



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KÖPEKLERDE AKCİĞER REZEKSİYONU SONRASI
İNVİVO TROMBOSİT JEL KULLANIMININ HAVA
KAÇAĞI VE İYİLEŞME ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim NACAĞ

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Levent ELBEYLİ

Ağustos - 2006

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KÖPEKLERDE AKCİĞER REZEKSİYONU SONRASI
İNVİVO TROMBOSİT JEL KULLANIMININ HAVA
KAÇAĞI VE İYİLEŞME ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim NACAĞ

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Levent ELBEYLİ

Ağustos - 2006

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim, meslek sevgisi ve azmiyle örnek aldığım, yetişmemde büyük emeği olan hocam Prof. Dr. Levent ELBEYLİ'ye teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkıları ve desteklerinden dolayı hocam Doç. Dr. Bülent TUNÇÖZGÜR'e, ihtisasım süresince bana bilgi ve becerilerini aktaran hocalarım Yrd. Doç. Dr. A. Feridun IŞIK'a ve Op. Dr. Maruf ŞANLI'ya, eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum bütün asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım

Tezimin histopatolojik parametrelerinin değerlendirilmesindeki titiz ve özverili çalışmalarından ötürü Patoloji AD. Başkanı Prof. Dr. Kemal BAKIR'a ve Arş. Gör. Dr. Yasemin Kibar'a, istatistik aşamasındaki katkılarından ötürü Yrd. Doç. Dr. Birgül ÖZÇIRPICI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmanın deneysel aşamasında katkıları olan Tıp Fakültesi Kan Bankası Koordinatörü Prof. Dr. Ziya BAYRAKTAR'a, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cahit BAĞCI'ya ve teknisyenimiz Hikmet KÖRDEVE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her alanında olduğu gibi asistanlık eğitimimde de büyük destekleri olan eşim Muradiye'ye, sabırlarından ötürü oğlum Murat Can'a, kızım Duru'ya ve aileme teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. İbrahim NACAĞ

Gaziantep – 2006

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
TABLO LİSTESİ	VI
RESİM LİSTESİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğerlerin Anatomisi.....	3
2.2. Akciğerin Histolojisi	5
2.3. Rezeksiyonlarının Kısa Tarihçesi ve Özellikleri	7
2.4. Yara İyileşmesi	10
2.5. Trombosit Jel	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40

ÖZET**KÖPEKLERDE AKCİĞER REZEKSİYONU SONRASI İNVİVO TROMBOSİT JEL KULLANIMININ HAVA KAÇAĞI VE İYİLEŞME ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. İbrahim NACAĞ, Uzmanlık Tezi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Levent ELBEYLİ
Ağustos 2006, 46 Sayfa

Akciğer rezeksiyonlarını takiben postoperatif hava kaçakları sık karşılaşılan problemlerden birisidir. Bu hava kaçaklarının önlenmesi veya ortadan kaldırılması torasik cerrahinin önemli bir hedefidir. Hava kaçaklarını en aza indirmek için, sütür ve stapler hatlarını desteklemek veya onların yerini almak üzere çeşitli yapıştırıcı materyaller geliştirilmektedir. Akciğer rezeksiyonu sonrasında rezeksiyon hattındaki doku iyileşmesi önem arz etmektedir. Trombosit jel tam kandan sanrifüj yöntemiyle elde edilen trombositten zengin plazma (TZP) ile trombinin birleşmesinden oluşur. Trombosit jelin kullanım amacı içerisindeki büyüme faktörlerini cerrahi alana vererek bu alanda hücre göçü ve bölünmesi için bir ortam oluşturulmasıdır. Bu çalışmada köpek akciğerinde yapılan wedge rezeksiyonundan sonra rezeksiyon hattına sprey şeklinde verilen trombosit jel' in akciğerde doku iyileşmesini hızlandırmada ve hava kaçaklarını önlemede bir rolü olup olmadığını araştırıldı. Çalışmamızda aynı akciğerde farklı loblara rezeksiyon yapıldıktan sonra trombosit jelin uygulandığı ve uygulanmadığı loblardan, biyopsi materyallerinin 3. ve 10. günde alındığı toplam 10 köpek kullanıldı. rezeksiyon sonrası trombosit jel uygulanan ve biyopsileri 3. günde alınan dokulardaki iyileşme hızı, trombosit jel uygulanmayana göre istatistiksel olarak sınırda anlamlılık düzeyinde daha iyi bulundu ($p=0,11$). Rezeksiyon sonrası trombosit jel uygulanan ve biyopsileri 10. günde alınan dokulardaki iyileşme hızı ise trombosit jel uygulanmayana göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi bulundu ($P= 0,009$). Biyopsi alınma zamanı dikkate alınmadan, trombosit jel verilen ve verilmeyen gruplar iyileşme hızı açısından değerlendirildiğinde yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.003$). Çalışmamızda rezeksiyonu takiben trombosit jel uygulanan ve uygulanmayan grupların hiçbirinde hava kaçağına rastlamadık.

Sonuç olarak, akciğer rezeksiyonunu takiben trombosit jel uygulanması, gerek erken dönemde, gerekse geç dönemde yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Yara iyileşmesinin hızlı olması muhtemelen olası hava kaçaklarının gelişmesini de önleyebilir.

Anahtar kelimeler: Akciğer rezeksiyonu, Hava kaçağı, Yara iyileşmesi, Trombosit jel.

ABSTRACT

EFFECTS OF IN VIVO PLATELET GEL APPLICATION ON AIR LEAKAGE
AND WOUND HEALING AFTER PULMONARY RESECTION OF DOGS

Dr. Ibrahim NACAĞ, Residency thesis, Department of Thoracic Surgery

Supervisor: Prof. Dr. Levent ELBEYLİ
August 2006 , 46 page

Postoperative air leakage following pulmonary resections is a frequently encountered problem. Preventing and eliminating these leaks are important targets in thoracic surgery. Various adhesive materials to be used with or without sutures and staplers have been developed to minimize air leakage. Wound healing in the resection line is also important after pulmonary resections.

Platelet gel is composed of the combination of thrombin and platelet rich plasma (PRP), derived from whole blood by centrifuge technique. The aim of the usage of platelet gel is to benefit from its growth factors in the surgical area by producing an environment suitable for cell migration and proliferation.

The purpose of the present study was to investigate whether platelet gel sprayed to the resection site accelerates wound healing and prevents air leaks in dog lungs after wedge resection. Pulmonary resection was done to the different lobes of the same lungs of ten dogs and platelet gel was applied to some of these lobes. Biopsy samples were obtained from the sites with and without platelet gel application on the 3rd and 10th days. Wound healing on the 3rd day in platelet gel applied tissues was better than tissues without platelet gel application, but this finding was not statistically significant ($p=0.11$). On the 10th day, wound healing in platelet gel applied tissues was significantly better than tissues without platelet gel application ($p=0.009$). Wound healing was significantly better with platelet gel applied tissues irrespective of the time of sampling ($p=0.003$). We didn't observe air leakage in both groups (with and without platelet gel application) in our study.

In conclusion, platelet gel application following pulmonary resection, accelerates wound healing in both early and delayed periods. Acceleration of wound healing may also prevent probable air leaks.

Key words: Pulmoner resection, Air leak, Wound healing, Platelet gel.

KISALTMALAR

EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FEV1	: 1. sn. Zorlu ekspiratuar volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PMN	: Poilmorfo nükleer lökositler
TFP	: Trombositten zengin plazma
TGF – α	: Transforme edici büyüme faktörü - α
TGF – β	: Transforme edici büyüme faktörü - β
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü - α
TZP	: Trombositten fakir plazma
VATS	: Video yardımcı torasik cerrahi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akciğerlerin segmentleri.....	4
Tablo 2. Vaskülarizasyonun değerlendirilmesi	26
Tablo 3. İnflamasyonun değerlendirilmesi	26
Tablo 4. Kollajen liflerin yoğunluğunun değerlendirilmesi.....	26
Tablo 5. Fibrozisin değerlendirilmesi	26
Tablo 6. Grup 1-A'nın histopatolojik inceleme sonuçları	28
Tablo 7. Grup 1-B'nin histopatolojik inceleme sonuçları	29
Tablo 8. Grup 2-A'nın histopatolojik inceleme sonuçları	29
Tablo 9. Grup 2-B'nin histopatolojik inceleme sonuçlar.....	31

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Operasyona hazır denekte insizyon bölgesi	21
Resim 2. Operasyona hazır denekte operasyon masası.....	21
Resim 3. Bir nolu denekte yapılan sutureasyon tekniği.....	22
Resim 4. Bir nolu denekte yapılan wedge rezeksiyon.....	22
Resim 5. Trombosit jel' in rezeksiyon hattına uygulanması.....	23
Resim 6. Rezeksiyon hattında görülen ödem ve hiperemi.....	27
Resim 7. Yoğun inflamasyon hücrelerinin ve artmış vaskularizasyonun histopatolojik görüntüsü.....	28
Resim 8. Rezeksiyon hattında görülen fibrozise bağlı beyazlaşma.....	30
Resim 9. Minimal inflamasyon, yoğun kollajen birikimi ve yoğun fibrozisin histopatolojik görüntüsü.....	30

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer operasyonlarından (rezeksiyonlar, dekortikasyon, vb.) sonra en sık görülen komplikasyon, visseral plevranın hasarlanmasına bağlı olarak rezeksiyon hattından veya akciğer parankiminden meydana gelen hava kaçaklarıdır (1). Akciğer cerrahisi uygulanan hastaların % 60' dan fazlasında alveolar hava kaçağı görülür, bunların da yaklaşık % 15-25' de 7 günden fazla süren uzamış hava kaçağı gelişir. Periferik alveolar hava kaçağı, bronşiyal güdük fistüllerinden meydana gelen hava kaçaklarına göre daha yaygın fakat daha iyi prognoza sahiptir (2). Geniş rezeksiyonlar sonrası kalan intratorasik alanlarla ilişkili veya çok büyük alveolar hava kaçakları hariç çoğu zamanla ve uygun drenajla çözülürler (3, 4). Uzamış hava kaçakları pulmoner rezeksiyondan sonraki morbiditenin başlıca sebebidir. Bu hava kaçakları, ağrı ve hareketsizlikle ilişkili olan uzamış göğüs tüpü drenajına yol açar (5, 6). Uzamış periferik hava kaçağı gelişme risk faktörleri çeşitlidir. Bunlar arasında cins, postoperatif pnömotoraks, şiddetli amfizem, tam olmayan fissürler ve üst lobektomi sayılabilir. Uzamış hava kaçağı hastanede kalış süresini uzatır, hastada anksiyete gelişmesine neden olur, septik ve respiratuvar komplikasyonların sıklığını artırır. Kaçağın miktarı fazla olduğunda akciğerin ekspansiyonu yetersiz olabilmektedir. Bu nedenle hastanın iyileşmesi gecikmekte ve postoperatif komplikasyonlar artarak hastanede kalış süresi uzamaktadır (3, 4).

Günümüzde alveolar hava kaçağının önlenmesinde sualtı drenajı, pudra veya otolog kan içeren sklerozan yapıştırıcı ajanların göğüs tüpü aracılığı ile verilmesi, küçük hava yollarının endobronşiyal olarak tıkanması, fibrin yapıştırıcıların torakoskopik olarak uygulanması gibi bazı yöntemler kullanılmaktadır (7-11). İntraoperatif olarak ise apikal tent indirilmesi, diyafragma yükseltilmesi, akciğer parankimi üzerine fibrin yapıştırıcı ve benzerlerinin uygulanması, elektrokoter veya lazer uygulanması yapılmaktadır (12-4).

Trombosit jel tam kandan sanrifüj yöntemiyle elde edilen trombositler zengin plazma (TZP) ile trombinin birleşmesinden oluşur. TZP tam kandan 4-6 kat yüksek miktarda trombosit içerir. TZP, trombin ile birleşince trombositler aktive olur ve alfa granüllerinde bulunan büyüme faktörlerini ortama salarlar. Bu büyüme faktörleri; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet-derived growth factor, PDGF), epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor, EGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor, VEGF), transforme edici büyüme faktörü - β (Transforming growth factor β , TGF - β) ve insülin benzeri büyüme faktörüdür (Insulin like growth factor, IGF). Trombosit jelin kullanım amacı cerrahi alanda hücre göçünü ve bölünmesini artırarak yara iyileşme sürecini hızlandırmaktır. Büyüme faktörlerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri ile ilgili ilk araştırmalar, otolog trombosit ekstratlarının kollajen taşıyıcı içinde uygulanması suretiyle yapılmıştır. Daha sonra aynı amaçla trombosit jel uygulanmış ve bu çalışmaların büyük bir kısmında yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (15-7).

Bu çalışmada amaç, köpek akciğerinde yapılan wedge rezeksiyonundan sonra rezeksiyon hattına sprej şeklinde verilen trombosit jelin akciğerde doku iyileşmesinde ve hava kaçaklarını önlemede bir rolü olup olmadığını araştırmaktır. Burada kullanılacak olan trombosit jel doğal olarak oluşan bu proteinlerin direkt cerrahi alana uygulanabilecek şekilde hazırlanmış bir konsantrasyonudur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğerlerin anatomisi

Akciğerler visseral ve pariyetal olmak üzere iki yapraktan meydana gelen plevral zar ile çevrelenmişlerdir. Kalınlıkları yaklaşık aynıdır ve ortalama 30-40 µm' dur. Pariyetal plevra üzerinde 2-6 µm büyüklüğünde stomalar vardır ve bu stomalar ile subplevral lenfatikler ilişki içindedir. Bu ilişki sonucu plevral boşluktaki materyal lenfatiklere drene olur. Visseral plevra akciğerin yüzeyini hilusdan dışarı doğru sıkıca örter, iki yaprak halinde hilusdan diafragma doğru uzanır ve pariyetal plevrayla birleşerek inferior pulmoner ligamanı oluşturur. Visseral plevra akciğer parankimine yapışık ve arasında boşluk yoktur. Eğer visseral plevra akciğer yüzeyinden sıyrılırsa sayısız hava kaçağı ve küçük kanamalar olur. Topografik olarak, plevranın sınırları, kostal, mediastinal ve diafragmatik yüzeylerde devamlılık gösterir (18-9).

2.1.1. Akciğerin Organizasyonu

Hava yolları uçlara doğru gidildikçe irregüler olarak bölünen tüpler sistemi şeklindedir. Trakeadan alveollere, ana pulmoner arterden kapillerlere, oradan pulmoner venlerin sol atriyuma girişine kadar hava yolları ve kan damarlarının hiyerarşik ilişkisi vardır. Bu ilişkiyi 3 fazda gösterebiliriz. Birincisi, taşıyıcı zondur, büyük hava kanallarını ve damarları içerir. İkincisi, kapillerleri ve alveolleri içeren respiratuvar zon, üçüncüsü her ikisinin arasındaki geçiş zonedir (20).

2.1.2. Loblar ve Fissürler

Sağ akciğer üst, orta ve alt olmak üzere 3 lobludur ve sol akciğerden daha büyüktür. Sol akciğer, üst ve alt olmak üzere 2 lobludur. Sağ akciğerde 2 fissür vardır. Oblik (major) fissür alt lobu, üst ve orta lobdan ayırır. Horizontal (minor) fissür ise üst ve orta lobu birbirinden ayırır, insanların % 50' sinde inkomplettir.

2.1.3. Bronkopulmoner Segmentler

Sağ ve sol akciğerin her lobu, bronkopulmoner segmentler halinde anatomik ünitelere bölünmüştür. Sağda 10, solda 8 olmak üzere toplam 18 segment bulunur (Tablo 1). Her segmentin ayrı bronkusu, arteri ve veni bulunur. Her ne kadar anatomik yapıları genel olarak aynı ise de varyasyonları vardır (19-21).

Tablo 1. Akciğerlerin segmentleri

Sağ Akciğer	Sol Akciğer
Üst Lob	
Apikal	Apikalposterior
Anterior	Anterior
Posterior	Sup. Linguler
	İnf. Linguler
Orta Lob	
Lateral	
Medial	
Alt Lob	
Superior	Superior
Medial Bazal	Anteromedial Bazal
Anterior Bazal	Lateral Bazal
Lateral Bazal	Posterior Bazal
Posterior Bazal	

2.2. Akciğerlerin Histolojisi

Solunum sistemi iki temel bölgeye ayrılır:

2.2.1. İletici Bölüm

Burun boşluğu nazofarenks, bronşlar, bronşiyoller ve sonlandırıcı bronşiyollerden oluşur. İletici bölüm iki önemli işlev görür; bunlar, içinden havanın akciğerlere gidip gelebildiği bir kanal sağlamak ve solunan havayı uygun hale getirmektir. Kıkırdak, elastik ve kollajen lifler ve düz kas sayesinde iletilen bölüme sert bir yapısal destek sağlanırken, bükülebilme ve uzayabilme yeteneği ile hava iletiminin kesintisiz olması güvence altına alınır (22).

2.2.2. Solunum Bölümü

Respiratuvar bronşiyoller, alveol kanalları ve alveollerden oluşur. Alveoller akciğerlerin büyük bölümünü oluşturan kese şeklinde özelleşmiş yapılardır ve akciğerlerin başlıca işlevi olan solunan hava ile kan arasındaki karbondioksit ve oksijen değişiminin gerçekleştiği esas bölgelerdir (22).

2.2.2.1 Hava Yolu Epiteli: Hava yollarının büyük bir kısmı silialı epitelle kaplıdır, silialı hücreler arasında mukus (goblet) ve seröz epitel hücreleri yer alır. Bronşiyollerdeki siliasız kolumnar epitel (clara) hücreleri ana sekretuar hücrelerdir (23).

2.2.2.2. Asinus: Asinus akciğerin fonksiyonel gaz değişim birimidir. Respiratuvar bronşiol, alveolar kanalları ve alveolar keseleri içerir, hepsinde alveol mevcuttur. Respiratuvar bronşiyollerde, Clara hücreleri ve silialı hücrelerin küboidal epitelinden alveolar epitele bir geçiş vardır. Epitel hücrelerinin yerini tamamen alveoller aldığı anda, hava yolu "alveolar kanal" olarak adlandırılır. Alveolar kanal düz kas tarafından döşenir ve kollajen ile elastik lifler spiral bir şekilde uzanır. İnspirasyonda kanal uzar ve genişler. Genişleme spiralinin

boşalması ile olur. Alveolar kanal kör uçlu alveolar keseler halinde sonlanır (24).

2.2.2.3. Alveol: İnteralveolar septayı oluşturan ana hücreler alveolar epitel, intertisyel ve endotelial hücrelerdir. Alveoler epitelin Tip I ve Tip II olmak üzere iki tipi vardır. Tip I veya membranöz pnömosit, birçok alveol yüzeyinin büyük bir bölümünü kaplayan, stoplazmik uzantısı olan hücrelerdir. Tip II hücre veya granüler pnömosit, sürfaktan salgılayan mikrovillusları olan kuboidal bir hücredir. Birçok alveol içinde, bakteri ve partikülleri fagosite eden makrofajlar vardır (24).

2.2.2.4. İntertisyel Hücreler: İnterstisyum; hava yolu epiteli, vasküler endotel ve plevral mezotelyum arasındaki boşluktur. Hilustan visseral plevraya kadar devam eder. Konnektif doku, farklı hücreler ve lenf bezleri ekstrasellüler sıvıdan ibarettir. Konnektif doku sistemi akciğere mekanik destek sağlar ve alveol ile kapillerler için iskelet işlevi görür. İnterstisyum interalveolar septada lenfatik damarlar olmadığı için ayrıca alveolar kapillerden alveolar lenfatiklere intertisyel sıvı drenajını sağlar. İnterstisyumun ana hücreleri mezenkimal hücreler olan fibroblastlar, miyofibroblastlar ve perisitlerden ibarettir. Fibroblastlar konnektif doku lifleri sentez ederler. Miyofibroblastlar ve perisitler ise konnektif özelliklere sahiptirler. Ayrıca bazı inflamatuvar ve lenfatik hücreler de mevcuttur. Bu farklı hücreler kollajen ve elastik liften oluşan bir intertisyel matriks ile çevrilidir (24).

2.2.2.5. Akciğer Makrofajları: Tüm solunum sisteminde var olmalarına karşın en çok alveolar boşluklarda yer alırlar ve yaklaşık alveol başına 50 ile 100 adet makrofaj bulunur. Makrofajlar kan monositlerinden köken alırlar ve eksantrik yerleşimli oval nükleus, psödopodlar veya uzamış stoplazmik oluşumlar ve büyük lizozomal granüllerle karakterizedirler. Alveol ve bronşial yüzeylere debris ve bakterileri fagosite etmek için göç ederler. Ayrıca antijen sunan hücreler olarak iş görürler, diğer inflamatuvar hücreleri güçlendirme ve aktif hale getirme yetenekleri vardır (24).

2.3. Akciğer Rezeksiyonlarının Kısa Tarihçesi ve Genel Özellikleri

Göğüs cerrahisi birçok ileri branşlarda olduğu gibi 20. yüzyılın ortalarına doğru gelişme göstermiş bir ihtisas alanıdır. Akciğerlerin ve toraksın yapısından kaynaklanan fizyo-mekanik zorlukların aşılması çok uzun bir zaman sürecinde olmuştur. İlk akciğer rezeksiyonunu Theodore Tuffier (1851-1929) 1891' de tüberkülozlu bir hastaya üst lobektomi ile yapmıştır. Lobektomi 1910' lardan itibaren hilusun toplu ligasyonu şeklinde başlamıştır, fakat ilk rezeksiyon serilerinde ölüm oranı % 40 civarında olmuştur. 1929' da Harlod Brunn hiler ligasyon ile tek aşamalı lobektominin cerrahi prensipleri ile ilgili makalesini yayınlamıştır. Hiler diseksiyon ile ilk anatomik lobektomiyi ise Edward Archibald ve William F. Reinhoff Jr, 1931-1933 yılları arasında yapmışlardır. 1939' da endotrakeal anestezi ve ventilasyonun uygulamaya konulmasından sonra akciğer rezeksiyonları yaygın olarak uygulanmaya başlamıştır. Türkiye'de ise ilk lobektomi ameliyatını Doktor Galip Uruk 1951 yılında yapmıştır. Modern manada göğüs cerrahisi ise 1960' lardan sonra gelişmiştir (25) .

Göğüs cerrahisi uygulamaları içinde önemli bir yer tutan akciğer rezeksiyonları biyopsi için yapılan küçük bir insizyondan pnömonektomiye kadar farklı şekillerde yapılmaktadır. Rezeksiyonlar genellikle tek taraflıdır, ancak eş zamanlı mediyan sternotomi ile bilateral uygulamalar da mevcuttur (26).

Diğer ameliyatlara karşılaştırıldığında akciğer rezeksiyonları mortalite ve morbidite açısından en ciddi gruba girmektedir. Bunun başlıca nedeni ise çoğu girişimde hastalıklı bölge ile birlikte fonksiyon gösteren akciğer bölümlerinin rezeksiyonunun da gerekli olmasıdır. Günümüzde rezeksiyon cerrahisinin en sık uygulandığı hastalık akciğer kanseridir. Bu hastaların çoğunda var olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeni ile solunum rezervi düşüktür. Bu nedenle uygulanacak rezeksiyon sınırı onkolojik olarak yeterli, fakat doku kaybı yönünden az olmalıdır. Kanser nedeni ile ameliyat düşünülen ancak solunum fonksiyonları ileri derecede sınırlı hastalarda lokal nüks oranı daha fazla olmasına karşın segmentektomi yada wedge rezeksiyon gibi girişimler de yapılmaktadır (27).

2.3.1. Segmentektomi

Akciğer üzerinde yapılabilen en küçük anatomik rezeksiyondur. Başlangıçta akciğerin tüberküloz ve bronşiektazi gibi multisegmenter, bilateral tutulum gösteren hastalıklarında uygulanmıştır. Günümüzde solunum rezervi sınırlı T1N0 akciğer kanserlerinde ve metastaz cerrahisinde gereğinde uygulanmaktadır (27).

2.3.2. Wedge Rezeksiyon

İnterlober ve intersegmental planlar olmaksızın yapılan nonanatomik bir rezeksiyon şeklidir. Günümüzde solunum kapasitesi düşük olup anatomik rezeksiyonları tolere edemeyen hastalarda, metastaz cerrahisinde, akciğerin benign ve malign bazı hastalıklarında tanısal amaçlı olarak kullanılmaktadır (28). Tedavi amaçlı uygulamalarda minimum şartları; tümör çapının 3 cm' den küçük olması, akciğerin 1/3 dış kısmında olması, endobronşial uzanımın olmaması, lokal eksizyona teknik olarak uygun olmasıdır. Wedge rezeksiyon teknik olarak koterle, lazerle ve stapler kullanarak yapılmaktadır, ayrıca klemple tümör dokusunu veya biyopsi yapılacak dokuyu ayırarak çıkarmak ve kalan parankimi dikmek şeklinde de yapılabilmektedir (29).

2.3.3. Akciğer Rezeksiyonlarının Komplikasyonları

Lobektomiye takiben post operatif mortalite az olduğu halde komplikasyon gelişme riski %20-40 arasındadır, bu da harcamaları artıran bir durumdur (30). Akciğer rezeksiyonu sonrasında değişen derecelerde aritmiler, solunum yetmezliği, akciğer ödemi, atelektazi, bronkoplevral fistül, postop kanama ve şilotoraks, ösofagoplevral ve bronkovasküler fistül, rezidüel hava boşluğu, kalp herniasyonu, lobar torsiyon, ampiyem, intratorasik sinir yaralanmaları ve uzamış hava kaçağı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (31-2). Akciğer cerrahisini takiben postop hava kaçakları torasik cerrahide karşılaşılan en yaygın problemlerden birisidir (33). Uzamış hava kaçağı problemi pulmoner rezeksiyonların yanı sıra plevral dekortikasyon operasyonlarından sonra da sıkça meydana gelmektedir (1). Benign veya malign durumlardaki hastalara

uygulanan Wedge rezeksiyondan sleeve lobektomilere kadar uzanan çeşitli pulmoner prosedürler sırasında görüme insidansı %15.2 olarak bildirilmektedir (30, 33). Pulmoner lobektomiler sıklıkla akciğer parankimini böler, bu yüzden de parankimal hava kaçakları için potansiyel bir kaynak oluştururlar. Hava kaçaklarının çoğu hızlıca kapanır ve göğüs tüpü olaysız bir şekilde çekilir. Bununla birlikte, özellikle üst lobektomilerden sonra uzamış hava kaçakları oluşabilir (30). Uzamış hava kaçakları, hastanın mobilizasyonunu sınırladığından ve hastanede kalış süresini uzattığından, akciğer dokusunun kompresyonuna bağlı infeksiyon zemini oluşturduğundan kaçınılması gereken önemli bir komplikasyondur (6, 33). Bu yüzden postop hava kaçaklarının önlenmesi veya ortadan kaldırılması torasik cerrahinin önemli bir hedefidir (33). Hava kaçaklarını en aza indirmek için, sütur ve staplerleri desteklemek veya onların yerini almak üzere çeşitli yapıştırıcı materyaller geliştirilmektedir. Böyle bir materyal; akciğere uyumlu, toksik, iritan, antijenik olmayan, fleksibl ve yumuşak özelliklere sahip olmalıdır. Son yıllarda albumin-gluteraldehid doku yapıştırıcısı olarak adlandırılan "BioGlue® Cerrahi Yapıştırıcı" Avrupa'da cerrahi kullanım için onaylanmıştır (33). Uzamış hava kaçağının risk faktörleri: 75 yaş üzerinde olmak, pulmoner fonksiyonların düşük olması, radikal sistematik mediastinal lenfadenektomi yapılmış olmak, erkek olmak, postoperatif 1. gün göğüs filminde pnömotoraks olması, FEV1/FEC değerinin düşük olmasıdır (6).

2.4. Yara İyileşmesi

Yara; derinin, müköz membranların veya organ yüzeylerinin fiziksel bir ajanın hasar yaratmasıyla vücuttaki normal bütünlüğünün bozulmasıdır (34-5). Yara iyileşmesi ise inflamasyon ile başlayan ve yeni doku oluşumu ile sonuçlanan, hücre migrasyonu, angiogenez, matriks sentezi, yeni kollajen oluşumu, reepitelizasyon gibi çeşitli hücrel ve moleküler basamakları içeren organize ve karmaşık birtakım hücrel ve biyokimyasal olaylar sürecidir (36-7). Yaralanmayı hemen takiben trombositler, hasarlanan dokuya yapışıp pıhtılaşma faktörlerini ve granülleri içindeki büyüme faktörlerini salgırlar. Bunun sonucunda vazodilatasyon, devamında vazokonstrüksiyon ortaya çıkar (37-8). Fibrin olgunlaştıkça yaralanan bölge oluşan pıhtı ile hem daha fazla sıvı ve elektrolit kaybını, hem de çevreden gelebilecek kontaminasyonu önler (39). Salgılanan çözümler büyüme faktörleri, ekstrasellüler membran proteinlerinin yapım ve parçalanmasını olduğu kadar hücrelerin düzenli göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar. Ekstrasellüler membran doğrudan hücrel olayları etkileyerek hücrelerin büyüme faktörlerine yanıtını düzenler (37). Yara iyileşmesi başlıca aşağıdaki olayları içerir;

1. Akut inflamatuvar cevabı uyarma
2. Parankimal hücre rejenerasyonu
3. Parankimal ve bağ doku hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonu
4. Ekstrasellüler membran proteinlerinin yapımı
5. Doku fonksiyonunu sağlayan parankimal elementlerin düzenlenmesi
6. Bağ dokusu taslağı ile yara iyileşme gücünün sağlanması (40-1)

Yara iyileşmesi (onarım), ölü hücrelerin canlı hücrelerle yer değiştirmesi olayıdır. Hücre ve dokularda hasar oluşunca, inflamasyon ve hücrelerin çoğalmaya başlaması bir bütün halindedir. Onarım iltihabın erken evrelerinde başlar ve iki temel olayı içerir bunlar; zedelenen dokuda aynı tip parankimal hücrelerin rejenerasyonu ve kalıcı skar oluşturan bağ dokusunun hasarlanan hücrelerin yerini almasıdır. Genellikle doku onarımı bu iki olayın birlikteliği ile

sağlanır. Hem rejenerasyon ve hem de skarlaşma hücre büyüme ve diferansiyasyonunu ve hücre matris ilişkisini içeren benzer mekanizmalar ile kontrol edilir. Yeni hücreler parankimden ya da zedelenen kısma ait bağ dokusu stromasından türer. Yıkıma uğrayan hücrelerin onarımı genellikle nedbe oluşumuna yol açan bağ doku proliferasyonu ile sonuçlanır. Her ne kadar dokunun anatomik sürekliliği böyle sağlanırsa da, parankima hücrelerinin görevi, özelleşmemiş bağ dokusundan bir onarım olması nedeni ile geri gelemez. Bu nedenle nedbeleşme bir organ veya dokunun rezervlerini azaltır (40). Tüm yara iyileşmeleri aynı prensiplere dayanmakla beraber genel olarak; inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon olmak üzere üç evrede özetlenebilir (41-3).

2.4.1. İnflamasyon Evresi

Akut inflamasyon zedelenmeden sonra vücudun yaraya verdiği ilk cevaptır 1 ila 4 gün arasında sürer (33). Yaralanma ile birlikte damarlar açılır ve açığa çıkan subendotelial kollajene trombositlerin adezyon ve agregasyonu sonucu pıhtılaşma süreci başlar. Ayrıca trombositlerden sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır. Oluşan pıhtı buraya gelecek olan nötrofil, monosit, fibroblastlar için bir yapı iskelesi görevi görür. İnflamasyon ve artmış vasküler geçirgenlik, prostaglandinlerle birlikte kemotaktik faktörlerin (kompleman, interlökin-1, TNF, TGF, bakteri yıkım ürünleri) salınması sonucu yaraya çeşitli hücreler göç eder. (42, 44-5).

Travmayı takiben altı saat içinde dolaşımdaki immun hücreler ortaya çıkmaya başlar. Yara bölgesine ilk olarak polimorfonükleer (PMN) lökositler gelir. Lökositler yara bölgesine gelen bakterileri ve yabancı cisimleri fagosite ederler. Enfeksiyon bulunmadığı takdirde PMN' in yaradaki sayısı üçüncü günden sonra hızla düşmektedir (36, 40). Yara iyileşme bölgesine gelen hücrelerden bir diğeri olan makrofajlar PMN' den daha uzun ömürlüdür ve yara iyileşmesi tamamlanana kadar bölgede kalırlar, fibroblastik proliferasyon ve transformasyonun yanında anjiogenezisi ve kollajen sentezini de uyaran bazı mitojen maddeler salgırlar. Makrofajlar yara iyileşmesinde hücrelerin, büyüme

faktörlerinin ve matriks komponentlerinin düzenli bir şekilde çalışmalarını sağlarlar (38, 46). İnflamasyon süreci ve etkinliği, temiz yaraların çoğunda birkaç gün içinde kaybolarak yerini onarım faaliyetlerine bırakır (17, 44).

2.4.2. Proliferasyon Evresi

Bu evre hasarlanmayı takiben 3. ve 5. günlerde gelişir ve yaradaki granülasyon dokusunun oluşumu ile karakterizedir. Hücre proliferasyonu, yerel mikro çevreden gelen çoğalmayı uyaran ya da inhibe eden biyokimyasal faktörlerce kontrol edilir. Stimülatörlerin artışı ya da inhibitörlerin azlığı hücre büyümesini etkiler. Yıkıma uğrayan parankim hücrelerinin yerini rezerv hücrelerden proliferasyonla yeni parankim hücrelerinin alması, çoğalma gücü olan hücrelerden oluşan dokularda görülür. Rejenerasyon yeteneği açısından organizmadaki hücreler labil, stabil ve permanent (kalıcı, bölünmeyen) olmak üzere üç tipe ayrılır. İlk iki grup yaşam boyunca çoğalabilirler, buna karşın kalıcı hücreler çoğalamazlar. Bu nedenle kalıcı hücrelerin zedelenmesi parankim elemanlarının çoğalması ile onarılamaz. Bir zedelenmedeki parankima onarımının yeterliliği için, hücrelerin stroma yapısının ya da zedelenen doku çatısının korunmuş olması da gereklidir. Bu çatı kaybolursa rejenerasyonla hücre sayısı yerine konabilir, fakat bu hücreler işlev yapamaz (40-1).

2.4.3. Maturasyon

Bu aşamanın en önemli özelliği yarada kollajen birikiminin olmasıdır. Yarada 4.-5. günden itibaren kronik iyileşme süreci başlar. Yeni yarada bağ dokusunun ilk proteinleri fibrin ve fibronektindir. Daha sonra matriks yapımına yardımcı olacak glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar, fibrin ve fibronektinin yerini alır. Son olarak yarada kollajen yapımı başlar. Kollajen ilk önce ince fibriller şeklindedir, ancak kalınlıkları giderek artar ve gerilme çizgilerine göre organize olurlar. Maturasyon uzun bir süreçtir (yaklaşık 1 yıl). Yaranın mekanik gücü giderek artar ve üç ay sonra normal gerilme gücünün % 80' ine ulaşır ancak hiçbir zaman normal gücüne erişemez (40, 45).

2.4.4. Yara iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik faktörler

A- Lokal Faktörler:

Enfeksiyon: Yara cerrahi kurallara göre açılrsa bile az da olsa kontamine sayılır. Eğer yarada enfeksiyon gelişmesini sağlayacak yeterli sayıda bakteri yoksa organizma kendi savunma mekanizması ile enfeksiyonun gelişmesine engel olur. Enfeksiyonlar doku hasarı ve inflamasyona neden olması nedeni ile yara iyileşmesinde gecikmeye neden olan en önemli faktördür (41).

Hematom: Yara iyileşmesinde bir miktar toplanması normaldir ancak fazla miktarda toplanan kan çevreye yaptığı baskı ile dolaşımı engeller ve doku perfüzyonun bozulmasına neden olur, bu da yara iyileşmesini geciktirir (40).

Lokal kan dolaşımı: Yara iyileşmesinin en etkin ve temel faktörlerinden biri de yaralı bölgenin kan dolaşımı ve yeterli perfüzyonun olmasıdır. Dolaşım yetersizliği olan bölgelerde yara iyileşmesi gecikir (40).

Mobilizasyon: Yaranın erken mobilizasyonu nedeni ile damarlara baskı yapması ve yara kenarlarının ayrılması, gereksiz dikiş ve yabancı cisimler yara iyileşmesini geciktirir (40).

Yaranın boyutu ve oluş şekli: Geniş ve künt yaralar daha geç iyileşmektedir (40).

B- Genel faktörler:

Yaş: Gençlerde, organ ve dokuların vitalitesi ve biyolojik aktivitesi çok yüksektir. Bu nedenle yara iyileşme süresi kısadır. Yaşlılarda beslenme düzeyinin bozulması, katabolik aktivitenin hızlanması, doku perfüzyonun yetersizliği, hormon düzensizlikleri yara iyileşmesini geciktirir

Beslenme: Beslenmenin yara iyileşmesine etkileri önemlidir, protein eksikliği özellikle C vitamini eksikliği kollajen sentezini inhibe ederek yara iyileşmesini geciktirebilir.

Metabolik Durum: Yara iyileşmesini değiştirebilir, örneğin diabette bu hastalığın sık görülen bir özelliği olan mikroanjiopati nedeni ile yara iyileşmesi gecikir.

Dolaşım: Ateroskleroz nedeni ile olan yetersiz kan miktarı ve venöz drenajın engellendiği durumlarda iyileşme gecikir.

Hormonlar: Glukokortikoidler gibi antiinflamatuvar etkilerinin yanında kollajen sentezini inhibe edici etkileri mevcuttur (40-1)

2.4.5. Onarımda Histopatolojik Bulgular

Hem parankimal hücre, hem de stroma çatısının ciddi ya da kalıcı doku zedelenmesi ve iltihabı yalnızca parankima rejenerasyonu ile onarılamaz. Bu durumda 24 saat içinde proliferatif fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri rejenerasyon olmayan parankim hücrelerinin yerini alır. İyileşmeyi belirten granülasyon dokusu 3. ve 5. günlerde oluşur. Histolojik görünüm, proliferatif fibroblastlar ile yeni ince duvarlı kapiller ağının yatakları olduğu gevşek ekstra sellüler membran ile karakterlidir. Bu olayın üç komponenti bulunur;

1. Yeni kan damarlarının oluşumu
2. Fibrozis
3. Skarın matürasyon ve organizasyonu

Doku kaybı başlangıçta damardan ileri derecede zengin granülasyon dokusundan oluşan bağ dokusu ile doldurulur. Mikroskopik olarak fibroblastlar ve iltihabi hücreler içeren gevşek ödemli ara madde içinde yeni oluşmuş küçük kan damarları bulunur. İyileşmenin erken evresinde granülasyon dokusu oluşumu başlar. İlk 48 saat içinde ölü dokuyu ortadan kaldırmak üzere makrofajlar birikmeye başlar. Başlangıçta kapiller tomurcuklar solid endotelial hücre kordonları şeklindedir. Yeni oluşan kan damarları ekstravasküler boşluğa proteinlerin ve lökositlerin geçmesine olanak tanıyacak yapıdadır. Bu nedenle genç granülasyon dokusu ödemli ve yumuşaktır. Bu kapiller sızıntı fibroblastların beslenerek ara maddeyi ve kollajeni oluşturmasını sağlar.

Kapillerler gibi fibroblastlar da yara alanına kemotaktik faktörlerin etkisi ile göç ederler. Yeni oluşan granülasyon dokusunda normalde ince iğ şeklinde olan fibroblastlar, büyük miktarda granüllü endoplazma retükülümü kazanarak künt uçlu, şişkin hücreler şeklini alırlar ve özenle incelenmezlerse makrofajlarla karıştırılabilirler. Granülasyon dokusu olgunlaştıkça iltihabi hücreler sayıca azalır. Fibroblastlar kollajen yapar ve kapillerler daha az belirgin olur. Sonuçta damarsız göreceli hücresiz kollajen lifler içinde inaktif iğ biçiminde fibroblastlardan oluşan nedbe dokusu ortaya çıkar (40-1).

2.4.6. Trombositlerin Yara İyileşmesindeki Rolü

Doğal yara iyileşmesinde gerekli olan büyüme faktörlerinin en zengin kaynağı trombositlerdir. Trombositler sadece pıhtılaşmayı sağlamazlar, ayrıca lenf ve kanın lokal kayıplarını da durdururlar. Büyüme faktörleri lokal olarak etki gösterir, diferansiye olmamış hücreleri hasarlanmış bölgeye toplar ve bu hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder. Trombosit membranında yer alan bağlanma noktaları "T Hücreleri", "B Hücreleri" ve diğer "Lökositler" için kimyasal-çekici (Chemoattractive) özellik taşır. Trombinin, trombositleri uyararak degranüle etmesiyle büyüme faktörleri salınır. Örn; fibrinojen, PDGF, EGF, TGF- α ve TGF- β , tromboplastin, trombospondin, koagülasyon faktörleri, kalsiyum, serotonin, histamin ve hidrolitik enzimler. TGF- β özellikle önemlidir, çünkü bir kez aktive olduktan sonra doku tamirinin başlatılması ve sonlandırılmasında büyük görevleri vardır (30, 39).

2.4.7. Pıhtı Oluşumu

Trombositleri ve fibrinojeni ilgilendirir. Pıhtı iki farklı otolog biyomateryalden meydana gelir. Fibrin lifleri, üç boyutlu fibrin yumağı oluşturmak için bir araya gelirler. Fibrin yumağı trombositleri hapseder ve pıhtı oluşur. Trombin vücutta plazma proteinlerinden sentezlenir. Trombinin en önemli etkisi, plazmada ya da doku sıvısında bulunan çözünmüş fibrinojeni çözünmeyen fibrin ve fibrinopeptid liflerine çevirmektir. Fibrinopeptid vasküler permeabiliteyi artırıp nötrofil kemotaksisini sağlayan bir inflamatuvar mediatör olarak da görev yapar. Fibrin lifleri birbirleri üzerine çaprazlama dizilerek bölgede toplanmakta olan

trombositleri ve eritrositleri hapseder. Oluşan pıhtı kan kaybına engel olur ve enfeksiyona karşı bir bariyer oluşturur (47-8).

Trombositlerin aktivasyonu, doku hasarına bağlı olarak ekstraselüler kollajen matrix ile karşılaşmalarıyla başlar. Bağlanmaya endotelial hücrelerden ve trombositlerden salgılanan von Willebrand Faktör (vWF) aracılık eder. Trombositlerin kollajene bağlanması alfa granüllerini stimüle eder. Alfa granüllerinin ADP ve serotonin de içeren bazı komponentleri; trombositlerin şeklinde, içeriğinde ve metabolizmasında birçok değişikliğe sebep olur ve bunun sonucunda trombosit agregasyonu ile birlikte trombosit tıkaçı oluşur. Diğer taraftan trombin ve trombinin peptid ürünleri, onarıcı hücrelerin hasar bölgesine migrasyonunu stimüle ederek ve damar oluşumunu hızlandırarak iyileşmeyi direkt olarak pozitif yönde etkilemektedir. Trombin, yara iyileşmesinde ve koagülasyon mekanizmasında rol oynamaktadır. İntrensek/ekstrensek yolun aracı olduğu pıhtı oluşumu erken inflamatuvar fazın ana komponentidir (48-9).

2.4.8. Büyüme Faktörleri

Trombositler bir seri hücresele fonksiyonu düzenleyen "Büyüme faktörleri" adı verilen çeşitli proteinlerin saliverilmesini uyarır. Aktivasyonu takiben trombositler alfa granüllerini salıverirler, alfa granülleri de çeşitli büyüme faktörlerini ortama salar. Salgılanan büyüme faktörleri iyileşme olayını başlatır. Farklı faktörlerin görevleri ve etkileri ile ilgili yeni buluşlar sürmektedir (39, 50).

Büyüme faktörleri, hücresele fonksiyonları endokrin, parakrin, otokrin veya intrakrin mekanizmalarla sağlamaktadır. Endokrin yolla etki gösteren faktörler hedef hücreye kan yoluyla gider ve uzaktaki hücreleri de etkiler. Parakrin yolla etki eden faktörler salgılandıkları bölgede etkilidirler. Otokrin faktörler, salgılandıkları hücrenin fonksiyonlarını etkiler. Bazı transforne fibroblastlar, hiç salgılanmamış faktörlere hücrenin kendi içinde, intrakrin mekanizma ile yanıt verirler. Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi için, bu hücrede kendine ait reseptörünün olması gerekir. Reseptöre bağlanma sonucu hücre içinde özgün bir cevaba neden olan bir seri sinyal ortaya çıkar. Etki, çoğunlukla tirozin kinaz uyarılarak sağlanır (15, 51-2).

Her hücrenin farklı büyüme faktörleri için farklı sayıda reseptörü vardır. Büyüme faktörlerinin o bölgedeki konsantrasyonu ve reseptöre bağlanan miktarı, elde edilecek sonucu belirler. Büyüme faktörleri hücre membranında tirozin kinaz ile kenetli reseptörleri aktive ettiğinde hücre stoplazmasında ikincil haberci proteinler oluşur. Bu proteinler nukleusa giderek hücre bölünmesini tetikleyecek olan genlerin ekspresyonunu artırır (51-2).

2.4.8.1. Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal growth factor, EGF): Birçok dokuda bulunur ve trombosit degranülasyonu sırasında salınır. Hücrelerin çoğunda EGF' ye ait reseptörler bulunur. Epitel hücreler, endotel ve fibroblastlar için kemotaktik özelliği vardır. Anjiogenezi ve kollajenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir (53).

2.4.8.2. Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast growth factor, FGF): Hem asidik hem de bazik olmak üzere iki tip FGF tanımlanmıştır. Bazik FGF'ün damarlanmayı uyarıcı özelliği yaklaşık 10 kat fazladır. Endoteliyal hücreler FGF'yi hem sentezler hem de ona yanıt verirler. Her iki tip FGF de endotel proliferasyonu ve motiliteyi artırarak neovaskularizasyonu hızlandırır. Bazik FGF, ayrıca kollajen sentezini de uyarır; yara kontraksiyonunu, epitelizasyonu, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır (54).

2.4.8.3. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet-derived growth factor, PDGF): Trombositlerin alfa granülleri içinde bulunur, makrofajlar ve polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisini, fibroblast ve düz kas hücrelerinin de hem kemotaksisini hem mitogenezini uyarır. Ayrıca kollajen, hyalüran ve fibronektin sentezini uyarak kollajenaz aktivitesini artırır (53, 55).

2.4.8.4. Somatomedinler (veya insülin benzeri büyüme faktörleri); Esas olarak hepatosit ve fibroblastlarca sentezlenir ve fibroblast proliferasyonunu uyarda PDGF ile birlikte çalışır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve FGF gibi maddeler, hücrelerin, hücre siklusuna erken girmelerini sağlar. İnsülin, EGF ve somatomedinler progresyon faktörü olarak davranır ve hücre siklusunun diğer basamaklarının ilerlemesini sağlarlar (56).

2.4.8.5. Transforme Edici Büyüme Faktörü - β (Transforming growth factor β , TGF - β): Trombositlerin alfa granülleri içinde yoğun miktarda bulunur, hasarlanan bölgeye degranülasyonla salınır. Makrofajlar tarafından kendi üretimini otokrin yolla düzenler. Ayrıca monositleri uyararak FGF, PDGF, TNF- α , IL-1 gibi büyüme faktörlerinin salınımını sağlar. Uyarılmış makrofajlar, trombositler ve keratinositler ve vücuttaki diğer bazı hücrelerce sentezlenir. Biyolojik etkilerini EGF reseptörlerine bağlanarak gösterir. Mezenşimal, epitelyal, endotel hücre büyümesini ve endotel hücre kemotaksisini uyarır. Endotel hücre proliferasyonunu sağlama açısından EGF ile aynı güçte; ancak anjiogenezi stimüle etmesi açısından 10 kat daha güçlüdür (53).

2.4.8.6. Transforme Edici Büyüme Faktörü - α (Transforming growth factor α , TGF - α): Makrofajlar tarafından salgılanır. IL-1, fibroblast proliferasyonunu, araziidonik asit metabolizmasını, kollajen sentezini, kollajenaz ve hyalüronidaz aktivitesini uyarır. (41, 53).

2.4.8.7. Interlökin - 2 (Interleukin-2, IL-2): Esas görevi T hücre büyüme faktörü olarak davranmaksa da, yara iyileşmesinde rol oynayabilir (41, 53, 56).

2.4.8.8. Tümör Nekroz Faktörü - α (Tümör necrosis factor-alpha, TNF α): Makrofajlar tarafından sentezlenen, 15 amino asitli bir polipeptittir. Fibroblastlar için mitojenik özellik taşır; kollajen ve kollajenaz biyosentezi ve prostaglandin E2 salınımını uyarır. In vitro, endotel proliferasyonunu inhibe etmesine rağmen anjiogenezi uyarıcı etkisini, ikinci bir mesajcı yoluyla yaptığı sanılmaktadır (41, 53, 55).

2.4.9. Yara İyileşmesi Üzerinde Büyüme Faktörlerinin Etkisi

Birçok hayvan modelinde büyüme faktörlerinin yara iyileşmesini hızlandırdığı açıkça gösterildiği için, insanlar üzerinde bu konuda yapılan çalışmalar desteklenmektedir. İlk araştırmalar, otolog trombosit ekstratlarının kollajen taşıyıcı içinde uygulanması suretiyle yapılmıştır. Trombosit kaynaklı yara iyileştirme faktörünün (Platelet derived wound healing factor, PDWHF), kronik yaralarda, deri ülserlerinde plaseboya göre daha hızlı ve daha etkili

iyileşme sağladığı tespit edilmiştir (57-60). Bunun yanında PDWHF uygulanmasının plaseboya göre bir üstünlüğü olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (61). Epidermal büyüme faktörünün deri grefti donör bölgelerine ve iyileşmeyen ülser alanlarına uygulanmasının epitelizasyonu ve iyileşme hızını arttırdığı bulunmuştur (62-3). Bazik fibroblast büyüme faktörü, bası ülselerinde plaseboya göre daha hızlı iyileşme sağlamıştır (62).

2.5. Trombosit Jel

Trombosit jel (platelet gel "PG") tam kandan hazırlanır Bu proses tam kanın fraksiyonlarına ayrılmasıyla elde edilir. Santrifüj sonucunda trombositten zengin plazma (TZP), trombositten fakir plazma (TFP) ve kırmızı kan hücresi elde edilir. Tam kanda trombosit miktarı yaklaşık 200.000 hücre/ μ lt iken, TZP da 850.000 hücre/ μ lt dir. Trombosit jel, trombositten zengin plazma (TZP), trombin ve kalsiyum kloridin birleşmesi ile oluşur (64-6). Trombosit jelin kullanım amacı içerisindeki büyüme faktörlerini cerrahi alana vererek bu alanda hücre göçü ve bölünmesi için bir ortam oluşturulmasıdır, amaç mezenkimal kök hücrelerin sayısını cerrahi alanda artırmaktır. Cerrahi alanın biyoaktivitesini arttırmak için sinyal proteinlerinin ve adezyon moleküllerinin bulunurluğunu arttırmak eşit oranda önem taşır (65).

2.5.1. Trombosit Jelin Bilinen Faydaları

Hızlandırılmış kemik büyümesi ve rejenerasyon

Hızlandırılmış yumuşak doku iyileşmesi

Daha iyi yara kapanması

Daha az kanama, berelenme, enflamasyon ve ödem

Kemik ve yumuşak doku greftlerinde stabilizasyon

Toplam iyileşme süresinde azalma

Daha fazla hasta konforu (65)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı deneysel hayvan laboratuvarında yapılmıştır.

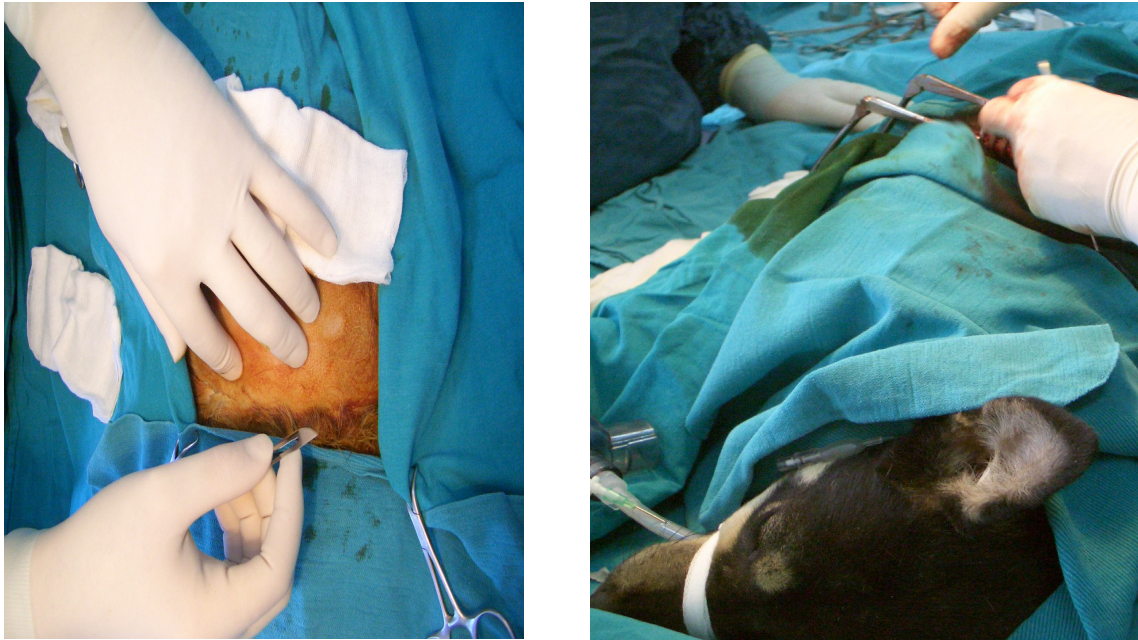
3.1. Denek Grubu

Çalışmamızda 3-4 yaşlarında, 15-18 kg ağırlığında 10 adet melez köpek kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan 25.08.2006 – 001437 tarih ve sayı ile onay alındı. Köpekler kontrollü olduğu için aşılarının yapılmasını takiben 10 gün karantina altında tutuldu. Karantina süresi dolduktan sonra köpekler operasyona alınarak torakotomi ile bir akciğere iki ayrı bölgeden wedge rezeksiyon yapıldı. Rezeksiyon bölgelerinden birisi sadece sutureasyon ile tamir edildi, diğer bölgeye ise sutureasyon ile tamir yapıldıktan sonra, sprey tarzında trombosit jel verildi ve toraksları uygun yöntemle kapatıldı. Köpekler trombosit jelin akut ve kronik inflamasyon dönemi etkilerini göstermek için iki gruba ayrıldı. Birinci gruptan 3. günde, ikinci gruptan ise 10. günde retorakotomi ile biyopsiler alındı.

Tüm deney hayvanlarına, National Institute of Health tarafından yayınlanmış olan (NIH Publication No.86-2 3, revised 1985), Institute of Laboratory Animal Resources tarafından hazırlanan “Laboratuar Hayvanları Kullanımı ve Bakım Kılavuzu” ve National Society for Medical Research tarafından düzenlenen “Laboratuar Hayvanlarının Bakım Prensipleri” ne uygun olarak gerekli bakım uygulanmıştır.

3.2. Anestezi Yöntemi ve Deneysel Model

Anestezi amacıyla intramusküler ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer) 20mg/kg olarak uygulandı. Kas gevşetici olarak xylazil HCL (Rompun, Bayer) 5 mg/kg kullanıldı. Operasyon sırasında gerek duyulduğunda ilave doz olarak intramusküler 10 mg/kg ketamin hidroklorür ve 2,5 mg/kg xylazil HCl verildi. Bu anestezi metodu spontan solunuma izin vermektedir. Ancak deneklerde torakotomi nedeni ile açık pnömotoraks meydana geleceğinden kontrollü solunum sağlamak için tüm hayvanlar entübe edildi ve ambu destekli ventilasyon uygulandı. Ventilasyon sırasında 10 lt/dk oksijen verildi. Tüm denekler daha önceden hazırlanmış özel masaya sağ üste gelecek şekilde yan pozisyonunda yatırıldı. Operasyon bölgesindeki tüyler tıraşlandı. Tüm deneklerde deri povidon iyodin ile temizlendi, torakotomi için hazırlanmış denek steril örtülerle örtüldü. Kot aralıkları sayıldı ve 5. interkostal mesafeden 10 cm'lik kesi ile deri insizyonu yapıldıktan sonra kaslar elektrokoter ile kesilerek toraks boşluğuna girildi (Resim 1-2).

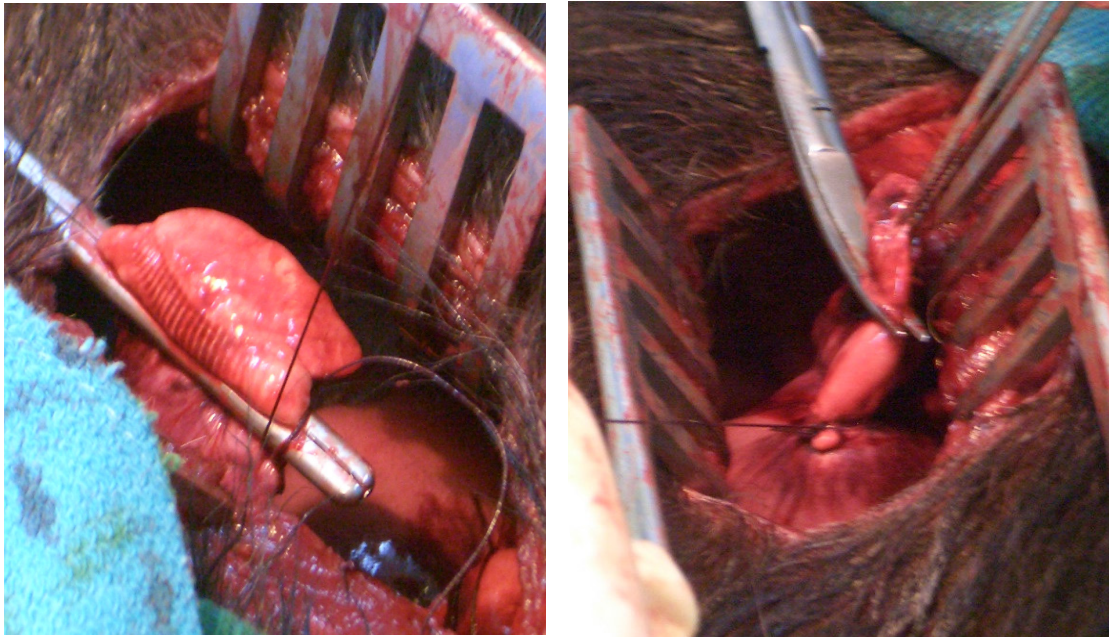


Resim1-2. Operasyona hazır denekte insizyon bölgesi ve operasyon masası

3.2.1. Denek Grupları

Grup 1-A (kontrol grubu – rezeksiyon yüzeyinin sadece sutureasyon ile onarılarak 3. günde biyopsilerin alındığı grup):

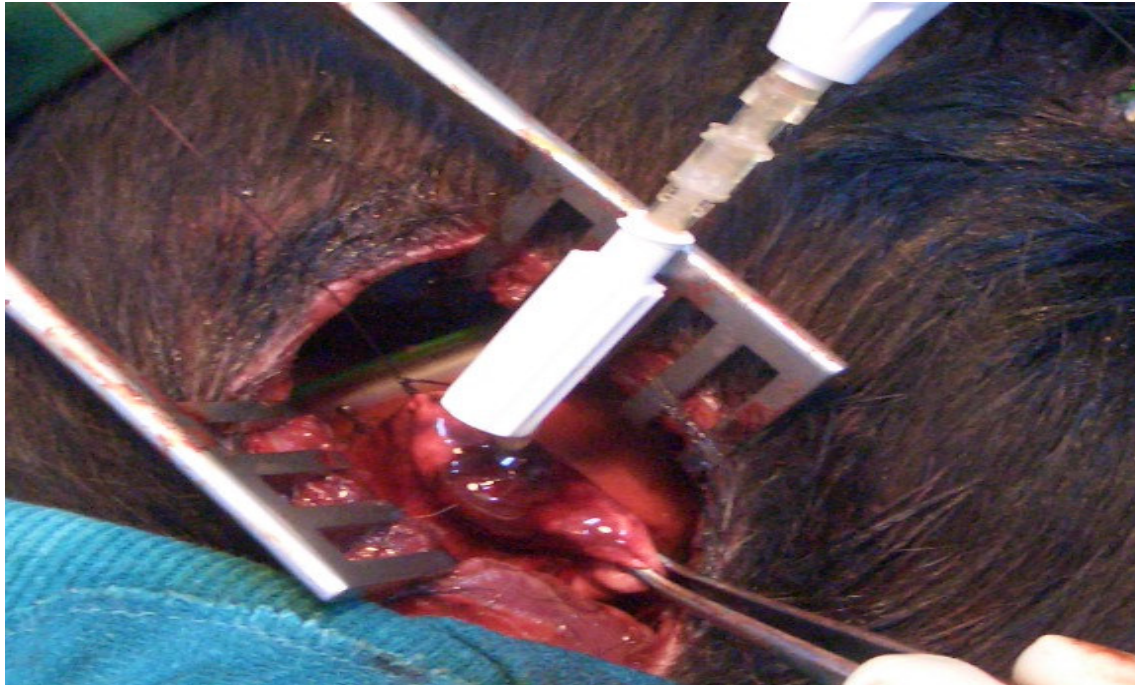
İlk beş deneğe sağ akciğer alt lob süperior segmentinin üst uç kısmına 3x2 cm genişliğinde wedge rezeksiyon yapıldı ve rezeksiyon hatlarının üzerine dikiş materyalinin gelmemesi ve dolayısı ile dikiş reaksiyonu olmaması için rezeksiyon hattının 1,5 cm altından, 3-0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon) ile 2 sıra "U" şeklinde dikiş tekniği kullanılarak parankim onarımı yapıldı ve biyopsileri 3. günde alınmak üzere olan kontrol grubu oluşturuldu (Resim 3-4).



Resim 3-4. Bir nolu denekte yapılan sutureasyon tekniği ve wedge rezeksiyon

Grup 1-B (deney grubu – rezeksiyon yüzeyi sutureasyon ile onarıldıktan sonra trombosit jel verilerek 3. gün biyopsilerinin alındığı grup):

Grup 1-A' daki 5 deneğin kontrol akciğer lobundaki rezeksiyon yüzeyi sadece sutureasyon ile onarıldıktan sonra, bu defa aynı akciğerlerin orta lob lateral segment üst uç kısmından 3x2 cm genişliğinde ikinci wedge rezeksiyon yapıldı. Rezeksiyon hatlarının üzerine dikiş materyalinin gelmemesi ve dolayısı ile dikiş reaksiyonu olmaması için rezeksiyon hatları yaklaşık 1,5 cm aşağıdan 3-0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon) ile iki sıra "U" şeklindeki dikiş tekniği ile, kontrol akciğer lobundaki gibi dikildi. Deney grubu olan bu lobda sutureasyona ek olarak her biri ayrı enjektörler içinde muhafaza edilen trombosit jel kullanım esnasında ortak bir pistonla ortak bir uçtan püskürtülerek rezeksiyon hattına bir tabaka şeklinde verildi ve biyopsileri 3. günde alınmak üzere olan deney grubu oluşturuldu (Resim 5).



Resim 5. Trombosit jel' in rezeksiyon hattına uygulanması

Grup 2-A (kontrol grubu – rezeksiyon yüzeyinin sadece sutureasyon ile onarilarak 10 günde biyopsilerinin alındığı grup):

Kalan diğer beş deneğin kontrol akciğer lobuna grub 1-A daki işlemlerin aynısı yapıldıktan sonra biyopsileri 10. günde alınmak üzere olan kontrol grubu oluşturuldu.

Grup 2-B (deney grubu – rezeksiyon yüzeyi sutureasyon ile onarıldıktan sonra trombosit jel verilerek 10. günde biyopsilerinin alındığı grup):

Gruba 2-A'daki beş deneğin kontrol akciğer lobuna grub 1-A daki işlemlerin aynısı yapıldıktan sonra, daha önceki gibi orta lob lateral segment üst uç kısımlarına, grub 1-B deki işlemlerinde aynısı yapıldıktan sonra, biyopsileri 10. günde alınmak üzere olan deney grubu oluşturuldu.

3.2.2. Belli Basınçlar Altında Hava Kaçaklarının Kontrolü

Rezeksiyon sonrası trombosit jel püskürtülme işlemi tamamlandıktan sonra köpeklerdeki entübasyon tüpünün dışarıda kalan ucuna özel olarak hazırlanmış basınç iletici hatlardan bir sistem bağlantısı yapılarak akciğerler havalandırıldı. Bu sistemdeambu ile havalandırılma esnasında invaziv basınç ölçer monitör ile bağlantı kurularak (manuel olarak ayarlanabilen basınç seviyelerinde) 15 ve 25 cm su basınçları altında akciğerler havalandırılırken toraks boşluğu serum fizyolojik solüsyonu ile dolduruldu. Rezeksiyon hattına verilen trombosit jelin serum fizyolojik ile teması sonucu olabilecek kaybını engellemek amacıyla bu kısım solüsyonunun dışında tutularak havalandırıldı ve hava kaçaklarının olup olmadığı değerlendirildi.

Tüm bu işlemlerden sonra bir adet 24 French toraks dreni apikal olarak yerleştirildi. Kot aralıkları 0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon) ile perikostal suturelar konarak kapatıldı, kaslar aynı suture materyali ile sürekli üst üste dikiş tekniği ile deri altı 3-0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon) ile deri ise 2/0 örgülü ipek (İPEK M, Medeks A.Ş.) ile kapatıldı. Deneklerin kendiliğinden uyanması

için daha önceden hazırlanmış olan uygun bir masaya alındı. Kapama işleminden iki saat sonra hava kaçağının olmaması üzerine toraks dreni bazal yapılarak sıvı drenajı kontrol edildikten sonra çekildi.

Tüm deneklere preoperatif tek doz, postoperatif 3 gün tek doz olmak üzere toplam 4 doz 1 gr. Cefazolin sodyum (sefazol 1gr, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş.) ve postoperatif 75mg diklofenak sodyum (Diclomec ampul 75mg, Mecom) 3 gün, günde iki doz olmak üzere intramuskuler olarak yapıldı.

Deneklerin beşi 3. günde, diğer beşi ise 10. günde olmak üzere tekrar laboratuvara alınarak aynı yöntemle uyutulup yine daha önce anlatılan aynı yöntemle operasyona alınıp retorakotomi yapıldı. Daha önce wedge rezeksiyon yapılan akciğer bölgeleri bulunarak önceden konulmuş olan sütur hatlarının üzerinden rezeksiyon hatları aynı yöntemle çıkartılarak numaralandırılmış, içine formol konulmuş olan biyopsi kapları içine kayıtları tutularak konuldu ve toraks daha önce anlatılan yöntemle kapatıldı.

3.3. Histopatolojik İnceleme

Fiksasyon amacıyla alınan materyal % 10 formalin içine konuldu. Trombosit jel verilen ve verilmeyen yüzeylerden 90 derece dik açı ile tam kat kesitler alınarak doku takip işleminden sonra parafine gömüldü ve parafin bloklar oluşturuldu. Tüm örneklerden 5 mikron kalınlığında alınan kesitler hematoksilin ve eosin ile boyandı. Granülasyon dokusu gelişimi çift kör olarak değerlendirildi. Preparatlar inflamatuvar (monosit, nötrofil) hücre infiltrasyonu, proliferatif fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri yönünden değerlendirildi. Kapiller ağın ve gevşek ekstrasellüler membranın görüldüğü, doku iyileşmesinin erken evresini oluşturan akut hücresel inflamasyon dönemi, granülasyon başlangıcını gösteren kollajen miktarı ve iltihabi hücre yoğunluğuna göre oluşan histopatolojik parametreler incelendi. Her sahada görülen %5-10 kollajen varlığı minimal fibrozis, %10-25 kollajen varlığı orta düzeyde fibrozis, %25 ve üzeri kollajen varlığı gelişmiş fibrozis şeklinde değerlendirmeye alındı. Vaskülarizasyon, inflamasyon, kollajen liflerin birikimi ve fibrozis gelişiminin

skorlaması tablo 2,3,4,5 deki gibi yapıldı. Histopatolojik değerlendirme hastanemiz patoloji kliniğinde görevli 2 patolog tarafından yapıldı.

Tablo 2. Vaskülarizasyonun değerlendirilmesi

İyi	+
Orta	++
Kötü	+++

Tablo 3. İnflamasyonun değerlendirilmesi

Her mikroskopi alanında %30 dan daha az iltihabi hücre	+
% 30-70 arasında iltihabi hücre bulunması	++
% 70 den fazla iltihabi hücre bulunması	+++

Tablo 4. Kollajen liflerin yoğunluğunun değerlendirilmesi

%5-10 kollajen lifler	+
%10-25 kollajen lifler	++
%25 ve üzeri kollajen lifler	+++

Tablo 5. Fibrozisin değerlendirilmesi

Minimal fibrozis	+
Orta düzeyde fibrozis	++
Gelişmiş fibrozis	+++

3.4. Bulguların İstatistiksel Analizi

Trombosit jel uygulanan ve uygulanmayan grupların 3. gün ve 10. gün biyopsilerine göre iyileşme hızı açısından farklı olup olmadığı GraphPad InStat (versiyon 3.05) programı kullanılarak ki-kare testiyle karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

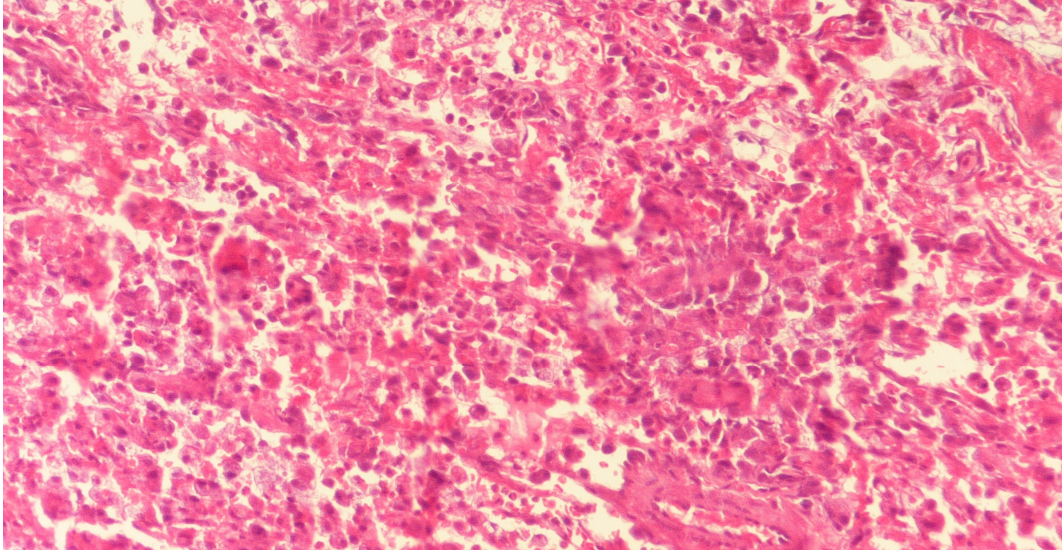
4. BULGULAR

Postoperatif deneklerin sekizi 10. günde ikisi retorakotomi sonrası lokal cilt enfeksiyonu gelişmesi üzerine yara bakımları ve tedavileri tamamlandıktan sonra 25. günde, canlı olarak veteriner gözetimindeki bir hayvan barınağına bırakıldı. Tüm deneklerde rezeksiyon sonrası yapılan hava kaçağı kontrolüne göre trombosit jel verilen ve verilmeyen rezeksiyon hatlarının her ikisinde de hava kaçağına rastlanılmadı.

Grub 1-A: Bu grupta rezeksiyon hatları makroskopik olarak değerlendirildiğinde tümünün ödemli ve hiperemik olduğu tespit edildi (resim 6). Histopatolojik değerlendirilmesinde ise inflamasyon hücrelerinin ve vaskülarizasyonun yoğun, kollajen birikiminin ise minimal düzeylerde olduğu gözlemlendi (Resim 7). Tüm bu parametrelere bakılarak fibrozisin minimal düzeylerde olduğu tespit edildi (Tablo 6).



Resim 6. Rezeksiyon hattında görülen ödem ve hiperemi



Resim 7. Yoğun inflamasyon hücrelerinin ve artmış vaskülarizasyonun histopatolojik görüntüsü

Tablo 6. Grup 1-A'nın histopatolojik inceleme sonuçları

Kontrol	Vaskülarizasyon	İnflamasyon	Kollajen	Fibrozis
1	++	+++	+	+
2	+++	+++	+	+
3	+++	+++	+	+
4	+++	+++	+	+
5	+++	+++	+	+

Hafif (+), Orta (++) , Yoğun (+++)

Grub 1-B: Bu grupta rezeksiyon hatları makroskobik olarak değerlendirildiğinde ilk üçünün diğer ikisine rağmen daha ödemli ve hiperemik olduğu gözlemlendi. Aynı üç denekte vaskülarizasyonun ve inflamasyonun yoğun, kollajen birikiminin ve fibrozisin minimal düzeyde olduğu görüldü. Diğer iki denekte ise vaskülarizasyon ve inflamasyonun orta düzeyde, kollajen ve fibrozisin yoğun olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Grup 1-B'nin histopatolojik inceleme sonuçları

Denek	Vaskülarizasyon	İnflamasyon	Kollajen	Fibrozis
1	+++	+++	+	+
2	+++	+++	+	+
3	+++	+++	+	+
4	++	++	+++	+++
5	++	++	+++	+++

Grup 1-A ve grup 1-B arasında yapılan karşılaştırmada grup 1-B deki iyileşme hızının grup 1-A ya göre kısmen daha iyi olduğu ve istatistiksel olarak sınırda anlamlılık görüldü ($p= 0,11$) ($X^2=2.50$).

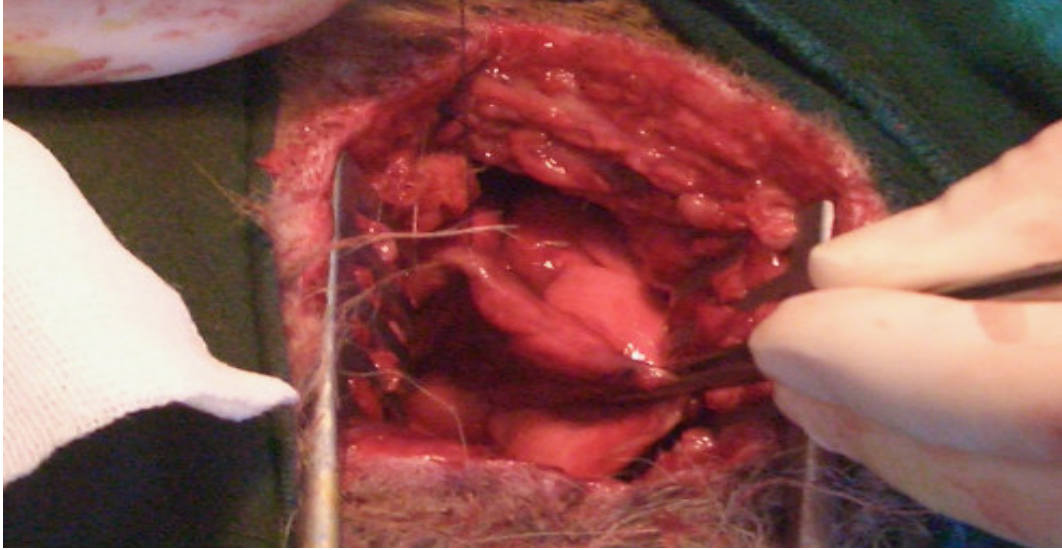
Grup 2-A: Bu grup makroskobik değerlendirildiğinde grup 2-B' ye göre daha hiperemik ve ödemli idi. Vaskülarizasyon ve inflamasyon orta düzeyde, kollajen birikimi ve fibrozisin minimal düzeyde olduğu gözlemlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Grup 2-A'nın histopatolojik inceleme sonuçları

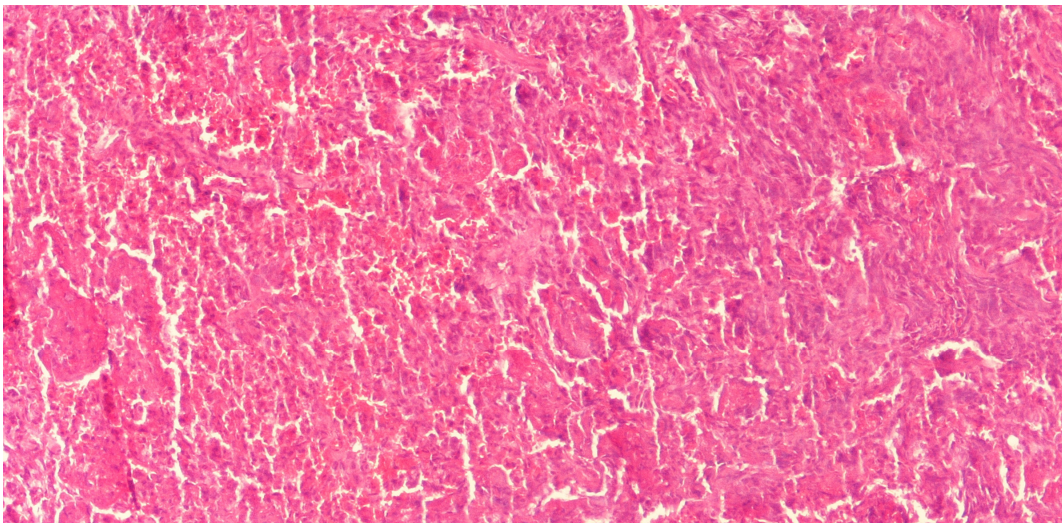
Kontrol	Vaskülarizasyon	İnflamasyon	Kollajen	Fibrozis
6	++	++	+	+
7	++	++	+	+
8	++	++	+	+
9	++	++	+	+
10	++	++	+	+

Grup 2-B: Bu grubun makroskobik incelemesinde bir denekteki rezeksiyon alanının ödemli ve hiperemik olduğu gözlemlendi. Histopatolojik incelemede ise yine aynı denekte vaskülarizasyonun ve inflamasyonun orta düzeyde olduğu, kollajen birikimi ve fibrozisin minimal olduğu gözlemlendi. Diğer dört denekte ise rezeksiyon alanının makroskobik olarak beyazladığı ve ödemin olmadığı gözlemlendi (Resim 8). Yine aynı dört denekte vaskülarizasyonun, inflamasyonun

minimal olduğu, kollajen birikiminin ve fibrozisin yoğun olduğu gözlendi (Resim 9) (Tablo 9).



Resim 8. Rezeksiyon hattında görülen fibrozise bağlı beyazlaşma



Resim 9. Minimal inflamasyon, yoğun kollajen birikimi ve yoğun fibrozisin histopatolojik görüntüsü

Tablo 9. Grup2-B'nin histopatolojik inceleme sonuçları

Denek	Vaskülarizasyon	İnflamasyon	Kollajen	Fibrozis
6	++	+	+++	+++
7	+	+	+++	+++
8	++	++	+	+
9	+	+	+++	+++
10	+	+	+++	+++

Grup 2-A ve grup 2-B arasında yapılan karşılaştırmada grup 2-B deki iyileşme hızının grup 2-A ya göre daha iyi olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0,009$) ($X^2=6.66$) görüldü. Biyopsi alınma zamanı dikkate alınmadan, trombosit jel verilen ve verilmeyen gruplar iyileşme hızı açısından değerlendirildiğinde yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.003$) ($X^2= 8.57$). Fakat trombosit jel verilerek 3. gün ve 10. gün biyopsileri alınan gruplar arasında iyileşme hızı açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p= 0.19$) ($X^2= 1.66$).

5. TARTIŞMA

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulmasıdır (34). Doku bütünlüğünün bozulmasını takiben, organizmanın kendiliğinden bir cevabı olan yara iyileşmesi; inflamasyon, hücre migrasyonu, anjiogenez, matriks sentezi, yeni kollajen oluşumu ve reepitelizasyon gibi çeşitli hücresel ve moleküler basamakları içeren kompleks bir süreçten oluşur (67-8). Bütünlüğü bozulan bir dokunun en düşük maddi kayba yol açacak şekilde birleştirilip devamlılığı ve fonksiyonelliğinin geri kazandırılması, cerrahinin en önde gelen temel amaçlarından biri olmuştur. Bu amaca yönelik olarak çeşitli kimyasal, fiziksel ve biyolojik ajanlar gerek topikal gerekse parenteral olarak kullanılmaktadır (69). Olayın karmaşıklığı ve tedavi alternatiflerinin eksikliği nedeniyle de yara iyileşmesinin tedavisinde hala yeterince başarılı sonuçlar alınamamakta ve özellikle son yıllarda alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi amacıyla yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Çağımızda moleküler biyoloji alanındaki hızlı gelişmeler bazı moleküllerin özelliklerinden yararlanmayı sağlamıştır. Bu biyolojik maddelerden biri de kandan elde edilen trombosit jeldir (64-6). Heterolog trombosit jelin immun yetmezlik ve viral enfeksiyonları taşıma riskinden dolayı, bir çok araştırmacı hastanın kendi kanından elde edilen TZP kullanmaya başlamışlardır (66). Direkt büyüme faktörleri uygulanmasının yara iyileşmesi üzerinde pozitif etkilerini gösteren pek çok çalışma varken, büyüme faktörlerinin akciğer parankimi üzerine direkt aplikasyonu ile ilgili olmamakla birlikte sadece solunum yolu epitelinin iyileşmesi üzerine yapılan birkaç çalışma vardır. (15, 70). Barrow ve arkadaşları (70), hasarlanmış respiratuar epitelyumun iyileşmesi üzerinde, eksojen büyüme faktörlerinin etkilerini incelemişlerdir. Çalışmalarında aerosol haline getirilmiş epidermal büyüme faktörü ve PDGF' yi koyun trakea epitelyumuna, duman hasarlanmasını takiben doğrudan bir endotrakeal tüple uygulamışlardır. Sonuçlarına göre, büyüme faktörlerinin hücre proliferasyonunu ve

diferansiasyonunu uyardığını ve akut hava yolu hasarında iyileşme sürecini hızlandırdığını tespit etmişlerdir. Koempel ve arkadaşları (15), ise yaptıkları çalışmada, trakealarında iatrojenik olarak yaralar oluşturdukları köpekleri üç gruba ayırmışlardır. Birinci gruba hiçbir şey verilmemiş, ikinci gruba sığır trombini ve kollajeni, üçüncü gruba ise PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) verilmiştir ve sonuç olarak PDGF verilen grupta yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu bulunmuştur.

Bizim bulgularımıza göre rezeksiyon sonrası trombosit jel uygulanan ve biyopsileri 3. günde alınan Grup 1-B' deki iyileşme hızı, Grup 1-A' ya göre istatistiksel olarak sınırdan anlamlılık düzeyinde kısmen daha iyi bulundu ($p=0,11$). Rezeksiyon sonrası trombosit jel uygulanan ve biyopsileri 10. günde alınan Grup 2-B' deki iyileşme hızı ise Grup 2-A' ya göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi bulundu ($p= 0,009$). Biyopsi alınma zamanı dikkate alınmadan, trombosit jel verilen ve verilmeyen gruplar iyileşme hızı açısından değerlendirildiğinde yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.003$). Buna göre trombosit jelin akciğer rezeksiyonu sonrası süturla birlikte uygulanmasının yara iyileşme sürecini hızlandırdığı söylenebilir.

Trombosit jelin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Henderson ve arkadaşları (71), yüzeysel yanık oluşturdukları 5 domuz üzerinde otolog trombosit jel kullanarak yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Trombosit jelin ekstrasellüler matriks ve granülasyon doku üretiminde önemli artışlara yol açtığını ve bunu da vasküler gelişimi hızlandırarak, fibroblast proliferasyonunu artırarak ve kollajen üretimini arttırarak yaptığını tespit etmişlerdir. Buna göre trombosit jelin gelecekte yanık tedavisinde bir rolü olabileceği sonucuna varmışlardır. Mazzucco ve arkadaşları (72), koroner bypass veya kapak replasmanı nedeniyle sternotomi uygulandıktan sonra iyileşmeyen yaraları olan bir grup hasta ile venöz, arteriyopatik veya basıya bağlı nekrotik ülserleri olan başka bir grup hastada otolog trombosit jelin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini, standart prosedürlerle tedavi edilen aynı rahatsızlıklara sahip diğer gruplarla karşılaştırmışlardır. Trombosit jel uygulanan her iki gruptaki hastalarda iyileşme

hızı kontrole göre anlamlı bir şekilde daha yüksek ve hastanede kalış süresi kontrole göre anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, kronik iyileşmeyen yaraları olan hastalarda trombosit jelle yapılan tedavinin önemli düzelme sağladığı ifade edilmiştir. Yara iyileşmesi üzerinde trombosit jel dışında başka ajanların etkilerini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Gençcelep ve arkadaşları (67), köpeklerin göğüs çeperinde oluşturdukları aseptik yaralara otolog fibrin uygulamışlar; yara oluşumunu takiben 21. güne kadar kabuk oluşumu, granülasyon doku gelişimi, epitelizasyon ilerlemesi ve enfeksiyonun varlığını makroskobik olarak değerlendirmişler, ayrıca 3, 7, 15 ve 21. günlerde aldıkları doku örneklerini histopatolojik olarak incelemişlerdir. Sonuçlarına göre otolog fibrin yapıştırıcı uygulanan olgularda yaranın kontrol grubundan daha kısa sürede kapandığı ve özellikle 3. haftada epitelizasyon ilerlemesinin kontrol grubundan daha iyi olduğu gözlenmiştir. Buna göre otolog fibrin yapıştırıcının maddi kayıplı yaralarda iyileşme sürecine olumlu katkı sağladığı için açık yara tedavisinde tercih edilebilecek biyolojik bir ajan olduğu kanısına varılmıştır. Yara iyileşmesi üzerinde, heterolog sığır kollajeni kullanılarak da birçok çalışma yapılmıştır. Sedlarik ve arkadaşlarının (73), hayvan derisi üzerinde bu konuda yaptıkları çalışmada, hayvanlar iki kontrol grubuna ve iki deneysel gruba ayrılmıştır. Deneysel grupları, doğal olarak ve kimyasal olarak hazırlanmış kollajen sünger ile kapatılan yaralar oluştururken, kontrol gruplarını havaya maruz bırakılanlar ve parafin örtü ile kapatılanlar oluşturmuştur. Sonuçlar karşılaştırıldığında havaya maruz bırakılanlar 50 günde, parafin örtü ile kapatılanlar 48 günde, doğal kollajen uygulananlar 24 günde, kimyasal kollajen kullanılan ise 27 günde iyileşmiştir. Kollajen sünger ile kapatılanlarda, sadece iyileşme zamanı kısaltılmakla kalmamış yara iyileşmesinin kalitesi de daha iyi olmuştur. Anadolu ve arkadaşlarının (74), bir başka büyüme faktörü olan granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün (GMCSF) yara iyileşmesi üzerindeki etkileri incelemişlerdir. Deneysel olarak tam kat cerrahi yara oluşturulan ratların bir grubuna topikal, diğer grubuna ise intralezyonel olarak 10mg/cm²/gün dozda 10 gün boyunca GMCSF uygulanmış ve bunlar %0.9 NaCl verilen kontrol gruplarıyla karşılaştırılmışlar. Topikal olarak GMCSF uygulanan grupta tam kat cerrahi yaraların %50 kapanma sürelerini kontrole

göre anlamlı derecede hızlandığı saptanmıştır. Diğer taraftan yaraların tam kapanma süreleri açısından her 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İntralezyonel GMCSF uygulamaları yapılan lezyonlarda ise ne %50 ne de tam kapanma süreleri açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Buna göre topikal olarak uygulanan GMCSF' in ülsere lezyonların tedavisinde özellikle yara boyutlarının kısa sürede küçültülebilmesi ve hastanın hastanede kalış süresinin kısılması açısından etkin bir topikal tedavi alternatifi olabileceği düşünülmüştür.

Göğüs cerrahları için akciğer cerrahisinden sonra uzamış hava kaçağı, genel günlük problemlerden birisidir. Sütur ve stapler hatlarının cerrahi doku yapıştırıcılarıyla desteklenmesi pek çok yıldır araştırılan bir konudur. Çünkü böyle bir yapıştırıcı olması durumunda göğüs tüplerinin daha erken çıkarılması, postop ağrının azaltılması, daha erken iyileşme, daha kısa hastahanedeki kalış ve daha az masraf mümkün olabilecektir (33). Doku yapıştırıcılarının kullanımı gelişen teknolojiyle ilişkili olarak gün geçtikçe artmaktadır. Kabul edilen bir sınıflama yoktur, fakat cerrahi yapıştırıcılar başlıca; biyolojik, sentetik ve genetik olarak yapılmış polimer protein yapıştırıcılar olmak üzere 3 kategoriye ayrılır. Emilemeyen doku yapıştırıcıları yara kenarlarının kapatılması gibi sadece yüzeysel olarak uygulanabilirler. Hemostaz, doku kenarlarının kaynaması, intestinal kaçaklar ve anastomozların yapıştırılması gibi internal uygulamalar için kullanılan yapıştırıcılar ise vücuda uyumlu ve emilebilir olmalıdır. Zamanla doku yapıştırıcıları muhtemelen kısmen veya tümüyle cerrahi prosedürlerde doku kaynaması için kullanılan sütur ve staplerlerin yerini alacaktır (75). Bu amaçla denenen yapıştırıcılardan birisi olan Jelatin-resorsinol-formaldehit yapıştırıcı, Wain ve arkadaşları (76) tarafından pulmoner rezeksiyondan sonra gelişebilecek hava kaçaklarını önlemek amacıyla uygulanmış ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre yapıştırıcının kullanıldığı grupta hava kaçağı görülme yüzdesi ve hastanede kalma süresi kontrole göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur ($p = 0.001$). Ayrıca göğüs tüpünün çekilme zamanı da kontrol grubuna göre daha kısa sürede gerçekleşmiştir ($p = 0.006$). Bu bulgular doğrultusunda Jelatin-resorsinol-formaldehit glue' un postop hava kaçaklarını önlemede etkili ve güvenli yeni bir

yapıştırıcı olabileceğini söylemişlerdir. Aynı yapıştırıcı ile Potaris ve arkadaşları (33), 36 torakotomi, 2 VATS ve bir rijid bronkoskopi uyguladıkları toplam 39 hastaya BioGlue uygulamışlardır. Bu hastalarda hava kaçağı ortalama 1 gün, total göğüs tüpü drenaj (hava ve sıvı) süresi ortalama 3 gün, hastanede kalma süresi ortalama 6 gün olarak bulunmuştur. Buna göre BioGlue kullanımının akciğer yaralanmalarının yapıştırılmasında ve suture ve stapler sınırlarından hava kaçağını önlemede etkili ve güvenli olabileceği ispatlanmıştır. Benzer olarak, Nomori ve arkadaşları (77), intraoperatif hava kaçağı olan 21 hastaya VATS uygulanması sırasında BioGlue uygulamışlar ve operasyon sırasında tüm hastalarda hava kaçaklarının önlendiğini gözlemlemişlerdir. Buna göre de BioGlue yapıştırıcısı kullanılmasının VATS prosedürleri sırasında gelişebilecek hava kaçaklarını önlemede etkili, basit ve güvenli bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır. Fakat bu yapıştırıcının en önemli dezavantajı, içerdiği formaldehit komponentinin dokular üzerine toksik olmasıdır (33).

Diğer bir doku yapıştırıcısı olan fibrin glue günümüzde posttravmatik olarak veya cerrahi girişim sırasında yaralanmış olan organların onarımında ve birleştirilmesinde kullanılmaktadır. Fibrin yapıştırıcının pozitif özellikleri; yapıştırıcı fonksiyonu, hemostatik etkisi ve yara iyileşmesini hızlandırmasıdır. Fibrin yapıştırıcının ana komponenti 340.000 dalton ağırlığında bir protein olan fibrinojendir (78). Trombosit jel ve fibrin yapıştırıcının her ikisi de etkili hemostatik ajanlardır, fakat trombosit jel daha yüksek konsantrasyonda trombosit içerir. Trombositler ise doku onarımı ve rejenerasyonunu başlatmak ve hızlandırmak için gerekli olan biyoaktif proteinleri ve büyüme faktörlerini salar. Trombosit jelde özellikle PDGF ve TGF- β major bir role sahiptir ve ekstrasellüler matriksin çökmesini önemli oranda stimüle eder (79). Bu yüzden de trombosit jel, dermal ve epidermal rejenerasyonu fibrin yapıştırıcıya göre daha hızlı düzeltir. Ayrıca yüksek fibrinojen konsantrasyonları yara iyileşmesini durdurduğu için, düşük konsantrasyonda fibrinojen içeren trombosit jel fibrin glue' ya üstünlük sağlayabilir. Trombositten zengin plazma (TZP) fibrin glue gibi doku yapıştırıcısı olarak kullanılamaz, fakat dermal ve epidermal rejenerasyonu artırmak için akut veya kronik yaralarda pozitif etkilere sahiptir (65). Trombosit jelin akciğer rezeksiyonlarını takiben gelişebilecek hava kaçaklarını önlemede

bir katkısı olup olmadığı yönünde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu çalışmamızda rezeksiyonu takiben trombosit jel uygulanan ve uygulanmayan grupların hiçbirinde hava kaçağına rastlamadık. Her ne kadar trombosit jelin doku yapıştırıcı özelliği olmasa da yara iyileşmesini hızlandırarak sekonder bir biçimde hava kaçaklarını önleyebileceği kanaatindeyiz.

Fibrin yapıştırıcının hava kaçaklarını önlemede etkisi olup olmadığını göstermek amacıyla Bergsland ve arkadaşları (80), sağ üst lob wedge rezeksiyonu yapılan tavşanları üç gruba ayırmışlar: I. gruba sadece fibrin glue, II. gruba sadece sütur ve III. gruba hem sütur, hem de fibrin glue uygulamışlar. Post operatif 1., 3. ve 14. günlerde herbir gruptan beşer tavşanın hava kaçağı basıncını ölçmüşler, daha sonra bunları öldürerek akciğer dokularını mikroskopik olarak incelemişler. I. grupta postop. hava kaçağı basıncı 1. günde düşük iken, postop 3. günde II. ve III. gruba eşit ve postop 14. günde ise daha yüksek bulunmuştur. Mikroskopik olarak ise, II.ve III. grupta hemorajik nekroz alanları fazla iken I. grupta minimal olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre fibrin glue'nin akciğer parankiminin etkili bir yapıştırıcısı olduğu sonucuna varılmıştır. Fleisher ve arkadaşları (81), pulmoner lobektomi uyguladıkları 14 hastaya yapıştırıcı olarak fibrin glue kullanarak postop hava kaçağını azaltmada etkili olup olmadığını, 14 standart prosedür uyguladıkları kontrol grubuyla karşılaştırarak bakmışlardır. Fakat ortalama hava kaçağı süresi, göğüs tüpünün çekilme süresi ve hastanede kalış süresi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu yüzden de pulmoner lobektomiden sonra hava kaçaklarının, göğüs tüp drenajının veya hastanede kalış süresini azaltmak amacıyla fibrin glue kullanımının etkili bir yöntem olmadığı sonucuna varılmıştır. Matsumoto ve arkadaşları (82), hava kaçaklarını önlemek amacıyla bir başka yapıştırıcı olan "serbest perikardiyal yağ petleri" kullanmışlardır. Bunun için pulmoner parankimal defekt oluşturdukları 4 köpeği bir ay boyunca izlemişler ve herhangi bir komplikasyon gelişmediğini görmüşlerdir. Bu sürenin sonunda köpekleri öldürerek yaptıkları histolojik incelemelere göre akciğerin kesilen kenarlarında granülasyon dokusuyla kapanmanın tam olduğu görülmüştür. Aynı petler bu kez pulmoner rezeksiyon uygulanan 23 hastaya yerleştirilmiş ve ortalama hava kaçağı süresi

2.3 ± 3.1 gün, göğüs tüpü drenaj süresi 4.3 ± 3.2 gün, postop hastanede kalış süresi 11.1 ± 3.7 gün olarak tespit edilmiştir. Buna göre " serbest perikardiyal yağ petlerinin hava kaçaklarını başarılı bir şekilde önleyebileceği sonucuna varılmıştır.

Toraksla ilgili operasyonlar ister açık cerrahi prosedürlerle, isterse endoskopik tekniklerle yapılmış olsun akciğer cerrahisinden sonra en sık komplikasyon hava kaçaklarıdır. Uzamış hava kaçağı morbidite sıklığını ve hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Günümüzde alveolar hava kaçağının önlenmesinde sualtı drenajı, pudra veya otolog kan içeren sklerozan yapıştırıcı ajanların göğüs tüpü aracılığı ile verilmesi, küçük hava yollarının endobronşiyal olarak tıkanması, fibrin yapıştırıcıların torakoskopik olarak uygulaması gibi bazı yöntemler kullanılmaktadır(7-11). İntraoperatif olarak ise apikal tent indirilmesi, diyafragma yükseltilmesi, akciğer parankimi üzerine fibrin yapıştırıcı ve benzerlerinin uygulanması, elektrokoter veya lazer uygulanması yapılmaktadır (12-4).

Bu yüzden de pulmoner hava kaçağı için pek çok yeni tipteki cerrahi yapıştırıcılardan beklenti yüksektir. Pulmoner hava kaçağının kontrolünde fibrin yapıştırıcıların kullanımı tartışmalıdır. Cerrah gruplarının çoğu fibrin yapıştırıcıların yararlı etkilerini savunurken, bir kısmı cerrah ise buna zıt raporlar yayınlamışlardır. Literatürdeki tartışmalarda görülmüştür ki fibrin yapıştırıcı sprey sistemi ile kuru akciğer yüzeyine doğru bir şekilde uygulanırsa küçük pulmoner hava kaçağını azaltabilir (1).

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Süturlar ve stapler aletinin kullanımıyla akciğer parankimindeki cerrahi defektlerin geleneksel yöntemlerle tamir edilmesinin bir dezavantajı sağlıklı akciğer parankimininde birlikte tahrip edilmesidir.
2. Major hava kaçağı olan bir hastaya yapılan operasyon tek başına yapıştırıcıların kullanılmasıyla başarılı olamaz.
3. Cerrah herhangi bir hava kaçağını dikişle, staplerle, elektrokoterle vb. ile azaltmalıdır.
4. Eğer küçük-orta derecede hava kaçağı kapatılacaksa ve akciğer tam ekspansiyon oluyor ve göğüs duvarına yapışıyor ise akciğer cerrahisinde yapıştırıcıların kullanımı avantajdır. Böylece akciğer kollapsı önlenir ki bu başarılı bir akciğer rezeksiyonunun öncelikli hedefidir.
5. Akciğer rezeksiyonunu takiben süturla birlikte trombosit jel uygulanması, gerek erken dönemde (3. gün), gerekse geç dönemde (10.gün) yara iyileşmesini hızlandırmaktadır.
6. Yara iyileşmesinin hızlı olması muhtemelen olası hava kaçaklarının gelişmesini de önleyebilir.
7. Bu yüzden akciğer rezeksiyonu prosedürüne trombosit jelin eklenmesi yeni bir cerrahi yaklaşım olabilir fakat bu bulguların klinik çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kjaergard HK, Pedersen JH, Krasnik M, et al. Prevention of air leakage by spraying viovostat fibrin sealant after lung resection in pigs. CHEST. 2000; 117:1124-1127.
2. Fabian T, Frederico JA, Poon RB. Fibrin glue in pumonary resection: A Prospective Randomized, Blinded Steady. Ann Thorac Surg. 2003; 75:1587-1592.
3. McKenna RJ, Fischel RJ, Brenner M, Gelb AF. Use of the Heimlich valve to shorten hospital stay after lung reduction surgery for emphysema. Ann Thorac Surg. 1996; 61:1115-1117.
4. Ponn RB, Silverman HJ, Frederico JA. Outpatient chest tube management. Ann Thorac Surg. 1997; 64:1437-1440
5. Rice TW, Kirby TJ. Prolonged air leak. Chest Surg Clin North Am. 1992; 2:802-811.
6. Abolhoda A, Liu D, Brooks A, Burt M. Prolonged air leak following radical upper lobectomy. An analysis of incidence and possible risk factors. CHEST. 1998; 113:1507-1510.
7. Cerfolio RJ, Bass C, Katholi CR. Prospective randomized trial compares suction versus water sealfor air leaks. Ann Thorac Surg. 2001; 71:1613-1617
8. Marshall MB, Deeb ME, Bleier JI, Kucharczuk JC, Friedberg JS, Kaiser LR, et al. Suction vs water seal after pulmonary resection: a randomized prospective study. CHEST. 2002; 121:831-835.
9. Rivas de Andres JJ, Blanco S, de la Torre M. Postsurgical pleurodesis with autologous blood in patients with persistent air leak. Ann Thorac Surg. 2000; 70:270-277.
10. Poon RB, D'Agostino RS, Stern H, Weestcott LJ. Treatment of peripheral bronchopleural fistulas with endobronchial occlusion coils. Ann Thorac Surg. 1993; 56:1343-1347.
11. Thislethawite PA, Lukhetic JD, Ferson PF, Jamieson SW. Ablation of persistent air leaks after thoracic procedures with fibrin sealant. Ann Thorac Surg. 1999; 67:575-577.
12. Okur E, Kir A, Halezeroglu S, Alpay AL, Atasahili A. Pleural tenting following radical upper lobectomies or bilobectomies of the lung to prevent residual air space and prolonged air leak. Eur J Cardio - Thorac Surg. 2001; 20(5):1012-1015.

13. Cerfolio RJ, Holman WL, Kathli CR. Pneumoperitoneum after concomitant resection of the right middle and lower lobes (bilobectomy). *Ann Thorac Surg*. 2000; 70(3): 942-947.
14. LoCicero J, Hartz RS, Frederikson JW, et al. New applications of laser in pulmonary surgery: hemostasis and sealing of air leaks. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:751-760.
15. Koempel JA, Gibson SE, O'Grady K, Toriumi DM. The effect of platelet-derived growth factor on tracheal wound healing. *Int J Pediatr Otorhi*. 1998; 46:1-8
16. Belboul A, Dernevik L, Aljassim O, Skrbic B, Radberg G, Roberts D. The effect of autologous fibrin sealant (Vivostat) on morbidity after pulmonary lobectomy: a prospective randomised, blinded study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26:1187-1191.
17. Rappolee DA, Werb Z. Macrophage-derived growth factors. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1992; 181:87-140.
18. Shields TW. Anatomy of the pleura. In: Shields TW, eds. *General Thoracic Surgery* (5th edition). Philadelphia, Williams & Wilkins, 2000: 667-670.
19. Snell. RS. *Klinik Anatomi. Toraks II göğüs boşluğu* (Çev. Yıldırım M). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi (5. Baskı) 1995: 75-131.
20. Shields TW. Surgical anatomy of the lungs. In: Shields TW, eds. *General Thoracic Surgery* (5th edition). Philadelphia, Williams & Wilkins. 2000: 63-75.
21. Staubesand J. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. (20th edition). Thoracic and abdominal viscera. Munich, Urban & Schwarzenberg. 1989: 86-246.
22. Carlos L, Carnerio J. *Temel Histoloji*. (Çev. AYTEKİN Y, SOLAKOĞLU S.) İstanbul, Nobel tıp Kitabevi. (1.Baskı) 2006: 349-368.
23. Reid LM, Jones R. Mucous membrane of respiratory epithelium. *Environ Health Prespect*. 1980; 35: 114-119.
24. Gold MW, Murray JF, Nadel JA. *Göğüs hastalıklarında tanı yöntemleri atlası* (Çev. Tetikkurt C, Tetikurt S.) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi (1.Baskı). 2003: 43-61.
25. Batırel H, Yüksel M. *Türkiye'de ve dünyada göğüs cerrahisi*. Yüksel M, Kalaycı G (eds). *Göğüs Cerrahisi* (1.Baskı) İstanbul, Bilmedya Grup, 2001:1-5.
26. Kalaycı G, Dilege Ş. *Akciğer rezeksiyonları*. Yüksel M, Kalaycı G (eds). *Göğüs Cerrahisi* (1.Baskı) İstanbul, Bilmedya Grup, 2001: 133-142.

27. Kalaycı G, Dilege Ş. Akciğer rezeksiyonları. Ökten İ, Güngör A (eds). Göğüs Cerrahisi (cilt I, 1.baskı) Ankara, Sim Matbaacılık, 2003: 483-500.
28. Fell SC, Kirby TJ. Limited pulmonary resection. In: Pearson F. G, Cooper J. D, Deslauriers J, Ginsberg R. J, Hiebert C. A, Patterson G. A, Urschell H. C. Jr. (eds) Thoracic Surgery (2nd ed.). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002: 1002-1004
29. LoCicero J, Poon R. P, Daly B. D. T, Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In : Shields TW (eds). General Thoracic Surgery (5th edition). Philadelphia, Williams & Wilkins, 2000: 1311-1341.
30. Reigstad LJ, Varhaug JE, Lillehaug JR. Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family. FEBS Journal. 2005; 272: 5723-5741.
31. Shields TW, Poon RB. Complication of pulmonary resections. In: Shields TW (eds). General Thoracic Surgery (5th edition). Philadelphia, Williams & Wilkins. 2000: 481-505.
32. Kalaycı G, Dilege Ş. Akciğer cerrahisi sonrası komplikasyonlar ve tedavisi. Yüksel M, Kalaycı G (eds). Göğüs Cerrahisi (1.Baskı) İstanbul, Bilmedya Grup, 2001:807-816.
33. Potaris K, Mihos P, Gakidis I. Preliminary results with the use of an albuminglutaraldehyde tissue adhesive in lung surgery. Med Sci Monit. 2003; 9(7): 179-183.
34. Eaglstein WH, Falanga V. Chronic wounds. Surg Clin North Am. 1997; 77:688-697.
35. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Ann Surg. 1986; 204:322-330.
36. Anadolu RY, Boyvat A, Ekmekçi PK. Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün yara iyileşmesi üzerindeki etkileri. Turk J Dermatopathol. 1988; 7:3-4.
37. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. Transfus Apher Sci. 2004; 30:145-151.
38. Mian M, Beghe F, Mian E. Collagen as a pharmacological approach in wound healing; Int J Tiss React. 1992; XIV (Suppl): 1-9.
39. Carter CA, Jolly DG, Worden CE, Hendren DG, Kane CJM. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. Exp Mol Pathol. 2003; 74: 244-255.

40. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, Temel Patoloji(Çev. Çevikbaş U.) Nobel Tıp Kitabevi İstanbul(Baskı 6). 2000:47-59.
41. Yenerman M. İltihabın iyileşmesi ve onarım. Yenerman M.(eds). Genel Patoloji (Cilt 2, 3.baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 941-960.
42. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. Surg Clin N Amer. 1997; 77:509-528.
43. Millikan LE. Fibrel and wound healing. Clin Dermatol. 1991; 9(4): 569-572.
44. Doherty GM, Meko JB, Olson JA, Peplinski GR, Worralln K. Washington Cerrahi El Kitabı (Çev. Aydın S, Çağlıkülekçi M, Çolak T.). Adana, Nobel Tıp Kitabevi (Baskı 2). 2002: 142-154.
45. Nursal TZ, Baykal A, Hamaloğlu E. Yaşlılarda yara iyileşmesi: fark var mı? Turk J Geriatr. 1999; 2(1): 29-32.
46. Mian M, Aloisi R, Benetti D, Rosini S, Fantozzi R. Potential role of heterologous collagen in promoting cutaneous wound repair in rats. Int J Tissue React. 1992; 14 (Suppl): 43-52.
47. Chen YS, Chao CC, Wen F, Kai W L, Thierry B. Platelet derived growth factor-ab and transforming growth factor beta1 in platelet gels activated by single donor human trombin. Transfusion. 2004; 44: 945-946.
48. Mankad PS, Codispoti M. The role of fibrin sealants in hemostasis. Am J Surg. 2001;182: 21–28.
49. Bhanot S. and Alex J. C. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. Facial Plast Surg. 2002; 18: 122-127
50. Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2004; 359(1445): 839-850.
51. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. IUBMB Life. 2001; 52(1-2):61-66.
52. Perona R. Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors. Clin Transl Oncol. 2006; 8(2):77-82.
53. Rudkin GH, Miller TA. Growth factors in surgery. Plast Reconstr Surg. 1996; 97(2): 469-476.
54. Chodorowska G, Tomczyk M, Glowacka A. Basic-fibroblast growth factor (b-FGF)--its biological role in physiologic and pathologic conditions. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska. 2004; 59(1): 286-291.

55. Hudson-Goodman P, Girard N, Jones MB. Wound repair and the potential use of growth factors. *Heart Lung*. 1990;19(4):379-384.
56. Hock, JM., Centrella M, and Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology*. 1988;122: 254-260.
57. Brown GL, Nanney LB, Griffen J, Cramer AB, Yancey JM, Curtsinger LJ, et al. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med*. 1989; 321:76-79.
58. Brown GL, Curtsinger L, Jurkiewicz MJ, Nahai F, Schultz G. Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor. *Plast Reconstr Surg*. 1991; 88:189-196.
59. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol*. 1994; 12:157-169.
60. McGee GS, Davidson JM, Buckley A, Sommer A, Woodward SC, Aquino AM, et al. Recombinant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing. *J Surg Res*. 1988; 45:145-153
61. Mooney DP, O'Reilly, Gamelli RL. Tumor necrosis factor and wound healing. *Ann Surg*. 1990; 211:124-129.
62. Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT, Bishop JB, Youngerman JS, Hayward PG, et al. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann. Surg*. 1992; 216: 401-406.
63. Sprugel KH, McPherson JM, Clowes AW, Ross R. Effects of growth factors in vivo. I. Cell ingrowth into porous subcutaneous chambers. *Am J Pathol*. 1987; 129:601-613.
64. Whitman DH, Berry RL, and Gren DM. Platelet gel an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 55: 1294-1299.
65. Altmeyden J, Hansen E, Bonnlander GL, Horch RE, Jeschke MG. Composition and characteristics of an autologous thrombocyte gel. *J Surg Res*. 2004; 117: 202–207.
66. Öztürk MK, Bozkurt FY, Per-odontal rejenerasyonda yeni bir yaklaşım trombosit zengin plazma. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2005;8 (2):119-127.

67. Gençcelep M, Aslan L, Yüksel H, Karasu A, Bakır B. Otolog Fibrin yapıştırıcının Açık yara tedavisinde iyileşme üzerine etkisi: Deneysel Çalışma. YYÜ Vet Fak. Derg. 2001; 12 (1-2): 101-104.
68. Pierce GF, Mustoe TA. Pharmacologic enhancement of wound healing. Annu. Rev. Med. 1995; 46:467-481.
69. Kjaergard HK, Weisfogh US, Sorensen H, Thies J, Rygg I. Autologous fibrin glue preparation and clinical use. Thoracic Surgery Eur J Cardio-Thoracsurg. 1992; 6; 52-54.
70. Barrow RE, Wang CZ, Evans MJ, Herndon DN. Growth factors accelerate epithelial repair in sheep trachea. Lung.1993;171:34-35.
71. Henderson JL, Cupp CL, Ross EV, Shick PC, Keefe MA, Wester DC, et al. The effects of autologous platelet gel on wound healing. Ear Nose Throat J. 2003; 82(8): 598-602.
72. Mazzucco L, Medici D, Serra M, Panizza R, Rivara G, Orecchia S, et al. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. Transfusion. 2004; 44: 1013-1018.
73. Sedlarik KM, Schoots C, Oosterbaan JA, Klopper JP. Healing of a deep skin wound using a collagen sponge as dressing in the animal experiment. Aktuelle Traumatol. 1992; 22(5): 219-228.
74. Anadolu RY, Boyvat A, Ekmekçi PK. Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün yara iyileşmesi üzerindeki etkileri. Turk J Dermatopathol. 1998; 3(7): 22-27.
75. Cuschieri A. Tissue adhesives in endosurgery. Semin Laparosc Surg. 2001; 8(1): 63-68.
76. Wain JC, Kaiser LR, Johnstone DW, Yang SC, Wright CD, Friedberg JS, et al. Trial of a novel synthetic sealant in preventing air leaks after lung resection. Ann Thorac Surg. 2001; 71(5):1623-1628.
77. Nomori H, Horio H, Morinaga S, Suemasu K. Gelatin-resorcinol-formaldehyde-glutaraldehyde glue for sealing pulmonary air leaks during thoracoscopic operation. Ann Thorac Surg. 1999; 67(1): 212-216.
78. Marikawa T. Tissue sealing. Am J Surg. 2001; 182: 29-35.
79. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. Facial Plast Surg. 2002;18: 27-33.

80. Bergsland J, Kalmbach T, Balu D, Feldman MJ, Caruana JA, Gage AA. Fibrin seal – an alternative to suture repair in experimental pulmonary surgery. *J Surg Res.* 1986; 40(4):340-345.
81. Fleisher AG, Evans KG, Nelems B, Finley RJ. Effect of routine fibrin glue use on the duration duration of air leaks after lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 1990; 49(1): 133-134.
82. Matsumoto I, Ohta Y, Oda M, Tsunozuka Y, Tamura M, Kawakami K, Watanabe G. Free pericardial fat pads can act as sealant for preventing alveolar air leaks. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(6): 2321-2324.
83. Brunelli A, Monteverde M, Borri A, Salati M, Marasco RD, Al Refai M, et al. Comparison of water seal and suction after pulmonary lobectomy: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6): 1932-1937.