

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
GENEL CERRAHİ A.D.

PRİMER VE REKÜRREN
VENTRAL HERNİLİ HASTALARDA
C-MYC, CATENİN, TENASCİN VE
CTGF (CONNECTIVE TISSUE LIKE- GROWTH FACTOR)
DOKU DÜZEYLERİNİN ANALİZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ERAY KARA

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Selim Bozay

Manisa 2012

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince Genel Cerrahi sanatını öğrenmemde bilgi ve deneyimlerini aktararak yol gösteren değerli hocalarım Prof.Dr. Teoman Coşkun'a, Prof.Dr. Mustafa Tireli'ye, Prof.Dr. Yamaç Erhan'a, Prof.Dr. Hasan Aydede'ye, Prof.Dr. Yavuz Kaya'ya ve Doç.Dr. Aslan Sakarya'ya, tez danışmanlığımı yapan ve bugüne kadar yardımlarını hiç esirgemeyen Prof.Dr. Eray Kara'ya, histoloji anabilimdalında görev yapan Prof.Dr. Seda Vatansevire ve birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım Dr. Ekrem Aytar'a, Dr.Levent Dinçer'e, Dr.Serdar Arslan'a, Dr.Erdem Obuz'a, Dr.Ahmet Kaya'ya çok teşekkür ederim.

Kliniğimiz ve ameliyathane hemşire ve personeline teşekkürlerimi ayrıca ifade etmek isterim.

Son olarak yaşamım boyunca desteğini ve sevgisini esirgemeyen ve bundan sonra esirgemeyeceklerinden emin olduğum sevgili eşim ve çocuklarıma ayrıca beni bugünlere getiren anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım .

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
GİRİŞ	3
GENEL BİLGİLER	
TARİHÇE	5
KARIN DUVARI EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ	5
VENTRAL HERNİ TÜRLERİ	14
VENTRAL HERNİLERDE CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ	20
<i>Primer tamir</i>	21
<i>Açık Meşli tamir</i>	23
MATERYAL VE METOD	49
BULGULAR	64
TARTIŞMA	75
SONUÇ	79
KAYNAKLAR	82

GİRİŞ

Karın ön duvarı fıtıkları (ventral herniler), önemli oranda iş ve güç kaybına yol açarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Bu fıtıkların sık görülmeleri ve ciddi komplikasyonlara neden olmaları nedeniyle tedavileri, maliyet ve sonuç bakımından ciddi sorun olmaya devam etmektedir. Ventral hernilerin tek tedavi seçeneği cerrahidir. Görülme sıklığı değişik kaynaklarda % 2 ile % 11 oranında bildirilmektedir (1,2). Bu grup fıtıkların primer tamirinden sonra %30 - %50 oranında rekürrens bildirilmektedir. Herni onanımı meş uygulaması ile yapıldığında bu oran %0- %15'e düşmektedir (1-3).

Günümüzde ventral hernilerin altında yatan nedenler ile ilgili insanlarda yapılan çalışmalar oldukça yetersiz ve hedeften uzaktır. Primer ve nüks insizyonel hernilerde yara iyileşme sürecini etkileyen ve kötü skar oluşumuna neden olan hasta bağımlı faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Konnektif bağ doku hastalığı olanlarda insizyonel ve nüks herni oluşum riski oldukça yüksektir.

Ventral hernisi olan hastalarda skar oluşumunu ve bağ dokusu (kollajen) yapılandırmasını etkileyen kilit biyolojik faktörler henüz net olarak ortaya konamamıştır. Bağ dokusu kalitesi ve yapısındaki değişikliklere hangi faktörlerin yol açtığı ile ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Son yıllarda ventral herni etyolojisinde bağ dokusu metabolizmasının önemli rol aldığı düşüncesi ve bu yöndeki işaretler giderek artmaktadır. Öncül bazı çalışmalarda insizyonel hernili hastalardan alınan deri örneklerinde kollajen I/III oranında azalma olduğu ve matriks metalloproteinazlarda (MMP) bazı değişiklikler ortaya çıktığı gösterilmiştir.(115) Bununla birlikte, insizyonel herni patogenezinde kollajen bileşimindeki değişikliklerin rol oynadığını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır.

Bu çalışmada ventral hernili hastalardan alınacak doku örneklerinde kollajen turnoverinde rol oynadığı gösterilen doku bazlı faktör ve kollajen-ilişikli protein düzeylerinin normal hastalara göre farklılık gösterebileceği hipotezinden yola çıkılarak C-myc , Catenin, Tenascin, CTGF (connetive tissue like- growth factor) düzeylerinin analizi ve fıtık nüksü ile olabilecek olası ilişkisinin ortaya konması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Fıtıkla ilgili ilk bilgilere M.Ö. 1500'de Mısır papirüslerinde rastlanmaktadır.(17) M.Ö. 200 yıllarında ilk kez Galen tarafından karın duvarı anatomisi tanımlanmıştır. İnsanlık tarihinin gelişimi ile anatomi ve fizyoloji konusundaki bilgi birikimiyle birlikte fıtık cerrahisinde önemli gelişmeler olmuştur. Ancak modern fıtık cerrahisinin temeli fıtık tamirinde meş (yama) kullanımıyla atılmıştır.

Ondokuzuncu yüzyıldan itibaren karın cerrahisindeki ilerlemeler beraberinde insizyonel hernileri de (kesi fıtıkları) gündeme getirmiştir. İnsizyonel hernilerin prostetik materyallerle tamiri ile ilgili ilk çalışmalar 1900 yılında Witzel ve Goepel'in gümüş meş kullanması ile başlamıştır(18). İlk kez Usher 1958'de plastik protezleri kullanmış ve metal protezlere göre belirgin üstünlükleri olduğunu bildirmiştir. 1962'de monofilaman polipropilen meş kullanılmaya başlanmış ve o günden beri en sık kullanılan materyal olmaya devam etmiştir. Günümüze kadar birçok prostetik materyal geliştirilmiş ve insizyonel herni tamirinde kullanılmıştır. meş, çift flamanlı polipropilen meş ve polytetrafluoroethylene meş (PTFE) bunlardan Multiflaman bazılarıdır (17,18).

Günümüzde ideal meş materyali konusunda fikir birliğine varılamadığı için yeni arayışlar ve çalışmalar devam etmektedir.

KARIN DUVARI EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Karın duvarı, embriyonik hızlı gelişme esnasında stalk (yolk stalk) gövdenin büyümesindeki yavaşlama sonucu oluşur. Primitif duvar, kas, damar ve de sinir olmadan ektodermden ve mezodermden oluşmaktadır. 6. hafta sonunda vertebral kolonun her iki tarafındaki somatik mezoderm içine miyotomlardan göç eden kas hücrelerinin gelmesi ile de karın ön duvarı kasları meydana gelmektedir(19).

Mezodermin segmental yapısı kaybolur ve hem aşağı hemde laterale doğru tek tabaka olarak büyür. Böylelikle başlangıçta birbirinden oldukça uzak olan sağ ve sol rektus kasları oluşur. Kalan mezodermal tabakanın dış, orta ve iç tabakaları sırasıyla eksternal oblik kas, internal oblik kas ve transvers abdominus kaslarına dönüşür. Ayrıca eksternal dalın dorsal uzantısı da serratus kasını oluşturur. Bütün bunlar 7. hafta ortalarına kadar tamamlanır. Tüm bu gelişmeler olurken hızla büyüyen barsaklar için abdominal kavite yetersiz kalmıştır ve umbilikal korddan fıtıklaşarak 10 hafta sonuna kadar bir kısım barsak karın duvarı dışında gelişimine devam etmiştir. Fıtığın redükte olması sonrası orta hat defekti küçülerek rektus kaslarını birbirlerine yaklaştırır ve linea albanın teşekkülünü sağlar. Linea alba kord etrafında 1 cm lik fibröz halka oluşturur. Doğumdan sonra bu halka cilt ile kapanır. Daha sonra subkutan yağ dokusu olmadan cildin hemen altında transversalis fasya ve periton halkanın tabanını oluşturur. Karın ön duvarı orta hattan ikiye bölünür ise linea albaya yakın medial kısımda rektus ve pramidalis, lateral kısımda ise eksternal, internal ve transversalis kasları yer alır. Her üç kasda rektus kılıfına girerken lifleri birbirlerine paralel seyreder. Karın ön duvarı lateral kısımda yapılacak insizyonlarda kasları kesmeden ayrıştırarak da insizyon planı korunabilir. Ancak bu bölümün daha posterolateralindeki, flank bölgesinde kaslar daha dağınık seyrettiği için bu bölge insizyonlarında kas kesmek kaçınılmazdır. Rektus kasları pubik kabartıdan ve simfiz pubisten çıkarak 5. 6. ve 7. kostal kartilajlara tutunmaktadır. Nadir olarakta ksifoid prosese tutunabilmektedirler. Piramidalis kasları pubis ön yüzeyinden çıkarak linea albanın göbek altındaki ½ lik kısmına kadar tutunabilmektedirler. %10-20 insanda bu kaslar tek taraflı yada çift taraflı görülmeyebilirler. Her üç lateral karın kası aponörozları birleşerek rektus ve piramidalis kaslarını bir kılıf gibi sararlar ve orta hatta linea albayı oluşturacak şekilde birleşirler. Alt ¼ karın ön duvarında aponörozlar sadece rektus ön kısmından geçerler. Linea semisirkularis posterir rektus kılıfının kaybolduğu hattı ifade eder (19).

Karın ön duvarı yapıları:

Karın ön duvarını oluşturan yapılar şekil 1 ve 2 deki gibidir. Bunlar;

1-Cilt

2-Cilt altı

3-Camper ve skarpa yüzeyel fasyalan

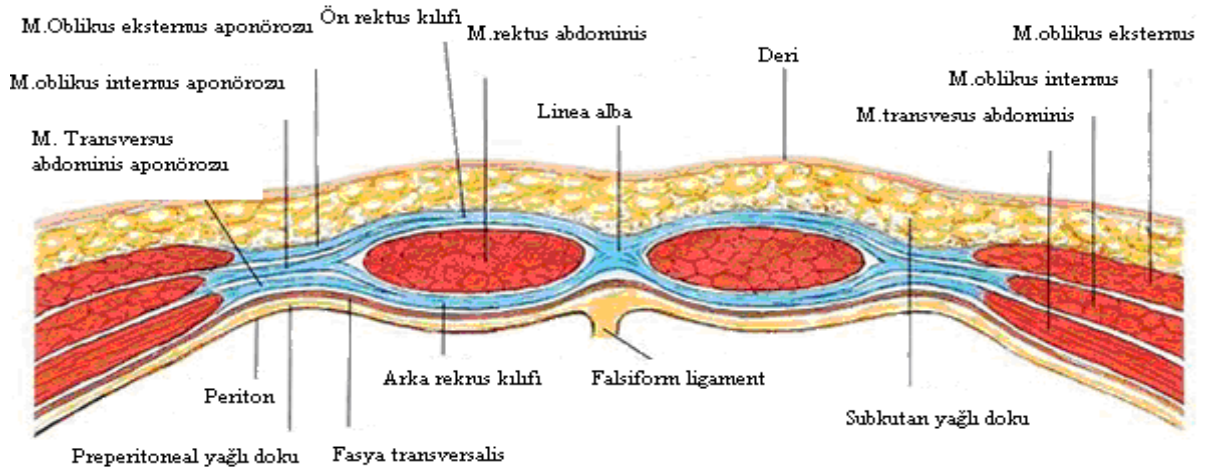
4-M.oblikus eksternus

5-M.oblikus internus

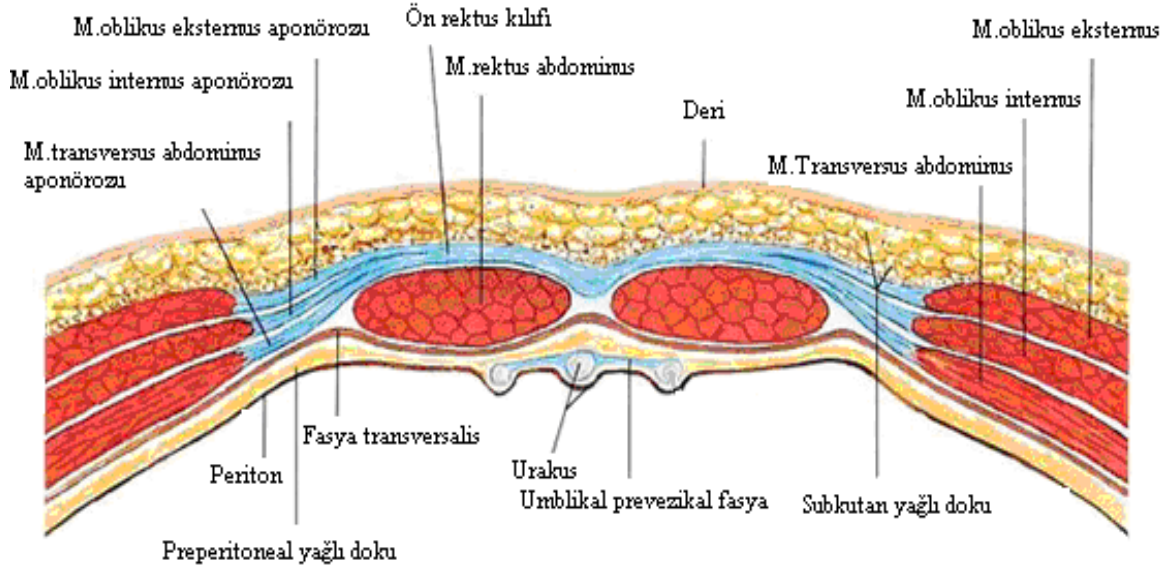
6-M.transversus abdominus

7-Fasya transversalis/preperitoneal yağ tabakası

8-Periton



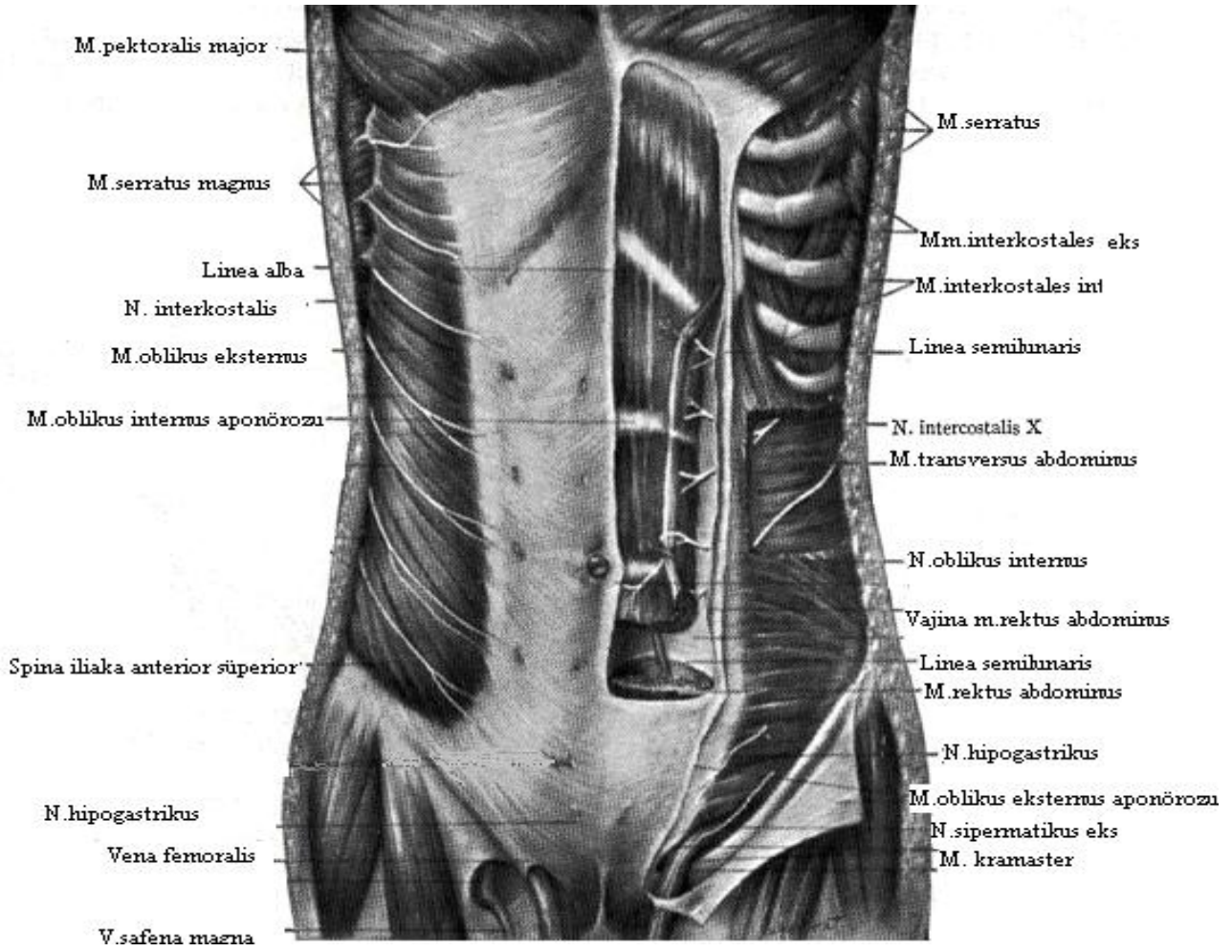
(Linea arcuate'nın üstü)



Göbek altı (Linea arcuate'nın altı)

Şekil1: Karın ön duvarının kesitsel anatomisi

[Sabison textbook of surgery 17th edition – Section Abdomen sf:1206 figure 42-5.)



Şekil 2: Karın ön duvarı anatomisi

Karın ön duvarının sınırları üstte sağ ve sol kaburga kenarı, altta anterior süperior iliak çıkıntıyı pubik simfizis ile birleştiren çizgi, yanlarda ise anterior süperior iliak çıkıntıdan geçen dikey hat oluşturur.

Yüzeyel anatomiye bakıldığında göbek fiziksel olarak normal insanlarda yaklaşık L₃-L₄ intervertebral disk hizasında bulunur. Burası ksifoid çıkıntı ile simfiz pubis arasındaki orta noktadır. ksifoid çıkıntı ile simfiz pubisi birleştiren çizgi bize median beyaz fibröz bir hat olan linea albanın pozisyonunu gösterir. Bu hat karın ön duvarını sağ ve sol yarıma ayırır. Linea semilunaris 9. kostal kıkırdaktan simfiz pubise kadar uzanan kıvrımlı bir hat veya çöküntüdür ve rektus kasının lateral kenarını işaret eder. Kasık fitiğın da bir çöküntü olarak görülür ve karın duvarı ile uyluk sınırını işaret eder(19).

Ön karın duvarı fasyası;Yüzeyel ve derin olmak üzere iki kısımdır.

Yüzeyel: İnguinal ligamanın üzerindeki yüzeyel fasya iki tabakaya ayrılır:

1)Yağlı yüzeyel tabaka(Camper)

2)Membranöz derin tabaka(Skarpa) Yüzeyel damarlar ve sinirler bu iki tabaka arasında yer alırlar. Yüzeyel yağlı tabaka uyluğun yüzeyel fasyasıyla, derin membranöz tabaka ise fasya lata ile devamlılık gösterir.

Derin: karın ön duvarının derin fasyası yüzeyel kasların üzerine yapışık ince ve güçlü bir tabakadır. (19)

Karın ön duvarı kasları:

Karın ön duvarının 4 çift önemli kas yapısı bulunur. Bunların üçü yassı (eksternal oblik, internal oblik, transversus abdominis) kas, biri şerit şeklindeki rektus abdominis kasıdır. Yassı kaslar birbirleri üzerinden karın duvarını güçlendiren üç katlı korse gibi geçerler ve organların kas lifleri arasına girmesi riskini azaltırlar. İnsanların %80'inde küçük, fazla klinik önemi olmayan rektus abdominisin alt kısmına yerleşen piramidalis isimli bir kas bulunur. (19)

M. oblikus eksternus:

Yassı kasların en yüzeysel ve en büyük olanıdır. Karın duvarının anterolateralinde yer alır. Lifleri inferoanteriora ve mediale doğru seyreder. Lifler mediale doğru ilerledikçe aponörotik hale gelir. Bu aponörotik yapı linea alba'da sonlanır. Alttaki kendi üzerine katlanarak inguinal ligamanı oluşturur.

M. oblikus internus:

Üç yassı kastan aradaki olanıdır. Lifleri eksternal oblik kasa dik açı yapacak şekilde süperoanterior olarak seyreder. Lifleri aponörotik bir yapıya dönüşür ve rektus abdominis kası için kılıf oluşturmak üzere ayrılır. En alt tendinöz lifleri transversus abdominis kasının aponörotik lifleri ile birleşerek tendon konjüvanı oluştururlar.

M.transversus abdominis:

Üç yassı kasın en içte olanıdır. Lifleri rektus kılıfının oluşumuna katılan bir aponözde sonlanır.

M. rektus abdominis:

Bu uzun, şerit şeklindeki geniş kas karın duvarının vertikal kasıdır. İki kas birbirinden linea alba ile ayrılmıştır ve alt kısımda birbirlerine yaklaşırlar. Lateral kenarı konvektir ve önemli bir yapı olan linea semilunaris oluşturur. Rektus abdominis'in çoğu üç yassı kasın aponözlerinin oluşumuna katıldığı kılıfın içinde yer alırlar.

Rektus kılıfının anterior ve posterior kısımları en iyi arkuat çizgiye (Douglas'ın semisirküler hattı) göre ilişkileriyle anlaşılabilir.

Arkuat çizginin üzerinde;

Ön rektus kılıfı → Eksternal oblik aponörozu
→İnternal oblik eksternal laminası

Arka rektus kılıfı →İnternal oblik internal laminası
→Transversus abdominis
→Fasya transversalis

Arkuat çizginin altında;

Ön rektus kılıfı →Eksternal oblik aponörozu
→ İnternal oblik aponörozu
→ Transversus abdominis

Arka rektus kılıfı→ Fasya transversalis

tarafından oluşturulur.

KARIN DUVARININ DAMAR VE SİNİRLER

Arter ve Venler:

Alt anterolateral batın duvarı femoral arterin üç dalı ile beslenir. Bunlar yukardan aşağıya; yüzeysel sirkumfleks iliak arter, yüzeysel epigastrik arter ve yüzeysel eksternal pudental arterdir. Bu arterler subkutan konnektif dokudan umbliklusa doğru yönelir. Yüzeysel epigastrik arter karşı taraf arteri ile ayrıca üç arterin tümü derin arterlerle anastomoz yapar. Derin arterler transversus abdominus ve internal oblik kas arasında uzanır. Bunlar 10. ve 11. posterior interkostal arterler, subkostal arterin anterior dalı, dört adet lomber arterin anterior dalları ve derin sirkumfleks iliak arterdir.

Rektus kılıfı, subklavian arterin dalı internal torasik veya mammarian arterin karın duvarındaki devamı olan süperior epigastrik arter ve inguinal ligamanın hemen üzerinde olan eksternal iliak arterden çıkan inferior epigastrik arter ile beslenir. Süperior epigastrik arter rektus kılıfının üst kenarından girerek rektus kasına doğru derine iner. Muskulokutaneal dalları rektus kılıfının anteriordan girerek rektus kılıfının üzerindeki cildi besler. Perforan arterler linea albadan daha çok rektus kasının lateral kenarına yakındır. insizyon ne kadar lateralden yapılırsa perforan arterlerden kanama ve muskulokutaneal sinirlerin kesilmesine bağlı paralizi gelişecektir. inferior epigastrik arter ilk önce preperitoneal konnektif dokuda uzanır ve rektus kılıfının posterior tabakası ve rektus kası arasından geçerek rektus kılıfına ve linea semilunarisin üst bölümüne girer. Venler aynı isimli arterleri takip eder (20-21).

Sinirler:

Batın duvarının anterolateral parçası ve rektus abdominus kası 7.-12. torasik sinirin anterior dalı ve 1. lomber sinir tarafından innerve edilir. Son altı torasik sinirin anterior ramusu rektus kılıfının posterior tabakasına girerek rektus kasını innerve eder ve rektus kılıfının anterior tabakasına perforan dallar vererek anterior kutaneal siniri oluşturur. 1.lomber sinir rektus kılıfını geçmeden anterior kutaneal siniri yapar. Bu sinirlerin bir veya birden fazlasının kesilmesi sonucunda karın duvarı zayıflığı ve rektus paralizi oluşur (20 ,21).

VENTRAL HERNİ TÜRLERİ

Hernilerin % 93'ü karın ön duvarında oluşur. Tüm hernilerin yaklaşık % 80'i inguinal, % 10'u ventral ve % 3'ü umblikaldır(22). Karın duvarı hernileri, karın duvarı kas ve fasya tabakaları, mezenterlerin arası veya organların çevresindeki bir açıklıktan intraabdominal organların yer değiştirmesidir. Ventral herniler kasık dışında karın ön duvarında oluşan hernilerin verilen ortak ismi olup ve iki grupta incelenirler:

- 1) Primer herniler (epigastrik, diastazis rekti, umblikal, spigelian)
- 2) Travmatik veya insizyonel herniler

1) Primer herniler:

Umblikal Herni: Konjenital veya edinsel olabilirler. Göbek halkasında fasyal defekt vardır. Çocuklarda spontan kapanma olasılığı bulunduğu azami 5 yaşına kadar beklenebilir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Çok gebe kalan, çok doğum yapan, asit ve diğer intraabdominal basıncı arttıran durumlarda sık görülür. Defekt küçükse Mayo tekniği ile dekole edilen fasya tabakaları karşı karşıya getirilir. Aksi takdirde meş konularak defekt giderilir.

Epigastrik Herni: Linea albadaki defekt sonucu properitoneal yağ ve peritonun protrüzyonu ile olur. Genellikle irreduktablıdır. Küçük aponörotik defektler bazen

multipldir. Büyüklüğüyle orantılı olarak rahatsızlığa neden olur. Tamir genellikle vertikal deri insizyonu ve primer tamir şeklinde olur.

Spigelian Herni: Linea semilunaris ile linea semisircularisin birleştiği yerin altındaki fasya tabakası daha zayıftır. Dolayısıyla göbekte pubis arasındaki çizginin 2/3 üst kısmında yer alırlar. İnguinal hernilere göre daha yukarıda ve lateraldir. İnterparietal herni olma eğilimi daha fazladır. Primer onarım veya meşle onarım yapılabilir.

Parastomal Herni: İleostomi, kolostomi gibi stomaların etrafındaki fasya defekti sonucu oluşur. Semilunar hattın altında yapılan stomalarda daha sık görülür. Genellikle ostominin lateralindedir. Meşle onarım tercih edilir.

Lomber Herni: Konjenital veya postoperatif natürlü olabilir. Daha sık petit üçgeninden (m. obliquus abd. eksternus, kista iliaca ve latisimus dorsi arasında kalan üçgen) kaynaklanır. İnternal oblik kas zemini oluşturur. Greynfelt üçgeninde de herni olabilir. Bu üçgen 12. kosta, m. oblikus abd. internus ve m. sacrospinalis arasındadır. Büyük diffüz lomber herni onarımı insizyonel herni onarımındaki gibidir.

Diğer herniler: Az sıklıkta görülür. Sistosel, üretrosel, rektosel kadınlarda daha sıktır. Perineal bölgede görülür. Bunların dışında değişik anatomik bölgelerde obturator herni, iskiatik herni, levator ani hernileri gibi çok nadir hernilerde görülebilir.

Littre Hernisi: Fıtık kesesi içinde meckel divertikülü bulunan hernilerdir.

Richter Hernisi (Pencemant Laterale): Fıtık kesesi içinde barsağın antimesenterik kısmı yer alabilir. Hatta strangüle bile olabilir. Net bir mekanik obstruksiyona neden olmadığından tanıda güçlük yaşanabilir.

Maydl Hernisi: Fıtık kesesi içinde birden fazla barsak ansının görülmesidir.

2) İnsizyonel herniler:

Ameliyatlardan sonra gelişen hernilerdir. İnsizyonel herniler fasyanın yetersiz kapatılması ve yetersiz iyileşmesi sonucu veya kronik ve uzun süreli karın içi basıncını arttıran durumların etkisi ile oluşan hernilerdir ve tüm herniler arasında %1–14 oranlarında görülürler (23-25). Geçirilmiş tüm batın insizyonlarının % 2-11'i insizyonel herni gelişimi ile sonuçlanır (2,24,26,27). Çalışmaların bir çoğunda insizyonel hernilerin en sık postoperatif birinci yılda oluştuğu vurgulanmaktadır. Mudge ve Hughes 10 yıllık prospektif bir çalışma ile 337 laparotomi uygulanan hastayı incelemişler, bu olguların 62'sinde insizyonel herni geliştiğini bildirmişlerdir (2). Hernilerin % 56'sı postoperatif birinci yılda, % 35'i 5. yıldan sonra ortaya çıkar. İnsizyonel hernilerin yaklaşık % 17'si inkarserasyon ile başvurur ve bu tip komplikasyonlu olguların tamirine bağlı mortalite, elektif şartlarda tamir uygulanan olgulara göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur (28,29).

ETİYOLOJİ VE PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Ventral-insizyonel herni gelişmesine neden olabilecek çok sayıda faktör vardır (Tablo 1).

1. Obezite
2. Yara yeri enfeksiyonu
3. İleri yaş (60 yaş üzeri)
4. Erkek cins
5. Postoperatif pulmoner komplikasyonlar
6. Abdominal distansiyon
7. Sarılık
8. Gebelik
9. Acil cerrahi girişim uygulanması
10. Malignite, Postoperatif kemoterapi-radyoterapi
11. Steroid kullanımı
12. Asit, periton dializi uygulanması
13. Eski insizyonun tekrar kullanılması

Tablo1: Hernide predispozan faktörler

Bu faktörlerin büyük bölümünde sorun insizyondaki aşırı gerginlik ya da kötü yara iyileşmesidir (30-33).

Etiyolojik faktörler kontrol edilebilen ve kontrol edilemeyen olarak sınıflandırılabilir. Kontrol edilebilen etyolojik faktörler arasında obezite, insizyon şekli, kullanılan sütür materyali ve yara yeri enfeksiyonu sayılabilir. Obezite elektif cerrahi girişimlerde az çok kontrol edilebilir (34). İnsizyonel herni oluşumunda sistemik faktörlerden çok lokal faktörlerin etkisi vardır. Yara enfeksiyonu en önemli risk faktörlerindedir. Tek başına dikkate alındığında insizyondaki yara enfeksiyonu herni gelişme riskini dört kat arttırmaktadır (31,35). Bucknall ve ark. (32) 1129 abdominal girişim uygulanan olguyu incelemiştir. Bu olgular içinden insizyonel herni gelişenler incelendiğinde bunların % 48'inde ilk ameliyatlarından sonra yara enfeksiyonu geliştiği saptanmıştır. Yine bu çalışmada postoperatif yara enfeksiyonu gelişen olgularda insizyonel herni oranı % 23 olarak bulunurken, temiz yaralarda bu oranın % 4,5 olduğu saptanmıştır.

Carlson ve ark. (36) yaptıkları çalışmalarda; eski orta hat insizyonunun yeniden kullanıldığı olgularda yara enfeksiyonu gelişmesi halinde herni gelişim riskinin on kat arttığını saptamışlardır. Tek faktör olarak değerlendirildiğinde laparotomide eski insizyonun kullanılması halinde de herni gelişme riskinin iki katına çıktığı saptanmıştır. İnsizyon tipleri ile herni gelişimi arasındaki ilişkiler incelendiğinde, birçok çalışmada, orta hat dikey insizyonlarda; transvers, subkostal veya paramedian insizyonlar ile karşılaştırıldığında çok daha sık olarak herni geliştiği tespit edilmiştir.

Karın ön duvarının fasya lifleri transvers olarak uzanırlar. Bu nedenle vertikal insizyon bu lifleri ayırır, insizyon kapatılırken sütür materyali liflerin arasına rastgelir. Öksürme, gerilme veya yatak içinde dönme ile olan kas kontraksiyonları yara kenarında çekilmeye neden olur ve sütürler fasya kenarını kesebilir. Kapatılan insizyonda karın duvarı kaslarının kasılması ile laterallere doğru kuvvet oluşur bu durumda lifler arasındaki dikişlerin kesmesine yol açabilir. Bu nedenle vertikal insizyonlarda sütürler

fasya kenarından 1,5–2 cm içeriye konulmalıdır Tam tersine transvers insizyonlar kapatılırken sütürler fasya liflerinin etrafından dolanırlar. Kasılma olduğunda lifler uygun şekilde karşı karşıya gelir ve sütürlerde laterale doğru minimal basınç uygulanır (4,29,31,36,37,38,39).

Buna karşın Ellis ve ark. (40) elektif karın cerrahisi uygulanan hastalarda değişik tip insizyonlar arasında herni gelişimi bakımından belirgin bir fark olmadığını vurgulamışlardır. Yazarlara göre orta hat insizyonlar sıklıkla kanama, travma veya intraabdominal sepsis gibi acil durumlarda uygulanmaktadır, daha sonra fitik gelişmesinin nedeninin insizyon tipinden çok, bu girişimlerin altında yatan patolojiye bağlı olduğunu vurgulamışlardır.

Birçok çalışmada sütür teknikleri ile insizyonel herniler arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılmıştır. Genel olarak tek tek veya devamlı sütür teknikleri arasında fark olmadığı bildirilmektedir, ayrıca katların tabakalar halinde kapatılması ile tek tabaka halinde (en-block) kapatılmasının da herni gelişiminde tek başına etkili olmadığı gösterilmiştir. Devamlı sütür tekniği ile kapatma işleminin daha kısa sürede tamamlandığı ve sütür materyali maliyetinin daha düşük olduğu ve bu tekniğin insizyonel herni riskini arttırmadığı bildirilmektedir. Teorik olarak devamlı sütür tekniğinin gerim kuvvetini tüm yara kenarlarına dağıtılması ve daha az doku nekrozu oluşturması gibi avantajları vardır (26,30,31,32,35). Meeks ve ark. (41) yapmış oldukları deneysel çalışmada insizyonun devamlı, basit, tek kat kapatma yöntemi ile devamlı, uzak-yakın, yakın-uzak tekniğini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak; devamlı uzak-yakın, yakın-uzak tekniğinin daha uzun sürdüğü ancak istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha etkin olduğunu ortaya koymuşlardır. Yara iyileşmesinin erken fazında, kullanılan sütür materyalinin önemi büyüktür. Absorbe olmayan sütürlerin gerilme kuvvetleri hayat boyu sabit kaldığından avantajlıdır, ancak kronik irritasyon nedenidirler.

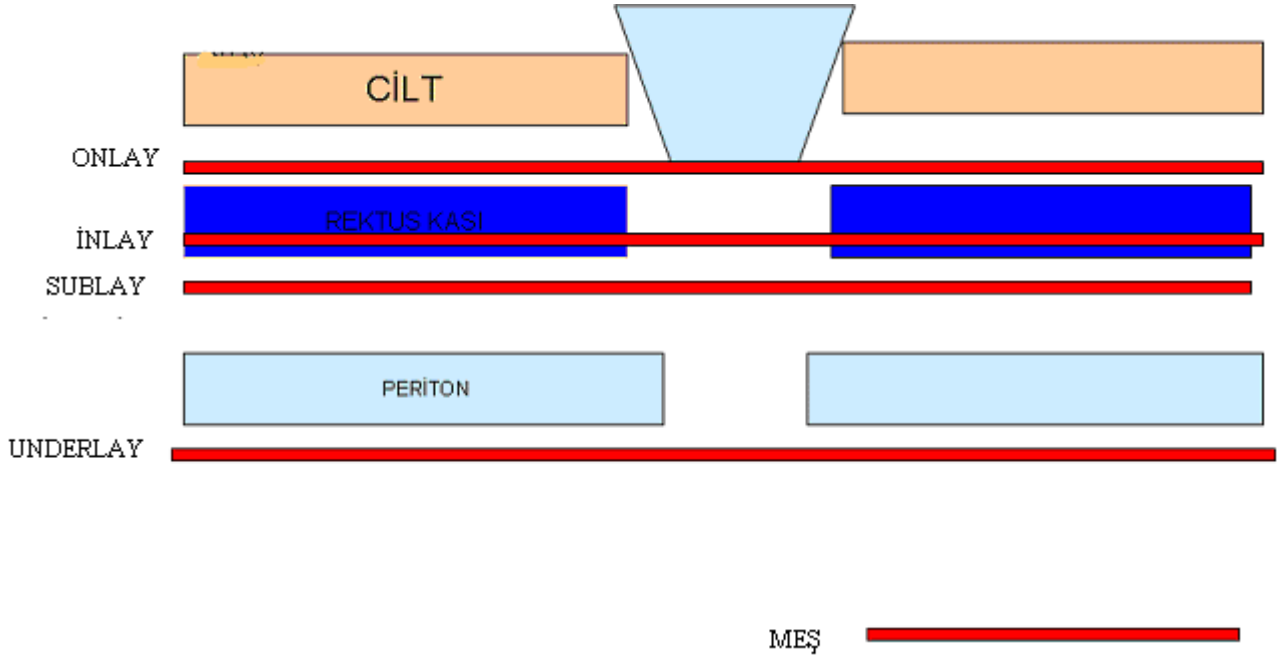
Absorbe olmayan sütürlerin sinüs oluşumu, enfeksiyon veya sütürün geç dönemde fasyayı yırtması ile oluşan "düğme deliği" tarzındaki herni oluşumları gibi dezavantajları

vardır. Absorbe olabilen sütürler ile bu sorunların önüne geçilebilir, ancak materyalin yara iyileşmesi tamamlanıp, yeterli yara gerilme kuvveti kazanıncaya kadar uzun bir süre emilmemesi gerekmektedir (26,27,31,35, 42, 43, 44). Dion ve ark. (45) me uygulamasında prolen dikiş ve titanium klip kullanımını karılatırmılardır. Prolen dikilerin kliplere göre belirgin olarak daha yüksek gerilme kuvveti sağladıklarını ortaya koymuşlardır. Chu (46) ipek, mersilen, prolen, etilon, dekson ve vikril Şeklindeki sütür materyallerini mekanik dayanıklılıkları açısından değerlendirmiş ve en az dayanıklılığın ipekte en fazlada vikrilde olduğunu tesbit etmiştir. ideal sütür materyalinin yüksek gerilme kuvvetleri olmalı, monofilaman yapıda olmalı ve absorbe olabilen özellikte olmalıdır. Sütür materyallerinin insizyonel herni oluşumundaki rolleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Polidioksanon (Polydioxanone: PDS) ve poliglikonat (Polyglyconate: Maxon) gibi monofilaman, absorbe olabilen sütür materyalleri, kendi gerilme kuvvetlerinin % 70-75'ini 14 gün süreyle korurlar ve 180–210 günde tam olarak absorbe olurlar. Bu nedenle fasya kapatılması için ideal materyal olarak bilinirler. Buna karşın poliglaktin (polyglactin-vicril) gibi daha hızlı absorbe olan materyaller kullanıldığında insizyonel herni insidansı artmaktadır (32,33,42,44,47,53). Fasyanın uygun Şekilde kapatılması için sütürler fasya kenarına en az 1 cm uzaklıktan konulmalı ve sütürlerin birbirine uzaklıkları da en fazla 1 cm olmalıdır. Sütür materyalinin uzunluğu yara uzunluğunun dört katından daha kısa olursa, sütürler arasına yeterli miktarda doku alınamamasına bağlı olarak herni gelişme riski artmaktadır. Sütürlerin çok fazla sıkılması da doku iskemisi ve nekroza yol açarak yara ayrışması ve herni oluşumuna yol açar (26,27).

VENTRAL HERNİLERDE CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Ventral hernilerin cerrahi tamirinde primer onarım ve çok sayıda prostetik materyallerin kullanıldığı yöntemler vardır. Fasya defektinin hemen üzerinden yapılan cilt insizyonu ile herniye ulaşılır, bu esnada genellikle varsa eski insizyona ait skar dokusu da genellikle çıkartılır. Herni kesesi subkutan doku ve fasya kenarlarından ayrılır.

Herniye kapsamın redükte edilmesi için genellikle kese açılır ve fazlası eksize edilir, ancak karın içi organların üzerini örtebilmesi için olabildiğince tümünün eksize edilmemesine çalışılır. Bu şekilde özellikle meş kullanılacak olgularda karın içi organların meş ile direkt teması önlenmiş olur. Fasya alt ve üst yüzleri defektin birkaç cm lateraline kadar ortaya konulur. Bundan sonra fasya defekti tercih edilecek yöntem ile gerginlik oluşturmadan, primer olarak ya da prostetik materyallerden biri karın öndüvarına değişik lokalizasyonlarda yerleştirilerek kapatılır (şekil 3). Fasya üzerindeki ölü boşlukta seroma oluşmasını engellemek üzere dren konulabilir. Büyük ve kronik hernilerde, barsakların büyük bölümü ve omentum herni kesesi içinde yer alabilir, bu tür olgularda herni tamir edilirken herniye içeriği karın içine sığmayabilir. Bu olgularda herni içeriğinin redüksiyonundan sonra diafragma disfonksiyonu, barsaklarda konjesyon gibi komplikasyonlar ile karşılaşılabilir. Bu durumda karın boşluğunu genişletmek için ameliyat öncesi dönemde 2–3 hafta süreyle karın içerisine litrelerce hava insüfle edilerek karın duvarı genişletilebilir. Ancak prostetik materyallerin kullanılması preoperatif pnömoperitoneum uygulamasını hemen tümüyle gereksiz kılmıştır (4,24, 54,55). Ventral herni tamirinden sonra nüks gelişme riski farklı serilerde % 20 ile % 46 arasında değişen oranlarda verilmiştir. Ancak genel olarak primer tamir yöntemleri uygulanan olgularda nüks riski, prostetik materyal kullanılarak yapılan tamir olgularına göre daha yüksek orandadır (26, 56, 57).

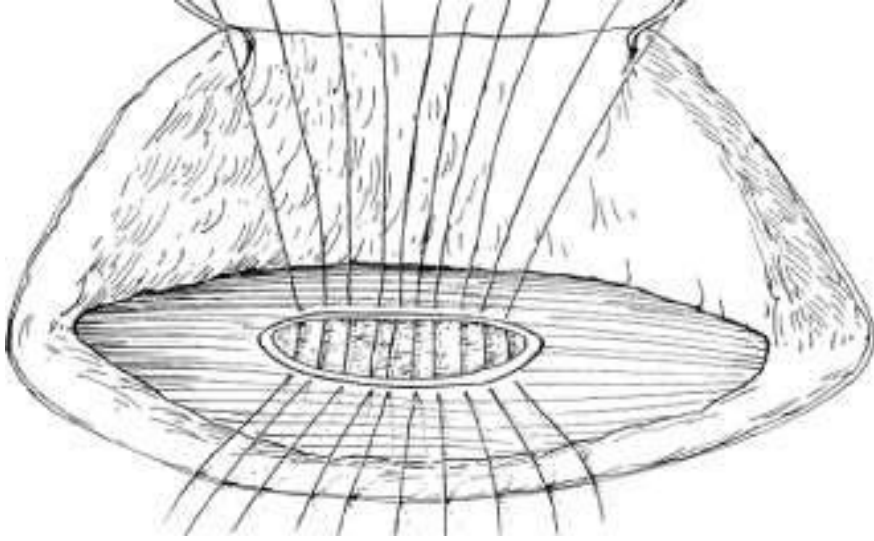


Şekil 3: Karın ön duvarı yapıları ve meş yerleşim bölgeleri

I - PRİMER TAMİR

Ventral hernilerin primer tamirinde fasya kenarları karşılıklı getirilerek absorbe olan veya olmayan sütür materyalleri ile tamiri yapılır (Şekil 4). Çok küçük defektler dışında primer tamirin sonuçları oldukça kötü olup başarısızlık oranları % 49-58'dir. Bu durumun başlıca sebebi olarak fasyanın zayıflamış olması, gerginlik nedeniyle ve mekanik baskı altında dikişleri tutacak yeterli kuvvetin olmayışı gösterilmektedir (2,28, 58).

Shukla ve ark'ın modifiye sütür tekniği uyguladıkları 50 olguluk seride küçük ve orta büyüklükteki karın ön duvarı hernileri tamir edilmiş ve bu olgular ortalama 52 ay süreyle takip edilmişler ve seride nüks olmadığı bildirilmiştir(59). Primer tamirin farklı modifikasyonları vardır. Bunlardan mayo yönteminde fasya iki kat halinde kurvaze tarzında üst üste kapatılır. Bu yöntemin uygulandığı çalışmaların nüks oranları % 54 civarında bildirilmiştir (60). Mittermair ve ark.'nın mayo tekniğini uyguladıkları 208 insizyonel hernili hasta 5 yıl izlem sonucu, 60 hastada recrrens gelişmiştir(61). Sitzman ve ark. ise internal retansiyon dikişleri kullandıkları 409 olguluk serilerinde 42 aylık takip süresince nüks oranını % 2,5 olarak bildirilmiştir(62) .



Şekil 4:Primer tamir

II-a AÇIK MEŞLİ TAMİR

MEŞ MATERYALLERİ:

İlk kez 1900'lü yıllarda metal meshlerin kullanılmaya başlamasından sonra ve Usher'in ilk kez plastik protezleri kullanmasından günümüze kadar batin ön duvarı defektlerinin cerrahi tamirinde kullanılmak üzere mesh materyalleri üretilmiştir. 1962'de monofilaman polipropilen meşin üretilmesi ile primer olarak tamir edilen ventral hernilerdeki % 30-% 50 oranlarındaki nüksler giderek azalmaya başlamıştır(81).

Meş materyallerinin kullanımı ile ilgili bildirilen komplikasyonların en önemlileri yara enfeksiyonu, kronik sinüsler, enterokutan fistül, ince barsak obstrüksiyonu, malnütrisyon ve herni nüksü olarak sıralanabilir. Klinik çalışmalarda en sık komplikasyonların mersilen meş materyalinde gözlendiği bildirilmiştir (80). İdeal meş materyalinin hangisi olduğu konusunda henüz fikir birliği yoktur. Cumberland 1952' de ideal bir meşte bulunması gereken özellikleri aşağıdaki şekilde sıralamıştır;

1. Doku sıvıları ile fiziksel olarak etkileşmemeli
2. Kimyasal olarak inert olmalı
3. İnflamatuvar veya yabancı cisim reaksiyonuna yol açmamalı
4. Karsinojenik olmamalı
5. Alerji veya hipersensitiviteye yol açmamalı
6. Mekanik gerilmeye dayanıklı olmalı
7. İstenilen formlarda üretilebilmeli
8. Steril edilebilmeli

Daha sonra yapılan deneysel ve klinik çalışmalar başka özellikleri de ortaya koymuştur. Bunlar;

1. Geçirgen protezler, geçirgen olmayanlara göre daha fazla tercih edilmektedir. Çünkü bu tür protezlerde serum veya lenf birikim riski yoktur. İçine doğru doku büyümesi daha

kolaydır. Sonuçta gevşek dokulu materyaller, sıkı dokulu ve film tabaka şeklindekilere göre daha fazla tercih edilir.

2. Fibroblast aktivitesinin uyarılması istenir.

3. Enfeksiyonu daha iyi tolere ettikleri için monofilaman materyaller tercih edilir.

4. Protezin batın içi organlarla teması engellenmelidir.

5. İn lay yöntemi, on lay yönteme göre tercih edilmektedir. Çünkü gerginlik daha az olmakta daha sonra enfeksiyona yol açabilecek nekroz ve kötü iyileşme gibi durumlar ortadan kalkmaktadır. (81)

6. Perioperatif antibiyotik kullanımı uygundur. Büyük protezlerde enfeksiyon kaynağı olması muhtemel seroma gelişimini önlemek için dren konulabilir.

7. Protez herni defektini sağlam dokuya tesbit edilecek şekilde kapatmalıdır, normal karın duvarının destek kuvvetinden yararlanır (23).

8. Protezin yaranın derinine yerleştirilmesi uygundur, böylelikle dokular üzerini örterek enfeksiyon gelişimini önler.

Polipropilen Meş: Absorbe olmayan, örgülü monofilaman polipropilenden üretilen bir meş materyalidir. Polipropilen meş batın içi organların üzerine direkt yerleştirilirse yoğun yapışıklıklara neden olur (82).

Tüm dünyada kolay temin edilmesi, fiyat avantajı sebebiyle sık olarak kullanılmaktadır.

Vypro Meş: Vikril'in yapısında bulunan ve absorbe olan multilaman poliglaktin ve absorbe olmayan multilaman polipropilenden yaklaşık olarak eşit oranlarda karıştırılmasıyla üretilmiştir. İçinde bulunan polipropilen lifler sağlamlığı, poliglaktin ise esnekliği sağlamaktadır.

PTFE Meş: Genişleyebilen poliyetrafluoroetilen'den yapılmıştır. Absorbe olmayan bir meş materyalidir. Yüzeyi düz bir tabaka halindedir ancak mikroporları mevcuttur. Bu sayede polipropilen meşten daha az yapışıklık yapar ancak mikroporları olduğundan doku inflamatuvar cevabı daha az olur (82,83).

Sepramesh: Polipropilen meşten oluşan yeni bir kompozit materyaldir. Bir yüzünde seprafilmde kullanılan bileşenler kullanılmıştır. Bu kombinasyonun oluşturulmasındaki amaç polipropilen meşin kuvvetli nüfuz etme yeteneğinden faydalanırken, iç yüzeyde geçici bir bariyer oluşturarak yapışıklık oluşmasını engellemektir (83-85).

Composix Meş: Bir yüzü PTFE kaplı çift kat örgülü polipropilen meş materyalidir. PTFE bir teflon ürünü olup tıpta vasküler greftlerde ve sutur materyallerinde sıkça kullanılmaktadır. PTFE'nin çok küçük porları olması sebebi ile dokunun içeri doğru büyümesi engellenir, doku yapışıklıkları engellenir. Nonabsorbable, inert madde olması sebebi ile yabancı cisim reaksiyonu göstermez.

Dual Meş: Duvar sağlamlaştırıcı olarak Polyethlene Terephtalate ve absorbe olmayan adezyon bariyeri olan Polyetherurethane'den üretilmiştir. Adezyon bariyerinin absorbe olmaması nedeni ile postoperatif yapışıklığa izin vermez.

Soft Tissue Patch: 4. jenerasyon polyester olan Polyethylene Terphtalate'tan üretilmiştir. Esnek bir yapıya sahiptir ve abdominal bölgenin esnekliğine uyum sağlar. Bu nedenle batin duvarında gerilmeye bağlı yırtılma ve kopma görülmez.

Composite Meş: Duvar sağlamlaştırıcı olan Polyethlene Terephtalate'tan ve Gliserol ile stabilize edilmiş Tip 1 kollajen olan Polyethilene glycol'dan üretilmiştir. Çok hızlı kapsülizasyon sağlar. Doku fiksasyonu, hemostaz ve rejenerasyon istenilen vakalarda abdominal duvar yaması olarak kullanılabilir.

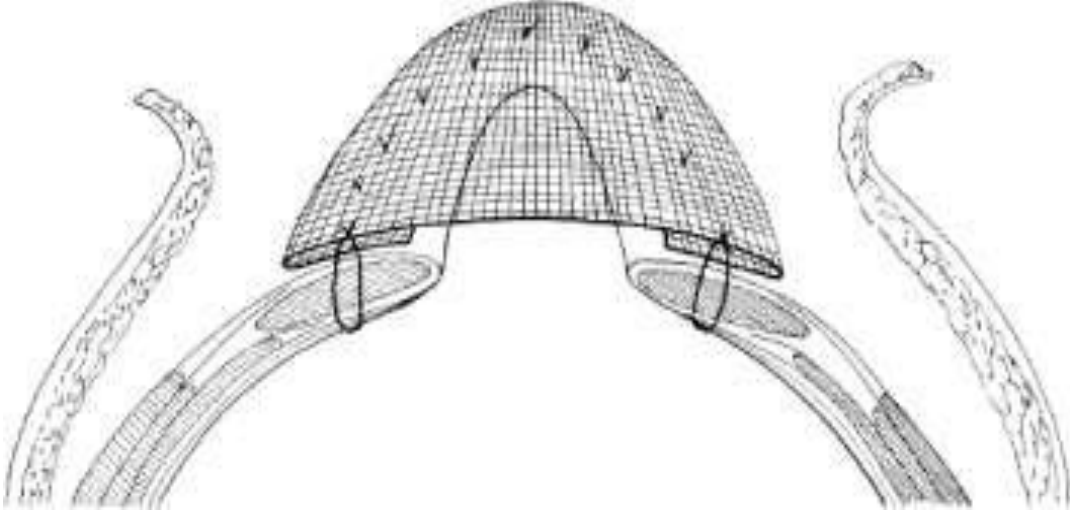
Meş Komplikasyonları

Meşe bağlı; yara yeri infeksiyonu, kronik sinüsler, enterokütan fistül, ince barsak obstrüksiyonu, fıtık nüksü görülebilir. Rejeksiyon bakımından; meşler arasında bir fark yok. İnfeksiyon bakımından; multiflaman yapıda olanlarda daha fazla, monoflaman yapıda olanlarda daha azdır. Dokuya fiksasyon polipropilende çabuk, ePTFE de yavaştır. Konak-doku kaynaşması ePTFE' de daha az, polipropilende daha fazladır(81).

1.Fasya Üzeri (Onlay) Prostetik Materyal İle Tamir

Prostetik materyal kullanılarak yapılan tamirler primer tamirlerde göre daha az komplikasyon ve nüks oranları görülür. Prostetik materyal kullanılarak yapılan tamirlerde nüks oranı genel olarak % 6 civarında bildirilmektedir (62). Onlay (fasya üzeri) prostetik materyal tamirinde fasya kenarları alt ve üst yüzlerinden yaklaşık 4 cm kadar serbestleştirilir. Defektin bir kenarı boyunca fasya kenarının en az 2 cm uzağından batın duvarını tam kat geçen tek tek sütürler ile meşin bir kenarı fasya üzerine tespit edilir. Defektin diğer kenarına ise yine tam kat matress sütürler geçilerek tespit edilirler. Bundan sonra fasya defekti gerginlik oluşturmadan kontünü sütürle kapatılır, karın içi organları ile meş arasında bariyer oluşturulur (Şekil 5). Daha önce konulan ve tespit edilen sütürler de meşten geçirilerek bağlanır. Yöntemin avantajı karın içi organlar ile meş arasında bariyerin bulunmasıdır. Fasya kenarlarının karşılıklı getirilememesi halinde varsa periton ya da fitik kesesi orta hatta kapatılır, hiçbirinin mümkün olmadığı durumlarda barsaklar ile meş arasına omentum çekilebilir. Bir başka alternatif olarak intraperitoneal alana ayrıca ikinci bir absorbabl prostetik materyal (dualmesh) ve bioabsorbabl adhezyon bariyeri konulabileceğini savunanlar da vardır (56, 63, 64, 65). Molloy ve ark.'nın onlay teknikle yapmış oldukları ventral-insizyonel herni olgularında 45 aylık takip sürecinde nüks oranı % 8 olarak bildirilmiştir(65). Nüks nedenleri meşin fasya kenarından ayrılması olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada komplikasyon oranları; yara enfeksiyonu (% 8), kronik sinüs (% 12)ve seroma (% 4) olarak saptanmıştır. Olguların hiçbirinde meş çıkartılmasına gerek kalmamıştır. Sugerman ve ark. onlay teknikde polipropilen meş ile tamir uyguladıkları 98 olgu ile ilgili çalışma sonuçlarını bildirmişlerdir(66). Olguların 20 ay süreyle takip edildikleri çalışmada nüks oranı % 4 olarak tespit edilmiştir. Serinin komplikasyon oranları; yara enfeksiyonu (% 17), seroma (% 5), kronik ağrı (% 6) ve hematoma (% 3) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, bir olguda uygulanan meşin çıkartılması gerekmiştir.

Macharias ve ark onlay polyester meş ile tamir uyguladıkları 24 olguluk nüks insizyonel herni ile ilgili çalışmalarında, 9 aylık takipleri sonucunda 6 hastada subkutan seroma, 3 hastada yara yeri enfeksiyonu geliştiği tespit edilmiştir(67). Ekstraperitoneal onlay polyester meş kullanımının kolay, güvenli ve nüks gelişiminin olmadığını bildirmişlerdir.

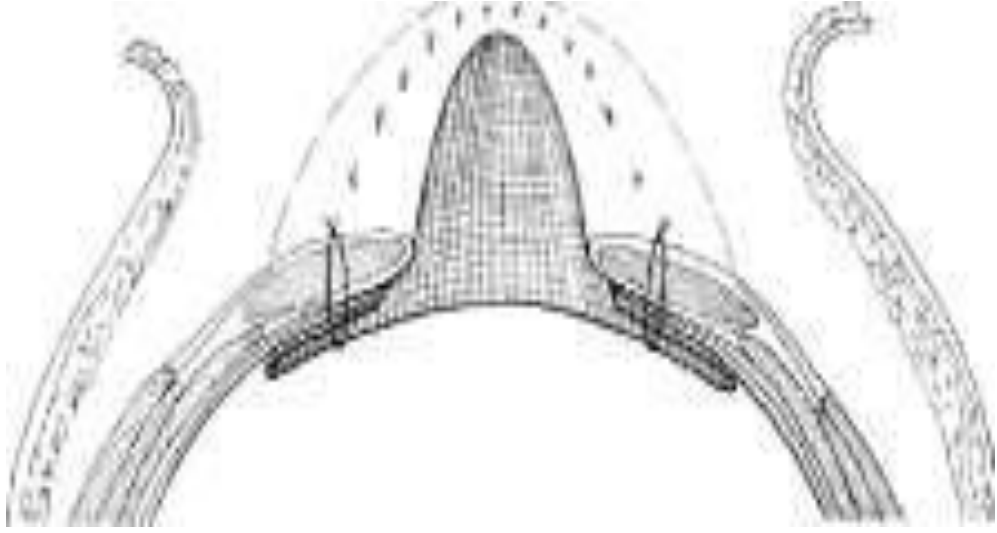


Sekil 5.Fasya üzeri (onlay) meşli tamir

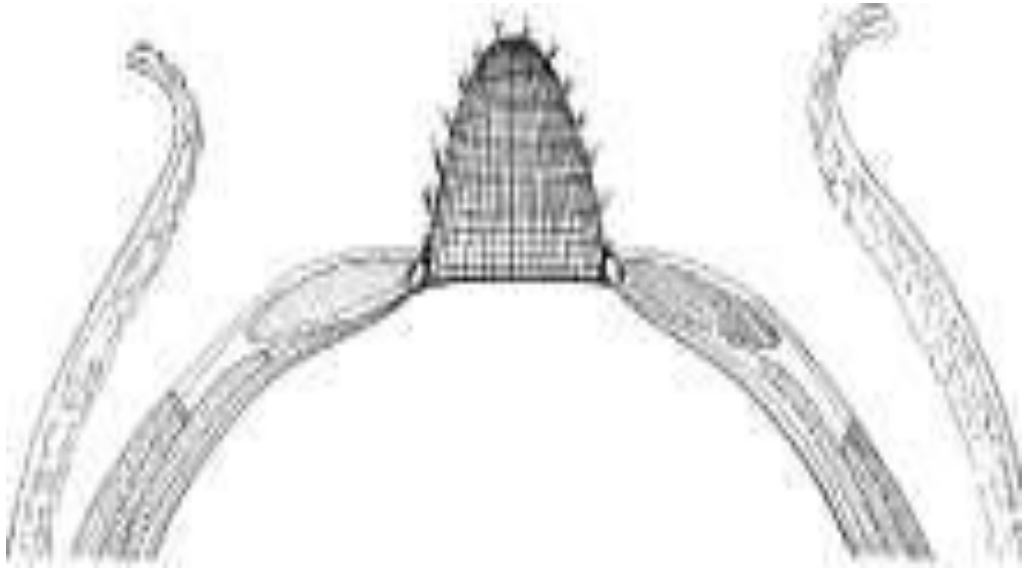
1. Fasya Altı (Inlay) Ve Yama Tarzında (Patch) Meş Tamiri

Bu teknikte meş, arka rektus fasyası altına intraperitoneal veya preperitoneal olarak yerleştirilir. Inlay teknikte meş altından karın duvarına doğru tam kat matress dikişler geçilir ve sütürler fasya üzerinden bağlanır. Yama tarzında uygulama tekniğinde ise meş fasya kenarlarına basitçe dikilir (Şekil 6 A-B). Her iki yöntemde de meş intraperitoneal yerleştirilir ve meş ile barsaklar arasına herhangi bir doku yerleştirilmezse postoperatif yapışıklıklara ,zorlu reoperasyonlara ve fistül gelişimi gibi risk faktörleri ortaya çıkar.

Meşin intraperitoneal olarak yerleştirilmesi durumunda karın içi organlar ve meş arasında yapışıklık oluşması ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda sıklıkla kullanılan meş materyali ile ilgili olarak değişik oranlarda yapışıklık olduğu savunulmuştur. Yapılan deneysel çalışmalarda polipropilen yerine expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) kullanıldığında yapışıklık gelişiminin anlamlı biçimde azaldığı vurgulanmaktadır (58, 68-72). Gerek inlay gerekse yama tarzında uygulamada en ciddi komplikasyon meşin intraperitoneal uygulanması halinde gelişen barsak erozyonu ve sonrasındaki enterokütan fistüllerdir. Bauer ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada yara enfeksiyonu başlıca komplikasyon olarak tespit edilmiştir(71). (%7.1) ve serilerinde enterokütan fistül tespit edilmemiştir. Stoppa ise özellikle geniş insizyonel hernilerin tamirinde inlay tekniğe benzeyen bir modifikasyon tanımlamıştır(4). Bu teknikte meş preperitoneal olarak yerleştirilir, ancak cilt altı dokusu geniş olarak dekole edilmez, sütürler ayrı ayrı küçük insizyonlardan çıkarılarak ön fasya üzerinden bağlanır. Çok sayıdaki küçük kesi ile konan sütürlere bağlı kötü kozmetik sonuçlar yöntemin önemli dezavantajıdır.



A



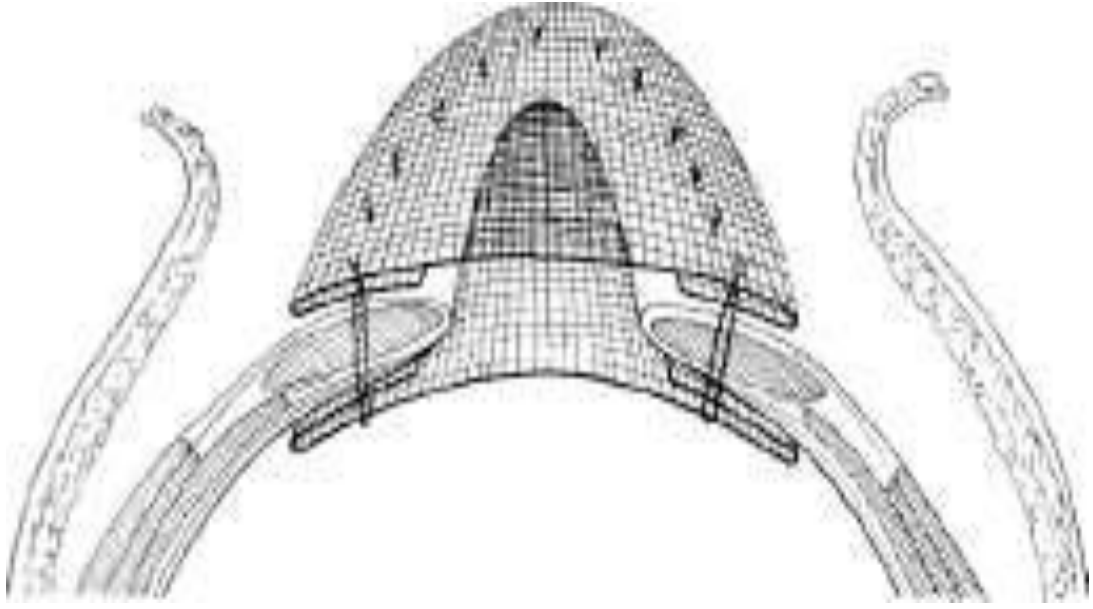
B

Şekil 6 A-B: A) Underlay B) Inlay meşli tamir

2. SANDVIÇ VE MANŞET (CUFFED) MEŞ TAMİRİ

Sandviç veya çift-kat teknikte zayıflamış fasya kenarlarının dikişi kesip nükse yol açmaması için hem onlay hem de inlay teknik birlikte kullanılır. Sandviç teknikte prostetik materyalin gerdirilmiş herni kesesinin, peritonun iki katmanları arasına yerleştirilmesi ile olur (Şekil 7). Condon inlay tarzda konulmuş PTFE üzerine onlay tarzında polipropilen meş uygulayarak, her iki kattan matress dikişler geçerek yapılan tamiri tarif etmiştir(73).

Rubio iki parça meşi fasyanın ön ve arka yüzüne manşet biçiminde diktikten sonra iki parçayı orta hatta birleştirmiştir(74). Çalışmayı ilk kez marlex meş kullanarak tarif ettikten sonra PTFE mesh kullanarak tekrar bildirmiştir (75). İki parça meş kullanmanın teknik güçlüğü yanında, iki kat arasında sıvı birikmesi ve enfeksiyona zemin hazırlaması gibi dezavantajları vardır. İki parça mesh kullanımının potansiyel problemlerini azaltmak üzere, tek parça meshin kullanıldığı modifiye sandviç yaklaşımı kullanılabilir. Bu yöntemde meshin bir kenarı fasya kenarının 2 cm üzerine ve altına katlanarak, mesh defekt kenarına dikilir, yöntemin avantajı fasya kenarlarını kuvvetlendirmesidir.



Şekil 7: Sandiviç-manşet (cuffed) meşli tamir

III- LAPAROSKOPIK TAMİR

VHO'da laparoskopik yöntem önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Laparoskopik teknik, primer ve insizyonel abdominal duvar defektlerinin tamirinde güvenilir, etkin ve yapılabilir bir tekniktir. Laparoskopik yaklaşımla, açık cerrahiye göre meş yerleştirme sırasında daha az disseksiyon ve düşük oranda nüks bildirilmektedir.

Nüks oranları değişik kaynaklarda % 4.2 olarak bildirilmekte ve bu tekniğin yakın gelecekte özellikle geniş ventral herni tedavisinde standart yöntem olacağı ifade edilmektedir (76). Yapılan çalışmaların çoğunda transabdominal yaklaşımla, herni kesesi yerinde bırakılarak,meş ile tamir tarif edilmektedir. Meş ciltten ayrı küçük insizyonlardan çıkarılan köşe sütürleri ile tespit edilmekte, bu sütürler fasya üzerinden bağlanmaktadır. Daha sonra meş, batın duvarına herni stapleri (tacker) ile tutturularak meş ile batın duvarı arasına organ girmesini engellemektedir. Çalışmalarda yöntemin en önemli sorunu olarak, yerleştirilen meşin barsak erozyonu ve fistüllere yol açması gösterilmekte ancak PTFE meşile bu sorunun önüne geçilebileceği bildirilmektedir. Yöntemin başlıca komplikasyonları, seroma, hematoma, enfeksiyon, ileus ve nüks olarak bildirilmiştir (77,78). Olmi ve ark. ventral herni tedavisinde laparoskopik yaklaşımla, açık anterior yaklaşımı karşılaştırmışlardır. Laparoskopik yaklaşımda hastanın operasyon zamanı, hastanede kalış süresi, yara yeri enfeksiyonu, major komplikasyonlar ve bütün olarak hastane maliyeti açık anterior yaklaşıma göre çok iyi bulunmuştur(79).

YARA İYİLEŞMESİ

Tüm cerrahi yaraların iyileşmesi olduğu gibi hernilerdeki yaranın iyileşmesinin de iyice anlaşılması ve kavranması gereklidir. Bu konudaki en önemli kavram iyileşmenin hemen başladığı ve yıllarca devam eden bir işlemler olmasıdır. (86)

İyileşme çeşitleri:

Yara iyileşmesi genel olarak primer, sekonder ve tersiyer olarak üçe ayrılabilir.

1.Primer iyileşme: Dokular temiz olarak kesilip, tekrar karşı karşıya getirildiğinde görülür. Primer iyileşme diğer iyileşmelere göre daha basittir, daha az komplikasyon doğurur, daha az zaman ve materyal gerektirir.

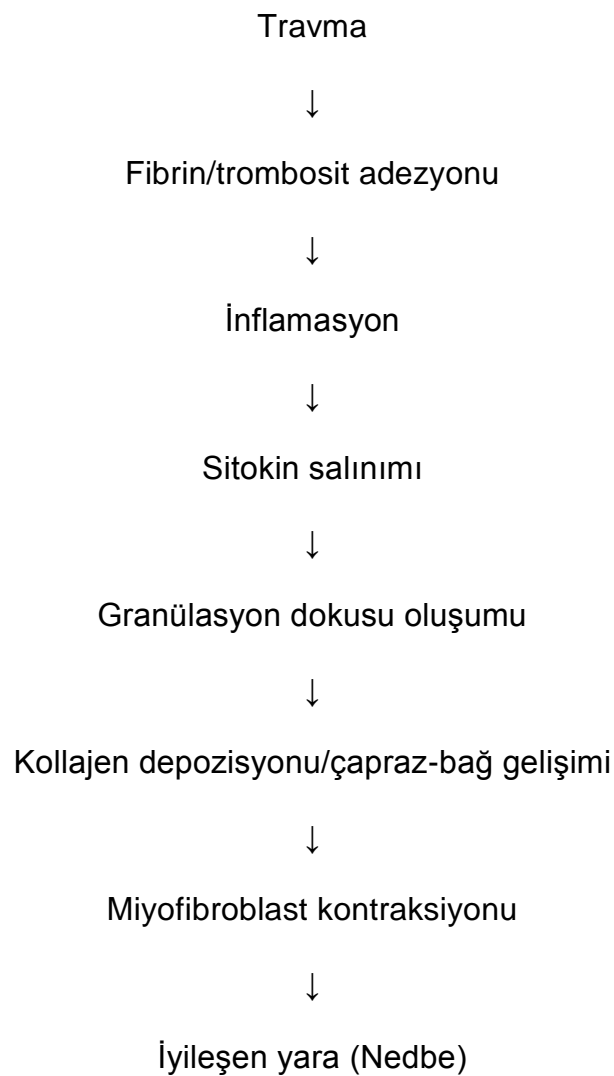
2.Sekonder iyileşme: Açık yaraların granülasyon dokusu yani mikroskopik olarak yeni kollajen, kan damarları, fibroblast, inflamasyon hücreleri ve epitelyum hücrelerinin spontan göçü ile kapanması şeklinde gerçekleşir. Pek çok enfekte yara ve yanık bu şekilde iyileşir. Karnın ciddi bir şekilde kontamine olduğu olgularda yara enfeksiyonuna bağlı insizyonel herni gelişimini azaltmak için cilt ve cilt altının açık bırakılıp sekonder iyileşmesinin tercih edilmesi uygun olabilir. (86)

3.Tersiyer iyileşme: Yara 5 gün kadar açık bırakılır, daha sonra primer kapatılır. Bu tür yaralarda enfeksiyon riski hemen kapatılmalarına oranla daha azdır. (86)

İyileşmenin yapısı:

Yaralanma öncelikle dokunun kimyasal çevresini ve yapısını bozar. Yaralanma sonrası ortamda inflamasyon ve yetersiz perfüzyon hakimdir. Bunların sonucunda ortaya çıkan normal oluşturma çabası yani iyileşme koagülasyon, inflamasyon, anjiogenez, epitelizasyon, fibroplazi, matriks depolanması ve kontraksiyonu içeren olayları kapsar. Bu olaylar sırasında trombositler, lökositler, makrofajlar, fibroblastlar, vasküler endotel hücreleri ve epitelyum hücreleri görev yapar. Bu hücreleri yönlendiren sinyaller, büyüme faktörleri ve sitokinler lokal ekstrasellüler sıvıya geçerler. Büyüme faktörleri, hücrelerin üreme sikluslarını uyararak bir grup peptiddir. Yara iyileşmesi ile ilgili büyüme faktörleri; insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF- β),

fibroblast büyüme faktörü (FGF), lökosit kaynaklı büyüme faktörü (LDGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörüdür (PDGF). Lökositlerden ve makrofajlardan salgılanan sitokinler yara iyileşmesinde hücreler arası mesaj molekülleridir ve tüm haberleşmeyi sitokinler sağlar. (87)



Sekil 7: Yara iyileşmesinin şematik özeti

Yara iyileşmesinin fazları:

Yara iyileşmesi inflamasyon (ilk üç gün), proliferasyon (sonraki üç hafta) ve kollajen maturasyonu (birkaç yıl) fazları ile tamamlanır(86).

Koagülasyon ve inflamasyon fazı: Yaralanmada hemoraji gelişmesine bağlı olarak katekolamin salınımı sonucunda vazokonstriksiyon gelişir. Mast hücrelerinden salgılanan histamin, serotonin ve bradikinin gibi inflamasyon komponentleri ile kısa bir süre sonra vazodilatasyon oluşur. Ayrıca damarlar porlu yapılar halini alarak, intravasküler elemanlar ve plazma yara çevresindeki ekstravasküler alana geçerler. Yaralanmış endotel hücreleri, sitokin salgılayarak lökositlerin lokal endotel hücrelerine yapışmasını ve lökositlerde integrin reseptörünün indüklemesiyle inflamasyonu başlatır. Lökositler intravasküler alandan doku kompleman faktörleri, fibrinopeptidler, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından yaralı ekstravasküler alana çekilirler. 24 saat içinde lökosit göçünü makrofajlar izler. (86)

Yaralanmadan sonra, kan pıhtılaşması ile ilk onarım sinyalleri başlar. Trombin, makrofajları yaralanmış dokulara çekerken, aktive olmuş trombositler PDGF, IGF-1 ve TGF- β salgılayarak lokal hücrelerin çoğalmasını sağlar. Fibrin nötrofil, monosit, fibroblast ve endotel hücrelerinin kemotaksisine yol açar Ayrıca fibrin, yabancı cisim gibi diğer uyaranlarla beraber makrofajlardan ve lökositlerden çeşitli sitokin ile büyüme faktörleri salgılamaya yöneltir. Koagülasyon ile ilişkili büyüme faktörleri ortamdan çekilirken, makrofajların salgıladıkları büyüme destekleyici faktörlerle tamir kontrolünü ele alırlar.Hasar sonrası 3-4. günde, yara enfekte olmadığı sürece ilk gün baskın durumda olan granülositler azalmaya başlar ve makrofajlar tüm yüzeyi kaplar. Bölgeye yeni gelen her inflamasyon hücresi metabolik ihtiyacı artırır.

Lokal mikrovasküler sistem de zarar gördüğü için, dokuda lokal enerji düşüşü görülür, pO₂ düşerken CO₂ ve laktat birikir. Laktat özellikle tamir işlemini tetikleyip, devamını sağlamasıyla kritik bir role sahiptir. Fibrin ve hipoksi ile uyarılan makrofajlar, oksijen varlığında bile büyük miktarda laktat salgılanmasıyla anjiogenez ve kollajen

depolanmasını uyarır. Oksijen ve laktat konsantrasyonları göz önüne alındığında tamir aktivitelerinin bölgeleri belirlenebilir. Lokal hipoksi, laktat ve asidozun ortadan kalkması ile yara iyileşmesi durur. Yüksek oranda laktatlı, hipoksik ve asidotik ortamda makrofajlar büyüme ortamı yaratır. Hasar görmüş yara kenarları yüksek laktatlı ortam olup bu kısımlarda fibroblastların çoğalması ve matriks depolanması olur. Olgunlaşmamış fibroblastlar ve bunların altında da yeni damar tomurcukları daha arkada olgun fibroblastlar dağınık şekilde yer alırlar. (86)

Proliferasyon fazı: Proliferasyon fazı; fibroplazi, matriks depolanması, angiogenez ve epitelizasyon aşamalarını içerir.

Fibroplazi (fibroblast replikasyonu): Makrofajlardan salgılanan sitokinler ile PDGF, IGF-1 ve TGF- β fibroblastların çevre dokulardan yaraya göç etmesini ve lokal çoğalmalarını sağlar. Fibroblastlar yarada 2. ve 3. günde artmaya başlayıp 10. günde yaradaki hücre popülasyonunun çoğunluğunu oluşturur. Fibroblastlar, kollajen moleküllerini yaparlar(86).

Matriks depolanması: Çoğalan fibroblastlar, yara kenarlarını bir arada tutan bağ dokusu matriksinin kollajenini ve proteoglikanlarını sentezlerler. Her ikisi de yüksek molekül ağırlıklı polimetrik formlardır ve yara gerginliğinin fiziksel bazını oluştururlar. Fibroblastlar kollajen sentezinin büyük ölçüde kontrolünden sorumludur. IGF-1 ve TGF- β gibi büyüme faktörleri kollajen sentezi için transkripsiyonu başlatır. Ekstrasellüler ortamda laktat akümüülasyonunun kendisi direkt olarak protein sentezi ve depolanmasını da uyarır. Dioksijenaz enzimi, prokollajen molekülleri arasında lizil-lizil köprüsü oluşturarak, kollajene belirgin kuvvet kazandırır. Bu aşamada ortamda yeterli askorbik asit ve oksijen bulunması gerekmektedir. (86)

Anjiogenez: Tamir sırasında yeni kapillerlerin ortaya çıktığı, yara iyileşmesinin önemli bir aşamasıdır. Anjiogenez yarada lokal enerji ihtiyacına cevap olarak gelişir. Hipoksi veya artmış laktat durumunda makrofaj ve trombosit salgısına cevap olarak endotel hücreleri için kemotaktik bir peptid salgırlar. Bu salgılar daha önce var olan

venüllerden yeni kapillerlerin ortaya çıkıp yaraya doğru büyümesi sağlayarak 4. günde yeni kapillerler görünür hale gelir. Primer kapanan yaralarda ortaya çıkan damarlar kısa zamanda yaranın diğer tarafından gelenlerle birleşir ve yara boyunca kan akımı sağlanır. Sekonder iyileşen yaralarda ise, yeni kapiller ancak aynı yönde seyreden komşu kapillerlerle birleşir. (86)

Epitelizasyon: Epitelyum hücreleri de fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi aynı uyarılara karşı hassastır. İyileşme sırasında mitozlar yara kenarındaki hücrelerin birkaç sıra gerisinde görünür, yeni hücreler yara bölgesine doğru göç ederler. Bu hareketi büyüme faktörleri ya da sitokin uyarısıyla gerçekleştirir, epitelsiz alana yerleşerek yeni bir yara kenarı oluştururlar. Bu yerleşim alanının altındaki hücrelerin pO₂'si oldukça düşüktür, bu nedenle epitelde TGF- β üretimi uyarılır. Bu şekilde hücrelerin maturasyon aşamaları durur ve mitoz hızlanır, bu işlem yara kapanana kadar kendini tekrarlar. (86)

Kollajen maturasyon (remodeling) fazı: Yaralanmayı takiben 10 saat sonra kollajen sentezi başlayıp 7. günde maksimuma ulaşır. Başlangıçta yara matriksinde, fibrin ve fibronektin hakimken zamanla kollajen ana eleman olur. Kollajen monomerlerinden oluşan yara matriksinin yapımı zaman içinde değişiklik gösterir. Bu matriks normale göre daha gelişigüzel yapıldığından erken devrede yaralar güçsüz ve gevşektir. Bu gevşeklik, daha iyi organize olmuş, güçlü ve daha dayanıklı lifleri içeren matriksle değiştirilmesi ile düzelir. Yeni matriksin devinimi ve yeniden organizasyonu iyileşmenin önemli bölümlerindedir. Bu devinim başlangıçta hızlı, ancak daha sonra yavaş olarak sürer(86).

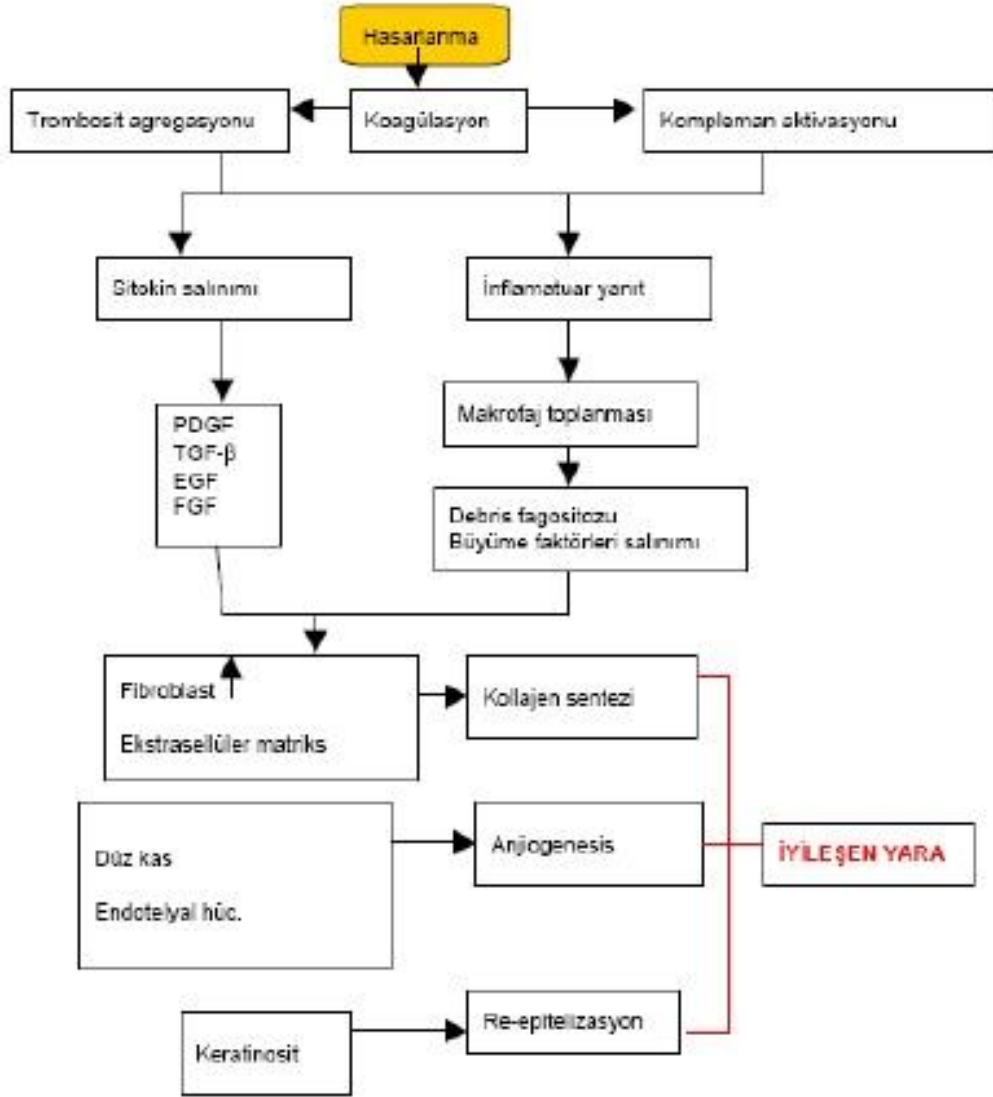
Yarada kollajen artarken diğer taraftan kollajenaz enzimi ile yıkım olur. Litik komponenti olan kollajenazları, trombosit ve lökositler salgılar. Fazla kollajenaz sitokin tarafından kontrol edilir. Oluşan net matriks eşlik eden lizisi karşılayabildiğinde başarılı iyileşmeden bahseder.

Eğer aşırı kollajen sentezi olursa skar dokusu ve keloid oluşur. Sentez yetersizse, lizis

nedeniyle yara güçsüz kalır. Yeniden şekillenme (remodeling) ile birlikte de olsa, iyileşmenin net sonucu nedbe gelişimidir. 42. günden sonra yaranın ölçülebilir kollajen miktarında hiçbir artış olmamasına rağmen, nedbe dokusu en azından iki yıl daha güç kazanmaya devam eder. Nedbe dokusunun gücü kollajen liflerinin moleküller arası bağlanma karakteri ve lif örgüsü gibi fiziksel özelliklerine bağlıdır.

İnsizyon sonrası yaranın güç kazanımı yaranın dikilmesiyle başlar, 4. günden itibaren kollajen liflerinin yarada görülmesi ile belirgin olarak artar. Güç kazanımı ilk dört ay sabit hızla, ilk bir yıl ise daha az bir hızla devam eder. Hızlı devinim sırasında yara güç ve dayanıklılık kazanırken kontraksiyon ve gerilmeye karşı zayıftır. Bu lifler daha sonra çeşitli çapraz mekanizmalar ile daha sıkı bir şekilde fikse olurlar. Hem açık hem kapalı yaralar, bu güce maruz kalmazlarsa kontrakte olma eğilimindedirler. Kontraksiyon yüz ve eklem yerlerinde şekil ve hareket kusurlarına yol açan bir prosedürdür. Bu istenmeyen sonuç genellikle strüktür diye tanımlanır. Hızlı devinim sırasında, gerilme kontraksiyondan fazla olursa iyileşen yaralar aşırı gerilebilir. Kontraksiyon veya güçsüzlük uzun süreli olup sorunlara yol açabilir. (86)

Tüm bu işlemler sonucunda, normal gerilim kuvvetinin en fazla %80'ine ulaşan, daha az elastik, narin, ter ve kıl follükülü içermeyen bir keloid dokusu oluşur.



Sekil 8: Yara iyileşmesindeki olaylar

EKSTRASELLÜLER MATRİKS (ESM)

ESM yapısı

Hücre dışı matriks hücreler arası boşluklarda özel bir ortam oluşturan dinamik, interaktif bir yapıdır. Dokulardaki hücrelerin bir arada tutulmasına yardımcı olur ve bunun yanı sıra hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol eden pek çok hormon için depo görevi yapar. Bu yapı hücrelerin, özel fonksiyonları gerçekleştirmesi için kendilerini yönlendirecek hücre içi sinyal yolları ile doğrudan ya da dolaylı olarak etkileşmesini sağlar. Matriks ile hücreler arasında meydana gelen bu etkileşimler organizmanın normal gelişimi ve fonksiyonu için kritik bir rol oynar. Hücre-matriks etkileşimleri hücre dışı matriks bileşenlerinin hidrolizinden sorumlu olan proteolitik enzimler (ekstrasellüler proteazlar) tarafından düzenlenir. Bu enzimler hücre dışı matriks yapısının bileşimini ve bütünlüğünü düzenleyerek matriks molekülleri tarafından oluşturulan sinyallerin kontrolü, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümünde de temel rol oynar(88).

Ekstrasellüler matriks, dokuların normal gelişimi ve fonksiyonları için gereklidir.(88) Herhangi bir doku yoğunluğunun büyük kısmını oluşturan, proteoglikanlar ve glikozamino-glikanlardan oluşan bir jel içine gömülü “fibröz yapısal proteinler” ve “yapıştırıcı (adeziv) glikoproteinler” içerir.(89) ESM’de bulunan spesifik moleküller, genetik olarak benzer hücrelerle etkileşerek çeşitli biyolojik yanıtlara sebep olurlar.(88) ESM, iki biçimde görülür:

1. Bağ dokusu intersitisyel matriksi,
2. Epitel ve bazı mezankimal hücreler (endotel/düz kas) çevresindeki bazal membran.(89)

Üç birimi vardır:

Kollajen: Pek çok canlıda insanda olduğu gibi en fazla bulunan protein kollajendir.

Günümüze kadar 19 farklı tipi tanımlanmıştır. (88) Bazıları fibriller yapar (intersitisyel /fibriler kollajenler; tip I,III ve V gibi), diğerleri fibrilsizdir (tip IV gibi) ve bazal membrana katılırlar.(89)

Adeziv Glikoproteinler: ESM komponentlerini birinden diğerine ve hücrelere bağlarlar. Fibronektin, laminin, trombospondin, tenascin ve diğer başka proteinleri kapsar.(89) Bunlar arasından bazal membran yapısında en etkili olanlar şöyledir:

- **Fibronektin:** Özel yollarla ve integrin reseptörleri aracılığıyla diğer ESM komponentlerini (kollajen, fibrin, heparin, proteoglikanlar) bağlar. Çoğu integrin, hücre adezyonunda anahtar rol oynadığı düşünülen tripeptit arginin-glisin-aspartik asit (RGD) spesifik a.a. zincirlerini fark eden matriks proteinlerine bağlanır. Böylece fibronektin doğrudan hücre tutulması, yayılması ve göçüne etki eder. (89) Bazal membranda ve kan damarlarında da bulunur. Hücreler ve kollajen arasında köprü görevi görür. Bu özellikleri nedeniyle fibronektin, büyüme ve gelişmede, yara iyileşmesinde ve onkojenik dönüşümde önemli rol oynar.(88-90)
- **Laminin:** Bazal membranda en fazla bulunan glikoproteindir. Bir taraftan bazal membranı geçerek hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere ve diğer taraftan kollajen tip IV ve heparin sülfat gibi matrix komponentlerine bağlanır.(89) Laminin ESM bileşenleriyle etkileşimlerin yanı sıra çeşitli hücrelerin yapışma, çoğalma ve göç faaliyetlerini de düzenler.(88-91) Laminin hücrelerin hareketliliğini arttırabilir ya da azaltabilir. Bazalepitel hücrelerinin bazal laminadan ayrılması, hızlı büyüme ve MMP salgısı gibi agresif faaliyetler için sinyal oluşturabilir.(89)

Proteoglikanlar: Bağ dokusu yapı ve permeabilitesini düzenlemede rol oynarlar. Aynı zamanda hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen integral membran proteinleridir.(89)

Tenascin: Ekstraselüler matriks glikoproteindir. Embriyonik dönemde ve bütün yara iyileşmesi ve sklerozis gibi fibroproliferatif durumlarda yüksek seviyeler de bulunur. (92)

Tenascin fibronektine bağlanır ve fibroblastlarda anti-adeziv etkilidir Yaranın normal veya fibrozisle sonuçlanan iyileşmesinde, fibroblastın miyofibroblastta dönüşümünü

sağlayarak yapar (92). Doku hasarı sırasında ortaya çıkar ve yara iyileşmesinin enflamasyon fazında doku da konsantrasyonu artmaya başlar. Normal yara iyileşmesinde ve yaranın fibrozisle sonuçlanan iyileşmesinde görev alır. İyileşmeyi takiben miktarı azalır. (92-93). Normal dokuda hiç yada çok az miktarda bulunur

Yapılan son çalışmalar da kardiyak ve arterial yaralanmalarda, tümör angiogenezisinde ve metastazlarda rolü olduğu saptanmıştır. (92)

Epitelyal hücrelerin mezenkimal hücrelere dönüşümünü sağlar. mezenkimal hücreler kök hücre benzeri davranışlar gösterirler ve göç edebilme kapasitesine sahiptirler bu hücreler göç ettikleri bölgelerde çoğalabilmektedirler. Tümör metastazlarında bu mekanizmanın etkili olduğuna inanılmaktadır. (93)

Dirençli tenascin seviyesi yükseklikleri bazı patolojik durumlarla ilişkili bulunmuştur. Bunlar arasında kronik yara iyileşmeşi, otoimmün hastalıklar, kanser ve fibrotik hastalıklar bulunur.(93)

Dört üyesi vardır; tenaskin-C, tenaskin-R, tenaskin-X ve tenaskin-W: gen ailesi.

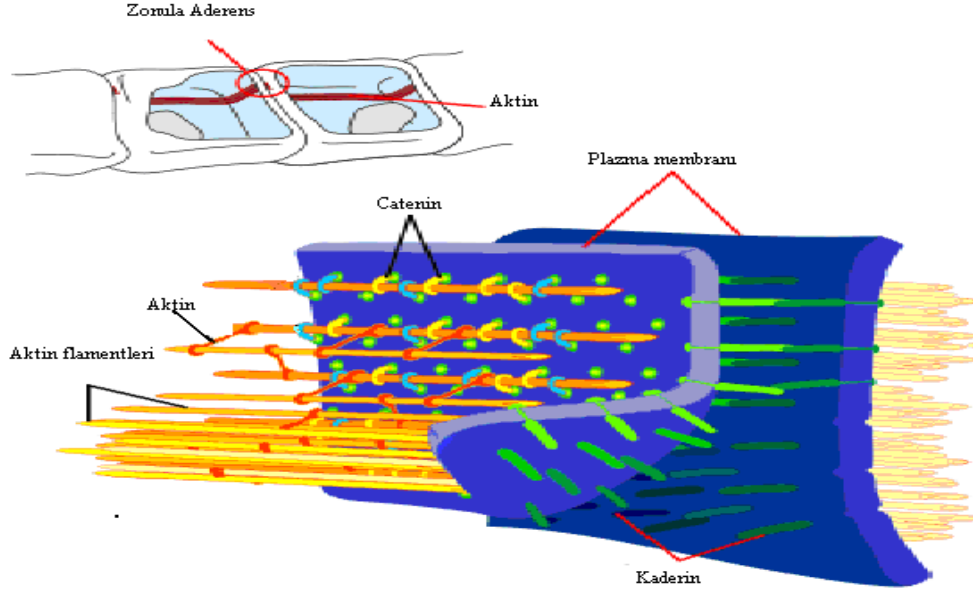
Tenascin-C; Gen ailesinin kurucu üyesidir. Embriyolarda göç eden nöral krest benzeri hücreler tarafından yapılır Aynı zamanda gelişmekte olan tendon kıkırdak kemik gibi yapılarda da bol miktarda bulunur

Tenascin-R , gelişmekte olan ve yetişkin sinir sisteminde bulunur .

Tenascin-X öncelikle gevşek bağ dokusunda bulunur; insan tenaskin-X gen mutasyonlarının bir formu Ehlers-Danlos sendromuna neden olmaktadır

Tenascin-W böbrek ve gelişmekte olan kemikte bulunur.

Catenin



Şekil 9: Catenin

Hayvan hücrelerinde hücre adezyon molekülleri olarak kadherin ile birlikte kompleks halde bulunan proteinlerdir. İ

Catenin yapısı 100 amino asitlik bir karboksi-terminal ucu içerir. 130 aminoasidin 42' sinde arm genindeki tekrarlara benzer tekrarlar içerir. Arm repeat bölgesinin super helikal tarzda bükülmesi ve bu bölgeyle diğer proteinlerin etkileşimleri catenin aktivasyonunda önemlidir(94). 12 adet armodillo gen familyasından proteinin tekrarı vardır. N ve C terminal zinciri vardır. N terminal bölgesi serin/treonin içeren ve fosforilizasyon işlevinin olduğu yerdir. C terminal bölgesi ise DNA ile aktivasyona girdiği fonksiyonel bölgedir(95).

Catenin vücut eksenini tayin eder, hücre tomurcuklanmasını etkiler, dorsovertebral asimetriyi dolayısıyla da vücut ekseninin embriyolojik oluşumunda direkt rol oynar (96). Adherens junctions'daki fonksiyonu ile yara iyileşmesinde etkilidir bu yolun defektleride

kanser gelişimine yol açabilir (97). Catenin dual rol oynar (hem hücre içi hemde etkileştiği adezyon molekülleri ile hücre dışı) ancak etkisi için stoplazmik birikimi gerekir (95). 3 ayrı bölgede fonksiyonu vardır; membran, stoplazma ve nükleus (98).

Catenin ile cadherin/catenin kompleksi oluşturmak için stoplazmada bağlanır.

Ağırlıkları sırasıyla α -catenin (102 kDa), β -catenin (88 kDa) ve γ -catenin (80 kDa), olan cateninler stoplazmada bulunur.(99) E-cadherinin normal fonksiyonun oluşmasında vazgeçilmezdir. E-cadherin'in stoplazmik alanına direkt olarak hem β -catenin hem de γ -catenin bağlanır. Oysa α -catenin, E-cadherin, (β , γ)-catenin kompleksini aktin sitoskeletonuna bağlar. Bu bağlanma hücre –hücre adhezyonun stabil formasyonu için gereklidir ve kısmen β -catenin ile regüle edilir(100).

Catenin'in embriyonun doru- anterior tarafında birikimi aksın oluşumunun en erken belirtisidir. Beyin ventrikül lümenindeki adheren junksiyon bölgelerinde zengindir ve beyin gelişmesinde korteksin şekillenmesinde, kıvrımlanmasında rol oynar (101).

Catenin yara iyileşmesinde fizyolojik olarak rol oynamaktadır. Fibroproliferatif hastalıklarda stoplazmik birikiminin rol oynadığı görülmüştür; hipertrofik skar gelişimi, agresif fibromatozis, dupuytren kontraktürü gibi (102).

Cadherin (kas); Miyoblast ve iskelet kası hücrelerinde bulunur (103). E-cadherin özellikle hücreler arası adezyon fonksiyonlarını yapmak için, hücre içinde aktin hücre iskeletine bağlanır. Bu bağlanmayı yaparken cateninler hücre içinde ona yardımcı olur.

CTGF (Connective Tissue Growth factor) : Sisteinden zengin matriselüler proteindir ve yara iyileşmesinde ve doku tamirinde rol oynar(104). Hücre proliferasyonu ve ekstraselülmatriks yapılanmasında işlevi vardır. Yara iyileşmesinde fibroblastların farklılaşmasını sağlar. TGF (transforming growth factor) ve integrinlerle birlikte bağlantı kurarak yara iyileşmesini uyarır. (105)

Uzun süreli CTGF ekspresyonu dokularda fibrozise yol açar. Yapılan çalışmalarda Fibrotik hastalıkların patogeneğinde, normal bağ doku homeostaz ve tamirinde öneme sahip

olduğu anlaşılmıştır (104). Multiorgan fibrosis hastalığında etkilenen organlardan deri, akciğer, böbrek ve mikrovasküler alanda yüksek seviyede CTGF saptanmıştır(104)

C-myc: Proto-onkogen olan c-myc ,çeşitli fizyolojik proseslerde hücre büyümesi, proliferasyon, differansiasyon kaybı ve hücre ölümü gibi (106) rol oynar. C-myc in aktivasyonu fibroblast proliferasyonu ve differansiyasyonlarında, kollajen sentez ve degradasyonunda, sitokinlerin regulasyonunda ve anormal yara oluşumunu başlatmada rol oynar (107). Ayrıca c-myc düzenleyici bir gen olan PAI-1i kodlamaktadır(108)

C-myc insanlarda β -katenin sinyal yolunda ilk olarak gösterilmiş hedef genidir ve myc proteini hücre siklusunun S fazına girmesini sağlar(109). C-myc kolorektal tümörlerde mRNA ve protein düzeyinde aşırı eksprese edilen bir protoonkogendir(110).

C-myc onkogenleri direkt nukleus düzenleyici aktivitesi olan bir protein ailesidir. myc'nin varlığı hücre bölünmesi için gerekli gibi görünmektedir. DMSO (dimetilsulfoksit) myc'nin transkripsiyonunu inhibe eder, hücre bölünmesini durdurur. Yüksek c-myc düzeyleri immatür kan hücrelerinde ve gastrointestinal hücrelerde bulunur(110).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Celal Bayar Üniversitesi, Bilimsel Araştırmaları Koordinasyon Birimi tarafından 2008/119 proje no ile desteklenmiş, Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komitesi tarafından 04.01.2010 tarih ve 0013 sayılı kararı ile etik kurul onayı ile onaylanmıştır.

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde Ocak 2008 ile Eylül 2011 tarihleri arasında ventral herni tanısıyla ameliyat edilen 25 hasta ve ventral herni tanısı dışında başka bir tanı ile batın cerrahisi uygulanan 25 hasta çalışmaya dahil edildi.

Ventral herni tanısıyla ameliyat edilen 25 hasta "Ventral herni" grubu, ventral herni tanısı dışında batın ameliyatı uygulanan diğer 25 hasta kontrol grubu olarak kabul edildi. Hastalara preoperatif hazırlıklar aşamasında çalışma ile ilgili olarak ayrıntılı bilgilendirme yapıldı ve onam formları alındı.

Ventral hernili ve kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalıkları(diyabet, hipertansiyon, solunum sistemi hastalıkları, malignite obezite), sigara kullanımı, vücut kitle indeksleri (BMI), geçirdikleri cerrahiler, kesi tipleri fasya defektinin sayısı ve çapı (Tablo 1) ve ventral herni grubundaki hastaların nüks olup olmadıkları, kaçınıcı nüksleri olduğu sorgulanarak ilgili formlara kayıt edildi. (tablo 2,3)

Doku örneklerin elde edilmesi

Çalışmada ventral herni nedeniyle ameliyat edilen ve kontrol grubunda fitik dışı nedenlerle ameliyat edilen hastalardan batın ön duvarından periton ve fasia örnekleri alındı. (Tablo 1) Ventral herni grubu ve kontrol grubu olarak ameliyata alınan hastaların peroperatif batın ön duvarından fasya ve periton örnekleri yaklaşık 5 mm³ boyutunda alınarak formaldehit solüsyonunda tespiti yapıldı. 1 saat içinde histoloji laboratuvarına teslim edildi. Her iki çalışma grubundaki hastalara ait örnekler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilimdalı laboratuvarında toplanarak çalışmaya hazır hale getirildi. (Resim 1)

Örneklerin Hazırlanması

Alınan dokular, %10 formalin solüsyonu içerisinde tespit işlemi yapıldıktan sonra fiksatifin zararlı etkilerinden uzaklaştırmak amaçlı bir gece akarsuya bırakıldı. Ertesi gün sırasıyla %60, %70, %80, %100'lük alkol serilerinden geçirildi. Ardından alkol-ksilen karışından ve iki değişim ksilen solusyonundan geçirildikten sonra etüv içine alınarak ksilen-parafin karışımından sonra, iki değişim parafin solusyonundan geçirildi. Etüvden çıkarılan parçalar parafine gömülerek blok haline getirildi. (Tablo 2). Işık mikroskobunda incelenmek üzere hazırlanan parafin bloklardan 5 µm'lik seri kesitler alındı. (Resim 2) Preparatların ilk bölümü Hematoksilen-Eozin ile boyandı. Seri kesitlerin diğerlerine ise immunohistokimya boyaması yapıldı. (Resim 3)

Histokimyasal Analiz

Kesitler histokimya boyama için bir gece 60 C°' lik etüvde tutulduktan sonra, 30' ar dakika iki değişim ksilen ile şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Ardından %95' ten %60' a doğru azalan alkol serileri ile rehidratasyon sağlanarak distile suda 10 dakika bekletildi. Doku morfolojisinin belirlenmesi için yapılacak olan histokimyasal analizinde, kesitler Hematoksilen ile 30 dk. Boyandıktan sonra, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 5 dk. Akar suda yıkandı. (resim 4) Sonrasında hematoksilenin fazlasını uzaklaştırmak amaçlı asit-alkol karışımına batırıp çıkarıldı. Daha sonra kesitler 2 dk. Eozin boyası ile boyandı ve 5 dk. Akar su altında yıkama yapıldıktan sonra sırasıyla %80 ve %95' lik alkol serilerinden geçirilip havada kurutulan kesitler şeffaflaştırma amacıyla 30' ar dakika iki değişim ksilende tutulduktan sonra entellan ile kapatıldı (Tablo 3).

Immunohistokimyasal Analiz

Immunohistokimyasal analiz için kesitler histokimya boyama için bir gece 60 C°' lik etüvde tutulduktan sonra, 30' ar dakika iki değişim ksilen ile şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Ardından %95' ten %60' a doğru azalan alkol serileri ile rehidratasyon sağlanarak distile suda 10 dakika bekletildi. İmmunohistokimya kalemi (Dako, S2002,

Glostrup, Denmark) ile sınırlandırıldıktan sonra ve % 0,5'lik tripsin (İnvitrogen, 00-3008, Camarillo, USA) solüsyonu içinde oda sıcaklığında 15 dakika tutuldu. Doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dk %3' lük H₂O₂ (Merck, K31 355100, CA, USA) uygulanan kesitler 3 defa 5'er dakika fosfat tampon solüsyonu (PBS; Posphate buffer solution-(İnvitrogen, 00-3000, Camarillo, USA) ile yıkanarak ve 10 dakika bloklama solusyonu (İnvitrogen, 85-9043 Camarillo, USA) ile muamele edildi. Bloklama solusyonu dokudan uzaklaştırıldıktan sonra primer antikörler 1/50 dilüsyonda anti-Tenascin (T2H5-sc-51705, Santa Cruz), 1/100 dilüsyonda c-myc (SPM237-sc-56505, Santa Cruz), 1/50 dilüsyonda CTGF (436-2, sc-73869, Santa Cruz) ve 1/100 dilüsyonda catenin (H-1, sc-8415, Santa Cruz) ile bir gece inkübe edildi. Ertesi gün PBS tampon solüsyonu ile 3 defa yıkanan kesitler, anti-mouse-rabbit biotin-streptavidin hidrojen peroksidaz (İnvitrogen, 85-9043 Camarillo, USA) ikincil antikoru ile 30'ar dakika boyandıktan sonra üç defa 5'er dakika tampon solüsyonu ile yıkandı. İmmunohistokimyasal reaksiyonun görünürlüğünü saptamak amacıyla DAB (Diaminobenzidin kromojen (İnvitrogen, 00-2014, Camarillo, USA) ile 5 dk boyandıktan sonra Mayer's hematoksilen (Scytek, HMM999, Utah, USA.) ile artalan boyaması sağlandı. Kesitler distile su ile 10 dk yıkandıktan sonra kapatma vasatı (DDK Italia, 04-102, Milano, Italia) ile kapatıldı (Tablo 4). İndirekt immunohistokimya işleminden sonra örnekler iki histolog tarafından farklı zamanlarda değerlendirildi.(Resim 5-9) İmmunoreaktiviteler negatif (-), zayıf (+), orta (++) ve şiddetli (+++) pozitif olarak değerlendirilerek analiz edildi. (118)

Tablo 2: Parafin Takibi Protokolü

İşlem	Süre
Fiksasyon: % 10 Formalin	24-48 saat
Akarsuda yıkama	16-18 saat
% 60 Etil Alkol	30 dk
% 70 Etil Alkol	30 dk
% 80 Etil Alkol	30 dk
% 100 Etil Alkol	60 dk
% 100 Etil Alkol	60 dk
Ksilen-Alkol	30 dk
Ksilen I	60 dk
Ksilen II	60 dk
Ksilen-Parafin	30 dk
Parafin I	60 dk
Parafin II	60 dk

Tablo 3: Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü

İşlem	Süre
Deparafinizasyon (600C etüvde)	1 saat veya 1 gece
Ksilen I	30 dk
Ksilen II	30 dk
%95 Alkol	2 dk
%80 Alkol	2 dk
%70 Alkol	2 dk
%60 Alkol	2 dk
Musluk suyu ile yıkama	5 dk
Hematoksilen	3 dk
Musluk suyu ile yıkama	5 dk
Asit-alkol	1sn
Musluk suyu ile yıkama	5 dk
Eozin	1dk
Musluk suyu ile yıkama	5 dk
%95 Alkol	1dk
%80 Alkol	1dk
Ksilen	30-60 dk
Entellan ile kapama	

Tablo 4: İndirek İmmunohistokimya Protokolü

İşlem	Madde	Süre
Fiziksel Deparafinizasyon	60°C etüvde	1 gece
Kimyasal Deparafinizasyon	Ksilen (1)	30 dakika
	Ksilen (2)	30 dakika
Rehidratasyon	% 95 alkol	2 dakika
	% 80 alkol	2 dakika
	% 70 alkol	2 dakika
	% 60 alkol	2 dakika
Yıkama	Distile su	10 dakika
Yıkama	PBS	3x5 dakika
Endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi	%3'lük Hidrojen peroksit	5 dakika
Yıkama	PBS	3x5 dakika
Bloklama	Blok solusyonu	1 saat
Antikor ile inkübasyon	Tenascin, C-myc, CTGF, Catenin	1 gece, +4°de
Yıkama	PBS	3x5 dakika
	İkincil antikor	30 dakika
Sekonder antikor ile inkübasyon	Avidin-biotin kompleksi	30 dakika
Yıkama	PBS	3x5 dakika
Boyama	DAB	5 dk
Yıkama	Distile su	10 dakika
Zıt Boyama	Mayer's Hematoksilen	5 dakika
İşlem	Madde	Süre
Dehidratasyon	%80-%90'luk alkol serileri	2 dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen	30 dakika
Kapama	Entellan	

Tablo 5: İmmunohistokimya Analizinde Kullanılan Antikorlar

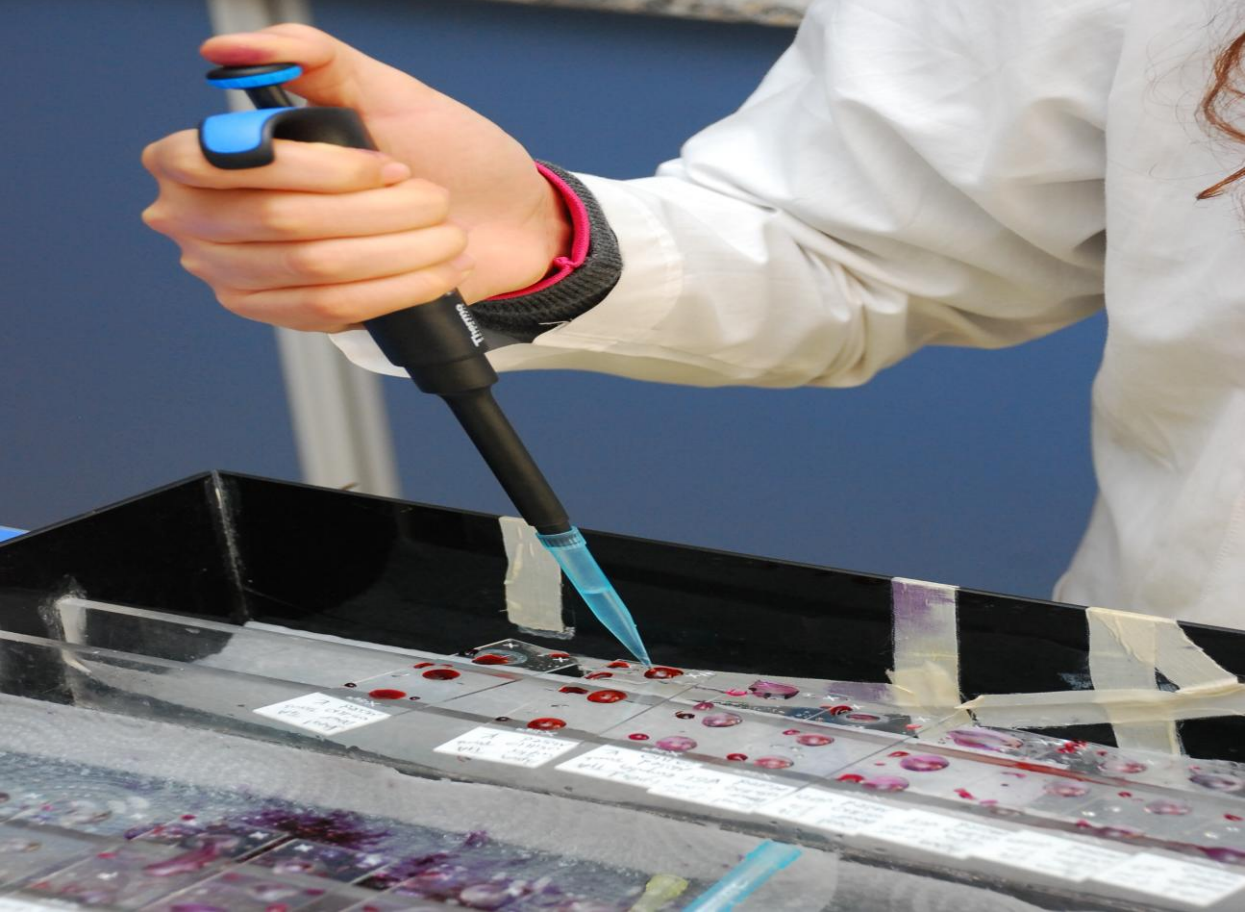
Primer Antikor	Katalog No	Türü	Firma	Dilusyon
Tenascin	Sc-51705	Mouse	Santa Cruz	1/50
C-myc	Sc-56505	Mouse	Santa Cruz	1/100
CTGF	Sc-73869	Mouse	Santa Cruz	1/50
Catenin	Sc-8415	Mouse	Santa Cruz	1/100



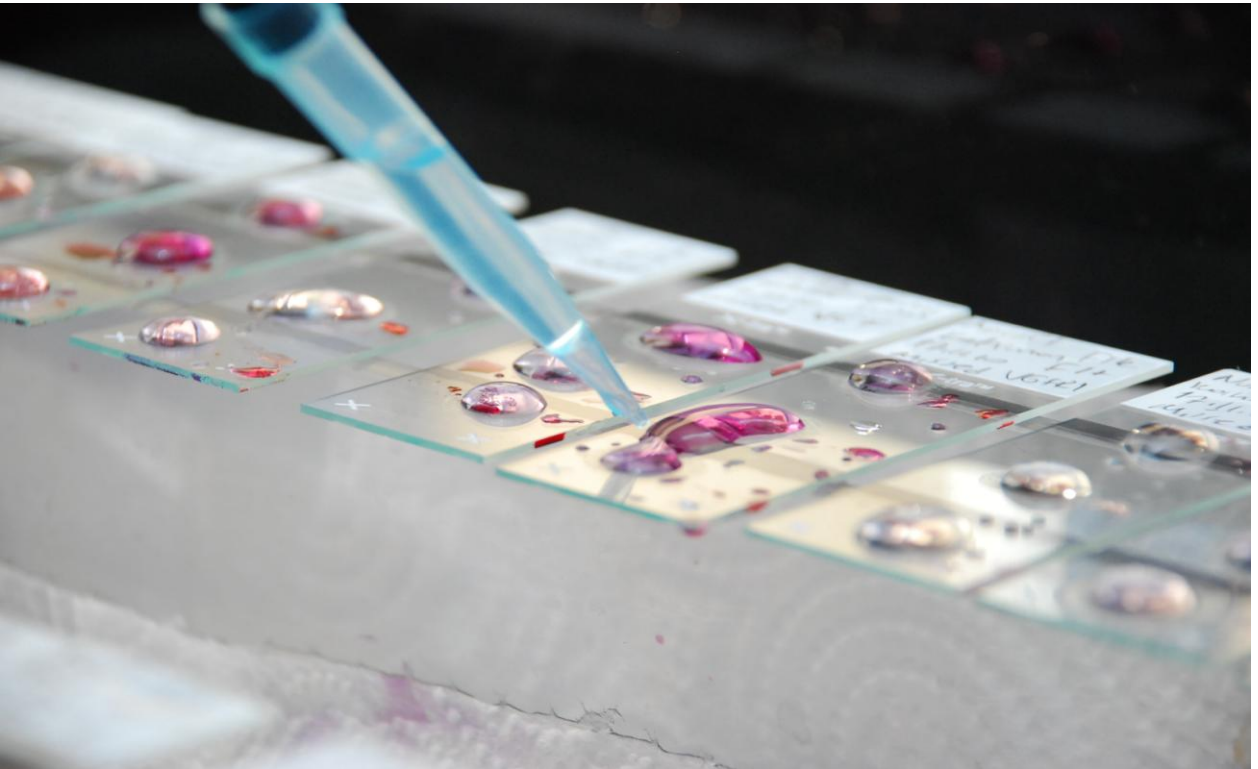
Resim 1 : Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı laboratuvarı



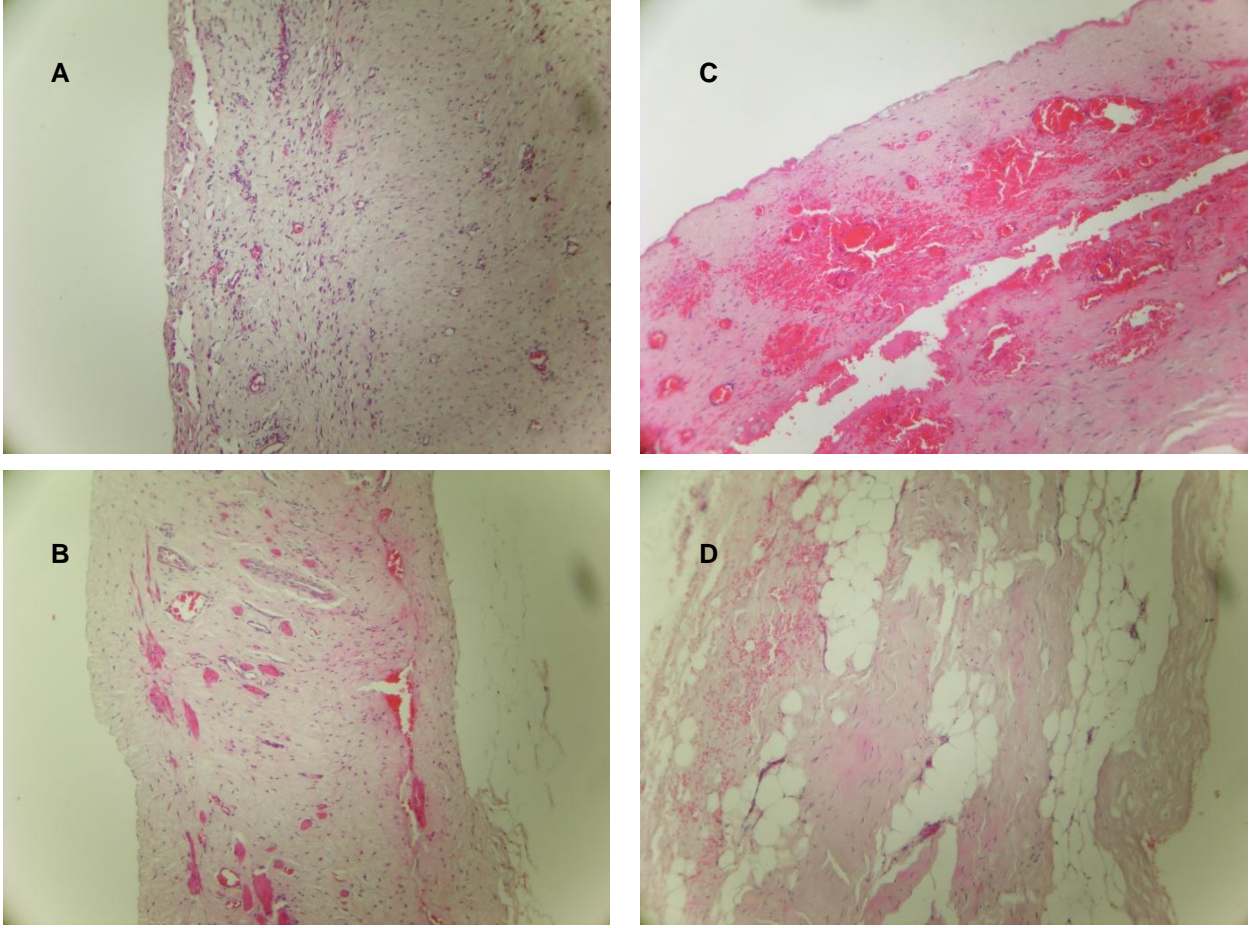
Resim 2 : Parafin kesit alma



Resim 3 : Hematoksilen-Eozin ile boyama

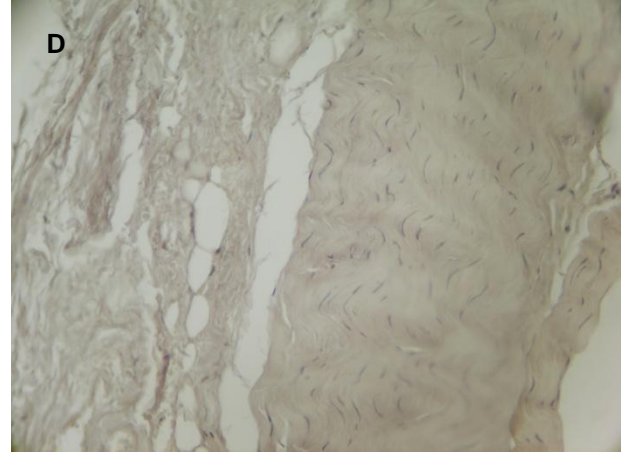
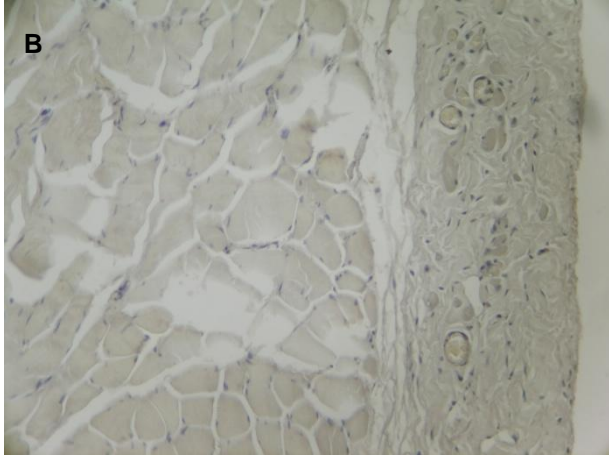
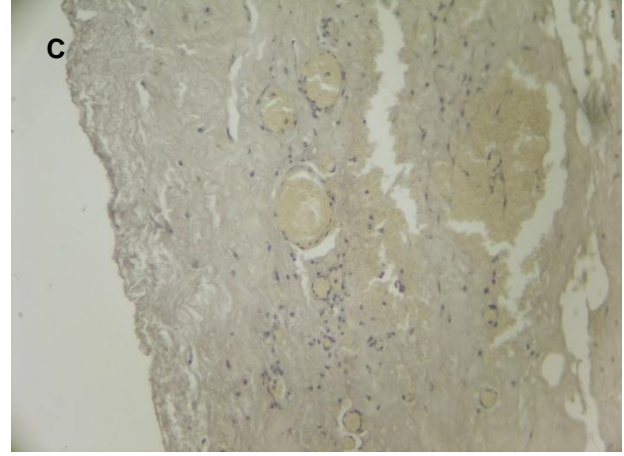
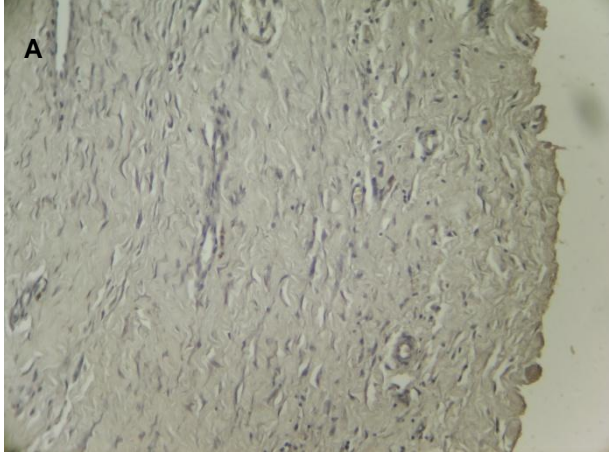


Resim 4 Hematoksilen ile boyama

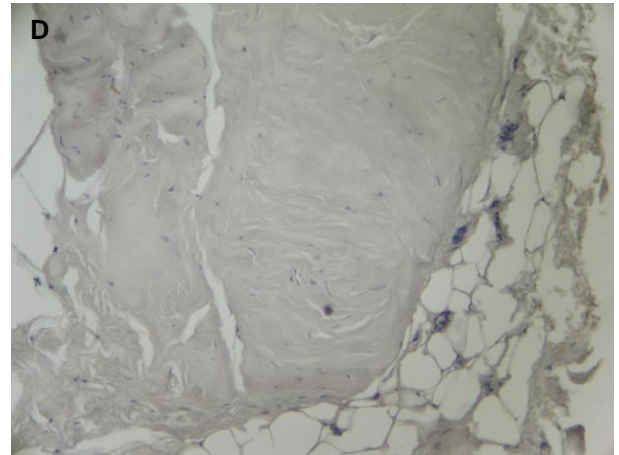
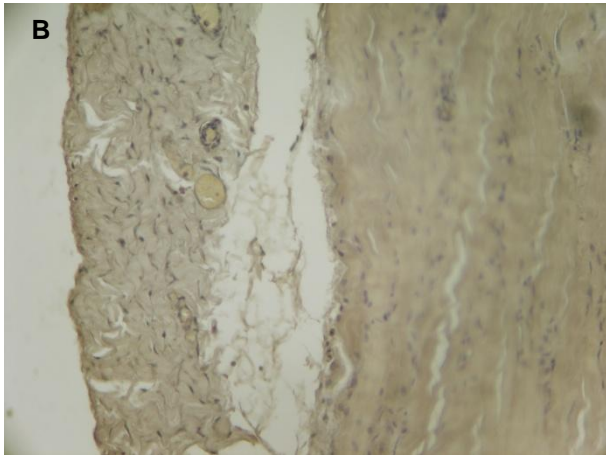
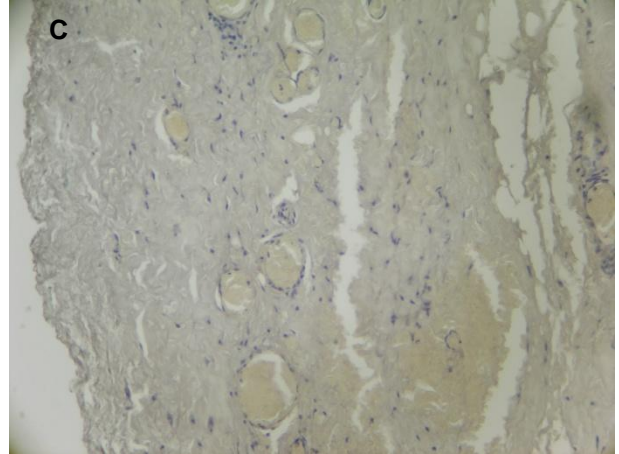
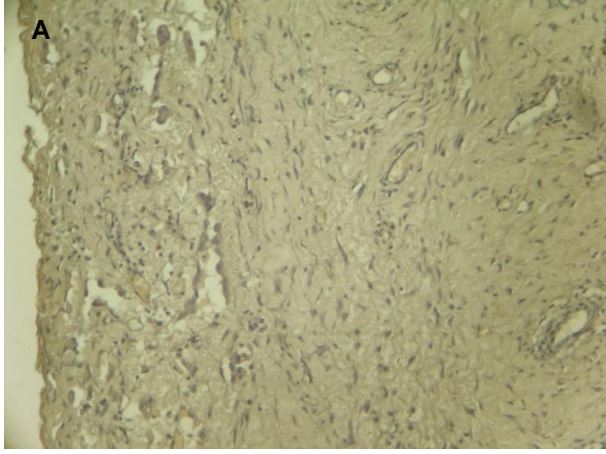


Resim 5: Kontrol (A,C) ve çalışma grubu (B,D) örneklerinden alınan periton (A,B) ve fascia (C,D) örneklerinin hematoksilin-eozin ile boyalı görüntüleri. X100

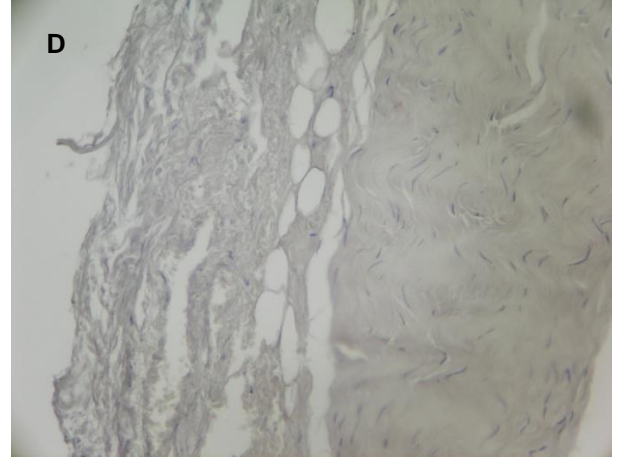
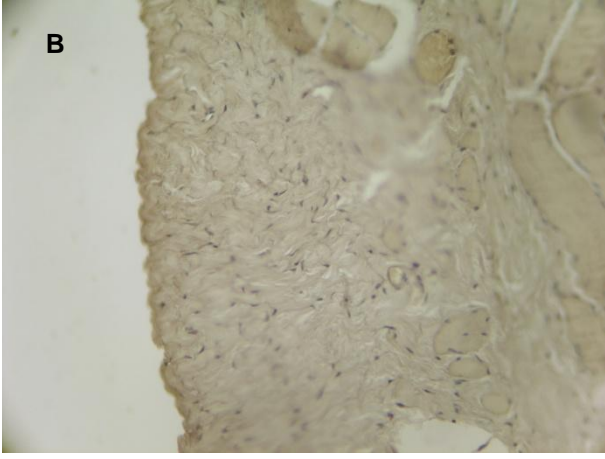
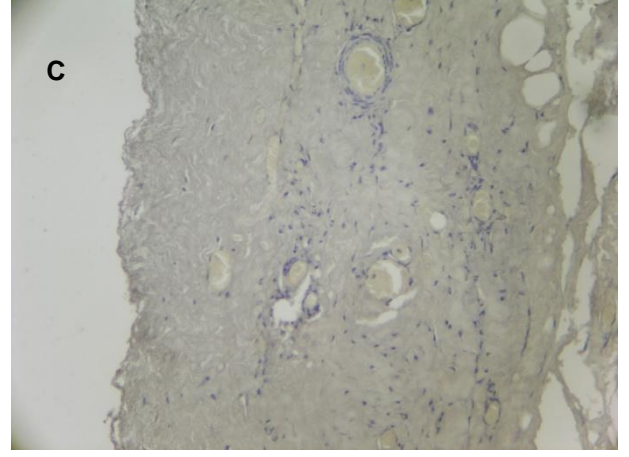
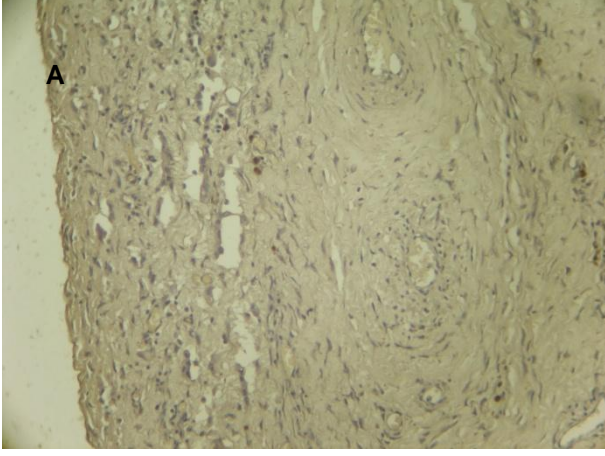
Resim 6: Kontrol (A,C) ve çalışma grubu (B,D) örneklerinden alınan periton (A,B) ve(C,D) örneklerinde cTGF immunoreaktivitesi. asia X200



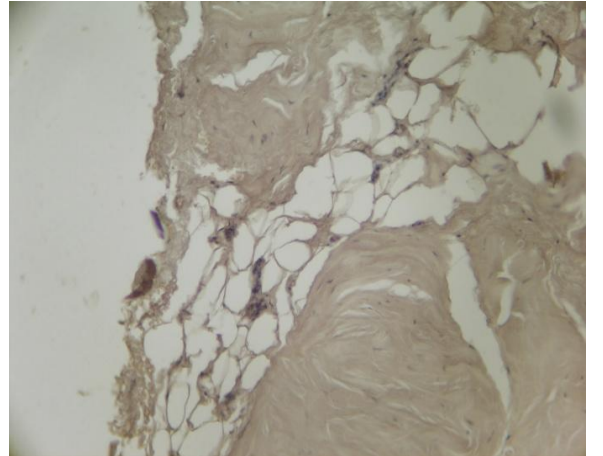
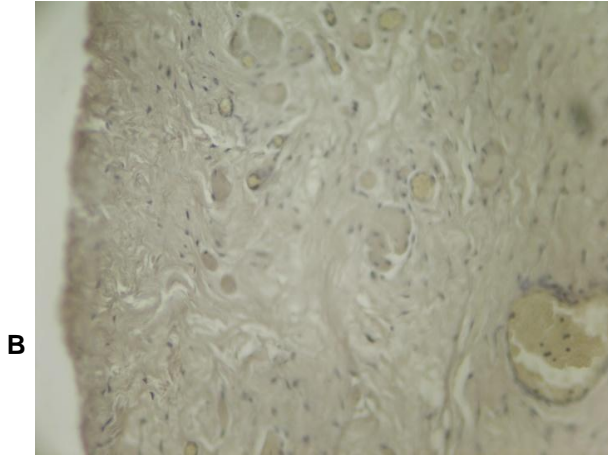
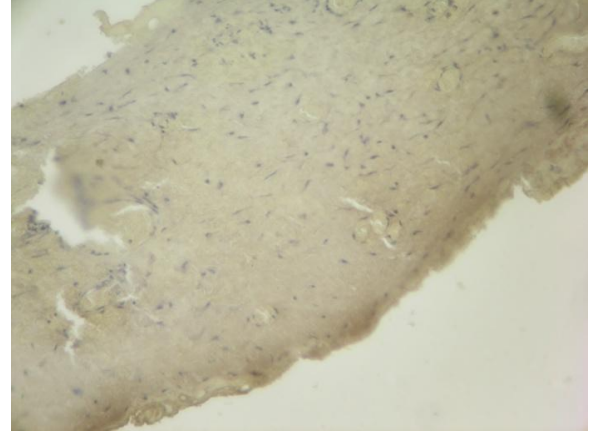
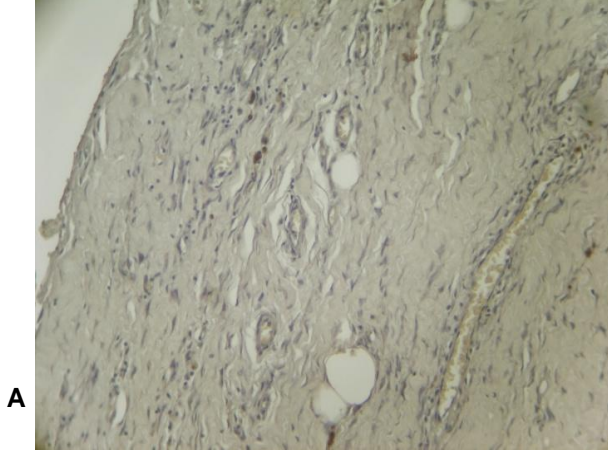
Resim 7: Kontrol (A,C) ve çalışma grubu (B,D) örneklerinden alınan periton (A,B) ve fascia (C,D) örneklerinde tenaskin immunoreaktivitesi. X200



Resim 8: Kontrol (A,C) ve çalışma grubu (B,D) örneklerinden alınan periton (A,B) ve fascia (C,D) örneklerinde γ -katenin mmunoreaktivitesi. X200



Resim 9: Kontrol (A,C) ve çalışma grubu (B,D) örneklerinden alınan periton (A,B) ve fascia (C,D) örneklerinde c-myc immunoreaktivitesi. X200



İstatiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin analizi ve istatiksel değerlendirme aşamasında, SPSS 16.0 for windows (TEAM EQX,6th Birthday 1337, USA) program kullanıldı.

Veri havuzundaki parametrik ve non-parametrik değerler, kendi içerisinde her iki grup için farklı analiz yöntemleri ile ayrı ayrı değerlendirildi. Parametrik veriler için "One-Way ANOVA Test" kullanılırken; non-parametrik veri analizleri ise "Mann-Whitney-U ve Kruskal-Wallis" testleri ile yapıldı. Parametrik değerler,"standart sapma; \pm (S.S)" şeklinde verildi. İstatiksel analiz sonrasında " $p<0.05$ " değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ventral herni onarımı yapılan 25 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak herni dışı nedenlerle batın cerrahisi uygulanan 25 hasta dahil edildi. Çalışma medyan yaşı tüm hastalarda 59.4 (31-83), ventral herni grubunda 56.8 (32-77), kontrol grubunda 62 (31-83) olan hastalardan oluşuyordu. (Tablo1) Ventral herni grubunda E/K: 13/12, kontrol grubunda ise bu oran E/K:18/7 idi. (Tablo 6-7) ventral herni grubunda 22 (%88) primer; 3 (%12) nüks fitik mevcuttu. (Tablo6-7) Nüks fitiklî üç hastadan ikisinde bir kez nüks, bir hastada ise iki kez nüks gelişmişti Herni grubunda defekt çapı ortalaması 8.20 ± 4.75 cm idi(Tablo 10).

		Ventral herni	Kontrol
Hasta sayısı		25	25
Cins(K/E)		13/12	18/7
Yaş ortalaması		56.88 ± 11.46	62.0 ± 16.03
Herni tipi	Primer herni	22 (%88)	-
	Nüks herni	3 (%12)	-

Tablo 6: çalışma grupları

Ventral herni grubunda 9 hastada hipertansiyon 3 hastada diyabetes mellitus, 4 hastada obezite 2 hastada ASKH(Aterosklerotik kalp hastalığı) ve 1 hastada malignite mevcuttu.

(Tablo 6) Hastaların 7 sinde sigara kullanım öyküsü bulunuyordu.

Obezite ve BMI açısından karşılaştırıldığında; herni grubunda obezite ve BMI açısından kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık saptandı (p=0,02, p=0,02)

Her iki grupta sigara kullanımını açısından radaki fark istatistiksel açıdan anlamsız saptandı (p=3,17)

Tablo 7

	Ventral herni grubu		Kontrol grubu	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Yaş	32-71	41-77	31-83	31-77
Primer hasta	11 (%44)	11 (%44)	-	-
Nüks hasta	2 (%8)	1 (%4)	-	-
Diyabet	1 (%4)	2 (%8)	0	3 (%12)
Obezite	2 (%8)	2 (%8)	0	1 (%4)
Diğer sistemik hast. (Hipertansiyon,Ateroskleortik kalp hast.,malignite)	5 (%20)	7 (%28)	9 (%36)	5 (%20)
Sigara	7 (%28)	0	4 (%16)	0

Ventral hernili 5 hasta umblikal, 20 hastada ise insizyonel (kesi) hernisi mevcuttu. (Tablo 8)
Hastalara fitik bölgesine göre farklı kesi yapıldı (Tablo 9) Defekt sayısı birden fazla olarak değerlendirilen hasta sayısı 3 (%12) olarak saptandı. (Tablo 6)

Fıtık Tipi	Hasta sayısı
Umblikal	5 (%20)
İnsizyonel	20 (%80)
Lomber	0
Spiegel	0
Epigastrik	0

Tablo 8 : Fıtık tipi

Kesi Tipi	Hasta sayısı
Süperior median	12 (%48)
Süperior-inferior median	9 (%36)
Sağ subkostal	0
Sol subkostal	0
Kova sapı	0
Inferior median	3 (%12)
Paramedian	1 (%4)

Tablo 9: Kesi Tipi

Ventral herni grubu (No)	Deket çapı(cm)
1	13
2	8
3	20
4	10
5	12
6	7
7	3
8	3
9	15
10	8
11	5
12	10
13	6
14	5
15	8
16	4
17	5
18	16
19	10
20	5
21	3
22	3
23	10
24	2
25	14
Ortalama (SD±)	8.20 cm(± 4,75)

Tablo 10: Defekt çapı

Ventral herni ve kontrol gruplarından alınan fasya ve periton örneklerinin analizleri sonucunda değerlendirme boyanma derecelerine göre yapıldı (Tablo 11) İndirekt immunohistokimya işleminden sonra örnekler iki histolog tarafından farklı zamanlarda değerlendirildi, immunoreaktiviteler negatif (-), zayıf (+), orta (++) ve şiddetli (+++) pozitif olarak değerlendirilerek analiz edildi(118). (Tablo 12/Tablo 13)

Derece	İmmünoreaktivite
(-)	Negatif (hiç boyanma yok)
(+)	Zayıf şiddette boyanma
(++)	Orta şiddette boyanma
(+++)	Şiddetli boyanma

Tablo 11 : Boyamaların derecelendirilmesi

Hasta	Periton				Fasia			
	Ventral herni Grubu (No)	Tenascin	Catenin	CTGF	C-myc	Tenascin	Catenin	CTGF
1	-	++	-	+	-	++	-	-
2	-	++	-	-	-	+++	-	-
3	-	++	-	-	-	++	-	+
4	-	++	+	+	-	++	-	+
5	+	+++	-	+	-	-	-	-
6	-	++	-	+	-	-	-	-
7	-	++	-	-	-	+	-	-
8	-	++	-	+	-	++	-	-
9	-	++	-	+	-	-	-	-
10	-	++	-	+	-	++	-	-
11	-	++	-	++	-	+	-	++
12	-	++	-	-	-	++	-	-
13	+	++	-	+	-	++	-	+
14	-	-	-	-	-	++	-	+
15	-	++	-	++	-	+	-	+
16	-	+	-	+	-	++	-	-
17	-	++	-	+	-	++	-	+
18	-	+	-	-	-	++	-	+
19	-	+	-	+	-	++	-	-
20	-	+	-	-	-	+	-	+
21	-	++	-	+	-	++	-	+
22	-	++	-	+	-	+	-	-
23	-	+	-	-	-	+	-	+
24	-	+	-	-	-	+	-	+
25	-	+	-	-	-	+	-	-

Tablo 12 : Ventral herni grubunda İmmünohistokimyasal analiz sonuçları

Hasta	Periton				Fasia			
Kontrol grubu (No)	Tenascin	Catenin	CTGF	C-myc	Tenascin	Catenin	CTGF	C-myc
1	-	+	-	+	-	-	-	-
2	-	+	-	+	-	+	-	+
3	-	++	-	+	-	++	-	+
4	-	++	-	+	-	++	-	+
5	-	++	-	+	-	++	-	++
6	-	++	-	+	-	++	-	+
7	-	++	-	+	-	++	-	+
8	-	+	-	+	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	+	-	+
10	-	++	-	+	-	++	-	+
11	-	++	-	+	-	++	-	+
12	-	+	-	+	-	+	-	+
13	-	+	-	+	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	+	-	+	-	++	-	++
16	-	+	-	+	-	+	-	+
17	-	+	-	+	-	+	-	+
18	-	++	-	+	-	++	-	+
19	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	++	-	+	-	++	-	+
21	-	+	-	+	-	+	-	+
22	-	+	-	-	-	-	-	+
23	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-
25	+	+	+	+	-	-	-	-

Tablo 13: Kontrol grubunda İmmünohistokimyasal analiz sonuçları

Tenascin; hem ventral herni grubunun hemde kontrol grubunun fasya örneklerinin tamamında (-) negatif olarak bulundu. Periton örneklerinde ise ventral herni grubundaki 2 hastada (+) zayıf boyanma, kontrol grubundaki 1 hastada yine (+) zayıf boyanma izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p= 0,55). (Tablo 14)

Tenascin	Ventral Herni grubu		Kontrol grubu	
	Fasya	Periton	Fasya	Periton
Negatif (-)	25 (%100)	23 (%92)	25 (%100)	24 (% 96)
Zayıf (+)	0	2 (%8)	0	1 (%4)
Orta (++)	0	0	0	0
Şiddetli (+++)	0	0	0	0

Tablo 14: Tenascin immünohistokimyasal analiz sonuçları

Catenin; ventral herni grubunun fasya örneklerinde 3 hastada (-) negatif, olarak saptandı. Periton örneklerinde ise yalnızca 1 hastada (-) negatifti. Grubun geri kalanında ise genel olarak orta şiddette boyanma gösterdi. (Tablo 12) Kontrol grubunda fasya örneklerinde 9 hastada catenin (-) negatif olarak saptandı. Periton örneklerinde ise 5 hastada (-) negatifti ve diğer hastalarda ise genel olarak zayıf boyanma görüldü. Kontrol grubuyla herni grubu arasındaki anlamlı olarak saptandı($p=0,01$) (Tablo 15)

Catenin	Ventral Herni grubu		Kontrol grubu	
	Fasya	Periton	Fasya	Periton
Negatif (-)	3 (%12)	1 (%4)	9 (%36)	5 (%20)
Zayıf (+)	8 (%32)	7 (%28)	6 (%24)	11 (%44)
Orta (++)	13(% 52)	16 (%64)	10 (%40)	9 (%36)
Şiddetli (+++)	1 (%4)	1 (%4)	0	0

Tablo 15: Catenin immünohistokimyasal analiz sonuçları

CTGF(connective tissue like- growth factor); Her iki grubun fasya örneklerinin tamamında (-) negatif olarak bulundu. Periton örneklerinde ise ventral herni grubundaki 1 hastada (+) zayıf boyanma, kontrol grubundaki 1 hastada yine (+) zayıf boyanma izlendi Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0,05$). (Tablo 16)

CTGF	Ventral Herni grubu		Kontrol grubu	
	Fasya	Periton	Fasya	Periton
Negatif (-)	25 (%100)	24 (%96)	25 (%100)	24 (% 96)
Zayıf (+)	0	1 (%4)	0	1 (%4)
Orta (++)	0	0	0	0
Şiddetli (+++)	0	0	0	0

Tablo 16: CTGF immünohistokimyasal analiz sonuçları

C-myc ; ventral herni grubundaki fasya örneklerinden 13 hastada (-) negatif olarak saptandı. Periton örneklerinde ise 10 hastada (-) negatifti (Tablo 17) Kontrol grubunun fasya örneklerinde 8 hastada (-) negatif olarak saptandı Periton örneklerinde ise 6 hastada (-) negatifti. Ventral herni grubunda c-myc kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (p0,02).

C-myc	Ventral Herni grubu		Kontrol grubu	
	Fasya	Periton	Fasya	Periton
Negatif (-)	13 (%52)	10 (%40)	8 (%32)	6 (%24)
Zayıf (+)	11 (%44)	13 (%52)	15 (%60)	19 (%76)
Orta (++)	1(% 4)	2 (%8)	2 (%8)	0
Şiddetli (+++)	0	0	0	0

Tablo 17: C-myc immünohistokimyasal analiz sonuçları

	Primer	Nüks	Catenin	C-myc
Diyabet	1	2	3	3
Obezite	4	1	5	3
Hipertansiyon	7	0	9	4
ASKH (Aterosklerotik kalp hast.)	1	1	2	1

Tablo 18 : Sistemik hastalığı olan hastalar

Ventral herni grubu (No)	Defekt çapı	Catenin	C-myc
1	13	++	+
2	8	++	-
3	20	++	-
4	10	++	+
5	12	+++	+
6	7	++	+
7	3	++	-
8	3	++	+
9	15	++	+
10	8	++	+
11	5	++	++
12	10	++	-
13	6	++	+
14	5	-	-
15	8	++	++
16	4	+	+
17	5	++	+
18	16	+	-
19	10	+	+
20	5	+	-
21	3	++	+
22	3	++	+
23	10	+	-
24	2	+	-
25	14	+	-

Tablo 19: Defekt çapı

TARTIŞMA

Primer ve nüks ventral hernilerde, bozulmuş yara oluşumuna yol açacak yara iyileşmesinin, hasta ile ilişkili faktörler tarafından etkilendiğine dair gün geçtikçe artan kanıtlar bulunmaktadır(111). Konnektif bağ dokusu hastalığı bulunan hastaların ventral herni gelişimine yatkın oldukları bilinmektedir(111-112). Önceki çalışmalar göstermiştir ki; ventral herni gelişiminde kollajen metabolizması önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmalarda; kollajen Tip1' in Tip 3' e göre azalmış olması veya kollajenle etkileşen proteinlerin ekspresyonları, hem fasya hem de deri örneklerinde gösterilmiştir(113-114). Kollajen bileşimindeki değişimler, cerrahi yama örneklerinde de doğrulanmıştır(115). Fıtık nüksü nedeniyle tekrar ameliyata alınan hastalar ile yama enfeksiyonu veya yama ile ilgili ağrı nedeniyle tekrar opere edilen hastalarla karşılaştırıldıklarında, kollajen Tip 1 /3 oranlarının azaldığı saptanmıştır(115).

Bununla birlikte; yara iyileşmesi ve kollajen mimarisini etkileyen biyolojik faktorlerin anahtarı halen bilinmemektedir. Genelde yara iyileşmesi hücrel göç ve enflamasyonu içeren kompleks zar-hücre etkileşmelerini içermektedir(86). Bu göç ve enflamasyon, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve yaranın nihai doku modellenmesinden oluşmaktadır. Çalışmamızda, normal yara iyileşmesi ve tam olmayan yara oluşumlarının altında yatan mekanizmalara yönelik ipuçlarını elde etmeye çaba gösterdik. Çalışmamızda ventral hernili hastaların fasya, periton örneklerindeki C-myc , Catenin , Tenascin ve CTGF seviyelerini analiz ederek, normal sağlıklı grup ile karşılaştırdık.

Tenascin, hem ventral herni grubunun hem de kontrol grubunun fasyasının tamamında negatif olarak bulundu. Periton örneklerinde ise ventral herni grubundaki 2 hastada kontrol grubundaki 1 hastada zayıf boyanma izlendi. Tenascin; doku hasarı sırasında ortaya çıkan ekstraselüler matriks glikoproteinidir. Yara iyileşmesinin

enflamasyon fazında dokuda konsantrasyonu artmaya başlar.(92) Normal yara iyileşmesinde ve yaranın fibrozisle sonuçlanan iyileşmesinde görev alır, iyileşmeyi takiben miktarı azalır, normal dokuda hiç yada çok az miktarda bulunur(93). Çalışmamızda tenascin ekspresyonunun herni grubunda saptanmaması, yara iyileşme sürecinin devam etmediğini gösterdi. Kontrol grubunda da tenascin negatifliği bunu doğrular nitelikteydi.

CTGF, sisteinden zengin matriselüler proteindir yara iyileşmesi ve doku tamirinde rol oynar. Hücre proliferasyonu ve ekstraselüermatriks yapılanmasında işlevi vardır(1). Yara iyileşmesinde fibroblastların farklılaşmasını sağlar(93). TGF (transforming growth factor) ve integrinlerle birlikte bağlantı kurarak yara iyileşmesini uyarır(93). Uzun süreli CTGF ekspresyonu dokularda fibrozise yol açar(93). Çalışmamızda her iki grubun fasya örneklerinin tamamında CTGF (-) negatif olarak bulundu. Periton örneklerinde ise ventral herni grubundaki 1 hastada (+) zayıf boyanma, kontrol grubundaki 1 hastada ise (+) hafif boyanma izlendi. Tenascin gibi, CTGF' ninde sadece normal yara iyileşmesi esnasında miktarının artması çalışmamızdaki hastalarda aktif yara iyileşmesi mekanizmalarının devam etmediğini gösterme bakımından önemlidir.

C-myc, hücrel differansiyasyon ve proliferasyonun bir göstergesidir(106). C-myc birçok fizyolojik süreçte hücre büyümesi, proliferasyon, differansiyasyon kaybı ve hücre ölümü gibi rol oynar(106). C-myc in aktivasyonu fibroblast proliferasyonu ve differansiyasyonlarında, kollajen sentez ve degradasyonunda, sitokinlerin regülasyonunda ve anormal yara oluşumunun tetiklenmesinde rol oynar (107). Ventral hernili hastalarda, c-myc skorları, kontrollere göre anlamlı bir düşüş göstermiştir. Ventral herni grubu fasyasında 12 hastada c-myc (-) negatif olarak saptandı. Periton da ise 10 hastada c-myc (-) negatifti. 1 hastada (++) orta şiddette boyanma izlendi. Bu hastada 2 kez fitik nüksü, diyabet ve obezite (BMI:32) mevcuttu. Kontrol grubunda fasya örneklerinde 8 hastada, periton örneklerinde ise 6 hastada c-myc (-) negatifti.

Catenin yara iyileşmesinde fizyolojik olarak rol oynamaktadır(94). Hücre proliferasyonunda ve adezyonunda görev alır. Catenin; ventral herni grubunda 3 hastada (-) negatif olarak saptandı. Periton örneklerinde ise yalnızca 1 hastada (-) negatifti. Kontrol grubunda fasya örneklerinde 9 hastada catenin (-) negatif olarak saptandı Periton örneklerinde ise 5 hastada (-) negatifti

Yapılan bir çalışmada, yükselmiş c-myc seviyeleri kronik ülserlerin iyileşmemiş yara kenarlarından izole edilmiştir (97). Varılan sonuç şu dur ki, B-catenin/ c-myc yolunu aktivasyonu ile hücre migrasyonunu inhibe ederek ve hücre farklılaşmasını değiştirme yolu ile tam olmayan yara iyileşmesine neden olmaktadır(97). Çalışmamızda, ventral hernili hastalarda, c-myc ve catenin ekspresyonundaki artışın bozulmuş hücre proliferasyonunu, differensiyasyonunu, göçünü ve protein metabolizmasını etkilediği ve tam olmayan yara iyileşmesi ile sonuçlandığı düşüncesini desteklediği kanısındayız.

Sistemik hastalıklar, özellikle diyabet yara iyileşmesinin bozulmasına ve gecikmesine neden olur. Ventral herni grubunda fıtık nüksü nedeniyle ameliyat ettiğimiz 3 hastada c-myc ve catenin fasya-periton örneklerinde pozitif olarak saptandı. İkinci fıtık nüksü, diyabeti ve obez olan bir hastada c-myc ve catenin ekspresyonu diğer bütün hastalardan yüksek bulundu ve orta şiddette (++) boyanma gösterdi. Nüks olan diğer 2 hastadan birinde diyabet ve obezite (BMI:31) diğerinde ise aterosklerotik kalp hastalığı mevcuttu. Primer hernisi olan hastaların 13'ünde eşlik eden sistemik hastalıkları mevcuttu. Sistemik hastalığı olmayan hastalara göre c-myc ve catenin ekspresyonları daha yüksek tespit edildi(Tablo 18).

Ventral herni grubunda hastaların ortalama defekt çapı 8.2 cm(\pm 2,8) olarak tespit edildi. 10 (%40) hastanın defekt çapı ortalamanın üstündeydi ve bu hastaların tamamında catenin pozitif bulunurken c-myc 4 (%16) hastada pozitif bulundu(Tablo19). Küçük defekti bulunan hastaların catenin ve c-myc ekspresyonları daha yüksek saptandı.

Sigara içiciliği, hem kasık hem de insizyonel hernilerde bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bunun ise muhtemelen anormal bağ dokusu metabolizması nedeniyle olduğu düşünülmektedir(116-117). Primer hernisi olan 7 hastamızda sigara kullanım öyküsü bulunmaktaydı.

SONUÇ

Ventral herniler, önemli oranda iş gücü kaybına ve morbiditeye yol açarak hayat kalitesini olumsuz yönde etkiler. Sık görülmeleri, yüksek morbiditeleri tedavisi maliyet ve sonuç bakımından ciddi sorun olmaya devam etmektedir. Ventral hernilerin tek tedavi seçeneği cerrahidir. Ventral hernilerin görülme sıklığı değişik kaynaklarda % 2 ile % 11 oranlarında bildirilmektedir(1,2). Hernilerin primer tamirinden sonra %30 - %50 oranında rekürrens bildirilmektedir. Herni onanımı meş uygulaması ile yapıldığında bu oran %0- %15'e düşmektedir (1-3). Çalışmamızda 3(%12) hastada nüks mevcuttu.

Günümüzde ventral hernilerin altında yatan nedenler ile ilgili insanlarda yapılan çalışmalar oldukça yetersiz ve hedeften uzaktır. Primer ve nüks insizyonel hernilerde yara iyileşme sürecini etkileyen ve kötü skar oluşumuna neden olan hasta bağımlı faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Konnektif bağ doku hastalığı olanlarda insizyonel ve nüks herni oluşum riski oldukça yüksektir (111-112).

Ventral hernisi olan hastalarda skar oluşumunu ve bağ dokusu (kollajen) yapılandırmasını etkileyen kilit biyolojik faktörler henüz net olarak ortaya konamamıştır. Çalışmamızda sağlıklı yara iyileşmesinde c-myc ve tenascin bu faktörlerden bazıları olduğuna dair anlamlı deliller ortaya koyduk. Bağ dokusu kalitesi ve yapısındaki değişikliklere hangi faktörlerin yol açtığı ile ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Son yıllarda ventral herni etyolojisinde bağ dokusu metabolizmasının önemli rol aldığı düşüncesi ve bu yöndeki işaretler giderek artmaktadır.

Öncül bazı çalışmalarda insizyonel hernili hastalardan alınan deri örneklerinde kollajen I/III oranında azalma olduğu ve matriks metalloproteinazlarda (MMP) bazı değişiklikler ortaya çıktığı gösterilmiştir.(115) Bununla birlikte, insizyonel herni patogenezinde kollajen bileşimindeki değişikliklerin, bozulmuş yara iyileşmesinde anahtar rol oynadığı gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır(113-114). Genelde, yara iyileşmesi hücre sel göç ve inflamasyonu da içeren kompleks hücre etkileşmelerini

içerir(86). Bu göç ve inflamasyon ise fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve yaranın en son doku modellenmesinden oluşmaktadır(86). Yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen yaş, obezite, diyabet ve diğer sistemik hastalıklar gibi faktörler primer ve nüks herni gelişiminde önemli etkilere sahiptirler. Çalışmamızda nüks gelişen hastalarda özellikle diyabet hastalığının mevcudiyeti görülmüştür.

Tenascin gibi, CTGF' ninde sadece normal yara iyileşmesi esnasında miktarının artması çalışmamızdaki hastalarda aktif yara iyileşmesi mekanizmalarının devam etmediğini gösterme bakımından önemlidir.

Çalışmamızda, ventral hernili hastalarda, c-myc ve catenin ekspresyonundaki artışın bozulmuş hücre proliferasyonunu, differensiyasyonunu, göçünü ve protein metabolizmasını etkilediği ve tam olmayan yara iyileşmesi ile sonuçlandığı düşüncesini desteklediği kanısındayız.

Sistemik hastalığı olmayan hastalara göre c-myc ve catenin ekspresyonları daha yüksek tespit edildi.

Küçük defekti bulunan hastaların catenin ve c-myc ekspresyonları daha yüksek saptandı.

Sigara içiciliği, hem kasık hem de insizyonel hernilerde bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bunun ise muhtemelen anormal bağ dokusu metabolizması nedeniyle olduğu düşünülmektedir(116-117). Primer hernisi olan 7 hastamızda sigara kullanım öyküsü bulunmaktaydı.

Özetle; Son yıllarda karın duvarı fıtıkları patogenezinde kolajen metabolizmasının rol aldığı düşüncesi giderek artmaktadır. Skar oluşumunu ve kollajen inşasını etkileyen kilit biyolojik faktörler henüz net ortaya konamamıştır. Primer ve rekürren kesi fıtıklarında yara iyileşme sürecini etkileyen ve kötü skar oluşumuna neden olan hasta bağımlı faktörlerin rol aynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada; C-myc, Catenin, Tenascin ve CTGF doku seviyelerinin ventral hernili hastalardaki analizi ve varsa nüks ile ilintisinin ortaya konması amaçlandı.

Kolajen metabolizmasında rol alan, hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonunu etkileyen doku proteinlerinin ve ilgili faktörlerin karın duvarı fıtığı mevcut olan hastalardaki değişikliklerinin ortaya konması fıtık patogenezinin netleşmesi yönünde yarar sağlayacak ve ileri çalışmalara ışık tutacaktır. Çalışmamız bu anlamda literatürdeki fıtık patogenezi ile ilgili klinik çalışma bağlamında öncü çalışmalardan bir tanesidir. Bununla birlikte fıtık etiyopatogenezinin açıklamaya yönelik konnektif doku kalitesi yapısındaki değişiklikler ile ilgili ileri klinik ve deneysel çalışmalara gereksinim olduğu kuşkusuzdur.

KAYNAKLAR

- 1- Van't Riet M, de Vos van Steenwijk PJ, Bonthuis F, Prevention of adhesion to prostetic mesh: comparison of barriers using an incisional hernia model. *Ann Surg* 2003; 237: 123-128.
- 2- Mudge M, Hughes LE. incisional hernia. A 10 year prospective and attitudes. *Br J Surg* 1985;72:70-71.
- 3- Ricardo M.Young, Rohert Gustafson, Robert C. Dinsmore. Sepramesh vs. Dualmesh for abdominal wall hernia repairs in a rabbit model. *Curr Surg* 2004; 127: 77-79.
- 4-Stoppa RE. The treatment of complicated groin and incisional hernias. *World J Surg* 1989; 13:545-554.
- 5-.Leber GE, Garb JL, Albert AI, Reed WD. Long-term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. *Arch Surg* 1998; 133:378-382.
- 6-White TJ, Santos MC, Thompson JS. Factors affecting wound comlications in repair of ventral hernias. *Am Surg* 1998; 64: 276-280.
- 7-Millikan KW. Incisional hernia repair. *Surg Clin North Am* 2003; 83(5): 1223-34.
- 8-Cassar K, Munro A. Sugical treatment of incisional hernia. *BrJ Surg* 2002; 89: 534-45.
- 9-Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair in 407 patients. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 645-50.
- 10-Park A, Brich DW, Lovrics P. Laparoscopic incisional hernia repair: a comparison study. *Surg* 1998; 124: 816-21.
- 11-Sanders LM, Flinf LM, Ferraraa JJ. Initial experiance with laparoscopic repair of incisional hernias. *Am J Surg* 1999; 177: 227-31.
- 12-LeBlanc KA, Booth WV. Laparoscopic repair of incisional abdominal hernias using expadedpolytetrafluoroethylene: preliminary findings. *Surg Laparosc Enclose* 1993; 3:39-41.

- 13-Holzman MD, Purut CM, Reintgen K, Eubanks S, Pappas TN. Laparoscopic ventral and incisional hernioplasty. *Surg Endosc* 1997; 11:32-35.
- 14-Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G. Laparoscopic repair of ventral hernias: Nine Years' Experience With 850 Cosecutive Hernias./*Ann Surg* 2003;238(3):391-400.
- 15-Parker HH 3rd, Nottingham JM, Bynoe RP, Yost MJ. Laparoscopic repair of large incisional hernias. *Am J Surg* 2002; 68(6): 530-3.
- 16-Read RC. Development of inguinal herniorraphy. *Surg Clin North Am* 1984,64 185-196
- 17- C.Topuzlu Fitiklar . Cev. Ed, Andican A. in *Mamgot Abdominal Operasyonlar*, cilt Nobel Kitabevi, İstanbul, 1989, 247.
- 18-Nyhus Lm, Pollak R. Epigastric, Umbilical and Ventral hernias. Ed: CameronJL. in *Current Surgical Therapy*, BC Decker, St. Louis, 1992: 536.
- 19-Skandalakis LJ, Gadacz TR, Mansberger AR, Mitchell WE, Colborn GL, Skandalakis JE. *Modern Hernia Repair, The embryological and anatomical basis of Surgery.*
- 20-Baker R. Incisional hernia. In:Hyhus LM,Condon RE(Eds) *Hernia 3rd Ed.* Lippincott Co.Philadelphia,1989;321-337.
- 21-Bauer JJ,HarrisMT,Kreel I,Gelernt IM.Twelve year experience with expanded polytetra fluoraethylene in the repair of abdominal wall defekt. *Mt Sinai J Med*;66:20-25,1999
- 22-Grecnstein SM, Murphy TI, Rush BF, Aiexxander H. Evaluation of polyglactic acid-carbon mesh for repair of ventral herniorraphy. *Am J Surg* 1986; 151:635-639.
- 23-Read RC, Grose WE. *Ventral and Incisionai Hernias.* Ed: Nyhus LM. in *Schackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, 3. ed, Vol.5, Bolum i 3, WB SaundersCo, Philadelphia, 1991: 150-172.
- 24- Larson GM, Vantertoll DJ: Approaches to repair of ventral hernia and full-thickness losses of the abdominal wall. *Surg Clin North Am* 1984;64: 335-349.

- 25-Davis JE. Major ambulatory surgery of the general surgical patients: Management of the breast disease and hernias of the abdominal wall. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 733-760
- 26-Santora TA, Roslyn JJ. Incisional hernia. *Surg Clin North Am* 1993; 73:557-570
- 27- Israelsson LA, Jonsson T, Knutsson A: Suture technique and wound healing in midline laparotomy incisions. *Eur J Surg* 1996;162: 605-609.
- 28-Read RC, Yonder G: Recent trends in the management of incisional herniation. *Arch Surg* 1989;124:485-488.
- 29-Heydorn WH, Velanovich V: A five year U.S. Army experience with 36250 abdominal hernia repairs. *Am Surg* 1990;56: 596-600.
- 30-Sayar R, Bilgel H, Korun N, Taşdelen İ, Kizil A: Hsizyonel herni oluşumunda ve onarımında etkili faktörler. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1990;6: 56-58.
- 31- Poole GV: Mechanical factors in abdominal wound closure: The prevention of fascial dehiscence. *Surg* 1985;97: 631-640.
- 32-Bucknall TE, Cox PJ, Ellis H: Burst abdomen and incisional hernia: A prospective study of 1129 major laparotomies. *Br Med J* 1982;284: 931-933.
- 33-Lamont PM, Ellis H: Incisional hernia in re-opened abdominal incisions: An overlooked risk factor. *Br J Surg* 1988;75: 374-376.
- 34-Sayek İ.5.baskı, Bant, Tıp kitapevi, Ankara 2004;1518.
- 35-Gislason H, Gronbech JE, Soreide O: Burst abdomen and incisional hernia after major gastrointestinal operations-comparison of three closure techniques. *Eur J Surg* 1995;161: 349-354.
- 36-Carlson MA, Ludvig KA, Condon RE: Ventral hernia and other complications of 1000 midline incisions. *South Med J* 1995;88: 450-453.
- 37- Sloan GA: A new upper abdominal incision. *Surg Gynecol Obstet* 1927;45: 678-687.
- 38-Blomstedt B, Welin-Berger T: incisional hernias. *Chir Scand* 1972;138: 275-278.
- 39-Dare FO, Lavdal OO: Experience with 29 cases of female ventral incisional hernias in

Ile-Ife, Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;36: 29-32.

40-Ellis H, Coleridge-Smith PD, Joyce AD: Abdominal incisions-vertical or transverse *Postgrad Med J* 1984;60: 407-410.

41-Meeks GR, Nelson KC, Byars RW: Wound strength in abdominal incisions: A comparison of two continuous mass closure techniques in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1676-1683.

42- Trimbos JB, Smit IB, Holm JP , Hermans J: A randomized clinical trial comparing two methods of fascia closure following midline laparotomy. *Arch Vsurg* 1992;127:1232-1234,.

43- Sanz LE, Patterson JA, Kamath R, Willett G, Ahmed SW, Butterfield AB: Comparison of Maxon suture with Vicryl, chromic catgut, and PDS sutures in fascial closure in rats. *Obstet Gynecol* 1988;71: 418-422,.

44-Krukowski ZH, Cusick EL, Engeset J, Matheson NA: Polydioxanone or polipropilene for closure of midline abdominal incisions: a prospective comparative clinical trial. *Br J Surg* 1987;74: 828-830,.

45-Dion YM, Charara J, Guidor . R: Bursting strength evaluation. Comparison of 0-prolene sutures and endoscopic Staples in an experimental prosthetic patch repair of abdominal wall defect. *Surg Endosc* 1994; 812-816.

46-Chu CC: Mechanical properties; of suture materials: an important characterisation. *Ann Surg* 1981;193: 365-371.

47- Schoetz DJ, Coller JA, Veidenheimer MC: Closure of abdominal wounds with polydioxanone: A prospective study. *Arch Surg* 1988;123: 12.

48- Kendall SWH, Brennan TG, Guillou PJ: Suture length to wound length ratio and the integrity of midline and lateral paramedian incisions. *Br J Surg* 1991;78: 705-707.

49-Deitel M, Alhindawi R, Yamen M, To TB, Burul CJ: Dexon plus versus maxon fascial closure in morbid obesity: A prospective randomized comparison. *Can J Surg* 1990;33: 302-304.

- 50-Manninen MJ, Lavonius M, Perhoniemi VJ: Results of incisional hernia repair: A retrospective study of 172 unselected hernioplasties. *Eur J Surg* 1991;157: 29-31.
- 51-McNeill PM, Surgerman HJ: Continuous absorbable vs interrupted nonabsorbable fascial closure. *Arch Surg* 1986;121: 821-823.
- 52-Rubio PA: Closure of abdominal wounds with continuous nonabsorbable sutures: Experience in 1697 cases. *Int Surg* 1991;76, 159-160.
- 53-Hodgson NCF, Malthaner RA, Ostbye T: The search for an ideal method of abdominal fascial closure. *Ann Surg* 2000;231: 436- 442.
- 54- Keith E, Greenawalt M.S., Timothy J, Butler B.S., Erk A, Rowe B.S., Amy C, Finneral B.S., David S, Garlick D.V.M. and James W. Burns Ph.D. Devaluation of Sepramesh Biosurgical Composite in a Rabbit Hernia Repair Model. *Journal of Surgical Research* 2000; 92-98.
- 55-Caidironi MW, Romano M, Bozza F, Pluchinotta AM, Pelizzo MR, Toniato A, Ranzato R: Progressive pneumoperitoneum in the management of giant incisional hernias: a study of 41 patients. *Br J Surg* 1990;77: 306-308.
- 56-Luijendik RW, Hop WCJ, van den Tol MP, de Lange DCD, Braaksma MMJ, Ijzermans JNM, Boelhouwer RU, de Vries BC, Salu MKM, Wereldsma JCJ, Bruijninx CMA, Jeekel J: A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. *N Engl J Med* 2000;343: 392-439.
- 57- Leber GE, Garb JL, Alexander AI, Reed WP. Long-Term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. *Arc Surg* 1998; 133:378-382.
- 58-Koller R, Miholic J, Jakl RJ: repair of incisional hernias with expanded polytetrafluoroethylene. *Eur J Surg* 1997;163: 261-266.
- 59- Shukla VK, Gupta A, Singh H, et al. Cardiff repair of incisional hernia: A university hospital experience. *Eur J Surg* 1998; 164:271-274.
- 60-Paul A, Korenkov M, Peters S, Kohler L, Fischer S, Troidl H: Unacceptable results of the Mayo procedure for repair of abdominal incisional hernias. *Eur J Surg* 1998;164:

361-367.

61-Mittermair RP, Klingher A, Wykypiel H, Gandenotatter M: Mayo procedure for repair of abdominal incisional hernias, *Eur J Surg* 2002;168(6):334-338.

62- Sitzmann JV, Me Fadden DW. The internal retention repair of massive ventral hernia. *Am Surg* 1989; 55:719-723.

63-Porter JM: A combination of Vicryl and Marlex mesh: a technique for abdominal wall closure in difficult cases. *J Trauma* 1995;39,1178-1180.

64-Naim JO, Pulley D, Scanlan K, Hinshaw JR, Lanzafame RJ: Reduction of postoperative adhesions to marlex mesh using experimental adhesion barriers in rats. *J Laparoendosc Surg* 1993;3:187.

65-Molloy RG, Moran KT, Waldron RP, Brady MP, Kinvan WO: Massive incisional hernia: abdominal wall replacement with marlex mesh. *Br J Surg* 1991;78: 242-244.

66- Sugerman HJ, Kellum JM, Reines D, DeMaria EJ, Neome HH, Lowry JW: Greater risk of incisional hernia with morbidly obese than steroid-dependent patients and low recurrence with prefascial polypropylene mesh. *Am J Surg* 1996;171: 80-84.

67-Machariasis A, Misiakos EP, Liakakos T, Karalzas G: incisional hernioplasty with extraperitoneal onlay polyester mesh, Attikon University Hospital, Greece, 2004;70: 726

68-Brown GL, Richardson JD, Malangoni MA, Tobin GR, Ackerman D, Polk HC: Comparison of prosthetic materials for abdominal wall reconstruction in the presence of contamination and infection. *Ann Surg* 1985;201: 705-711.

69-Christoforoni PM, Kim YB, Preys Z, Lay RY, Montz FJ: Adhesion formation after incisional hernia repair: a randomized porcine trial. *Am Surg* 1996;62: 935-938.

70-Nagy KK, Perez FBSN, Fildes JJ, Barrett J: Optimal prosthetic for acute replacement of the abdominal wall. *J Trauma* 1999;47: 529-532.

71-Bauer JJ, Salky BA, Gelernt IM. Kreeel Repair of large abdominal wall defects with expanded polytetrafluoroethylene (PTFE). *Ann Surg* 1987;206: 765-769.

- 72-Gillion JF, Begin GF, Marecos C, Fourtanier G: Expanded polytetrafluoroethylene patches used in the intraperitoneal or extraperitoneal position for repair of incisional hernias of the anterolateral abdominal wall *Am J Surg* 1997;174: 16-19.
- 73-Condon RE: incisional hernia. Eds: LM Nyhus, RE Condon "Hernia" Lippincott, Philadelphia, 1995, S.319.
- 74-Rubio PA: New technique for repairing large ventral incisional hernias with marlex mesh. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162: 275-276.
- 75-Rubio PA: Giant ventral hernias: a technical challenge. *Int Surg* 1994;79:166-168.
- 76- Le Blanc KA:Incisional hernia repair: laparoscopic techniques.*World J Surg.* 2005;29:1073.
- 77-Altinh E, Uras C, Kapan S, Akgal T, Balcisoy U. Ventral fitiklarda laparoskopik onarim deneyimimiz. *Endoskopik Laparoskopik ve Minimal hvaziv Cerrahi Dergisi* 2000; 7: 143-146.
- 78- Park A, Gagner N, Pomp A. Laparoskopik repair of large incisional hernias. *Surg Laparasc endosc* 1996; 6: 123-128
- 79-Olmi S, Magnone S, Erba L, Bertolini A, Croce E.Results of laparoscopic versus open abdominal and incisional hernia repair.*JLS.* 2005;9: 189-95.
- 80- Leber GE, Garb JL, Alexander AI, Reed WP. Long-Term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. *Arc Surg* 1998; 133: 378-382
- 81- Read RC, Grose WE. Wentrall and Incisional Hernias. Ed: Nyhus LM. In Schackelford's *Surgery of the Alimentary Tract*, 3. ed, Vol.5, Bolum 13, WB Saunders Co, Philadelphia, 1991: 150-172
- 82- Felemovicus I, Bonsack ME,Hagerman G, Delaney JP. Prevention of adhesions to polipropilene mesh. *J Am Coll Surg.* 2004;198 : 543-8. 4.
- 83-M.Young, Robert Gustafson, Robert C. Dinsmore. Sepramesh vs. Dualmesh for abdominal wall hernia repairs in a rabbit model. *Current Surgery* 2004; 77-79.
- 84-Saravelos HG, Li TC. Physical barriers in adhesion prevention. *J Reprod Med* 1996;

41(1): 42-51.

85- Baptista ML, Bonsack ME, Delaney JP. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh. *Surgery* 2000; 128(1): 86-91

86- Hunt TK, Mueller RV: Wound healing. *Current Surgical Diagnosis and Treatment Lange medical book*, 10th ed., s. 80-93. 1994.

87- Phillips LG: Wound healing. Ed: Courtney M Townsend Jr. *Sabiston Textbook of Surgery* WB Saunders Co, Philadelphia, 2001;5.131-144.

88- Buduneli N. Dişetin ekstrasellüler matriksi. *EÜ Dis Fak Derg* 2001; 22: 1-12.

89- Robbins KC. *Basic Pathology*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992.

90- Hynes R, Yamada K. Fibronectins: multifunctional modular glycoproteins. *J Cell Biol* 1982; 95: 369-377.

91- Beck K, Hunter I, Engel J. Structure and function of laminin: anatomy of a multidomain glycoprotein. *FASEB J* 1990; 4: 148-160.

92-Kim S. M, Thomas H, Benoit L, Gertraud Orend Advances in tenascin-C biology *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2011;68:3175–3199

93- Brinckmann J, Hunzelmann N, Kahle B, Rohwedel J, Kramer J, Gibson M A, Hubmacher D, Reinhardt D P. Enhanced fibrillin-2 expression is a general feature of wound healing and sclerosis: potential alteration of cell attachment and storage of TGF- β *Laboratory Investigation* 2010; 90: 739–752.

94- Willert K, Nusse R. β -catenin: a key mediator of Wnt signaling. *Current Opinion in Genetics & Development* 1998 ; 8:95–102.

95- Hagen T, Sethi JK, Foxwell N, Vidal-puig A. Signalling activity of β -catenin targeted to different subcellular compartments. *Biochem. J.* 2004; 379 : 471–477.

96- Schohl A, Fagotto F. β -catenin, MAPK and Smad signaling during early *Xenopus* development. *Development* . 2002;129 :37-52.

97-Perez –Moreno M, Fuchs E-Catenins: keeping cells from getting their signals crossed. *Dev Cell*. 2006;11(5):601-12.

- 98- Orsulic S, Huber O, Aberle H, Arnold S, Kemler R. E-cadherin binding prevents β - catenin nuclear localization and β -catenin/LEF-1-mediated transactivation. *Journal of Cell Science* 1999;112 :1237-1245.
- 99 Atabekoğlu CS, Engin Y, Üstün Y, Aytaç R. Üreme fizyolojisi ve adhezyon molekülleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2002 ;55:85-92.
- 100- Lım SC , Lee MS. Significance of E-cadherin/ β -catenin complex and cyclin D1 in breast cancer. *Oncology reports* 2002;9: 915-928.
- 101- Kapsimali M, Caneparo L, Houart C, Wilson SW. Inhibition of Wnt/Axin/ β - catenin pathway activity promotes ventral CNS midline tissue to adopt hypothalamic rather than floorplate identity. *Development* 2004;131 (23): 5923-5933.
- 102-Bowley E, O'gorman DB, Gan BS. beta-catenin signaling in fibroproliferative disease. *Journal of Surgical Research* 2007; 138(1):141-150.
- 103- Ergüler G, Demir N, Demir R. Adezyon Moleküllerinin Yapısal Özellikleri ve fonksiyonları. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2002 ; 22:313-327.
- 104- Sonnylal S, Shi-wen X, Leoni P. Selective expression of connective tissue growth factor in fibroblasts in vivo promotes systemic tissue fibrosis arthritis & rheumatism 2010;5 : 62.
- 105- Seher A, Nickel J, Mueller TD. Gene expression profiling of connective tissue growth factor (CTGF) stimulated primary human tenon fibroblasts reveals an inflammatory and wound healing response in vitro *Molecular Vision* 2011; 17:53-62
- 106- Pelengaris S, Khan M. The many faces of c-myc. *Arch biochem biophys* 2003;416:129–136
- 107- Hu Z, Lou L, Luo S Experimental study of the expression of c-myc, c-fos and proto-oncogenes on hypertrophic and scars. 2002;18:165–167
- 108- Prendergast GC, Diamond LE, Dahl D, Cole MD. The c-myc-regulated gene mrl encodes plasminogen activator inhibitor 1. *Mol Cell Biol* 1990;10:1265–1269
- 109 Stojadinovic O, Brem H, Vouthounis C, Lee B, Fallon J, Stallcup M, Merchant A,

Galiano RD, Tomic-Canic M Molecular pathogenesis of chronic wounds: the role of beta-catenin and c-myc in the inhibition of epithelialization and wound healing. *Am J Pathol* 2005;167:59–69.

110- C-myc target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism. *Mol Cell Biol* 1999;19: 1-11.

111-McEntyre RL, Ravensperger JG Surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome in children. *J Pediatr Surg* 1977;12:531–535

112 Papadimitriou D, Pitoulis G, Papaziogas B, Koutsias S, Vretzakis G, Argiriadou H, Papaziogas T Incidence of abdominal wall hernias in patients undergoing aortic surgery for aneurysm or occlusive disease. *Vasa* 2002;31:111–114

113 Read R C. Attenuation of the rectus sheath in inguinal herniation. *Am J Surg* 1970;120:610–614

114 Salameh JR, Talbott LM, May W, Gosheh B, Vig PJ, McDaniel DO. Role of biomarkers in incisional hernias. *Am Surg* 2007;73:561–567

115 Junge K, Klinge U, Rosch R, Mertens PR, Kirch J, Klosterhalfen B, Lynen P, Schumpelick V. Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:17–22

116- Sorensen LT, Friis E, Jorgensen T, Vennits B, Andersen BR, Rasmussen GI, Kjaergaard J. Smoking is a risk factor for recurrence of groin hernia. *World J Surg* 2002;26:397–400

117- Sorensen LT, Hemmingsen UB, Kirkeby LT, Kallehave F, Jorgensen LN. Smoking is a risk factor for incisional hernia. *Arch Surg* 2005;140:119–123.

118- Vatansever S H, Sorkun K, Ismet Deliloğlu Gurhan S, Ozdal-Kurt F. Propolis from Turkey induces apoptosis through activating caspases in human breast carcinoma cell lines *Acta Histo* 2010;112(6):546-56.