin olduğu yapılan klinik ve deneysel araştırmalarla ortaya konmuştur. Buradan yola çıkarak antiinflamatuvar ve immünomodulatuvar etkileri nedeniyle, bu çalışmada prostetik bir materyal olan polipropilen greft simvastatin ile kaplanmıştır.

Çalışmanın sonucunda simvastatinin kullanılan prostetik materyale herhangi bir zarar vermediği, yüzey ve yapısal özelliklerini değiştirmediği, sterilitesini

bozmayıp infeksiyon için risk faktörü oluşturmadığı ortaya çıkmıştır. Yapılan makroskopik yapışıklık değerlendirmesinde simvastatinin postoperatif yapışıklıkları azaltıcı etkisi olduğu görülmüştür. Simvastatinin yapışıklık engelleyici etkisinin tam olarak hangi mekanizma ile gerçekleştiğini ortaya koymak için daha kapsamlı deneysel ve klinik araştırmalar yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmada deneysel insizyonel fitik modelinde simvastatin kaplı polipropilen greft ile onarımın karın içi yapışıklıklara olan etkisi araştırılmıştır. Simvastatin kaplı polipropilen yama ile onarılan karın duvarı defektinde, postoperatif 21.günde makroskopik olarak karın içi yapışıklıkların ve yabancı cisime karşı oluşacak reaksiyonun anlamlı derecede azaldığı görülmüştür.

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinden olan simvastatinin karın içi yapışıklıkları azaltmadaki rolünü ortaya koyabilmek için yapılacak deneysel ve klinik daha kapsamlı araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Andersen LP, Klein M, Gogenur I, Rosenberg J. Long-term recurrence and complication rates after incisional hernia repair with the open onlay technique. *BMC surgery* 2009; 9: 6.
2. Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. *Lancet* 2003; 362: 1561-1571.
3. den Hartog D, Dur AH, Tuinebreijer WE, Kreis RW. Open surgical procedures for incisional hernias. *Cochrane database of systematic reviews* 2008; CD006438.
4. Rahbari NN, Knebel P, Diener MK et al. Current practice of abdominal wall closure in elective surgery - Is there any consensus? *BMC surgery* 2009; 9: 8.
5. Penttinen R, Gronroos JM. Mesh repair of common abdominal hernias: a review on experimental and clinical studies. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery* 2008; 12: 337-344.
6. Imudia AN, Kumar S, Saed GM, Diamond MP. Pathogenesis of Intra-abdominal and pelvic adhesion development. *Seminars in reproductive medicine* 2008; 26: 289-297.
7. Sammour T, Kahokehr A, Soop M, Hill AG. Peritoneal damage: the inflammatory response and clinical implications of the neuro-immuno-humoral axis. *World journal of surgery* 2010; 34: 704-720.
8. Harris DA, Topley N. Peritoneal adhesions. *The British journal of surgery* 2008; 95: 271-272.
9. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Seminars in reproductive medicine* 2008; 26: 313-321.
10. Ryan GB, Grobety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *The American journal of pathology* 1971; 65: 117-148.
11. Chegini N. TGF-beta system: the principal profibrotic mediator of peritoneal adhesion formation. *Seminars in reproductive medicine* 2008; 26: 298-312.
12. Schade DS, Williamson JR. The pathogenesis of peritoneal adhesions: an ultrastructural study. *Annals of surgery* 1968; 167: 500-510.

13. Hubbard TB, Jr., Khan MZ, Carag VR, Jr. et al. The pathology of peritoneal repair: its relation to the formation of adhesions. *Annals of surgery* 1967; 165: 908-916.
14. Burnett SH, Beus BJ, Avdiushko R et al. Development of peritoneal adhesions in macrophage depleted mice. *The Journal of surgical research* 2006; 131: 296-301.
15. Torre M, Favre A, Pini Prato A et al. Histologic study of peritoneal adhesions in children and in a rat model. *Pediatric surgery international* 2002; 18: 673-676.
16. Cheong YC, Laird SM, Li TC et al. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human reproduction update* 2001; 7: 556-566.
17. Barmparas G, Branco BC, Schnuriger B et al. The incidence and risk factors of post-laparotomy adhesive small bowel obstruction. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2010; 14: 1619-1628.
18. Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 2007; 50: 291-300.
19. Calabro P, Yeh ET. The pleiotropic effects of statins. *Current opinion in cardiology* 2005; 20: 541-546.
20. Blanco-Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney international* 2003; 63: 12-23.
21. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2005; 45: 89-118.
22. Leung BP, Sattar N, Crilly A et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *Journal of immunology* 2003; 170: 1524-1530.
23. Solheim S, Seljeflot I, Arnesen H et al. Reduced levels of TNF alpha in hypercholesterolemic individuals after treatment with pravastatin for 8 weeks. *Atherosclerosis* 2001; 157: 411-415.
24. Ferro D, Parrotto S, Basili S et al. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36: 427-431.

25. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Mysliwiec M. Influence of simvastatin on aspects of thrombogenesis in CAPD patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2003; 23: 260-266.
26. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005; 25: 287-294.
27. Schmidt WM, Spiel AO, Jilma B et al. In-vivo effects of simvastatin and rosuvastatin on global gene expression in peripheral blood leucocytes in a human inflammation model. *Pharmacogenetics and genomics* 2008; 18: 109-120.
28. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000; 20: 556-562.
29. Ludwig S, Dharmalingam S, Erickson-Nesmith S et al. Impact of simvastatin on hemostatic and fibrinolytic regulators in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice* 2005; 70: 110-118.
30. Haslinger B, Goedde MF, Toet KH, Kooistra T. Simvastatin increases fibrinolytic activity in human peritoneal mesothelial cells independent of cholesterol lowering. *Kidney international* 2002; 62: 1611-1619.
31. Djaldetti M, Salman H, Bergman M, Bessler H. Effect of pravastatin, simvastatin and atorvastatin on the phagocytic activity of mouse peritoneal macrophages. *Experimental and molecular pathology* 2006; 80: 160-164.
32. Franz MG. The biology of hernia formation. *The Surgical clinics of North America* 2008; 88: 1-15, vii.
33. Adotey JM. Incisional hernia: a review. *Nigerian journal of medicine : journal of the National Association of Resident Doctors of Nigeria* 2006; 15: 34-43.
34. Junge K, Klinge U, Rosch R et al. Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 2004; 389: 17-22.
35. Klinge U, Zheng H, Si ZY et al. Synthesis of type I and III collagen, expression of fibronectin and matrix metalloproteinases-1 and -13 in hernial sac of patients with inguinal hernia. *International journal of surgical investigation* 1999; 1: 219-227.

36. Flum DR, Horvath K, Koepsell T. Have outcomes of incisional hernia repair improved with time? A population-based analysis. *Annals of surgery* 2003; 237: 129-135.
37. Luijendijk RW, Hop WC, van den Tol MP et al. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. *The New England journal of medicine* 2000; 343: 392-398.
38. Skutek M, van Griensven M, Zeichen J et al. Cyclic mechanical stretching modulates secretion pattern of growth factors in human tendon fibroblasts. *European journal of applied physiology* 2001; 86: 48-52.
39. Katsumi A, Naoe T, Matsushita T et al. Integrin activation and matrix binding mediate cellular responses to mechanical stretch. *The Journal of biological chemistry* 2005; 280: 16546-16549.
40. Friedman DW, Boyd CD, Norton P et al. Increases in type III collagen gene expression and protein synthesis in patients with inguinal hernias. *Annals of surgery* 1993; 218: 754-760.
41. Franz MG, Smith PD, Wachtel TL et al. Fascial incisions heal faster than skin: a new model of abdominal wall repair. *Surgery* 2001; 129: 203-208.
42. DuBay DA, Wang X, Adamson B et al. Progressive fascial wound failure impairs subsequent abdominal wall repairs: a new animal model of incisional hernia formation. *Surgery* 2005; 137: 463-471.
43. Benjamin M, Hillen B. Mechanical influences on cells, tissues and organs - 'Mechanical Morphogenesis'. *European journal of morphology* 2003; 41: 3-7.
44. Pollock AV, Evans M. Early prediction of late incisional hernias. *The British journal of surgery* 1989; 76: 953-954.
45. Bellon JM, Bajo A, Ga-Honduvilla N et al. Fibroblasts from the transversalis fascia of young patients with direct inguinal hernias show constitutive MMP-2 overexpression. *Annals of surgery* 2001; 233: 287-291.
46. Zheng H, Si Z, Kasperk R et al. Recurrent inguinal hernia: disease of the collagen matrix? *World journal of surgery* 2002; 26: 401-408.
47. Rosch R, Junge K, Knops M et al. Analysis of collagen-interacting proteins in patients with incisional hernias. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 2003; 387: 427-432.

48. Dubay DA, Franz MG. Acute wound healing: the biology of acute wound failure. *The Surgical clinics of North America* 2003; 83: 463-481.
49. Robson MC, Hill DP, Woodske ME, Steed DL. Wound healing trajectories as predictors of effectiveness of therapeutic agents. *Archives of surgery* 2000; 135: 773-777.
50. Yahchouchy-Chouillard E, Aura T, Picone O et al. Incisional hernias. I. Related risk factors. *Digestive surgery* 2003; 20: 3-9.
51. Poole GV, Jr. Mechanical factors in abdominal wound closure: the prevention of fascial dehiscence. *Surgery* 1985; 97: 631-640.
52. Bucknall TE, Cox PJ, Ellis H. Burst abdomen and incisional hernia: a prospective study of 1129 major laparotomies. *British medical journal* 1982; 284: 931-933.
53. Lamont PM, Ellis H. Incisional hernia in re-opened abdominal incisions: an overlooked risk factor. *The British journal of surgery* 1988; 75: 374-376.
54. Jargon D, Friebe V, Hopt UT, Obermaier R. [Risk factors and prevention of incisional hernia--what is evidence-based?]. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2008; 133: 453-457.
55. Gislason H, Gronbech JE, Soreide O. Burst abdomen and incisional hernia after major gastrointestinal operations--comparison of three closure techniques. *The European journal of surgery = Acta chirurgica* 1995; 161: 349-354.
56. Bucknall TE. The effect of local infection upon wound healing: an experimental study. *The British journal of surgery* 1980; 67: 851-855.
57. Vilallonga R, Fort JM, Gonzalez O et al. Management of patients with hernia or incisional hernia undergoing surgery for morbid obesity. *Journal of obesity* 2011; 2011: 860942.
58. Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. *The Surgical clinics of North America* 2001; 81: 1063-1075, vi.
59. Sanders RJ, DiClementi D. Principles of abdominal wound closure. II. Prevention of wound dehiscence. *Archives of surgery* 1977; 112: 1188-1191.
60. Israelsson LA, Jonsson T. Overweight and healing of midline incisions: the importance of suture technique. *The European journal of surgery = Acta chirurgica* 1997; 163: 175-180.

61. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *The Surgical clinics of North America* 1997; 77: 549-573.
62. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *The Surgical clinics of North America* 2003; 83: 571-596.
63. Silverstein P. Smoking and wound healing. *The American journal of medicine* 1992; 93: 22S-24S.
64. Seiler CM, Diener MK. [Which abdominal incisions predispose for incisional hernias?]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2010; 81: 186-191.
65. Pearl ML, Rayburn WF. Choosing abdominal incision and closure techniques: a review. *The Journal of reproductive medicine* 2004; 49: 662-670.
66. Wadstrom J, Gerdin B. Closure of the abdominal wall; how and why? Clinical review. *Acta chirurgica Scandinavica* 1990; 156: 75-82.
67. Halm JA, Lip H, Schmitz PI, Jeekel J. Incisional hernia after upper abdominal surgery: a randomised controlled trial of midline versus transverse incision. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery* 2009; 13: 275-280.
68. Lumsden AB, Colborn GL, Sreeram S, Skandalakis LJ. The surgical anatomy and technique of the thoracoabdominal incision. *The Surgical clinics of North America* 1993; 73: 633-644.
69. Krukowski ZH, Cusick EL, Engeset J, Matheson NA. Polydioxanone or polypropylene for closure of midline abdominal incisions: a prospective comparative clinical trial. *The British journal of surgery* 1987; 74: 828-830.
70. Sanz LE, Patterson JA, Kamath R et al. Comparison of Maxon suture with Vicryl, chromic catgut, and PDS sutures in fascial closure in rats. *Obstetrics and gynecology* 1988; 71: 418-422.
71. Chu CC. Mechanical properties of suture materials: an important characterization. *Annals of surgery* 1981; 193: 365-371.
72. Dion YM, Charara J, Guidoin R. Bursting strength evaluation. Comparison of 0-Prolene sutures and endoscopic staples in an experimental prosthetic patch repair of abdominal wall defect. *Surgical endoscopy* 1994; 8: 812-816.

73. Greenstein SM, Murphy TF, Rush BF, Jr., Alexander H. Evaluation of polylactic acid-carbon mesh for repair of ventral herniorrhaphy. *American journal of surgery* 1986; 151: 635-639.
74. Heydorn WH, Velanovich V. A five-year U.S. Army experience with 36,250 abdominal hernia repairs. *The American surgeon* 1990; 56: 596-600.
75. Hugh TB, Nankivell C, Meagher AP, Li B. Is closure of the peritoneal layer necessary in the repair of midline surgical abdominal wounds? *World journal of surgery* 1990; 14: 231-233; discussion 233-234.
76. Arnaud JP, Eloy R, Adloff M, Grenier JF. Critical evaluation of prosthetic materials in repair of abdominal wall hernias: new criteria of tolerance and resistance. *American journal of surgery* 1977; 133: 338-345.
77. Bauer JJ, Salky BA, Gelernt IM, Kreel I. Repair of large abdominal wall defects with expanded polytetrafluoroethylene (PTFE). *Annals of surgery* 1987; 206: 765-769.
78. Dumanian GA, Denham W. Comparison of repair techniques for major incisional hernias. *American journal of surgery* 2003; 185: 61-65.
79. Cassar K, Munro A. Surgical treatment of incisional hernia. *The British journal of surgery* 2002; 89: 534-545.
80. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. A simple stapling technique for prosthetic repair of massive incisional hernias. *The American surgeon* 1994; 60: 934-937.
81. Gislason H, Viste A. Closure of burst abdomen after major gastrointestinal operations--comparison of different surgical techniques and later development of incisional hernia. *The European journal of surgery = Acta chirurgica* 1999; 165: 958-961.
82. Kohen I.K DRF, Yager D.R, Wornum I.L, graham M.F, Crossland M.C. In Schwartz S SG, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC (ed) *Principles of Surgery*. New York,USA: The McGraw-Hill Companies 1999; 96-104.
83. Mimi Leong LGP. Wound Healing. In Townsend CM BR, Evers BM, Mattox KL (ed) *Sabiston Textbook of Surgery*. Pennsylvania,USA: Elsevier 2004; 183-208.
84. Goldberg SR, Diegelmann RF. Wound healing primer. *The Surgical clinics of North America* 2010; 90: 1133-1146.

85. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *The Journal of international medical research* 2009; 37: 1528-1542.
86. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology* 2007; 25: 9-18.
87. Gurtner GC. Wound Healing: Normal and Abnormal. In Thorne CH BR, ston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL (ed) *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philadelphia, USA: Lippincott, Williams and Wilkins 2007; 15-22.
88. Clark RA. Basics of cutaneous wound repair. *The Journal of dermatologic surgery and oncology* 1993; 19: 693-706.
89. Ciresi DL, Cali RF, Senagore AJ. Abdominal closure using nonabsorbable mesh after massive resuscitation prevents abdominal compartment syndrome and gastrointestinal fistula. *The American surgeon* 1999; 65: 720-724; discussion 724-725.
90. Kapan S, Kapan M, Goksoy E et al. Comparison of PTFE, pericardium bovine and fascia lata for repair of incisional hernia in rat model, experimental study. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery* 2003; 7: 39-43.
91. Osman Nuri Dilek KST. The use of mesh in hernia repair and It's complications. *Journal Of Surgical Arts* 2009; 2: 1-9.
92. Brandt CP, McHenry CR, Jacobs DG et al. Polypropylene mesh closure after emergency laparotomy: morbidity and outcome. *Surgery* 1995; 118: 736-740; discussion 740-731.
93. Molloy RG, Moran KT, Waldron RP et al. Massive incisional hernia: abdominal wall replacement with Marlex mesh. *The British journal of surgery* 1991; 78: 242-244.
94. Engelsman AF, van der Mei HC, Ploeg RJ, Busscher HJ. The phenomenon of infection with abdominal wall reconstruction. *Biomaterials* 2007; 28: 2314-2327.
95. Barbolt TA. Biology of polypropylene/polyglactin 910 grafts. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction* 2006; 17 Suppl 1: S26-30.
96. DeBord JR. The historical development of prosthetics in hernia surgery. *The Surgical clinics of North America* 1998; 78: 973-1006, vi.

97. Jenkins SD, Klamer TW, Parteka JJ, Condon RE. A comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. *Surgery* 1983; 94: 392-398.
98. Adloff M, Arnaud JP. Surgical management of large incisional hernias by an intraperitoneal Mersilene mesh and an aponeurotic graft. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1987; 165: 204-206.
99. Sriussadaporn S, Pak-art R, Krittayakirana K, Prichayuhd S. Planned ventral hernia with absorbable mesh: a life-saving method in relaparotomy for septic abdomen. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet* 2010; 93: 449-456.
100. Berliner SD. Clinical experience with an inlay expanded polytetrafluoroethylene soft tissue patch as an adjunct in inguinal hernia repair. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1993; 176: 323-326.
101. Lamb JP, Vitale T, Kaminski DL. Comparative evaluation of synthetic meshes used for abdominal wall replacement. *Surgery* 1983; 93: 643-648.
102. Law NW, Ellis H. A comparison of polypropylene mesh and expanded polytetrafluoroethylene patch for the repair of contaminated abdominal wall defects--an experimental study. *Surgery* 1991; 109: 652-655.
103. Tyrell J, Silberman H, Chandrasoma P et al. Absorbable versus permanent mesh in abdominal operations. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1989; 168: 227-232.
104. Deysine M. Hernia repair with expanded polytetrafluoroethylene. *American journal of surgery* 1992; 163: 422-424.
105. Burger JW, Halm JA, Wijsmuller AR et al. Evaluation of new prosthetic meshes for ventral hernia repair. *Surgical endoscopy* 2006; 20: 1320-1325.
106. Rose J, Jayaraman S, Colquhoun P, Taylor B. Minimal abdominal adhesions after Sepramesh repair of a parastomal hernia. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 2009; 52: E211-212.
107. Saygun O, Agalar C, Aydinuraz K et al. Gold and gold-palladium coated polypropylene grafts in a S. epidermidis wound infection model. *The Journal of surgical research* 2006; 131: 73-79.
108. Kilic D, Agalar C, Ozturk E et al. Antimicrobial activity of cefazolin-impregnated mesh grafts. *ANZ journal of surgery* 2007; 77: 256-260.

109. Agalar C, Eroglu E, Sari M et al. The effect of G-CSF in an experimental MRSA graft infection in mice. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research* 2005; 18: 227-231.
110. P.K.Amid. Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery *Hernia* 1997; 1: 15-21.
111. Aydinuraz K, Agalar C, Agalar F et al. In vitro *S. epidermidis* and *S. aureus* adherence to composite and lightweight polypropylene grafts. *The Journal of surgical research* 2009; 157: e79-86.
112. Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Human reproduction update* 2001; 7: 567-576.
113. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Human reproduction update* 2001; 7: 547-555.
114. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2010; 150: 111-118.
115. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, Bakkum EA et al. Short-term effect of surgical trauma on rat peritoneal fibrinolytic activity and its role in adhesion formation. *Thrombosis and haemostasis* 2000; 84: 876-881.
116. Agalar F, Sayek I, Cakmakci M et al. Effect of omentectomy on peritoneal defence mechanisms in rats. *The European journal of surgery = Acta chirurgica* 1997; 163: 605-609.
117. Reed KL, Stucchi AF, Becker JM. Pharmacologic inhibition of adhesion formation and peritoneal tissue-type plasminogen activator activity. *Seminars in reproductive medicine* 2008; 26: 331-340.
118. Replogle RL, Johnson R, Gross RE. Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: experimental and clinical studies. *Annals of surgery* 1966; 163: 580-588.
119. Oh SH, Kim JK, Song KS et al. Prevention of postsurgical tissue adhesion by anti-inflammatory drug-loaded pluronic mixtures with sol-gel transition behavior. *Journal of biomedical materials research. Part A* 2005; 72: 306-316.
120. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996; 119: 701-705.

121. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998; 123: 539-544.
122. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. *Surgery annual* 1992; 24 Pt 1: 27-45.
123. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertility and sterility* 1994; 61: 219-235.
124. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems. *Annales chirurgiae et gynaecologiae* 1998; 87: 9-11.
125. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second-look procedures. Operative Laparoscopy Study Group. *Fertility and sterility* 1991; 55: 700-704.
126. Muzii L, Marana R, Brunetti L et al. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. *Human reproduction* 1998; 13: 1486-1489.
127. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertility and sterility* 2000; 74: 203-212.
128. Hill-West JL, Dunn RC, Hubbell JA. Local release of fibrinolytic agents for adhesion prevention. *The Journal of surgical research* 1995; 59: 759-763.
129. Orita H, Fukasawa M, Girgis W, diZerega GS. Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model: intraperitoneal treatment with tissue plasminogen activator. *International journal of fertility* 1991; 36: 172-177.
130. Rodgers K, Girgis W, diZerega GS et al. Inhibition of postsurgical adhesions by liposomes containing nonsteroidal antiinflammatory drugs. *International journal of fertility* 1990; 35: 315-320.
131. Ellis H. Postoperative intra-abdominal adhesions: a personal view. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2007; 9 Suppl 2: 3-8.
132. Cohen BM, Heyman T, Mast D. Use of intraperitoneal solutions for preventing pelvic adhesions in the rat. *The Journal of reproductive medicine* 1983; 28: 649-653.

133. LeGrand EK, Rodgers KE, Girgis W et al. Comparative efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-thromboxane agents in a rabbit adhesion-prevention model. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research* 1995; 8: 187-194.
134. Celebioglu B, Eslambouli NR, Olcay E, Atakan S. The effect of tenoxicam on intraperitoneal adhesions and prostaglandin E2 levels in mice. *Anesthesia and analgesia* 1999; 88: 939-942.
135. Kucukozkan T, Ersoy B, Uygur D, Gundogdu C. Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. *ANZ journal of surgery* 2004; 74: 1111-1115.
136. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper GC, van Blitterswijk CA et al. Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat. *Human reproduction* 2000; 15: 1358-1363.
137. Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of HMG-CoA reductase. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 1995; 31: 9-27.
138. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature medicine* 2000; 6: 1399-1402.
139. Mach F. Statins as immunomodulators. *Transplant immunology* 2002; 9: 197-200.
140. Crisby M. Modulation of the inflammatory process by statins. *Drugs of today* 2003; 39: 137-143.
141. Kagami S, Kanari H, Suto A et al. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits proinflammatory cytokine production from murine mast cells. *International archives of allergy and immunology* 2008; 146 Suppl 1: 61-66.
142. Lefer DJ. Statins as potent antiinflammatory drugs. *Circulation* 2002; 106: 2041-2042.
143. Rego AC, Araujo Filho I, Damasceno BP et al. Simvastatin improves the healing of infected skin wounds of rats. *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia* 2007; 22 Suppl 1: 57-63.
144. Pruefer D, Makowski J, Schnell M et al. Simvastatin inhibits inflammatory properties of *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. *Circulation* 2002; 106: 2104-2110.

145. Waradda Mattanavee OS, Songchan Puthong, Tanom Bunaprasert, Voravee P. Hoven, and Pitt Supaphol. Immobilization of Biomolecules on the Surface of Electrospun Polycaprolactone Fibrous Scaffolds for Tissue Engineering. ACS applied materials & interfaces 2009; 1: 1076-1085.
146. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T et al. Adhesion reformation: reduction by the use of Interceed (TC7) plus heparin. Journal of gynecologic surgery 1991; 7: 1-6.
147. Diamond MP, DeCherney AH, Linsky CB et al. Adhesion re-formation in the rabbit uterine horn model: I. Reduction with carboxymethylcellulose. International journal of fertility 1988; 33: 372-375.
148. Patel R PM. Preparation, characterization, and dissolution behavior of a solid dispersion of Simvastatin with polyethylene glycol 4000 and polyvinylpyrrolidone K30 Journal Of Dispersion Science And Technology 2008; 29: 193-204.
149. Akkus A, Aydinuraz K, Daphan C et al. Effect of carnitine on cutaneous wound healing in immunosuppressed rats. The Journal of surgical research 2009; 155: 301-305.