

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI

**RAT FASYASINDAN ELDE EDİLEN
FİBROBLAST İLE KÜLTÜRE EDİLEN
POLİPROPİLEN MESHE YÖNELİK OLUŞAN
KRONİK ENFLAMATUAR YANITIN VE
FİBROTİK DOKUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET FATİH YİĞİT

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr.HASAN AYDEDE

MANİSA-2010

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi ihtisasım süresince, iyi koşullarda öğrenim görmemizi sağlayan ve hem pratik açıdan hemde yenilikleri yakından takip etmemiz için literatür ve teorik açıdan gelişmemizi amaçlayan Anabilim Dalı Öğretim Görevlilerimize teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca eğitim sürecinde ve tezimin hazırlanışının her aşamasında bilgi ve tecrübesini, maddi ve manevi her nevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Hasan AYDEDE'ye, tez çalışmam esnasında benimle birebir ilgilenen Histoloji ve Embriyoloji A.D. öğretim görevlisi sayın hocam Doç. Dr. H. Seda VATANSEVER'e, histoloji A.D. yüksek lisans öğrencisi Dr. Burcu KARA'ya ve tez çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı Ege Üniversitesi Deneysel Hayvan Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi ifade ederim.

Cerrahi eğitimim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve de keyfini beraber paylaştığım, iyi, kötü ve her türlü zor anı paylaşıp beraber üstesinden geldiğimiz çok değerli asistan arkadaşlarım Dr. Ekrem AYTAR, Dr. Selim BOZAY, Dr. Levent DİNÇER, Dr. Coşkun AYKAÇ, ve Dr. Serdar ARSLAN'a teşekkürlerimi ifade ederim.

Buradaki eğitim sürecinde bazen zor bazen rahat günlerimizin geçtiği hemşire arkadaşlarıma ve tüm yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Uzun soluklu ve zorlu yeni bir koşunun henüz başında biri olarak, bugüne kadar desteğini ve özverisini benden esirgemeyen ve bundan sonra da esirgemeyeceklerinden emin olduğum sevgili aileme ve biricik eşime sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. M.Fatih YİĞİT
Manisa 2010

İÇİNDEKİLER

TESEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	2
2. ÖZET.....	4
3. AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. Tarihçe.....	7
4.2. Anatomi ve Embriyoloji.....	12
4.2.1. Karın Duvarı Anatomisi.....	12
4.2.2. Karın Ön Duvarı Oluşumları.....	14
4.2.3. Karın Duvarı ve Barsakların Embriyolojik Gelişimi.....	17
4.2.4. İnguinal Bölge Anatomisi.....	20
4.3. Fıtık Tanımı.....	24
4.3.1. Ventral Herni.....	26
4.3.2. Umbilical Herni.....	26
4.3.3. İnsizyonel Herni	27
4.3.4. Epigastrik Herni.....	27
4.3.5. Spiegelian Herni.....	27
4.3.6. Parastomal Herni.....	28
4.3.7. Lumbar Herni.....	28
4.3.8. Diğer Herni.....	28
4.3.9. İnguinal Herni.....	29
4.4. Fıtık Etiyolojisi	29
4.5. Fıtık İnsidansı	29
4.6. Fıtıklarda Tedavi.....	30
4.6.1. Ne Zaman Mesh Kullanalım?	30
4.6.2. Mesh Materyallerinin Tarihi.....	31
4.6.3. Mesh Materayallerinde Aranılan Özellikler.....	32
4.6.4. Kullanılan Mesh Tipleri ve Özellikleri.....	34
4.7. Mesh ve Doku Entegrasyonu.....	38
4.8. Mesh Uygulama Teknikleri	41
5. YARA İYİLEŞMESİ.....	47
5.1. İyileşme Çeşitleri.....	47
5.1.1. Primer İyileşme.....	47

5.1.2. Sekonder İyileşme	47
5.1.3. Tersiyer İyileşme.....	47
5.2. İyileşmenin Yapısı	48
5.3. Yara İyileşmesinin Fazları.....	48
5.3.1. Koagülasyon ve İnflamasyon Fazı.....	49
5.3.2. Proliferasyon Fazı.....	49
5.3.2.1. Fibroplazi (fibroblast replikasyonu).....	50
5.3.2.2. Matriks Depolanması.....	50
5.3.2.3. Anjiogenez.....	50
5.3.2.4. Epitelizasyon.....	50
5.3.3. Kollagen Matürasyon (remodeling) Fazı.....	50
5.4. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi.....	52
5.4.1. Biyomekanik Yöntemler.....	52
5.4.2. Histolojik Değerlendirme	53
5.4.3. Diğer Yöntemler	53
6. EKSTRASELÜLER MATRİKS (ESM):	53
6.1. Ekstraselüler Matriksin Yapısı.....	53
6.1.1. Kollagen	54
6.1.2. Adeziv Glikoproteinler.....	54
6.1.3. Proteoglikanlar	55
6.2. Kollagenin Parçalanması.....	55
6.3. Matriks Metalloproteinazlar (MMP).....	55
6.3.1. Metalloproteinazların Yapısı.....	59
6.3.2. Metalloproteinazların Sınıflandırılması.....	60
6.4. Metalloproteinazlar (MMP) ve İnhibitörlerinin (TIMP) Çeşitli Patolojik ve Fizyolojik Durumlarla İlişkisi.....	60
6.4.1. Fıtık ve Metalloproteinaz İlişkisi.....	61
7.GEREÇ VE YÖNTEM.....	65
7.1. Cerrahi Prosedürler.....	65
7.1.1. Deneklerin Seçimi.....	65
7.1.2. Operasyonun Yapılışı.....	66
7.1.3. Deneklerin Bakımı ve Takibi.....	69
7.2. Histolojik Prosedürler.....	70
7.2.1. Fibroblast Hücrelerinin Dokudan Eldesi.....	70
7.2.2. Hücrelerin Kültüre Edilmesi.....	70
7.2.3. Hücrelerin Dondurularak Saklanması.....	71
7.2.4. İnvitro Ortamda Elde Edilen Hücrelerin İdentifikasyonu.....	71

7.2.5. Hücrelerin Mesh Üzerinde Kültüre Edilmesi	71
7.2.6. Mesh Üzerinde Kültüre Edilen Hücrelerin Deneklere Transferi.....	72
7.2.7. Örneklerin Parafin Doku Takibi.....	73
7.2.8. Hematoksilen-Eozin Boyaması.....	73
7.2.9. İndirekt İmmünoperoksidaz Yöntemi.....	73
8. BULGULAR.....	75
8.1.Hücre kültür sonuçları.....	75
8.2.İmmünohistokimya.sonuçları.....	77
8.3.Transfer sonrası sonuçlar.....	80
9. TARTIŞMA.....	88
10. SONUÇ.....	90
11. KAYNAKLAR.....	92

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Günümüzde var olan greftler.....	32
Tablo 2: Por genişliklerine göre meshlerin sınıflandırılması.....	35
Tablo 3: Por genişliklerine göre ve içeriğine göre meshlerin sınıflandırılması.....	38
Tablo 4: En sık görülen lokal doku yanıtları.....	44
Tablo 5: Yara iyileşmesinin şematik özeti.....	48
Tablo 6 : Fibroblast hücrelerinde Kollajen- I ve Kollajen-III dağılımları.....	79
Tablo 7: Kontrol ve hücreli gruptaki kollajen miktarı	82
Tablo 8: Kontrol grubunda MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 dağılımlarının analizi.....	86
Tablo 9 : Hücreli grupta MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 dağılımlarının analizi.....	86
Tablo 10: Kontrol ve Hücreli gruptaki MMP aktivitesinin anlamlılığı	87
Resim 1: Dokudan cilt altı, fasya örneklerinin alınması.....	67
Resim 2: Kontrol grubu ve hücreli polipropilen meshlerin yerleştirilmesi.....	68
Resim 3: Ratlara implante edilen meshlerin çıkarılması.....	69
Resim 4: Fibroblast kaplı meshler.....	72
Resim 5: Tek tek hücreler	75
Resim 6: Fibroblast benzeri fuziform hücreler.....	76
Resim 7: Kültürün 10.günü	76
Resim 8: Kültürün 15.günü	77
Resim 9: Kollajen I immunoreaktivitesi.....	78
Resim 10: Kollajen III immunoreaktivitesi	78
Resim 11: Hematoksilen - Eozin boyama sonuçları	80
Resim 12: Kollajen-I ve Kollajen-III analiz görüntüleri	81
Resim 13 : TNF- α ve IL-1 β immunoreaktiviteleri	83
Resim 14: Kontrol grubundan alınan örneklerin MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 analiz görüntüleri.....	84
Resim 15: Hücreli gruptan alınan örneklerin MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 analiz görüntüleri.....	85

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Karın Ön Duvarı Anatomisi.....	13
Şekil 2: Karın ön duvarı kaslarının sagittal görüntüsü.....	16
Şekil 3: İnguinal bölge anatomisi.....	20
Şekil 4: M.Obliquus Ext. Kaldırılmış halde inguinal bölgenin görünümü.....	22
Şekil 5: Hasselbach üçgeni	23
Şekil 6: Yara iyileşmesindeki olaylar.....	52

**Sabrın sonu selamet,
Başı metanettir.....**

1. GİRİŞ:

Herniler tüm dünyada yaygın olarak görülen ve cerrahların en sık uğraştıkları hastalıkların başında gelmektedir. Hastalık bulgu ve şikayetlerinin çok eskiye dayanması ve insanoğlunun bu hastalıktan muzdarip olması sebebiyle çok uzun yıllar boyunca hastalığın etiyojisi, anatomisi ve fizyopatolojisi hakkında detaylı bilgiler edinilmiştir. Bu bilgiler eşliğinde tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır. Farklı zamanlarda birbirlerine alternatif olabilecek birçok operasyon tekniği ortaya çıkmıştır. Ancak çözümüne yönelik ideal yöntem henüz bulunamamıştır. Bu nedenle birçok ameliyat yöntemi uygulanmakta, birbirine üstünlükleri iddia edilmekte, bir taraftan sürekli yeni yöntemler geliştirilmektedir.

Herni tedavisinde dönüm noktası, defektif ve zayıflamış fasya dokusunun protezler ile desteklenebileceğinin düşünülmesi olmuştur. Bununla birlikte daha önce sadece mekanik bir defekte bağlı gelişebileceği kanısı hakim iken, 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren yara iyileşmesi ve doku bütünlüğünün bozuk olduğu bir bağ dokusu zaafiyetinin de fitik etiyojisinde önemli yer ettiği öğrenilmiştir. Bu zamandan sonra çok sayıda, bu bağ dokusu zaafiyetini destekleyici çalışmalar yapılmıştır.

Geliştirilen yöntemlerden 'Lichtenstein'in gerilimsiz mesh onarım' yöntemi son 20 yıldan beri düşük nüks oranları, öğrenilme ve uygulama kolaylığı gibi avantajlarıyla öne çıkmış ve halen en revaçta olan yöntemdir. Bu başlangıç ile beraber daha önce görülen ve herni operasyonunun başarısını değerlendirmede başlıca kriter olan nüks oranlarında belirgin oranda düşme sağlanmıştır.

Nüks ölçütünün önemini korumakla birlikte tek başına fitik onarımının başarısını değerlendirmede yetersiz kaldığı anlaşılmaktadır. Enflamatuvar yanıt ile gelişen iyileşme ve fibrozis temeline dayanan tedavide, gün geçtikçe nüks dışında da morbidite'ye sebep olabilen problemlerin olduğu görülmüştür. Bu problemlerin başında kronik ağrı, aşırı immün yanıt, rejeksiyon, enfeksiyon gelmektedir.

Kullanılan prostetik materyaller, birbirleri ile fitik cerrahisinin nüks ve diğer başlıca komplikasyonları açısından kıyaslanmıştır.

Dışarıdan sentetik protezlerin kullanımı yerine zayıflamış dokuyu biyolojik materyaller ile desteklenmek istenmiş ve buna yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Fasia lata greftleri, perikard, dura kollagenleri, dermal kollagen greft, ince barsak submukozası kullanılmıştır. Disa ve arkadaşları otolog fascia lata greftleri ile yaptıkları çalışmalarda sentetik meshlere nazaran daha

iyi vaskularizasyon ve enfeksiyona daha fazla direnç olduğunu gözlediler. Ancak hem elde edilme güçlüğü hem de maliyetinin sentetik protezlere oranla çok daha yüksek seviyelerde olması hemde alındığı bölgede seroma, enfeksiyon, hematoma gibi komplikasyonların gelişmesi sonrası morbiditeyi önemli derecede yükseltebilmeleri sebebiyle rutin kullanıma sokulamamıştır.

Bu çalışmada otolog fibroblast kaplı polipropilen meshe karşı oluşan kronik enflamatuvar yanıtın boyutunu değerlendirebilmeyi ve eğer sınırlandırılabilirse enflamatuvar yanıtın sınırlandırılarak istenmeyen yan etkilerinin kontrol altına alınabilmesini ve nihai fibrozisin kalitesini değerlendirmeyi amaçladık.

2.ÖZET

Ratlarla yapılan bu deneysel çalışmada deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh greftler kullanılarak nihai yara dokusunun kalitesi ve enflamatuar yanıt değerlendirildi.

Sentetik meshlere immün yanıt olarak oluşan protein düzeyli reaksiyon ile otolog fibroblast ile kültüre edilmiş sentetik meshlere karşı oluşan immün yanıtta daha kontrollü bir yanıt elde edilebileceği ve daha kaliteli nihai bir skar dokusu elde edilebileceği düşünüldü.

Uygun ortamda yetiştirilip yine standart olarak bakımı yapılan 25 adet Sprague-Dawley cinsi, erkek, 12 aylık 250 gram ortalama ağırlığında rat kullanıldı. İmmünolojik biyomateryal kullanımının amaçlandığı bu deneysel çalışmada ratlardan ilk önce batın ön duvarından alınan ciltaltı, fasya örneklerinden in vitro ortamda üretilen deneğin kendi fibroblastların polipropilen mesh üzerine ekimi yapıldı. Polipropilen mesh üzerinde çoğaldıkları gözlendikten sonra uygun transfer metotları ile aynı hayvanın sırt bölgesine bu deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen meshler implante edildi. Her hayvanın kontrolü kendi üzerinde olacak biçimde standart polipropilen meshler de ayrı bir ensizyon ile sırt bölgesine yerleştirildi. 90 gün sonrasında unblok olarak dokularak çıkarıldı ve histolojik inceleme için Histoloji AD laboratuvarına teslim edildi.

İmmünohistokimyasal olarak skar dokusunda tip I ve tip III kollagen, MMP-2, -3,-9, IL 1 β ve TNF- α değerlendirildi.

Sonuç olarak polipropilen mesh grubu ile deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubu arasında kollagen reaksiyonları düzeyinde anlamlı fark olmadığı, ancak mmp aktivitesinin sadece polipropilen mesh grubunda olması sebebi ile deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh kullanımı ile nihai skar dokusunun kalitesinin artırılabilirdiği gözlemlendi. Ayrıca dokulardaki enflamatuar sitokin incelemelerinde de deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubunda aktivasyon görülmemesinin materyalin vücut tarafından kabul edildiğini ve implantasyona ait hiperallerjik reaksiyonların görülmediğini ve aşırı immün yanıtın da kontrol altına alınabildiğini gösterdi.

3. AMAÇ:

Batın ön duvarı hernileri cerrahların en çok meşgul oldukları hastalıkların başında gelmektedir. Etiyolojisi ve patogenezi aydınlatıldıkça tedavi eğilimleri de değişmektedir. Greft kullanılmasının hayal edilmesi, herni tedavisi için en önemli dönüm noktasını oluşturmaktadır. Nükslerin önemli derecede azaltılmasına rağmen komplikasyonların önlenememesi, onarımlarda kullanılan materyallerin sorgulanmasına ve farklı yapılarda meshlerin kullanımına yönlendirmiştir.

Yama konulduktan milisaniyeler sonra plazma proteinleri ile polimerler arasında reaksiyon başlar. Bu noktada polimerlerin yüzey elektriksel özellikleri önem kazanır ve reaksiyona giren proteinlerde yapısal değişiklikler oluşur. (126)

Yapısı bozulmuş proteinler ile monositik hücrelerin teması ile dokuda inflamatuvar yanıt aktive olur. (127) İnflamatuvar yanıt; akut ve kronik fazları olan ve çok sayıda salgılanan mediatör ve sitokinler ile sistemik etki oluşturan kompleks bir bağ dokusu yanıtıdır. Beraberinde koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem ve kompleman sistemlerini de aktive etmektedir. Nasıl sonuçlanacağı öngürülemeyen, kontrol altına alınamayan bir süreç olarak, tam iyileşmeden-fibrozis ile neticelenebilecek kronik bir hadiseye kadar geniş bir sonuç penceresi mevcuttur.

Kronik inflamatuvar yanıtın getirdiği problemler, karsinogenezis, kronik ağrı, parestezi, adhezyonlar, yamada küçülme, testis gibi uç organ hasarı ve enfeksiyondur.

Hem yabancı cisim reaksiyonu sonucunda gelişen immun yanıtı kontrol altına alarak meydana gelebilecek hiperallerjik reaksiyonları ve komplikasyonları önlemek hem de yara iyileşmesini hızlandırıp az da olsa görülebilen nüksleri daha da minimize edebilmek için hernilerde immunolojik biyomateryal kullanımına yöneldik.

Bu çalışmada da amaç; her bireyin kendi dokusundan alınan hücreler ile elde olunacak 'immünolojik biyomateryal' kullanımı ile hastalarda kronik enflamatuvar yanıtın kontrol altına alınması ve nihai fibrozisin kalitesini arttırabilmektir.

Cerrahi çalışmalarda immunolojik rejeksiyonun önlenmesi amacı ile otolog hücre kullanımı daha ön plandadır. O nedenle örneklerin aynı olgudan alınıp tekrar aynı olguya transferi, iyileşme sürecinde kısılmayı sağlamanın yanı sıra kullanılmakta olan materyallerin yan etkilerini de azaltmış olacaktır. İyileşme sürecinde doku tarafından salgılanan kollagen I ve

kollagen III dağılımı; gelişecek olan fibrozis hakkında bilgi vermesinin yanı sıra, bu süreçte salgılanan mediatörler de iyileşmeyi etkilemektedir.

Bağ dokusunun ana yapısını oluşturan kollajenler, farklı dokularda farklı polimer yapısı ve yoğunluklarda bulunabilmektedir. Kollajenin fibriler yapısı dokunun sağlamlığı ve kalitesini ifade etmektedir. Kalıcı skar dokusunda, kemik, deri gibi sağlam yapılarda sert ve sağlam fibriller içeren kollajen tip I yoğun olarak bulunurken, retiküler fibrillerden oluşan kollajen tip III ise iyileşmekte olan yara dokusunda ve vasküler yapılarda daha sık olarak bulunmaktadır. Kısaca dokuda bulunan kollajen tip-I ve kollajen tip-III oranları histolojik olarak değerlendirilerek nihai skar dokusunun kalitesi hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir.

Yapılan çok sayıda çalışmada skar dokusunda bulunan kalın ve sağlam liflerden oluşan kollajen tip-I'in özellikle fıtıklı hastalarda retiküler, ince ve embriyolojik hayata ait kollajen tip-III ile yer değiştirdiği; normal skar dokusunda 4/1 olan kollajen I/III oranının tip III lehine artmakta olduğu ve skar dokusunun elastikiyet ve sağlamlığının daha az oranda olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan histokimyasal çalışmalarda en sık araştırılan ajanların başında matriksmetalloproteinazlar gelmektedir. Bu enzim ailesi ana bileşeni kollagen olan ekstrasellüler matriksi yıkarlar. Fıtık gelişimindeki etkileri ilk kez 1996'da Jackson tarafından vurgulanmıştır, çalışmasında genitoüriner prolapsuslu kadınların vajina duvarından alınan biyopsilerde artmış MMP aktivitesi ortaya konulmuştur.

Ardışık yapılan çalışmalarda; direkt fıtıklı hastalarda fasyada güçlü bir MMP-2 ekspresyonu sergilendiğini ve tip I/III kollagen ve pro-kollagen mRNA oranında azalma ve MMP-1 ve MMP-13 seviyelerinde artış gözlemlendi. (12, 27)

Bu çalışmada nihai skar dokusunda tip I ve tip III kollajeni ve oranlarını inceleyerek doku kalitesini tespit etmeyi ve fıtık etiolojisinde önemli bir başlık olan MMP aktivasyonunu immunolojik greftler ile yapılan onarımlarda inceleyerek enflamatuar yanıtı değerlendirmeyi amaç edindik. ECM elemanlarının yıkımı ve nihai skar dokusunun gelişmesinde etkisi bulunan MMP'ların immunolojik biyolojik greft kullanımı ile etkinliğini azaltıp; nüks ve komplikasyonları azaltabilmeyi ve nihai fibrozis ve skar dokusunun kalitesini arttırabilmeyi amaçladık. Ayrıca enflamatuar sitokinlerden TNF- α ve IL 1 β 'de incelendi.

4. GENEL BİLGİLER:

4.1. Tarihçe:

(119-125)

Fıtık oluşumunda dik postürün de suçlandığına bakılırsa, fıtık, ayakları üzerinde dik durmaya çalıştığından beri insanoğlunun sorunudur denilebilir. Tarihte insanoğlu bu soruna yönelik çeşitli çareler aramıştır. Bu arayış sürecinde gelişen yöntem ve yaklaşımları hakkında kavrayabilmek, bu yolun başlıca kilometre taşlarını, tarihsel gelişimini bilmeden mümkün değildir.

Fıtık ile ilgili bilinen en eski kaynak eski bir Mısır papirüsüdür (Ebers-papuris M.Ö. 1550). Bu kaynakta diyet ve dışarıdan basınç (kasık bağ) uygulanması önerilmektedir. Hatta bazı antropologlara göre bazı firavun mumyalarında iyileşmiş fıtık ameliyatı izi bulunmaktadır.

Kasık fıtığının cerrahi tedavisine ait ilk bilgiler Hipokrat (M.Ö.460-370) tarafından verilmiştir. Aynı dönemde yaşamış olan Praxagoras (M.Ö.335), Caelius Auretitanus (M.Ö. 350) da boğulmuş fıtıkların özel tedavisinden bahsetmişlerdir. Roma'da Yunanlı bir göçmen olarak yaşamış olan Celsus (M.Ö 25-M.S 50) İskenderiye antik Helen tıp geleneğini Roma'ya taşımıştır. Hidrosel ve fıtık ayırımında translüminasyonu kullanmıştır. Roma tıp okulu temsilcisi olan Celsus fıtıkların cerrahi tedavisi hakkında şunları yazmıştır: "Kasık veya skrotuma derin bir insizyon yapılır. Fıtık kesesi açılır. İçindekiler karın boşluğuna geri itilir. Fıtık kesesi çıkartılır kanayan damarlar bitkisel bağlar ile bağlanır. Ameliyat yarasına sirke dökülerek skatrizasyon elde edilir".

Yunan yazar Aegina'lı Paul(M.S 700), inkomplet inguinal herni ve komplet inguinal herniyi birbirinden oldukça iyi bir şekilde ayırarak tarif etmiştir. Ayrıca peritonun, yırtılmadan esneyerek fıtık kesesi oluştuğunu ve cerrahi tedavisinde de bu kesenin kordon ve testis ile birlikte çıkarılması (kastrasyon) gerekliliğinden bahsetmiştir. Bu yöntem 1000 yıl sonrası bile Avrupa'da "Royal Operasyon" gibi iddialı bir adla uygulanmıştır. Sepsis ve nüks başlıca problemler olarak kalsa da, bu zamana kadar fıtığı tanıma, ayırıcı tanısını yapmanın yanında, cerrahi tedavisinde herniektomi, ligasyon, hemostaz konusunda ciddi bilgi birikimi oluşmuştur.

Ancak, Roma İmparatorluğunun barbar istilasıyla yıkılıp (M.S.417), yerini Katolik Roma'ya bırakmasıyla Avrupa skolastizmin hakim olduğu karanlık orta çağa girmiş, bilimsel gelişme durmuş, gerilemiş, antik çağ eserleri yakılıp yok edilmiş, yeni atılım Rönesans sonrasına kalmıştır. Bu arada bilimin meshalesi doğuya İslam dünyasına geçmiş, antik dönemin bilimsel birikimi İslam dünyasında tercüme edilmiş, değerlendirilip geliştirilmiştir.

Avrupa'da cerrahi berberlere kalırken, doğuda İbn-i Sina(980-1037)'nin ciddi çabalarıyla cerrahların, tıp okullarından hekimler arasından yetişmesi prensibini devlet katında kabul ettirmiş, okulunda Hacı Abbas tarafından fıtık ameliyatları yapılmıştır. İbn-i Sina fıtık muayenesinde enteroseli omentoselden ayırmada oskultasyonu kullanmıştır. Razi (850-932) cerrahi dikişlerde katgüt kullanmayı geliştirmiştir. İbn-i Sina'nın çağdaşı El Zehravi (936-1013) bu alanda kilit isimdir. Avrupalılarca adı en sık Albucasis ve Alzahawi olmak üzere değişik

şekillerde anılmış olan Abu El Kasım Halefi bin Abbas El Zehravi İslami dönem İspanyası Endülüste, buranın bilimsel açıdan en parlak döneminde yaşamış ve El Zehra şehri hastanesinde hekimlik cerrahlik yapmıştır. Antik çağ ve İslami dönem tıbbi birikimini 30 ciltlik El-Taşrif eserinde toplamış, bu eserin son üç cildini "Kitab'ül Cerrahiye" adıyla cerrahiye ayırmıştır. Burada fitik tedavisinden, değişik koter özelliklerinden ve koterizasyondan, damarların pensle tutulup bağlanmalarına kadar pek çok bilgi verilmiştir. El Zehravi eserlerinde antik Greko-Romen hekimlerden yaptığı alıntılar ve kaynakları belirtirken, sonradan kendi eserini kaynak belirtmeden kopyalayanlarca intihal ile suçlanmıştır. Ancak, hem Avrupa'da hem de doğuda İslam dünyasında temel kaynaklar arasında kalmıştır.

Türk tarihinde ilk Türk cerrahi kitabının yazarı olarak tanınan Amasyalı Sabuncuoğlu Şerafettin'dir. 1465'te Fatih Sultan Mehmet'e sunulmak üzere yazdığı eserinde El Zehravinin eserini temel alıp, sonraki buluşları ve kendi görüşlerini ekleyip geniş kapsamlı ve özenli bir eser hazırlamış, Arapça Farsça modasına karşı çıkarak bu dilleri çok iyi bildiği halde ısrarla Türkçe yazarak ilk Türkçe cerrahi kitabını ortaya koymuştur. Bu eserde fitik ameliyatlarından, koter özelliklerinden, değişik damar kesilerinden, pensle damar tutulup bağlanmasından bahsedilmiştir. 1829'da Şanizade Atullah boğulmuş fitikların cerrahi tedavisi hakkında bilgiler vermiştir.

Fitik cerrahisinde çığır açan gelişmeler ancak Lister'in 1867'de aseptik cerrahi kurallarını koymasından sonra başlamıştır. Bu arada alınan sonuçlar iyi değildir. Erken dönemde oluşan kanama ve enfeksiyon ciddi sorunlardır. Mortalitede en önemli nedenler sepsis, peritonit ve kanamadır. Hasta bunları atlattı, yaşayabilirse bile şifa bulma olasılığı düşüktür. Bir yıl içerisinde nüks oranı %30-40 , birkaç yıl sonra %100 idi. Bu nedenlerle hekim hassasiyeti taşıyan cerrahlar, olabildiğince konservatif kalmayı kasık bağı kullanmak gibi paliyatif önlemleri tercih etmiş, ameliyattan kaçınmışlardır.

Mesela Sir Astler Cooper inguinal herni ameliyatı için tek endikasyonun strangulasyon olduğunu söylemiş ve uzun yıllar elektif inguinal herni onarımı yapılmamıştır.

Lister'in başlattığı, Asepsi ve Antisepsi uygulamalarının gelişmesi ve Anatomi alanındaki hızlı gelişmelerden, ağrı ve kanama kontrolünün gelişmesinden sonra ancak bu olumsuz durum değişmiş ve modern fitik cerrahisi dönemine gelinmiştir.

1791 ve 1815 yılları arası anatomi altın çağlarını yaşamıştır. İnguinal kanal detayları ile tarif edilmiştir. Bu arada birçok cerrah kasık fıtığı ve kasık fıtığı anatomisi çalışmalarına katkıda bulunmuştur ve bazılarının adları "eponim" olarak takdirle anılmaktadır. En önemli katkılar Cooper, Anson, Mc.Vay ve Fruchaud tarafından yapılmıştır.

1793 yılında Gimbernant "Lakuner Ligaman"ı tanımlamış ve strangule femoral fitiklarda bunun kesilmesini tavsiye etmiştir.

1814'de Scarpa, sliding herniyi; Hasselbach kendi adı ile anılan üçgeni tanımlamıştır.

Cooper iki volümden oluşan bir başyapıtta(1804-1807), kasık fıtığını ilk kez doğru bir şekilde tanımlamış ve resmetmiştir. Endopelvik ve Transvers Fasiaları adlandırmış, ve şimdi "Cooper Ligamanı" denilen "İliopektineal Ligaman"ı tanımlamıştır.

Henri Frichaud(1894-1960), fıtık anatomisine bütün kasık fıtıklarını tek etyolojide toplayan 'Miyopektineal Açıklık' kavramını kazandıran anatomist cerrahdır. Daha sonra Stoppa'nın adıyla popularize olan Dev Meshle Preperitoneal Onarım tekniği esin kaynağı, fikir babasıdır.

Marcy 1878 yılında fıtık kesesinin ligasyonunun ve genişlemiş inguinal halkanın kapatılmasının fıtık tamirindeki önemini vurgulamıştır. Marcy Lister'in öğrencisi olup, asepsi antisepsi kurallarını kasık fıtığı ameliyatında ilk uygulayan cerrahdır. Yaşadığı dönem ve yer nedeniyle Anatomi ve Antisepsi gibi iki büyük gelişmeyi yakalama şansına ulaşan ve kasık alanına özel ilgisiyle Bassini, geliştirdiği ameliyat yaklaşımı ve ilkelerinin önceki dönemlere üstünlüğü nedeniyle modern fıtık cerrahisinin babası kabul edilmiştir. Bassini 1884'de tarif ettiği orijinal onarım yöntemi ile günümüzde fıtık onarımı için önerilen ve yaygın olarak kullanılan temel ilkeleri ortaya koymuştur. Bassini erişkin fıtığında temel problemin inguinal kanal tabanındaki zafiyet olduğunu saptamış ve indirekt fıtıklarda fıtık kesesinin periton boşluğuna en yakın yerinden bağlanıp,eksizyonunu ayrıca buna ilaveten İnguinal ligamanı ile Üç Katman (Fasia Transversalis, M.Transversus Abdominis aponevrozu,M.Obliquus Internus aponevrozu) dan geçilen tek-tek suturlerle Klasik Bassini onarımını tanımlamıştır. Bu temel onarım yönteminden gidilerek günümüze kadar inguinal fıtık onarımı için çeşitli metotlar geliştirilmiştir

1942 yılında McVay, Cooper ligamanını kullanarak yeni bir fıtık tamir yöntemi geliştirmiştir. Bassini tekniğinde kullanılan İnguinal ligamandan yerine daha sağlam olan Cooper ligamanını kullanmayı ve böylece Femoral herninin de önleneceğini öne sürmüştür. Edvard Early Shouldice Kanada'nın taşrası Tornhill-Ontario'da 1940'larda İkinci Dünya Savaşı yıllarında, sonradan Shouldice Herni Merkezi olarak popüler olacak klinikte ekibiyle birlikte kendi orijinal tekniğiyle binlerce başarılı herni ameliyatı gerçekleştirerek dünya çapında ün kazanmıştır. Shouldice, Bassini tamirinde inguinal taban girişinde oluşabilecek olan gerginliği azaltan, dolayısıyla daha az ağrılı, daha düşük nüks oranlı ve daha fizyolojik olan faysa transversalisi kendi üzerinde iki kat yaparak güçlendiren yöntemi tarif etti. Orijinal teknikte orta tabakada gümüş tellerin kullanıldığı daha az gerilimli dört katmanlı yöntem uygulanmıştır. Shouldice'nin aponevrotik tamir yöntemi çok tatminkar oldu ve "Modern Bassini" niteliği kazandı. Ancak her ne kadar bu yöntemle düşük bir nüks oranı verildiyse de özellikle büyük fıtıklarda ve nüks fıtıkların onarımında hastanın sadece kendi dokularını kullanarak yeterli sonuç alınamadığı görülmüştür..

William Stewart Halsted ilk kez 1889'da Halsted I olarak anılan bir metodu bildirmiştir. Bu yöntemde arka duvardaki defektif alan, kordon dışarıda kalacak şekilde Eksternal Oblik kas aponeurozları ile kapatılarak onarılmıştır. Öncekilerden daha başarılı olmadığı gibi iskemik orşit

riski yüksek olmuştur. Halsted ayrıca gerginliği azaltmak amacıyla rektus kası aponevrozuna releksasyon insizyonunu ilk yapan kişidir

1880'de Billroth herni probleminin, zarar görmüş dokuların suni replasmanı ile çözülebileceğini ileri sürmüştür. Greft ile onarımda önce pediküllü Eksternal Oblik Kas aponörozunu kullanılmış, bunun başarısız olması üzerine Fasia Lata'dan pediküllü veya pedikülsüz greftler denenmiştir.

1958'de Usher ve ekibi Polymer meshleri kullanmış ve çok başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Ancak meshli onarım yöntemini popularize eden, geliştirdiği özgün teknikle kendi adıyla anılan Lichtenstein olmuştur. Bu teknikte Tendon Conjoint ile İnguinal ligaman arasına, kordonu saracak şekilde çentik açılmış prolen mesh uygulanır ve bu yapılara gerilim oluşturmayacak şekilde sütürlerle tespitlenir.

Lichtenstein yöntemi 1960'lardan beri uyulanmış olmakla birlikte, önemi 1980'lerin sonunda anlaşılmıştır. Bu zamana kadar cerrahlar standart Bassini yöntemini veya Shouldice yöntemini tercih etmiş, mesh kullanımına nüks fitiklar gibi, dokuların destek için çok yetersiz olduğunu düşündüklerinde başvurmuşlardır. Mesh yapılan onarıma destek olarak konmuş, ancak gerginlik devam ettiği sürece nüksü azaltmadığı sonradan anlaşılmıştır. Lichtenstein'in 1987 ve sonrasında binlerce vakayı kapsayan sonuçlarını yayınlamasından sonra, arka duvarın desteklenmesinden sonra en önemli prensip olan Tension-free gerilimsiz onarımın önemi anlaşılmış, bu zamana kadar daha çok nüks herni onarım yöntemi olarak algılanmış olan yöntem, primer herni onarımında da tercih edilir olmuştur.

Tension-free onarım anlayışı yerleşirken, yıllar önce geliştirilmiş olmasına karşın Bassini-Shouldice yöntemlerinin gerisinde kalan Moloney Darn(Posterior Wall Darn-Arka Duvar Ağ Örme) yöntemi için de yeni bir dönem başlamıştır. İnguinal kanal arka duvarında defektlerin Ağ Örme Onarım (AÖO) ile tamiri ilk defa 1918'de Handley tarafından önerilmiştir. 1921'de Gallie ve Le Mesurier, 1937'de Oglivie ve 1941'de Maingot ipek dikişler ile inguinal kanal arka duvarının ağ örme tekniği ile tamir etmişlerdir. Haxton 1945'de İnguinal herni tamirinde naylon dikiş kullanmayı tavsiye etmiştir. Moloney 1948'de naylon iki kat ağ örme tekniği uyguladığı 230 olguyu sunmuştur. 1958 ve 1972 de yaptığı yayınlarla yöntemi tekrar-tekrar gündeme getirmiş ve sonuçta yöntem onun adıyla özdeşleşmiştir. Leacock ve Rowley bu teknikle ameliyat ettikleri olguları 1962 de yayınlamışlar, 1972 de Kinmoth naylon ile 186 olguluk ağ öreerek yaptığı modifikasyonu yayınlamıştır.

Kasık fitiklarında posrerior yaklaşım ilk kez Thomas Annandale tarafından 1876'da yapılmıştır. Annandale sadece fitik kesesi ligasyonu yapmıştır. Ancak preperitoneal yaklaşım Cheatle (1929), Henry (1936), McEvedy (1950) tarafından popularize edildi. 1959 yılında Nyhus direk ve femoral fitiklarda preperitoneal yaklaşımla iliopubik alanın tamirde kullanılabileceğini savunmuştur. Nyhus uzun süre sutürlerle posteriordan meshsiz onarım yapmış sonradan burada meshin gerekliliğini kabul etmiştir.

1960 ve 70'lerde geniş ve nüks fitik defektlerinde protezin yaygın kullanımını Fransız cerrahlar Stoppa ve Rivers popularize ettiler.

1984 yılında Stoppa kendi adıyla anılan yeni bir tekniği tanımlamıştır. Visseral Kasenin Dev Protezle Güçlendirilmesi olarak lanse edilen bu yöntemde, erimeyen sentetik protez tek veya çift taraflı olarak preperitoneal alana yerleştirilmektedir. Bu protez ile peritondaki zayıf alandan fıtıklaşma imkansız hale gelmektedir. Protezin yerleştirilmesinde Bogros ve Retzius paryetoperitoneal boşluğunun önemi, 1980 ve 1990'lı yıllarda Shocket, Gilbert ve Rutkow tarafından ısrarla belirtildi. Bu kişiler kasıkta internal inguinal halka boyunca veya diğer herni defektlerinde transversalis tabanında bu boşluklara protez yerleştirdiler.

Daha önceden fıtık etiolojisinde fasya tabakasının gevşemesi ve artan mekanik yük ve basınç neticesinde batın içi organlarda herniasyon olması suçlanırdı. Bu sebeple bir çok anatomik ve protezli onarım yöntemleri oluşturulmuştur. Protezli gerilimsiz onarımlara rağmen nükslerin azda olsa görülmesi cerrahları şüpheye düşürüyordu tedavi için. Ancak 20.yy'ın ikinci yarısının başlarında Raymond Read; 1967'de 27 yaşında sigara içen bir hamalın direk fıtığını onarıırken hastanın ön rektus kılıfının da incelmış ve zayıflamış olduğunu fark etti ve sorunun bağ dokusu metabolizmasında olabileceğini düşündü. Bu zamandan sonra fıtığın sadece mekanik bir problem olmadığı bu hastalarda bağ dokusu defektleri de olduğunu gösterir çalışmalar yapıldı.

Son 10-20 yıl içerisinde transperitoneal laparoskopik herniorafi veya daha sonraki yıllarda ekstraperitoneal laparoskopik herniorafi uygulamaları başladı. 1982 yılında Ger laparoskopik olarak inguinal fıtık tamirini ilk yapan doktor olarak tarihe geçecektir. Aslında, Ger başka nedenlerle ameliyat ettiği 13 hastada taransabdominal olarak herni kesesi ligasyonunu uygulamış, bunlardan sonuncusuna ameliyatı laparoskopik yaptığından bu unvanı kazanmıştır. 1989'da Washington'daki bir jinekolojik laparaskopi kongresinde Bogojavlenski ilk defa, indirekt inguinal ve femoral hernilerde laparoskopik olarak yumak haline getirilmiş bir polypropylene meshin, fıtık kesesi içine tıklılmasını ve üstüne konan periton sütürü ile defektin kapatılmasını, yeni bir teknik öneri olarak sunmuştur.

1990'da Shultz ve arkadaşları, aynı şekilde laparoskopik olarak fıtık kesesine polypropylene mesh tıkayıp üstüne peritonu kapattıkları klinik vakalarında, yüksek oranda nüks görünce yöntemlerini modifiye edip, prolen tıkaçın üzerine ayrıca bir mesh serip tespit ederek (Plug and Patch Techniques) daha iyi sonuç aldıklarını bildirmişlerdir. Daha sonra Corbitt fıtık kesesine yüksek ligasyonu ilave ederek bu tekniği de modifiye etmiştir. Spaw küçük indirekt hernilerde, laparoskopik olarak kanalın iç halkasını sütür ile kapamayı denemiştir. Bu tekniği modifiye ederek geliştiren Gazayerli, kanalın iç ağzında iliopubic tractus'u, transversus abdominis arkusuna sütürle yaklaştırdıktan sonra, üstüne bir mesh yerleştirme yöntemini

uygulamıştır. Plug and Patch teknikleri meshin migrasyonu ve yüksek oranda nüks görülmesi nedeni ile fazla kabul görmemiş ve günümüzde uygulamadan hemen hemen kalkmış bulunmaktadır.

Fitzgibbons'un önerdiği ve uyguladığı İntra Peritoneal On-lay Mesh tekniğinde (IPOM), prolen bir mesh defektli fıtık bölgesinde peritonun üstünden yama şeklinde konularak tespit edilmektedir. Uygulanışının kolay olduğu ve periton açılmadığı için, ona bağlı komplikasyonların görülmediği bu yöntemde, nükslerin yüksek olması ve barsakların direkt temas ettikleri meshe yapışma riski, önemli mahsurlardır. Yapışma riskine karşı bazı cerrahlar polytetrafluoroethylene (e-PTFE) mesh kullanmış ve önermişlerdir. Ancak bu protezin (Gore-Teks) oldukça pahalı olması ve bazı diğer nedenlerle IPOM tekniği günümüzde fazla rağbet görmemektedir. Bugün en yaygın şekilde uygulanan iki videoskopik fıtık onarım tekniği bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, ilk defa Arregui ve arkadaşları tarafından uygulanan Trans Abdominal Pre Peritoneal (TAPP) mesh ile onarım tekniğidir. İkinci en çok uygulanan teknik ise, ilk defa Mc Kernan tarafından tarif edilen Total Ekstra Peritoneal (TEP) onarımdır. Bu son uygulamada, periton içine girilmeden ekstraperitoneal onarım yapıldığı için, TAPP'a göre daha sıcak bakılan bir teknik olarak görülmektedir.

4.2. Anatomi ve embriyoloji:

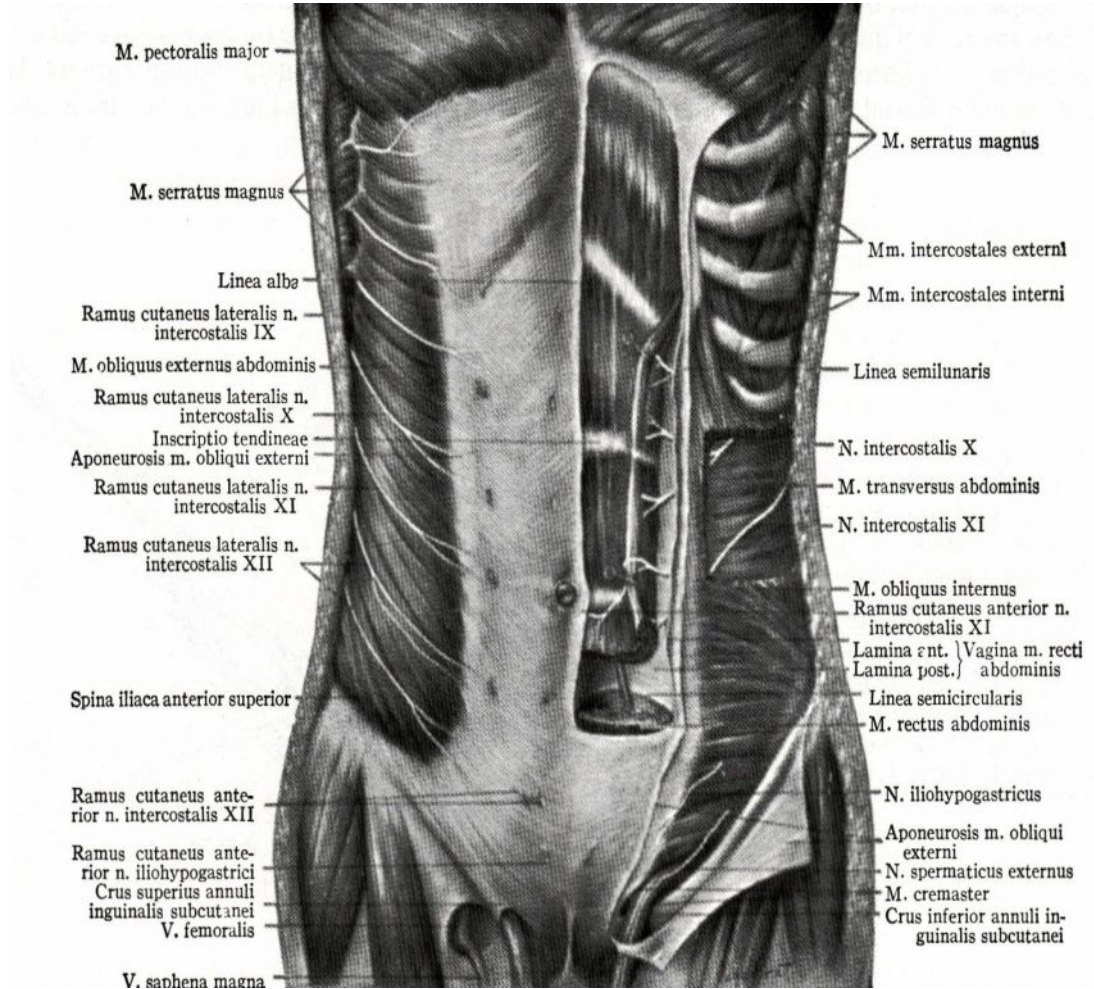
4.2.1. Karın duvarı anatomisi:

Üstte; diafragma, önde; m. rektus abdominis, m. obliquus eksternus abdominis, m. Obliquus internus abdominis ve m. transversus abdominis ile fasyaları, arkada; kolumna vertebralis, yanlarda; 12. kostalar, m. psoas majör, minör, m. quadratus lumborum ve pelvis iskeleti arasındaki alan karın boşluğunu oluşturur.

Karın duvarı dokuz tabakadan oluşur. Bunlar;

- Deri,
- Derialtı dokusu,
- Yüzeysel fasyalar (Camper ve Scarpa fasyası),
- M. Obliquus eksternus abdominis,
- M. Obliquus internus abdominis,
- M. Transversus abdominis,
- Transvers fasya,
- Preperitoneal doku,
- Periton, şeklinde sıralanabilir.

Transvers fasya; abdominal kaviteyi, peritonu ve preperitoneal yağ dokusunu, karın duvarı kaslarından ayıran kuvvetli bir fasyal örtüdür. Endoabdominal fasya olarak bilinen bu yapının defektine bağlı herni gelişir. Fasya transversalis, transversus abdominus kası ve aponeurozunu örten ya da bunların devamı niteliğinde bir fasya değildir (m. transversus abdominusu interparietal fasya örter). Transversus abdominus kası altındaki planda yer alması ve transversus abdominus kası ile yakın komşuluğu nedeniyle bu isimle anılır.



Şekil 1: Karın ön duvarı anatomisi

Karın ön duvarı 6. torakal ve 1. lumbal spinal sinirlerin ramus anteriorları ile n. iliohypogastrikus ve n. ilioinguinalis tarafından inerve olur.

Karın ön duvarı orta hattına yakın kısımların arterial dolaşımı a. epigastrika superiyor ve inferiyordan ayrılan dallarca, bel bölgesi ise a. sirkumfleksia ileum profunda, a. ileolumbalis ve a. interkostalislerin dallarınca sağlanır. Cilt ve cilt altının arteriyel kanlanması, fasyayı delerek gelen derin plan arterlerinin perforan dallarıyla sağlanır. Yine de cilt altı, karın duvarının en az kanlanan bölümüdür. Bu nedenle bakteriyel kontaminasyonda, cilt altı enfeksiyonunun gelişmesi kolay olmaktadır. Fasyanın beslenmesi, altındaki veya üstündeki kaslardan osmozla olmaktadır. Bu nedenle fasya, altındaki kastan beslenmesini bozacak kadar ayrılırsa, fasya nekrozuna bağlı insizyonel herni gelişebilir.

Karın ön duvarının venöz drenajı, v. epigastrika süperfisialis aracılığıyla v. femoralise, v. epigastrika superiyor aracılığı ile v. iliaca eksternusa dökülür.

Lenf drenajı; göbek üzerindeki lenf nodları nodi lenfatika axillaris anteriora, altındakiler ise nodi lenfatika inguinalis süperfisialis drenajıdır.

4.2.2. Karın Ön Duvarı Oluşumları:

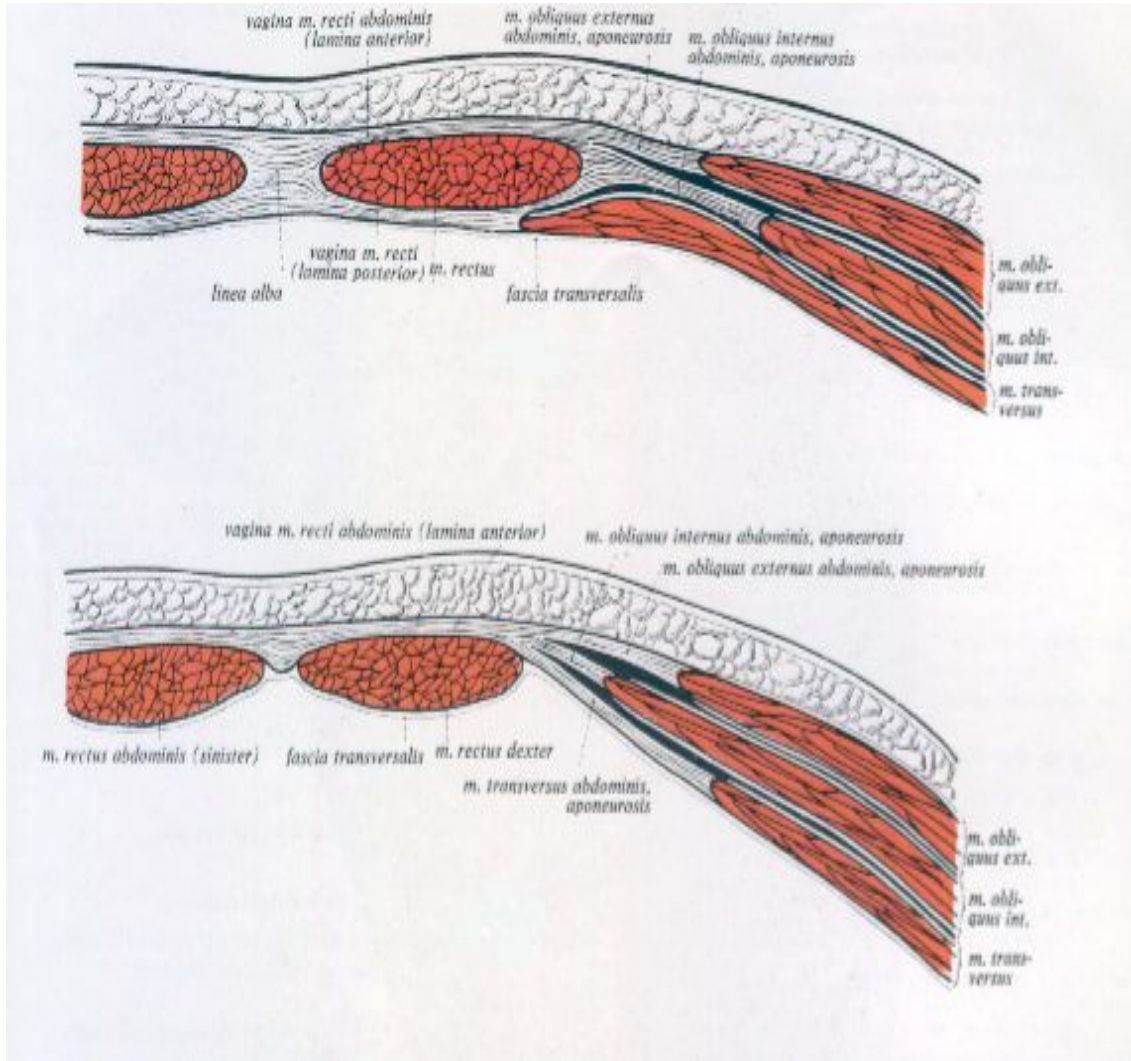
Karın ön duvarı, büyük ölçüde her iki tarafta bulunan ve farklı yönlerde seyir gösteren 3 kas tabakası (Dıştan içe doğru sırası ile; m. obliquus externus abdominis, m. obliquus internus abdominis ve m. transversus abdominis), bunların karın bölgesi orta bölümünde birleşmesi ile oluşan ve rektus kılıfı (vagina musculi recti abdominis) adını verdiğimiz aponeurotik kılıf ve bu kılıf içerisinde yukarıdan aşağıya doğru uzanan bir çift kas olan m. rectus abdominis tarafından oluşturulur.

M. rectus abdominis; yukarıda 5-7. kostal kıkırdaklardan başlayan, ve aşağıya doğru vertikal olarak seyrederek, pubis'de sonlanan bir kasdır. Kas önde belirli bölgelerde rectus kılıfına tutunmuştur ve üç adet olan bu tutunma bölgelerine, intersectio tendinei adı verilmektedir. Yüzeysel anatomik yaklaşımla bakacak olursak bu intersectio tendinei'leri ve aralarında oluşan rectus kası bölümlerini ancak zayıf ve tercihen karın kaslarını çalıştırmış erkekelerde sıklıkla görebilmek mümkündür. Intersectio tendinei'lerin birincisi, proc. ksiphoideus'un hemen altında, bir diğeri umbilicus'un hemen üzerinde, üçüncüsü ise bu ikisinin ortasında yer alır. M. rectus abdominis en alt 6 interkostal sinir tarafından innerve edilir.

M. obliquus externus abdominis; abdomenin ön ve dış yanında yer alır. Karın duvarı kaslarının en genişidir. 6-8 parmaklı uzantı ile 5-12. kaburgaların dış yüzünden başlar. Bu dış şeklindeki parmaklı uzantılar yukarıda m. serratus anterior ve aşağıda m. latissimus dorsi

demetlerinin arasına sokulur. Bu parmaklı uzantılar zayıf ve kasları gelişmiş erkeklerde gözlenebilmektedir. Son iki kaburgadan başlayan lifler dik olarak aşağıya iner, crista iliaca'nın ön yarımına yapışır. Orta ve üst grup liflerin yönü aşağıya ve öne doğrudur. Bu kasın aponeurozunun spina iliaca anterior superior ile tuberculum pubicum arasında kalınlaşan alt bölümü lig. inguinale'yi (Poupart bağı) oluşturur. Bu kasın öne doğru uzanan aponeurozu ise linea alba'da karşı taraftan gelen aponeuroz ile birleşerek sonlanır. Bu kasın innervasyonunu da 7-12. interkostal sinirler tarafından sağlanmaktadır.

M. obliquus internus abdominis; kısmen torakolomber fasya ve kısmen de kista iliyakadan başlar. Bu kas en alttaki üç veya dört kaburganın alt kenarlarında sonlanır, en üstteki demetleri ise internal interkostal kas ile devam eder. Kista iliyakanın anterior 2/3'ünden köken alan lifler yukarı ve mediale doğru ilerler. İliopsoas fasyasından başlayan alt lifler spermatik kord veya round ligaman üzerinden geçerlerken kremasterik tabakayı oluşturur.



Şekil 2: Karın ön duvarı kaslarının sagittal görüntüsü

Karın ön duvarını oluşturan kaslardan m. obliquus internus abdominis ve m. transversus abdominis daha derinde bulunan yüzeyden görülemeyen ancak rektus kılıfının oluşumuna katılan diğer kaslardır.

Üç yassı karın kasının (m.obliquus abdominis externus ve internus, m.tansversus abdominus) aponörozlarının ikiye ayrılarak oluşturdukları kılıf, rektus kasının önünü ve arkasını sararak onu içine hapseder. Rektus arka kılıfı; kaburgalardan, göbekte pubis arası mesafenin orta noktasına kadar (Douglas'ın linea semilunaris), internal oblik aponeurozun arka yaprağı, transversus abdominis kasının aponeurozu ve transversalis fasyadan oluşur. Bu seviyenin

altında ise, rektusun arka kılıfı sadece transversalis fasya ve transversus abdoministen gelen bir takım aponeurotik bantlardan oluşur.

Karın ön duvarı üzerinde m. rectus abdominis'in dış yan kenarını işaretleyen hafif çöküntülü çizgiye linea semilunaris denir. Karın ön duvarında m. rectus abdominis'lerin iç tarafında vücudun orta hattında bulunan hafif çöküntülü çizgi ise linea alba 'dır. M. obliquus externus abdominis, m. obliquus internus abdominis ve m. transversus abdominis aponörozlarının birleşmesi ile oluşmuştur. Linea alba üzerinde umbilicus çevresinde büzülmüş deri ile örtülü fibröz nedbe dokusuna anulus umbilicalis denir.

4.2.3. KARIN DUVARI VE BARSAKLARIN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ:

Karın duvarı, embriyolojik gelişme esnasında stalk gövdenin üyümesindeki yavaşlama sonucu oluşur. Gestasyonun 6.haftasında vertebral kolonun her iki yanındaki miyotomlar somatoplevrayı kaplar (primitif karın duvarı). Bu dönemde karın ön duvarı, vücut sapı ve açık durumdaki orta barsak tarafından doldurulmuş durumdadır. Primitif duvar; kas, damar ve sinir yapılar olmaksızın, ektoderm ve mezodermden oluşmaktadır. Altıncı hafta sonunda vertebral kolonun her iki tarafındaki somatik mezoderm içine miyotomlardan göç eden kas hücrelerinin gelmesiyle, karın ön duvarı kasları meydana gelmektedir. Mezodermin segmental yapısı kaybolur ve hem aşağı hem de laterale doğru tek tabaka olarak büyür. Böylelikle başlangıçta birbirinden oldukça uzak olan sağ ve sol rektus kasları oluşur. Kalan mezodermal tabakanın eksternal, 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. Bu yüzden bir kısım barsak umbilikal korddan dışarı doğru fıtıklaşır ve gelişimini 10. hafta sonuna kadar karın duvarı dışında tamamlar. Barsaklar redükte olduktan sonra, orta hat defekti küçülür ve rektus kasları birbirlerine yaklaşır. Böylelikle linea albanın oluşumu sağlanır.

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. Embriyologların büyük kısmı (Wolff ve Duhamel dahil) karın ön duvarının kraniyal, kaudal ve lateral yönlerden eş zamanlı olarak kapandığını belirtirler. Klippel ise kapanmanın tam tersine orta hattın periferine doğru olduğunu ileri sürer.

Karın ön duvarı orta hattın ikiye bölünür ise Linea albaya yakın medial kısımda rektus ve piramidalis, lateral kısımda ise eksternal, internal ve transversalis kasları yer alır. Her üç kasta rektus kılıfına girerken lifleri birbirlerine paralel seyrederek. 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 krest ve symphysis pubisten çıkarak 5. 6. ve 7. kosta kartilajlara tutunmaktadır. Nadir olarak Ksiphoid 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 3 lateral karın kası aponözleri birleşerek rektus ve piramidalis kaslarını bir kılıf gibi sararlar ve orta hatta linea albayı oluşturacak şekilde birleşirler. Alt ¼ karın ön duvarında aponözler sadece rektus ön kısmından geçerler. Linea semicircularis posterior rektus kılıfının kayb olduğu hattı ifade eder.(115)

Sindirim sistemi ve türevlerinin epiteli endodermal; müsküler ve peritoneal kısımları ise mezodermal kaynağıdır. Bu sistem bukkofaringeal membrandan kloakal membrana kadar uzanır.

Gebeliğin 3.haftasının başında embriyonun primitif barsağında faringeal barsak, ön barsak (foregut), orta barsak (midgut) ve son barsak (hindgut) olmak üzere 4 kısım belirir. Bu taslaklar, karın duvarının teşekkülünde önemli rol oynayan embriyolojik kıvrımlarla (fold) paralel olarak gelişimini sürdürür. Bir sefalik, bir kaudal ve iki lateral kıvrımdan meydana gelen bu yapıların herbiri somatik ve splanknik olmak üzere 2 tabakadan oluşmaktadır.

Sefalik kıvrımın splanknik tabakası kalp, büyük damarlar ve foregut'i kuşatırken, somatik tabaka; toraks ve epigastrium duvarıyla, diafragmanın septum transversum'unu oluşturur. Bu kıvrımın somatik tabakasının oluşmasındaki bir yetmezlik, epigastrium duvarının orta hatta kapanmaması sonucunu doğurur. Bu da 'epigastrik omfalosel'e yol açar. Bu anomali genellikle alt toraks duvarının malformasyonları, kalpve diafragma anomalileri ile beraber görülür (Üst orta hat sendromu, Cantrell deformitesi).

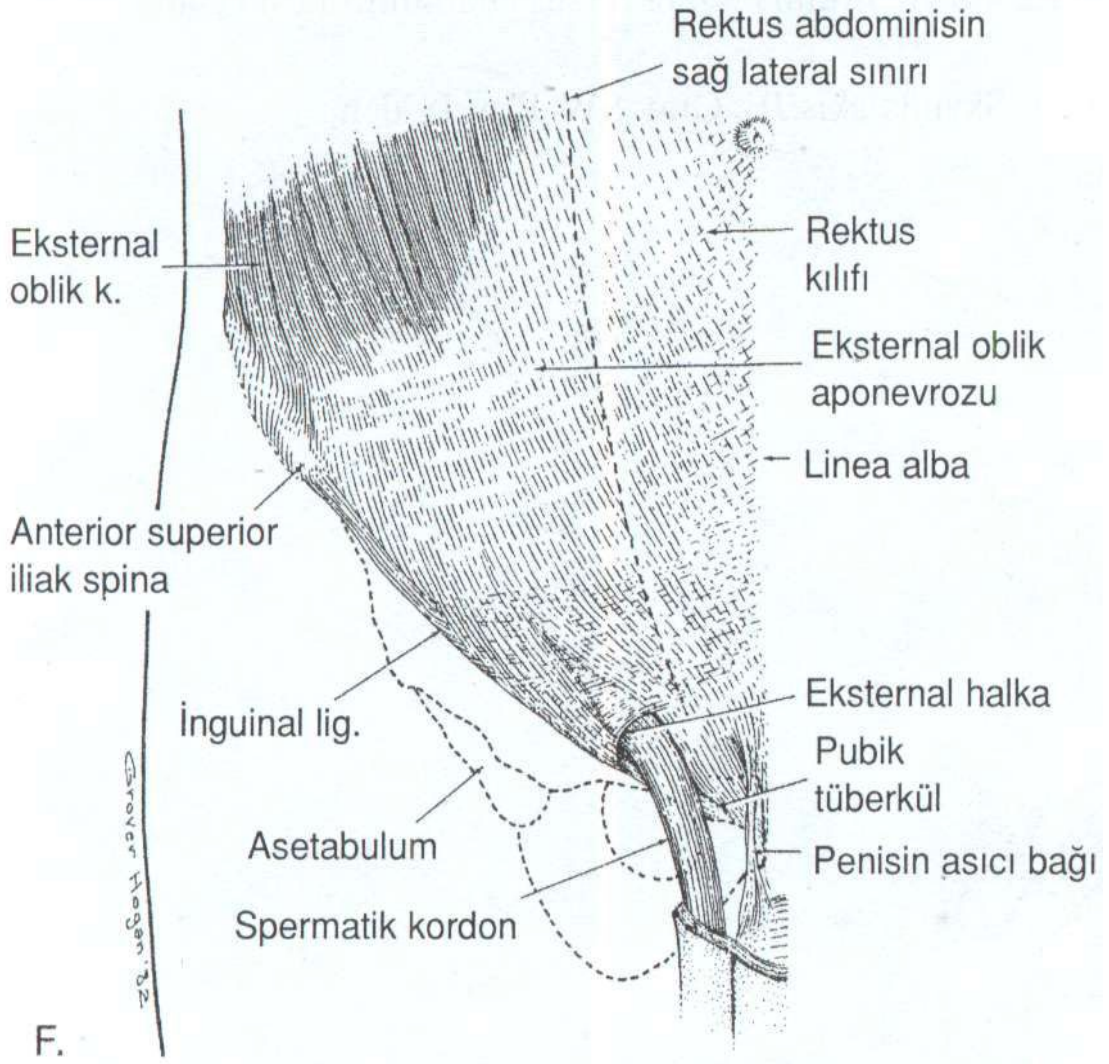
Kaudal kıvrımın splanknik tabakası kolon ve rektumu oluşturan olan hindgut'u kuşatırken, somatik tabakası; mesanenin ön duvarı ve karın duvarının hipogastrik bölgesini meydana getirir. Bu tabakaların normal gelişimini tamamlayamaması 'hipogastrik omfalosel' ile

sonuçlanır. Bu anomali de sıklıkla anal atrezi, extrophia vesicalis ve kloaka anomalileriyle beraber görülür (Alt orta hat sendromu).

Lateral kıvrımlar ise midgutu kuşatır ve karın yan duvarlarını oluşturarak orta hatta birlesir ve umblikal orifis'i meydana getirir. Bu kıvrımların somatik tabakasının gelişme bozukluğu karın duvarının orta hatta kapanmaması ve klasik 'omfalosele' yol açar. Klinikte en sık rastlanan omfalosel türü de budur.

Midgut'ın gelişimi: Gebeliğin 4-5. haftalarında midgut, embriyonun boyu ve hacminden daha hızlı büyür. Barsaklar ve embriyo arasındaki bu büyüme uyumsuzluğu yüzünden midgut'ın büyük bir kısmı karın boşluğu dışında gelişimini sürdürür. Büyümedeki bu uyumsuzluk 5-10. haftalar arasında giderek azalır. Fötal hayatın 11. haftasında barsaklar tamamen karın boşluğuna dönmüş olur. Onikinci haftada kolonun rotasyonu da tamamlanır ve çekum sağ alt kadrantdaki yerini alır. Kalın barsakların fiksasyonu ise rotasyondan sonra tamamlanır. Bu yüzden karın duvarı anomalilerinde malrotasyonla beraber fiksasyon anomalileri de gözlenmektedir.

4.2.4. İnguinal Bölge Anatomisi:



Şekil 3: İnguinal bölge anatomisi

Fıtıkların çok büyük bir oranı tüm dünya üzerinde inguinal ve femoral bölgede görülüyor olması sebebiyle fıtık denilince akla inguinal bölge fıtıkları gelmektedir. Ve bu bölge anatomisinin de iyi anlaşılması gerekmektedir.

“Cerrahi sınırlar içinde olan hastalıklardan hiç biri, fıtıklar kadar doğru anatomik bilgi ile cerrahi maharetin karışımına muhtaç değildir”.

Sir Astley Cooper, 1804

Fıtık onarımının iyi anlaşılabilmesi için inguinal bölgenin anatomisinin iyi bilinmesi gerekir. Inguinal bölge bir üçgene benzeyip bu üçgenin üst kenarını spina iliaca anterior superior'dan m. rektus abdominus'un dış yan kenarına kadar uzanan horizontal bir çizgi, alt kenarını inguinal ligamente uyan bir çizgi, medial kenarını ise m.rektus abdominus'un lateral kenarı oluşturur.

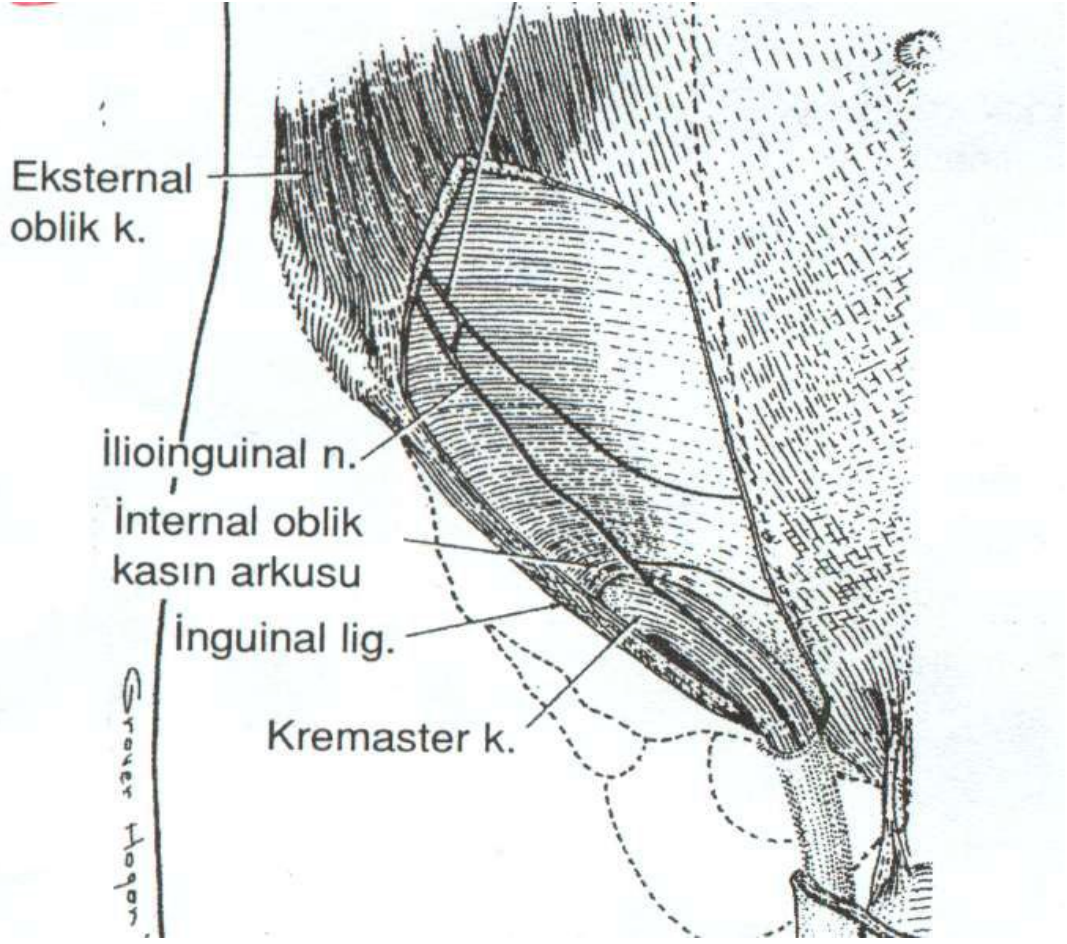
Inguinal bölge özellikle erkeklerde klinik açıdan oldukça önemli bir bölgedir, çünkü testis'in karın boşluğu ile bağlantısının sağlandığı ve herniasyon (fıtık) için potansiyel bir bölgedir. Embriyolojik ve fetal gelişim sırasında, guberneculum testis adı verilen mezenşimal yapı, henüz batın içerisinde bulunan testis'ten scrotum'a doğru uzanan bir kanal ve scrotum'un oluşturduğu bir merkez görevi üstlenir. Doğumdan hemen önce (7. aydan itibaren) bir periton uzantısı olan processus vaginalis karın boşluğundan scrotum içine canalis inguinalis içerisinde geçecek şekilde iner ve testis'in karın boşluğundan scrotum içine inişi için bir rehber görevi üstlenir. Testis scrotuma ulaştığında, proc. vaginalis'in üst parçası büzülür ve tıkanır (oblitere olur). Alt parça ise testis'i saran kapalı bir kese (tunica vaginalis testis) olarak kalır. Bazı kişilerde proc. vaginalis üst bölümü oblitere olmaz ve kapanmanın tam olmayışı konjenital fıtıklar için ortam hazırlar.

Deri-Deri altı yüzeysel fasyalar:

Yüzeysel fasya inguinal bölgede iki tabaka halindedir. Daha yüzeysel ve kalın olanı Camper, daha derinde ve ince olanı Scarpa fasyası adını alır.

M. obliquus Externus ve Aponeurozu:

Kosta kenarlarından başlar. Inguinal bölgedeki uzantısı tamamen aponevrotiktir. Altında uzanan m.obliqus internus aponevrozu ile linea alba civarında yapışma gösterir. Ligamentum inguinale ve ligamentum lacunare (Gimbernant) bu yapının uzantılarıdır.



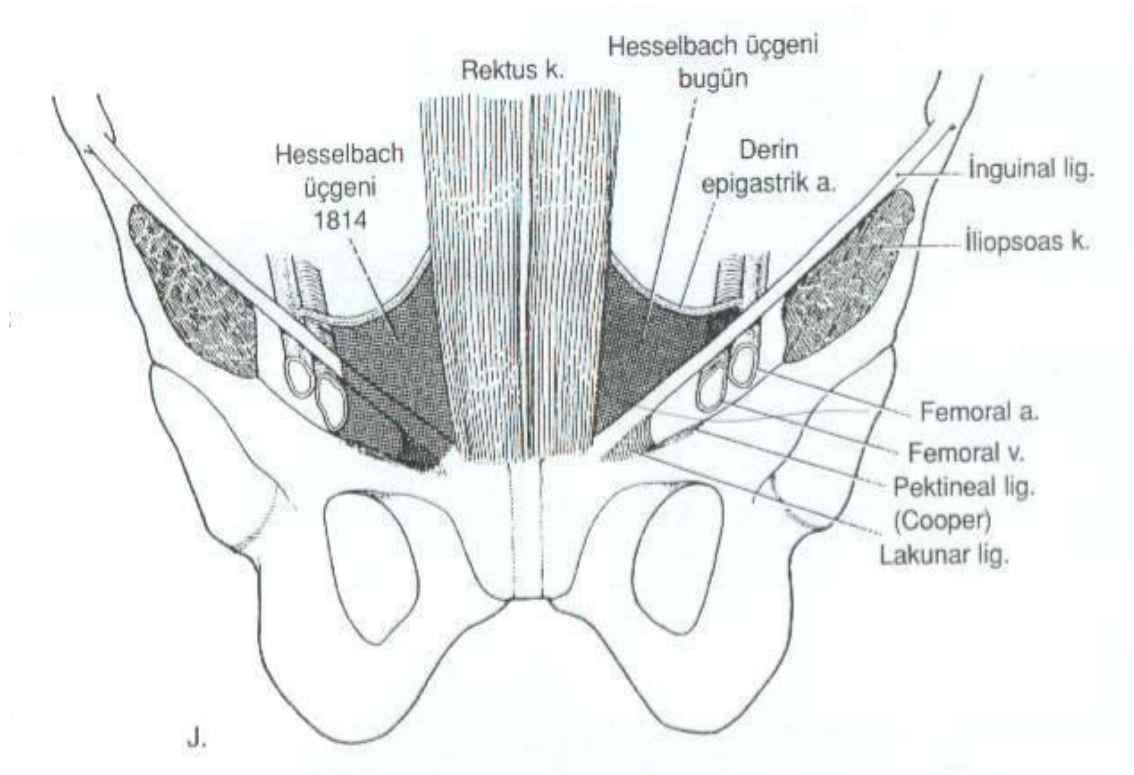
Şekil 4: M.Obliquus Ext. Kaldırılmış halde inguinal bölgenin görünümü

Lig. inguinale, m. obliquus externus abdominis aponörozunun alt kenarıdır. Spina iliaca anterior superior ile tuberculum pubicum arasında uzanır. Uyluk bölgesinde fascia lata ile devam eder. Spina iliaca anterior superior kolaylıkla hissedilebilen bir noktadır, ancak tuberculum pubicum herkeste kolay hissedilemeye bilir. Tuberculum pubicum'un yerini hissedebilmek için, uyluk abductiona getirdiğinde uyluğun medialinde hissedilen m. adductor longus yukarı doğru takip edilirse bu kasın tutunma yeri olan tuberculum pubicum'a ulaşılabilir.

Tendon Konjuan: Genel olarak m.Obliquus internus ve m.transversus abdominis aponevrozlarının birleşmesinden meydana gelir ve bu birleşik tendon crista pubica ve linea pectinea'ya yapışır.

Cooper Ligamanı (Ligamentum pectineale):Tüberkulum pubicumdan başlar ve linea pectinea boyunca devam eder.Eminencia iliopectinea yakınlarında incelererek kaybolur. Poupart ligamanı ile aralarında 30 derecelik açı vardır. Kuvvetli bir yapıdır.

Hasselbach Üçgeni: 1814'te Hasselbach tarafından tarif edildiği gibi, üçgenin tabanının pektineal ligaman ve pekten pubis oluşturur.Günümüzde tanımlanan sınırları şöyledir:Superolateral: İnferior epigastrik damarlar. Medial:Rektus kılıfı. İnferior (taban): İnguinal ligaman. Direkt kasık fıtıkları buradan çıkar.



Şekil 5: Solda Hasselbachın 1814'te tanımladığı, sağda günümüzdeki alan.

Canalis inguinalis, karın ön duvarındaki kaslar arasında oluşan karın boşluğu ile scrotum arasındaki oblik seyirli bir kanaldır. Canalis inguinalis'in pozisyonu lig. inguinale'nin hemen üzerinde ve ona paralel olacak şekildedir. İçerisinde erkeklerde funiculus spermaticus ve n. ilioinguinalis, kadınlarda ise lig. teres uteri geçer. Karın bölgesinin alt kısmında fıtıklar için zayıf bir nokta oluşturan bu kanalın eksiklikleri, kısmen kanallık oblik seyirli oluşu ve kısmen de duvarlarının yapısal düzenlenmesi ile giderilmeye çalışılmıştır. Eğik seyirli oluşu nedeni ile kanalın iç ve dış ağızları (sırasıyla anulus inguinalis profundus ve anulus inguinalis superficialis) karşılıklı değildir. Anulus inguinalis profundus fascia transversalis'daki oval bir deliktir. Lig.

inguinale'nin orta noktasının hemen üzerinde ve a. epigastrica inferior'un lateralindedir. Bu arterin pulsasyonunun alınması deliğin yerinin belirlenmesinde önemlidir. Anulus inguinalis profundus ise crista pubica'nın tam üstünde bulunan m. externus abdominis aponörozundaki bir yarıktır.

Inguinal bölgenin derin sınırları: Lomber pleksustan çıkar

N. iliohipogastricus: 1. lomber sinirin en üst dalıdır. 12. interkostal sinirden de dal alır. Psoas major kasını arka taraftan çarpazlayarak crista iliaca hizasına gelir. M. oblikus ext. Aponevrozu altında kasık bölgesine doğru ilerler.

N. ilioinguinalis: 1. lomber sinirin alt dalıdır. Birinci sinirden daha aşağıda bir trase izler. Ligamentum inguinalenin hemen üst tarafında bulunur. Sinir genellikle inguinal kanalda ilerleyerek dış halkaya erişir. Uyluğun üst ve iç kısmında, dorsum peniste, scrotum ve labium majorda dağılır.

N. Genitofemoralis: 2. lomber sinirin dalıdır. A. iliaca'nın lateralinde yer alır ve ligamentum inguinaleye gelince 2 dala ayrılır.

Canalis femoralis; Lig. inguinale'nin arkasında, fascia transversalis a.v. femoralis'in proksimal bölümünü huni şeklinde saran bir kılıf (femoral kılıf) oluşturur. Femoral kılıf iki vertikal bölme ile üç bölüme ayrılır. A. femoralis dış, v. femoralis orta bölümde yer alır. En içte gevşek bağ dokusu ve lenf düğümleri içeren bölüme ise canalis femoralis denir. Özetle femoral kılıf a.v. femoralis ve canalis femoralis'i kuşatır. Kanal 1.5 cm uzunluğunda, konik şekilli, kısa, kör bir aralıktır. Üst ucu anulus femoralis adını alır ve karın duvarında femoral fıtıkların geliştiği zayıf bir noktadır. Kadın pelvisi daha geniş, a.v. femoralis daha ince olduğu için canalis femoralis daha geniştir ve kadınlarda femoral herniler daha sık görülür.

4.3. Fıtık Tanımı:

Hernia Latince 'rüptür', Yunanca 'tomurcuklanma' yada 'çıkıntı' anlamına gelmektedir.

Herniler insanda görülen en sık rahatsızlıklarından biri olmasına rağmen etyolojik sınıflama ve tanım konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bazı yazarlar herniyi "katların kapanışındaki zayıflık" veya "abdominal açıklık" terimi ile tanımlarlar. Kimileri ise kendiliğinden açılma yerine, mevcut açıklığın içinden çıkıntı üzerinde durmuştur. Bazıları her ikisinin kombinasyonunu vurgular. Herni oluşumunda dışarı çıkabilen organın ve doku içeriğinin içinden geçtiği yapının destek dokusunda defekt varlığı gereklidir. Fakat herni varlığı için zayıf yer içinde organ varlığı gerekmez .

Tıp literatüründe herni; karın iç organlarının bir kısmının konjenital veya edinsel oluşan zayıf noktalardan karın dışına çıkması olarak tarif ediliyor. Fıtık en çok karın boşluğunda görüldüğünden genellikle fıtık denince karın duvarı fıtıkları akla gelir. (116) Batın içi organlardan biri veya birkaçı duvarın konjenital veya edinsel zayıf bir yerinden çoğu kez pariyetal peritonuda önüne katarak cilt altına veya komşu boşluklardan birine geçer (toraks, mediasten, perine). (116)

Fıtıklar; Fıtığın veya fıtık oluşumuna izin veren zayıf noktanın meydana gelişine göre :

- a) konjenital
- b) edinsel

Fıtık halkasından geçen organın yer aldığı bölgeye göre:

- a) İnternal herniasyon
- b) external herniasyon olarak sınıflandırılabilir.

İnternal herni de, organ kendisinin bulunmaması gereken bir boşluk veya çukura doğru fıtıklaşmıştır. Bu boşluk veya çukurlara Winslow, Treitz arkası çukuru, sigmoid kolon ile pariyetal periton arkasındaki çukur, Çekal resessüs vb. örnek teşkil eder. (116)

- Foramen Winslow'daki defekt sonucu aşırı dilatasyon, büyük omental boşluktaki organların bursa omentalis'e geçmesi;
- Duodeno-jejunal bileşkede anormal derin ve geniş recessus'ların içine organların yerleşmesi;
- Mezokolik ve ileoçekal bölgedeki recessuslar;
- Travmaya veya cerrahiye bağlı olarak defekt oluşması ve intraabdominal organların bu nedenle farklı anatomik bölgelere geçmesi;
- Paraduodenal herniler ve Diyafragma hernileri internal hernilere örnektir.

External herni de ise, organ cilt altına gelmiş ve göz veya elle tanınır bir biçim almıştır.

Eksternal hernilerle ilgili genel tarifler:

- Komplet (tam): Hem fıtık kesesi, hem de içeriği tamamen defekt dışına uzanmaktadır.
- İnkomplet: Defektin varlığına rağmen fıtık kesesi veya içindekiler defektten tamamen geçmemiştir.

- Redüktable herni: fıtık kesesi içeriği ile birlikte abdominal boşluğa itilebilir. Dolaşım bozukluğu yoktur.
- İredüktable herni: inkarsere,etrangle herni olarakta bilinir. Fıtık kesesi ve içeriği abdominal boşluğa itilemez. Dolaşım bozukluğu yoktur.
- Strangüle herni: genellikle irredüktable olan aynı zamanda irreversible dolaşım bozukluluğu ile karakterize hernilerdir. Eksternal hernilerde görülebildiği gibi internal hernilerinde sıklıkla saptanan komplikasyonlarındandır.
- Sliding herni: herni kesesinin bir duvarını içi boş bir organ oluşturmaktadır. İnguinal hernilerde sağda çekum, solda sigmoid kolon en sık rastlananlardır. Mesanede sliding herni komponentlerinden olabilir.
- İnterparietal herni: intersisyel herni olarakta bilinir. Bir eksternal herni çeşididir. Normalde dış herniler düz bir hatla ilerleyerek deri altında bir şişlikle kendini belli ederkeni burada herni elemanları anatomik tabakalar arasında ilerler.

Genel olarak 100 insandan 2-4'ünde fıtık görülmektedir. Amerika'da her yıl ortalama 700.000 civarında primer ve nüks fıtık onarımı yapılmaktadır. Farklı herni tiplerinin insidansı; indirekt inguinal herni %56, direkt inguinal herni % 22, femoral herni %6, Ventral veya insizyonel herni %1, Umblikal herni %3, özefageal-hiatus hernileri %1, diğer %2 görülür. Kasık bölgesi fıtıklarının %86' sı erkeklerde, femoral fıtıkların %84'ü kadınlarda görülür. (116)

4.3.1. Ventral Herni

İnternal bölge dışında kalan hernilerdir. Genellikle M. Rectus abdominus aponevrozunun dışında görülürler. Umblikal herni, insizyonel herni, epigastrik herni, spigelian herni, parastomal herni bunlar arasındadır.

4.3.2. Umblikal Herni

Konjenital veya edinsel olabilirler. Göbek halkasında fasial defekt vardır. Çocuklarda spontan kapanma olasılığı bulunduğu azami 5 yaşına kadar beklenebilir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Çok gebe kalan, çok doğum yapan, assiti bulunan ve diğer abdominal basıncı arttıran nedenleri bulunanlarda sıktır. Defekt küçükse Mayo tekniği ile dekole edilen fasial tabakaları karşı karşıya getirilir. Aksi takdirde mesh konularak defekt giderilir.

4.3.3. İnsizyonel Herni:

Abdominal cerrahi girişimleri takiben ortaya çıkabilen insizyonel herniler, önemli oranda iş gücü kayıplarına, morbiditeye yol açar, hayat kalitesini olumsuz yönde etkiler. Sık görülmeleri ve yüksek morbiditeleri nedeniyle cerrahinin önemli sorunlarından birini oluşturmaya devam etmektedirler. Laparatomilerden sonra insizyonel herni gelişme oranları % 2-11 arasında değişmektedir. İnsizyonel hernilerin tek tedavi seçeneği cerrahidir.

Nükslerin ve komplikasyonların farklılığı sebebiyle daha iyiye ulaşmak için günümüzde çok sayıda sentetik ve sentetik olmayan prostetik materyaller cerrahların kullanımına sunulmuştur ve bunların uygulanabileceği bir çok metot geliştirilmiştir. Her birinin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır, bu nedenle halen kabul edilmiş ideal bir prostetik materyal belirlenememiştir. Farklı mesh materyalinin her birinin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Prostetik materyal dışında; kullanılacak sütün materyali, uygulanacak cerrahi teknik, materyalin kullanılacağı katman bile tartışmalıdır.

4.3.4. Epigastrik Herni

Linea albadaki defekt sonucu properitoneal yağ ve peritonun protrusyonu olur. Genellikle irreduktabl'dır. Küçük aponevrotik defektler bozan multipldir. Büyülüğüyle orantılı olarak rahatsızlığa neden olur. Tamir genellikle vertikal deri insizyonu ile ve primer tamir şeklinde olur.

4.3.5. Spigelian Herni

Linea semilunaris ile linea semisircularis'in birleştiği yerin altındaki fascia tabakası daha zayıftır. Dolayısıyla göbekte pubis arasındaki çizginin 2/3 üst kısmında yer alırlar. İnguinal hernilere göre daha yukarıda ve lateraldedir. İnterparietal herni olma eğilimi daha fazladır. Primer onarım veya meshle onarım yapılabilir.

4.3.6. Parastomal Herni

İleostomi, kolostomi gibi stomaların etrafındaki fascia defekti sonucu oluşur. Semilunar hattın altında yapılan stomalarda daha sık görülür. Genellikle ostominin lateralindedir. Meshle onarım tercih edilir.

4.3.7. Lumbar Herni

Konjenital veya postoperatif natürlü olabilir. Daha sık Petit üçgeninden kaynaklanır. Bu üçgenin sınırları (m. Obliquus abd. eksternus, crista iliaca ve latismus dorsi arasında kalan üçgen) şeklindedir. İnternal oblik kas zemini oluşturur. Greynefelt üçgeninde de herni olabilir. Bu üçgen 12. kosta, m. Oblikus abd. internus ve m. Sacrospinalis arasındadır. Büyük diffüz lumbar herni onarımı insizyonel herni onarımındaki gibidir.

4.3.8. 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.
- Amyand Hernisi:
Fıtık kesesi içinde apendiks vermiformis'in olması.

4.3.9. İnguinal Herni:

• İndirekt: Erkek ve kadınlarda en sık rastlanan herni tipidir. E/K=5-10/1 Direk hernilerden 5 kat daha sık. Pediyatrik inguinal hernilerin yaklaşık tamamı indirektir, inkarserasyon riski yüksektir, %75 sağdadır ve genelde bilateraldir. % 10 oranında bilateral açık prosesus vajinalis bulunabilir. İnmemiş veya inguinal kanalda testis, hidrosel varlığı potansiyel olarak indirek herni ile ilişkilidir.

• Direkt: Doku zayıflığı nedeni ile Hasselbach üçgeni içinden çıkar. İnf. Epigastrik damarların medialinde. Defekt genelde geniş tabanlıdır ve inkarserasyon ve strangülasyon riski daha azdır. Artan yaşla birlikte sıklığı artar, fiziksel aktivite ile de ilişkilidir.

• Pantolon herni: Direk + indirek herni. İnf. epigastrik damarların medial ve lateralinden aynı anda herniasyon vardır.

• Femoral herni: İnguinal ligamanın arkasından, femoral kılıf boyunca femoral damarların medialinde femoral kanala fıtıklaşmadır. Fizik egzersiz ve gebelikle ilişkili. Kadınlarda daha sık. İnkarserasyon ve strangülasyon riski yüksek, %30-40.

4.4. FITIK ETİYOLOJİSİ:

Fıtık oluşumunda etkili faktörler iki ana grupta toplanabilir.

1) Heredite, kollajen sentezinin azalması, yaşlılık veya ileri derecede zayıflama, şişmanlık, ağır kaldırma, sürekli öksürük, kabızlık, idrar güçlüğü, asit, gebelik, karın urları gibi batın içi basıncı arttıran koşullar hazırlayıcı faktörler arasında yer alır.

2) Ani zorlamalar fıtığın ortaya çıkmasında suçlanan faktörlerdir. (116,117,118)

4.5. FITIK İNSİDANSI:

Fıtıklar genel olarak toplumun %2 ile %4'ünde görülmektedir. Bütün eksternal fıtıkların %75'i direkt veya indirekt olmak üzere inguinal herni ve %10'u femoral herni şeklindedir. Tüm kasık bölgesi fıtıklarının %86'sı erkeklerde, femoral fıtıkların %84'ü kadınlarda görülmektedir. Buna rağmen bayanlarda en sık görülen inguinal herni femoral değil, indirek inguinal hernidir.

Erkeklerde görülen inguinal hernilerin ise ancak %2'si femoral hernidir. Femoral hernide bayan/erkek oranı 3'e 1'dir. Tüm inguinal hernilerin %12'si bilateralidir.

Sabiston'a göre inguinal bölgede görülen herniler tüm hernilerin %75'ini oluşturur. Bunun da %50'sini indirekt, %24'ünü direkt herni oluşturur.

Zimmerman ve Anson'a göre tüm hernilerin %83'ü inguinal, %6'sı femoral, %5'i insizyonel, %4'ü umbikal, %1'i epigastrik ve %1'i diğer tip fıtıklardır. Direkt kasık fıtığı kadınlarda çok nadir görülür. Bebeklerin ve çocukların kasık fıtıkları hemen daima indirekt tiptedir. Çocukluk çağında direkt fıtıklar oldukça nadirdir. İndirekt kasık fıtıklarının 50 yaş üzerinde görülme sıklığı artar. İndirekt inguinal ve femoral herniler sağda sola göre iki kat fazla görülür.

İndirekt hernilerde bu durum, processus vaginalis atrofisindeki gecikmeye ve bunun sonunda sağ testisin skrotuma normale göre daha yavaş düşmesine bağlıdır. Femoral hernilerde ise sigmoid kolonun sol femoral kanalı tampon etmesine bağlıdır.

Yaşlanma ile inguinal herni insidansı, strangülasyon ve hospitalizasyon gerekliliği artmıştır.

Strangülasyon inguinal hernilerin en yaygın ve ciddi komplikasyonudur. Mortalite ve morbiditeyi artırır. Strangülasyon inguinal hernilerin %1,3 ile %3'ünde oluşur. En yaygın strangüle olan herniler indirekt inguinal hernilerdir. Ancak strangülasyon riski en yüksek olan herniler ise femoral hernilerdir. (%5-20) Bir kişide inguinal herni ortaya çıktıktan sonra strangülasyon riski 3 ay içerisinde %2,8 iken 2 yıl sonra %4,5'dur. Femoral herniler için ise bu oranlar sırasıyla %22 ve %45'dir. (116)

4.6. Fıtıkların tedavisi:

Fıtıklar tüm dünyada cerrahların en çok uğraştıkları hastalıkların başında gelmektedir. %85 oranda inguinal bölgede fıtıklar görülmektedir. 20.yüzyılın başlarından itibaren abdominal cerrahilerin sıklıkla uygulanması sebebiyle insizyonel herniler de sıklıkla görülebilmektedir. (%2-11).

Fıtık tedavisi için bir çok cerrahi teknik geliştirilmiş ve uygulanmıştır ancak günümüzde sentetik/biyolojik protez kullanımsız onarımın başarı şansının düşük olduğuna kanaat getirilmiştir. Bu yüzden çoğu fıtık vakasında mesh kullanımı rutin hale gelmiştir.

4.6.1. Ne zaman mesh kullanalım?

Günümüzde herni patogenezinin elde olunan veriler ile büyük oranda açıklanması sebebiyle artık dünyada neredeyse tüm karın duvarı fıtıklarının onarımında yama kullanılmaktadır. Bu noktada amaç elde edilen skar dokusunun kalıcı olarak desteklenmesidir.

Metabolik riski düşük; sigara, yaşlılık, abdominal aort anevrizma, eklem hipermobilitesi bulunmayan hastalarda,

- İndirek inguinal herni: küçük, arka duvar hasarı yok
- Epigastrik herni: 4 cm'den küçük
- Umbilical herni: küçük, BMI yüksek değil, asit yok
- Sphigelian herni
- İnsizyonel herni: Palpasyon veya USG ile saptanan 2 cm'den küçük defektlerde

greft kullanılmayabilir.

Ancak;

- Nüks fıtıklar
- Büyük defektli fıtıklar
- Bağ dokusu problemi olan hastalar
- Sigara
- Yaşlanma

gibi risk durumlarında mutlaka greft kullanılarak onarım yapılması önerilmektedir.

4.6.2. Mesh materyallerinin tarihi:

Ondokuzuncu yüzyıldan itibaren karın cerrahisindeki ilerlemeler beraberinde insizyonel hernileri gündeme getirmiştir. Otojen doku kullanımının yetersiz kalması, senterik protezlerin araştırılması ve kullanıma girmesine yol açmıştır. İnsizyonel herni onarımı için Judd (1912), Gibson (1920), Dixon (1929), Nuttall (1937), Watson (1938), Wells (1956), Maingot (1958) ve Madden (1964) çeşitli cerrahi teknikler önermiştir. İnsizyonel hernilerin sentetik prostetik materyallerle tamiri ile ilgili ilk çalışmalar 1900 yılında Almanya'da Witzel ve Goepel'in gümüş mesh kullanması ile başlatılmıştır. Pratikte gümüş mesh korozyon özelliği nedeniyle 1940'larda inert metal tantalum meshle yer değiştirmiştir. 1950'li yıllarda tantalum'un tekrarlanan fleksiyonlarda fragmanlar, ciltte ve peritonda erezyona, ince barsakta ülserasyona ve fistüllere yol açtığı fark edilmiştir.

İlk kez Usher 1958 'de plastik protezleri kullanmış ve metal protezlere göre belirgin üstünlük olduğunu bildirmiştir. Schmitt ve Grinna, marleks meshi enfekte abdominal savaşı yaralarında kullanmışlar. 1962'de monofilaman polipropilen mesh kullanılmaya başlanmış ve o günden beri en sık kullanılan materyal olmaya devam etmiştir.

Günümüze kadar pek çok protez materyali geliştirilmiş ve herni tamirinde kullanılmıştır. Multifilaman polyester mesh (mersilen), çift filamanlı polipropilen mesh (prolen) ve politetrafloroetilen mesh (PTFE) bunlardan bazılarıdır. (95)

İlk zamanlarda Usher, meshi omentum veya barsaklarla direk temas halinde yerleştirmenin herhangi bir zararı olmadığını ve fasya altına yerleştirmenin mekanik avantajları olduğunu bildirmiştir. Ancak 1981'de Kaufman tarafından meshin intraabdominal yerleşimi sonrası enterokütan fistül gelişen bir olgu bildirilmiştir. (95,93)

Günümüzde ideal mesh materyali arayışları ve çalışmaları devam etmektedir.

Sentetik materyeller:

Emilebilir ürün

- poliglaktin,
- polidioksanon

Doku bazlı kollagen materyeller:

- ince barsak submukozası (Fortagen, domuz kökenli),
- dermal kollagen greft (Surgisis ,Permacol,domuz kökenli)
(Alloderm, insan kökenli)
- perikard, dura kollagenleri

Emilmeyen ürünler

- polipropilen,
- polyester,
- politetrafloroetilen.

Kompozit ürünler

- azaltılmış doku yanıtı: Vipro, TiMesh, GlucaMesh
- antiadhezif özellik: Parietex, Composix, SepraMesh
- antimikrobiyal özellik

Tablo 1: Günümüzde var olan greftler

4.6.3. Mesh materyallerde aranılan özellikler:

Karın duvarı fıtıklarının ve defektlerinin onarımında yama kullanımı ile nüksler azalmış, ancak yamaya bağlı bazı morbiditeler eklenmiştir. Bunlar, seroma gelişimi, yapışıklıklar, enfeksiyon, fistüller ve mesh migrasyonu gibi komplikasyonlardır. Bu nedenle ideal yama arayışı hala sürmektedir. Nükslerin ve komplikasyonların farklılığı sebebiyle daha iyiye ulaşmak için birçok yama ve bunların uygulanabileceği bir çok metot geliştirilmiştir. Tüm bu uğraşlara rağmen ideal bir metot yada yamanın hangisi olduğuna karar vermek oldukça güçtür

Mesh materyallerinin kullanımı ile ilgili bildirilen komplikasyonların en önemlileri herni nüksü, yara enfeksiyonu, kronik sinüsler, enterokutan fistül, ince barsak obstrüksiyonu, malnütrisyon olarak sıralanabilir

Gelişen komplikasyonların sıklığı ve nüks olguların görülmesi üreticileri yeni materyaller geliştirmeye yöneltmektedir. İdeal mesh materyali çalışmaları sürerken ideal bir meshte bulunması gereken fiziksel ve kimyasal özellikler 1952'de Cumberland tarafından şu şekilde sıralanmıştır;

1. Doku sıvıları ile fiziksel olarak etkileşmemeli,
2. Kimyasal olarak inert olmalı,
3. İnflamatuvar veya yabancı cisim reaksiyonuna yol açmamalı,
4. Karsinojenik olmamalı,
5. Allerji veya hipersensiviteye yol açmamalı,
6. Mekanik gerilmeye dayanıklı olmalı,
7. İstenilen formlarda üretilebilmeli,
8. Yeterli dayanıklılığa sahip olmalı,
9. Steril edilebilmeli,
10. Monofilaman, porların çapı 10 µ'dan küçük olmamalı (enfeksiyona direnç açısından) ve fibroplaziyi uyarmalıdır (fibroblastların porlardan büyüyerek güçlü bir kollajen tabakası oluşturması için),
11. Konakçının fibrin yapıştırıcısı tarafından hızla yerine fikse edilebilmelidir. (86,87)

Daha sonra yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda başka özellikler de ortaya konmuştur. Bunlar;

1. Geçirgen protezler, geçirgen olmayanlara göre daha çok tercih edilir, çünkü bu tür protezlerin serum veya lenf birikim riski yoktur ve içine doku büyümesi daha kolaydır. Böylelikle çok suture gerek kalmadan protezin tespiti kolaylaşır.
2. Gevşek dokulu materyaller sıkı dokulu ve film tabaka şeklindekilere göre daha fazla tercih edilir.
3. Migrasyon, sekresyon ve enkapsülasyonun önlenerek hızlı tespit sağlanması için fibroblast aktivitesinin uyarılması arzu edilir.
4. Enfeksiyonu daha iyi tolere ettikleri için monofilaman materyaller tercih edilir.
5. Büyük protezlerde enfeksiyon kaynağı olması muhtemel seroma gelişimini önlemek için dren konabilir.
6. Protez plastik suturelerle tespit edilmelidir.

7. Protezin iç organlarla teması önlenmelidir.
8. Protezin yaranın derinine yerleştirilmesi önerilir, böylelikle dokular üzerini örterek enfeksiyon gelişimini önler
9. Protez herni defektini sağlam dokuya tespit edebilecek şekilde kapatmalıdır, böylece normal karın duvarının destek kuvvetinden yararlanır. (88)

Klinik çalışmalarda en sık komplikasyonların mersilen mesh materyalinde gözleendiği bildirilmiştir. İdeal mesh materyalinin hangisi olduğu konusunda henüz fikir birliği yoktur.

4.6.4. Kullanılan mesh tipleri ve özellikleri:

Aquaviva ve Bounet tarafından ilk naylon ve Usher tarafından ilk polipropilen meshin kullanımıyla başlayan süreçte organizmayla daha uyumlu ve daha az rahatsızlık veren mesh tasarımı ve geliştirilmesi çabaları hala devam etmektedir. Bu amaçla çok değişik materyaller kullanılmaktadır.

Kullanılan meshler por yapısı, özgül ağırlığı ve element yapısı açısından sınıflandırılabilir.

Meshlerin por yapısına göre sınıflandırılması:

Tip I: Total makropor yapıya sahiptir. Por genişliği > 75 mikron olup, fibroblast, makrofaj, kan damarları ve kollajen liflerinin girmesine izin verir.(Marlex, Prolen)

Tip II: Total mikropor yapıda prostetik materyaldir. En az bir boyutunda por büyüklüğü < 10 mikrondur.(ePTFE, Gero-tex, Dualmesh)

Tip III: Makropor yapının yanı sıra multilaman veya mikropor bileşeni de vardır. PTFE, örgülü Dacron mesh, örgülü propilen mesh ve perforé PTFE yama (Myromesh) bu gruptandır.

Tip IV: Submikronik por boyutu vardır. Silastik, Cellgard (poliprolen örtü), Prelude Pericardial membran gibi. Bunlar herni onarımı için uygun değildir. Ancak tipl ile kombine edildiğinde yapışık olmayan bileşimler elde edilmesiyle intraperitoneal olarak kullanılır. (96)

Porları < 10 mikron olan yamalar makrofaj ve nötrofilleri, 1 mikron civarındaki yamalar ise bakterileri elimine edemez. Çünkü küçük porlara giremezler. Örgülü sütürlü ve 10 mikrondan büyük porları olan prostetik materyaller bakteri konaklaması ve enfeksiyona çok uygundur. Por >10 mikron olan biyomateryallere makrofajda gireceğinden enfeksiyon gelişimi olmaz.

Tip II-III prostetik materyaller örgülü sütürlü benzer ve bakteri gelişimine zemin hazırlar. Tip I yamalar bakteri uzaklaştırmakla kalmaz fibrozis ve anjiogenezisin hızlı olmasına zemin hazırlayarak bakteri gelişimini önler. Tip I mesh kullanımı takiben sık görülen sinüs trakt

oluşumu ve kronik enfeksiyon, yama tespitinde multiflamen sütün kullanılmasındandır. En önemlisi enfeksiyon geliştiğinde tip I meshlerin çıkartılması gerekmez, infekte sahanın drenajı, yara bakımı yeterli olur. Oysa tip II-III'te meshin çıkarılması gerekir.

TİP I	TİP II	TİP III	TİP IV
Por, genişliği >75 mikron multiflamen	Por genişliği 10 < mikron	Büyük ve küçük por genişliği, multifamen	Por genişliği mikronun altında
Antrium, marlex, prolen ve trelex	e PTFE	PTFE, mersilen, prolen	Silastik perikard

Tablo 2: Por genişliklerine göre meshlerin sınıflandırılması

Meshler element yapısına göre farklı isimlerle anılmaktadır.

Sentetik prostetik materyaller:

Naylon Mesh: Günümüzde kullanılmıyor.

Mersilene Mesh: Polyethylene'den yapılmıştır. Yara yeri komplikasyonlarına ve greft reaksiyonuna yol açması sebebiyle yerini daha uygun sentetik materyaller almıştır. Uzun dönemde meshin özelliklerini kaybedip parçalanması dezavantajıdır

Polipropilen Mesh: Prolen veya marlex mesh olarak da bilinir. Absorbe olmayan, örgülü monofilaman polipropilenden üretilen bir mesh materyalidir. Polypropylen mesh karın içi organların üzerine direkt yerleştirilirse yoğun yapışıklıklara ve fistüle kadar ciddi komplikasyonlara sebep olabilir. Preperitoneal yerleştirilmelerde ilk seçenek olabilir.

Vypro Mesh: Vicril'in yapısında bulunan ve absorbe olan multiflamen poliglaktin ve absorbe olmayan multiflamen polipropilen'in eşit oranlarda karıştırılmasıyla üretilmiştir. İçinde bulunan polipropilen lifler sağlamlığı, poliglaktin ise esnekliği sağlamaktadır. Değişik modifikasyonları bulunmaktadır.

PTFE Mesh: Genişleyebilen poliyetrafluoroetilen'den yapılmıştır. Absorbe olmayan bir mesh materyalidir. Yüzeyi düz bir tabaka halindedir ve mikroporları (1-6 mm) mevcuttur. Bu sayede polipropilen meshten daha az yapışıklık yapar ancak mikroporları olduğundan doku inflamatuvar cevabı daha az olur. İntraperitoneal olarak mesh yerleştirilecek vakalarda ilk seçenek olarak kabul edilmektedir.

Sepramesh: Polipropilen mesh'ten oluşan yeni bir kompozit materyaldir. Bir yüzünde seprafilm yapısında kullanılan bileşenler kullanılmıştır. Bu kombinasyonun oluşturulmasında ki amaç polipropilen mesh'in kuvvetli nüfuz etme yeteneğinden faydalanırken, iç yüzeyde geçici bir bariyer oluşturarak yapışıklığı engellenmektedir.

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

Dual Mesh: Duvar sağlamlaştırıcı olarak Polyethylene terephtalate ve absorbe olmayan adhezyon bariyeri olan Polyetherurethane'den üretilmiştir. Adhezyon bariyerinin absorbe olmaması nedeni ile postoperatif yapışıklığa izin vermez.

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

Composite Mesh: Duvar sağlamlaştırıcı olan Polyethylene terephtalate'tan ve Gliserol ile stabilize edilmiş Tip 1 kollajen olan Polyethileneglicol'dan üretilmiştir. Çok hızlı kapsülizasyon sağlar. Doku fiksasyonu, hemostaz ve rejenerasyon istenilen vakalarda abdominal duvar yaması olarak kullanılabilir. Sadece adhezyon bariyeri olarak kullanılan materyaller cerrahi operasyonlarda kapatma aşamasında karın altına yerleştirilerek oluşabilecek yapışıklıkların insidansının azaltılabileceği bildirilmektedir. Diğer taraftan adhezyon bariyerli kombine meshler bir taraftan karın içi yapışıklığı engellerken diğer taraftan üst tabakadaki mesh sayesinde yeterli inflamatuvar cevabı oluşturarak doku sağlığını artırır.

Sentetik olmayan prostetik materyaller:

Sentetik olmayan grefler; fasia lata, insan durası, pericardium bovis ve myokutan pediküllü greftlerdir. Bu greftler ameliyat süresinin uzunluğu ve teknik zorluklar nedeniyle benimsenmemiştir (44). Bunların özellikleri;

Fasia lata: Tek yönlü fibriller halinde insan kollajen dokusunu içerir. 24-72 saatlik taze insan kadavra uyluklarından elde edilir. Solvent dehidratasyon işleminden geçirilerek kalınlığı azalır, ancak doku strüktürü büyük ölçüde korunur. Tüm kadavralar viral hepatit, siroz, metastatik hastalık, mantar enfeksiyonu, Creutfeldt-Jacob hastalığı, multipl skleroz, sifilis, AIDS ve birçok diğer sistemik hastalıklar bakımından detaylı incelemeye tabi tutulur. Gamma

sterilizasyonu sonrası farklı boyutlarda ambalajlanırlar. Kullanılmadan önce fizyolojik serum veya ringer solüsyonu ile rehidre edilerek kullanılır (97).

Pericardium bovis: Güçlü, fleksibl ve su geçirmez yapıda biyolojik bir materyaldir. Sığırlardan elde edilerek tutogen teknolojisi ile kullanıma hazırlanır. Çok yönlü fibril yapısı sayesinde kolayca sütüre edilir ve sütüre bağlı yırtılma görülmez. İnsan dura yapısına çok benzeyen pericardium bovis yumuşak ve elastiktir. Doğal doku yapısında olduğundan iyileşme yeni bir matriks yapısı ile olur. Ağ şeklindeki fibriler yapısı nedeniyle her yönden gelen kuvvetlere karşı dayanıklıdır. Her santimetre karesi 3kg. kopma direncine sahiptir. Serum fizyolojik veya ringer solüsyonu ile rehidre edilerek kullanılır (97).

Dura grefti: Sentetik olmayan, absorbabl, insan dura materyalinden elde edilen bir üründür. 15 haftada absorbe olur. Konnektif doku transplantasyonu olarak adlandırılır. Yabancı cisim reaksiyonu en düşük düzeyde olan greftlerdendir (97).

Karın duvarı fıtıklarının prostetik materyalle onarımında en önemli gelişme, monofilaman polipropilen materyalin üretimidir. Usher tarafından 1962 yılında test edildikten sonra yaygın biçimde kullanılan bir yama olmuştur. Bugün için ideale en yakın yama olduğu düşünülmektedir. Gözenek çapı 75 mikrondan daha geniştir. Doku entegrasyonuna, makrofaj, fibroblast, kan damarları ve kollajen liflerinin porlara doğru girmesine izin verir; buna karşılık mikroorganizmaların yerleşmesine dirençlidir.

Herni protezleri hidrofobik (politetrafloroetilen) veya hidrofilik (poliprolen) olabilirler. Dokular hidrofilik materyellere daha kolay yapışarak fibroblastik yanıt geliştirirler. Naylon veya politetrafloroetilenle temas eden polimorf nüveli lökositler (PML) bakterisid etkilerinin bir kısmını kaybederler. Bu olaylar zinciri ödemi arttırarak doku nekrozuna neden olmaktadır.

Sonuç olarak, biyomateriyal yüzeylerinin gerek konakçı hücreleri için gerekse bakteriler için reseptörler sunduğu ve ilk gelenin bu reseptörlere bağlanacağı düşünülmektedir. Cerrahın görevi sağlıklı konakçı hücrelerinin biyomateriyallerle bakterilerden daha önce temas etmesini sağlamaktır.

Herniyoplasti için kolay parçalanmayan, biyolojik toleranslı, sentetik mesh protezler kullanılmıştır. Bugüne kadar en çok tercih edilenler “marlex, prolene, surgipro, mersilene ve Goro tex” tir.

İdeale en yakın olanı ve vakalarımızda kullandığımız için prolenden daha ayrıntılı bahsetmek istiyorum.

Prolen, uygulaması kolay, biyolojik olarak inert fibrogenezis ve angiogenezi yeterince indükleyen ve hızlıca dokulara adapte olabilen bir materyaldir. Mesh' in implante edilmesini takiben fibröz dokunun mesh gözeneklerine dolması, minimal akut inflamatuvar reaksiyon ortaya çıkarır. Bu normal yara iyileşmesini bozmaz.

Polipropilen mesh ne absorbe olur ne de doku enzimlerince zayıflar. Mesh' in porları 75 mikron' dan daha geniş olursa makrofajlar, granüositler, fibroblastlar, kan damarları ve kollajen fibrilleri geçer ve angiogenezis ve fibrogenezis yeterince ve hızlıca sağlanır. Eğer porlar 10 mikron' dan daha küçük olursa makrofaj ve granüositler geçemeyeceğinden bakteriler elimine edilemez ve infeksiyon riski artar. Böylece polipropilen mesh fasya transversalis ile periton arasında, sabit, biyolojik olarak uyumlu ve güvenilir bir tabaka olarak zayıflamış transversus abdominus tabakasının yerini almaktadır.

Sonuçta seçilecek prostetik materyal, orta derecede bir inflamatuvar reaksiyon, güçlü bir fibroblastik aktive oluşturmali, kolay steril edilebilir olmalı, elastik olmalı, gerginliğini korumalı ve yeteri kadar ucuz olmalıdır.

Polyester Mesh	Composix Mesh	Parietex Composite	Parietene Compositene	Septra Mesh
Multiflaman, por>75 mikron, yumuşak, ince, uygulaması kolay	e PTFE' den çok ince kolay ayrılır. Kalın, sert, uygulama zor.	Polyester+ kollajen membran hidrofilik eryebilir yumuşak uygulanması kolay prolen, sütürle tesbit edilir	Propilen+kollajen membran, üç haftada, eriyor yumuşak, uygulanması kolay, prolen sütürle tesbit ediliyor	Poliprolen+ seprafilm, hidrofilik eryebilir, 1 haftada rezorbe olur, yumuşak, kullanımı kolay değil

Tablo 3: Por genişliklerine göre ve içeriğine göre meshlerin sınıflandırılması

4.7. MESHLER VE DOKU ENTEGRASYONU

Biyo-uyumlu sentetik yamalar karın duvar defektlerinin onarımında bugün için en iyi çözümdür. (98) Usher'in 1962'de örgülü monoflaman polipropilen'i [Marlex] klinik pratiğe

uygulamasından sonra mesh kullanımı hızla yaygınlaşmıştır. (99) İnflamatuar reaksiyon mesh liflerinin uyumunu etkiler. (100)

Marois ve arkadaşlarına göre implantasyon sonrası daha yoğun bir inflamatuvar reaksiyon belirgin olarak meshin içine doku büyümesini ve entegrasyonu uyarır. İnflamasyon belirtileri, implantasyon sonrası 7 -14. günlerde en üst düzeye ulaşır. (101)

Prostetik materyaller akut inflamatuvar cevap ve bunu takiben kronik yabancı cisim reaksiyonu oluştururlar. (102,103) Özellikle en çok kullanılan polipropilen meshler implantasyon bölgesiyle bütünleşip güçlü skar dokusu oluştururlar. (104,105) Cerrahi mesh ve alıcı doku arasındaki lokal doku reaksiyonunu araştıran çalışmalar, polipropilen meshin yerleştirimi sonrası (aradan yıllar geçmiş olsa da) fibröz kapsül oluşumuyla giden kronik yabancı cisim reaksiyonu kalsa da artmış bir biyokompatibilite oluştuğunu göstermişlerdir. (106)

Büyük gözenekli yama uygulaması sonrası 7.günde bağ dokusu özellikle düğüm bölgesinde olmak üzere her iki yüzeyi kaplamıştır. Kas dokusunun üzerindeki fasiaya yerleştirilen yamalarda, 15.günde bağ dokusunun belirgin olduğu gözlenmiştir. 30.günde yoğun görünümlü kaba dokulu tamir dokusu gözlenmiştir. Bu çalışma periyodu boyunca kronik histiyositik form baskın doku reaksiyonu olarak gerçekleşmiştir. Makrofajlar, lenfositler ve dev hücreler en çok 15-30. günler arası görülmüş, granülosit infiltrasyonu nadir izlenmiştir.

Esas bulgularımız, mesh eksternal oblik kasın aponevrozu üzerine yerleştirildikten sonra kompakt, dirençli bir skar dokusunun geliştiği ve bunun da zaman içerisinde, gerilmeye direncin en belirgin 30.günde ortaya çıkan interstisyel kollajen depolanmasıyla sonuçlandığı gözlenmiştir.

Pre-aponevrotik mesh uygulamasında ise tipik bir yabancı cisim reaksiyonu gerçekleşmiş olup, bu reaksiyon, yamanın orta kısmına göre sutür hattında daha belirgin gözlenmiştir.

Bu arada, sutür düğüm bölgelerinde hücre kolonizasyonu olmadığı ve fıtık tamiri sonrası muhtemel nüksün kaynağının da bu olabileceği yönünde bir görüş de ileri sürülmüştür. (107,108) Bir deneysel çalışmada, defekt için polipropilen kullanılan grupta primer kapamaya göre mezotel gelişiminin azaldığı saptanmış, vasküler proliferasyon ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Granülom gelişimi ve yabancı cisim dev hücre reaksiyonu ise gruplar arasında farklılık göstermemiştir. (109)

Polipropilen ve PTFE yama kullanılarak kontaminasyonun etkisi araştırılan kontrollü bir çalışmada, kontrol grubunda implantasyondan 7 gün sonra polipropilen mesh granüler dokuyla entegre olmuş; yeni oluşan peritonun düzensiz yapıda olduğu gözlenmiştir. 30.günde polipropilen filamanlar bir çok hücre tabakasıyla sarılmış (makrofaj, fibroblast vb.), filamanlar arası entegrasyon dokusu ve subkutan demetler mesh yüzeyine paralel seyretmiştir. e-PTFE meshlerde ise ilk haftadan itibaren mesh yüzeyine paralel seyreden liflerle birlikte yüksek derecede damarlanmış doku gözlenmiştir. Kollajen köprüler biyomateryalin deliklerini doldurarak oluşmuştur. Bu bölgelerde ve mesh uçlarında hücre yığılması ve infiltrasyonu işaretleri mevcuttur. Operasyondan bir hafta kadar sonra meshin alt yüzünü yeni oluşan periton kaplamış, 1 ay sonra ise biyomateryalin her iki tarafında makrofaj ve yabancı cisim hücreleri saptanmıştır. S.aureus ile enfekte edilen grupta gevşek ve organize olmayan skar dokusu bulunmakla birlikte, polipropilen yamada e-PTFE' ye göre daha fazla entegrasyon dokusu gözlenmiştir. (110)

e-PTFE'nin abdominal duvar ve vasküler davranışını inceleyen bir başka çalışmada, her iki modelde de hücrelerin mesh porlarından penetrasyonunun zor ve yavaş olduğu gözlenmiştir. İmplantasyondan 1 ay sonra hücreler abdominal duvardaki protezin 1/3 dış yüzeyini infiltre edebilmişlerdir. Önemli bir bulgunun da, mesh kenarlarında ve yamayla alıcı doku arasındaki yüzeyde hücre invazyonunun bulunmaması olduğu kaydedilmiştir. (111)

Skar dokusunun gelişiminde biyomateryallerin en belirgin karakteristiği gözenek özellikleri olarak görünmektedir. (112)

e-PTFE gibi mikroporöz protezler yeni oluşan doku tarafından çevrilmekte ve giderek artan bir infiltrasyon gelişmektedir. Bu tip biyomateryaller intraabdominal organlara nadiren yapışıklık gösterir. Polipropilen gibi makroporöz biyomateryaller ise tamir hattında gerilmeye yüksek direnç göstermesine neden olan non-organize skar dokusuyla tümüyle infiltre edilir. Ancak, bu tip materyaller alttaki organlara yüksek oranda yapışıklığa neden olur. Hasta, yani konak da, monositlerin biyomateryale karşı inflamatuvar cevabında bağımsız bir faktör olarak görülmüş, düşük ve yüksek cevaplılar olarak sınıflandırılmışlardır.

İnflamatuvar reaksiyonu etkileyen diğer faktörler, yamanın fiziksel karakteristikleri, alıcı dokuyla temas yüzeyinin büyüklüğü ve mesh'in mekanik karakteristikleridir. Entegrasyon esnasındaki doku reaksiyonundaki farklar, her bir materyalin ayrı doku ve por özelliklerinin sonucudur.

Bir mesh'in doku uyumu por çapıyla orantılı olup, 75 mikrondan büyük porlara sahip makroporöz meshler makrofajların, fibroblastların, kan damarlarının ve kollajen liflerin geçisine izin verir. (113,114) Büyük porların mesh içerisine doku ilerlemesini daha hızlandırdığı ve daha az mesh büzüşmesine neden olduğu düşünülmektedir.

Proteizde kullanılan biyomateryalin miktarı (başka bir deyişle, yamanın özgül ağırlığı) da doku entegrasyonunu etkileyen faktörlerden biridir. Hafif meshler belirgin olarak daha düşük granülosit düzeyi (akut inflamasyon belirteci olarak) ve makrofaj (kronik inflamatuvar reaksiyon varlığında en önemli hücreler olduğu düşünülür) gösterir. Ağır polipropilen mesh'lere karşı gelişen doku reaksiyonunun yabancı cisim ve fibrozisi ön plana çıkardığı bilinmektedir. Meshin polipropilen içeriğini azaltmak hem inflamatuvar cevabı hem de büzüşmeyi azaltır.

4.8.Mesh Uygulama Teknikleri

Mesh ile onarımlar açık ve laparoskopik yolla yapılabilir. Mesh uygulama tekniği yerleştirildiği anatomik pozisyona göre adlandırılmakta ve intraperitoneal, ekstraperitoneal, prefasiyal-retromuskuler ve suprafasiyal planlarda kullanılabilir. Meshlerin yerleşim yerleri ayrıca underlay, sublay, inlay ve onlay olarak da tanımlanabilir. Underlay teknikte mesh periton ile karın içi organlar arasına (buna intraperitoneal onlay da denir) veya rektus arka kılıfı ile periton arasına yerleştirilir. Onlay tekniklerde mesh, fasya veya karın içerisi organları üzerine serilerek tespit edilir. Sublay teknikte mesh, preperitoneal ve retromuskuler olarak yerleştirilir. İnlay teknikte ise mesh, fıtık defekti kenarlarına uyacak şekilde tam kat geçilen dikişlerle tespit edilir.

Fıtık cerrahisinde başarı, primer olarak konak'ın yabancı cisme karşı oluşturduğu reaksiyon ve meydana gelen iyileşme safhalarının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Doku yanıtının tam olarak kontrol altına alınamaması ve dışarıdan çoğu zaman müdahale edilemiyor olması da bazı çekinceleri ortaya çıkarmaktadır.

Doku yanıtının yol açtığı sorunlar;

- Karsinogenezis,
- Kronik ağrı, parestezi, hareket sınırlılığı,
- Adezyonlar, enterokutan fistül,
- Yamada boyut değişikliği, büzüşme, meshoma,
- Uç organ hasarı: testis,
- Enfeksiyon, rejeksiyon.

Bizde kişisel ve immünolojik açıdan yabancı olmayan bir greft ile onarım yapılabileceğini düşledik ve böylece bireyin enflamasyon ve anti-enflamatuar olaylar arasındaki dönüşüm sürecinin daha kontrol edilebilir olacağını düşündük. Şahsın kendi dokusundan elde edilen fibroblastlara daha az immün yanıt oluşacağı ve yara iyileşmesinde esas rolü oynayan fibroblastların, tanıdık ve bilindik hicreler olmasının daha iyi ve hızlı bir iyileşme gerektireceği düşünülerek bu çalışma yapıldı.

Meshe karşı meydana gelen enflamasyon ve sonuçları:

İnflamasyon:

Dış ve iç etkenlere karşı bağ dokusunun oluşturduğu sistemik kompleks reaksiyondur. Akut yada kronik olabilir. Akut inflamasyon ani başlangıçlı kısa sürelidir. Bu süreçte nötrofiller ve makrofajlar esas rolü oynarken kronik inflamasyonda ise lenfositler ve makrofajlar rol oynar. Akut inflamasyon immünolojik sistem aktivasyonu sonucunda tamamen resorbe edilebilir yada süpüratif, kronik hal alarak fibrozis gelişebilir. Ancak kronik inflamasyon akut inflamasyonun devamı şeklinde olabileceği gibi viral enfeksiyonlarda olduğu gibi kronik olarak da başlayabilir. Kronik inflamasyonda ise mononükleer hücreler, damar proliferasyonu ve fibrozis önem teşkil etmektedir.

Akut inflamasyonun 3 önemli komponenti bulunur;

- 1-vazodilatasyon ve kan akımındaki lokal artış,
- 2-damar permeabilitesindeki artış lökosit migrasyonu ve emigrasyonu,
- 3-lökosit kemotaksis ve fagositozu

İnflamasyon etkeninin ortaya çıkmasından kısa bir süre dokuda nötrofiller birikmeye başlar. (4-6 saat). Makrofajlar ise ancak 2.-3. günün sonunda dokuda birikirler. Nötrofiller 24-48 saatte elimine olurken makrofajlar daha uzun süre kalırlar.

İlk aşama olarak, nörolojik refleks sonucunda ani ve kısa süreli geçici bir vazokonstrüksiyon meydana gelir dokuda. Daha sonra histaminin salınımı ile arteriollerde daha fazla olmak üzere vazodilatasyon ve lokal kan akımında artış gözlenir. Damar permeabilitesinin artışı ile arteriol içerisindeki artmış hidrostatik basıncın da etkisi ile damardan proteinden zengin sıvı kaçıışı olur. Histamin ve bradikinin gibi mediatörlerin etkisi ile oluşan bu dilatasyon sonucu sıvı kaçıışı venüllerde daha fazla olmaktadır. Proteinden zengin sıvının dışarı kaçıışı damar içi osmotik basıncı azaltır, interstisyel osmotik basıncı artırır. Sonuç, ödem oluşur.

Sıvı kaçıışı ve kan akımının azalması sebebiyle staz meydana gelir ve lökositler damar endotel yüzeyine doğru hareket ederler (migrasyon). Lökositler duvara iyice yapışırlar (adhezyon) ve endotel arası boşluklardan damar dışına çıkarlar (emigrasyon).

Son aşamada ise kimyasal uyarıların (kemotaktik ajanlar) etkisi ile lökositler hareket ederler ve sorunlu bölgeye ulaşırlar (kemotaksis). Bundan sonrasında ise opsonin adı verilen hem lökosit hemde yabancı cisme yapışan aracı maddeler yardımı ile lökositler yabancı cismi yakalar ve fagositik vakuollerin oluşması sonrasında hücre içi sindirim gerçekleşir.

Bu olaylar zincirinde hepsi birbiri ile bağlantılı plazma proteazları aktive olurlar ve koagülasyon, fibrinolizis ve kompleman sistemleri aktive olur.

Plazma proteazlarında en önemli mediatör KC'den salgılanan Hageman faktörü'dür (FXII). İnaktif şekilde salgılanır; kollajen, aktive trombositler ve bazal membran ile karşılaşınca aktive olur.

Kimyasal uyarı olarak başta lenfosit ve makrofajlar olmak üzere bir çok dokudan sitokinler salgılanırlar. Sitokinler; otokrin, parakrin yada endokrin etki gösterebilirler. En önemli ve ilk sentezlenen sitokinler TNF- α , IL-1, IL-6'dır. T ve B lenfosit gelişim ve proliferasyonunu ve HLA sınıf II Antijenlerinin görülmesini arttırlar. İnflamasyondaki ateş, lökositoz ve sedimantasyon artışından bu sitokinler sorumludur.

Meshe karşı meydana gelen yabancı cisim reaksiyonunun patofizyolojisi:

Artık günümüzde modern fitik cerrahisinde yamasız onarım kabul edilmemektedir. Yılda ortalama 1 milyon adet yama implante edilmektedir. Alloplastik meshler hem fitik defektlerini kapamak hemde batin duvarını güçlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak implantasyonun azımsanamayacak kadar çok sayıda kullanılmasına rağmen, insanlarda meshin meydana getirdiği doku yanıtı ve uzun vadede biyouyumlulukları hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. İmplantların biyolojik davranışları hakkındaki tüm veriler neredeyse hayvan çalışmalarından elde edilmektedir.

Meshler belirli bir cerrahi prosedüre uygun olarak yerleştirilmektedirler. Bu cerrahi esnasında meydana gelen doku yaralanmasına yanıt olarak vücudu korumak için bazı mekanizmalar aktive olur ve homeostazis korunur. Bu mekanizmalar kan – materyal etkileşim ve doku – materyal etkileşimi olarak iki kısma ayrılabilir.

Hücre - hücre, hücre - biyomateryal etkileşimi kompleks bir süreçtir ve hücre aktivasyonu, proliferasyon, protein üretimi gibi hücre fonksiyonlarını yerine getiren kemotaktik substratlar ve büyüme faktörleri gibi sınırsız ölçüde mediatörler içermektedir.

Cerrahi meshlerin üretimi için ana polimer yapısını; polipropilen, polyester, e-PTFE gibi dokuda erimeyen maddeler ihtiva etmektedir.

Meshler özünde fiziksel ve kimyasal olarak inert ve stabil, non-immunogenic ve non-toxic'tirler ancak biyolojik olarak inert değildirler. Yapılan bir çok deneysel ve klinik çalışmalar meshe karşı yabancı cisim reaksiyonu oluştuğunu göstermektedir. Meshler fiziksel ve kimyasal stabilitelerine karşılık; dokuda fibrozis, inflamasyon, kalsifikasyon, trombozis gibi sorunlara da yol açmaktadırlar.

Kan-materyal etkileşimleri	Doku-materyal etkileşimleri
Protein yapışması	Granülasyon dokusu
Koagülasyon	Doku yapışması
Fibrinolizis	Doku ilerlemesi
Platelet aktivasyonu	Fibrozis
Lökosit aktivasyonu	

Tablo 4: En sık görülen lokal doku yanıtları

Farklı yapıdaki yabancı cisimlere karşı meydana gelen iltihabi reaksiyonun kalitesi; hızla biriken çok sayıdaki fagositik hücreler, monositler, makrofajlar ve multinükleer dev yabancı cisim hücreleri içeren karakteristik granülomatöz doku yanıtı iledir. Bu sürecin amacı konak dokularının implantasyon alanının tabanında oluşturduğu yapay bir 'dış dünya' formasyonundan yabancı cisim hücrelerini izole etmektir. Aynı ilkelerin tüberkülozdaki prototipik granülömların oluşumundan da sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tüberkülozda dokudan uzaklaştırılamayan etken bir bakteri, fıtık onarımında ise meshin kendisidir.

Ancak günümüzde halen non-immunogenic ve inert olan mesh gibi maddelerin neden inflamatuvar yanıtın bu özel tipine sebep oldukları anlaşılamamıştır. Bu konudaki önemli bir hipoteze göre, bu reaksiyonu konak proteinlerinde sonradan meydana gelen konformasyonel değişikliklerin tetiklediği kalıcı doku hasarı tetiklemektedir.

Vücut sıvılarından protein abzorpsiyonun sadece yabancı cisim reaksiyonunda değil, doku rejenerasyonu ve bağ dokusu gelişim sürecinde de etkili rol oynadığı bilinmektedir. Bu da kullanılan medikal protezlerin uzun süreli performansında etkili görülmektedir.

Yaygın biçimde yapılan biyomateryal araştırmalarında, tipik doku yanıtına sebep olan en önemli patofizyolojik olayın protein abzorpsiyonu olduğu kabul edilmektedir.

Yama konulduktan milisaniyeler sonra plazma proteinleri ile polimerler arasında reaksiyon başlar. Bu noktada polimerlerin yüzey elektriksel özellikleri önem kazanır ve reaksiyona giren proteinlerde yapısal değişiklikler oluşur.

Erken dönemde fibrinojen ve immünglobulin gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinler bağlanana kadar geçici olarak albumin gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler polimerlere

yapışmaktadır. Nihayetinde ise, kininojen ve ekstraselüler matris molekülleri gibi daha sağlam ve daha büyük moleküller yapışmaktadır.

Proteinlerin biyomateryal yüzeyine tekrar yapışması sonucunda proteinlerin yapısında; inflamatuvar yanıtın yoğun lokal doku uyarılarının tetiklediği konformasyonel değişiklikler görülmektedir.

Yapısı değişen proteinler ile savunma hücrelerinin teması sonucunda inflamatuvar yanıt oluşur.

Polimer bağlı proteinleride meydana gelen değişiklikler sonucunda bir kısmı proteaz aktivitesine duyarlı hale gelerek devam eden protein yıkımına katılırlarken, bir kısmı da immunogenik bir yapıya bürünürler ve IgG IgM'i bağlarlar. Bu antijen-antikor kompleksi antikor öncüllü çalışan kompleman sisteminin klasik yolunu ve alternatif yolunu aktive ederek inflamatuvar doku yanıtını başlatırlar.

Kompleman kaskadının aktivasyonu sonucunda makrofaj ve lenfositler başta olmak üzere dokulardan (TNF- α , IL-1 gibi) sitokinler salgılanır. Sonuçta ortama bol miktarda reaktif oksijen metabolitleri, lizozomal enzimler ve sitokinler salınır.

Polimerler ile proteinlerin birleşmesi sonucunda koagülasyon kaskadı ve fibrinolitik sistemde aktive olmaktadır. Bu aktivasyonun başlangıç döneminde mesh polimerlerinde negatif yüklü yüzeylere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu süreçte ki ,en önemli proteinler; Hageman faktör (FXII), FXI, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)' dir.

Özetle; mesh implantasyonundan sonra dokuda;

akut inflamatuvar yanıt,
kronik inflamatuvar yanıt,
yabancı cisim reaksiyonu,
ve nihayetinde fibrozis meydana gelmektedir.

Yaralanmayı takiben kısa bir sürede, vasküler akımda, geçirgenlikte ve çapta değişiklikler meydana gelmektedir. Eksküstasyon süreci ismi verilen bu durum; sıvının, proteinlerin ve kan hücrelerinin vasküler sistemden hasarlı dokuya geçmesidir. Nötrofil ve monositlerin invazyonu, inflamasyon cevabında rol oynayan; kompleman faktörleri, lenfokinler, fibronektin, trombosit faktör, lökotrienler ve olası enfeksiyon durumunda bakteriyel partikülleri içeren kemotaktik ve kemokinetik faktörler tarafından kontrol edilmektedir. (128)

Inflamatuvar yanıtındaki hakim hücre formasyonu yaranın yaşına göre değişir. Genellikle; yaralanmayı takiben ilk birkaç saat içerisinde nötrofiller hakim iken daha sonra büyük oranda monositlerle yer değiştirirler. Bu monositler damardan emigrasyona uğrar ve birkaç aylık yaşam

süresine sahip olan makrofajlara diferansiye olurlar. Nötrofillerin etkinleştiği aynı biyolojik mediatörlerle etkileşip inflamatuvar yanıtı sürdüren makrofajların; implante edilen polimerlere 24 saat içerisinde adhezyonlarının başladığı gösterilmiştir. (129) Doku zedelenmesinin kronik inflamasyon fazındaki temel mekanizma; fagositoz ve aktive makrofajların vücuttaki MHC ile koordinasyonudur. Makrofajların aktivitesi, moleküllere adhezyonu, polimerlerin yapıştığı tarafın aktivasyonuna ve sekresyonuna bağlıdır. Makrofaj aktivasyonu, büyük miktarda maddelerin moleküler büyüklük olarak 32'den 440000'e kadar sıralandığı 100'den fazla maddeyi içeren fagositozun yada endositozun rehberliğinde olmaktadır. (130)

Makrofajların implante edilmiş materyalin biyolojik uyumluluğu ile ilgili gidişatında esas hücre olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar yanıt sadece pıhtılaşma kaskadı, fibrinolitik aktivite ve kompleman kaskadı aktivasyonunu değil, aynı zamanda FGF, PDGF gibi proliferasyonu tetikleyen granülasyon dokusunun yapısında bulunan endotel hücreleri ve fibroblast gibi hücrelerden protein sentezlenmesini tetikleyen mediatörlerin üretimini de içeriyor.

Son kanıtlar makrofajın polietilen ile karşı karşıya geldiğinde TNF- α ve IL-6 ile etkinleşen prostoglandin salgıladıklarını göstermiştir. (131)

Hücrel adhezyon çalışmaları; makrofaj, monosit ve yabancı cisim dev hücrelerinin biyomateryal yüzeyinde adhezyona uğrayan tek hücreler olduğunu gösterdi. (132) Makrofajlar mesh üzerinde daimi olarak bulunurlar. Aktif durumlarına bağlı olarak, sıklıkla sitoplazmik ve morfolojik değişikliğe uğrayarak karakteristik epitelooid hücreler ve epitelooid makrofajlara dönüşürler. Bir çok durumda yabancı cisim dev hücrelerine eşlik ederler. Bu hücreler tipik yabancı cisim granülasyon doku yanıtını geliştiren prototipik hücrelerdir. Yabancı cisim dev hücrelerinin dönüşümünün ayrıntılı mekanizması henüz tam olarak aydınlanmamıştır. Ancak tüberkülozdaki Langerhans dev hücreleri gibi füzyon makrofajlarının gelişimine benzer. (133) TNF- α , IL-4 yada IFN- γ gibi çeşitli sitokinlerin aktivasyonu ile kombine bir şekilde doğrudan polimer ile fiziksel temas sonrası monosit ve makrofajların füzyonunu tetikleyen faktörlerdir. Epitelooid makrofajlar gibi, yabancı cisim dev hücreleri doğrudan mesh ile konak doku arasındaki yüze ekilirler. Makrofajların aktive olması ve güçlü inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkmasıyla T hücresi, B hücresi, eozinofilik granüositler, plazma hücresi, fibroblastlar ve endotel hücreler implante kısma doğru çekilirler. Birkaç gün içerisinde bu hücre kokteyli erken granülasyon dokusunda dönüşür. Bu doku kr. inflamatuvar yanıtın statik yapısı değildir ama implantasyondan yıllar sonra bile olabilen artmış hücre döngüsünü gösterir. Ara yüzdeki monosit ve doku kaynaklı makrofajlardan polimer ile temas halinde olanlar apoptotik hücre ölümüne giderler ve devamlı biçimde yeni hücreler ile yer değiştirirler. (134)

Aynı zamanda implante yüzde üretilen fibroblastlar ve fibroblastlardan elde edilen kollajen ve mukopolisakkaridazlar histopatolojik değişikliklerin oluşumunda rol oynamaktadır. Ortamda çok miktarda bulunan inflamatuvar hücreler ve kapillerlerdeki azalma ile birlikte göreceli olarak fibrozisi oluşturan fibröz dokuda artış söz konusudur.

Konakçının bir sonraki inflamasyon yanıtında, direkt polimer ile temasta bulunduğu bölgede, bir çok inflamatuvar hücrenin bulunduğu net bir zon vardır. Öte yandan meshteki fibrozis bir kapsül formasyonu ile ilişkili değildir ama polimerin içerisinde progresif olarak büyüyen fibröz doku vardır.

Bu aslında beklenen bir yanıttır. İyi doku oluşumu implantın mekanik olarak stabil olmasına ve implant ile çevre doku arasındaki uyuma bağlıdır. Aynı zamanda bu doku büyümesinin hızı por çapına bağlıdır ve 50 µm.den yaklaşık 400-500µm'e kadar artar.

Mesh ile bir bütün oluşturan doku için gerekli olan; adhezyon ve implant yüzeyinden absorbe olan proteinlerdir. (örneğin fibronektin ve diğer ECM molekülleri) (135)

Bazı hastalarda progressif fibrozis implantasyon sonrası meshin fire vermesi ile sonuçlanmaktadır. (136)

5. Yara İyileşmesi

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. (89)

5.1. İyileşme çeşitleri

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

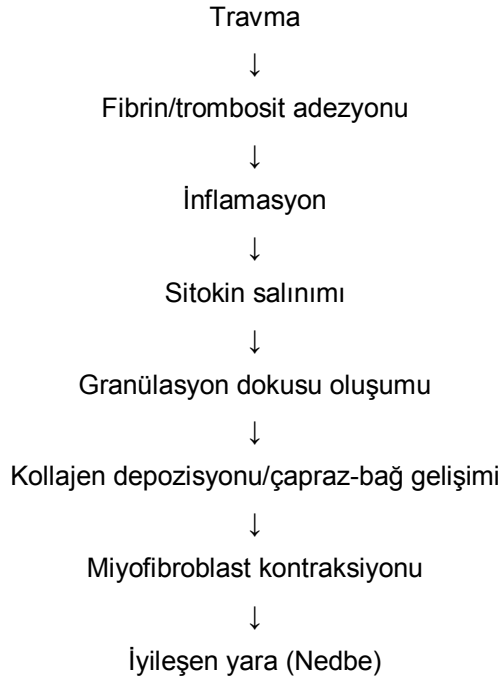
5.1.1. Primer iyileşme: Dokular temiz olarak kesilip, tekrar karşı karşıya getirildiğinde görülür. Primer iyileşme diğer iyileşmelere göre daha basittir, daha az komplikasyon doğurur, daha az zaman ve materyal gerektirir.

5.1.2. 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. (89)

5.1.3. Tersiyer iyileşme: Yara 5 gün kadar açık bırakılır, daha sonra primer kapatılır. Bu tür yaralarda enfeksiyon riski hemen kapatılmalarına oranla daha azdır. (89)

5.2. İyileşmenin yapısı:

Yaralanma öncelikle dokunun kimyasal çevresini ve yapısını bozar. Yaralanma sonrası ortamda inflamasyon ve yetersiz perfüzyon hakimdir. Bunların sonucunda ortaya çıkan normaliyi 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. (90)



Tablo 5: Yara iyileşmesinin şematik özeti

5.3. Yara iyileşmesinin fazları:

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

5.3.1. 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. (89)

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 uyarılarla beraber makrofajlardan ve lökositlerden çeşitli sitokin ile büyüme faktörleri salgılamaya yönelir. 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 sağlmasıyla kritik bir role sahiptir. Fibrin ve hipoksi ile uyarılan makrofajlar, oksijen varlığında bile büyük miktarda laktat salgılanmasıyla angiogenez 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. (91)

5.3.2. Proliferasyon fazı:

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

5.3.2.1. 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.

5.3.2.2. 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. (91)

5.3.2.3. 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. (92)

5.3.2.4. 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. (91)

5.3.3. 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

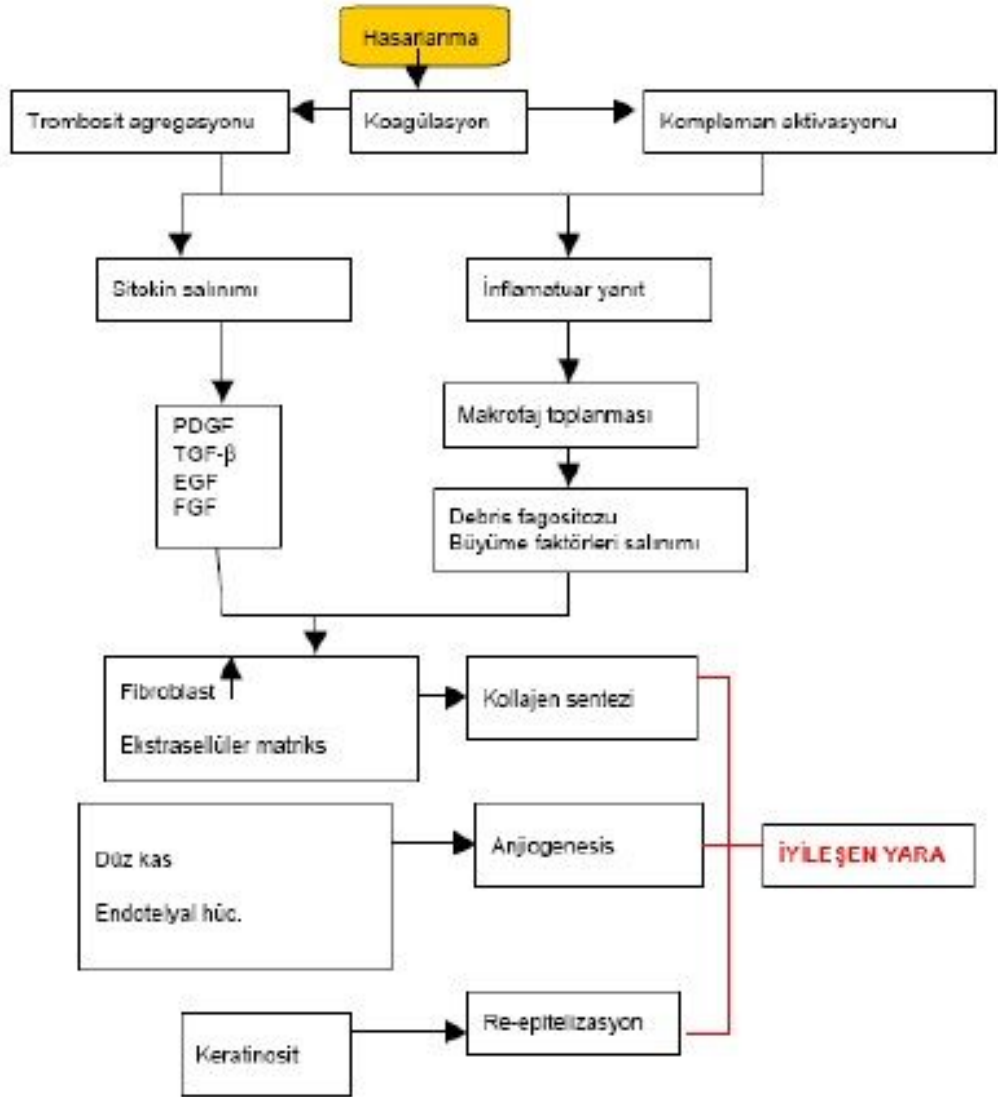
ve gevşektir. Bu gevşeklik, daha iyi organize olmuş, güçlü ve daha dayanıklı lifleri içeren matriksle değiştirilmesi ile düzelir. Yeni matriksin devinimi ve yeniden organizasyonu iyileşmenin önemli bölümlerindedir. Bu devinim başlangıçta hızlı, ancak daha sonra yavaş olarak sürer.

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 bahsedilir.

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. (91)

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.



Şekil 6: Yara iyileşmesindeki olaylar

5.4. Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi:

Tüm yaralanma çeşitlerinde dokularda yara iyileşmesinde farklılıklar vardır. Yara iyileşmesinin durumu değişik yöntemler ile değerlendirilebilir ve iyileşmedeki birçok olay karşılaştırılabilir. İyileşmesinin değerlendirilmesindeki yöntemler;

5.4.1. Biyomekanik yöntemler:

Yara iyileşmesinde gelişen nedbelerin fiziksel durumlarını değerlendirmede günümüzde en sık kullanılan parametreler, patlama basıncı ve kopma kuvvetidir. Kopma kuvveti

değerlendirilirken, dokuda rüptüre neden olan, her cm² birim alana uygulanan kuvvet ölçülür. Patlama basıncı değerlendirilirken boyuttan bağımsız olarak yarada patlamaya yol açacak gerekli güç ölçülür. Karın boşluğunu hava veya sıvı ile doldurup yarayı patlatan basıncın ölçümüne dayanan patlama basıncın ölçümü için basit mekanik tansiyometre ve pnömatik tansiyometreler kullanılmıştır. Bunların dışında gerilim ve enerji absorpsiyon eğrileri, stres dayanıklılık eğrileri gibi birçok mekanik parametre de yara iyileşmesinin fiziksel durumunu değerlendirmek için kullanılabilir. (93)

5.4.2. Histolojik değerlendirme:

İyileşen bir yaranın ana hücresel komponentleri fibroblastlar ve inflamatuvar hücrelerdir. Bunların belli bir büyütme alanına düşen hücre sayısı ve birbirlerine oranı yara iyileşmesinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ayrıca kollajen liflerinin dizilimi ve maturasyonu da bu amaçla değerlendirilir. (94)

5.4.3. Diğer yöntemler:

Yara iyileşmesini değerlendirmede başka yöntemlerde kullanılmıştır. Bunlar; hidroksiprolin ölçümü, kollajen maturasyon testi, doku kültürü, elektron mikroskopik inceleme, mikroanjiyografi ve kompüterize morfometrik analizlerdir. (94)

6. Ekstrasellüler matriks (ESM):

6.1. 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 gerçekleştirme 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.

Ekstrasellüler matriks, dokuların normal gelişimi ve fonksiyonları için gereklidir.(3) Herhangi bir doku yoğunluğunun büyük kısmını oluşturan, proteoglikanlar ve glikozamino-glikanlardan oluşan bir jel içine gömülü “fibröz yapısal proteinler” ve“yapıştırıcı (adeziv) glikoproteinler” içerir.(4) ESM’de bulunan spesifik moleküller, genetik olarak benzer hücrelerle etkileşerek çeşitli biyolojik yanıtlara sebep olurlar.(3)

Bu enzimler içinde MMP’ler önemli bir grubu oluşturmaktadır. (51,52)

ESM, iki biçimde görülür:

1. Bağ dokusu intersitisyel matriksi,
2. Epitel ve bazı mezenkimal hücreler (endotel/düz kas) çevresindeki bazal membran.(4)

Üç birimi vardır:

6.1.1. Kollajen: Pek çok canlıda insanda olduğu gibi en fazla bulunan protein kollajendir. Günümüze kadar 19 farklı tipi tanımlanmıştır. (3,2) Bazıları fibriller yapar (intersitisyel /fibriller kollajenler; tip I,III ve V gibi), diğerleri fibrilsizdir (tip IV gibi) ve bazal membrana katılırlar.(4)

6.1.2. Adeziv Glikoproteinler: ESM komponentlerini birinden diğerine ve hücrelere bağlarlar. Fibronektin, laminin, trombospondin, tenascin ve diğer başka proteinleri kapsar.(4) 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. (4) Bazal membranda ve kan damarlarında da bulunur. Hücreler ve kollajen arasında köprü görevi görür. Bu özellikleri nedeniyle fibronektin, büyüme ve gelişmede, yara iyileşmesinde ve onkogenik dönüşümde önemli rol oynar.(3,1)

- **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.(4) Laminin ESM bileşenleriyle etkileşimlerin yanı sıra çeşitli hücrelerin yapışma, çoğalma ve göç faaliyetlerini de düzenler.(3,31) Laminin hücrelerin hareketliliğini arttırabilir ya da azaltabilir. Bazalepitel hücrelerinin bazal laminadan ayrılması, hızlı büyüme ve MMP salgısı gibi agresif faaliyetler için sinyal oluşturabilir.(4)

6.1.3. Proteoglikanlar: Bağ dokusu yapı ve permeabilitesini düzenlemede rol oynarlar. Aynı zamanda hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen integral membran proteinleridir.(4)

6.2. Kollajenin parçalanması:

Kollajenin parçalanması en fazla kollajenaz (MMP-8) olmak üzere çinkolu metalloproteinaz enzimleri ile gerçekleşir. Bu metalloproteinler; yara iyileşmesinde, normal embriyonik gelişimde doku modelini oluşturmakta, kanser metastazında olduğu gibi angiogenezin başlamasında önemlidir. Çeşitli hücre tipleri tarafından (fibroblast,makrofajlar, nötrofiller, sinovyal hücreler ve bazı epitel hücreleri) yapılan kollajenaz, normal fizyolojik koşullarda kollajeni üçlü heliks yapısından eşit olmayan ve diğer proteazların sindirimine daha duyarlı 2 parçaya ayırır.(4)

6.3. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR (MMP)

MMP'ler ekstraselüler matriksin proteinaköz elemanlarını tamamen bozabilen ve sinyal proteinlerini parçalayabilen, çinko ve kalsiyuma bağımlı enzimlerdir. (43) MMP'ler türlerine göre endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, damar düz kas hücreleri, T lenfositler, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitel hücreleri, mezenkim hücreleri, nötrofiller, trofoblastlar, osteoblastlar gibi oldukça farklı hücre tipleri tarafından ifade edilirler. (51) İnsanlarda MMP ailesi yapısal ve işlevsel özelliklerine göre 5 alt gruba ayrılır: kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, zar tipi MMP'ler ve diğerleri (heterojen alt grup). (54)

MMP'lerin pek çoğu yapı ve işlevleri açısından çok sayıda benzerlik göstermektedirler. Bu ortak özellikler;

- Çinko ve kalsiyuma bağlı endopeptidazlardır.
- Polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, fibroblastlar, kemik hücreleri, endotelial ve epitelyal hücreler tarafından salgılanırlar ve nötral pH'ta çalışırlar.
- Embriyonik gelişme, post-partum uterusun involüsyonu, doku remodellingi, tükürük bezi morfogenezi, diş sürmesi gibi fizyolojik bazı olayların yanı sıra periodontal hastalıklar, artrit,

kanser, aterosklerozis, diabet, osteoporozis, pulmoner amfizem gibi çeşitli patolojik olaylarda da rol oynarlar.

- Katalitik mekanizma aktif merkezdeki çinkoya bağlıdır.
- Zimogenler proteinazlar tarafından veya organomerküryaller tarafından aktive edilebilirler.
- cDNA serileri kollajenaz olanlara homoloji gösterirler.
- ESM komponentlerinin bir ya da birkaçını yıkabilirler.
- Aktiviteleri TIMP'lar tarafından inhibe edilir.(32,33)

MMP'ler yapılarındaki pek çok benzerliğe rağmen ECM bileşenlerini tanıma ve özgünlük açısından bazı farklılıklar göstermektedir. Örneğin, kollajenazlar (MMP-1, MMP-8 ve MMP-13) fibriler ve nonfibriler kollajeni parçalayabilme yeteneğine sahiptir. Jelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9) katalitik bölgelerinde fibronektin benzeri bölge içerirler ve bu özellikleri ile jelatine bağlanabilir ve onu parçalayabilirler. Jelatinazlar ve stromelisinler, bazal membranın temel elemanlarından tip IV kollajen, laminin ve fibronektini bozabilir. Stromelisinler (MMP-3, MMP-7, MMP-10 ve MMP-11) sadece ECM sübstratları üzerine etki göstermeyip diğer MMP'ler, büyüme faktörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler ve tümör nekroze edici faktör - α (TNF- α) gibi sitokinler üzerinde de etki göstermektedir. Bu enzimler ile bağlayıcı proteinlerin ve büyüme faktörlerinin ekstraselüler bölgelerinin parçalanması, hücre büyümesinin modülasyonu, doğrudan hücre-matriks etkileşimi ya da dolaylı olarak büyüme faktörleri biyoyararlılığı düzenlenmektedir. Zar tipi MMP'ler karboksi-terminal bölgelerinde plazma zarına tutunmalarını sağlayan transmembran birim ve hücrenin dış yüzeyinde bulunan ekstraselüler bir bölge içermektedir ve temel görevleri MMP-2 aktivasyonunun düzenlenmesidir. (8) Dokunun yeniden şekillenmesi, MMP aktivitesinin transkripsiyon, translasyon, sekresyon, latent enzim aktivasyonu ve MMP inhibisyonu basamaklarında MMP aktivitesinin modülasyonu ile düzenlenen karmaşık bir süreçtir.

MMP aktivasyonunun kontrolünü sağlayan 2 önemli nokta, latent enzimlerin (proMMP'ler) aktivasyonu ve MMP aktivitesinin matriks metalloproteinazların endojen doku inhibitörleri (TIMP) ve α makroglobulin tarafından inhibisyonudur. (53)

Ekstraselüler alanda pro-MMP'lerin aktivasyonu diğer MMP'ler ve plazminojen aktivatör / plazmin sistemi gibi proteinazlar ve reaktif oksijen türleri gibi proteolitik olmayan araçlar ile gerçekleşmektedir. (55) Metalloproteinazların pek çoğu salımının ardından aktive olurken, stromelisin-3, MMP-23 ve bütün zar tipi MMP'ler bir serin proteaz olan furin ya da bilinmeyen farklı aktivatörler aracılığı ile hücre içinde aktive olurlar ve aktif formda salgılanırlar. (53)

ECM bozucu enzim alt gruplarının ortak bir işlev bölgesi ve aktivasyon mekanizması vardır. Zar tip MMP'ler dışında hepsi proteolitik aktivite kazanılması için aktive edilmeleri

gereken latent pro-form (zimojenler) olarak sentezlenir ve salgılanırlar. Aktif bölgelerinde Zn^{+2} iyonu bulunmaktadır ve stabilitenin korunabilmesi için kalsiyuma ihtiyaçları vardır ve fonksiyonlarını nötral pH'da sürdürürler.

MMP sentezi temel olarak transkripsiyonel aşamada düzenlenir. MMP gen ekspresyonu çok yönlü sinyal yolları ile sürdürülen çok sayıda düzenleyici ve baskılayıcı faktörler aracılığı ile düzenlenir. Bu faktörler içinde; forbol esterleri, integrin kökenli sinyaller, sitokinler ve interlökinler, interferonlar, epidermal büyüme faktörü (EGF), keratosit büyüme faktörü (KGF), sinir büyüme faktörü (NGF), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TNF- α ve ekstraselüler matriks metalloproteinaz indükleyicileri (EMMPRIN) gibi büyüme faktörleri bulunmaktadır. Sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonlar ayrıca mRNA transkripsiyon stabilesini post-transkripsiyonel olarak düzenlemektedirler.

MMP'ler gelişim sürecinde temel efektörlerdir. Endotelial hücre invazyonu, anjiyogenez ve tümör yayılmasında önemli rolleri bulunmaktadır. Hücre göçü, hücre proliferasyonu, apoptoz ve biyolojik olarak aktif moleküllerin işlevini düzenleyen doku morfogenezi süreçlerine katılmaktadır. (54)

Hücre dışı alanda MMP aktivitesi serum yada doku kaynaklı inhibitörler ile kontrol edilmektedir. Serum kaynaklı inhibitörler $\alpha 2$ makroglobulin ve $\alpha 1$ -inhibitör-3 gibi makroglobulinlerdir ve proteazların pek çoğunu inhibe edebilme özelliğindedirler. İnhibitörlerin diğer grubu lokal olarak üretilen ve özgün MMP'leri inhibe edebilen metalloproteinazların endojen doku inhibitörleridir (TIMP). TIMP'ler reproduktif dokularda baskın olarak bulunmakta ve ovaryum ve uterusu pek çok süreçte hormonal olarak kontrol edilip, lokal olarak üretilmektedir. (55)

Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile TIMP'ler arasında sürekli bir denge söz konusudur. MMP ekspresyonu, gen transkripsiyonunu etkileyen faktörlerin etkisi altındaki çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda gelişen yeniden modellenme sırasında artar. Bu sırada MMP'lerin üretimi TIMP'lerin üretimini aşabilir. Böylece MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki denge bozulur. Dengenin MMP aktivitesi yönüne kayması matriksin kontrolsüz olarak yıkılmasına ve sonuçta fizyopatolojik olayların oluşumuna zemin hazırlar. (52) MMP'ler embriyonik gelişim, blastosist implantasyonu, organ morfogenezi, sinir gelişmesi, ovulasyon, servikal dilatasyon, doğum sonrası uterus involüsyonu, endometriyal siklus, kemik yeniden modellenmesi, yara iyileşmesi, anjiyogenez, apoptoz gibi pek çok normal biyolojik süreç ve artrit, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nefrit, nörolojik hastalıklar, kan-beyin bariyerinin

bozulması, deri, kornea ve gastrik ülser, karaciğer fibrozisi, anfizem, fibrotik akciğer hastalıkları gibi patolojik süreçlere katılmaktadır. (55)

Metalloproteinaz ailesinin ilk üyesi olan kollajenaz 1962'de Gross ve Lapiere tarafından bulunmuştur. (34) O zamandan günümüze yaklaşık 20 kadar farklı MMP tespit edilmiştir.

MMP'ler pek çok değişik ajanla aktive olabilirler. İn vitro olarak aminofenilmerkürük asetat, hipokloröz asit (HOCl), sodyum dodesil sülfat, kaotropik ajanlar, deterjanlar, civalı bileşikler ve altın bileşikleriyle non-proteolitik aktivasyon, tripsin ve plazmin gibi çeşitli proteinazlar ile de proteolitik aktivasyon sağlanır.

Aktivasyon süreci in vivo olarak tam anlamıyla çözülememiştir fakat in vivo aktivasyonda doku ve plazma proteinazlarının ve bakteriyel proteinazların oksidatif stres ile birlikte etkili olduğu düşünülmektedir. (35,36,37) Veriler her enzimin proenzim alanında korunmuş bir sistein kalıntısı olduğunu göstermektedir.(33) Bu sistein kalıntısı enzimin aktif bölgesindeki çinko (Zn^{+2}) atomu ile bağlantılıdır. Böylece enzim aktive olduğunda çinko atomuyla reaksiyona girecek olan, aktif enzimin dördüncü bileşeni suyu dışarıda tutar.(38,33) Bahsedilen ajanlar sistein ile reaksiyona girerek sistein-çinko bağlantısını yıkarlar ve enzim aktivasyonunu başlatırlar.(33)

MMP'lerin eksojen inhibitörleri olarak; çinko (Zn^{+2}) ve kalsiyum (Ca^{+2}) şelasyon ajanları (EDTA ve 1,10 fenantirolin) sayılabilir. Fakat bunlar in vitro inhibitörlerdir ve in vivo olarak toksik olduklarından tedavi amaçlı kullanılamazlar. Burada enzimin inhibisyonu aktif bölgedeki çinko iyonunun şelasyonuna dayanmaktadır. (47,32) Daha spesifik şelatörler sentezleyebilmek için fosfat içeren peptitler, sülfüre bağlı inhibitörler ve peptidil hidrokсамik asit deriveleri gibi multipl sentetik peptitler formüle edilmiştir. Belki de en geniş kullanıma sahip sentetik peptitlerden ve potansiyel farmasötik ajan olarak en çok ilgiyi çeken hidrokсамik asit deriveleridir. (32)

Hidrokсамik asit peptidleri kaynaklı MMP inhibitörlerinden olan Galardin (Glycomed, Inc.) iyileşmeyen korneal ülserlerde topikal kullanım için geliştirilmiştir. (45,32) Tümör tedavisinde klinik çalışmalarda kullanılan ilk MMP inhibitörleri olan batimastat ve marimastat'ın MMP inhibitör etkileri de şelasyona dayanmaktadır. (31,36)

Bunların dışında tetrasiklinler ve onların non-antimikrobiyal analogları kimyasal modifiye tetrasiklinler (CMT), MMP'leri birkaç mekanizmayla inhibe edebilirler. Çinko şelasyonuna ek olarak MMP mRNA ekspresyonunu azaltarak aktivasyon sırasında protein işlenmesine müdahale ederek MMP'leri yıkım için hassas hale getirirler.(39,36) Tetrasiklin analogları günümüzde Amerika Birleşik Devletleri yiyecek ve ilaç birliği tarafından kabul edilen ve klinik olarak kullanılmaya başlanmış tek matriks metalloproteinaz inhibitörleridir. (40,41,42,43,44,32)

6.3.1. Metalloproteinazların yapısı:

MMP'lerin primer yapısı incelendiğinde, bu proteinlerin birkaç farklı bölge içerdiği görülür.

1. Predomain: İlk bölge predomain olarak tanımlanan, molekülü sekresyon için hedefleyen, ancak daha sonra uzaklaştırılan ve latent enzimde bulunmayan sinyal peptid dizesidir. (56,57) 80-90 aminoasit içeren aminoterminal propeptiddir. (57)
2. Prodomain: Enzim aktive olduğunda çıkarılır ve yüksek derecede korunmuş PRCGVPDV dizesi içerir. Prodomain yapısında bulunan sistein rezidülerinin enzimin latent formunun korunmasında rol oynadığına inanılır. (56) Prodomain'in çıkarılması, inaktif proenzimin aktif forma dönüşmesini sağlar. (58)
3. Katalitik bölge: Katalitik bölge, histidin rezidüleri içeren, bakteriyel metalloproteinazlardan termolizine analog olan ve fonksiyonel stabilitenin korunması için gerekli olan çinko iyonunu içeren bölgedir. (57)
4. Prolinden zengin bölge: Katalitik bölge ve son bölge arasında yer alır.
5. Hemopeksin benzeri bölge: Son kısımda hem bağlayan moleküllere dizin benzerliği nedeniyle, hemopeksin olarak adlandırılan bölge yer alır. Bu bölge N ve C terminal kısımları bağlayan disülfid bağı içerir ve katalitik bölgeye 5-10 aminoasitlik prolinden zengin bir bölge ile bağlanır. Matrilysin (MMP7) dışında tüm metalloproteinazlarda bulunur. (58) Bu bölgenin fonksiyonu bilinmemekle birlikte substrat spesifitesini sağlama ya da plazminojen aktivatör ürokinaz sistemine analog olma özelliği ile, hücre yüzey reseptör alanını tanıma fonksiyonu gösterdiği ileri sürülmektedir. (56) Substrata bağlanma ve TIMP ile etkileşime girmede fonksiyonel rolü vardır. (57)

Bu genel yapının dışında; Gelatinase A ve B; katalitik bölgelerinde fibronektinin kollajen bağlayan bölgesi ile ilişkili olan ve diğer matriks metalloproteinaz enzimlerinde bulunmayan, sisteinden zengin jelatin bağlayan bir ekstra domain içerirler. (56) Membran tipi metalloproteinazlar (MT-MMP) ve Stromelysin3; Furin benzeri enzimlerin tanımlama sekanslarına homolog olan 10 aminoasitlik bir kısım içerirler. Gelatinase B ve MT-MMPnin tümü; tipV kollajenin a zincirine benzer bir kısım içerirler. MT-MMP aynı zamanda katalitik domainin içinde küçük tek bir kısım ve potansiyel transmembran domaini içerirler. (58)

6.3.2. Metalloproteinazların sınıflandırılması:

Son birkaç yılda MMP tanımlanması oldukça hızlı gelişmiştir. MMP ailesinin eskiden tanımlanmış 7 üyesi varken, yeni keşfedilen metalloproteinazların bunlara eklenmesi ile sayıları giderek artmıştır. Son yayınlara göre insanlarda MMP ailesi en az 20 üye içermektedir. Metalloproteinazların farklı kişiler tarafından keşfi, oldukça karışık bir adlandırma sistemine neden olmuş ve bu nedenle MMP ailesinin üyelerinin herbiri birden fazla isimle adlandırılmıştır. Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği spesifik enzim numaraları ve basit isimler vermeyi önermiştir. (57,58,59)

Biyokimyasal ve klonlama çalışmaları MMP'lerin üç büyük grubu olduğunu göstermiştir;

Bağ dokusundaki interstisyel kollajeni yıkan *spesifik kollajenazlar* (MMP-8,-1,-13), diğer tip kollajenleri ve denatüre kollajeni yıkan *jelatinazlar* (MMP-2), proteoglikanlar, matriks glikoproteinleri ve bazal membran kollajenlerini yıkabilen *stromelizinler* (MMP-3,-10,-11). Bu üç grupta olmayıp MMP ailesine dahil olan diğerleri; *matrilizinler* (MMP-7,26), *metalloelastaz* (MMP-12) ve son yıllarda klonlanan *membrana bağlı metalloproteinazlardır*. (48,49,50,4)

6.4. Metalloproteinazlar (MMP) ve İnhibitörlerinin (TIMP) Çeşitli Patolojik ve Fizyolojik Durumlarla İlişkisi:

Bir çok konuda MMP ailesinin etkinliği tespit edilmiştir. Embriyogenez ve Üremede, Anjiyogenezis, kanser gelişimi ve metastaz, merkezi sinir sisemi hastalıkları ve maligniteleri, Anjiotensin metabolizması, dermal yaşlanma ve KC fibrozisinde suçlanmaktadır.

Üremede yer alan; ovulasyon, implantasyon, gestasyon, parturisyon, laktasyon ve involusyonu içeren pek çok süreç TIMP ve MMP aktivitesine gereksinim gösterir. Blastositin uterus epiteli ve stromayı invaze edebilme yeteneği MMP ile ilişkilidir. Bu durum embriyo ve desidua tarafından üretilen TIMP ile oluşan lokal değişikliklerle ortadan kaldırılabilir. TIMP-1 mRNA artışı ile birlikte trofoblastların invaziv özelliklerinde azalma olur. TIMP ve MMP deki artış büyüme ve fetal- maternal bütünlüğün devamı için şarttır, maternal TIMP-1 in oldukça invaziv olan fetal trofoblastların invazyonuna set çekmesi, onun metastaz sırasındaki organ invazyonuna da engel olabileceğini düşündürmektedir. (67,68)

Tümör hücresi invazyonu ve anjiyogenezisin fonksiyonel olarak pekçok yönden benzerlikleri vardır. Tümör dokusu oluşumu ile başlatılmış anjiyogeneziste ilk kanıt bazal membranda yer alan çözülmüştür. Anjiyogenezisi oluşturan faktörler, tipIV ve tipV kollajen içeren

bazal membranın yıkılımı için MMP üretimini artırır. (69) Örneğin doğal metalloproteinaz inhibitörleri olan TIMP-1 ve TIMP-2'nin topikal olarak verilmesi ile civciv koriyoallantoik membranında spermin ile indüklenmiş anjiyogenezisin inhibe olduğu gösterilmiştir. (67) Böylece anjiyogenezisin inhibisyonu ile TIMP, tümör büyümesi ve metastazını sınırlayıcı rol oynamaktadır. (57,60,67,70,71)

Kanser tiplerinin metalloproteinazlarla ilişkisini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. (72) İnterstisyel kollajenaz (MMP-1); meme, beyin, mide, baş boyun kanserlerinde saptanmıştır. Kolorektal kanserlerde artmış MMP-1 izlenimi, MMP-2; kolon, pankreas, (58) mesane, prostat, deri karsinomlarında , meme ve over kanserinde ve hemen tüm kanser tiplerinde tümör stromasına lokalize olarak izlenir. Hepatosellüler karsinomda artmış MMP-9 düzeyleri bildirilmiştir. (73)

Malign beyin tümörlerinin invazyonuna birkaç MMP aracılık etmektedir Glioma hücrelerinin in vitro koşullarda MMP-1, MMP-2, MMP-3 salgıladıkları ve glioblastoma beyin ekstraktları ve metastatik akciğer lezyonlarında MMP-9 artışı olduğu bildirilmiştir. (79)

Belirli bir yaşdan sonra gelişen deri atrofisinin; kollajenin parçalanmasına yol açan yaşlı dermal fibroblastlardaki yüksek MMP aktivitesine bağlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır. (81)

Karaciğerin yara iyileşmesine bir cevabı olan fibrozis dinamik bir süreçtir ve kalıcı skar oluşmaksızın çözülme potansiyeline sahiptir. MMP-2 ve MMP-14.ün interstisyel kollajenolitik aktivitesi vardır, ancak bu aktivite ilerlemiş fibrozisde azalmıştır ve bu da kollajen birikimi ile sonuçlanır. TIMP-1 ve TIMP-2 insanlarda ve rat modelinde hepatik fibroziste artmış olarak saptanmıştır ve insan karaciğerinde TIMP-1 üretimi fibrozis derecesi ile uyumludur. TIMP/MMP oranındaki artış karaciğerde MMP'in ECM i parçalamasını önleyerek hepatik fibrozisi artırıcı etki yapmaktadır. (82,83,84, 85)

6.4.1. Fıtık ve Metalloproteinazlar ile ilişkisi:1967 yılında Raymond Read'in fıtık onarımı esnasında hastasının rektus kasında da zayıflama farketmesi sebebiyle şüphelenmesi sonucunda, fıtık gelişiminde bağ dokusu metabolizmasında problemlerin de suçlanabileceği düşünüldü. Yapılan bir çok çalışmada bu problemler gösterildi. Fıtık etiyojisinde kollagen tip I/III oranında azalma, doku matriks metalloproteinaz aktivitesi, proteaz-antiproteaz dengesizliği, abdominal aort anevrizması, eklem hipermobilitesi; Ehler-Danlos send., sigara ve yaşlanma gibi faktörlerde sayılmaya başlandı.

Ekstrasellüler matriksin ana bileşeni olan kollagenin yaklaşık 19 tipi vardır. Bunlardan tip I ve III vücudumuzdaki kollagenin % 95 kadarını oluşturmaktadır. Normal fasyada kollagen tip I / tip III oranı: 4/1'dir. Yara iyileşmesinin proliferasyon safhasında bol miktarda salgılanan ve ince liflerden oluşan tip III kollagen daha çok geçici dolgu maddesi olarak işlev görür daha sonra remodelasyon safhasında yarada tip III kollagen azalırken güçlü ve dayanıklı olan tip I kollagen oranı artar. Skar dokusunda tip III kollagen fazlalığı kopma gücü azalmasını ifade eder. Literatürde fitik ve nüks fitik olgularda alınan skar dokusu örneklerinde kollagen I/III oranında tip III kollagen yönünde yükselme olduğu gösterilmiştir.

Diğer üzerinde yoğunlaşarak çalışılmış diğer bir etiyolojik faktörde Doku Matriks Metalloproteinaz aktivitesidir. Bu enzim ailesi ana bileşeni kollagen olan ekstrasellüler matriksi yıkarlar. Fitik gelişimindeki etkileri ilk kez 1996'da Jackson tarafından vurgulanmıştır, bu çalışmada genitoüriner prolapsuslu kadınların vajina duvarından alınan biyopsilerde artmış MMP aktivitesi ortaya konulmuştur.

Inguinal herni ile yapılan çalışmalarda;

- Wirtschafter ve Bentley 1964 yılında yaptıkları çalışmada; iatrojenik lathyrism'in fitik gelişimini uyarıcı ve ekstrakte kollagen miktarını düşürücü olduğunu gösterdiler.(5)
- Wagh ve Read 1971 yılında; inguinal hernili hastaların rektus kasında çözünmez polimerik kollagen oranlarında düşüş saptadılar.(6)
- Conner ve Peacock 1973'te; küçük sıçan ve farelerde β -aminopropionitrile uygulamasının lathyrism'i indüklediği ve lysyl oksidazı inhibe ederek kasık fitiği oluştuğunu gösterdiler.(7)
- Nikolov ve Beltshev 1990'da; direkt inguinal hernili yaşlı hastalarda fascia transversaliste ultrasüruktürel değişiklikler olduğunu kanıtladılar.(8)
- Rodrigues Jr ve arkadaşları 1990 yılında; indirekt inguinal herni hastalarının fasialarında oxytalan elastik liflerinde azalma gösterdiler.(9)
- Ajabnoor ve arkadaşları 1992'de; fitikli hastalardan alınan örneklerde prolin uptake'inin azalmış olduğunu gördüler.(10)
- Friedman ve arkadaşları 1993 yılında; fitik hastalarında fibroblastlarda tip III kollagen overekspresyonu ve protein sentezinde yükselme gördüler.(11)
- Bellon ve arkadaşları 1997'de; direkt fitikli hastalarda (indirekt fitikli hastalarda olmayan) fasyada güçlü bir MMP-2 ekspresyonu sergilendiğini gösterdiler.(12)
- Klinge ve arkadaşları 1999'da; fitik kesesinde hastalarda tip I/III kollagen oranında belirgin düşüş olduğunu ancak MMP-1 ve fibronektin seviyelerinin kontrol grubu ile eşit düzeyde olduğunu gördüler.(13)

- Klinge ve arkadaşları 1999 tarihinde; Western – Blot analizi ile bu hastaların cilt dokusunda tip I/III oranında belirgin azalma olduğunu gösterdiler. İmmüno-histokimyasal olarakta kontrol grubuna göre MMP-1, MMP-13 ve fibronektin seviyelerinde belirgin farklılık gördüler.(14)
- Pans 1999da yaptığı çalışmada; fıtıklaşmamış tarafın fasyasının genişletilebilirlik ve esnetilebilirliğinde kontrol grubuna göre artış saptadı.(15)
- Pans ve arkadaşları 2001de; direkt fıtıklı hastalarda pepsin sindirimi sonrasında (yemek sonrası) kollagen konsantrasyonu ve ekstraktabilitesinde artış olduğunu ancak tip I/III oranlarının etkilenmediğini rapor ettiler.(16)
- Rosch ve arkadaşları 2002 de; cilt fibroblastlarında tip I/III oranlarında azalma bununda tip III pro-kollagen mRNA'sındaki artışa sekonder olduğunu gösterdiler. Reverse transkriptaz – polimeraz reaksiyon analizlerinde MMP-1 mRNA oranının kontrol grubu ile farklılık arzemediğini gösterdiler.(17)
- Borquez ve arkadaşları 2003 tarihinde; cilt hücrelerinde kollagen bütünlüğünün araya giren zayıf fibriller ile bozulduğunu kanıtladılar.(18)
- Hoşgör ve arkadaşları 2004 tarihli çalışmalarında; fıtıklı çocukların fıtık kesesinin kollagen tip I ve tip III ekspresyonu açısından, hidrosel veya inmemiş testisli çocuklar ile farklılık taşımadığını gördüler.(19)
- Kayaoğlu ve arkadaşları 2005 de; direkt fıtık hastalarında plazma ve fıtık kesesi bakır konsantrasyonlarında azalma saptadılar. Bakır lysyl oksidaz için ko-faktördür.(20)
- Abci ve arkadaşları 2005 de; TIMP-2 seviyelerinin başka bir patoloji sebebiyle opere edilen yada fıtıksız hastalara göre direkt kasık fıtıklı hastalarda daha az olduğunu gördüler.(21)
- Taniguchi ve arkadaşları 2006 da; infantların inguinal hernilerinde tip I/III oranlarında azalma saptamadılar.(22)

İnsizyonel herni ile yapılan çalışmalarda;

- Boemi ve arkadaşları 1999 da; rekürren insizyonel fıtıklı hastalardan kültüre edilen cilt fibroblastlarında, vitronektin integrin *rsp.* α 2 artış, kollagen integrin *rsp.* α 2 de azalma saptadılar.(23)
- Klinge ve arkadaşları 2000 de; ciltte kollagen tip I/III oranlarında azalma saptadılar. (24)
- Klinge ve arkadaşları 2001 de; bu hastaların fasyalarında kollagen tip I/III oranlarında azalma saptadılar. (25)
- Si ve arkadaşları 2002 yılında; hastaların pro-kollagen tip I/III oranlarında da azalma saptadılar.(26)

- Zheng ve arkadaşları 2002 tarihli çalışmalarında; tip I/III kollagen ve pro-kollagen mRNA oranında azalma ve MMP-1 ve MMP-13 seviyelerinde artış gözlediler.(27)
- Rosch ve arkadaşları 2004'te; rekürren insizyonel hernili bir infantta tip I/III oranının normal olduğunu sundular.(28)
- Rosch ve arkadaşları 2003 tarihinde ise; tip I/III seviyesinin düşük olduğunu ancak genel kollagen ve tip V kolagen içeriğinde değişiklik olmadığını gördüler. Primer yada rekürren insizyonel fıtıklı hastalarda kollagen α 1(I) domain α 2(I) (DDR-2) pozitif hücrelerin arttığını gördüler. MMP-1 ekspresyonu insizyonel yada inguinal hernili hastalarda, bağ dokusu-benzer büyüme faktörü nüks inguinal hernili hastalarda belirgin olarak artmıştır dediler. (29)
- Junge ve arkadaşları 2004'te; greft etrafındaki dokuda bile kollagen tip I/III oranının bozulduğunu gösterdiler.(30)

7. Gereç ve Yöntem:

7.1. Cerrahi prosedürler:

7.1.1. Denek seçimi:

Bu deneysel çalışma Eylül 2009- Ağustos 2010 tarihleri arasında T.C. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi kliniği ve Ege Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alındı (No:144/2010).

Toplamda Ege Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'ndan elde edilen; vücut ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen, erkek cinsiyet, 12 aylık, 25 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı.

Çalışma süresince sıçanlar; oda sıcaklığında, her bir kafeste en fazla 5 sıçan olacak biçimde standart pellet yemi ve şehir içme suyu ile beslenerek standart metal kafeslerde saklandılar.

Deneysel çalışma 3 aşamalı olarak yapıldı. Deney hayvanlarına üniversitemiz hastanesi Histoloji Laboratuvarlarının durumu göz önünde tutularak gruplar halinde cerrahi müdahale yapıldı. Her 3 aşamada da hayvanların preoperatif hazırlık olarak genel anestezi (35-50 mg/kg ketamin (Ketalar, 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ., Küçükkarıştıran, Lüleburgaz) ve 5-10 mg/kg xylazin (Alfazyne, 0804125-11, Alfasan, Woerden, Holland)) intraperitoneal olarak verildikten sonra müdahale edilecek bölge tüyleri tıraş edilip savlon ile temizlendi. Ve ayakları tespit edildi.

Deneysel çalışmanın ilk aşamasında; sıçanların sağ kasık bölgesi insize edilerek cilt altı, fasya dokusundan yaklaşık 1cm³ boyutlu doku örneği alındı. Uygun transfer koşullarında dokular fibroblastlar elde edilerek çoğaltılmak amacı ile Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'na ulaştırıldı ve usulüne uygun olarak tespit edildi.

Fibroblastlar üretildikten sonra cerrahinin ikinci aşamasında kullanılacak olan eşit boyutlardaki polipropilen meshler bu fibroblastlar ile kültüre edildi. Aynı hayvandan alınan dokulardan elde olunan fibroblastlı meshler aynı hayvana transfer edildi. Her hayvanın kendi kontrolü kendi üzerinde yapıldı.

Deneysel çalışmanın ikinci aşamasında; sıçanların bu kez her iki sırt bölgesi tıraş edilerek cerrahiye hazırlandı ve sağ tarafa sadece vasatlı polipropilen mesh, sol tarafa ise fibroblast kültürlü meshler yerleştirildi.

İnsanlarda yara iyileşmesi aktif bir süreçtir ancak özellikle travma yada cerrahi sonrasında 7-8 ay içerisinde yaklaşık %80 oranında dokunun eski elastikiyet ve dayanıklılığına kavuştuğu bilinmektedir. Sıçanların hayat döngülerinin insanlara göre daha hızlı seyrediyor olması sebebiyle yaklaşık 3 aylık bir takip sürecinin iyileşme için yeterli olduğu düşünüldü.

Son aşamada ise sıçanlar öldürüldü ve hem kontrol hemde kültürlü meshler cilt, cilt altı ile birlikte unblok olarak çıkartıldı ve formol tespiti ile histokimyasal (kollajen I, III) ve immüno-histokimyasal inceleme (TNF- α , IL-1 β , MMP) için histoloji laboratuvarına gönderildi.

İmmünolojik biyomateryal elde edilmek istendiği için, her bir sıçandan alınan doku örneklerinden ayrı ayrı üretilen fibroblastlar yine aynı hayvanlara transfer edileceği için hayvanların birbirleri ile karışmaması gerekiyordu. Hayvanları 7 ayrı işaretleme ile 1 den 7'e kadar numaralandırdık.

Numaralandırılmaları şu şekilde idi;

- 1) her iki kulağı da sağlam
- 2) sol kulak kesik
- 3) sağ kulak kesik
- 4) her iki kulağı da kesik
- 5) her iki kulağı da çentikli
- 6) sağ kulak çentikli
- 7) sol kulak çentikli

Daha sonra greftler sırt bölgesine yerleştirildi. Her hayvanın kontrolü kendi üzerinde oldu. Hayvanların sırt bölgelerinin sağ kısmına kontrol grubu yani sadece vasat ile yıkanmış polipropilen meshler; sol kısmına ise fibroblast kültürlü polipropilen meshler yerleştirildi.

7.1.2. Operasyonun yapılışı:

İlk örnek alma aşamasında sıçanların her iki kasık bölgesi tıraş edildikten sonra supin pozisyonda yatırıldı ve batikon ile bölge temizliği yapıldı. Üzeri steril yeşil ile örtüldü. Operasyonlarda kullanılan tüm alet ve malzemeler sterilize edilmişlerdir. 20 no bistüri ucu ile sağ inguinal bölgeye yaklaşık 1x1cm boyutlu insizyon yapıldı. Cilt altı dokusu disseke edilerek fasya görüldü. Fasya ve cilt altını içeren 1cm³ boyutlu doku örneği alındı. Cilt 3/0 ipek keskin sütürler ile simple suture edildi ve batikon ile temizlenerek operasyona son verildi. Bu örnekler

en fazla dört saat içerisinde fibroblast hücresi elde edebilmek için Celal Bayar Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji A.D.'na ulaştırıldı.



Resim 1: Dokudan cilt altı, fasya örneklerinin alınması

İkinci aşamada ise kültür ortamında elde edilen fibroblastlı meshler ve sadece vasat ile yıkanmış polipropilen meshler yaklaşık 2x2x2 cm boyutunda olacak biçimde hazırlandı. Genel anestezi altında bu sefer prone pozisyonunda her iki sırt bölgesi de tıraş edilen sıçanlar batikon ile temizlendikten sonra ayakları tespit edildi. Her iki bölgeye de ayrı ayrı yaklaşık 2cm boyutlu ensizyon uygulandı ve fasyaya kadar derinleştirildi. Sırtın sol bölgesine hücreli meshler 3-4 kat olacak biçimde, sağ tarafına ise sadece vasat ile yıkanmış polipropilen meshler usulüne uygun olarak yerleştirildi. Greftlerinde iki köşesinden geçecek şekilde cilt 3/0 ipek keskin sütürler ile tek tek kapatıldı ve operasyona temizlik sonrasında son verildi.



Resim 2: Kontrol grubu ve hücreli polipropilen meshlerin yerleştirilmesi.

Üçüncü ve son aşamada ise yaklaşık 3 ay boyunca greft transferi sonrasında standart koşullarda yaşayan deneklere yine genel anestezi uygulandı. Sırt bölgeleri tekrar tıraş edilerek batikon ile temizlik yapıldıktan sonra oraya implante edilen hem kontrol grubu hemde fibroblastlı

meshler unblok cilt, cilt altı dokuyu da içerecek biçimde eksize edildi. Ve hayvanlara servikal dislokasyon ile ötanazi yapıldı. Ve sonrasında tıbbi atık poşetleri ile ithaf edilmek üzere deneysel laboratuvar yetkililerine teslim edildi. Eksize edilen dokular formol tespiti sonrasında immunohistokimyasal ve histokimyasal inceleme amacı ile Histoloji Laboratuvarına teslim edildi.



Resim 3: Ratlara implante edilen meshlerin çıkarılması

7.1.3. Deneklerin bakımı ve takibi:

Ratlar, postoperatif hemen kafeslerine alındı ve kafesleri spot ışık altında ısıtılarak hipotermi ve buna bağlı mortalite önlemleri alındı. Postoperatif birinci günden itibaren standart pellet

yemi ile beslenmeye başlandı. Bütün deneklere normal içme suyu verildi. Deneklere yem ve su dışında herhangi bir ilaç verilmedi. 90 gün boyunca takip edilen denekler de (exitus dışında) herhangi bir komplikasyona rastlanmadı.

7.2. Histolojik prosedürler:

7.2.1. FİBROBLAST HÜCRELERİNİN DOKUDAN ELDESİ⁽¹⁴¹⁾

Cerrahi olarak deneklerin sağ alt kadranı cerrahi şartlar sağlandıktan sonra açılarak ve deri altı ve fasiadan 1x1x1cm ebatlarında doku örnekleri %10 fetal sıgır serumu (FBS, F-7524, Sigma, St. Louis, USA), 50 ug/ml penisilin/50 ug/ml streptomisin (P-0781, Sigma, St. Louis, USA), 2mM L-glutamine (G-7513, Sigma, St. Louis, USA) içeren RPMI-1640 (R-7388, Sigma, St. Louis, USA) kültür ortamı ve ortam sıcaklığı 37°C olacak şekilde Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji AD hücre kültürü laboratuvarına steril olarak doku eldesinden en fazla 4 saat içinde ulaştırıldı. Hücre kültürü laboratuvarında steril ortamda örnekler steril fosfat tampon solüsyonu ile (PBS, L-1815, Biochrom, Berlin, Almanya) 2 defa yıkandıktan sonra steril bistüri yardımı ile küçük parçalara ayrıldı. Daha sonra örnekler 3 ml tripsin-EDTA solüsyonu (T-4049, Sigma, St. Louis, USA) içerisinde 6-18 saat +4 °C de bekletildi ve bu süre sonunda örneklerden tripsin alındı ve içerisinde kalan bir miktar tripsin ile 20-30 dk. 37°C de kültüre inkübe edildi. Örneklerdeki büyük parçalar alındıktan sonra kültür kabına 10 ml kültür vasatı ilave edilerek tripsin aktivitesinin sonlandırılması sağlandı. Daha sonra örneklere 15 ml lik tüp içerisinde alınarak 1000 rpm de 5 dk. sentrifüj işleminden sonra üstte kalan kısım atılarak altta kalan hücrelerin bulunduğu kısma 10 ml yeni kültür vasatı ilave edilerek tekrar sentrifüj işlemi uygulandı. İkinci yıkama işleminden sonra elde edilen hücreler üzerine 5 ml kültür vasatı ilave edilerek 5 cm çaplı petripler içerisinde 1 ml hücre ve 4 ml kültür vasatı olacak şekilde 5 adet petri hazırlandı.

7.2.2. HÜCRELERİN KÜLTÜRE EDİLMESİ⁽¹⁴¹⁾

Petri kaplarına kültüre edilen hücrelerin, 2 günde bir kültür vasatları değiştirilerek çoğalmasları takip edildi. Hücreler konfluent olduklarında yeterli sayıda hücre elde edilinceye kadar pasajlama işlemi yapıldı. Pasajlama işlemi sırasında hücrelerin üzerindeki kültür vasatı alındıktan sonra 2 ml tripsin/EDTA solüsyonu konarak 5 dk 37°C'de %5 CO₂'li inkübatörde bekletildi. Hücrelerin kültür kabından kalktıkları kontrol edildikten sonra üzerine 2 ml kültür vasatı ilave edilerek tripsin/EDTA etkisinin durdurulması sağlanarak ve hücreler 15 ml' lik tüplere toplanarak 5 dk 1000 rpm hızda santrifüj edildi. Hücrelerin üst kısmında bulunan kültür vasatı atılarak 6 ml kültür vasatı ilave edilerek pipetaj yapıldı ve hücrelerin eşit miktarda dağılımı

sağlandıktan sonra bir adet petri kutusundaki hücrelerin 3 adet petri kutusuna paylaştırılarak kültürü yapıldı.

7.2.3. HÜCRELERİN DONDURULARAK SAKLANMASI ⁽¹⁴¹⁾

Hücrelerden yeterli sayıda pasajlama işlemi sağlanıp, yeterli sayıda hücre elde edildikten sonra pasajlama sırasında tarif edilen şekilde hücreler kaldırılıp, hücrelerin bir kısmı mesh üzerine aktarıldı, diğer hücreler ise daha sonra tekrar kullanılmak üzere dondurularak saklandı. Dondurulma işlemi sırasında her bir vial için 1 ml olacak şekilde 1:9 oranında hazırlanan DMSO (A3672,0250, Applichem, Darmstadt, Almanya):FBS (S0113, Biochrom AG, Berlin, Almanya) hücre dondurma vasatı ilave edilip, sıvı azot tankında saklandılar.

7.2.4. İN VİTRO ORTAMDA ELDE EDİLEN HÜCRELERİN İDENTİFİKASYONU ⁽¹⁴¹⁾

Elde edilen hücrelerin fibroblast veya fibroblast benzeri hücreler olduğunun belirlenmesi amacı ile hücrelerden bir kısmındaki kültür vasatı uzaklaştırılarak bir defa steril PBS ile yıkandıktan sonra %4' lük paraformaldehit ile 30 dk tespit edildi. Tespit işleminden sonra 3 kez 5 dk PBS ile yıkanarak ve endojen peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için 10 dk % 3' lük hidrojen peroksit (H₂O₂) (K31355100, Merck, Darmstadt, Almanya) uygulandıktan sonra, hücreler 3 defa PBS ile yıkandı. Permeabilizasyon için hücreler %0.1 Triton-X 100 (A4975,0100, Applichem, Darmstadt, Almanya) ile 15 dk buz üstünde inkübe edilerek ve 3 defa PBS ile yıkandıktan sonra 1 saat bloking solüsyonu (K023, DBS, California, USA) konarak bekletildi. Anti-kollagen-I ve kollagen-III antikorları ve anti-MMP-2 (Santa Cruz, sc-13595, USA), anti-MMP-3 (Santa Cruz, sc-6839, USA) ve anti-MMP-9 (Santa Cruz, sc-6840, USA) antikorları ile bir gece +4 C⁰ de inkübe edilip, ertesi gün 3 defa PBS ile yıkanan hücreler biotinlenmiş ikincil antikor (KP500, DBS, California, USA) ile 30 dk. inkübe edildi ve PBS ile 3 defa 5' er dk yıkandı. Hücreler daha sonra streptavidin hidrojen peroksidaz (KP500, DBS, California, USA) ile 30 dk bekletilerek ve tekrar PBS ile 3 defa yıkanarak immunoreaktivitenin görünürlüğünü sağlamak üzere Diaminobenzidine (DAB, K007, DBS, California, USA) kromojeni 5 dk uygulandı ve distile su ile 10 dk. yıkandılar. Mayer's Hematoksilin (02274390059, J.T.Barker, Deventer, Holland) ile 5 dk boyama yapıldıktan sonra hücreler distile su ile 10 dk yıkanarak direkt olarak kapatma medyumu (K002, DBS, California, USA) ile kapatılarak Olympus marka BX 40 mikroskop ile incelendi..

7.2.5. ELDE EDİLEN HÜCRELERİN MESH ÜZERİNDE KÜLTÜRE EDİLMESİ ⁽¹⁴¹⁾

Elde edilen hücrelerin deneklere transferi sırasında kullanılacak olan propilen mesh üzerinde kültüre edilmesi amacı için öncelikle meshlerin kültür ortamına konması gerekiyordu. Steril

olarak alınan meshler hava akışlı kabin içinde steril makasla 24 gözlü kültür kaplarının gözlerine uyacak şekilde kesilerek önceden 1 ml kültür vasatı konmuş kültür kabının gözlerine yerleştirildi. Her bir gözdeki mesh üzerine ise 15 ml lik tüplerde eş zamanlı olarak toplanan hücreler ilave edildi. Mesh ile birlikte hücreler 5 gün süre ile inkübe edilerek mesh üzerinde uyumları sağlanarak kültüre edildi.

7.2.6. MESH ÜZERİNDE KÜLTÜRE EDİLEN HÜCRELERİN DENEKLERE TRANSFERİ

Cerrahi işlem uygulanacak deneklere 35-50 mg/kg ketamin (Ketalar, 002038, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ., Küçükkarıştıran, Lüleburgaz) ve 5-10 mg/kg xylazin (Alfazyne, 0804125-11, Alfasan, Woerden, Holland) olacak şekilde intraperitoneal olarak işlem den hemen önce uygulandı.

Örneklerin yara yerine transferinden 3 ay sonra elde edilen hem kontrol hemde hücreli meshler cilt, cilt altını da içerecek biçimde eksiz edildi. Alınan biyopsi örnekleri histokimyasal ve immunohistokimyasal analiz için % 10 formalin solüsyonunda tespit edilerek laboratuara ulaştırıldı.



Resim 4: Fibroblast kaplı meshler.

7.2.7. ÖRNEKLERİN PARAFİN DOKU TAKİBİ

Tespit edilen örnekler, fiksatiflerin uzaklaştırılmaları amacıyla 1 gece akar su altında yıkandıktan sonra, dehidratasyon amacıyla 30' ar dakika %60'dan %80' e artan etil alkol serilerinden geçirildi. %95 alkol içerisinde 1' er saat iki değişim sağlanarak tutulan örnekler 30 dakika 1:1 oranında ksilen-alkol karışımına ve şeffaflaştırma amacıyla 1' er saat iki değişim ksilene tabi tutuldu. 1:1 ksilen:parafin içerisinde 30 dakika 60° C' lik etüvde tutulan örnekler bir saat 2 değişim parafin ile immersiyonu sağlandıktan sonra blok kaplarına alınarak parafin içerisinde gömüldü. Alınan 5 µ'luk kesitler ile histokimyasal inceleme için hematoksilen-eozin, immunohistokimyasal inceleme için indirek immunoperoksidaz boyamaları yapıldı.

7.2.8. HEMATOKSİLEN- EOZİN BOYAMASI

Rotary mikrotom (RM 2135, Leica) aracılığı ile alınan 5 µm' lik parafin kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 gece 60° C'lik etüvde bırakıldıktan sonra, 30'ar dakika iki değişim ksilene tabi tutuldu ve ardından rehidratasyon işlemi için %95' den %60' a azalan alkol serilerinden geçirilen kesitler 5 dakika akar su altında yıkanarak temizlendi. Hematoksilen (01562E, Surgipath, Bretton, Peter Borough, Cambridgeshire) ile 30 dk. boyandıktan sonra, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 5 dk. akar suda yıkandı. Daha sonra kesitler 2 dk. eozin (01602E, Surgipath, Bretton, Peter Borough, Cambridgeshire) boyası ile boyandı ve aynı şekilde 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 (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı.

7.2.9. İNDİREKT İMMÜNOPEROKSİDAZ YÖNTEMİ

Alınan kesitler immunohistokimyasal 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 azalan derecede alkol serileri ile rehidratasyon sağlanarak distile suda 10 dakika bekletilip, Dakopen (IM3580, Immunotech, Marseille, France) ile sınırlandırılan % 0,5'lik tripsin (EK001-10K, Biogenex, San Ramon, USA) solüsyonu içinde oda sıcaklığında 15 dakika tutulan kesitlere, doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dk %3' lük H₂O₂ uygulandı. 3 defa 5'er dakika fosfat tampon solüsyonu (PBS; Posphate buffer solution) ile yıkanan kesitler 10 dakika bloklama solüsyonu (85-6543, Histostain plus kit, Zymed, San Francisco, USA) ile muamele edildi. Bloklama solüsyonu dokudan uzaklaştırıldıktan sonra primer antikolar anti-kollajen-1, anti-kollajen-3, anti-MMP-1, anti-MMP-13, anti-MMP-3, anti-IL-1β ve anti-TNF-α ile bir gece inkübe edildi. Ertesi gün tampon solüsyonu ile 3 defa yıkanan kesitler, biotin-streptavidin hidrojen peroksidaz ikincil antikor (85-6543, Histostain plus kit, Zymed, San

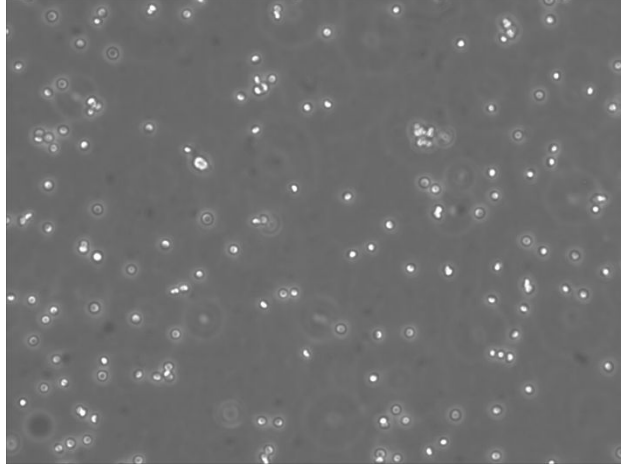
Francisco, USA) ile 30'ar dakika boyandı. Yine üç defa 5'er dakika tampon solüsyonu ile yıkanan kesitler, oluşturulan immuno-histokimyasal reaksiyonun görünürlüğüne saptamak amacıyla diaminobenzidine (DAB 85-6543, Histostain plus kit, Zymed, San Francisco, USA) ile 5 dk boyandı. Mayer's hematoksilen (02274390059, J.T.Barker, Deventer, Holland) ile artalan boyaması sağlandıktan sonra distile su ile 10 dk yıkanan kesitler kapatma medyumuna (K002, DBS, California, USA) ile kapatılarak iki histolog tarafından farklı zamanlarda değerlendirilerek, immunoreaktiviteler negatif (-), zayıf (+), orta (++) ve şiddetli (+++) pozitif olarak değerlendirildi.

Elde edilen immunoreaktivite dağılımları HSCORE analiz yöntemi ile değerlendirildi. İmmunohistokimyasal değerlendirmenin yapıldığı bir diğer yöntem ise HSCORE 'dur. Bu yöntemde $HSCORE = \sum P_i (i+1)$ formülü kullanılır. İmmunohistokimyasal değerlendirmeye yukarıda tarif edildiği gibi negatif (-), zayıf (+), orta (++) , şiddetli (+++) veya çok şiddetli (++++) olarak değerlendirilir. 'i' değeri boyanmanın şiddetini 'Pi' değeri bu boyanma şiddetinde kaç hücrenin olduğunu %0-%100 arasında vermektedir. Değerlendirmeler 100 hücrede yapılır ve 100 hücrede kaç adet boyalı hücre var ise değerler formül ile değerlendirilir. Bu değerlendirme sonucunda elde edilen veriler ANOVA testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Kolonlar arasındaki karşılaştırma TUKEY Post Hoc testi ile yapıldı ve istatistiki sonuçları elde etmek için GraphPad Instat manuel istatistik programı kullanıldı.

8. BULGULAR:

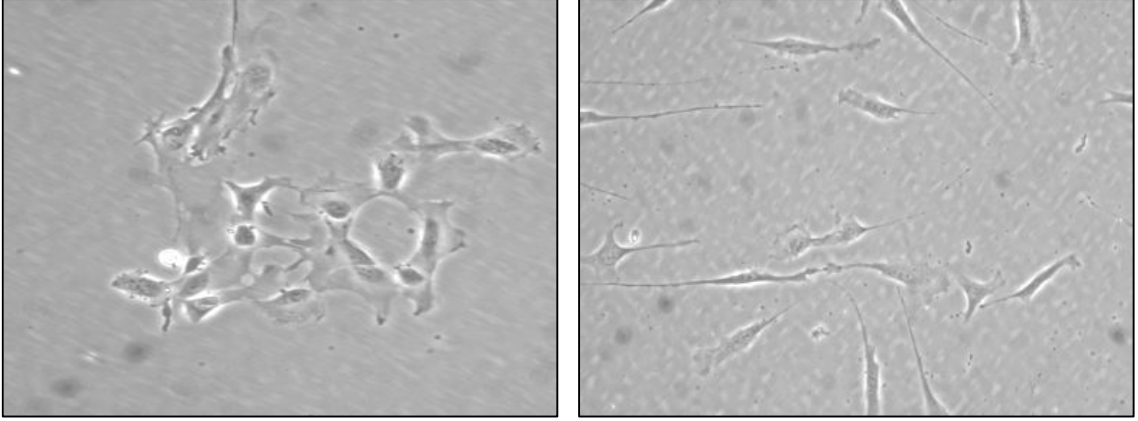
8.1 Hücre kültürü:

Alınan toplam 21 adet primer kültür örnekleri tripsin-EDTA solüsyonu içerisinde inkübasyon sürecinden sonra %0.1 lik jelatin ile kaplanmış 6 gözlü kültür kaplarına aktarıldı. Aktarılan hücrelerin tek tek hücreler oldukları gözlemlendi. (resim-5)



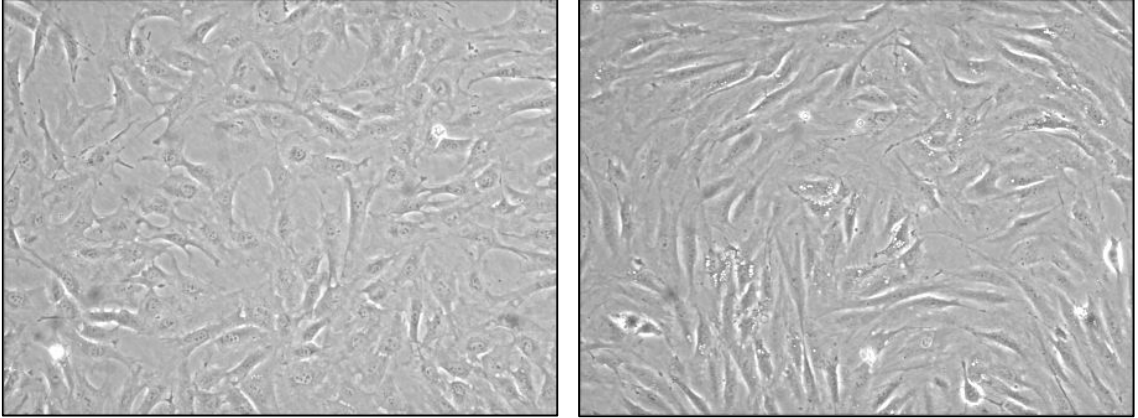
Resim 5: Tek tek hücreler 3.günden itibaren gözlemlendi.X100

Ertesi günü hücrelerin yapışmaya başladıkları gözlemlendi. Her iki günde bir kültür vasatı değiştirilerek kültüre 15 gün devam edildi. Çoğalmayan 6 örneğin kültürüne devam edilmeyerek çalışma 15 örnek ile tamamlandı. Kültürün 5. gününden sonra hücrelerin çoğalmaya başladıkları ve yer yer koloni oluşturdıkları gözlemlendi. (resim-6)



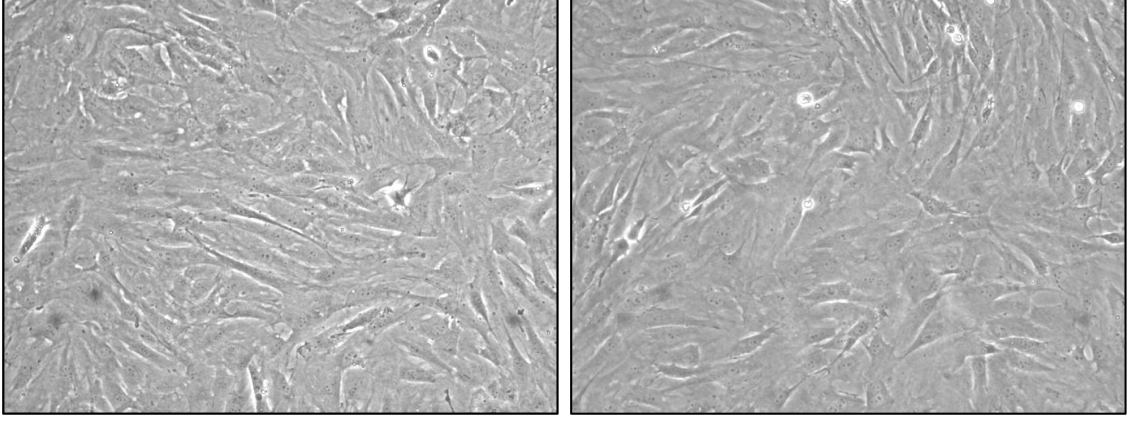
Resim 6: Fibroblast benzeri fuziform hücrelerin petriye yapıştıkları gözlemlendi. X200

Hücreler fuziform şekilli, açık sitoplazmaları ve aktif çekirdek içeren hücreler özelliğinde idi. Hücreler kültür kaplarınıın %65-80 oranında kapladıkları gözlemlendikten sonra pasaj yapıldı. (resim-7)



Resim 7: Kültürün 10.günü X200

R



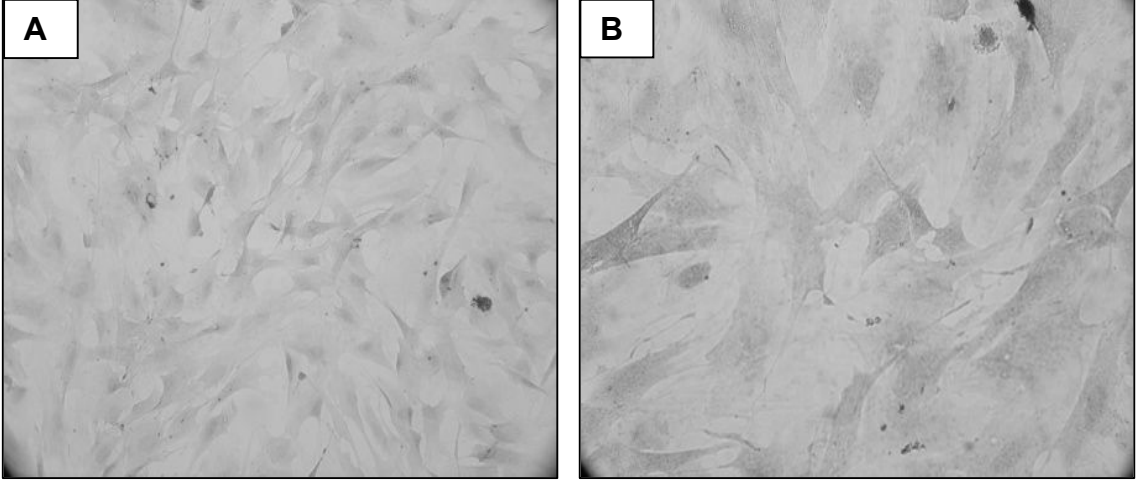
Resim 8: Kùltürün 15.günü X200

Pasaja 15 gün daha devam edilerek hücrelerin çoğaldıkları gözlemlendi. (resim 8) Hücrelerin bir kısmı pasaj sırasında immunohistokimyasal analiz için 24 gözlü kültür kaplarına ekilerek incelendi. Pasaj yapılan hücrelerin bir kısmı deneklere transfer edilmesi amacı için propilen mesh üzerine ekilerek kültüre devam edildi. Mesh üzerinde 5 gün kültüre edilerek hem hücrelerin meshe uyumları hemde çoğalmaları sağlandıktan sonra steril şartlarda transfer edilen hücreler deneklere transfer edildi.

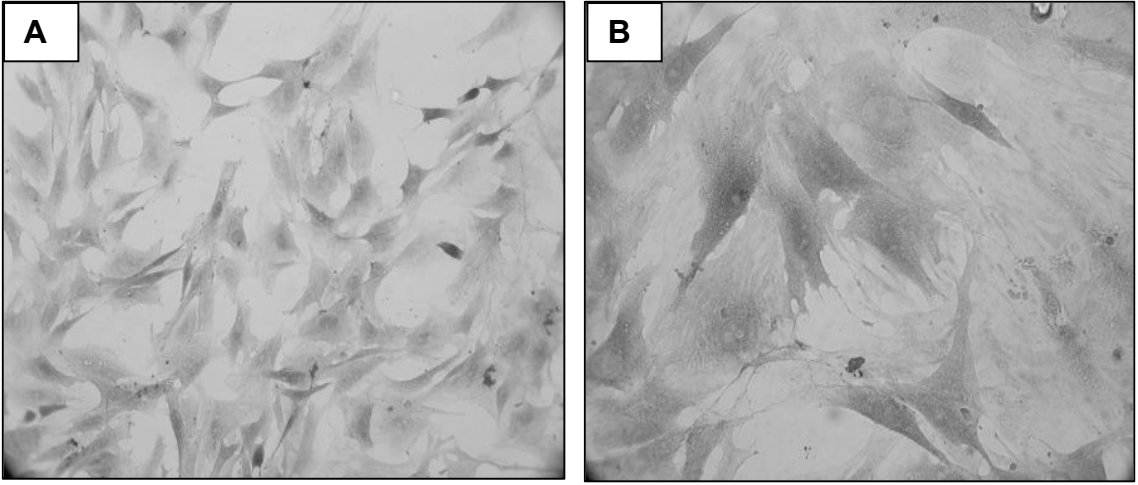
8.2 İmmunohistokimya sonuçları:

Kùltürün 1. hafta ve 2. haftasında elde edilen hücrelerin immunohistokimyasal analizleri sonucunda kollajen-I ve kollajen-III immunoreaktivitelerinin pozitif olduğu saptandı. Hücrelerin bazıları fuziform yapısını korur iken, bazı hücrelerin daha büyük ve ökromatik çekirdekli oldukları gözlemlendi. Hücre kültüründe elde edilen ve morfolojik olarak fibroblast benzer olan hücrelerin immunohistokimyasal değerlendirme sonuçları için 5 örnek değerlendirmeye alındı. Hücrelerin hem kollajen-I hemde kollajen-III sentezini yaptığı gözlemlendi. Her iki hücre grubunda da kollajen-I ve kollajen-III immunoreaktivitelerinde gruplar arasında benzer olduğu ve HSCORE değerlendirmeleri sonucunda istatistik olarak farklı olmadığı gözlemlendi ($P>0.05$) (Tablo 6) ve fibroblast hücreleri oldukları kanıtlandı.

Kollajen- I ve III immunoreaktivitelerinin pozitif olduğu izlendi.



Resim 9: H¼cre k¼lt¼r¼n¼n 15. g¼n¼nde Kollajen-I immunoreaktivitesi. A: X200, B: X400



Resim 10: H¼cre k¼lt¼r¼n¼n 15. g¼n¼nde Kollajen-III immunoreaktivitesi.

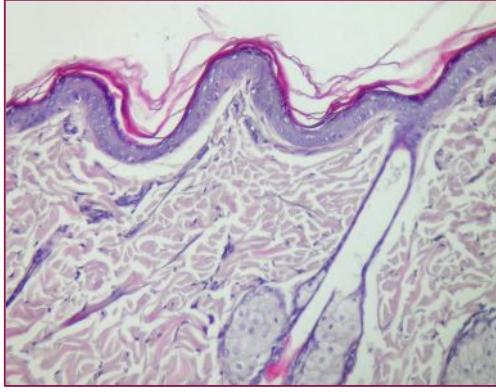
A: X200, B: X400

Örnek	Col-1	Col-3
1 no'lu	95±23.45	34±9.52
2 no'lu	92.22±16.75	66.67±15.28
3 no'lu	82.56±40.22	58.0±2.83
4 no'lu	84.11±66.83	21.0±12.73
5 no'lu	54.56±22.84	22.67±16.17

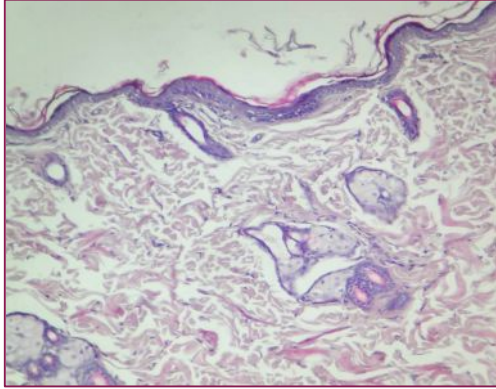
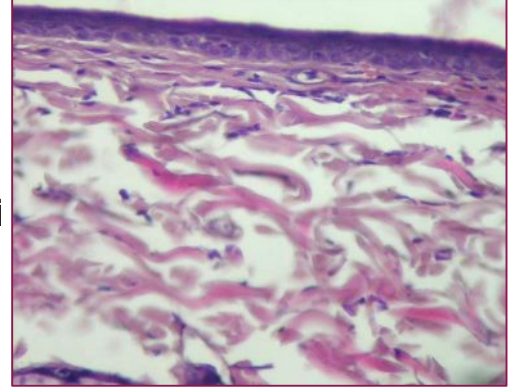
Tablo 6: Kültüre edilen hücrelerden HSCORE analizi sonucunda elde edilen Kollajen- I ve Kollajen-III dağılımları ile bu hücrelerin fibroblast oldukları gösterildi.

8.3. Dokuya transfer yapıldıktan sonraki histokimyasal ve immuno-histokimyasal sonuçlar:

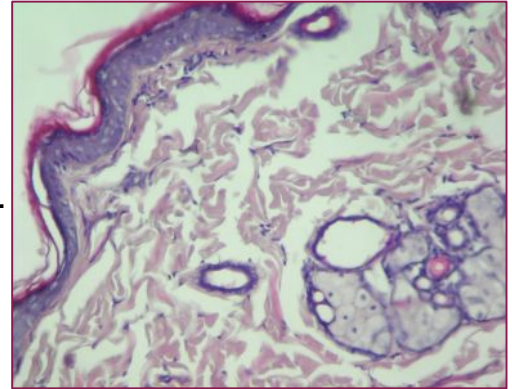
Elde edilen hücreler polipropilen mesh üzerine pasaj yapıldıktan sonra hücrelerin mesh üzerinde çoğaldıkları gözlemlendi. Mesh ile birlikte hücreler direkt olarak deneklere tranplante edildi. 3 ay sonra alınan biyopsi örnekleri histokimyasal ve immunohistokimyasal yöntemler ile incelendi. Histokimyasal analiz için örnekler H-E ile boyandı. Polipropilen mesh ve deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen grubuna ait örnekler incelendiğinde epidermis ve dermis kolaylıkla ayırt ediliyordu. Her iki grupta epidermiste hücre kaybı gözlenmedi ve epitelin çok katlı keratinize yassı epitel olduğu izlendi. Dermisde ise lamina propria tabakasında bağ doku lifleri, hücreleri ve kapillerlerine ait kesitler gözlemlendi. Bağ dokusu içerisinde her iki grupta da PNL infiltrasyonu gözlenmedi. Polipropilen mesh uygulanan grupta ise dermis tabakası içerisinde meshe ait yapılar gözlenmedi.



HÜCRELİ

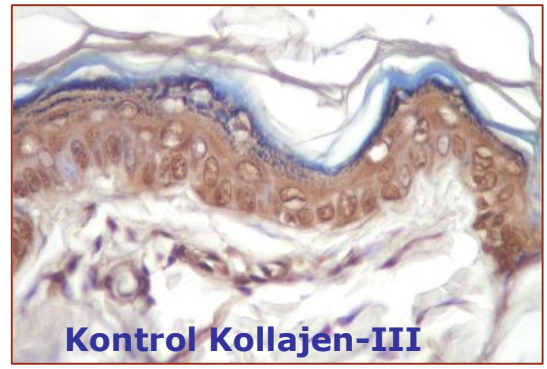
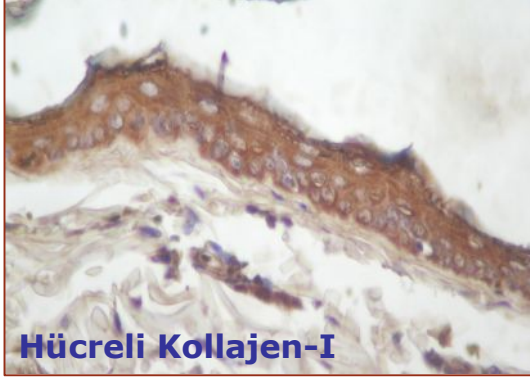


KONTROL



Resim 11: Hücreli ve Kontrol gruplarından alınan biyopsi örneklerinin Hematoksilen - Eozin boyama sonuçlarında kollajen I/III oranında anlamlı fark saptanmadı X200.

İmmunohistokimyasal analiz sonucunda ise, kollajen-I ve kollajen III immuno-reaktiviteleri gözlemlendi. Dermis içerisindeki kollajen I ve kollajen III immuno-reaktiviteleri bağ dokusu liflerine ait idi. Kollajen I ve kollajen III immuno-reaktivitelerinin bağ dokusu içerisinde orta şiddette (++) ve yer yer şiddetli pozitif (+++) olduğu saptandı ve her iki immuno-reaktivitenin birbirlerine benzer olduğu izlendi.



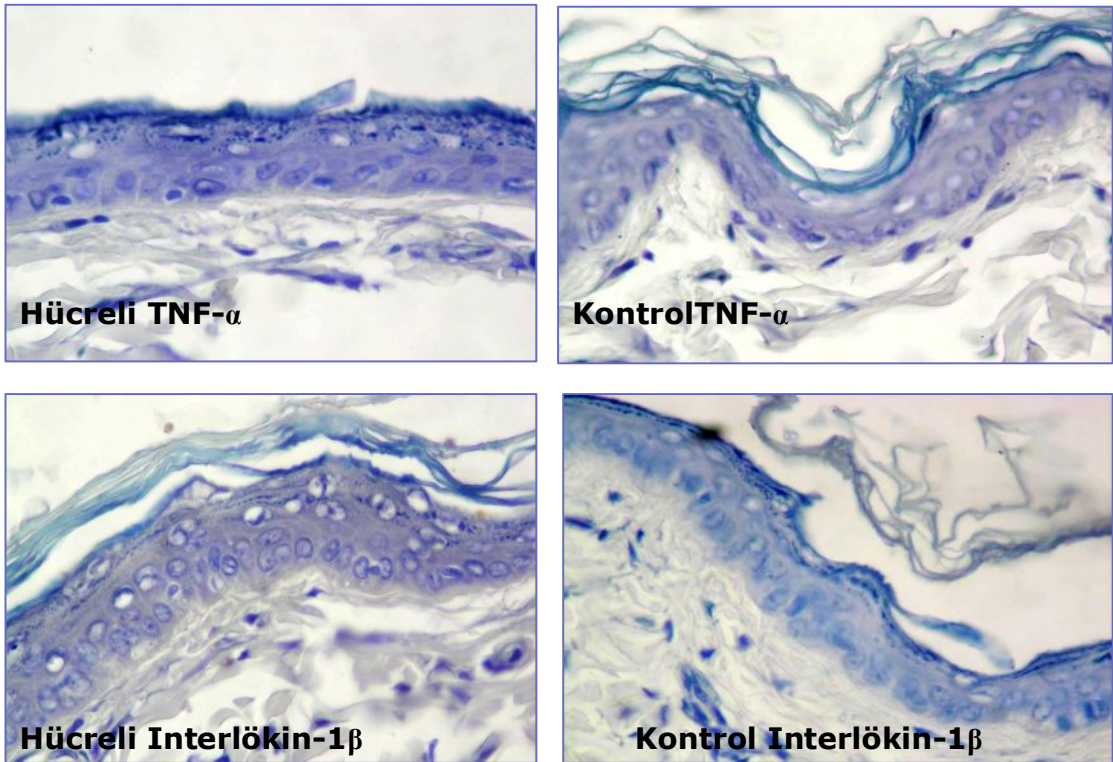
Resim 12: Hücreli ve Kontrol gruplarından alınan biyopsi örneklerinin kollajen-I ve Kollajen-III immunohistokimyasal analizleri sonucunda da anlamlı farklılık saptanmadı X400

Hücreler dokuya transfer edildikten sonra elde edilen kollagen-I ve kollagen-III sonuçları için 12 örnek değerlendirildi. Karşılıklı değerlendirme sonuçlarında elde edilen değerler istatistiki olarak karşılaştırıldığında $P>0.05$ olduğundan anlamlı bulunmadı ve polipropilen mesh grubu ile deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen grubu arasında kollagen dağılımı arasında fark gözlenmedi ve kollagen-I ile kollagen-III oranları arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Örnek Kontrol	Col-1	Col-3
1 no'lu	52.58 ± 17.35	51.17 ± 20.97
2 no'lu	48.70 ± 12.00	51.23 ± 18.42
3 no'lu	51.25 ± 16.68	50.35 ± 19.86
4 no'lu	50.35 ± 11.57	47.33 ± 16.44
5 no'lu	51.83 ± 10.22	49.40 ± 12.97
6 no'lu	49.36 ± 11.65	52.27 ± 17.54
7 no'lu	50.45 ± 15.56	50.47 ± 13.84
8 no'lu	53.60 ± 18.21	51.90 ± 15.03
9 no'lu	52.11 ± 17.25	51.64 ± 14.75
10no'lu	51.38 ± 16.75	52.02 ± 14.11
11no'lu	50.44 ± 15.40	50.46 ± 13.08
12no'lu	52.73 ± 12.91	49.35 ± 12.80
Örnek Hücreli	Col-1	Col-3
1 no'lu	50.67 ± 6.11	50.17 ± 1.17
2 no'lu	52.33 ± 3.26	50.33 ± 1.16
3 no'lu	51.00 ± 1.00	50.00 ± 2.65
4 no'lu	51.00 ± 1.73	50.67 ± 1.53
5 no'lu	50.33 ± 2.52	51.00 ± 1.06
6 no'lu	50.00 ± 2.00	49.34 ± 0.58
7 no'lu	49.67 ± 05.58	48.33 ± 1.53
8 no'lu	50.33 ± 1.16	50.00 ± 1.03
9 no'lu	48.45 ± 1.25	49.67 ± 2.08
10no'lu	51.83 ± 4.78	50.22 ± 4.16
11no'lu	50.33 ± 1.40	50.64 ± 1.82
12no'lu	52.79 ± 2.18	49.66 ± 2.83

Tablo 7: Kontrol ve hücreli gruptaki kollagen dağılımlarının HSCORE analizi ANOVA testi sonuçları ile anlamlı fark gözlenmedi.

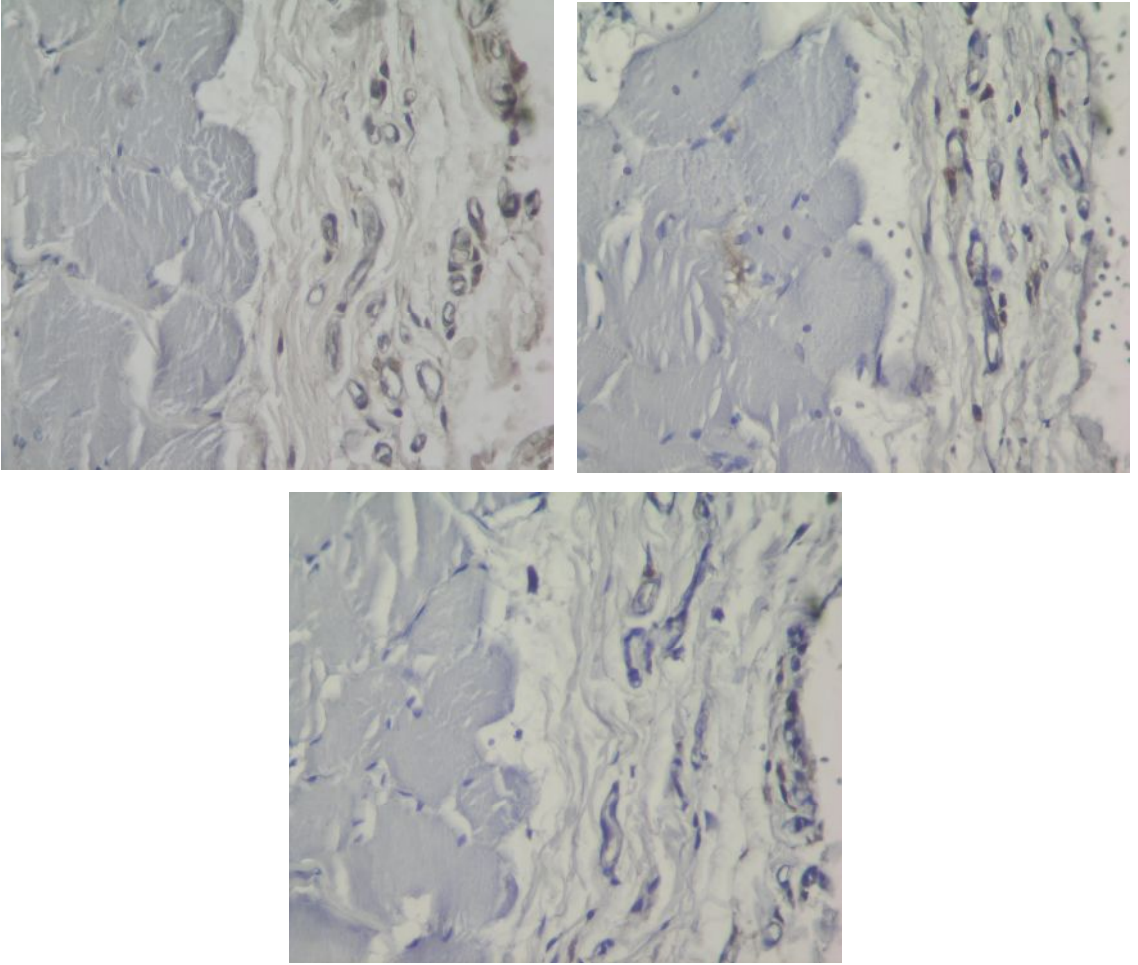
Özellikle bağı dokusunda PNL infiltrasyonu olmamasına uyumlu olarak, TNF- α ve IL-1 β immunreaktiviteilerinin polipropilen mesh grubu ve deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen gruptaki değerlendirmeleri sonucunda TNF- α ve IL-1 β immunreaktiviteilerinin negatif olduğu izlendi. İmmunoreaktiviteler negatif olmasından dolayı HSCORE analizi uygulanmadı.



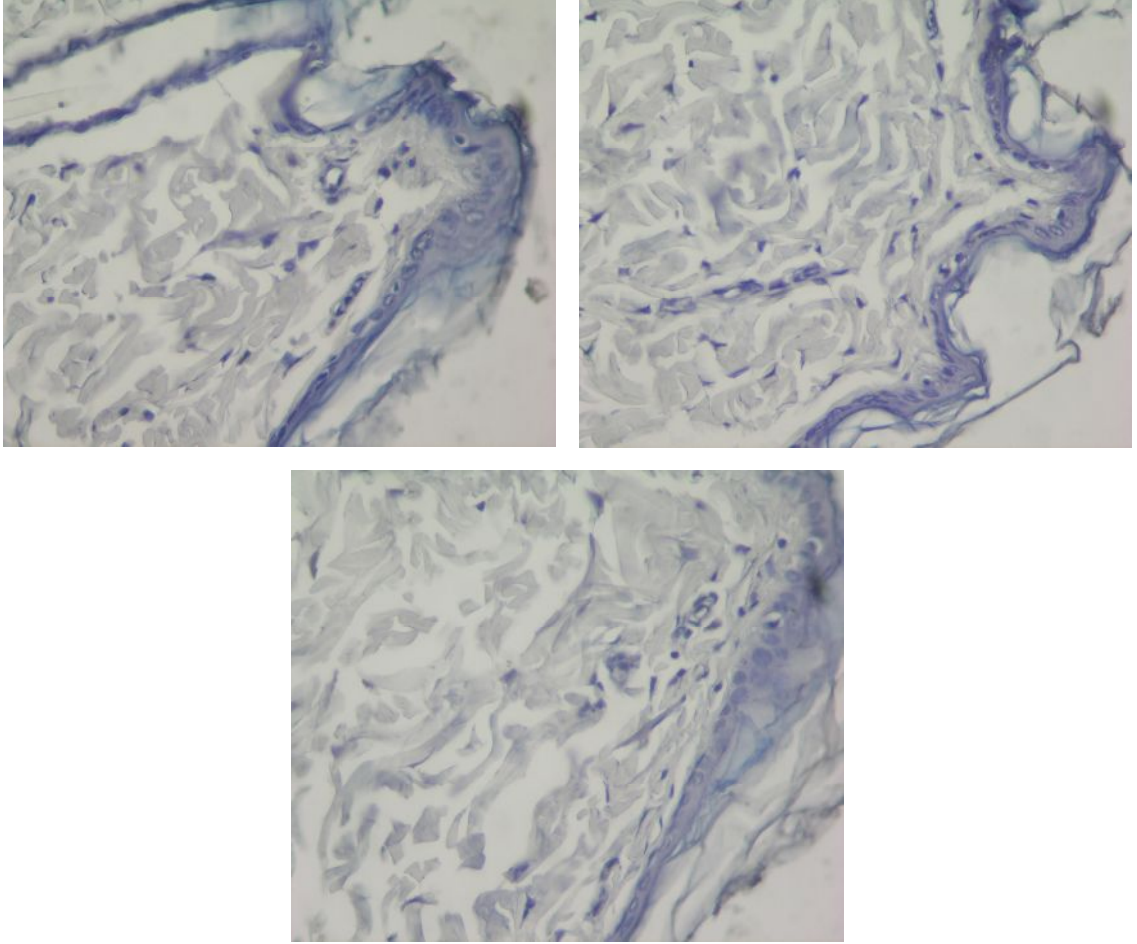
Resim 13 : Hücreli ve Kontrol gruplarından alınan biyopsi örneklerinin TNF- α ve IL-1 β immunohistokimyasal analizlerinde yalnızca kontrol grubunda reaktiviteleri saptandı

X400

Fıtık etiolojisinde önemli bir sorunda bağ dokusu harabiyetidir. Ekstraselüler matriksin ana bileşeni olan kollajen başta olmak üzere tüm matriks elemanlarının yıkımından sorumlu olan MMP aktivitesinin fıtık oluşumundaki etkisi yapılan çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. O nedenle çalışmada matriksmetalloproteinazların miktarını değerlendirmek ve nihai skar dokusunun kailtesi hakkında bilgi sahibi olabilmek amacı ile deneklerde MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 seviyeleri polipropilen mesh ve deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubu arasında değerlendirildi.



Resim 14: Polipropilen mesh grubundan alınan biyopsi örneklerinin MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 immünohistokimyasal analiz görüntüleri. MMP-2, MMP,3 ve MMP-9 aktiviteleri sadece kontrol grubunda saptandı.X400



Resim 15: Deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen gruptan alınan biyopsi örneklerinin MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 immunohistokimyasal analiz görüntüleri. Matris metalloproteinaz aktivitesine rastlanmadı. X400

MMP immunohistokimyasal değerlendirmeler sonucunda deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen meshli grupta MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 immunoreaktivitelerinin negatif olduğu, sadece polipropilen greft uygulanan kontrol grubunda ise MMP-2 ve MMP-3 immunoreaktivitelerinin orta şiddette, MMP-9 immunoreaktivitesinin ise zayıf şiddette pozitif olduğu gözlemlendi. İmmunoreaktivitelerin HSCORE değerlendirmeleri hesaplandığında MMP immunoreaktivitelerinin polipropilen mesh ile deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen grupları arasında anlamlı olduğu, polipropilen mesh grubunda da her bir immunoreaktivitenin kendi aralarında karşılatırmaları sonucunda anlamlı olduğu gözlemlendi.

Örnek Kontrol	Mmp-2	Mmp-3	Mmp-9
1 no'lu	18.57 ± 2.26	12.00 ± 2.31	5.14 ± 1.58
2 no'lu	16.56 ± 1.84	11.33 ± 1.16	4.66 ± 1.13
3 no'lu	18.67 ± 3.06	10.67 ± 2.21	5.33 ± 1.16
4 no'lu	20.02 ± 2.34	11.74 ± 1.62	6.00 ± 2.00
5 no'lu	18.00 ± 2.00	12.24 ± 1.24	5.22 ± 1.98
6 no'lu	16.44 ± 1.96	12.08 ± 2.40	4.98 ± 1.46
7 no'lu	20.30 ± 2.80	11.60 ± 3.04	4.76 ± 1.22
8 no'lu	17.58 ± 1.98	11.84 ± 1.96	6.02 ± 2.04
9 no'lu	19.35 ± 2.10	11.80 ± 2.22	5.24 ± 1.56
10 no'lu	18.28 ± 3.22	10.66 ± 1.90	5.46 ± 1.78
11 no'lu	18.20 ± 2.98	10.47 ± 3.21	4.80 ± 1.34
12 no'lu	16.44 ± 2.32	11.64 ± 2.76	5.98 ± 2.18

Tablo 8: Polipropilen mesh grubunda MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 dağılımlarının HSCORE analizi ANOVA testi sonuçları. Aktivite saptandı.

Örnek Hücre+Graft	Mmp-2	Mmp-3	Mmp-9
1 no'lu	-	-	-
2 no'lu	-	-	-
3 no'lu	-	-	-
4 no'lu	-	-	-
5 no'lu	-	-	-
6 no'lu	-	-	-
7 no'lu	-	-	-
8 no'lu	-	-	-
9 no'lu	-	-	-
10 no'lu	-	-	-
11 no'lu	-	-	-
12 no'lu	-	-	-

Tablo 9 : Deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen grupta MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 dağılımlarının HSCORE analizi ANOVA testi sonuçları. Hiçbir matriksmetallopeptidaz aktivitesi saptanmadı.

mmp-2 vs h-mmp-2	*** P<0.001
mmp-2 vs h-mmp-3	*** P<0.001
mmp-2 vs h-mmp9	*** P<0.001
mmp-3 vs h-mmp-2	*** P<0.001
mmp-3 vs h-mmp-3	*** P<0.001
mmp-3 vs h-mmp9	*** P<0.001
mmp-9 vs h-mmp-2	*** P<0.001
mmp-9 vs h-mmp-3	*** P<0.001
mmp-9 vs h-mmp9	*** P<0.001

Tablo10: Kontrol ve Hücreli gruplar arasında HSCORE analizi ANOVA testi ile elde edilen MMP aktivitesinin anlamlılığı

Öncelikle MMP boyanmalarının bağ dokusunda olması beklenir. MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 boyanmaları deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubunda negatif iken, polipropilen grubunda ise her üç antikor için boyanmasının da pozitif olduğu saptandı.

Sonuç olarak; hücre kültüründe PNL infiltrasyonunun olmaması ve TNF- α ve IL-1 β immunoraktivitelerinin negatiflikleri, polipropilen mesh grubu ile deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubu arasında kronik enflamatuar yanıtı açısından fark olmadığını ve hücrelerin dokuya transferinde uyum problemi olmadığını gösterdi.

Bununla beraber deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubu ile polipropilen mesh grubu bağ dokusu içerisinde kollajen I ve kollajen III artışlarının benzer olduğu saptandı.

9. Tartışma:

Tüm dünyada insanlık tarihi kadar eski olan batın ön duvarı hernileri cerrahların en sık uğraştığı hastalıkların başında gelmektedir. Etiyolojisi ve anatomisi net olarak belirlenmiş olsa da onarım tekniği ve kullanılacak materyaller hakkında net bir fikir birliği oluşmamıştır. Ancak açık olan şu ki; protez kullanımının önemli ölçüde güçlendirilmesi rekürrens sıklığını azaltmaktadır.

İdeal protezin özellikleri iyi tanımlanmıştır: defekt boyutunu aşacak büyük mesh, katı, fleksible, düşük özgül ağırlığı, biyolojik olarak inert olması ve dokular ile güçlü enflamatuvar yanıt oluşturarak fibrozisi tetiklemelidir. En sık polipropilen veya polyester meshler kullanılmaktadır.

Sentetik meshlerin kullanılmasının oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonunu indirmek ve daha kısa sürede, daha kaliteli granülasyon ve kaliteli nihai skar dokusu elde edebilmek amacı ile uzun zamandır biyolojik greftler fıtık onarımında kullanılmaktadır.

Biyolojik greftlerin kullanımı ile; akut ve kronik enfeksiyonlar, istenmeyen ve kontrol altına alınamayan aşırı kronik inflamatuvar yanıt ve sentetik materyallere karşı sıklıkla oluşturulan skar formasyonunun en aza indirilmesi hedeflenmiştir, bu greftlerin görülen potansiyel faydaları adhezyonu azaltması ve enfeksiyon varlığında da kullanılabilmesidir. (140.)

Biyolojik greftler xenogreft (hayvandan) yada allogreft (insandan) olabilmektedir. Bu greftler bir çok yöntem ile aselüler olarak, kollajenden zengin iskeleti oluşturarak doku onarımını kolaylaştıracak biçimde herni onarımlarında kullanılmak üzere sunulmaktadır. Şimdilerde donör greftleri; dermis, ince barsak yada perikard hücrelerinden birinden elde edilmektedir. Hücreden arındırma, kimyasal, fiziksel yada enzimatik yollarla olmaktadır. Yapılan çalışmaların sonucuna göre; biyolojik greftlerin de kullanımında ürünün yapısına göre değişen performanslar elde edilmektedir.(138) İlk biyolojik greft 1999 yılında yumuşak doku rekonstrüksiyonunda kullanılmıştır ve günümüze kadar birçok çeşit (ortalama 13 adet) greft üretilmiş ve kullanılmıştır. (137)

Ancak özellikle hayvanlardan elde edilen kollajen yapısındaki meshlerin; dini kısıtlamalar (domuz) ve biyolojik riskler (sığır) taşıması sebebiyle kullanımı kısıtlı kalmış ve bu greftlerin çok ince oluşu sebebiyle 3-4 kat halinde kullanıma gerekliliği ve en önemlisi de mali yükünün çok yüksek olması sebebiyle rutin kullanımda geniş yer elde edememiştir.

Bu çalışmada da sentetik olarak en sık kullanılan ve daha önce yapılan çalışmalar ile en başarılı onarım oranlarına ulaştıran polipropilen mesh ile deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen kullanımı karşılaştırıldı. Deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş

polipropilen mesh kullanımı ile hem daha erken ve daha güçlü fibrozis ve yara iyileşmesini elde etmek, hem de istenmeyen aşırı doku yanıtı ve yabancı cisim reaksiyonları başta olmak üzere morbiditeyi etkileyen komplikasyonları minimize etmek öngörüldü.

Elde edilen verilere göre; histolojik inceleme ve kollagen-I, kollagen-III dağılımlarının histokimyasal yöntemlerle gösterilmesi ile kültürden enkübe edilen hücrelerin deneğin kendi fibroblast hücreleri olduğu gösterildi.

Enflamatuar sitokinlerin (IL-1 β ve TNF α -) değerlendirilmesinde her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. Deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh kullanımının geç dönem kronik enflamatuar yanıtta herhangi bir artmaya sebep olmadığı görüldü.

Junge ve arkadaşları ise 2004'te; greft etrafındaki dokuda bile kollagen tip I/III oranının bozulduğunu gösterdiler.(30)

Daha sonra nihai skar dokusunun kalitesini ve sağlamlılığını değerlendirebilmek için alınan hücrelerden kollagen-I ve kollagen-III' ün rakamsal değerleri ve oranları değerlendirildi. Ancak normal dokuda 4/1 olan kollagen-I/-III oranlarının kollagen-III lehine azalmış olduğu ve polipropilen mesh grubu ve deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubu arasında elde edilen kollagen yapısı ve oranı arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh kullanımının polipropilen mesh kullanımından daha farklı bir kollagen-I, kollagen-III dağılımına sebep olmadığı anlaşıldı.

MMP'ların önemi ilk kez 1996'da Jackson tarafından vurgulanmıştır, bu çalışmada genitoüriner prolapsuslu kadınların vajina duvarından alınan biyopsilerde artmış MMP aktivitesi ortaya konulmuştur.

Fıtık etiolojisindeki etkisi uzun zamandır yapılan çok sayıda çalışma ile kanıtlanmış olan matriksmetalloproteinazlar üzerinde deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen greftin herhangi bir etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Sadece polipropilen mesh grubunda mmp-2, mmp-3 ve mmp-9 aktivitesinin olduğu ancak deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubunda ise hiç aktivite olmadığı gözlemlendi. Matriksmetalloproteinazlar bağ dokunun yıkımından sorumlu olduğu için dokuda bol miktarda bulunması, kollajen başta olmak üzere bağ dokunun zayıflamasını getirmektedir. MMP immunoaktivitesinin ise çalışmada sadece polipropilen mesh grubunda gözlenmesi, deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubunda MMP reaktivitesinin olmaması fıtık etiolojisinde büyük bir yer kaplayan matriksmetalloproteinazların seviyelerinin deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh kullanımı ile düşürülebileceğini ve nihai skar dokusunun kalitesinin artırılabilir olduğunu gösterdi.

10. SONUÇ:

Fıtık ameliyatları genel cerrahi pratiğinde önemli yer tutan uygulamalardır. Fıtık sorunun nedenleri anatomi, fizyopatoloji yönlerinden yeterince aydınlatılmış, ancak çözümüne yönelik ideal yöntem henüz bulunamamıştır. Bu nedenle birçok ameliyat yöntemi uygulanmakta, birbirine üstünlükleri iddia edilmekte, bir taraftan sürekli yeni yöntemler geliştirilmektedir.

Ameliyat tekniklerinden bağımsız olarak ise sentetik/biyolojik protezlerin kullanılma gerekliliği ortak görüş haline gelmiştir.

Bu sebepten çok farklı yapıda ve sayıda sentetik veyahut doğal yamalar üretilmekte ve kullanılıp birbirlerine üstün tarafları gösterilmeye çalışılmaktadır. 1962 yılında Usher'ın ilk olarak kullandığı sentetik protezden bu yana polipropilen meshler en başarılı protezler olarak kabul edilmektedir. Ancak greft rejeksiyonu, enfeksiyon, kronik ağrı ise hastaların yaşam kalitesini düşürebilmektedir.

Bu problemin de biyolojik greftler ile aşılabacağı fikri kabul görmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar sonucunda; perikard, dura kollagenleri, dermal kollagen greft, ince barsak submukozası ve fascia lata kullanılmıştır. Ancak hem elde edilme kısıtlılığı (donörde seroma enfeksiyon gibi komplikasyonlar) sebebi ile hem de maliyetinin çok yüksek olması sebebiyle yüz güldürücü sonuçlar ele edilememiştir.

Biz de çalışmamızda deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen meshin geliştirilmesi yöntemi ile biyolojik bir biyomateryal elde ettik. Hem elde edilmesi kolay hem de hastaya yerleştirilmesi ve operasyon tekniği açısından klasik fıtık onarımlarına ek herhangi bir uygulama gerektirmemesi sebebiyle kolay uygulanabilirliğinin bu işlemin artıları olduğu düşünülmüştür.

Greftin meydana getirdiği doku yanıtı ve sonucunda oluşan yara iyileşmesinin kalitesi; sentetik meshlerden en çok kullanılanı olan poliropilen mesh ile kıyaslanmıştır.

Skar dokusunda fıtıklı hastalarda tip I/III kollagen oranlarının kollagen tip-III yönünde değiştiği bilinmektedir. Bu çalışmada kollagen tip-I/-III oranları immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Ayrıca TNF- α ve IL-1 β seviyeleri ve MMP seviyeleri de immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Elde edilen veriler neticesinde deneğin kendi cilt altı ve fasyasından kendi fibroblastları üretilebildi ve bunlar uygun çoğalma oranına ulaştıklarında bir transfer zemininde kültüre edilerek implante edilebildi. Sonuç olarak hücre kültüründe elde edilen hücrelerin dokuya transferi sonucunda, kontrol grubu ile arasında immunoreaktivite açısından fark gözlenmemesi, hücrelerin dokuya transferinde uyum problemi olmadığını, özellikle PNL infiltrasyonunun olmaması ve TNF- α ve IL-1 β immunoreaktivitelerinin negatifliklerinin bunu desteklediğini düşündürdü.

Bununla beraber implante edilen materyallerin saklanma ve taşınma ve dokuya yapışma dönemlerinde sitokinlerin görülmemesi sebebiyle sorun olmadığını ve bu şekilde uygun ortam sağlanarak transfer yapılabileceğini gösterdi.

Transfer edilen deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubunda bağ dokusu içerisinde kollajen-I ve kollajen-III artışının polipropilen mesh grubu ile benzer olduğu ve kollajen-I/III oranının kollajen-III oranına arttığı gözlemlendi.

Nihai skar dokusunun daha sağlam ve güçlü biçimde elde edilebilmesi esasına yönelik olarak; skar dokusunda deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubu ile polipropilen mesh grubu arasında kollajen dağılımı arasında anlamlı fark olmadığı; MMP aktivitesinin deneğin kendi fibroblastı ile enkübe edilmiş polipropilen mesh grubunda olmayıp sadece polipropilen mesh grubunda görülmesi de olumlu bulgular olarak kabul edildi.

Bu deneysel çalışma sonuçları; fitik onarımlarında kullanılan meshlerin bireyselleştirilebileceği ve bireyselleştirilmiş meshlerin kullanımı ile normal polipropilen meshlere oranla daha sağlıklı ve kaliteli bir fibrozis ve nihai skar dokusu elde edilebileceği yönünde ileriye yönelik olumlu bir adım olarak görüldü.

Kaynaklar:

1. Hynes R, Yamada K. Fibronectins: multifunctional modular glycoproteins. *JCell Biol* 1982; 95: 369-377.
2. Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: Molecular biology, diseases and potential for therapy. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 403-434.
3. Buduneli N. Dişetin ekstrasellüler Matriksi. *EÜ Dishek Fak Derg* 2001; 22: 1-12.
4. Robbins KC. *Basic Pathology*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992.
5. Wirtschafter ZT, Bentley JP (1964) Hernias as a collagen maturation defect. *Ann Surg* 160:852–859
6. Wagh P, Read R (1971) Collagen deficiency in the rectus sheath of patients with inguinal herniation. *Proc Soc Exp Biol Med* 137:382–384
7. Conner WT, Peacock EE Jr (1973) Some studies on the etiology of inguinal hernia. *Am J Surg* 126:732–735
8. Nikolov S, Beltshev B (1990) Several ultrastructural peculiarities of the fascia transversalis in direct inguinal hernias of senile men. *Anat Anz* 170:265–272
9. Rodrigues AJ Jr, de Tolosa EM, de Carvalho CA (1990) Electron microscopic study on the elastic and elastic related fibres in the human fascia transversalis at different ages. *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 136:645–652
10. Ajabnoor MA, Mokhtar AM, Rafee AA, Taha AM (1992) Defective collagen metabolism in Saudi patients with hernia. *Ann Clin Biochem* 29:430–436
11. Friedman DW, Boyd CD, Norton P, et al (1993) Increases in type III collagen gene expression and protein synthesis in patients with inguinal hernias (see comments). *Ann Surg* 218:754–760
12. Bellon JM, Bujan J, Honduvilla NG, et al (1997) Study of biochemical substrate and role of metalloproteinases in fascia transversalis from hernial processes. *Eur J Clin Invest* 27:510–516
13. Klinge U, Zheng H, Si ZY, Schumpelick V, Bhardwaj R, Klosterhalfen B (1999) Synthesis of type I and III collagen, expression of fibronectin and matrix metalloproteinases-1 and -13 in hernial sac of patients with inguinal hernia. *Int J Surg Invest* 1:219–227
14. Klinge U, Zheng H, Si Z, et al (1999) Expression of the extracellular matrix proteins collagen I, collagen III and fibronectin and matrix metalloproteinase-1 and -13 in the skin of patients with inguinal hernia. *Eur Surg Res* 31:480–490
15. Pans A (1999) New prospects in the etiology of groin hernias. *Chirurgie* 124:288–297
16. Pans A, Albert A, Lapiere CM, Nusgens B (2001) Biochemical study of collagen in adult groin hernias. *J Surg Res* 95:107–113
17. Rosch R, Klinge U, Si Z, Junge K, Klosterhalfen B, Schumpelick V (2002) A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? *BMC Med Genet* 3:2

18. Borquez P, Garrido L, Manterola C, et al (2003) Study of collagen and elastic fibers of connective tissue in patients with and without primary inguinal hernia. *Rev Med Chil* 131:1273–1279
19. Hosgor M, Karaca I, Ozer E, Suzek D, Ulukus C, Ozdamar A(2004) Do alterations in collagen synthesis play an etiologic role in childhood inguinoscrotal pathologies: an immunohistochemical study. *J Pediatr Surg* 39: 1024–1029
20. Kayaoglu HA, Hazinedaroglu SM, Bulent Erkek A, Kocaturk PA, Kavas GO, Aribal D (2005) Comparison of the plasma and hernia sac tissue copper levels in direct and indirect inguinal hernia patients. *Biol Trace Elem Res* 108:53–59
21. Abci I, Bilgi S, Altan A (2005) Role of TIMP-2 in fascia transversalis on development of inguinal hernias. *J Invest Surg*18:123–128
22. Taniguchi S, Ueda K, Inoue T, Li TS, Kuga T, Hamano K(2006) Impact of collagen subtype proportions in peritoneal tissues on inguinal hernia formation in adults and infants. *Pediatr Surg Int* 22:600–604
23. Boemi L, Allison G, Graham W, Krummel T, Ehrlich H(1999) Differences between scar and dermal cultured fibroblasts derived from a patient with recurrent abdominal incision wound herniation. *Plast Reconstr Surg* 104: 1397
24. Klinge U, Si ZY, Zheng H, Schumpelick V, Bhardwaj RS, Klosterhalfen B (2000) Abnormal collagen I to III distribution in the skin of patients with incisional hernia. *Eur Surg Res* 32:43–48
25. Klinge U, Si ZY, Zheng H, Schumpelick V, Bhardwaj RS, Klosterhalfen B (2001) Collagen I/III and matrix metalloproteinases (MMP) 1 and 13 in the fascia of patients with incisional hernias. *J Invest Surg* 14:47–54
26. Si Z, Bhardwaj R, Rosch R, Mertens PR, Klosterhalfen B, Klinge U (2002) Impaired balance of type I and type III procollagen mRNA in cultured fibroblasts of patients with incisional hernia. *Surgery* 131:324–331
27. Zheng H, Si Z, Kasperk R, et al (2002) Recurrent inguinal hernia: disease of the collagen matrix? *World J Surg* 26:401–408
28. Rosch R, Junge K, Lynen P, et al (2004) A case of bilateral inguinal hernia recurrence in infancy: investigations on collagen metabolism. *Hernia* 8:160–163
29. Rosch R, Junge K, Knops M, Lynen P, Klinge U, Schumpelick V (2003) Analysis of collagen-interacting proteins in patients with incisional hernias. *Langenbecks Arch Surg* 387:427–432
30. Junge K, Klinge U, Rosch R, et al (2004) Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses. *Langenbecks Arch Surg* 389:17–22.
31. Beck K, Hunter I, Engel J. Structure and function of laminin: anatomy of a multidomain glycoprotein. *FASEB J* 1990; 4: 148-160.

32. Ryan ME, Golub LM: Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontology* 2000; 24: 226-238.
33. Woessner JF. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FSAB J* 1991; 5: 2145-2154.
34. Gross J, Lapiere CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci* 1962; 48: 1014-1022.
35. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997; 378: 151-160.
36. Sorsa T, Tjaderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Diseases* 2004; 10: 311-318.
37. Van den Sten PE, Dubois B, Nelissen I, Rudd PM, Dwek RA, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002; 37: 375-536.
38. Vallee BL, Auld DS. Zinc coordination, function and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry* 1990; 29: 5647-5659.
39. Golup LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* 1998; 12: 12-26.
40. Caton J, Blieden T, Adams D, Crout R, Hefti A, Killooy W et al.. Subantimicrobial doxycycline therapy for periodontitis. *J Dent Res* 1997; 76:177.
41. Caton J. Evaluation of periostat for patient management. *Compendium Contin Educ Dent* 1999; 20: 451-462.
42. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF et al.. Treatment with subantimicrobial doxycycline improves the efficacy of scaling and root planning in patients with adult periodontitis. *J Periodont* 2000; 71: 521-532.
43. Crout R, Lee H, Schroeder K, Crout H, Rammamurthy N, Wiener M et al. The cyclic regimen of low dose doxycycline for adult periodontitis: a preliminary study. *J Periodontol* 1996; 67: 506-514.
44. Ryan ME, Rammamurthy S, Golup LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol* 1996; 3: 85-96.
45. Galardy R, Cassabonne M, Giese C, Gilbert J, Lapiere F, Lopez H et al. Low molecular weight inhibitors of corneal ulceration. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 732:315-323.
46. Coussens LM, Fingleton B. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002; 295: 2387-2392.
47. Greenwald R. Tetracyclines may have potential benefit in rheumatoid arthritis but not for the reasons you think. *J Clin Rheumatol* 1995; 1: 185-189.

48. Dahan M, Nawrocki B, Elkaim R, Soell M, Bolcato-Bellemin AL, Birembaut P et al. Expression of matrix metalloproteinases in healthy and diseased human gingiva. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 128-136.
49. Reynolds JJ: Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation. *Oral Dis* 1996 Mar; 2(1): 70-76.
50. Reynolds JJ, Meikle M.C: The functional balance of metalloproteinases and inhibitors in tissue degradation: relevance to oral pathologies. *J R Coll Surg Edinb* 1997 Jun; 42(3): 154-160.
51. Nagase H, Woessner JF, Jr. Matrix Metalloproteinases. *The Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 21491-21494.
52. Reel B. Matriks Metalloproteinaz Enzimleri ve Ateroskleroz. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 527-37
53. Smith MF, Ricke WA, Bakke LJ, Dow MPD, Smith GW. Ovarian Tissue Remodeling: Role of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002; 191: 45-56.
54. Goldman S, Shalev E. MMPs and TIMPs in Ovarian Physiology and Pathophysiology. *Frontiers in Bioscience* 2004; 9: 2474-2483.
55. Curry TE, Jr, Osteen KG. Cyclic Changes in the Matrix Metalloproteinase System in the Ovary and Uterus. *Biology of Reproduction* 2001; 64: 1285-1296.
56. Matryśyan LM. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. *Týg April* 1990; vol.6 no.4.
57. Sethi CS, Bailey TA, Luthert PJ, Chong NHV. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:654-64.
58. Evans JD, Ghaneh P, Kawesha A, Neoptolemos JP. Role of Matrix Metalloproteinases and their inhibitors in pancreatic cancer. *Digestion*. 1997; 58:520-8.
59. Nagase H, Fields GB. Human matrix metalloproteinase specificity studies using collagen sequence-based synthetic peptides. *Biopolymers (Peptid science)* 1996; vol. 40,399-416.
60. Ekmekçi A, Erbaş D. Kanserin Moleküler Mekanizması, Onkogenler ve Büyüme Faktörleri. *Ankara* 1991; 201-19.
61. Thorgeirsson UP, Lindsay CK, Cottam DW, Gomez DE. Tumor invasion, proteolysis and angiogenesis. *Journal of Neuro-Oncology* 1994;18:89-103.
62. Murphy G. The regulation of connective tissue Metalloproteinases by natural inhibitors. *Progress in Inflammation Research and Therapy* 1991.
63. Evans CH. The role of proteinases in cartilage destruction. *Drugs in inflammation*. 1991 Birkhauser Verlag Basel.

64. Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Tanaka S, Ocmichi M, Abe S. Sputum Matrix Metalloproteinase-9:Tissue inhibitor of Metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *J.Allergy Clin Immunol* 2000 May; vol.105 no: 5.
65. Nagase H, Suzuki K, Itoh Y, Kan C-C, Gehring MR, Huang W, Brew K. Involvement of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) during matrix metalloproteinase activation. *Intracellular Protein Catabolism*, New York, 1996; 23-31.
66. rew K, Dinakarbandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2000 Mar 7; 1477 (1-2): 267-83.
67. Khokha R, Waterhouse P. The role of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in specific aspects of cancer progression and reproduction.*Journal of Neuro- Oncology* 1994;18: 123-7.
68. Murray MJ, Lessey BA. Embryo implantation and tumor metastasis:common pathways of invasion and angiogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17 (3): 275-90.
69. Moses MA. The regulation of neovascularization by matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Stem Cells* 1997; 15: 180-9.
70. Ray JM, Stetler-Stevenson WG. The role of Matrix Metalloproteases and their inhibitors in tumour invasion, metastasis and angiogenesis. *Eur Respir J* 1994; 7, 2062-72.
71. Haas TL, Madri JA. Extracellular matrix- driven matrix metalloproteinase production in endothelial cells implications for angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 1999 Apr- May; 9 (3-4): 70-7.
72. Hewitt R, Dan K. Stromal cell expression of components of matrixdegrading protease systems in human cancer. *Enzyme Protein* 1996;49:163-73.
73. Hayasaka A, Suzuki N, Fujýmoto N, Iwama S, Fukuyama E, Kanda Y, Saýsho H. Elevated plasma levels of matrix metalloproteinase-9(92- kd type IV collagenase/ gelatinase B) in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996; vol:24, no:5.
- 74.Welgus HG. Stromelysin: Structure and function. *Progress in Inflammation Research and Therapy*.1991; 61-5
75. Basset P, Wolf C, Chambon P. Expression of the stromelysin-3 gene in fibroblastic cells of invasive carcinomas of the breast and other human tissues: a review. *Breast Cancer Research and Treatment* 1993;24:185-93.
76. Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WCM, Singh G. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer Supplement*. June 15, 2000; vol: 88, no:12.
77. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *British Journal of Surgery* 1997, 84, 1651-64
78. Gohji K, Fujimoto N, Komiyama T, Fujii A, Ohkawa J, Kamidono S, Nakajima M. Elavation of serum levels of matrix metalloproteinase-2 and -3 as new predictors of recurrence in patients with urothelial carcinoma. *Cancer*. December 1996; vol: 78, no:11.

79. Chintala SK; Tonn JC, Rao JS. Matrix metalloproteinases and their biological function in human gliomas. *Int J Dev Neurosci* 1999 Aug- Oct; 17 (5-6): 495-502
80. Wilke A, Funck R, Rupp H, Brilla CG. Effect of the renin- angiotensin-aldosterone system on the cardiac interstium in heart failure. *Basic Res Cardiol* 1996, 91: Suppl.2, 79-84
81. West MD. The cellular and molecular biology of skin aging. *Arch Dermatol.* Jan 1994; vol:130
82. Arthur MJP. Degradation of matrix proteins in liver fibrosis. *Path Res Pract* 1994; 190, 825-33.
83. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000; 46:443-446.
84. Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S. et al. Molecular mechanism of the reversibility of hepatic fibrosis: with special reference the role of matrix metalloproteinases. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 ;15 Suppl : D 26-32.
85. Lichtinghagen R, Huegel O, Seifert T, Haberkorn CI, Mýchels D, Flemmýng P, Bahr M, Boeker KHW. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 and their inhibitors in peripheral blood cells of patients with chronic hepatitis C. *Clinical Chemistry* 2000; 46:2 183-92.
86. Skandalakis LJ. Lumsden AB, Colborn GL, Sreeram S The surgical anatomy and technique of the thoraco-abdominal incision *Surg Clin North Am*73(4):633-441993
87. Ellis DG. Experirince with a variation of the transverse in chest wall deformity correction *J Pediatr Surg.* 32(5):728-9. 1997
88. Hodgson Nc, Malther RA: The search for an ideal method of abdominal fasial closure *Ann Surg* 2000
89. Hunt TK, Mueller RV: Wound healing. *Current Surgical Diagnosis and Treatment Lange medical book*, 10th ed., s. 80-93. 1994
90. Phillips LG: Wound healing. Ed: Courtney M Townsend Jr. *Sabiston Textbook of Surgery* WB Saunders Co, Philadelphia, 5.131-144.75. 2001..
91. Hunt TK, Mueller RV: Wound healing. *Current Surgical Diagnosis and Treatment Lange medical book*, 10th ed., s. 80-93. 1994..
92. Hunt TK, Mueller RV: Wound healing. Ed: LawenceW *Current Surgical Diagnosis and Treatment Lange medical book*, 10th ed., s. 80-93. 1994.
93. Uzunkoy A. Effects of antiadhesive agent on the healing of anastomosis *Dis Colon rectum* 43,370 2000
94. Duraker N. Akut Sol Kolon Obtrüksiyonunda Değişik Çözeltilerle İntraoperatif Barsak Yıkamasının Anastamoz İyileşmesi Üzerine Etkisi *Ulusal Cerrahi Dergisi*, Volüm 14, Sayı 1, Sayfa 17-21 1998
95. Molloy RG.Moran KT. Waldron Rp.et al: Massive incisional hernia:Abdominal wall replacement with Marlex mesh.*Br J Surg*;78:242. 1999.
96. Molloy R.G, Moran K.T,.,Waldron, M.P.Brady, W.O.Kirwan: Massive incisional

- hernia: Abdominal wall replacement with Marlex mesh. Br.J.Surg 78: 242-244, 1991
97. Kaplan S, Goksoy E, Kapan M. Comparison of PTFE, pericardium bovine and fascia lata for repair of insional hernia in rat model experimental study: Hernia 7-1 39,43 2003
98. Qualitative and quantitative evulation of total and types I and III collagens in patients with ventral hernias Langenbercks Arch. Surg 2006
99. DeBord,JR: The historical development of prosthetics in hernia surgery. Surg.Clin. North Am. ,1998: 78(6); 973-1006,
100. Klosterhalfen B., Klinge U., Schumpelick V., Functional and morphological evaluation of different polipropilene mesh modifications for abdominal wall repair. Biomaterials 1998; 19: 2235-2246,
101. Gospodarowicz D, Neufeld G, Schweigerer L. Fibroblast growth factor Structural and biologic Properties. J Cell Physiol 1987; 5: 15-19,
102. Arnaud JP, Eloy R. Adloff M., Grenier JF. Prosthetic materials and wound healing. Critical evaluation of six different materials. Int Surg 1978; 63: 7-9,
103. Schachtrupp A., Klinge U., Junge K., Rosch R., Bharwaj RS., Schumpelick V. individual inflamatory response of human blood monocytes to mesh materials. Br Surg, 2003; 90: 114-120,
104. Usher FC., Wallace SA. Tissue reaction to plastic: a comparison of nylon, orlon, Dacron, Teflon and Marlex. Arch Surg 1958; 76: 997-1005,
105. Walker AP. Biomaterials in hernia repair.In: Nyhus LM. Condon RE (eds) Hernia , 4th edn. Lippincott, Philadelphia, 1995: 534-540,
106. Klosterhalfen B., Junge K. , Hermanns B., Klinge U. Influence of implantation interval on the long term biocompatibility of surgical mesh. Br. J. Surg 2002; 89; 1043-1048,
107. Ferrando Jose M., Vidal Jose, Armengol Manuel et al. Early imaging of integration response to polypropylen mesh in abdominal wall by enviromental scanning electronmicroscopy: Comparison of two placement tecniques and correlation with tensiometric studies. World J. Surg., 2001; 25: 840-847,
108. F: Improvement of the tissue integration of a new modified polytetrafluoroethylene prosthesis :Mycro Mesh ®. Biomaterials 1996; 17: 1265,
109. Yunus Gök Dr. :Ratlarda abdominal duvar defektlerinin primer kapama ve polipropilen meshle onarımı sonrası gelisen intraabdominal yapısıklıkları önlemede seprafilm (HA/CMC) etkinligi, Uzmanlık Tezi. Samsun 1997,
110. J. M. Bellon,A. Garcia –Carranza et al.:Tissue integration andbiomechanical behaviour of contaminated experimental polipropilen and expanded polytetrafluoroethylene implants, Br. J. of Surg. 2004; 91: 489-494,
111. J. M. Bellon, J. Bujan et al. Similarity in behaviour of polytetrafluoroethylene (ePTFE) prosthesis implanted into different interfaces, J. of Bio. Mat. Res. 1996; 31: 1-9,

112. Pans A., Pierard GE., A comprison of intraperitoneal prosthesis for the repair of abdominal muscular wall defects in rats. *Eur. Surg. Res* 1992; 24: 54-60,
113. Amid P., Classification of biomaterials, their related complications in abdominal wall hernia surgery. *Hernia* 1997; 1: 5-8,
114. Klinge U., Klosterhalfen B., Birkenhauer V., et al. Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model. *J. Surg. Res.* 2002; 103: 208-214
115. Skandalakis LJ, Gadacz TR, Mansberger AR, Mitchell WE, Colborn GL, Skandalakis JE. *Modern Hernia Repair, The embryological and anatomical basis of Surgery*
116. Lee John Skandalakis, Thomas R. Gadacz, Arlie R. Mansberger, William E. Mitchell, Gene L. Colborn, John E. Skandalakis, Çeviri: Dr. Ünal Değerli: *Modern Herni Tamiri* 2002;1:3-250
117. Sayek I.: *Temel Cerrahi 3 baskı.* Ankara Güneş Kitabevi 2004;157:1503-22
118. Değerli II. *Cerrahi 3. baskı İst Nobel Tıp Kitabevi* 1998
119. Wantz G.E, çeviri Yerdel M.A, Balcı D. *Karın Duvarı Fıtıkları. İç: Schwartz S, Shires G.T, Spencer F.C, Daly J.M, Fisher J.E, Galloway A.C. (Çeviri ed: Geçim İ.E). Principles of Surgery Seventh Edition Cerrahinin İlkeleri.* Ankara: Antıp A.Ş.; 1999. s.1613-1639.
120. Tekin E, Ersoy E, Condon R E, *Karın Duvarı Fıtıkları.İç: Sayek I.: Temel Cerrahi 3 baskı.* Ankara Güneş Kitabevi 2004;157:1503-22
121. Read RC. *historical survyay of the treatment of hernia,* in Nyhus LM, Condon RE (Eds). *Hernia. 3 and Ed. Leppincott Co, Philadelphia pp.3-12* 1989.
122. Lau W.Y. *History of Treatment of Groin Hernia,* *World J. Surg.* 26, 748-759, 2002
123. Terranova T, Battocchio F. *The Bassini operation.* In: Nyhus LM, Baker RJ, Fischer JE, editors. *Mastery of Surgery, 3rd ed.* New York: Little, Brown and Company; 1997:1807-816.
124. Rutledge RH. *Cooper ligament repair of groin hernias.* In: Nyhus LM, Baker RJ, Fischer JE, editors. *Mastery of Surgery, 3rd ed.* New York: Little, Brown and Company; 1997:1817-1825.
125. Avcı C, Avtan L. *Videoskopik İnguinal Herni Cerrahisi. İç: Avcı C, Avtan L, editörler. Videoskopik Cerrahi Laparoskopik Torakoskopik Pelvioskopik Artroskopik Temel ve İleri Teknikler. 1. basım. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık LTD. ŞTİ. Yayınları 7; 2000. s.341-382.*
126. Hunt JA, Flanagan BF, McLaughlin PJ et al. *Effects of biomaterial surface charge on the inflammatory response: evaluation of cellular infiltration.* *J Biomed Mater Res* 31: 139-144, 1996.
127. Tang L, Eaton JW (1995) *Inflammatory responses to biomaterials.* *Am J Clin Pathol* 103:466-471
128. Anderson JM (1988) *Inflammatory response to implants.* *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 34:101-107.
129. Salthouse TN (1984) *Some aspects of macrophage behavior at the implant surface.* *J Biomed Mater Res* 18:395-401.

130. Clark RA, Stone RD, Hohn DC, Hunt TK (1976) Role of macrophages in wound healing Surg Forum 27:16-18
131. Horowitz SM, Gozales JB (1997) Effects of polyethylene on macrophages. J Orthop Res 15:50-56.
132. Behling CA, Spector M (1986) Quantitative characterization of cells at the surface of long term implants of selected polymers. J Biomed Mater Res 20:653-666
133. Gasser A, Möst J (1999) Generation of multinucleated giant cells in vitro by culture of human monocytes with mycobacterium bovis BCG in combination with cytokine-containing supernatants. Infection Immunity 57:395-402
134. Kolsterhalfen B, Junge K, Hermanns B, Klinge U (2002) influence of implantation interval on the long term biocompatibility of surgical mesh. Br J Surg 89:1043-1048
135. Vroman L, Adams AL (1969) identification of absorbed protein films by exposure to antisera and water vapor J Biomed Mater Res 3:669-671.
136. Schumpelick V, Klosterhalfen B, Schlachetzki A, Klosterhalfen B (1997) Chronic inguinal pain following TAPP. A case of mesh shrinkage Chirurg 68:1297-1300.
137. Hiles M, Record Ritchie RD, Altizer AM. Are biologic grafts effective for hernia repair? A systematic review of the literature. Surg Innov 16:26-37(2009)
138. Oliver RF, Grant RA, Cox RW, Hulme MJ, Mudie A. Histological studies of subcutaneous and intraperitoneal implants of trypsin prepared dermal collagen allografts in rats. Clin Orthop 115:291-302(1976)
139. Robinson TN, Clarke JH, Shoen J, Walsh MD. Major mesh related complication following hernia repair events reported to the Food and Drug Administration Surg Endosc 19:1556-1566(2005)
140. JJ. Diaz Human Acellular Dermal Matrix for Ventral Hernia Repair in the Compromised Surgical field in the Hernia Repair Sequela. eds: . Schumpelick V., Fitzgibbons RJ. Springer-Verlog Berlin Heidelberg 2010 ISBN 978-3-642-04552-3 pp:103-112.
141. J. Wiley Culture of Animal Cells A manual of Basic Technique. New Jersey 2005 ISBN: 10-0-471-45329-3.