

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

RATLARDA MEDİASTİNOSKOPİ SONRASI MEDİASTİNAL
YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE E VİTAMİNİ,
METİLPREDNİZOLON VE TENOKSİKAM'IN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet KILIÇ

TRABZON-2015

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

RATLARDA MEDİASTİNOSKOPI SONRASI MEDİASTİNAL
YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE E VİTAMİNİ,
METİLPREDNİZOLON VE TENOKSİKAM ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet KILIÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bekir Sami KARAPOLAT

TRABZON-2015

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması sırasında ve uzmanlık eğitimim süresince desteğini, tecrübelerini, bilgilerini esirgemeyen, tez yöneticim sayın Doç. Dr Bekir Sami KARAPOLAT'a, Anabilim Dalı Başkanım sayın Prf. Dr Celal TEKİNBAŞ'a değerli hocam, Doç. Dr Atila TÜRKYILMAZ'a,

Patolojik değerlendirmedeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Sevdegül MUNGAN'a,

Keyifle çalışma imkanı bulduğum asistan arkadaşlarım Dr. M. Esat Yamaç, Dr. Harun Tunç, Dr. Fatoş Kozanlı ve Dr. Kübra Nur Seyis'e,

Diğer servislerde çalışan değerli hocalarım, uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Uyum içinde çalıştığımız değerli hemşire arkadaşlar ve tüm hastane çalışanlarına,

Hayatımın her evresinde bana destek olan değerli aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ratlarda mediastinoskopi sonrası mediastinal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamini, metilprednizolon ve tenoksikam'ın etkilerinin karşılaştırılması

Amaç: Tıbbi alandaki gelişmelere paralel olarak kanserli hastalarda mediastinal bölgenin mediastinoskopi işlemi ile birden fazla kez değerlendirilmesi gerekliliği artmaktadır. Remediastinoskopi adı verilen bu işlem, önceki cerrahi girişimler sonucu oluşan fibrozis ve adezyonlar nedeniyle güçlük arz etmektedir. Adezyon önleyici etkili, kolay uygulanır ve güvenilir ajan arayışları sürmektedir. Bu kapsamda çalışmamızda ratlarda mediastinoskopi sonrası mediastinal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamini, metilprednizolon ve tenoksikamın etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ratlar randomize olarak her birinde 6 denek bulunan 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna yalnızca mediastinal cerrahi prosedür uygulanırken E vitamini, metilprednizolon ve tenoksikam gruplarına cerrahi prosedür ve ilgili ilaç uygulandı. Denekler sakrifiye edildikten sonra dokular histopatolojik olarak incelendi ve fibrozis açısından skorlandı.

Bulgular: Gruplar arasında postoperatif fibrozis oluşma oranları ve ortalama fibrozis skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte kontrol grubundaki tüm deneklerde postoperatif fibrozis görülürken, E vitamini grubunda 3, metilprednizolon grubunda 3 ve tenoksikam grubunda 1 denekte fibrozisin oluşmadığı gözlemlendi. E vitamini, metilprednizolon ve tenoksikam gruplarının ortalama fibrozis skorları (sırasıyla $0,50 \pm 0,55$, $0,67 \pm 0,82$ ve $0,83 \pm 0,41$) kontrol grubununkine ($1,33 \pm 0,52$) kıyasla daha düşük olarak saptandı.

Sonuç: Mediastinoskopi sonrası mediastinal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamini, metilprednizolon ve tenoksikamın etkilerini değerlendirdiğimiz bu çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da klinik olarak dikkate alınabilecek fibrozis önleyici bulgular elde ettiğimizi söyleyebiliriz.

SUMMARY

Comparison of the effects of vitamin E, methylprednisolone and tenoxicam in preventing mediastinal adhesions after mediastinoscopy in rats

Background/Aim: In parallel with the developments in the fields of medicine, the requirement of multiple examination of the mediastinal region using mediastinoscopy in cancer patients is increasing. This procedure, which is called remediastinoscopy, causes difficulties due to fibrosis and adhesions resulting from previous surgeries. The search for an easily applicable and reliable agent that has adhesion-inhibiting effect is ongoing. Within this scope, in the present study, it was aimed to investigate the effects of vitamin E, methylprednisolone, and tenoxicam in preventing mediastinal adhesions after mediastinoscopy in rats.

Materials and Methods: Rats were randomly divided into 4 groups, with 6 subjects in each. While only the mediastinal surgical procedure was performed in the control group, the surgical procedure and the relevant drugs were performed in the vitamin E, methylprednisolone, and tenoxicam groups. After the subjects were sacrificed, the tissues were examined histopathologically and fibrosis was scored.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of the rate of postoperative fibrosis formation and the mean fibrosis scores. While postoperative fibrosis was observed in all subjects in the control group, fibrosis was not observed in 3 subjects in the vitamin E group, in 3 subjects in the methylprednisolone group, and in 1 subject in the tenoxicam group. The mean fibrosis scores of the vitamin E, methylprednisolone, and tenoxicam groups (0.50 ± 0.55 , 0.67 ± 0.82 , and 0.83 ± 0.41 , respectively) were found to be lower as compared to those of the control group (1.33 ± 0.52).

Conclusion: Although there was no statistically significant difference between the groups in the present study, in which we evaluated the effects of vitamin E, methylprednisolone, and tenoxicam in preventing mediastinal adhesions after mediastinoscopy, it can be suggested that our findings on fibrosis prevention can be considered clinically important.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mediastinoskopi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Endikasyonları.....	4
2.1.4. Kontrendikasyonları	6
2.1.5. Mediastinoskopide Teknik	6
2.1.6. Komplikasyonlar	7
2.2. Remediastinoskopi	8
2.3. Cerrahi Yara İyileşmesi ve Adezyon	10
2.4. Cerrahide Adezyon Önleyici Stratejiler	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	16

3.1. Denekler	16
3.2. Cerrahi Prosedür	16
3.3. Histopatolojik Değerlendirme	17
3.4. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	28
KAYNAKLAR.....	29

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AJCC	Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)
BT	Bilgisayarlı tomografi
COX	Siklooksijenaz
eNOS	Endotelyal nitrik oksid sentetaz
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (<i>Food and Drug Administration</i>)
HA	Hyaluronik asit
IL	İnterlökin
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksid sentetaz
KMS	Karboksimetilsellüloz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MDA	Malondialdehid
MM	Metilen mavisi
MMP	Matriks metalloproteazlar
MPO	Miyeloperoksidaz
nNOS	Nöronal nitrik oksid sentetaz
NOS	Nitrik oksid sentetaz
NSAİ	Non-steroid anti-inflamatuar
PA	Plazminojen aktivatörü
PET	Pozitron emisyon tomografi
ROS	Reaktif oksijen türleri
SF	Serum fizyolojik
SOD	Superoksid dismutaz
TGF- β 1	Transforme edici büyüme faktörü beta-1
TNF- α	Tümör nekroz faktörü-alfa
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
uPA	Urokinaz tip plazminojen aktivatörü
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gruplara göre fibrozis durumu.....	18
Şekil 2. Fibrozis skoru 0 olan bir histopatolojik kesit örneği.....	19
Şekil 3. Fibrozis skoru 1 olan bir histopatolojik kesit örneği.....	20
Şekil 4. Fibrozis skoru 2 olan bir histopatolojik kesit örneği.....	20



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Deneklerin tanımlayıcı bilgileri	18
Tablo 2. Çalışma gruplarının fibrozis skorlarına göre dağılım	19
Tablo 3. Çalışma gruplarının fibrozis skorları	19



1. GİRİŞ

Mediastinoskopi mediasteninin primer patolojilerinin ve mediastinal lenf nodlarını tutan bazı malign hastalıkların teşhisinde, evrelendirilmesinde ve tedavisinin planlanmasında kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. Akciğer ve mediastene ait birçok lezyonun mediastinal lenf bezlerine drene olması ve bu lenf bezlerinden örnek alınmasının gerekliliği mediastinoskopinin değerini artırmaktadır.

Mediastinoskopi supin pozisyonunda, genel anestezi altında, küçük bir servikal insizyon ile pretrakeal fasyanın altında bir tünel oluşturulup mediastinoskopun ilerletilmesi ile sağ ve sol paratrakeal ve subkarinal bölgedeki lenf nodlarından örnek alınmasını sağlar. Bu işlem sonrasında mediastinal bölgede ciddi derecede fibrozis ve adezyonlar meydana gelir. Son yıllarda tıbbi alandaki gelişmelere paralel olarak mediastinal kitle veya lenf bezlerinin mediastinoskopi ile tekrar örneklenmesi ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi gerekliliği giderek artmaktadır. Ancak remediastinoskopi adı verilen bu ikinci işlem, önceki mediastinoskopi sonrası meydana gelmiş olan fibrozis ve adezyon oluşumu nedeniyle oldukça güçlük arz etmektedir.

Remediastinoskopi bölgenin önemli anatomik yapılar içermesi ve ayrıca radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavilerin dokular üzerinde önemli değişiklikler oluşturması nedeniyle de önemli teknik zorluklar içermektedir. Dolayısıyla remediastinoskopi, teorik olarak mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda neoadjuvan veya indüksiyon tedavisi sırasında lenf nodlarını değerlendirmek için uygun bir yöntem gibi görünse de pratikte arzu edilen sıklıkta uygulanamamaktadır.

Mediastinoskopi ve benzeri diğer cerrahi girişimlerde meydana gelen fibrozisin sonraki operasyonları zorlaştırması nedeniyle adezyon oluşumunun önlenmesi istenen bir durumdur. Adezyon fizyopatolojisinin her aşamasının açık olarak anlaşılabilmesi nedeniyle de bugün adezyon önleyici etkili, güvenilir, kolay uygulanabilir, üzerinde görüş birliği sağlanmış bir ajan mevcut değildir. Bununla birlikte mevcut bazı adezyon önleyici onaylanmış stratejiler klinik çalışmalarda kullanılmakta ve etkililik ve güvenilirlik yönünden kıyaslama çalışmaları sürmektedir. Öte yandan, deneysel hayvan çalışmalarında da

adezyon önleyici fiziksel bariyerler, çeşitli maddeler ve ilaçlar uzun yıllardır araştırılmaktadır.

Bu çalışmada mediastinoskopi sonrası mediastinal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamini, metilprednizolon ve tenoksikamın etkilerini değerlendirmek ve sonuçları karşılaştırmak amaçlanmıştır. Deneysel çalışmalar neticesinde olumlu sonuçlar alınmışsa da klinik faz 1 ve faz 2 çalışmalar yapılarak insanlarda bu ilaçların etkileri araştırılmalıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mediastinoskopi

2.1.1. Tanım

Mediastinoskopi, genel anestezi altında, küçük bir servikal insizyon ile pretrakeal fasyanın altında bir tünel oluşturup mediastinoskopun ilerletilmesi ile sağ ve sol paratrakeal ve subkarinal bölgedeki lenf nodlarından örnek alınmasını sağlayan minimal invaziv bir işlemdir (1).

2.1.2. Tarihçe

Mediastene yönelik tedavi amaçlı cerrahi girişim ilk kez *Heidendain* tarafından yapılmış ve üst mediastenden başarılı apse drenajı 1899 yılında rapor edilmiştir (2). *Daniels* (3) 1949 yılında skalen lenf nodu biopsisinin tanısal değerini göstermiştir. *Harken* ve ark. (4) 1954 yılında superior mediastinal ve paratrakeal lenf nodlarının histopatolojik örneklemesinin yapılabildiği servikal mediastinal eksplorasyonu tanımlamışlardır. Mediastinoskopi ilk kez 1959'da *Carlens* (5) tarafından uygulanmıştır. Yöntem bazı modifikasyonlarla geliştirilerek günümüze dek gelmiştir. *Pearson* (6) 1963 yılında superior mediastende bir örnekleme metodu olarak mediastinoskopi tanımlamıştır. *Ginsberg* (7) 1996 yılında genişletilmiş (*extended*) servikal mediastinoskopi tekniğini tanımlamış, aortopulmoner lenf nodlarının bu teknik ile değerlendirilebileceğini belirtmiştir.

Teknolojinin gelişmesiyle video yardımcı mediastinoskopi kullanıma girmiştir. Video yardımcı ile mediastinal evreleme yanı sıra radikal mediastinal diseksiyon da başarılı şekilde yapılabilmektedir (8). Video yardımcı mediastinoskopi monitörde büyütülmüş görüntü alınmasına ve daha geniş kitlelerin eğitime olanak vermektedir (9, 10). Konvansiyonel mediastinoskopiye kıyasla video yardımcı mediastinoskopi ile lenf nodu örneklemede daha iyi verim alındığı, duyarlılık, negatif prediktif değer ve doğruluk oranlarının daha iyi olduğu da bildirilmiştir (9). Konvansiyonel mediastinoskopi ile video yardımcı mediastinoskopi kıyaslamak amacıyla konuya ilişkin 108 makaleyi değerlendiren *Zakkar* ve ark. (11) iki yöntemi komplikasyonları, lenf nod biyopsi sayıları,

örneklemiş istasyon sayıları ve eğitim fırsatları açısından karşılaştırmıştır. Konvansiyonel mediastinoskopinin düşük mortalite (%0-0,05) ve düşük morbidite (%0-5,3) ile güvenli bir metot olduğu, yüksek doğruluk (%83,8-97,2) ve negatif prediktif değere (%81-95,7) sahip olduğu bildirilmiştir. İşlem sırasında görme alanının kısıtlı oluşu işlem yapan kişinin başkasına eğitim vermesini zorlaştıran bir husus olarak belirtilmiştir. Video yardımcı mediastinoskopide mortalite (%0), morbidite (%0,83-2,9), doğruluk (%87,9-98,9) ve negatif prediktif değer (%83-98,6) açısından konvansiyonel mediastinoskopi ile kıyaslanabilir ve güvenilir bir prosedür olarak bildirilmiştir. Ayrıca işlemlerin monitörden izleniyor olması eğitimi kolaylaştıran bir özellik olarak belirtilmiştir.

Endoskopik ultrasonografi (USG) veya endobronşial USG eşliğinde ince iğne aspirasyonu gibi daha az invaziv yeni yöntemler son zamanlarda kullanıma girmiştir (12). Ancak mediasteninin değerlendirilmesinde mediastinoskopi halen altın standart olmaya devam etmektedir (13, 14, 15). USG eşliğinde ince iğne aspirasyonu yöntemlerinin negatif prediktif değerleri düşük olduğundan, bu yöntemlerle negatif sonuç alındığında da mediastinoskopi yapılması önerilmektedir (14).

2.1.3. Endikasyonları

Mediastinoskopinin başlıca endikasyonu mediastinal lezyonların tanısı ve evrelendirilmesidir. Mediastinal lezyonların tanısında öncelikle invaziv olmayan tanı yöntemleri kullanılsa da, özellikle malign ve benign lezyonların ayırımında yeterli doku örnekleme yapılabilmesi için invaziv tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır.

İnvaziv olmayan tanı yöntemleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografi (PET) ve entegre PET-BT tarama sık kullanılan başlıca görüntüleme teknikleridir. Mediastinal lenf nod metastazlarını tanımlamada BT için duyarlılık %55, özgüllük %81, PET için duyarlılık %80, özgüllük %88 olarak bildirilmektedir. PET-BT ile özgüllüğün %90'a çıktığı ancak duyarlılığın düşük kaldığı (%62) saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmalar preoperatif PET veya PET-BT tarama kullanılmasının gereksiz torakotomileri %50 azalttığını göstermektedir (16).

Akciğer kanseri hastalarında mediastinal lenf nodlarında metastatik hastalık olup olmadığını belirlemek hem tanıyı doğrulamak, hem evrelendirme yapmak hem de uygun tedavi seçeneğine karar vermek için gereklidir (16). Akciğer kanseri hastalarında mediastinal lenf nodu evrelemesinde altın standart servikal mediastinoskopidir.

Kanser evreleme sistemleri arasında günümüzde en yaygın olarak kullanılanı AJCC (*American Joint Committee on Cancer*: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi) tarafından hazırlanmış olan TNM (T: tümör, N: nod, M: metastaz) evreleme sistemidir (17). Mediastinal ve hilar lenf nodlarının durumu TNM evreleme sisteminin anahtar bileşenidir (16). Görüntüleme yöntemleri ile N2 veya N3 hastalık düşüldüğünde seçilecek başlıca prosedür mediastinoskopidir (14). Özetle mediastinoskopi BT ve PET anormalliklerinin ve malignite düşünülen olgularda endoskopik tekniklerdeki negatif sonuçların doğrulanması için endikedir (14).

Mediastinoskopi periferal skuamöz hücreli kanser dışındaki T1N0M0 tümörler ve daha ileri düzey tümörlerde endikedir. Mezotelyomalı hastalarda doğrudan mediastinal tutulumu (T4) ve mediastinal nodal hastalığı (N2 ve N3) ekarte etmek için önerilmektedir. Ekstratorasik kanserler mediastinal lenf nodlarına nadiren yayılım gösterir. Bu hastalarda da tanıyı doğrulamak ve hastalığı evrelemek için mediastinoskopi yapılabilir (14). Mediastinoskopi izole mediastinal lenfadenopatide histolojik tanı için etkili ve güvenilir bir yöntemdir (18). Baysungur ve ark. (19) yaptıkları retrospektif bir çalışmada 1992-2000 yılları arasında yapılan mediastinoskopi olgularını gözden geçirmişlerdir. Toplam 664 mediastinoskopi işleminin 307'sinin (%46) akciğer kanseri evrelemesi amacıyla, 357'sinin (%54) ise mediastinal patolojilerin tanısını koyma amacıyla yapılmış olduğu bildirilmiştir. *Hammoud* ve ark. (20) torasik hastalıkların tanısında mediastinoskopinin rolünü değerlendirdikleri çalışmalarında 1988-1998 yılları arasında mediastinoskopi uygulanan 2137 hastanın sonuçlarını gözden geçirmiştir. Endikasyon 1745 hastada bilinen veya şüpheli akciğer kanseri olarak belirlenmiştir. Kalan 392 hastada ise tanımlanan bir akciğer lezyonu olmaksızın mediastinal lenfadenopatinin değerlendirilmesi için mediastinoskopi yapılmıştır.

Mediastinoskopinin bir başka endikasyonu kanser hastalarında tedavi seçeneğine karar vermeye yardımcı olması nedeniyledir. İntratorasik mediastinal lenf nodu metastazının varlığının bilinmesi akciğer kanseri hastalarında tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için gereklidir. Rezekte edilebilir küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan olgularda BT'de büyümüş ve PET-pozitif mediastinal lenf nodu varsa öncelikle endosonografi ile ince iğne aspirasyonu uygulanabilir. Negatif olması durumunda cerrahi evreleme için biyopsi endikedir ve mediastinoskopi (tercihen video yardımcı) uygulanır (21). *Schmidt-Hansen* ve ark. (22) birçok çalışmayı gözden geçirmiş ve PET-BT özgüllük

ve duyarlılık oranlarının çalışmalar arasında oldukça değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir. Rezeke edilebilir küçük hücreli dışı akciğer kanseri olanlarda tedavide tek seçenek olarak operasyona karar vermede PET-BT'nin özgüllük ve duyarlılık oranlarının yetersiz kaldığını ve mediastinoskopinin gerekli olduğunu belirtmişlerdir.

Mediastinoskopi nadir de olsa yabancı cisimlerin çıkarılmasında tedavi amacıyla da kullanılabilir. *Bulut ve Brutel de la Rivière (23)* yazdıkları makalede, innominat artere çok yakın yerleşimli bir mermiyi mediastinoskopi ile çıkardıkları bir vakayı sunmuşlardır.

Radyolojik olarak büyük lenf nodu olmayan hastalarda, bazı yazarlar aşağıdaki durumların varlığında mediastinoskopi endikasyonu olduğunu bildirmektedir: santral tümörler, adenokarsinom veya süperior sulkus tümörleri varlığında, pnömonektomi yapılacak vakalarda, toraks BT'de N1 lenf nodlarında büyüme olduğunda (1).

2.1.4. Kontrendikasyonları

Mediastinoskopinin kesinlikle kontrendike olduğu durumlar sınırlıdır. Aort kalsifikasyonu, aort diseksiyonu, önceden mediastinal cerrahi işlem yapılmış olması, sternotomi varlığı ve ciddi servikal artrit kontrendikasyon yaratabilir (1, 16). *Jahangiri ve Goldstraw (24)* vena kava superior sendromu olan hastalarda bile mediastinoskopinin kontrendikasyon oluşturmadığını ve güvenle uygulanabileceğini bildirmişlerdir.

İnvaziv bir yöntem olması, genel anesteziye ihtiyaç duyulması, komplikasyon gelişme ihtimali ve tüm lenf nodu istasyonlarına ulaşamaması mediastinoskopinin sınırlayıcı faktörleri olarak bildirilmektedir (1).

2.1.5. Mediastinoskopide Teknik

Mediastinoskopi supin pozisyonda genel anestezi altında ve orotrakeal entübasyon ile uygulanan bir girişimdir (14). Mediastinoskopi için hasta sırt üstü yatırılır, interskapular bölgeye yerleştirilen bir yastık/rulo ile boynun ekstansiyonu sağlanır. Aşırı ekstansiyondan kaçınılmalıdır. Eğer hastaya bronkoskopi yapılacak ise öncelikle bronkoskopi işlemi yapılmalıdır. Major komplikasyon gelişmesi ihtimaline karşı gerektiğinde sternotomi yapılabileceği düşünülerek boyun ve göğsün ön kısmı ksifoide kadar antiseptik solüsyon ile boyanır ve boyun açık kalacak şekilde steril örtüler ile hasta örtülür (1).

İşleme cilt insizyonu ile başlanır, suprasternal çentiğın 1 cm kadar üzerinden sternokleidomastoid kasları geçmeyecek şekilde yaklaşık 3-4 cm'lik transvers kesi yapılır. Diseksiyonlarla cilt altı ve platisma kası geçilir, sternohiyoid ve sternotiroid kaslarına kadar devam edilir. Strap kaslar diseke edilerek trakeaya ulaşılır. Hastada tiroid istmusu aşağı uzanıyorsa tiroid damarına dikkat edilerek istmus yukarı çekilir veya bağlanır. Trakeaya ulaşıldığında pretrakeal fasya tutularak kaldırılır ve keskin diseksiyon ile parmak geçecek kadar açılır. İşaret parmağıyla künt diseksiyon ile ilerlenir. İnnominat arter işaret parmağı pulpası ile palpe edilir ve altından güvenli bir kanal oluşturulur, karina seviyesinin birkaç cm yakınına kadar ilerlenir. Cerrah lenf nodları ve damarsal yapıları palpe ederek anatomiye hakim olur. Mediastinoskop oluşturulmuş olan tünelden ilerletilir ve innominat arter geçildikten sonra pretrakeal fasya açılır. Görülen lenf nodlarından biopsiler alınır (1).

Mediastinoskopinin göğüs cerrahlarınca uygulanmasının biyopsi örneği elde etme başarısını artırdığı bildirilmektedir (25).

2.1.6. Komplikasyonlar

Mediastinoskopinin kısa süreli ve güvenilir bir cerrahi işlem olduğu, hastalara minimal rahatsızlık verdiği ve tecrübeli ellerde komplikasyonların nadir olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (12, 25, 26, 27).

Teknik olarak çok iyi tanımlanmış olan mediastinoskopinin intraoperatif komplikasyon oranları %0,6 ve %3,7 arasında bildirilmektedir (14). Video yardımcı mediastinoskopinin komplikasyonlarının konvansiyonel mediastinoskopiye kıyasla daha az ve genellikle minör komplikasyonlar olduğu rapor edilmektedir (28).

Mediastinoskopinin ciddi komplikasyonları arasında pnömotoraks, rekürren laringeal sinir yaralanması, özofagus perforasyonu, havayolu hasarı ve büyük damar yaralanmaları (innominat arter, azigos veni, sağ ana pulmoner arter ve vena kava superior) yer almaktadır (12).

En sık görülen komplikasyon kanamadır. Genellikle basit kanamalar görülür ve tampon veya elektrokoter yardımı ile kontrol altına alınabilirler. İnnominat arter, pulmoner arter, bronşial arter, vena kava superior, azigos ven ve aort gibi büyük damarların yaralanması sonucu masif kanamalar ortaya çıkabilir (29). *Specht* (30) majör kanama

görülme sıklığını %0,1-%0,2 olarak bildirmiştir. Bunun için geniş damar yolu açılmalı, normal anatomi dışı dallanmaların da olabileceği hatırdta tutulmalı ve gerektiğinde acil olarak eksplorasyon için hazırlıklı olunmalıdır.

Intratorasik ven yaralanması venöz hava embolisine yol açabilir. İnnominat arterin kompresyonu serebral iskemiye neden olabilir. Bilateral rekürren laringeal sinir hasarı vokal kordların kapanmasına neden olabilir ve ventilasyon için acil yeniden entübasyonu gerekebilir. Hastada dispne şikayetinin ortaya çıkması frenik sinir hasarını veya işlem sırasında oluşmuş pnömotoraksı düşündürmelidir (31).

Cybulsky ve Bennett (32) ayaktan hasta prosedürü olarak 6 yıllık periyotta 1015 mediastinoskopi işlemi yapıldığını ve hiçbir operatif mortaliteye rastlanmadığını bildirmiştir. Hastaların 14'ünde (% 1.37) komplikasyon geliştiği ve bunlardan 10'unda (% 0.98) hastaneye yatış gerektiğini belirtmişlerdir. *Lemaire* ve ark. (33) 9 yıllık sürede mediastinoskopi uygulanan 2145 hastayı retrospektif değerlendirdikleri çalışmalarında komplikasyon oranını %1,07 ve mortaliteyi %0,05 olarak saptamıştır. Komplikasyonlar hemoraji, vokal kord disfonksiyonu, trakea yaralanması ve pnömotoraks olarak bildirilmiştir. *Wei* ve ark. (25) mediastinoskopi uygulanan 1970 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 25 hastada (%1,3) komplikasyon saptamıştır. Komplikasyonlar kanama, yara yeri enfeksiyonu, pnömotoraks, reentübasyon ve atrial fibrilasyon olarak bildirilmiştir. *Specht* (34) tarafından yapılan bir çalışmada kendi deneyimleri olan 2500 vakadaki ve farklı yazarlar tarafından rapor edilen 12161 mediastinoskopideki mortalite oranını %0,15 olarak bildirilmiştir. *Luke* ve ark.'nın (35) akciğer kanseri nedeniyle mediastinoskopi uyguladıkları 1000 vakada komplikasyon oranı %2,3 olup hiç mortalite gözlenmediği bildirilmiştir. *Metin* ve ark.'nın (36) çalışmasında mediastinoskopi uygulanan 93 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve komplikasyon olarak eksplorasyon gerektiren hemoraji (n=2), tek taraflı parsiyel pnömotoraks (n=1), bilateral parsiyel pnömotoraks (n=1), ses kısıklığı (9 olguda geçici olmak üzere n=12) ve yara yeri enfeksiyonu (n=2) saptanırken hiç mortaliteye rastlanmadığı bildirilmiştir.

2.2. Remediastinoskopi

Remediastinoskopi ilk kez 1970'li yılların başında gündeme gelmiştir (37). Son yıllarda tıptaki gelişmelere paralel olarak mediastinal kitle veya lenf bezlerinin mediastinoskopi ile tekrar örneklenmesi ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi

gerekliliği giderek artmaktadır. Yeniden inceleme ile mediastinal evresinde dūŒme olduğu gōsterilen hastalarda sonraki cerrahi rezeksiyon fayda sağlayacaktır. Remediastinoskopi adı verilen bu ikinci mediastinoskopi iŒlemi ōnceki operasyona bağlı olarak meydana gelmiŒ olan fibrozis ve adezyonlar sebebi ile teknik gūçl¼kler arz etmektedir. Bununla birlikte g¼n¼m¼zde en sık yeniden evrelendirme nedeniyle olmak üzere remediastinoskopi birçok endikasyonla kullanılmaktadır (38). İnd¼ksiyon veya neoadjuvan terapi sonrası cerrahi rezeksiyon için hasta seçiminde yararlı ve en doğru prosed¼r olduğu ve bu yolla gereksiz torakotomilerinden kaçınmanın m¼mk¼n olduğu da bildirilmektedir (39, 40, 41).

Remediastinoskopi endikasyonları aŒađıda ōzetlenmiŒtir (14):

1. İlk mediastinoskopi iŒleminin doku ōrneđi almak açısından yetersiz kalmıŒ olması,
2. Akciğer kanserlerinde ind¼ksiyon tedavisi sonrası mediastinal tutulumun yeniden evrelendirilmesi için,
3. İkinici primer akciğer kanserinin ortaya çıkması durumunda mediastinal tutulumun evrelendirilmesi için,
4. Rek¼rren akciğer kanserinin ortaya çıkması durumunda,
5. Daha ōnce lenfoma, sarkoidoz veya t¼berk¼loz gibi gran¼lomatōz hastalıkların tanısı için mediastinoskopi yapılmıŒ bir hastada akciğer kanseri ortaya çıkması durumunda mediastinal tutulumun evrelendirilmesi için.

Remediastinoskopide teknik mediastinoskopiden çok da farklı değildir (14). Bununla birlikte bu bōlgede ōnceki mediastinoskopiye bağlı fibrozisler nedeniyle, yeni bir yaralanmanın ciddi morbidite veya mortalite ile sonuçlanabileceği ihtimaline karŒı remediastinoskopinin yeterli tecr¼besi olan cerrahlar tarafından yapılması ōnerilmektedir (1). Birçok seride remediastinoskopinin duyarlılığı %70'in ūzerinde, ōzg¼ll¼đ¼ %100 ve doğruluğu yaklaŒık %85 olarak bildirilmektedir (38).

Remediastinoskopi radyoterapi alan bir hastaya yapılacaksa tedavi tamamlandıktan 4 hafta sonra uygulanmalıdır. Hasta hazırlığı mediastinoskopide olduğu gibidir ve giriŒ yeri eski skar dokusu ūzerinden yapılır. Bōlgedeki skar dokusu nedeniyle keskin diseksiyonlar

yapılarak pretrakeal alana ulaşılır. Fibrozis nedeniyle innominat arterin trakeaya yapışık olması durumu ciddi kanamalara yol açabileceğinden sol paratrakeal alandan tünel oluşturularak mediastene giriş yapılır. Arkus aortanın altından ulaşılan istasyondan ve diseksiyona devam edilerek ulaşılan istasyonlardan lenf nodu biyopsileri alınır. Biopsi tekrarını gerektirmemek için operasyon esnasında donmuş kesit incelemesi yapılmalıdır (1).

Remediastinoskopide komplikasyonların mediastinoskopiye göre daha yüksek oranda görüleceği düşünülebilir, bununla birlikte doğru hasta seçimi ve tecrübeli ellerde bu oran oldukça düşüktür. İndüksiyon tedavisinden sonra remediastinoskopi uygulanan küçük hücreli dışı akciğer kanserli 104 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 1 hastada mortalite bildirilmiştir. Hastada aterosklerotik plak nedeniyle oluşan ciddi hemoraji sonrasında hemoperikardiyum ve kardiyak arrest gelişmiştir (42). Yine indüksiyon terapisi sonrası redemediastinoskopi uygulanan 101 hastanın (17'si küçük hücreli, 84'ü küçük hücre dışı akciğer kanseri) değerlendirildiği bir başka çalışmada hiç mortalite gözlenmezken morbidite düşük oranda (%1,9) saptanmıştır (43). *Stamatis* ve ark. (44) remediastinoskopi yapılan 279 hastalık bir seride hiç mortalite görülmediğini bildirmiştir. Minör komplikasyonlar 7 (% 2.5) hastada ortaya çıkmıştır. Ayrılamayan adezyonlar nedeniyle 5 (% 1.79) hastada tekrar mediastinoskopi işleminin gerçekleştirilemediği bildirilmiştir. *Call* ve ark. (45) 96 hastadaki 101 remediastinoskopi uygulamasında; yara yeri enfeksiyonu, yetersiz biyopsi, bronş zedelenmesi ve koagülasyon cihazı ile vena kava superior zedelenmesi olmak üzere 4 kişide komplikasyon bildirmiştir. Bir hastada ise innominat arter kaynaklı hemoraji nedeniyle mortalite görülmüştür.

2.3. Cerrahi Yara İyileşmesi ve Adezyon

Seröz membranların fiziksel, kimyasal, biyokimyasal veya biyolojik etkenlerle zarar görmesinden sonra yara iyileşmesi 5-10 gün içinde gerçekleşir. Bu zaman dilimi hasarlı yüzeyin büyüklüğünden bağımsızdır. Seröz membrandaki yara iyileşmesi esnasındaki hücresel olaylar; çeşitli sitokinler ve mediator maddeler tarafından düzenlenir. Seröz yaralanma sonrası ilk morfolojik reaksiyon yoğun fibrin tabaka eksudasyonudur. Bu tabaka sonraki 12 saat içinde polimorfonükleer granüositlerce infiltre edilecektir. Yaralanmadan 2 gün kadar sonra yara bir fibrin ağına gömülü makrofaj tabakası ile kaplanır, 5 gün sonra da mezotelyal hücre tabakası yara yüzeyini kaplayarak iyileşmeyi

kısmen tamamlar (46). Normal koşullarda fibrinin çözülmesi ve iyileşme sırasında yerini normal dokuya bırakması beklenir. Ancak dokunun iyi kanlanmaması gibi bazı durumlarda fibrin çözülmez ve adezyon oluşumu gözlenir.

Adezyonlar normal dokudaki bir yaralanma sonrası gelişen ve normalde ayrı durması gereken organ ve dokuların arasında oluşarak onları bir arada tutan fibröz skar dokusudur (46). Yaralanma nedeni cerrahi operasyon, travma veya enflamasyon olabilir. Postoperatif adezyonlar operasyonun şekline ve yerine göre değişen oranlarda görülmekte ve çeşitli istenmeyen klinik sonuçlara ve artmış morbiditeye neden olmaktadır (47).

Adezyon oluşumunda rol oynayan hücresel ve humoral mekanizmalar ve adezyonun fizyopatolojisi hakkındaki bilgiler genellikle intra-abdominal operasyonlar sonrası adezyon oluşumu üzerindeki çalışmalardan gelmektedir. Adezyon oluşumunda çeşitli aşamalarda rol oynayan ve birbirleri ile de etkileşimleri söz konusu olan birçok faktör mevcuttur. Bunlardan aşağıda kısaca bahsedilmiştir.

Fibrin: Adezyon oluşumunda fibrin yapımı ve fibrinolizis arasındaki lokal dengenin rolü vardır. Normal koşullarda yara iyileşmesi sırasında oluşan fibröz bağlantılar birkaç gün içinde lizise uğrar, bu durum gerçekleşmezse matriks içinde fibroblastlar çoğalır ve daha sıkı bağlantılar oluşur (48).

Plazminojen aktivatörü (PA): PA mezotelyal hücrelerin adezyonunu sınırlar. Mezotelyal hücre kaybı durumunda ve plazminojen aktivatör aktivitesi azaldığında yakın yüzeyler arası adezyonlar ortaya çıkar. İki tipi vardır; doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve urokinaz tip plazminojen aktivatörü (uPA) (47, 48).

Transforme edici büyüme faktörü beta-1 (TGF- β 1): İnflamatuar sitokinlerden olan TGF- β 1; hücresel proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozu, doku morfogenezini ve yara iyileşmesini kontrol eder. Yaralanan bölgede artış gösterir ve postoperatif adezyon oluşumunu başlatmada rol oynar (47).

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α): TNF- α inflammatuar sitokinlerden biridir ve yara iyileşme süresinde rol oynar (47).

İnterlökin (IL): IL-1 fibrin depositlerini artırarak, fibrinolizisi azaltarak ve mezotelyalizasyonu stimüle ederek adezyona katkıda bulunur (48). IL-6 multifonksiyonel

bir sitokindir. Hem büyüme ve diferansiasyon faktörü olarak rol oynar hem de diğer genlerin ekspresyonunu stimüle eder. Doku hasarının erken bir belirteçidir ve akut faz reaksiyonlarını stimüle eder (47). Farelerde intraperitoneal yoldan ekzojen IL-10 verildiğinde postoperatif adezyon oluşumunun azaldığı gösterilmiştir (48).

Matriks metalloproteazlar (MMP): Ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesinde ve adezyonda rolü olan önemli enzimlerdir (47).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF): VEGF endotelial hücreler için potent bir mitojendir ve anjiogenezde kritik öneme sahiptir. Ayrıca yara iyileşmesinde ve adezyon oluşumunda ciddi bir rol oynar (47).

Siklooksijenaz (COX): İnflamatuar uyaranlara cevap olarak COX-2 ekspresyonu artar ve bu da lokal prostoglandin düzeyini yükseltir (47).

Serbest radikaller: Doku hasarını önlemek için serbest radikaller regüle edilmelidir ve antioksidan enzimlerle [superoksid dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz] kontrol edilmelidir. Serbest radikal üretimi ile antioksidanlar arasındaki denge bozulursa oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stres ve hipoksi adezyon oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Cerrahinin serbest radikal aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (47).

Nitrik oksid (NO): Salınma zamanına ve biyoyararlanımına göre NO birçok rol üstlenmektedir. Ligand ve substrat, oksidan veya antioksidan, inhibitör veya aktivatör olarak rol oynayabilir. Uzun süreli NO blokajının fibrozise yol açtığı, yüksek NO düzeylerinin de yara iyileşmesi sırasında kollajen sentezini artırdığı ve adezyon gelişimini başlattığı bildirilmektedir (47).

Nitrik oksid sentetaz (NOS): Üç izoformu mevcuttur nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir (iNOS). NOS enzimleri NO oluşumunu katalize eder. İnflamasyon sırasındaki NO sentezinden iNOS sorumludur. NO azalması ekstrasellüler matriks moleküllerinin aşırı yapımı ile sonuçlanır ve adezyon oluşumuna yol açar (47).

Miyeloperoksidaz (MPO): MPO'nun adezyon oluşumunda koruyucu rolü olabileceği düşünülmektedir (47).

2.4. Cerrahide Adezyon Önleyici Stratejiler

Adezyon fizyopatolojisinin her aşaması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ve bu nedenle de adezyon önleyici etkili, güvenli, kolay uygulanabilir ve üzerinde görüş birliği sağlanmış bir ajan mevcut değildir. Bununla birlikte operasyon sonrası 7. günden sonra yeni adezyon oluşumunun gerçekleşmediği ve bu nedenle postoperatif 7 gün içinde adezyon oluşumu önleyici girişimlerin yapılması gerektiği bildirilmektedir (46).

Adezyon önlemede kullanılan bariyerler çoğunlukla abdominal cerrahilerde uygulanmaktadır. Postoperatif peritoneal adezyonları önlemek amacıyla kullanılmak üzere birçok ajan araştırılmaktadır. Bu ajanların; fibrinolizi aktive etmek, koagülasyonu engellemek, inflamatuvar cevabı azaltmak, kollajen sentezini inhibe etmek ve bitişik yara yüzeyleri arasında bir bariyer oluşturmak gibi rolleri bulunmaktadır (49). Adezyon önleme stratejileri üç başlık altında incelenebilir: 1. Genel prensipler ve cerrahi teknikler, 2. Mekanik bariyerler, 3. Kimyasal ajanlar.

1. Genel prensipler ve cerrahi teknikler: Adezyonu önlemek için öncelikle iyi cerrahi teknik uygulaması şarttır. İyi cerrahi teknik için ilk hasarın sınırlanması, koagülasyon ve seröz eksudaların önlenmesi, depo fibrinin çözülmesi veya uzaklaştırılması, fibrin kaplanmış yüzeylerin ayrı tutulması ve oluşan fibroblastik proliferasyonun inhibe edilmesi gerekir. Mümkün olduğunca devamlı irrigasyondan, gereksiz kuruluştan, yabancı cisim kullanımından, dokuların klemlenmesi ve dikilmesinden kaçınılmalıdır. İnce ve biyolojik olarak uyumlu dikiş materyali kullanılmalı, travmatik olmayan cihazlar tercih edilmeli ve pudrasız eldiven kullanılmalıdır. Mikrocerrahi teknikleri ince cihaz ve dikiş kullanımı, minimal doku zedelenmesi gibi özellikleri nedeniyle uygun olarak kabul edilse de adezyon oluşumunu önlemede yine de yeterli değildir (47, 49, 50).

2. Mekanik bariyerler: Sıvı veya solid mekanik bariyerler kullanılarak postoperatif 5-7 gün boyunca seröz yüzeyler birbirinden ayrı tutularak adezyon oluşumu önlenir. İdeal bir bariyer biyolojik olarak parçalanabilmeli ancak kritik faz boyunca stabil kalmalı, inflamatuvar ve immünolojik özelliği olmamalı, kan varlığında da aktif olmalı, dikiş veya tutucu gerekmeden yerinde kalabilmeli, güvenli olmalı, hızlı ve kolay uygulanabilmelidir. Deneysel ve klinik çalışmalarda test edilen sıvı bariyerler arasında; kristalloidler (tuz solüsyonu, Ringer laktat gibi), dekstran, hyaluronik asit (HA) (*Sepracoat®*), çapraz-bağlı

HA (*Intergel*®) ve ikodekstrin (*Adept*®) yer almaktadır. Film, jel veya solid membran şeklindeki bariyerler arasında; oksidize rejenere sellüloz (*Interceed*®), genişmiş politetrafloroetilen (*Preclude Peritoneal Membrane*®), HA ve karboksimetilsellüloz (KMS) bileşimi (*Seprafilm*®), polietilenglikol (*SprayGel*®) sayılabilir (49). Adezyon önlemede Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) onaylı bariyerlerden *Adept*® laparoskopide peritoneal boşlukta kullanılmaktadır. *Seprafilm*® bileşimi resorbe edilebilen membran hasarlı doku üzerine doğrudan yerleştirilir ve dokular arasındaki fiziksel ayrım sağlar. Laparotomide kullanılır. *Interceed*® de hasarlı doku üzerine doğrudan yerleştirilir (47).

Abdominal cerrahide adezyon bariyerlerinin yarar ve zararını, *ten Broek* ve ark. (51) sistematik derleme ve meta-analiz çalışması ile araştırmıştır. Toplam 1840 çalışma gözden geçirilmiş, 28 çalışma (5191 hasta) değerlendirmeye alınmış ve adezyon bariyerlerine ilişkin hiç ciddi advers olaya rastlanmadığı bildirilmiştir. Oksidize rejenere sellüloz ve HA/KMS adezyonları azaltmada etkili bulunmuştur. *Dupré* ve ark. (52) bu meta-analizdeki sonuçların cerrahi onkoloji hastalarına uygulanabilir olmadığını bildirmiştir. Cerrahi onkoloji hastalarında adezyon bariyerlerinin etkinliğini değerlendirmede primer sonuç noktası olarak adeziv ince barsak tıkanmalarından ziyade ciddi advers olay ve adezyon lizis süresi gibi daha kısa zaman dilimindeki objektif kriterlerin alınmasının daha uygun olacağı belirtilmiştir.

3. Kimyasal ajanlar: Birçok kimyasal ajan fibroblastik proliferasyonu inhibe ederek ve fibrinin organizasyonunu önleyerek etki gösterir. Bu ajanlar arasında non-steroid anti-inflamatuar (NSAI) ilaçlar, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokerleri, histamin antagonistleri, antibiyotikler, fibrinolitik ajanlar, antikoagülanlar, antioksidanlar, hormonlar, vitaminler, kolşisin ve selektif immünosupresörler bulunmaktadır (49). Fibrinolitik ajanlardan trombokininaz, fibrinolizin, streptokinaz, urokinaz, hyaluronidaz, kimotripsin, tripsin, papain ve pepsin adezyon önleyici etkileri açısından klinik çalışmalarda doğrulanmayı beklemektedir. Tromboksin sentetaz inhibitörleri (imidazol, ridogrel), tromboksin-A₂ reseptör blokerleri, tPA, trombin inhibitörü olan *rec-Hirudin*®, paklitaksel ve kamptotesin gibi antiproliferatif ilaçlar, lizozim, polilizin ve poliglutamat gibi polipeptidler ve heparin deneysel hayvan çalışmalarında ümit verici sonuçlar vermekle beraber halen denenmeye devam etmektedir (50). Anti-inflamatuar ajanlardan aspirinin düşük dozda adezyon oluşumunu azaltabileceği bildirilmektedir. Retinoik asit, kuinakrin

ve dipiridamol gibi anti-inflamatuar ajanların adezyon oluşumunu azalttığı deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Antihistaminikler ile kortikosteroidlerin fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş ancak immünosupresyon ve yara iyileşmesinde gecikme gibi potansiyel yan etkileri olduğu bildirilmiştir (50).

Kolşisin, medroksiprogesteron asetat, kalsiyum kanal blokerleri, fosfatidilkolin, E vitamini, D-penisilamin, metilen mavisi, pentoksifilin, statinler ve epidermal büyüme faktörü gibi birçok ajan da bu konuyu ilgilendiren çalışmalarda araştırılmaya devam etmektedir (50).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Denekler

Çalışma deneysel hayvan çalışması olarak tasarlandı. Çalışmada 250 ± 25 g ağırlığında 24 adet dişi rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak her birinde 6 denek bulunan 4 gruba ayrıldı:

1. Kontrol grubu (n=6): Cerrahi prosedür uygulandı.
2. E vitamini grubu (n=6) Cerrahi prosedür ve E vitamini uygulandı.
3. Metilprednizolon grubu (n=6): Cerrahi prosedür ve metilprednizolon uygulandı.
4. Tenoksikam grubu (n=6) Cerrahi prosedür ve tenoksikam uygulandı.

3.2. Cerrahi Prosedür

Cerrahi işlem sırasında anestezi intraperitoneal yolla 10 mg/kg ksilazin ve 90 mg/kg ketamin kullanılarak sağlandı. Yeterli anestezi uygulandıktan sonra ön servikal bölge tıraş edilip, povidon iyodin ile temizlendi ve sonrasında 2 cm'lik ön servikal orta hat kesisi ile işleme başlandı. Strap kasları diseke edilip trakea ön yüzüne erişilerek subfasyal planda mediastene girildi ve burada eksplorasyon yapıldı. İşlem bitiminde dokular usulünce kapatılıp ratlar tekli kafeslerde izlendi. Deneklere 14 gün boyunca intraperitoneal olarak gruplarına uygun şekilde 15 mg/kg/gün E vitamini, 15 mg/kg/gün metilprednizolon veya 0.5 mg/kg/gün tenoksikam uyguladı. Sürenin bitiminde ratlar yüksek doz anestezi madde kullanımı ile sakrifiye edildi. Eski operasyon sahası sternumla beraber strap kas bütünlüğü bozulmadan ve hiyoid kemikten itibaren trakea ve karınayı da içine alacak şekilde çıkarıldı. Dokular masson trikrom boyama işlemi sonrasında histopatolojik olarak incelendi ve fibrozis açısından değerlendirildi.

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Dokuların histopatolojik incelemesinde fibrozis açısından skorumlama aşağıdaki gibi yapıldı.

Skor 0: fibrozis yok

Skor 1: <%25 fibrozis, hafif Şiddette

Skor 2 : >%25 fibrozis, belirgin artmış

Çalışma için KTÜ hayvan deneyleri yerel etik kurulundan 19/06/2014 tarih ve 2014/27 onay numarası ile izin alınmıŐtır.

Çalışmada “*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*” prensipleri doğrultusunda hayvan hakları korunmuŐtur.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için *PASW 18.0 for Windows* programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik deęiŐkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal deęiŐkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak sunuldu. Sayısal deęiŐkenler için çoklu bağımsız grup karŐılaŐtırmalarında normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumda *Kruskal-Wallis* Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık dőzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

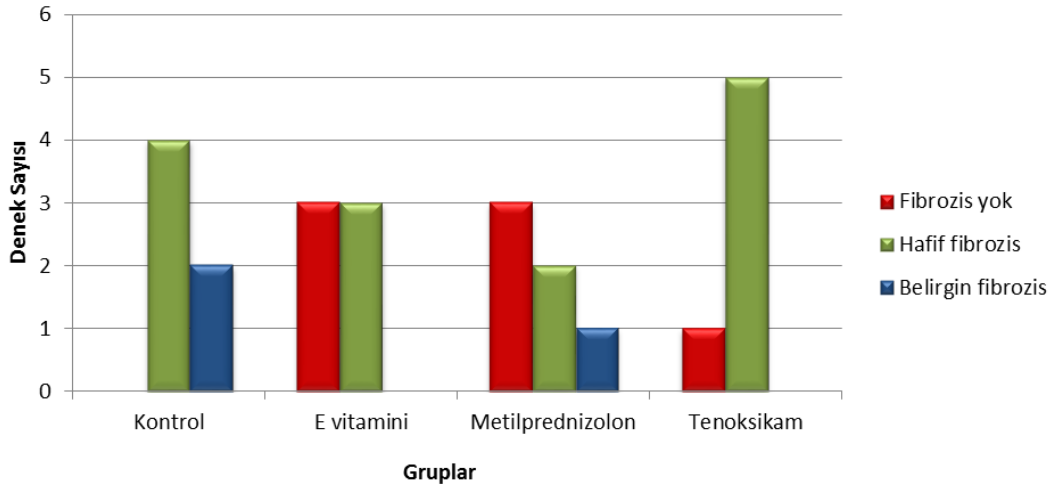
Çalışmaya dahil edilen 24 ratın tanımlayıcı bilgileri Tablo 1 ile özetlenmiştir.

Tablo 1. Deneklerin tanımlayıcı bilgileri

Çalışma grupları (n=24)	n (%)
Kontrol grubu	6 (25,0)
E vitamini grubu	6 (25,0)
Metilprednizolon grubu	6 (25,0)
Tenoksikam grubu	6 (25,0)

Fibrozis skoruna göre dağılım	n (%)
Skor 0: Fibrozis yok	7 (29,2)
Skor 1: <%25 Fibrozis, hafif şiddette	14 (58,3)
Skor 2: >%25 Fibrozis, belirgin artmış	3 (12,5)

Deneklerin 7'sinde fibrozis görülmezken 14 denekte hafif şiddette, 3 denekte belirgin şiddette fibrozis saptanmıştır. Fibrozis durumu gruplara göre değerlendirildiğinde kontrol grubunda fibrozisi olmayan denek yoktu. E vitamini grubunda 3 denekte, metilprednizolon grubunda 3 denekte ve tenoksikam grubunda 1 denekte fibrozis oluşmadı. Gruplara göre fibrozis durumu Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Gruplara göre fibrozis durumu

Çalışma grupları arasında fibrozis skorlarına göre dağılım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,123$). Fibrozis skorlarına göre dağılım Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışma gruplarının fibrozis skorlarına göre dağılım

	Gruplar				p
	Kontrol	E vitamini	Metilprednizolon	Tenoksikam	
Fibrozis skoru	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
0	0 (0,0)	3 (50,0)	3 (50,0)	1 (16,7)	
1	4 (66,7)	3 (50,0)	2 (33,3)	5 (83,3)	0,123
2	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	

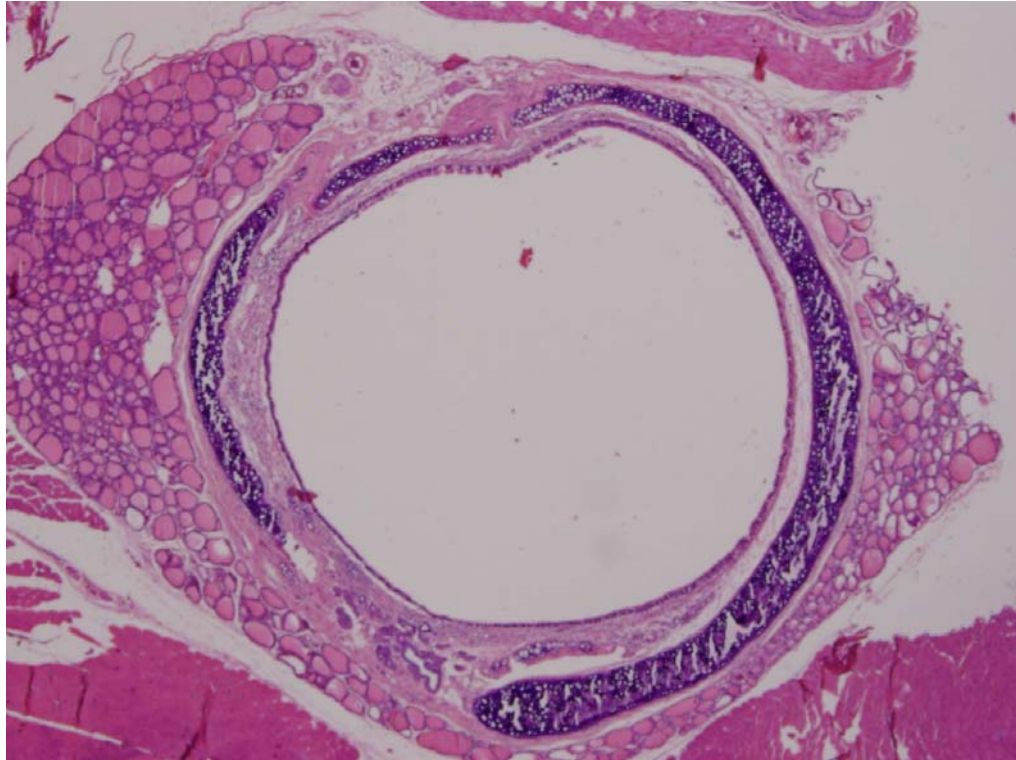
Çalışma gruplarında fibrozis skorlarının ortalama ve ortanca değerleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Gruplar arasında skorlar açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,123).

Tablo 3. Çalışma gruplarının fibrozis skorları

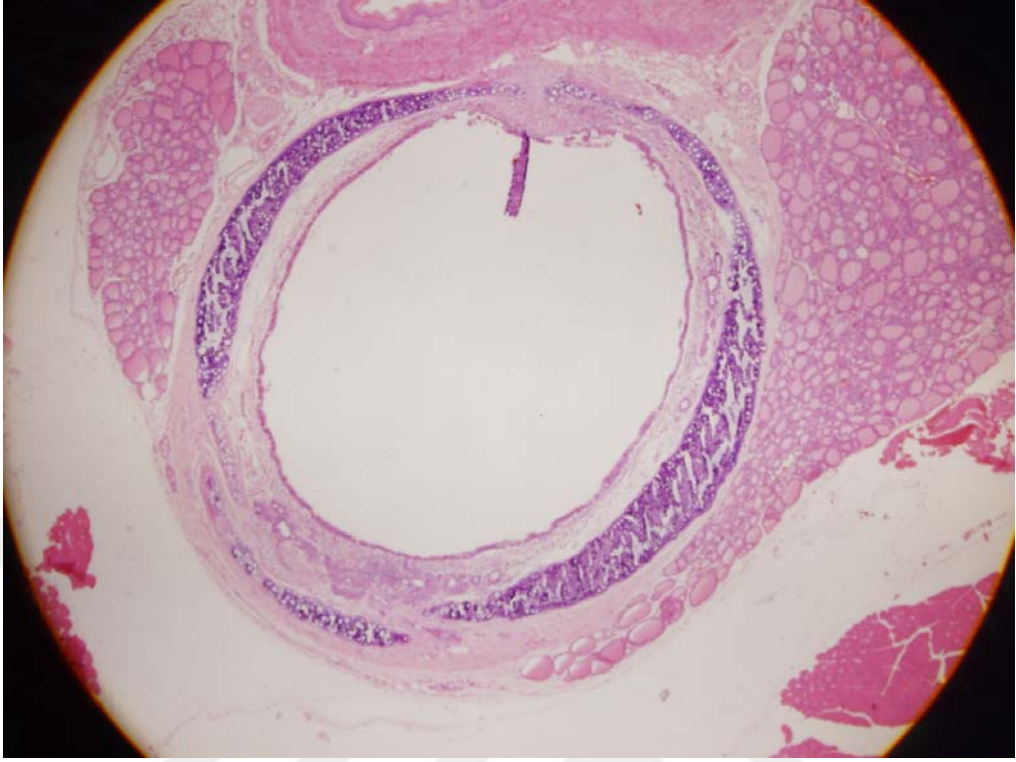
Gruplar	N	Fibrozis skoru		p
		Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	
Kontrol	6	1,33±0,52	1,00 (1,00-2,00)	
E vitamini	6	0,50±0,55	0,50 (0,00-1,00)	
Metilprednizolon	6	0,67±0,82	0,50 (0,00-2,00)	0,123
Tenoksikam	6	0,83±0,41	1,00 (0,00-1,00)	

SS: Standart sapma, min: Minimum değer, maks: Maksimum değer

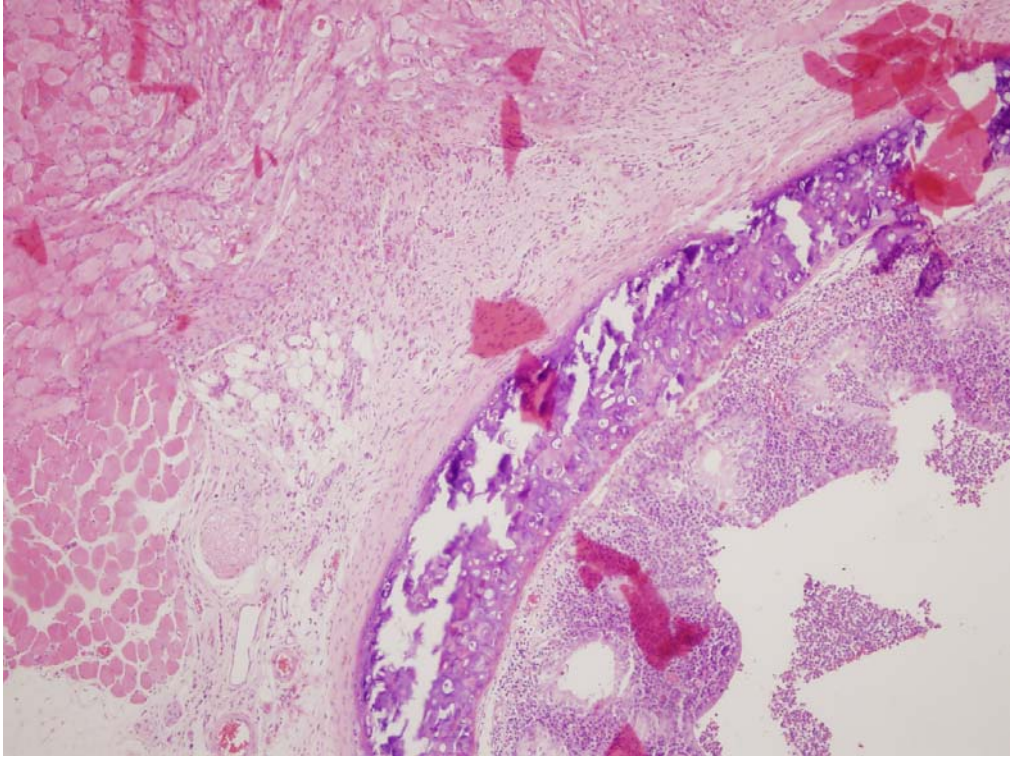
Deneklerde fibrozis skoru 0, 1 ve 2 olarak saptanan histopatolojik kesitlere ait örnekler sırasıyla Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4’te gösterilmiştir.



Şekil 2. Fibrozis skoru 0 olan bir histopatolojik kesit örneği



Şekil 3. Fibrozis skoru 1 olan bir histopatolojik kesit örneği



Şekil 4. Fibrozis skoru 2 olan bir histopatolojik kesit örneği

5. TARTIŞMA

Postoperatif adezyon oluşumu en sık görülen cerrahi komplikasyondur. Abdominal cerrahi sonrası adezyon oluşum insidansı %55-100 arasında bildirilmektedir (53). Bu sorun kişinin sağlığı ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkiler göstermekte, bunun yanı sıra önemli ekonomik yük oluşturmaktadır. Avrupa'da yapılan çeşitli maliyet çalışmalarında postoperatif adezyona bağlı yıllık harcamalara ilişkin 200 bin dolardan 13 milyon dolara kadar değişen rakamlar bildirilmektedir (54). Amerika Birleşik Devletleri'nde abdominal doku adezyonlarının hastaneye yatış, cerrahi ve hastane dışı harcamalar dahil yıllık 2,1 milyar dolar yük getirdiği bildirilmektedir (55). Tüm bu nedenlerle adezyonları önlemek büyük önem taşımaktadır. Adezyon önleyici etkili ve güvenli bir yöntem arayışı devam etmektedir. Bu amaçla mikrocerrahi teknikleri, özel ekipmanlar, pudrasız eldivenler, adezyon önleyici ajanlar kullanılmakta, yeni stratejiler belirlemek için de deneysel ve klinik çalışmalar sürdürülmektedir (56, 57).

Schnüriger ve ark. (58) medikal veri tabanlarından yararlanarak postoperatif adezyon ile ilişkili makaleleri değerlendirmiş ve genel intraoperatif önleyici tekniklerin, laparoskopik tekniklerin ve gerekli durumlarda biyolojik olarak absorbe edilebilir mekanik bariyer kullanımının periton adezyon insidansını ve şiddetini azaltabileceğini bildirmiştir. Adezyon önleyici ürünlerin sindirim sistemi cerrahisinde kullanıldığı klinik çalışmalarda *Adept®*, *Seprafilm®*, hidrojen adezyon bariyer sprey, HA bazlı viskoz jel değerlendirilmiştir. Bu adezyon önleyici stratejiler genel olarak güvenli ve etkili bulunmuştur (59).

Binda ve ark. (60) farelerde laparoskopik bir modelde adezyon oluşumu üzerine reaktif oksijen türleri (ROS) temizleyicileri, anti-inflamatuar ajanlar ve kalsiyum kanal blokerlerinin etkilerini araştırmıştır. ROS temizleyici olarak SOD, katalaz, melatonin ve askorbik asit; anti-inflamatuar ajan olarak deksametazon, tenoksikam, ibuprofen, parekoksib, nimesulid ve anti-TNF- α ; kalsiyum kanal blokeri olarak diltiazem kullanılmıştır. SOD, diltiazem ve deksametazon uygulamasının adezyonu azalttığı gösterilmiştir. Diğer anti-inflamatuar ilaçlar ve anti-TNF- α ile bu etki gösterilememiştir. Keskin (61) yaptığı tez çalışmasında ratlarda postoperatif peritoneal adezyonların

önlenmesinde trimetazidinin etkinliğini araştırmıştır. Operasyon sonrası intraperitoneal olarak trimetazidin uygulanan grupta kontrol grubuna göre adezyon oluşumunun anlamlı olarak daha az olduğu gösterilmiştir. Kaya ve ark. (62) jinekolojik cerrahi sonrası adezyon oluşumunu önlemede misoprostol ve HA etkisini rat uterin horn modelinde araştırmıştır. Her ikisi de adezyon önlemede yararlı bulunmuştur. *Coelho* ve ark. (63) ratlarla deneysel çalışmalarında bakteriyel sellölöz hidrojelin postoperatif peritoneal adezyonu önlemede etkili olduğunu rapor etmiştir. Solak ve ark. (64) ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada mediastinoskopi sonrası adezyon oluşumunu önlemede seprigel (Hylan B gel) kullanmış ve etkili olduğunu bildirmiştir. Nazlı ve ark. (65) postoperatif perikardiyal adezyonları önlemede *Ankaferd blood stopper®*'ın etkisini değerlendirmiştir. Çalışmada *Ankaferd* kullanımının adezyon ve fibrozis skorlarını artırdığı ancak inflamasyon üzerine etkisinin gösterilemediği bildirilmiş ve bu konuda daha fazla çalışma gerektiği kanısına varılmıştır. Biz de çalışmamızda ratlarda mediastinoskopi sonrası mediastinal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamini, bir steroid olan metilprednizolon ve bir NSAİ ilaç olan tenoksikamın etkilerini değerlendirdik ve sonuçları karşılaştırdık.

E vitamini yağda çözünen vitaminler arasında yer alan ve insandaki fizyolojik önemi yakın zamanda anlaşılmış bir vitamindir. Antioksidan etkisi ile peroksidleri ve serbest oksijen radikallerini nötrale eder. Hücrelerde lipid peroksidasyonunu önleyen ve oluştuğunda nötrale eden en güçlü antioksidan faktör E vitamindir. Bu etkisiyle membranları oksidatif zedelenmeye karşı korur. Aterosklerozda bir risk faktörü olan düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'nin damar çeperindeki hücreler tarafından daha yüksek riskli oksitlenmiş LDL şekline dönüştürülmesi E vitamini tarafından inhibe edilir. Farmakolojik dozlarda trombositlerin adezyon ve agregasyonunu azaltır (66). E vitamini antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri ile kardiyovasküler hastalıklar üzerine potansiyel yararlı etkilere de sahiptir (67). Aşağıda E vitamininin postoperatif adezyon önleyici etkisinin araştırıldığı çalışmalara değerinilmiştir.

Atılđan ve ark. (68) ratlarda (n=28) deneysel çalışma ile postoperatif adezyonu önlemede intraperitoneal E vitamini ve C vitamininin etkisini araştırmıştır. Kontrol grubunda abdomen açılıp hiçbir girişim yapılmaksızın kapatılırken adezyon grubunda abdomen açılmış ve uterus hornuna 2 cm'lik kesi yapıldıktan sonra kapatılmıştır. Diğer deney gruplarından birine C vitamini diğer gruba E vitamini intraperitoneal yoldan uygulanmış ve 15 dakika sonra uterus hornuna 2 cm'lik kesi yapıldıktan sonra

kapatılmıştır. Vitamin uygulanan gruplarda adezyon grubuna kıyasla adezyon alanı anlamlı küçük, malondialdehid (MDA) ve VEGF immünoaktivitesi anlamlı düşük bulunmuştur. Fibroz ve anjiogenez skorları adezyon grubunda vitamin gruplarından anlamlı yüksek bulunmuştur. Hem vitamin C hem de vitamin E postoperatif adezyon oluşumunu önlemede etkili bulunmuştur. Durmuş ve ark. (69) ratlarda intra-abdominal adezyonların önlemede E vitamini ve selenyumun etkisini araştırmıştır. Selenyumun tek başına veya E vitamini ile birlikte verildiği gruplarda adezyon oluşumunun anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Yıldız ve ark. (70) ratlarda uterin horn modelinde postoperatif adezyonları önlemede metilen mavisi ve E vitamininin etkisini araştırmıştır. Ratlar; *sham* grubu (n=7), lezyonun serum fizyolojik (SF) ile kaplandığı kontrol grubu (n=10), E vitamini (n=10) ile veya metilen mavisi (MM) ile (n=10) kaplandığı deney grupları olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. E vitamini ve MM gruplarında kontrol (SF) grubuna kıyasla NO düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. E vitamini grubunda MDA düzeyleri *sham* ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulunmuştur. Fibrozis ve adezyon skoru MM ve E vitamini gruplarında kontrol grubundan düşük olarak saptanmış, aradaki fark MM grubu için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur. Sonuç olarak adezyon önleyici etki açısından MM'nin E vitaminine göre daha avantajlı olduğu kanısına varılmıştır. Yetkin ve ark. (71) peritoneal adezyonları önlemede E vitamini ve insan amniyotik membranını kullandıkları deneysel hayvan çalışmasında ratları (n=75) beş gruba ayırmıştır. 1. Kontrol grubu, 2. İntraperitoneal zeytinyağı uygulanan grup (seyreltici E vitamini), 3. İntraperitoneal E vitamini uygulanan grup (seyreltici zeytinyağı), 4. Amniyotik membran grubu, 5. Amniyotik membran ve intraperitoneal E vitamini uygulanan grup (seyreltici zeytinyağı). Tüm gruplara cerrahi uygulama ile adezyon indüksiyonu yapılmıştır. Ratlar 15 gün sonra sakrifiye edilmiş ve gruplar inflamasyon, yeni damar oluşumu, fibrozis skoru ve adezyon skoru açısından karşılaştırılmıştır; 3, 4 ve 5. grupların 1. ve 2. gruplara göre farklı bulunduğu saptanmıştır. Sonuç olarak intraperitoneal E vitamini ve amniyotik membran uygulaması peritoneal adezyonları önlemede başarılı bulunmuştur. E vitamini uygulaması kullanım kolaylığı nedeniyle daha avantajlı olarak bildirilmiştir. *De la Portilla* ve ark. (72) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada peritoneal adezyon oluşumunu azaltmada intramusküler veya intraperitoneal E vitamini uygulamasının etkisini araştırmıştır. Ratlar dört gruba ayrılmıştır; kontrol grubu, intramusküler E vitamini uygulanan grup, intraperitoneal zeytinyağı uygulanan grup (seyreltici E vitamini), intraperitoneal E vitamini uygulanan grup (seyreltici zeytinyağı). Adezyon indüksiyonu yapılan gruplar 14 gün sonra

değerlendirilmiş ve intraperitoneal vitamin E uygulanan grupta diğer üç gruba kıyasla anlamlı olarak adezyon oluşumunun az görüldüğü saptanmıştır. Böylece E vitamininin intraperitoneal olarak gösterdiği adezyon önleyici etkinin intramusküler yoldan sağlanamadığı da gösterilmiştir. *Kagoma* ve ark. (73) farelere diyet desteği olarak ağızdan verilen E vitamininin peritoneal ligasyon sonrası gelişen adezyonların varlığı ve yaygınlığı üzerine etkisi olduğunu ve adezyonu azalttığını bildirmiştir. *Corrales* ve ark. (74) intraperitoneal adezyonu önlemede E vitamini ve HA/KMS'nin etkisini araştırmıştır. Ratlar laparotomi ile adezyon indüksiyonu sonrası dört gruba ayrılmıştır; kontrol grubu, E vitamini grubu, HA/KMS grubu, E vitamini+HA/KMS grubu. E vitamini ve HA/KMS intraperitoneal olarak uygulanmış ve 30 gün sonra denekler incelenmiştir. Çalışma sonucunda E vitamini postoperatif adezyonları önlemede HA/KMS kadar etkili bulunmuştur. E vitamininin HA/KMS bariyerine kıyasla daha ucuz oluşu ayrıca avantaj olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamakla beraber kontrol grubundaki 4 denekte hafif, 2 denekte belirgin fibrozis olmak üzere bütün deneklerde postoperatif fibrozis oluştuğu gözlenmiştir. Buna karşılık E vitamini grubunda 3 denekte hafif fibrozis görülmüş, 3 denekte ise fibrozis oluşmamıştır. Yine istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemese de kontrol grubunda ortalama $1,33 \pm 0,52$ olan fibrozis skoru E vitamini grubunda $0,50 \pm 0,55$ ile daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar E vitamininin adezyon önleyici etkisine işaret etmektedir.

Metilprednizolon sentetik glukokortikoid (steroid) ilaçlar arasında yer almaktadır. İnsandaki doğal steroidlerin en önemlisi olan hidrokortizona kıyasla sodyum tutucu etkisi daha az, anti-inflamatuar etkisi ise daha güçlüdür. Steroidlerin anti-inflamatuar, antialerjik, immünosupresif etkileri yanı sıra hematopoietik sistem üzerine etkileri vardır. Steroidler bir dizi etki ile inflammatuar hücrelerin damar dışına migrasyonunu engellerler, akut faz reaktanlarının sentezini, sitokinlerin sentezini ve salınımını inhibe ederler. İltihap yerinin onarımını ve yara skarlaşmasını geciktirirler (75). Aşağıda metilprednizolon ve benzeri steroidlerin ve immünosupresiflerin postoperatif adezyon önleyici etkisinin araştırıldığı çalışmalara değinilmiştir.

Kırdak ve ark. (76) ratlarda deneysel oluşturulan abdominal adezyonların önlenmesinde intraperitoneal olarak uygulanan metilprednizolonun etkinliğini araştırmıştır.

Ratlar (n=40); kontrol grubu, SF grubu, düşük doz steroid (10 mg/kg metilprednizolon) ve yüksek doz steroid (16 mg/kg metilprednizolon) grubu olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Ratlar 15 gün sonra değerlendirilmiş ve gruplar arasında adezyon şiddeti, derecesi, katılım yüzdesi ve toplam skor açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. Şahin ve ark. (77) ratlarda intra-abdominal adezyonu önlemede kitin, HA/KMS, sodyum hyaluronat jel ve metil prednizolonun etkilerini kıyasladıkları deneysel çalışmalarında kullanılan tüm ajanların kontrol grubuna kıyasla adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığını göstermiştir. Avşar ve ark. (78) intra-abdominal adezyonu önlemede antihistaminik (difenhidramin hidroklorür) ve steroidin (metilprednizolon) etkisini deneysel rat çalışmasında test etmişler ve iki ajanın da ayrı ayrı postoperatif adezyonu önlemede başarılı olduklarını bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra iki ajanın birlikte uygulandığı grupta 12 ratın hiçbirinde adezyon gelişmediği gözlenmiştir. Peker ve ark. (79) deneysel hayvan çalışmasında immünosupresif ilaçların lokal ve sistemik uygulanmasının intra-abdominal adezyonları önlemedeki etkisini değerlendirmiştir. Ratlara sistemik veya intraperitoneal yoldan takrolimus, mikofenolat mofetil, siklosporin uygulanmış ve intraperitoneal takrolimus uygulaması en etkili fibrozis azalmasına neden olmuştur. En az etki ise intraperitoneal siklosporin ile gözlenmiştir.

Çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamakla beraber kontrol grubundaki 4 denekte hafif, 2 denekte belirgin fibrozis olmak üzere bütün deneklerde postoperatif fibrozis olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık metilprednizolon grubunda 2 denekte hafif, 1 denekte belirgin fibrozis görülmüş, 3 denekte ise fibrozis oluşmamıştır. Yine istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemese de kontrol grubunda ortalama $1,33 \pm 0,52$ olan fibrozis skoru metilprednizolon grubunda $0,67 \pm 0,82$ ile daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar metilprednizolonun adezyon önleyici etkisine işaret etmektedir.

Tenoksikam uzun bir yarılanma ömrüne sahip oksikam türevi bir non-steroid anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçtır. NSAİ ilaçların çoğu aynı zamanda analjezik ve antipiretik özelliğe de sahiptir. Anti-inflamatuar etkilerinde prostoglandin sentezini inhibe etmelerinin yanı sıra iltihaplı dokuda aşırı miktarda üretilen aktif oksijen radikallerinin oluşumunu önlemeleri ve/veya oluşanları bağlayıp inaktive etmeleri de rol oynamaktadır. Ayrıca lizozom membranını stabilize ederek pro-inflamatuar etkinlik gösteren enzimlerin salınımını da inhibe ederler (80). Aşağıda tenoksikam ve benzeri NSAİ ilaçların postoperatif adezyon önleyici etkisinin araştırıldığı çalışmalara değinilmiştir.

Ezberci ve ark. (81) rat peritonit modelinde postoperatif abdominal adezyon oluşumunu önlemede intraperitoneal tenoksikamın etkisini değerlendirmiştir. Ratlar (n=24) çekum ligasyonu ve perforasyonu ile peritonit indüklenmesi sonrasında randomize olarak üç gruba ayrılmıştır. Bir gruba intraperitoneal SF, diğerine tenoksikam uygulanırken kontrol grubuna herhangi bir enjeksiyon yapılmamıştır. Ratlar 14 gün sonra sakrifiye edilmiş ve adezyon skorları ve abdominal doku antioksidan düzeyleri değerlendirilmiştir. Tenoksikam verilen grupta adezyon skorları (median 3,5) SF ve kontrol gruplarının adezyon skorlarından (sırasıyla median 6,0 ve 6,5) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Sonuç olarak tenoksikamın oksidatif stresi azalttığı ve yara iyileşmesini baskılamaksızın intra-abdominal adezyon oluşumunu inhibe ettiği kanısına varılmıştır. *Chen* ve ark. (82) enfeksiyon ve adezyona karşı fiziksel bariyer olarak etkili olduğu bilinen gümüş yüklü fibröz membrana NSAİ ilaçlardan ibuprofeni ilave ederek in vitro ortamda test etmiştir. Çalışmada ibuprofenin gümüş yüklü fibröz membranın proliferasyon ve adezyon önleyici etkisini artırdığı gösterilmiştir. *Muzii* ve ark. (83) tavşanlarda yaptıkları çalışmada NSAİ ilaçlar arasında yer alan aspirinin düşük ve yüksek dozlarda uygulanmasının postoperatif adezyon oluşumunu önlemedeki etkisini değerlendirmiştir. Deneklerde over, uterin horn ve abdominal duvarda cerrahi yaralanma oluşturulmuş ve cerrahi gününden başlayarak bir gruba düşük, diğer gruba yüksek doz aspirin verilmiş, bir grup da kontrol olarak kullanılmıştır. Tüm gruplar postoperatif 21. günde ikinci bir laparoskopi ile adezyon oluşumu açısından incelenmiştir. Adezyon oluşum sıklığı düşük doz aspirin grubunda %46, yüksek doz aspirin grubunda %77, kontrol grubunda %100 olarak saptanmıştır. Düşük doz aspirin grubundaki adezyon skoru (0,6±1,1) diğer yüksek doz aspirin ve kontrol gruplarından (sırasıyla 2,5±2,3 ve 3,5±2,9) anlamlı düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamakla beraber kontrol grubundaki 4 denekte hafif, 2 denekte belirgin fibrozis olmak üzere bütün deneklerde postoperatif fibrozis olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık tenoksikam grubunda 5 denekte hafif fibrozis görülmüş, 1 denekte ise fibrozis oluşmamıştır. Yine istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemese de kontrol grubunda ortalama 1,33±0,52 olan fibrozis skoru tenoksikam grubunda 0,83±0,41 ile daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar kısmen tenoksikamın adezyon önleyici etkisine işaret etmektedir.

Sonuç olarak ratlarda mediastinoskopi sonrası mediastinal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamini, metilprednizolon ve tenoksikamın etkilerini değerlendirdiğimiz bu çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak dikkate alınabilecek bulgular elde ettiğimizi söyleyebiliriz. Kontrol grubundaki tüm deneklerde postoperatif fibrozis saptanmış iken E vitamini grubunda 3, metilprednizolon grubunda 3 ve tenoksikam grubunda 1 denekte fibrozisin oluşmadığı gözlenmiştir. Üç ilaç grubunun ortalama fibrozis skorları da istatistiksel anlamlılık göstermemekle birlikte kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak saptanmıştır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Mediastinoskopi sonrası mediastinal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamini, metilprednizolon ve tenoksikamın etkilerini deneysel rat modelinde araştırdık.
2. Her birinde 6'şar denek bulunan kontrol grubu, E vitamini grubu, metilprednizolon grubu ve tenoksikam grubunun bulguları karşılaştırıldı.
3. Kontrol grubundaki tüm deneklerde postoperatif fibrozis görülürken, E vitamini grubunda 3, metilprednizolon grubunda 3 ve tenoksikam grubunda 1 denekte fibrozisin oluşmadığı gözlemlendi.
4. E vitamini, metilprednizolon ve tenoksikam gruplarının ortalama fibrozis skorları (sırasıyla $0,50\pm0,55$, $0,67\pm0,82$ ve $0,83\pm0,41$) kontrol grubununkine ($1,33\pm0,52$) kıyasla daha düşük olarak saptandı.
5. Gruplar arasında postoperatif fibrozis oluşma oranları ve ortalama fibrozis skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
6. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kontrol grubunda tüm deneklerde fibrozis görülürken ilaç gruplarında fibrozis önlenmiş olan deneklerin bulunması göz önüne alındığında klinik açıdan dikkate alınabilecek bulgular elde ettiğimizi söyleyebiliriz.
7. E vitamini, metilprednizolon ve tenoksikamın mediastinal adezyonların önlenmesi için klinik uygulamada kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gültekin M, Arıbaş OK. Mediasten hastalıklarında invazif tanı yöntemleri. In: Ökten İ, Kavukçu HŞ, editors. Göğüs cerrahisi. İstanbul: İstanbul Med. Sağ. ve Yay; 2013. s.795-808.
2. Foster ED, Munro DD, Dobell AR. Mediastinoscopy. A review of anatomical relationships and complications. *Ann Thorac Surg.* 1972; 13(3): 273-86.
3. Daniels AC. A method of biopsy useful in diagnosing certain intrathoracic diseases. *Dis Chest.* 1949; 16: 360-7.
4. Harken DE, Black H, Clauss R, Farrand RE. A simple cervicomedial exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease. *N Engl J Med* 1954;251: 1041-4.
5. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959; 4: 343-52.
6. Pearson FG. Mediastinoscopy: A method of biopsy in the superior mediastinum. *Can J Surg.* 1963; 6: 423-9.
7. Ginsberg RJ. Extended cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin N Am.* 1996; 6(1): 21-30.
8. Witte B. New developments in videomediastinoscopy: video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy and mediastinoscopic ultrasound. *Front Radiat Ther Oncol.* 2010; 42: 63-70.
9. Adebibe M, Jarral OA, Shipolini AR, McCormack DJ. Does video-assisted mediastinoscopy have a better lymph node yield and safety profile than conventional mediastinoscopy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14(3): 316-9.
10. Walles T, Friedel G, Stegherr T, Steger V. Learning mediastinoscopy: the need for education, experience and modern techniques--interdependency of the applied technique and surgeon's training level. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 16(4): 450-4.
11. Zakkar M, Tan C, Hunt I. Is video mediastinoscopy a safer and more effective procedure than conventional mediastinoscopy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14(1): 81-4.
12. Block MI, Tarrazzi FA. Invasive mediastinal staging: endobronchial ultrasound, endoscopic ultrasound, and mediastinoscopy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 25(3): 218-27.

13. Shrager JB. Mediastinoscopy: still the gold standard. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(6): S2084-9.
14. Rami-Porta R, Call S. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and remediastinoscopy. *Thorac Surg Clin.* 2012; 22(2): 177-89.
15. Guerra M. Video-mediastinoscopy is still the gold standard. *Rev Port Pneumol.* 2014; 20(1): 52.
16. Gelberg J, Grondin S, Tremblay A. Mediastinal staging for lung cancer. *Can Respir J.* 2014; 21(3): 159-61.
17. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. Baskılar için erişim adresi: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/default.aspx>.
18. Nalladaru ZM, Wessels A. The role of mediastinoscopy for diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy. *Indian J Surg.* 2011; 73(4): 284-6.
19. Baysungur SV, Okur E, Yılmaz H, Kır A, Halezeroğlu S, Atasalihi A. Dokuz yıllık mediastinoskopi olgularımızın analizi. *Toraks Derg.* 2003; 4(1): 65-8.
20. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, Patterson GA. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 118(5): 894-9.
21. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, Turna A, Van Schil P, Venuta F, Waller D, Weder W, Zielinski M. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res.* 2014; 3(4): 225-33.
22. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Zamora J. FDG-PET/CT imaging for mediastinal staging in patients with potentially resectable non-small cell lung cancer. *JAMA.* 2015; 313(14): 1465-6.
23. Bulut T, Brutel de la Rivière A. Mediastinoscopy as a therapeutic tool. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91(5): 1616-8.
24. Jahangiri M, Goldstraw P. The role of mediastinoscopy in superior vena caval obstruction. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59(2): 453-5.
25. Wei B, Bryant AS, Minnich DJ, Cerfolio RJ. The safety and efficacy of mediastinoscopy when performed by general thoracic surgeons. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97(6): 1878-83; discussion 1883-4.
26. Ginsberg RJ. Evaluation of the mediastinum by invasive techniques. *Surg Clin North Am.* 1987; 67(5): 1025-35.
27. Goldstraw P. Mediastinal exploration by mediastinoscopy and mediastinotomy. *Br J Dis Chest.* 1988; 82(2): 111-20.

28. Vyas KS, Davenport DL, Ferraris VA, Saha SP. Mediastinoscopy: trends and practice patterns in the United States. *South Med J.* 2013; 106(10): 539-44.
29. Dunning J, Walker WS. Troublesome bleeding at mediastinoscopy. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012; 1(1): 111-2.
30. Specht G: Discussion by Carlens. In: Jepsen O, Sorenson HR, editors. *Mediastinoscopy.* Denmark: Odunsa Univercity Press; 1971. p. 130.
31. Thomsen RW. Mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopic surgery: anesthetic pitfalls and complications. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008; 12(2): 128-32.
32. Cybulsky IJ, Bennett WF. Mediastinoscopy as a routine outpatient procedure. *Ann Thorac Surg.* 1994; 58(1): 176-8.
33. Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC, Toloza EM, Harpole DH Jr, D'Amico TA, Burfeind WR. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82(4): 1185-9; discussion 1189-90.
34. Specht G. [Risks and complications on mediastinoscopy (author's transl)]. *Thoraxchir Vask Chir.* 1977; 25(5): 336-8. [Article in German].
35. Luke WP, Pearson FG, Todd TR, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 91(1): 53-6.
36. Metin M, Sayar A, Ölçmen A, Bekar Y, Akın H, Demir A, Ölçmen M. Mediastinoskopide mortalite ve morbidite: 93 olgunun retrospektif incelenmesi. *GKDC Dergisi* 1998; 6: 263-7.
37. Palva T, Palva A, Kärjä J. Re-mediastinoscopy. *Arch Otolaryngol.* 1975; 101(12): 748-50.
38. Van Schil P, De Waele M, Hendriks J, Lauwers P. Remediastinoscopy. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(4): 365-6.
39. Van Schil P, van der Schoot J, Poniewierski J, Pauwels M, Carp L, Germonpré P, De Backer W. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002; 37(3): 281-5.
40. Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Serra-Mitjans M, Hernández-Rodríguez H. Remediastinoscopy: comments and updated results. *Lung Cancer.* 2003; 42(3): 363-4.
41. Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R, Cirera-Nogueras L, González-Pont G. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70(2): 391-5.

42. De Waele M, Serra-Mitjans M, Hendriks J, Lauwers P, Belda-Sanchis J, Van Schil P, Rami-Porta R. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33(5): 824-8.
43. Marra A, Hillejan L, Fechner S, Stamatis G. Remediastinoscopy in restaging of lung cancer after induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135(4): 843-9.
44. Stamatis G, Fechner S, Hillejan L, Hinterthaler M, Krbek T. Repeat mediastinoscopy as a restaging procedure. *Pneumologie.* 2005; 59(12): 862-6.
45. Call S, Rami-Porta R, Obiols C, Serra-Mitjans M, Gonzalez-Pont G, Bastús-Piulats R, Quintana S, Belda-Sanchis J. Repeat mediastinoscopy in all its indications: experience with 96 patients and 101 procedures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 39(6): 1022-7.
46. Buțureanu SA, Buțureanu TA. Pathophysiology of adhesions. *Chirurgia (Bucur).* 2014; 109(3): 293-8.
47. Braun KM, Diamond MP. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. *Semin Pediatr Surg.* 2014; 23(6): 336-43.
48. Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg.* 2011; 9(8): 589-94.
49. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(41): 4545-53.
50. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 150(2): 111-8.
51. ten Broek RP, Stommel MW, Strik C, van Laarhoven CJ, Keus F, van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014; 383(9911): 48-59.
52. Dupré A, Pérol D, Rivoire M. Adhesion barriers for abdominal surgery and oncology. *Lancet.* 2014; 384(9943): 580-1.
53. Imai A, Suzuki N. Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149(2): 131-5.
54. Davey AK, Maher PJ. Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007; 14(1): 15-22.
55. Zawaneh PN, Putnam D. Materials in surgery: a review of biomaterials in postsurgical tissue adhesion and seroma prevention. *Tissue Eng Part B Rev.* 2008; 14(4): 377-91.
56. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Semin Reprod Med.* 2008; 26(4): 313-21.

57. diZerega GS, Cortese S, Rodgers KE, Block KM, Falcone SJ, Juarez TG, Berg R. A modern biomaterial for adhesion prevention. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007; 81(1): 239-50.
58. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg.* 2011; 201(1): 111-21.
59. Robb WB, Mariette C. Strategies in the prevention of the formation of postoperative adhesions in digestive surgery: a systematic review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 2014; 57(10): 1228-40.
60. Binda MM, Molinas CR, Bastidas A, Koninckx PR. Effect of reactive oxygen species scavengers, antiinflammatory drugs, and calcium-channel blockers on carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesions in a laparoscopic mouse model. *Surg Endosc.* 2007; 21(10): 1826-34.
61. Keskin B. Rat uterin horn modelinde postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde trimetazidinin etkinliği [Uzmanlık tezi]. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
62. Kaya C, Sever N, Cengiz H, Yıldız Ş, Ekin M, Yaşar L. A randomized controlled study of the efficacy of misoprostol and hyaluronic acid in preventing adhesion formation after gynecological surgery: a rat uterine horn model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 176: 44-9.
63. Coelho Junior ER, Costa LO, Alencar AV, Barbosa AP, Pinto FC, Aguiar JL. Prevention of peritoneal adhesion using a bacterial cellulose hydrogel, in experimental study. *Acta Cir Bras.* 2015; 30(3): 194-8.
64. Solak O, Esmel H, Sirmali M, Sahin O, Agackiran Y, Bas O, Emmiler M. Achieving efficient anti-adhesion in re-mediastinoscopy: an experimental study in rats. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 56(3): 158-61.
65. Nazli Y, Colak N, Alpay MF, Haltas H, Aksoy ON, Akkaya IO, Cakir O. Assessment of the efficacy of Ankaferd blood stopper on the prevention of postoperative pericardial adhesions. *Cardiovasc J Afr.* 2014; 25(3): 100-5.
66. Kayalap SO. E vitamini. In: Kayaalp SO, editör. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti.; 2002, s. 1484-8.
67. Singh U, Devaraj S, Jialal I. Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Annu Rev Nutr.* 2005; 25: 151-74.
68. Atilgan R, Kuloglu T, Ozkan ZS, Kavak SB, Kumbak B, Devenci D, Simsek M, Baspınar M, Sapmaz E. Evaluation of vitamin C and vitamin E for prevention of postoperative adhesion: a rat uterine horn model study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(3): 418-23.

69. Durmus AS, Yildiz H, Yaman I, Simsek H. Efficacy of vitamin E and selenium for the prevention of intra-abdominal adhesions in rats: uterine horn models. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(7): 1247-51.
70. Yildiz H, Durmus AS, Simsek H, Yaman I. The comparison of methylene blue and vitamin E in prevention of abdominal postoperative adhesion formation in rat uterine horn models: Biochemical and histopathologic evaluation. *Acta Cir Bras*. 2011; 26(1): 51-7.
71. Yetkin G, Uludag M, Citgez B, Karakoc S, Polat N, Kabukcuoglu F. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E and human amniotic membrane. *Int J Surg*. 2009; 7(6): 561-5.
72. de la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, Conde J, Fernández A, Ortega JM, Carranza G. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(12): 2157-61.
73. Kagoma P, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. *Arch Surg*. 1985; 120(8): 949-51.
74. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Acta Cir Bras*. 2008; 23(1): 36-41.
75. Kayalap SO. Glukokortikoidler. In: Kayaalp SO, editör. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti.; 2002, s. 1227-45.
76. Kırdak T, Uysal E, Korun N. Karınıçi yapışıklıkların önlenmesinde metilprednizolonun farklı dozlarının etkinliğinin incelenmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2008; 14(3): 188-91.
77. Sahin M, Cakir M, Avsar FM, Tekin A, Kucukkartallar T, Aköz M. The effects of anti-adhesion materials in preventing postoperative adhesion in abdominal cavity (anti-adhesion materials for postoperative adhesions). *Inflammation*. 2007; 30(6): 244-9.
78. Avsar FM, Sahin M, Aksoy F, Avsar AF, Aköz M, Hengirmen S, Bilici S. Effects of diphenhydramine HCl and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am J Surg*. 2001; 181(6): 512-5.
79. Peker K, Inal A, Sayar I, Sahin M, Gullu H, Inal DG, Isik A. Prevention of intraabdominal adhesions by local and systemic administration of immunosuppressive drugs. *Iran Red Crescent Med J*. 2013; 15(12): e14148.
80. Melli M, Kayalap SO. Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar. In: Kayaalp SO, editör. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti.; 2002, s. 960-94.

81. Ezberci F, Bulbuloglu E, Ciragil P, Gul M, Kurutas EB, Bozkurt S, Kale IT. Intraperitoneal tenoxicam to prevent abdominal adhesion formation in a rat peritonitis model. *Surg Today*. 2006; 36(4): 361-6.
82. Chen S, Wang G, Wu T, Zhao X, Liu S, Li G, Cui W, Fan C. Silver nanoparticles/ibuprofen-loaded poly(L-lactide) fibrous membrane: anti-infection and anti-adhesion effects. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(8): 14014-25.
83. Muzii L, Marana R, Brunetti L, Margutti F, Vacca M, Mancuso S. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. *Hum Reprod*. 1998; 13(6): 1486-9.

