



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA KARIN DUVARI FITIKLARI TEDAVİSİNDE
FARKLI İKİ POLİPROPİLEN MEŞ VE
KİTİN KAPLI FORMLARININ KARŞILAŞTIRMASI**

Dr. Yüksel ALTINEL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA KARIN DUVARI FITIKLARI TEDAVİSİNDE
FARKLI İKİ POLİPROPİLEN MEŞ VE
KİTİN KAPLI FORMLARININ KARŞILAŞTIRMASI**

Dr. Yüksel ALTINEL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Halil ÖZGÜÇ

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

| | |
|------------------------|----|
| Özet..... | iv |
| Summary..... | vi |
| Giriş..... | 1 |
| Gereç ve Yöntem..... | 11 |
| Bulgular..... | 16 |
| Tartışma ve Sonuç..... | 25 |
| Kaynaklar..... | 31 |
| Teşekkür..... | 33 |
| Özgeçmiş..... | 34 |

ÖZET

Karın duvarı fıtıkları tedavisinde gerilimsiz bir onarım sağlamak için kullanılan polipropilen meşler karın içi yapışıklıklara yol açabilmektedir. Bu yapışıklıkların önlenmesi için farklı yöntemler denenmiştir. Çalışmada bu meşlerin, doğal bir biopolimer ve polisakkarit olan kitinin biyolojik indirgeni 'kitosan' ile kaplanmasının karın içi yapışıklıklara, meş mukavemetine, ve histopatolojik değişikliklere olan etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızda 96 adet Wistar albino cinsi dişi sıçan 6 grupta eşit olarak kullanıldı. Sıçanlara genel anestezi altında, steril laparotomi yapıldı. Meşler %2 kitosan çözeltisi içine konularak kaplandı. Daha sonra meşler 5x3 cm parçalar şeklinde kesilerek kullanıldı. Birinci grupta (kontrol) laparotomi yapıldı. İkinci grupta, karın içi kitosan konuldu. Üçüncü grupta prolen (polipropilen) meş, dördüncü grupta ultrapro (polipropilen poliglikapron 25) meş, beşinci grupta kitosan kaplı prolen, altıncı grupta kitosan kaplı ultrapro meş karın içine yerleştirildi. Fasya 000 polipropilen iplik, cilt stapler ile kapatıldı. 7. ve 21. günlerde her gruptan, rastgele seçilen 8 sıçanın sakrifiye edilmesinden sonra karın açılarak oluşan yapışıklıklar Diamond adezyon skoru ile makroskobik olarak derecelendirildi. Mukavemetleri Instron 4301 cihazıyla ölçüldü. Histopatolojik inceleme Ehrlich ve Hunt sınıflamasına göre değerlendirildi.

Tüm meş gruplarının adezyon skoru, kontrol ve kitosan grubuna göre 7. ve 21. günlerde anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Fakat, kontrol ve kitosan grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. Meşlerin kitosan ile kaplanması, meşlerin karın içi yapışıklık oluşturmasını ve mukavemetini anlamlı olarak etkilememiştir. Kitosan zamanla batın içinde fibroblast sayısında azalmaya yol açsa da histopatolojik olarak meşlerin, kitosan kaplı formları ile karşılaştırılması sonucunda, inflamatuvar yanıtta anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Sonuç olarak meşlerin kitosanla kaplanması karın içi yapışıklık, meş mukavemeti ve histopatolojik bulguları etkilememiştir.

Anahtar kelimeler: Kitosan, polipropilen, karın içi yapışıklık.

SUMMARY

The effect of chitosan coating of the polypropylene meshes on the intraabdominal adhesion formation and the tensile strength of meshes

The polypropylene mesh used for repair of abdominal wall hernia can cause intraabdominal adhesions. In this study, chitosan, a derivative of chitin was applied to the meshes to investigate its effect on adhesion, tensile strength of the meshes and histopathological changes.

96 Wistar Albino female rats were equally allocated into 6 groups. Meshes were coated with 2% chitosan. Under general anesthesia, sterile laparotomy was performed and 5x3 cm patches were applied. In the first group only laparotomy, in the second group chitosan, in the third group polypropylene (prolene), in the fourth group polypropylene polyglycaprone 25 (ultrapro), in the fifth group chitosan coated prolene and the sixth is chitosan coated ultrapro mesh were applied. Laparatomies were closed. On 7th and 21st days, 8 rats from all groups were randomly selected and sacrificed. The abdomen was opened and the adhesions were evaluated using Diamond score. The tensile strength of the meshes was measured by Instron 4301 device. The histopathological evaluation was done according to the Ehrlich and Hunt classification.

The intraabdominal adhesion score was higher for mesh groups when compared to the control and chitosan group ($p < 0.001$). Also, the tensile strength of meshes was not different from the chitosan coated forms. Even though, the fibroblast cells decreased by chitosan in time, the comparison of meshes with the chitosan coating forms didn't show any difference for the inflammatory response. As a conclusion, the chitosan coating didn't effect the adhesion, the tensile strength or histopathological inventions of polypropylene meshes.

Key words: Chitosan, polypropylene, intraabdominal adhesion.

GİRİŞ

Fıtık latince rüptür anlamına gelen kelimedenden üretilmiştir. Aponevroz ve fasyanın kaslar tarafından desteklenmediği alanlarda karın duvarı fıtıkları meydana gelmektedir. Karın duvarında konjenital, edinsel veya travmatik ventral herniler oluşmakta ve tedavi şekli olarak cerrahi tercih edilmektedir. Primer olarak veya prostetik materyaller ile özellikle meşler kullanılarak gerilimsiz onarım sağlanmaya çalışılmaktadır (1).

Karın duvarı fıtıkları oluşumunda fasya, tendon ve kasların doku yapısındaki fonksiyonel kayıpları sorumlu görünmektedir. Özellikle, primer fasya patolojisi ve cerrahi yara iyileşmesi biyolojik mekanizma için önem kazanmaktadır (2). Bu nedenle anatomik onarımların başarısı daha düşüktür (3). Bu durum sentetik materyallerin (meş) kullanımını gündeme getirmiştir. İlk kez 1950 ve 1960'larda dacron ve polipropilen ile tanışılmış ve Usher 1958 yılında kasık ve insizyonel fıtık tamirinde polipropilen kullanmıştır (3).

Karın duvarı fıtıklarında onarım için kullanılan meşler farklı şekillerde yerleştirilebilir. Meş fasyanın üzerine (onlay), altına (underlay) ve arasına (inlay) yerleştirilebilir (Tablo-1). Karın duvarı fıtıkları tamirinde kullanılan tekniklerden, fasya üzeri (onlay) meş uygulaması, karın içi organlar ile meşin temasının engellenmesi temel prensibi hedeflenmiştir. Fasyanın altı ve üstü serbestleştirilerek fasya kenarlarının gerginlik oluşturmadan kapatılarak üzerine meş yerleştirilir (4). Fasyanın tam kapatılmaması halinde araya periton, fıtık kesesi, omentum getirilir.

Fasya arası (inlay) meş yerleştirme tekniğinde rektus ön ve arka fasyası arasına intraperitoneal veya preperitoneal olarak meş yerleştirilir (4). Fıtık kesesi kesilerek sağlıklı fasya kenarları ortaya konarak bağırsaklar ile temastan kaçınılır, yoksa istenmeyen adezyonlar ve fistüller oluşabilir.

Retrorektus (underlay) tekniğinde meş rektus arka kılıfı üzerine rektus kası altına doğru tespit edilmektedir. Arkuat çizginin altında, meş preperitoneal alana konulur (4). Bunun dezavantajı meşin intraperitoneal boşlukla direkt temasta olmasıdır.

Tablo-1: Karın duvarı fıtığı onarım metodları (5).

| Fasya Yaklaşdırma (Primer Onarım) | | Yama kullanılarak fasya yaklaşdırma | | Yama kullanılarak köprü oluşturma (inlay) | |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---|-----------------|
| Basit | Komponent seperasyon | Overlay | Underlay | Preperitoneal | İntraperitoneal |
| | | | Preperitoneal İntraperitoneal | | |

Kullanılan meş çeşitleri farklı yapısal özellikler arz eder. Meşlerin örgü ve dokumaları yaygın olarak polipropilen ve polyester iplikten sağlanmaktadır. Ağır meş, polipropilen (Prolene, Ethicon) karbon zincirine bağlı değişen metil ve hidrojen grupları içermektedir. Absorbe olmayan, örgülü monofilaman polipropilenden üretilmiştir. Hafif meş (Ultrapro, Ethicon) yaklaşık olarak eşit oranlarda, emilebilir, monofilaman poliglikapron-25 liflerinden ve emilemeyen monofilaman polipropilen liflerinden oluşmaktadır (6). Farklı meşlerin özellikleri Tablo 2-3 ve 4'te açıklanmıştır.

Tablo-2: Biyolojik meş çeşitleri (7).

| Meş tipi; Biomateryal | |
|--|--|
| Surgisis (Cook) Domuz-ince bağırsak Fortagen submukoza (Organogenesis) | Alıcı tarafından kolayca kolonise olup, ekstraselüler matriksin yeni oluşum ve onarımını yapar. Başlangıçta güçlü olsada yeni yapılanma sırasında kaybeder. Kontamine yarada kullanılabilir. |
| Alloderm (Lifecell) İnsan dermis Flex HD (J&J) Allomax (Daval) | |
| Collamend(Daval) Hayvan dermis Strattice (LifeCell) SurgiMend (TEI) | |

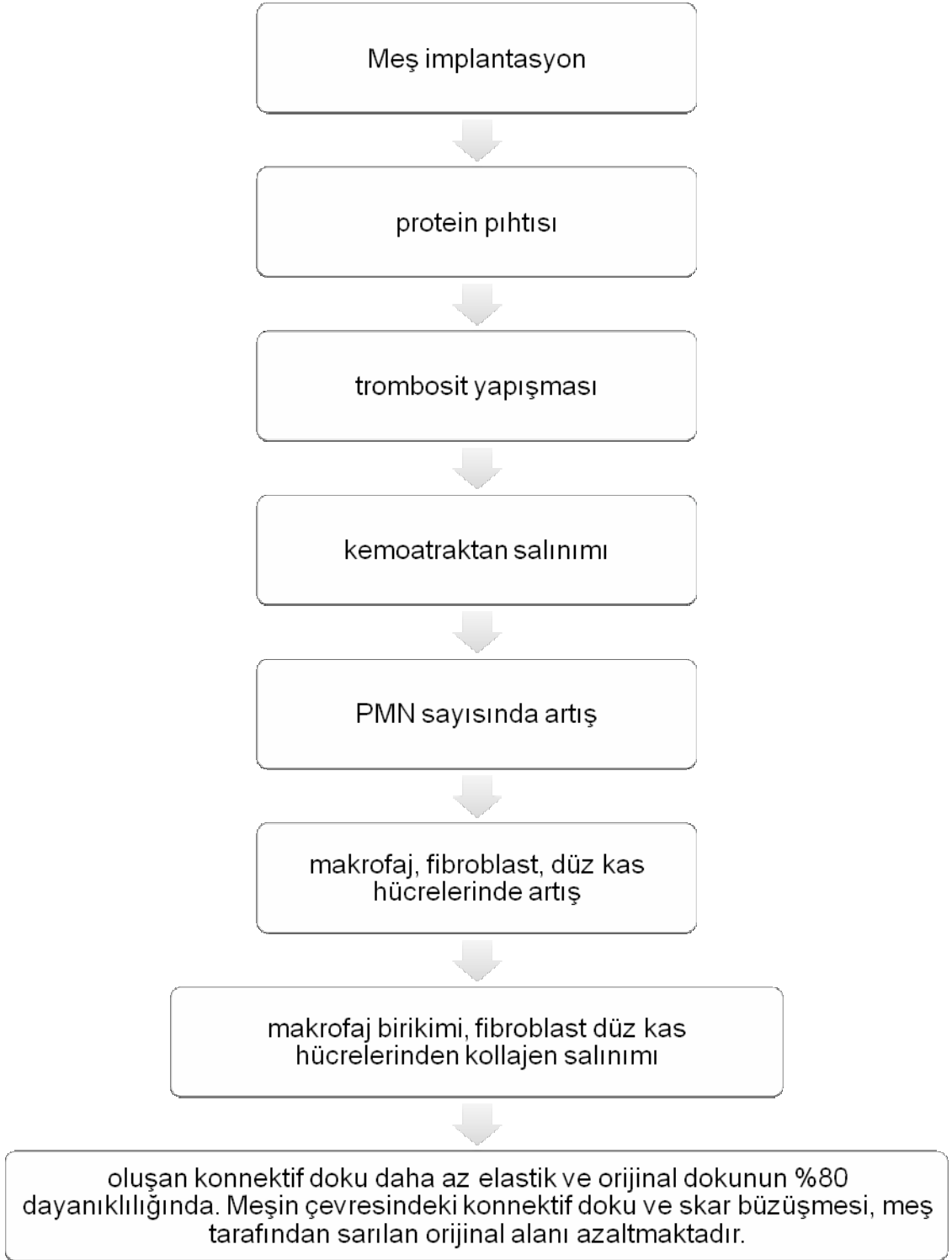
Tablo-3: Meş çeşitlerinin özellikleri (7).

| Meş Tipleri | Delik çapı | Emilirlilik | Ağırlık | Yorum |
|---|-------------------------|-----------------|------------------------|--|
| Multi Vicryl(Ethicon)- poliglaktin | Küçük | Tam (60-90 gün) | Orta | Enfekte alanlarda kullanılır |
| Dexon(Syneture)- poliglikolik Safil(B-Baun) | Orta | Tam (60-90 gün) | | |
| Multiflament-monofilament Marlex(BARD)- Polipropilen Prolene(Ethicon) Surgipro(Autosuture) Parietene(Covidien) Atrium(Atrium) Parietene Light(Covidien) | Küçük-orta Geniş | Yok | Ağır Hafif/Orta | Yoğun yapışıklıklar nedeniyle extraperitoneal kullanılmaz. Düşük enfeksiyon riski içerir. Geleneksel hafif meş. |
| Multi Mersilene(Ethicon) Polyester | Geniş | Yok | Orta | Düşük enfeksiyon, poliropilenden daha az inflamatuvar cevap, uzun sürede bozulma |
| Folyo Goretex(Gore)-Eptfe | Çok küçük | Yok | Ağır | Yumuşak, güçlü, yüksek enfeksiyon riski, çok katmanlı yama |

Tablo-4: İnteraperitoneal kullanım için komposit meşler (7).

| Meş Tipi | Delik Çapı | Emilirlik | Ağırlık | Yorum | |
|-----------------------------------|---|-----------|-------------------|-------|---|
| Multi | | | | | |
| Vypro, Vypro II (Ethicon) | Polipropilen/ Poliglaktin 910 | Geniş | Kısmen 42 gün | Hafif | İnsizyonel fıtık onarımında Vypro güçlü değil, Vypro II kullan |
| Gortex Dual Mesh & Dual Mesh Plus | EPTFE | Çok küçük | Yok | Ağır | Her iki yüzünde farklı delik çapları. Dual Mesh Plus antiseptik. |
| Parietex (Covidien) | Polyester/ Kollajen | Geniş | Kısmen 20 gün | Orta | Domuz kollajeni ile kaplı, polietilen glikol ve gliserol yapımı anti-adezyon film. Anti-adezyon etkisi kısa. |
| Mono | | | | | |
| Composix EX, Dulex (BARD) | Polipropilen/ EPTFE | Orta | Yok | Hafif | ePTFE kaplı uçlarında adezyonu engeller. |
| Proceed (Eticon) | Polipropilen/ selüloz | Geniş | Kısmen 30 gün | Hafif | 3 katlı polipropilen, emilebilen okside selüloz, emilmeyen polidiakson film. |
| Dynamesh IPOM (FEG Tekstilteknik) | Polipropilen/ PVDF | Geniş | Kısmen | Orta | PVDF çok az yabancı cisim reaksiyonu yapar |
| Sepramesh (Genzym) | Polipropilen/ sodyum | Geniş | Kısmen 30 gün | Ağır | Seprafilm 48 saate jel kıvama dönüşerek yama üstünde re-epitelizasyon için 1 hafta kalır. Hyalürinat kısa süre anti-adezyon etki. |
| Ultrapro (Eticon) | Polipropilen/ Poliglikapron (monokril) | Geniş | Kısmen 140 gün | Hafif | Vikrilden daha az inflamatuvar cevap. Monokril ile e-kaprolakton, poliglikolid kombinasyonu güçlü yapıyor. |
| Ti-mesh (GfE) | Polipropilen/ Titanyum | Geniş | Yok | Hafif | İnflamatuvar cevabı azaltıyor, biyolojik etkileşim. |
| C-Qur (Atrium) | Polipropilen/ omega 3 | Geniş | Kısmen 120 gün | Orta | Balık yağı, kısa süre anti-adezyon etki. |

Polipropilen-ağır meş ve polipropilen poliglikapron komposit-hafif meşler sık kullanılmakta ve ancak intraperitoneal kullanıldığında karın içi yapışıklıklara (adezyon) yol açabilmektedirler (6). Adezyonlar bağırsak tıkanıklıklarının, kronik karın ağrısı, infertilite nedenlerinin başında gelmektedir (7). Fazla sayıda laparotomi sonrası ince bağırsak, vasküler yapı, omentum ve diğer iç organlarda adezyon oluşum riski artmaktadır. Peritoneal yapışıklık oluşum mekanizmasında yara iyileşmesi patofizyolojisi önemli bir yer oluşturmaktadır (Şekil-1). Abdominal adezyonlar, inflamasyon ve cerrahi operasyonlardan sonra peritoneal yüzey defektlerinin skar formasyonu ile iyileşmesi sonucu oluşan fibröz bantlardır (8-10).



Şekil-1: Sentetik materyallere biyolojik cevaba genel bakış; yara içindeki materyal inflamatuvar cevabı uzatır ve nekrotik artıkları artırır (11).

İyileşme, koagülasyon, inflamasyon, anjiogenez, epitalizasyon, fibroplazi, matriks depolanması ve kontraksiyon olayları ve bu sırada trombositlerin, lökositlerin, makrofajların, fibroblastların, vasküler endotel hücrelerinin ve epitel hücrelerinin görev yapmasıdır. Cerrahi doku travmasında ilk cevap, vasokonstrüksiyon ve sonrasında trombositlerin ekstraselüler matrikse bağlanarak PDGF, TGF- β , epinefrin, serotonin salgılanması, makrofajların uyarılmasıdır. İlk fibrin pıhtısının oluşması yapışıklık başlangıcıdır (11).

İlk günlerde inflamasyon yerinde polimorfonükleer hücre hakimiyeti mevcuttur ve yerini makrofajlara bırakmıştır. Oluşan fibrin bantlar fagositoz ile parçalanmamış, inflamatuvar hücreler birikmiş ve fibroblast sayısında artış başlamıştır. Proliferasyon sürecinde gelişen ilk haftalarda fibroblast aktivasyonu ile fibrin dokusunda kollajen miktarı yüksek ekstraselüler matriks yer almaya başlamıştır. Ekstraselüler matriks dokusunun ilk aylarda biçimlenmesinde fibroblast ve mezotel hücrelerinin aktivasyonu ile kollajen miktarındaki artış özellik kazanmıştır (12). Fibronektin, glikozaminoglikan, proteoglikan gibi moleküller fibrin matriks organizasyonunun sonucunda oluşan yapışıklıkları sağlamlaştırmaktadırlar. Lökositler, eritrositler, trombositler, endotel, epitel, mast hücreleri, cerrahi hücresele artıklar, oluşan fibrin matriksin içeriğini oluşturmaktadır. Sağlıklı insanlarda oluşan yapışıklıkları plazmin gibi fibrinolitik enzimler ortadan kaldırmaktadır. Fakat inflamasyonun devam etmesi nedeniyle fibroblastlar artarak kalıcı ve sağlam yapışıklıklar oluşmasına sebebiyet vermektedir (13).

Cerrahi prosedürlerden sonra oluşan karın içi yapışıklıklar, modern tıbbın halen çözümünü araştırdığı önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi prosedürden bağımsız bir şekilde genellikle karın ameliyatlarından sonra az veya çok yapışıklık ortaya çıkmaktadır (9). Bu yüzden yapışıklıkları önleyecek yöntemlerin geliştirilmesi üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. Bu konuda yeni bir araştırma alanı olarak biyolojik bir madde olan kitin (14,15) denenmiştir.

Kitin doğada çok bulunan bir polisakkarit türüdür. Organizmaların selüloz üretiminde ortaya çıkmasında selüloz türevi olarak değerlendirilir.

Kitosan ve selüloz arasında, selülozdaki 2-hidroksil grubunun asetamit grubuyla yer değiştirmesinden kaynaklanan bir fark bulunmaktadır. Kitin selülozdan sonra dünyadaki, ikinci doğal biopolimerdir. Böylece kitin ve türevi olan kitosanın ayrıcalıklı kimyasıyla kombine edilerek potansiyel uygulama alanları oluşmuştur. Kitin, kabuklu hayvan kabukları, böcek dış iskeletleri, mantar hücre duvarları, mikrofauna ve plankton içerir. Bu madde kalsiyum karbonat gibi protein ve mineral bileşimlerinden sağlanmaktadır. Farklı maddelerdeki kitin, yapı ve özellikleri bakımından ayrılmaktadır. Özellikle, sıkı bağlanmış polimer zincirli alfa yapısı, kitinin birçok çeşidinde bulunmaktadır (14).

Kitosan kitinin bir türevidir. Kitosan, kitinin N-deasetillenmiş türevidir, fakat N-deasetillenme tamamlanmamıştır. Mook Lim ve ark. (15), yaptığı ęalıřmada, asetik anhidrid ile farklı asetilasyon derecelerinin, farklı indirgenme zamanları süresinde değerlendirilmiş, in vivo sonuçlarının in vitro sonuçlarından daha hızlı olduğu şeklinde sonuçlanmıştır. Kitin ve kitosanın %6.89 nitrojen iğermesi ile %1.25'lik selüloz ve sentetik liflere göre daha cazip hale getirmiştir. Böylece kitin iyi bir şelasyon haline gelmiştir. Bugünün bilinen polimerleri sentetik materyallerdir ve doğaya uyumluluğu ve indirgenebilirliği, selüloz, kitin ve kitosana göre yetersizdir. Bu doğal materyallerin avantajları ve dezavantajları, reaktiviteleri kullanım alanlarına göre değişmektedir (16).

Alves ve ark. (17), kitin ve kitosanın indirgenebilme, nontoksiklik, absorpsiyon özellikleri nedeniyle uygun fonksiyonel malzemeler olduğunu göstermiştir. Kitosanın kimyasal özellikleri olarak; lineer poliamin reaktif amino, reaktif hidroksil gruplar, değişken metal iyonları, kitosanın biyolojik özellikleri biyolojik uygunluk doğal polimer, vücut dokuları için biyolojik indirgen, koruma, zehirsiz, memeliler ve mikrobik hücrelerle bağ özelliği, bağlayıcı zank dokuya rejeneratif etki, kemik oluşumunu sağlayan kemik jelatininin etkisini hızlandırma, hemostatik, fungistatik, spermal, antitümör, antikolestrin, kemik oluşumu hızlandırıcı, merkezi sinir sistemi baskılama, bağışıklık arttırıcı etkileri mevcuttur. Kitin ve türevleri, özellikle deasetillenmiş

kitosan formu yara iyileşmesinde, ilaç yapımında ve doku mühendisliğinde yükselen bir aday olmuştur (17).

Khor ve ark. (18), kitin ve kitosanın biyomedikal uygulamaları üzerine araştırma yapmışlardır. Ortopedi, dişçilik alanında kompozit materyal olarak mineral sağlamlığını arttırıcı, doku araştırmalarında hücre ekimi için biyoindirgenebilen polimer matriks yapılanmasına, polimorfonükleer lökosit ve fibroblast büyüme faktörünü arttırarak yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri bulunmaktadır. Ayrıca, ilaç yapımında aktif olarak biyolojik taşıyıcıdır. Membran metodunda, kitosan-jelatin içeren ilaçlar karın içi sıçanlarda yerleştirildiğinde bozunmaya uğradığı ve böylece doku iyileşmesi üzerine etkileri ile potansiyel olarak yapılan anastomozu iyileştirebileceği şeklinde değerlendirilmiştir (18).

Rao ve ark. (19), çalışmasında kitosan, mukopolisakkarit yapısı ile klasik koagülasyon aşamalarından farklı olarak eritrosit ve trombosit hücre duvarı ile etkileşime girmesidir. Böylece hemostatik tıkaç oluşturmaktadır. Je ve ark. (20), kitin ve türevlerinin antimikrobiyal etkinliği üzerine yapılan araştırmalarda, gram pozitif ve negatif bakterilerin hücre duvarını yıkarak, hücre geçirgenliğini arttırarak sağladığı şeklinde sonuçlanmıştır.

Kimyasal işlemlerden geçirilerek, kitosanın işlevsel çeşitliliklerinin hazırlanmasında bazı kimyasal çözücüler kullanılmıştır. Birçok araştırmacı kitin ve kitosan ürünlerinin genel çözücüler içindeki çözünürlüğünün geliştirildiğini bildirmişlerdir. Yayınlanan çalışmalarda kitin ve kitosan kelimeleri birbirinin yerine geçmektedir. Yaygın olarak, kitinin biyomedikal uygulamalarında deasetile edilmiş formu, kitosan kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda kitosan kullanılmıştır (16).

Yukarıda sayılan bu sebeplerden dolayı kitosanın, meşlerin oluşturduğu karın içi yapışıklık gibi yan etkilerini engelleyebileceğini düşündük. Piyasada yaygın olarak kullanılan polipropilen (Prolene®, Ethicon, NJ, USA) ve bunun hafif, emilebilir ve daha az inflamasyon, yapışıklık yapan formu poliglikapron meşleri (Ultrapro®, Ethicon, NJ, USA) (6) kitosan ile kaplayarak deneysel model oluşturduk. Meşlerin kitosan ile kaplanması bu meşlerin mukavemetine bir

etkisi olup olmadığını araştırdık. Ultrapro meř, prolen meře gře yarısı emilebilir olduğundan, mukavemeti daha azdır ama aynı oranda yapışıklık yapma potansiyeli daha dűşűktűr (7). Bu nedenle ultrapro meşin kitosan tarafından ne derecede etkilenebileceğini ve bununla beraber karın iči yapışıklık etkisini biraz daha azaltıp azaltamayacağını da test ettik. Poliglikapron yapısının kitosan ile etkileşiminin mukavemeti arttırıcı ve karın iči yapışıklık azaltıcı etki oluşturacağını dűřűnerek, ultrapro meşin intraperitoneal kullanım alanını kolaylaştırmayı hedefledik.

Hipotezimiz, meřlerin kitosanla kaplanmasının karın iči yapışıklıkları ve histopatolojik olarak inflamatuvar yanıtı azaltacaėı ve meř mukavemetini arttıracaėı yűnűndeydi.

Bu deneysel çalışmada kitosan kaplanan Prolene (ağır) ve Ultrapro (hafif) meşlerin karın iči yapışıklık, mukavemet ve inflamatuvar yanıt oluşturma potansiyelleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Komitesi 30 Aralık 2008 tarihli 2008-15/4 nolu karar onayı ile Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinde yapıldı. Bütün aşamalar 1986' da kabul edilen Strazburg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi gözetilerek gerçekleştirildi. Çalışmada Wistar albino cinsi, 250-300 g ağırlığında dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar merkezde dördü bir kafeste olacak şekilde çalışıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü olan, ısı kontrollü (22-24°C) odalarda tutulup, yem ve su alımları serbest bırakıldı. Çalışma öncesi istatistiksel analizlerde değerlendirme yapılabilecek minimum denek sayısı 8 olarak hesaplandı ve 12 grupta denekler en az 6 sağ kalım planlanarak denek sayısı toplam 96 olarak belirlendi.

Ameliyat Tekniği

Ameliyatlar steril koşullarda, 5 mg/kg ketamin (Ketalar®,Phizer,AUSTR) ve xylazin (Ronpum®,Bayer,Germany) kombinasyonu ile intramusküler anestezi altında yapıldı (21). Povidon iyot ile karın cildi temizliği yapıldı. Antibiyotik profilaksisi için 1 mg/kg sefazolin sodyum kullanıldı (22). Cilde 7 cm orta hat insizyon yapıldı. Kontrol grubu sıçanlarında ek işlem uygulanmadan karın kapatıldı. Çalışma gruplarında karın duvarına 5 x 3 cm boyutlarındaki prostetik materyaller (meş) yerleştirildi. Meşler periton ve fasya kapatılmadan 'underlay' tekniği kullanılarak, 000 polipropilen (Prolene®, Ethicon,NJ,USA) dikiş ile dört tek sütür yardımıyla peritona tespit edildi. Fasya 000 polipropilen, karın cildi stapler ile kapatıldı (Şekil-2).

Gruplar

Grup 1: Kontrol; (16 sıçan) sadece laparotomi yapıldı.

Grup 2: Kitosan; (16 sıçan) sıçanların karın içine toz halindeki 100 mg kitosan konuldu.

Grup 3: Prolen; (16 sıçan) sıçanların karın duvarına polipropilen-ağır meş konularak kapatıldı.

Grup 4: Ultrapro; (16 sıçan) sıçanların karın duvarına polipropilen poliglikapron 25 komposit-hafif meş konularak kapatıldı.

Grup 5: Prolenkitosan; (16 sıçan) sıçanların karın duvarına kitosan kaplı polipropilen-ağır meş konularak kapatıldı.

Grup 6: Ultraprokitosan; (16 sıçan) sıçanların karın duvarına kitosan kaplı polipropilen poliglikapron 25 komposit-hafif meş konularak kapatıldı.



Şekil-2: Underlay tekniği ile prolene meş yerleştireilmiş.

Meşlerin Kitosan Kaplanması

Polipropilen poliglikapron 25 komposit (Ultrapro, Ethicon,NJ,USA) 30x30 cm ve polipropilen (Prolene,Ethicon,NJ,USA) 30x30 cm üçer adet meş kullanıldı.

Kitosan (Sigma®,MO,USA) maddesi laboratuvar ortamında, 1% (1 ml asetik asid, 99 ml su) asetik asit (100%, Merck, Germany) çözeltisi içinde 2% lik (2 gr kitosan, 98 gr asetik asit çözeltisi) sıvı kıvama getirildi. Takiben meşler içine konulmak suretiyle basınçlı sıkma silindiri (Fulard, Mathis, CH) arasında preslenerek, 65°C' de fırında ısıtılması takiben kaplama işlemi Uludağ üniversitesi tekstil mühendisliği laboratuvarlarında yapıldı.

Solüsyonun içinde kitosani meş ile yapıştırıcı madde bulunmaktaydı. İşlem tamamlandıktan sonra sterilize edildi.

Adezyon Değerlendirmesi

Meş yerleştirilmesini takiben 7. ve 21. (23) günlerinde her gruptan, rastgele seçilen 8 sıçan servikal dislokasyon tekniği ile sakrifiye edildi. Sıçanlardan çıkarılan doku ile kaplı meşlerin (Şekil-3) karın içinde oluşturduğu yapışıklıklar Tablo-5'de gösterilen Diamond adezyon skoruna (24) göre kantitatif olarak değerlendirilmiştir.



Şekil-3: Fasya ile beraber çıkarılan meş.

Tablo-5: Diamond adezyon skoru (24).

| SKOR | YAYILIM | YAPIŞKANLIK | TİP |
|------|---------|---------------------------|----------------------|
| 0 | % 0 | Yok | Yok |
| 1 | < % 25 | Kolaylıkla kopan | Zayıf, damar yok |
| 2 | % 25-50 | Çekmeyle kopan | Opak, damar yok |
| 3 | % 50-75 | Keskin diseksiyonla kopan | Opak, küçük damarlar |
| 4 | > % 75 | | Opak, geniş damarlar |

Mukavemet Ölçüm Tekniği

Karın duvarına yerleştirilen meşler çıkarıldıktan sonra, 2cm x 2cm parçalar halinde hazırlandı. Uzunlamasına yerleştirilerek, devam eden 5 kN' luk g uygulaması altında Instron (Norwood, MA, USA) 4301 aracılığıyla tekstil mühendisliği laboratuvarlarında meşlerin çekme mukavemetinin (MPa) değerlendirilmesi yapıldı (25).

Histopatolojik İnceleme Tekniği

Histopatolojik inceleme için meş gruplarında, doku kaplı meşler ve kitosan grubunda omentum eksize edilip %10'luk formaldehit içinde tespit edildikten sonra parafin içine gömüldü ve parafin donduruldu. Parafin bloklardan mikrotom ile 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyandı, ayrıca histokimyasal çalışmalar yapıldı ve elde edilen kesitler ışık mikroskopunda incelendi. Tüm değerlendirmeler aynı patolog tarafından kr olarak yapıldı.

H&E ile kesitler inflamasyon varlığı ve derecesi, fibroblastik proliferasyon, neovaskülarizasyon, kollajen varlığı açısından Ehrlich ve Hunt sınıflamasına (26) göre değerlendirildi (Tablo-6). Kollajen artışı Mason trikrom boyası ile değerlendirildi.

Tablo-6: Ehrlich ve Hunt sınıflaması.

| Evre | İnflamatuar hücre/ Fibroblast/Neovaskülarizasyon/Kollajen |
|------|---|
| 1 | Az miktarda ama dağınık olarak var |
| 2 | Az miktarda ve her alanda var |
| 3 | ok miktarda ama dağınık olarak var |
| 4 | ok miktarda ve her alanda var |

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi

ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir (27).

BULGULAR

Kitosan, ultrapro, prolenkitosan grubunda birer adet denek anesteziye bağlı sebeplerle kaybedildi. Deneklerde enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı.

Adezyon Bulguları

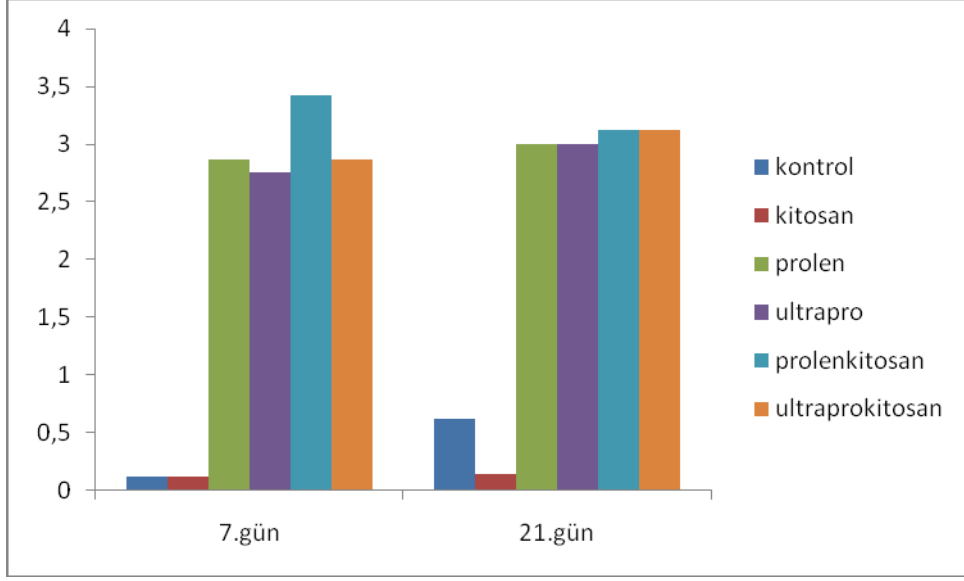
Kontrol ile kitosan grubunun 7. ve 21. gün adezyon skorları, Şekil-4' te gösterildiği gibi, diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo-7). Ancak, kitosan ve kontrol gruplarının 7. ve 21. gün adezyon skorları kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil-5,6). Ayrıca, meş grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında adezyon açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo-7).

Tablo-7: Adezyon skorlarının karşılaştırması.

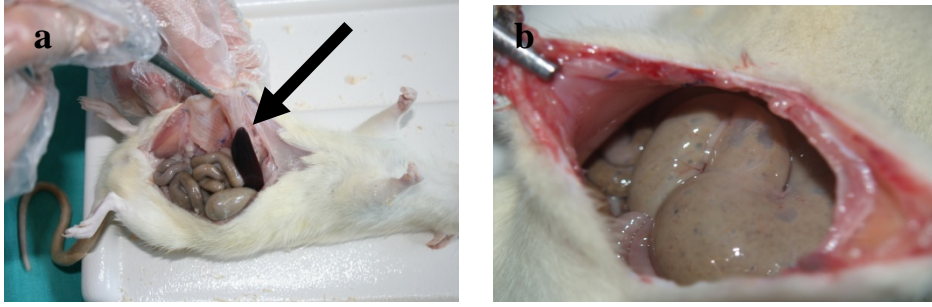
| | Kontrol | Kitosan | Prolen | Ultrapro | Prolenkitosan | Ultraprokitosan | p# |
|--------|---------|---------|--------|----------|---------------|-----------------|----------|
| 7.gün | 0(0-1) | 0(0-1) | 3(2-4) | 3(2-4) | 4(2-4) | 3(2-4) | $<0,001$ |
| 21.gün | 1(0-1) | 0(0-1) | 3(2-4) | 3(2-4) | 3(2-4) | 3(2-4) | $<0,001$ |
| p* | 0,105 | 0,955 | 0,798 | 0,613 | 0,232 | 0,574 | |

p# : Grupları karşılaştıran Kruskal-Wallis test değeri.

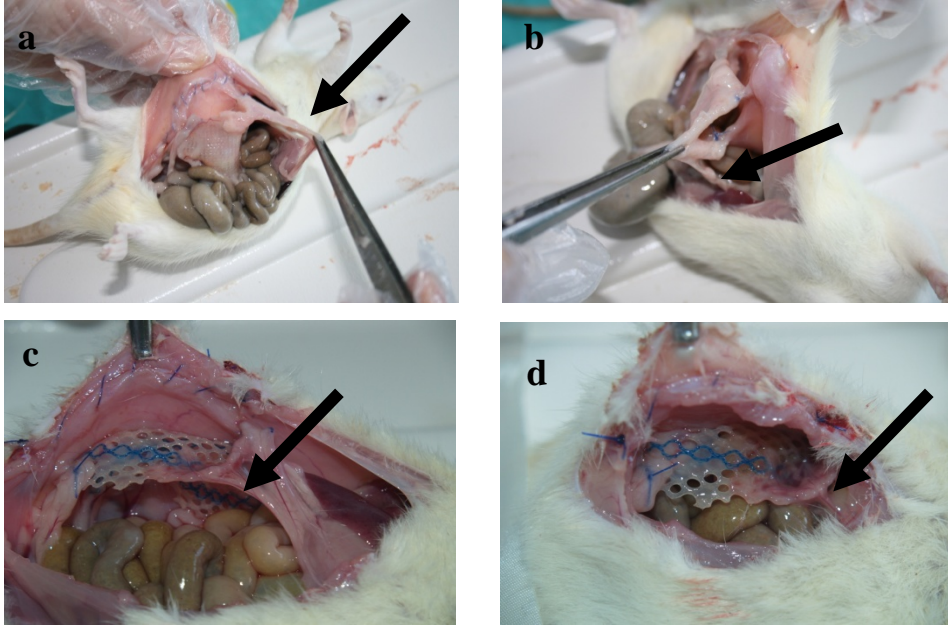
p* : Grup içi 7. ve 21. gün karşılaştıran Mann-Whitney U test değeri.



Şekil-4: Adezyon skorlarının karşılaştırması. Kitosan ve kontrol gruplarının adezyon skoru, meş gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktü.



Şekil-5: 7. gün **a:** prolenkitosan grubu (Skor I), **b:** kitosan grubu (Skor 0) adezyonları görülmektedir.



Şekil-6: 21. gün, **a:** prolentikosan grubu (Skor III), **b:** prolent grubu (Skor IV), **c:** ultrapro grubu (Skor III), **d:** ultraprokitosan grubu (Skor 1) adezyonları görülmektedir.

Mukavemet Bulguları

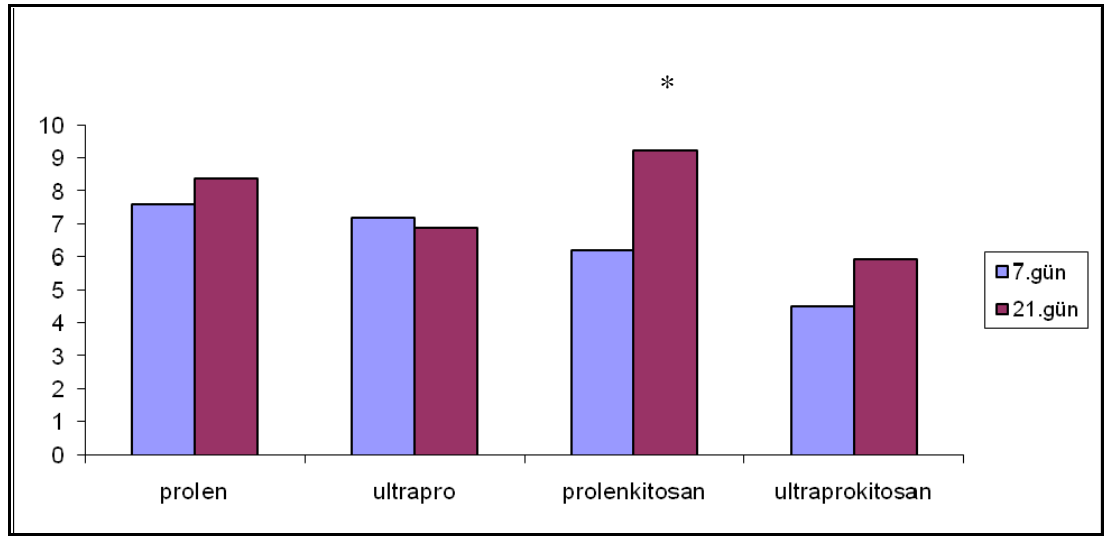
Mukavemet ölçümlerinde 7. günde yapılan ölçümlerde meş grupları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,378$) (Şekil-7). Ancak, 21. gün ölçümlerinde prolentikosan grubu ortanca mukavemet değeri, ultraprokitosan değerine göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,002$), (Tablo-8). Ek olarak, gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında sadece prolentikosan grubunda 21. gün değeri [9,15(7,35-12,32)], 7. gün değerine [5,93(1,72-12,13)] göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,029$) (Tablo-8). Diğer meşlerin 7. ve 21. gün değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlenmedi ($p>0,05$).

Tablo-8: Meşlerin mukavemet (MPa) ortanca (min-max) değerleri.

| | Prolen | Ultrapro | Prolenkitosan | Ultraprokitosan | p [#] |
|---------|------------------|------------------|------------------|-----------------|----------------|
| 7. Gün | 5,33(3,47-15,66) | 6,30(4,21-10,86) | 5,93(1,72-12,13) | 4,53(2,27-7,13) | 0,378 |
| 21. Gün | 8,18(3,67-11,01) | 6,73(5,88-8) | 9,15(7,35-12,32) | 5,93(4,07-8,06) | 0,002 |
| p* | 0,442 | 0,779 | 0,029 | 0,955 | |

p[#]: Grupları karşılaştıran Kruskal-Wallis test değeri.

p*: Grup içi 7. ve 21. günü karşılaştıran Mann-Whitney U test değeri.

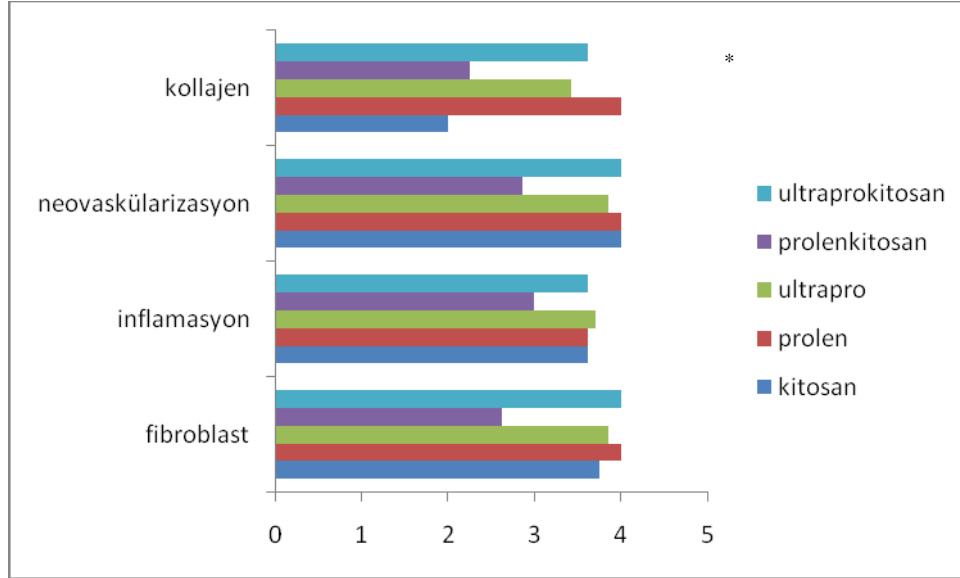


Şekil-7: Meşlerin 7. ve 21. gün mukavemet değerlerinin (MPa) karşılaştırılması. *: Prolenkitosan grubunun 21. gün mukavemet değeri, prolenkitosan grubunun 7. gün değerine göre yüksekti ($p=0,029$). Ayrıca, prolenkitosan grubunun 21. gün mukavemet değeri ultraprokitosan grubunun 21. gün değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$).

Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik bulgular Tablo-9'da özetlenmiştir.

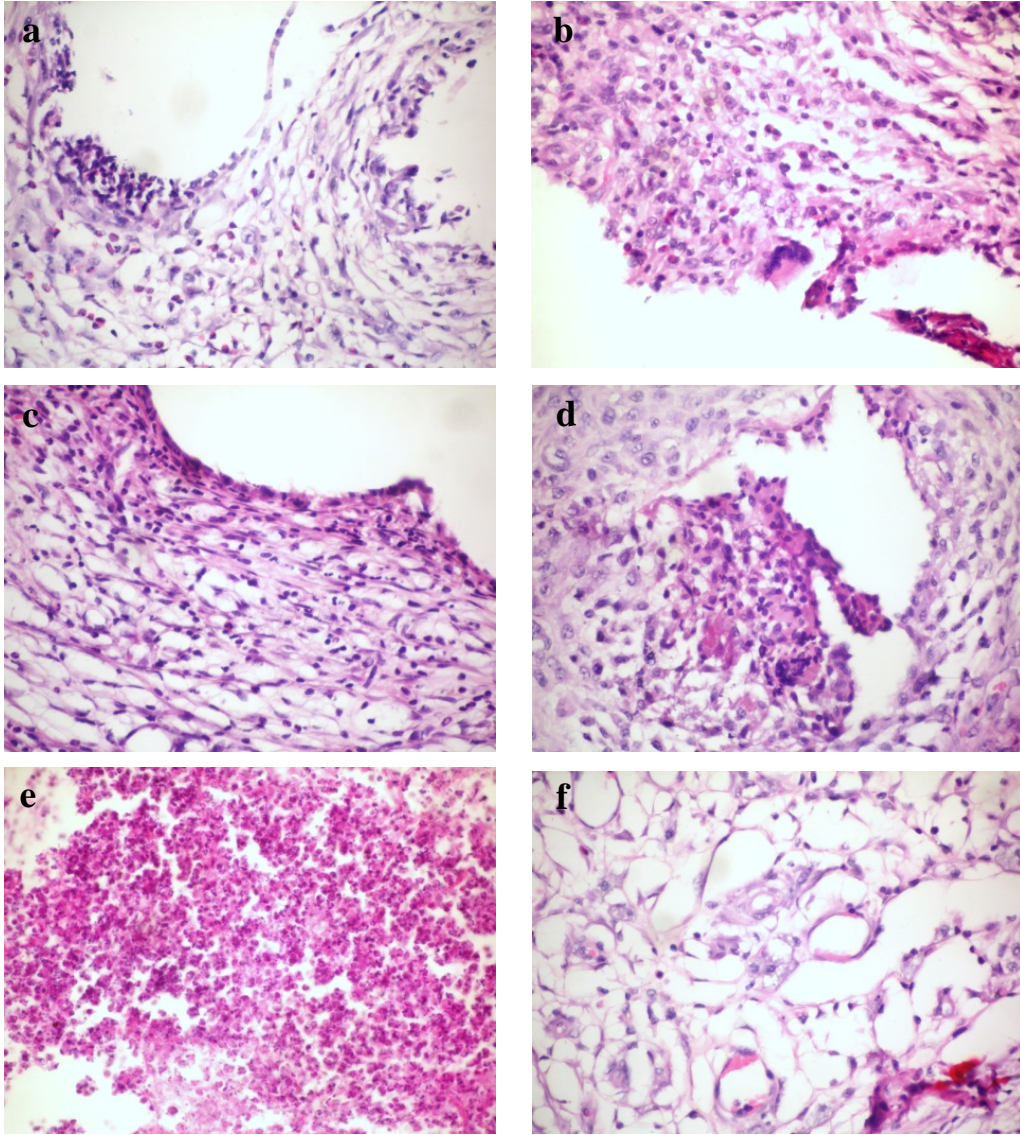
Yedinci gün karşılaştırması; kitosan ve meş grupları karşılaştırıldığında, prolenkitosan grubu kitosan grubundan farklılık göstermemekteydi (Şekil-8). Ultraprokitosan ve kitosan grubu arasında fibroblast, inflamatuvar hücre ve neovaskülarizasyon açısından fark yokken, ultraprokitosan grubunda kollajen miktarı daha yüksekti (Şekil-9, 10).



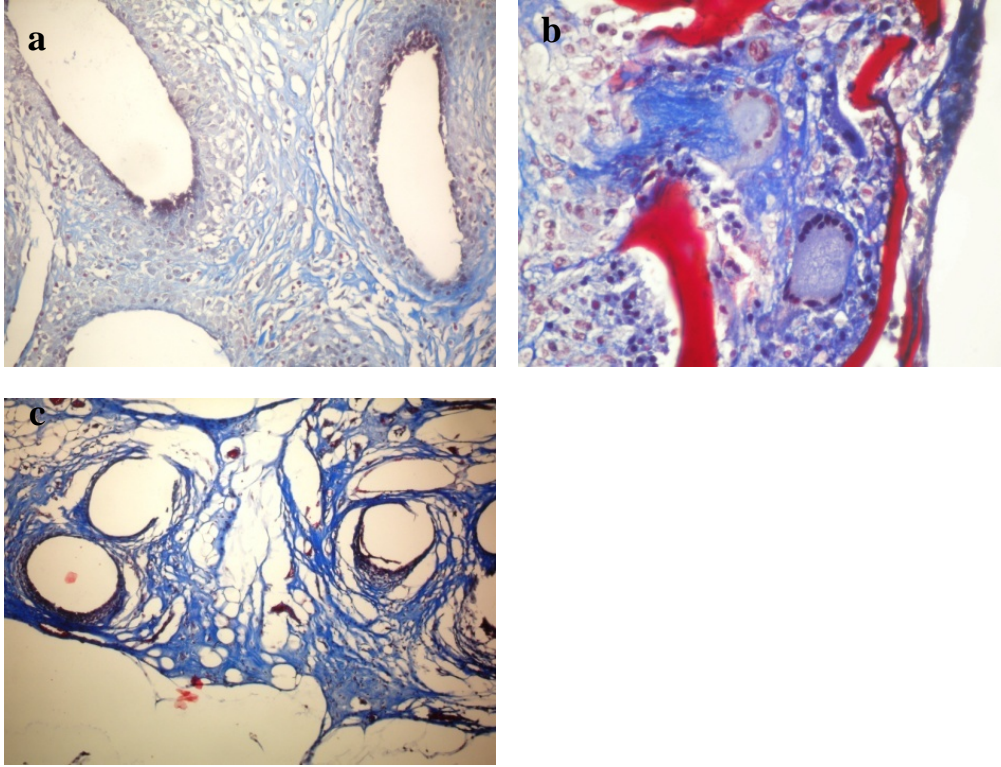
Şekil-8: 7.gün histopatolojik değerleri.*: Ultraprokitosan grubunun kollajen miktarı kitosan grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Tablo-9: Denek gruplarının 7. ve 21. gün histopatolojik karşılaştırmaları.

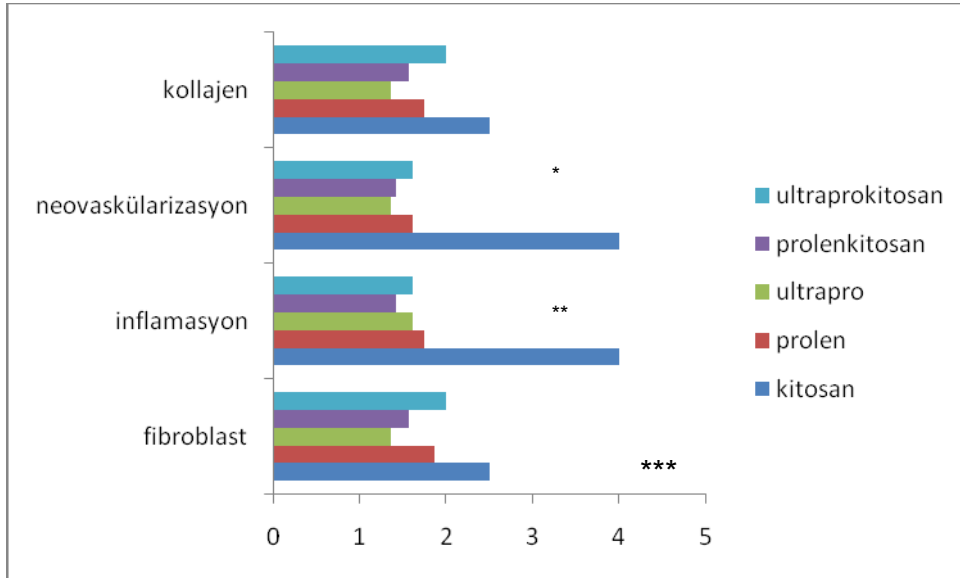
| | | İnflamatuvar hücre | Fibroblast | Neovaskülarizasyon | Kollajen |
|-----------------|--------|--------------------|------------------|--------------------|------------------|
| Kitosan | 7.gün | 4(3-4) | 4(3-4) | 4(4-4) | 2(2-2) |
| | 21.gün | 4(4-4) | 2(2-4) | 4(4-4) | 2(2-4) |
| | P | 0,234 | 0,021 | 1 | 0,442 |
| Prolen | 7.gün | 4(3-4) | 4(4-4) | 4(4-4) | 4(4-4) |
| | 21.gün | 2(1-2) | 2(1-2) | 2(1-2) | 2(1-3) |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Ultrapro | 7.gün | 4(3-4) | 4(3-4) | 4(3-4) | 4(1-4) |
| | 21.gün | 2(1-2) | 1(1-2) | 1(1-2) | 1(1-2) |
| | P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,006 |
| Prolenkitosan | 7.gün | 3(2-4) | 3,5(0-4) | 3,5(1-4) | 3(0-4) |
| | 21.gün | 1(1-2) | 2(1-2) | 1(1-2) | 2(1-2) |
| | P | 0,002 | 0,189 | 0,054 | 0,613 |
| Ultraprokitosan | 7.gün | 4(2-4) | 4(4-4) | 4(4-4) | 4(2-4) |
| | 21.gün | 2(1-2) | 2(1-3) | 2(1-2) | 2(1-3) |
| | P | 0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,003 |



Şekil-9: 7. gün, (H&E X400), **a:** prolene meş, orta derecede iltihap, **b:** prolenkitosan meş porları çevresinde seyrek polimorf nüveli lökositin eşlik ettiği yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, **c:** ultrapro meş porları çevresinde orta derecede iltihap, **d:** ultrapro meş porları çevresinde bol polimorf nüveli lökositler ve orta yoğunlukta mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, **e:** kitosan, yoğun polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu, **f:** prolenkitosan, belirgin vasküler proliferasyon görülmektedir.



Şekil-10: 7. gün (Masson trikromu), **a:** prolentkitosan meş porları çevresinde orta derecede fibroblast (X200), **b:** prolentkitosan meş porları çevresinde orta derecede fibroblast, multinükleer yabancı cisim dev hücreleri (X400), **c:** ultraprokitosan meş porları çevresinde fibroblast (X400) görülmektedir.



Şekil-11: 21. gün histolojik değerleri. *; Kitosan kaplı meşlerin 21. gün neovaskülarizasyon değeri kitosana göre düşüktü. **; Prolentkitosan grubunda 21.günde inflamatuvar hücre değerinde anlamlı azalma vardı. ***; Kitosan grubunun 21. gün fibroblast değeri daha düşüktü.

Yirmibirinci gün karşılaştırması; kitosan ve meş grupları karşılaştırıldığında neovaskülarizasyon skoru dışında tüm skorlar benzerdi. Prolenkitosan ve ultraprokitosan gruplarında neovaskülarizasyon değeri, kitosan grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$) (Tablo-10).

Grup içi 7. ve 21. gün karşılaştırması; kitosan grubunun 21. gün fibroblast değeri 7. güne göre düşüktü (Şekil-11). Prolen, ultrapro ve ultraprokitosan gruplarının 21. günde inflamatuvar hücre, fibroblast, neovaskülarizasyon, kollajen değerleri 7. güne göre anlamlı olarak düşüktü (Tablo-9). Prolenkitosan grubunun 21. günde inflamatuvar hücre değerinde 7. güne göre belirgin azalma tespit edildi ($p=0,002$). Fakat, prolentkitosan 7. ve 21. gün arasındaki karşılaştırmada, fibroblast, neovaskülarizasyon, kollajen değerlerinde anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil-12).

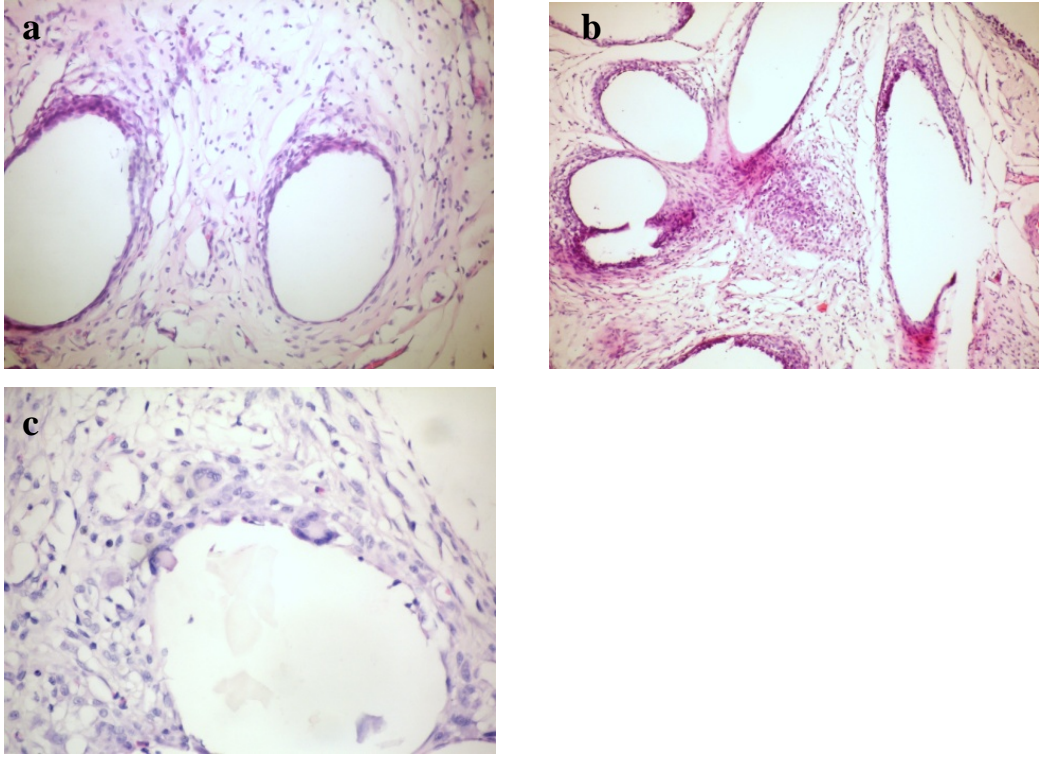
Tablo-10: Denek gruplarının karşılaştırmalı p değerleri.

| | Gün | İnflamatuvar hücre | Fibroblast | Neovaskülarizasyon | Kollajen |
|----------------------------------|-----|--------------------|------------|---------------------|----------------|
| Kitosan/ Prolen-kitosan | 7. | | 0,279 | 0,105 | 0,721 |
| | 21. | 0,094 | 0,072 | <0,001* | |
| Kitosan/Ultrapro-kitosan | 7. | | 0,442 | 1 | 0,002** |
| | 21. | 0,694 | 0,442 | <0,001*** | |
| Prolen-kitosan/ Ultrapro-kitosan | 7. | | 0,105 | 0,105 | 0,234 |
| | 21. | 0,234 | 0,336 | 0,536 | |
| Prolen/ Ultrapro | 7. | | 0,694 | 0,694 | 0,397 |
| | 21. | 0,721 | 0,105 | 0,442 | |
| Prolen/ Prolen-kitosan | 7. | | 0,105 | 0,105 | 0,105 |
| | 21. | 0,130 | 0,336 | 0,536 | |
| Ultrapro/ Ultrapro-kitosan | 7. | | 0,694 | 0,694 | 0,867 |
| | 21. | 0,645 | 0,130 | 0,442 | |

* : Prolenkitosan grubunun neovaskülarizasyon miktarı, kitosana göre anlamlı olarak düşüktü.

** : Ultraprokitosan grubunun kollajen miktarı kitosana göre yüksekti.

*** : Ultraprokitosan grubunun neovaskülarizasyon miktarı, kitosana göre anlamlı olarak düşüktü.



Şekil-12: 21. gün (H&E, X200), **a:** ultrapro meş porları çevresinde az sayıda mononükleer hücre, hafif derecede iltihap, **b:** prolene meş porları çevresinde orta derecede iltihap, **c:** ultrapro meş porları çevresinde multinükleer yabancı cisim dev hücreleri görülmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Polipropilen (Prolene®,Ethicon,NJ,USA) meş ve onun hafif ve emilebilir formu, polipropilen poliglikapron 25 komposit (Ultrapro®,Ethicon,NJ,USA) meşlerin kitosan ile kaplanmasının, karın içi yapışıklıklara, meş mukavemetine ve meşlerin oluşturduğu doku reaksiyonuna olan etkisinin araştırıldığı bu deneysel çalışmada, kitosan kaplamanın meş mukavemeti ve yapışıklık üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisi gözlemlenmemiştir.

Yapışıklık oluşum mekanizması, inflamasyon, anjiogenez, fibroplazi, kontraksiyon olayları ve bu sırada lökositlerin, fibroblastların, vasküler endotel hücrelerinin görev aldığı kompleks bir süreçtir (11). Kitosan, inflamatuvar yanıtı olumlu yönde etkileyen bir madde olarak, karın içi kullanıldığında, zamanla fibroblast hücrelerinin azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (18). Bunun adezyon oluşumuna önemli bir engel oluşturduğu öne sürülmüştür. Zhou ve ark. (28), jel formunda kullanıldığında kitosanın karın içi yapışıklıkları engellediğini bildirmiştir. Duran (29), Zang (30), ve Lauder (31) kitosanın farklı formlarını kullanarak anti-adheziv etkisini göstermişlerdir. Ancak, bizim çalışmamızda kitosanın meşlerin kendi etkisinden kaynaklanan adezyon yapma potansiyelini etkilemediği görülmüştür. Meşlerin, kitosan kaplı formları ile karşılaştırmalarında inflamatuvar hücre, fibroblast, neovaskülarizasyon, kollajen sayısında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak, tüm meş gruplarında zamanla inflamasyon belirteçlerinde gerileme olmuştur. Bu adezyon skorlarına yansımamıştır. Meşlerin kitosanla kaplanması mukavemet değerlerinde belirgin bir farklılığa yol açmamış, ancak kitosan kaplı prolen meşin zamanla mukavemetinde, ağır meş yapısından kaynaklanabileceğini düşündüğümüz bir artış gözlemlenmiştir. Ancak, literatürdede bildiğimiz kadarıyla meşlerin kitosanla kaplanmasının mukavemet üzerine etkisini karşılaştıran başka bir

çalışma olmadığından, sonuçlarımızın literatür verisiyle karşılaştırılması mümkün olmamıştır.

Bizim çalışmamızda meş varlığında erken dönemde inflamatuvar hücreler ve fibroblast sayısında artış olsada zamanla bu inflamatuvar cevabın bir miktar azaldığı görülmüştür (Tablo-9). Junge ve ark. (32) çalışmasında, poliglikapron ve polipropilen meşler değerlendirilmiş, poliglikapronlu meşin fibrozis dağılımı, granülom oluşumu gibi inflamasyon değerlerinin, prolene göre daha az olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise iki meş arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun en önemli sebebi Junge ve arkadaşlarının (32) ikincil ölçümleri 84 güne kadar varan uzun sürelerde yapmaları olabilir. Çalışmamızdaki, 21 günlük bekleme süresi inflamatuvar yanıtın netleşmesi için yeterli olmayabilir. Poliglikapron 25'in monokril bağları, poliglaktine göre inflamatuvar ve konnektif dokuyu arttırmamaktadır. Bu özellikleri ile ultrapronun inflamasyonu arttırmaması açısından üstünlüğü kanıtlanmıştır. Fakat, bizim çalışmamızda prolen ve ultrapro arasında bu fark gözlemlenmemiştir (Tablo-10).

Greca ve ark. (25), hafif ve ağır meşin delik özelliklerini ve histopatolojik özelliklerini değerlendirmiştir. Çalışmalarında yabancı cisim reaksiyonu, fibroblastik gelişim ve fibrozis prolen meşte daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır. Ancak, Müller-Stich ve ark. (33) ise, polipropilen meşin ciddi ölçüde karın içi yapışıklık yaptığını göstermişlerdir. Fakat, Schreinemacher ve ark. (34), prolen ve ultrapro meşlerin neden olduğu adezyonları karşılaştırdıkları çalışmalarında iki meş arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, ultrapronun emilebilen poliglikapron yapıda olduğundan, intraabdominal kullanım için uygun olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise gerek 7. gerekse 21. günlerde prolen veya ultrapro veya bunların kitosan kaplı formları arasında adezyon skorları açısından bir fark saptanmamıştır.

Jansen ve ark. (21), Ultrapro ve prolen meşleri karşılaştırarak poliglikapronun kronik yabancı cisim reaksiyonunu azalttığını ve polipropilenin granülom çapını arttırarak, yabancı cisim reaksiyonu yaptığını bildirmişlerdir. Junge'nin (27) çalışmasında, artan inflamatuvar yanıtı bağlı

adezyonu polipropilen grubunda fazla bulunmuş ve polivinilidenfloridpolipropilen meşin konnektif doku ve granulom miktarını azaltarak daha az inflamasyon yaptığı görülmüştür. Tanaka (35), yeni bir komposit meş olan %90 poli-L-laktik asit/%10 polipropilen, polipropilen ve hafif polipropilen ile karşılaştırmış, hafif polipropilen ve prolenin aynı düzeyde fibrozis yaptığını, polilaktik asit polipropilenin ise inflamasyonu azalttığını saptamıştır. Fibroblast ve makrofajlar, hafif meşlerin büyük örgülü deliklerinden geçebilmekte fakat polilaktik asit ile kaplanınca deliklerden hücre geçişinin azaldığı ve beraberinde meşe bağlı adezyonlarında azaldığını bildirmişlerdir. Novitsky (36) dahi polipropilenin PTFE'den (polytetrafluoroethylene) daha fazla adezyona yol açtığını ve PTFE yada Seprafilm gibi adezyon bariyerlerinin adezyon oluşumunu azalttığını göstermiştir. Buna neden olarak, geniş delikli meşlerde doku vaskülarizasyonun daha iyi olması, bakterilerin geçişini engellemesi, lökositlerin geçişi ile hücrelerin göçüne izin vermesi gösterilmiştir.

Meşlerin yapısal özellikleri nedeniyle kullanım alanlarını geliştirme çalışmaları, farklı sentetik ya da biyolojik kaplama malzemelerini ortaya çıkarmıştır. Bu konuda birçok çalışma adezyon bariyerleri ve kollajen gibi biyolojik maddelerle kaplı ya da yapılmış meşler ile denenmiş ve kullanım alanı bulmuştur.

Scheidbach ve ark. (37), polipropilen hafif meşi, meşin titanyum ile kaplı formuyla karşılaştırdığında, adezyon görülmemiş, ancak titanyum kaplı formunun daha az inflamatuvar aktivite yaptığını gözlemlediklerini bildirmiştir. Schönleben ve ark. (38), polipropilen meşin kollajen örtü (TissuFoil E) kaplı formunun karın içi oluşturduğu adezyon ve inflamatuvar etkisi, polipropilen meşe göre çok daha az olduğunu bildirmiştir. Kramer (39), prolen meşin hyalürinatla kaplanmasının adezyonu azalttığını bildirmiştir. Riet (40), insizyonel fitik onarımında intraperitoneal meş kullanımında adezyonları önleyebilmek için sıvı antiadeziv olarak sepracoat (hiyalürinik asit) ve icodextrin (glikoz polimer), kaplı meş olarak; sepramesh (hiyalürinat,karboksimetilselüloz,polipropilen meş) ve parietex (hidrofilik film, polyester meş) komposit meş kullanmıştır. Propilen meş adezyona yol

açarken, sepracoat ve icodextrinin adezyonları önleyici etkisi görülmemiştir. Parietex komposit meş ise enfeksiyon oranında ve adezyon miktarında artışa sebep olmuştur. Voskerician'ın (41) çalışmasında farklı olarak, insizyonel herni modelinde karın içi yapışıklıkların önlenmesinde, insan periton zarı (HPM) ve insan fasya lata (HFL), sentetik meş PTFE üzerine işlenerek kullanılmıştır. Doku dayanıklılığı açısından farklılık bulunmamış, fakat HPM'de omentumla ilişkili adezyon ve yeni periton oluşumunda artma saptanmıştır.

Yapışıklık oluşumunda fibroblastik aktivitenin inflamatuvar yanıtı etkisi çoktur. Oluşan fibroblastlar kollajen üretimine yol açarak bu mekanizma ile fibrozise ve yapışıklara yol açmaktadır (11,12). Çalışmamızda kitosan grubunda, erken dönemde oluşan fibroblast sayısında zamanla azalma olmuştur. Buna bağlı olarak, kollajenizasyon ve fibrozis artmamıştır. Bunun sonucunda kitosan grubunda adezyon görülmemiştir. Fakat doğal olarak bu aynı zamanda mukavemete pozitif etki edecek fibrozisi de engellediğinden meşlerin mukavemetinde artma gözlemlenmemiştir.

Boulanger ve ark.'nın (42) belirttiği gibi prolen meş zengin fibroz konnektif doku, iyi vaskülarizasyon ve organize kollajen lifleri oluşturmaktadır. Bu etki dolayısıyla, Cobb ve ark.'nın (43) yaptığı çalışmada, polipropilen, ağır meşin in vitro ve in vivo mukavemeti benzer oranda görülürken, ultrapro-hafif meşin ise in vivo mukavemeti poliglikapron emilimine bağlı olarak azalmaktadır. Riet (40), polipropilen ve kollajen kaplı formunun (parieten komposit) dinamometre ile ölçülen mukavemet değerlerini karşılaştırdığında zaman içinde parieten meşin mukavemetinde polipropilen meşe göre artma bildirmiştir. Bizim çalışmamızda in vitro ölçüm yapmadık. Ancak, prolenkitosan grubunda zaman içinde meş mukavemetinde artma saptadık. Bunun prolen grubunda olmayıp prolenkitosan grubunda olması, ancak 21. günde prolen ve prolenkitosan arasında anlamlı fark olmaması, bize deneysel modelde bir eksiklik olabileceğini düşündürmüştür. Daha uzun bekleme süresi yada daha fazla sayıda denekle çalışma tekrarlanırsa farklı bir sonuç elde edilebilir.

Kitosanın yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri, Çakmak ve ark. (44) tarafından, antitrombotik, hemostatik ve viral, bakterial enfeksiyona karşı immün sistemi uyarıcı olmasıyla gösterilmiştir. Ayrıca, biouygunluk ve bioindirgenebilme özellikleri nedeniyle kitosan ilaç yapımında yardımcı madde olarak kullanımı ile özelliklerini desteklemiştir. Farklı olarak antimikrobal triklosan ile enfeksiyon oluşturulan ortamda kitosan jel yardımıyla kaplanan polipropilen meşlerde yapılan incelemede, meşe bakterial yapışıklıkta azalma oluşmuş ve böylece, profilaktik antibiyotik uygulamaya gerek olmadığı gösterilmiştir. Deneklerimizde antibiyotik profilaksi yapılmış ancak, kitosanın antibakteriyel, antiinflamatuvar etkisi çalışılmamıştır. Deneklerde enfeksiyon bulguları olmamasının kitosanın antibakteriyel etkisi ile ilgisi olup olmadığı konusunda yorum yapabilmemiz mümkün değildir.

Costain (45) ise, kitosanın jel formunu kullanarak, karın içi bağırsak anastomozuna, damar anastomozuna ve karın insizyonu üzerine etkileri karşılaştırılarak, yara iyileşmesini engellemediği, karın içi adezyonu azalttığı ve insizyonun mukavemetini etkilemediği şeklinde sonuçlandırmıştır. Böylece kitosanın cerrahi sonrası güvenle kullanılabilceğini göstermiştir.

Kitosan çeşitli kullanım alanları olan iyi bir biyolojik madde olarak tıp dünyasında kendini kabul ettirmiştir. Yukarıda bahsedildiği gibi cerrahi sonrasında da güvenle kullanılabilir. Ancak, biz çalışmamıza başlarken kurguladığımız etkileri göremedik.

Sonuç olarak çalışmamızın hipotezi karşılanmamıştır. Meşlerin kitosanla kaplanması meş mukavemetini ve karın içi yapışıklık ile inflamatuvar yanıtı etkilememiştir. Dolayısıyla, her ne kadar literatürde kitosanın karın içi yapışıklık oranını azalttığı ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini bildiren çalışmalar olsa da, fitik onarımında yaygın kullanılan polipropilen meş ve bunun hafif formunun kitosanla kaplanmasının fitik onarımlarına ek bir fayda sağlamayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Gönüllü NN. Herniler. Ulusoy AN, Topgül K (çeviri editörleri). Sabiston texbook of surgery, Modern cerrahi pratiğin biyolojik temeli. 17. baskı. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2010. 1199-299.
2. Franz MG. The biology of hernia formation. Surg Clin N Am 2008;88:1-15.
3. Gray SH, Hawn MT, Itani KMF. Surgical progress in inguinal and ventral incisional hernia repair. Surg Clin N Am 2008;88:17-26.
4. Shell DH, Torre J, Andrades P. Open repair of ventral incisional hernias. Surg Clin N Am 2008;88:61-83.
5. Shankaran V, Weber DJ, Reed L. A review of prosthetics for ventral hernia repair. Ann Surg 2011;253:16-26.
6. Bachman S, Ramshaw B. Prosthetic material in ventral hernia repair: How do I choose?. Surg Clin N Am 2008;88:101-12.
7. Brown CN, Finch JG. Which mesh for hernia repair?. Ann R Coll Surg Engl 2010;92:272-8.
8. Zinther NB, Zeuten A, Marinovskij E. Detection of abdominal wall adhesions using visceral slide. Surg Endosc 2010;24:3161-6.
9. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M. Intra-abdominal adhesions. Dtsch Arztebl Int 2010;107:769-75.
10. Binnebösel M, Klinge U, Rosch R. Morphology, quality, and composition in mature human peritoneal adhesions. Langenbecks Arch Surg 2008;393:59-66.
11. Earle DB, Mark LA. Prosthetic material in inguinal hernia repair: How do I choose?. Surg Clin N Am 2008;88:179-201.
12. Kondo T, Ishida Y. Molecular pathology of wound healing. Forensic Science International 2010;203:93-8.
13. Adzick NS, Lorenz P. Cells, matrix, growth factors, and the surgeon. Ann Surg 1994;220:10-8.
14. Pang x, Casagrande T, Zhitomirsky I. Electrophoretic deposition of hydroxyapatite-CaSiO₃-chitosan composite coatings. J Colloid and Interface Science 2009;330:323-9.
15. Lim SM, Song DK, Oh HS. In vitro and in vivo degradation behavior of acetylated chitosan porous beads. J Biomater Sci 2008;19:453-66.
16. Epik MA, Ulcay Y. Midye kabuğundan kitin hammaddesinin ve kitin lifi eldesi (Bitirme Çalışması). Bursa: Uludağ Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Tekstil Mühendisliği Bölümü;9730043;2002 .
17. Alves NM, Mano JF. Chitosan derivatives obtained by chemical modification for biomedical and environmental applications. Int J Biol Macromol 2008;43:401-14.
18. Khor E, Lim LY. Implantable applications of chitin and chitosan. Biomaterials 2003;24:2339-49.
19. Rao SB, Sharma CP. Use of chitosan as a biomaterial: Studies on its safety and hemostatic potential. J Biomed Mater Res 1997;34:21-8.

20. Je JY, Kim SK. Antimicrobial action of novel chitin derivative. *Biochim Biophys Acta* 2006;1760:104-9.
21. Jansen M, Otto J, Jansen PL. Mesh migration into the esophageal wall after mesh hiatoplasty: comparison of two alloplastic materials. *Surg Endosc* 2007;21:2298-303.
22. Jenkins ED, Melman L, Deeken CR. Evaluation of fenestrated and non-fenestrated biologic greafts in a porcine model of mature ventral incisional hernia repair. *Hernia* 2010;14:599-610.
23. Solomkin JS, Witman AW. Intraabdominal infections. In: Schwartz SI (ed). *Schwartz principles of surgery, specific considerations*. 7th edition. USA: McGraw-Hill Companies;1999.1515-50.
24. Schneider A, Bennek J, Olsen K. Experimental study evaluating the effect of a barrier method on postoperative intraabdominal adhesions. *Dig Dis Sci* 2006;51:566-70.
25. Greca FH, Souza-Filho ZA, Giovanini A. The influence of porosity on the integration histology of two polypropylene meshes for the treatment of abdominal wall defects in dogs. *Hernia* 2008;12:45-9.
26. Phillips JD, Kim CS, Folkalsrud EW. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. *Am J Surg* 1992;163:71-7.
27. Junge K, Binnebösel M, Rosch R. Adhesion formation of a polyvinylidenfluoride/polypropylene mesh for intra-abdominal placement in a rodent animal model. *Surg Endosc* 2009;23:327-33.
28. Zhou J, Elson C, Lee TDG. Reduction in postoperative adhesion formation and re-formation after an abdominal operation with the use of NO-carboxymethyl chitosan. *J Surg* 2004;135:307-12.
29. Duran B, Ak D, Cetin A. Reduction of postoperative adhesions by NO-Carboxymethylchitosan and spermine NONOate in rats. *Exp Anim* 2003;52:267-72.
30. Zhang Z, Xu S, Zhou X. Preventive effects of chitosan on peritoneal adhesion in rats. *W J Gastroenterol* 2006;28:4572-7.
31. Lauder CIW, Garcea G, Strickland A. Use of a modified chitosan-dextran gel to prevent peritoneal adhesions in a rat model. *J Surg Res* 2010; doi:10.1016/j.jss.2010.06.028.
32. Junge K, Rosch R, Krones CJ. Influence of polyglactone 25 (Monocryl) supplementation on the biocompatibility of a polypropylene mesh for hernia repair. *Hernia* 2005;9:212-7.
33. Müller-Stich BP, Mehrabi A, Kenngott HG. Is a circular polypropylene mesh appropriate for application at the esophageal hiatus? Results from an experimental study in porcine model. *Surg Endosc* 2009;23:1372-8.
34. Schreinemacher MHF, Emans PJ, Gijbels MJJ. Degradation of mesh coating and intraabdominal adhesion formation in an experimental model. *Br J Surg* 2009;96:305-13.
35. Tanaka K, Mutter D, Inoue H. In vivo evaluation of a new composite mesh (10% polypropylene/90% poly-L-lactic acid) for hernia repair. *J Mater Sci* 2007;18:991-9.

36. Novitsky YW, Harrell AG, Cristiano JA. Comparative evaluation of adhesion formation, strength of ingrowth, and textile properties of prosthetic meshes after long-term intraabdominal implantation in a rabbit. *J Surg Res* 2007;140:6-11.
37. Scheidbach H, Tamme C, Tannapfel A. In vivo studies comparing the biocompatibility of various polypropylene meshes and their handling properties during endoscopic total extraperitoneal (TEP) patchplasty. *Surg Endosc* 2004;18:211-20.
38. Schönleben F, Reck T, Tannapfel A. Collagen foil (TissuFoil E) reduces the formation of adhesions when using polypropylene mesh for the repair of experimental abdominal wall defects. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:840-6.
39. Kramer K, Senninger N, Herbst H. Effective prevention of adhesions with hyaluronate. *Arch Surg* 2002;137:278-82.
40. Riet M, Burger WA, Bonthuis JJ. Prevention of adhesion formation to polypropylene mesh by collagen coating. *Surg Endosc* 2004;18:681-5.
41. Voskerician G, Jin J, Hunter SA. Human peritoneal membrane reduces the formation of intra-abdominal adhesions in ventral hernia repair: Experimental study in a chronic hernia rat model. *J Surg Res* 2009;157:108-14.
42. Boulanger L, Boukerrou M, Lambaudie E. Tissue integration and tolerance to meshes used in gynecologic surgery: An experimental study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:103-8.
43. Cobb WS, Burns JM, Peindl RD. Textile analysis of heavy weight, mid-weight, and light weight polypropylene mesh in a porcine ventral hernia model. *J Surg Res* 2006;136:1-7.
44. Çakmak A, Çirpanli Y, Bilensoy E. Antibacterial activity of triclosan chitosan coated graft infection model. *I J Pharm* 2009;381:214-9.
45. Costain DJ, Kennedy R, Ciona C. Prevention of postsurgical adhesions with NO-carboxymethyl chitosan: Examination of the most efficacious preparation and the effect of NO-carboxymethyl chitosan on postsurgical healing. *J Surg* 1997;121:314-9.

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve cerrahinin temel prensiplerini öğrenmemde bana destek olup, yetişmemde emeği geçen tüm Genel Cerrahi A.D. öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve sağlık personeline, ayrıca Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonuna, tez danışman hocam Prof. Dr. Halil ÖZGÜÇ'e, tekstil laboratuvarındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr.Yusuf ULCAY'a ve tez çalışmam sırasında yardımlarından dolayı Dr. Güven ÖZKAYA, Yrd. Doç. Dr. Elif Ülker AKYILDIZ, Dr. Deniz BAĞDAŞ ve Deneysel Hayvanları Yetiştirme Merkezi çalışanlarına sonsuz şükranlarımı sunuyorum. Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen sevgili aileme çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

31 Ocak 1978'de İstanbul' da doğdum. İlkokulu Bursa'da Özel İnal Ertekin ve Setbaşı İlköğretim okulunda tamamlayıp, ortaokulu Cumhuriyet Lisesi'nde, lise eğitimimi Çelebi Mehmet Lisesi süper lise bölümünde tamamladım. 1996-2003 yıllarında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce bölümünde öğrenimimi tamamladım. 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.