

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Sami CERAN

DENEYSEL PULMONER PARANKİM YARALANMASI
YAPILAN TAVŞANLARDA ANKAFERD®
UYGULAMASININ PARANKİMAL KANAMA KONTROLÜ,
YARA İYİLEŞMESİ, HAVA KAÇAĞI VE PLEVRAL
YAPIŞIKLIK ÜZERİNDE ETKİLERİ.

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ
Dr. Bayram METİN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Tamer ALTINOK

KONYA - 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR.....	III
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Toraks Cerrahisi Sonrası Sık Görülen Cerrahi Komplikasyonlar ve Tedavileri.....	2
2.1.1. Postoperatif Kanama ve Hemotoraks	2
2.1.2. Pnömotoraks ve Uzamış Hava Kaçakları	2
2.1.3. Bronkoplevral Fistül	3
2.1.4. Bronkovasküler Fistül.....	4
2.1.5. Şilotoraks	4
2.1.6. Özefagoplevral Fistül.....	4
2.2. Hemostaz.....	4
2.2.1. Vazokonstrüksiyon	5
2.2.2. Primer ve Sekonder Hemostaz.....	5
2.2.2.1. Primer Hemostaz Sistemi	5
2.2.2.1.a. Trombositlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	5
2.2.2.1.b. Adezyon	6
2.2.2.1.c. Salınım.....	6
2.2.2.1.d. Agregasyon	6
2.2.2.2. Sekonder Hemostaz Sistemi	7
2.2.2.2.a. Ekstrinsik Yol.....	7
2.2.2.2.b. İntrinsik Yol	8
2.2.3. Fibrinolitik Sistem	9
2.3. Cerrahide Hemostazın Önemi	9
2.3.1. Cerrahide Hemostazı Sağlamak İçin Kullanılan Teknikler	10
2.3.2. Cerrahide Kullanılan Topikal Hemostatik Ajanlar	11
2.3.3. Pasif Topikal Hemostatik Ajanlar.....	11
2.3.4. Aktif Topikal Hemostatik Ajanlar	12
2.3.5. Topikal Hemostatik Ajanlar İçin İdeal Özellikler	13
2.4. Ankaferd Blood Stopper (ABS).....	13
2.4.1. ABS'in Etki Mekanizması	14
2.4.2. ABS'in Etkileri	15
2.5. Yara İyileşmesi.....	18

2.5.1. Yara İyileşmesinin Tanımı.....	18
2.5.2. Yara İyileşmesinin Mekanizmaları.....	19
2.5.3. Kollojen Yapımı, Parçalanması ve Yara Gücü.....	20
2.6. Plörodezis.....	21
2.6.1. Plörodezis Oluşum Mekanizması.....	22
3. MATERYAL VE METOD.....	23
3.1. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği.....	23
3.2. Deney Hayvanları.....	23
3.3. Anestezi.....	23
3.4. Cerrahi Protokol.....	23
3.5. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. İntraoperatif Bulgular.....	29
4.2. Histopatolojik Materyal Metod ve Bulgular.....	36
4.2.1. Dokuların Hazırlanışı.....	36
4.2.2. Histopatolojik Değerlendirme ve Morfometrik Ölçüm.....	36
4.3. Biyokimyasal Malondialdehit ve Hidroksiprolin Ölçüm Metod ve Bulguları.....	39
4.3.1. Akciğer Dokusunda Malondialdehit Tayini.....	39
4.3.2. MDA Tayini.....	40
4.3.3. MDA Hesabı.....	40
4.3.4. Doku Protein Tayini.....	40
4.3.5. Doku Hidroksiprolin Tayini.....	41
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	52
7. ÖZET.....	53
8. SUMMARY.....	54
9. KAYNAKLAR.....	55
10. TEŞEKKÜR.....	62

KISALTMALAR

ABS	Ankaferd Blood Stoper
VATS	Video Assisted Thoracic Surgery
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
IL-1	İnterlökin 1
HOCl	Hipoklorik Asit
PKBF	Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
FBF	Fibroblast Büyüme Faktörü
BPF	Bronkoplevral Fistül
ARB	Aside Rezistans Basil
MDR	Multi Drug Rezistans
TxA2	Tromboksan A2
ATP	Adenozin Trifosfat
ADP	Adenozin Difosfat
vWF	von Willebrant Faktörü
TF	Doku Faktörü
t-PA	Doku Plazminojen Aktivatörü
VEGF	Vaskuler Endotelyal Growth Faktörü
MDA	Malondialdehit
HPR	Hidroksiprolin
TBA	Tiyobarbitürik Asit
HPV	Human Papilloma Virüs
KSAD	Kapalı Su Altı Drenaj
INR	Uluslararası Normalleştirme Oranı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer veya akciğer dışı toraks cerrahi girişimleri sonucu gelişen ve retorakotomi gerektiren erken cerrahi komplikasyonların hızlı tanı ve tedavileri mortalite ve morbiditeyi büyük oranda etkilemektedir. Bu komplikasyonlardan en sık olanları, kanama, bronkoplevral fistül, persistan hava kaçağı ve enfeksiyondur. Bunların içinde retorakotomi gerektiren en sık komplikasyon ise % 2-3'lük bir oranla kanamadır. Cerrahi girişimler sonrası hayatı tehdit edebilecek kadar ciddi komplikasyonlara tüm gayretlere rağmen günümüzde de rastlanmaktadır. Postoperatif kanamanın en sık nedenleri arasında; toraks duvarı ve parietal plevradan hemostaza rağmen sızıntı şeklindeki kanamalar ve parankimal kanamalar, interkostal damar kanaması ve nadir olarak da büyük damarlardan olan kanamalar yer alır. Uzamış hava kaçağı da postop dönemde hastanede kalma süresini uzatan ve hem morbidite hem de mortaliteyi arttıran önemli bir komplikasyondur.

Kanama durdurucu olarak bilinen Ankaferd® (ABS: Ankaferd Blood Stoper); Thymus vulgaris, Glycyrrhiza glabra, Vitis vinifera, Alpinia officinarum ve Urtica dioica isimli beş farklı bitkiden köken alan bir üründür. Ankaferd Blood Stoper ile şimdiye kadar yapılan çeşitli çalışmalarda, gerek dış tedavisi sırasındaki kanamalar, gerekse diğer vücut bölgelerindeki kritik kanamalarda etkili olduğu gözlenmiştir. Bunun yanında ABS'in antibakteriyel, antifungal, antineoplastik etkinliklerinin de olduğu yapılan klinik gözleme dayalı yayınlardan anlaşılmaktadır. Ayrıca ABS'in hücrel ve vasküler proliferasyonu etkilediği ve bu kombine etki ile de doku beslenmesini artırdığı da bildirilmektedir.

ABS'in kanama kontrolü sağlamadaki başarısı deneysel olarak ispatlanmıştır, fakat hemostaz mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Deneysel çalışmalar ABS'in muhtemel etki mekanizmasının protein ağ oluşumu ve eritrosit agregasyonu ile olduğunu düşündürmektedir. ABS temel koagülasyon faktörlerinden bağımsız olarak da etki etmekte ve bu faktörlerin plazma konsantrasyonlarını değiştirmemektedir.

Biz çalışmamızda deneysel pulmoner parankimal hasar yapılan tavşanlarda kanama kontrolü, yara iyileşmesi, hava kaçağı ve plevral yapışıklık üzerinde Ankaferd® uygulamasının etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bu konuda yayınlanmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Böylece toraks cerrahisi sonrası sık karşılaşılan komplikasyonlardan olan sızıntı şeklindeki kanamalara ve parankimal uzamış hava kaçaklarına bağlı retorakotominin önüne geçilebileceği ve bu sayede hastaların uzun süre hastanede kalmasını engelleyerek ülke ekonomisine pozitif destek sağlanacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Toraks Cerrahisi Sonrası Sık Görülen Cerrahi Komplikasyonlar ve Tedavileri

2.1.1. Postoperatif Kanama ve Hemotoraks

Pulmoner cerrahi sonrası kanama genellikle göğüs duvarı kaynaklı sistemik arterlerin veya rezeksiyon sonrası bronşial arterlerin yetersiz hemostazından kaynaklanır. Nadiren pulmoner damar veya v. azygos ve v. cava gibi büyük damarlardan da olabilir. Operasyondan 4-6 saat sonra hala saatte 200 cc üzeri drenaj mevcutsa reoperasyon düşünülmelidir. Ani büyük miktarda kanamalara bağlı oluşabilecek hematoma nedeni ile tüp drenajı beklenen miktarlarda olmayabilir. Bu aşamada hastanın hemodinamik bulguları ve radyolojik takibi önemlidir. Postoperatif kanamaya bağlı mortalite genellikle major damarlardan ani kanamaya bağlıdır, oranı % 0,1'den daha azdır. Peterffy A ve Henze A. rezeksiyon uyguladıkları 1428 olgunun % 5'inde operasyon sırasında büyük miktarda kanama ile karşılaşmışlar. Kanama olan 73 olgunun 50'sinde pulmoner arter yaralanması, 21'inde pulmoner ven, 1 olguda Vena cava superior ve 1 olguda da subklavian ven yaralanması olmuş. Olgulardan ikisi operasyon sırasında kanamaya bağlı olarak kaybedilmiş. Postoperatif kanama nedeniyle olguların % 2,6'sına acil girişim uyguladıklarını, 2 olgunun girişim yapılamadan kaybedildiğini bildirmişler. Reoperasyon uygulanan 40 olgunun 15'inde kanama yeri sistemik arterlerden, 12'sinde major damarlardan yaygın şekilde kanama olarak saptanmış. Bir olguda koagülopatiye bağlı kanama olduğu gösterilmiştir. Yorum olarak da rezeksiyon sırasında pulmoner damarları transfixasyon sütür ile bağlamanın yeterli olmadığını ayrıca çevre sütürünün de konulması gerektiğini bildirmişler (1).

Park BJ ve ark. mediastinoskopi sırasında major kanamanın nadir olduğunu ancak ciddi bir sorun olduğunu bildirmektedirler. Mediastinoskopi uyguladıkları 3391 olgudan 14'ünde (% 0,4) açık cerrahi gerektirecek kanama ile karşılaştıklarını ve kanamanın genellikle azygostan kaynaklandığını saptamışlar (2).

2.1.2. Pnömotoraks ve Uzamış Hava Kaçakları

Pnömorektomi dışında yapılan akciğer rezeksiyonları sonrası parankim yüzeyinden meydana gelen hava kaçağının 2-3 gün sürmesi doğaldır. Bunun 7 günden fazla sürmesine uzayan hava kaçağı denir. Özellikle amfizematöz akciğerlere uygulanan cerrahilerden sonra çok sık karşılaşılan (% 30-50) bir komplikasyondur. Üst lobektomilerden sonra daha sık karşılaşılmaktadır. Fonksiyonel akciğer kapasitesi düşük olgularda ve postoperatif

erken dönemde akciğerin torasik boşluğu doldurmakta güçlüğü olan olgularda daha sık gelişmektedir. Genellikle konservatif yöntemlerle (Solunum egzersizi, kontrollü negatif basınç, vd.) sorun kendiliğinden düzelmekte, nadiren ikinci bir cerrahi işleme gerek duyulmaktadır. Özellikle amfizematöz akciğerli olgularda stapler ile yapılan rezeksiyonlarda rezeksiyon sınırının gorteks greft veya perikardiyal yamalarla desteklenmesi ve/veya fibrin glue gibi doku yapıştırıcıların kullanılması önerilmektedir (3).

2.1.3. Bronkoplevral Fistül

Hava yolları ile plevral boşluğun ilişkili hale gelmesi olarak tanımlanan bronkoplevral fistül (BPF), yüksek morbidite ve mortalite oranları ile göğüs cerrahisi operasyonlarının en önemli, tedavisi en güç komplikasyonlarından biridir.

BPF, rezektif cerrahi sonrası, % 1- 4 oranında görülür. Rezeksiyon küçüldükçe BPF oranı da azalır. BPF gelişimini etkileyen çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Çeşitli yayınlarda hastanın özelliklerine bağlı olarak, tüberküloz (özellikle ARB müsbet veya MDR Tbc olanlar) gibi enfeksiyon veya bronş mukozasında enflamasyon yapan hastalıklar, akciğer kanseri, diabetes mellitus, beslenme bozukluğu, hiopalbuminemi ve preoperatif radyoterapi BPF için risk faktörü olarak belirtilmiştir. BPF gelişimini etkileyen lokal ve teknik sebeplere bağlı risk faktörlerinden ise pnömonektomi uygulaması (özellikle sağ taraf), bronş güdüğünde tümör kalması, uzun bronş güdüğü bırakılması, bronş çevresinin aşırı diseksiyonu ile bronşial arterlerin hasarlanıp güdüğün beslenmesinin bozulması, bronş güdüğünün yanlış veya yetersiz suture edilmesi, bronş güdüğünün iyi beslenen canlı doku ile desteklenmemiş olması, postoperatif dönemde mekanik ventilasyon uygulanmasıdır.

Postoperatif ilk 7 günde (sıklıkla ilk 48 saat) ortaya çıkan BPF, genellikle bronşun kapatılmasındaki teknik yetersizlik veya hataya bağlıdır. Postoperatif 15. günden sonra gelişen BPF, geç BPF olarak kabul edilir. Genellikle bronşial iyileşme eksikliğine ve plevral boşlukta ampiyem gelişmesine sekonder olarak güdüğün perforasyonu ile ortaya çıkar (3).

BPF tanısında ilk yapılması gereken bronkoskopidir. Bronş güdüğü kontrol edilip, açıklık olup olmadığı, hava kabarcığı ve sıvı gelip gelmediği gözlemlenir. BPF'den şüphelenilen pnömonektomilerde, plevral boşluğa metilen mavisi verilerek, balgamın maviye boyanıp boyanmadığı kontrol edilebilir. Göğüs tüpü olan hastalarda drenaj radyopak madde verilerek fistülografi çekilebilir. BPF'lerin % 20'sinin spontan kapandığı belirtilmektedir. Küçük BPF'li (4mm'den küçük) veya reoperasyonu tolere edemeyecek veya kabul etmeyen olgularda, bronkoskopi ile fistüle fibrin yapıştırıcılar,

vasküler metalik coil uygulaması, fistül çevresindeki submukozaya sklerozan, saf etanol enjeksiyonu, balon oklüzyonu ve dumon stent yerleştirilmesi gibi işlemler denenebilir. Konservatif tedavi ile sonuç alınamayan olgularda reoperasyona karar verilir. Operasyonda bronş debride edilip yeniden kapatılır, iyi kanlanan fleplerle desteklenir. Gerekiyorsa kalan akciğere dekortikasyon uygulanır. Kalan akciğerin plevral boşluğu dolduramayacağı düşünülüyorsa myoplasti yapılır. Tüm tedavilerin başarısız olduğu hastalarda geç dönemde torakoplasti uygulanır (3).

2.1.4. Bronkovasküler Fistül

Ciddi mortalite sebebidir. Bronş sütür hattındaki minör fistülün, klinik olarak asemptomatik bir apse oluşmasıyla, komşu pulmoner arteri erode etmesi sonunda bu fatal komplikasyon ortaya çıkar. Bu komplikasyondan kaçınmak için bronş sütür hattı ile vasküler yapıların arasına canlı doku flebi konulması önerilmiştir (3).

2.1.5. Şilotoraks

Postoperatif ciddi şilotoraks daha ziyade pnömonektomiden sonra görülebilen nadir bir komplikasyondur. Mediastinum düzeyinde yapılan girişim sırasında veya subkarinal lenf nodu diseksiyonu sırasında tanımlanamayan duktus torasikus yaralanması oluşabilir. Ameliyat sırasında süt görünümünde sıvı akıntısı görüldüğünde duktus torasikus yaralanması düşünülmelidir. Ameliyatta fark edilmeyen şilotoraks ameliyat sonrası hasta ağızdan beslenmeye başladıktan sonra göğüs dreninden süt görünümünde drenaj oluşmasıyla belirlenir. Ameliyat sonrası görülen şilotoraksların % 50'si 2 hafta içinde sonlanabilir. 2 haftada kapanmayan şilotorakslarda cerrahi uygulanarak kapatılır (3).

2.1.6. Özefagoplevral Fistül

Trakeanın alt bölümüne ve sağ ana bronşa yakınlığı nedeniyle sağ hiler kanserlerde özefagus duvarı da tutulmuş olabilir. Bu durumda yapılacak rezeksiyonlarda özefagus yaralanabilir. Yine özefagusun subkarinal alanın hemen arkasında bulunması nedeniyle lenfadenektomi sırasında özefagus yaralanması oluşabilir. Eğer özefagusun muskuler tabaka ve mukozasında bir yaralanma varsa bu yaralanma ameliyat sırasında çift kat olarak kapatılır, etrafı komşu plevradan hazırlanacak flep ile sarılır. Eğer yaralanma sadece muskuler tabakada oluşmuş ve mukoza intakt ise muskuler tabaka aynı şekilde dikilir (3).

2.2. Hemostaz

Hemostaz, damar duvarında bir zedelenme olduğunda, kan akımının engellenmeden kanamanın durdurulması ve damar bütünlüğünün sağlanması için gereken fizyolojik sistemlerin bütünüdür (4). Damar duvarı ile plazma proteinleri ve trombositler arasındaki

ilişkilerin düzenlenmesi suretiyle kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır. Normal hemostaz, damar duvarındaki yaralanmayı takiben pıhtı oluşumunu ve doku tamiri ile sonuçlanan süreçleri içerir. Hemostaz'ın vazokonstriksiyon, primer ve sekonder hemostaz ve fibrinolitik sistemden oluşan üç önemli komponenti vardır (5). Herhangi bir anda damarın zedelenmesi ile oluşan kanamada, hemostaz, bu sistemlerin devreye girmesi ile sağlanacaktır. Birçok sürecin, hemostaz sürecinde zamanlama açısından birbirinin içine girdiği veya paralel seyrettiği unutulmamalıdır (4).

2.2.1. Vazokonstriksiyon

Kan damarı travmaya maruz kaldıktan sonra trombositlerden kaynaklanan lokal humoral faktörler ve sinirsel refleksler etkisiyle hasarlanan damar duvarında kas spazmı meydana gelir. Küçük damarlardaki vazokonstriksiyonun büyük kısmından vazokonstriktör bir madde olan Tromboksan A₂ (TxA₂)'yi serbestleştiren trombositler sorumludur. Zedelenme ne kadar büyükse spazmın derecesi de o kadar büyük olur ve bu spazm etkisi dakikalar ve saatlerce sürebilir. Bu süre içinde trombosit tıkaçı ve kan pıhtılaşması gelişir (5).

2.2.2. Primer ve Sekonder Hemostaz

2.2.2.1. Primer Hemostaz Sistemi

Yaralanma yerlerinde trombosit plak oluşum sürecine primer hemostaz denir. Primer hemostaz, saniyeler içinde meydana gelir. Kapiller, küçük arteriyol ve venüllerden kan kaybını durdurmada esas önceliğe sahiptirler. Bileşenleri, vasküler endotel ve trombositlerdir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek adezyon, sekresyon ve agregasyon fonksiyonlarını yerine getirirler (6).

2.2.2.1.a. Trombositlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Yuvarlak ya da oval, 1,5–3 mikronmetre çapında ufak disklerdir. Kemik iliğindeki megakaryositlerden oluşurlar, çekirdekleri olmamasına ve çoğalmamalarına rağmen hücrenin birçok fonksiyonel özelliğini taşırlar. Stoplazmalarında trombositlerin kasılmalarını sağlayan aktin, miyozin, trombostenin, enzim sentezleyen ve kalsiyum depolayan endoplazmik retikulum, ATP ve ADP oluşturarak prostoglandin sentezleyen enzim sistemleri ile fibrin stabilize edici faktör bulunmaktadır. Aynı zamanda damar endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalmaları ve hasarlanmış damar duvarının tamiri için gerekli hücre sel büyüme faktörleri de trombositlerin stoplazmasında yer alır. Membran yüzeyini kaplayan glikoprotein örtüsü trombositlerin normal endotele

yapışmasını önlerken, zedelenmiş damar çeperlerinin derinlerinde açığa çıkan kollajene yapışmasını sağlar (7).

2.2.2.1.b. Adezyon

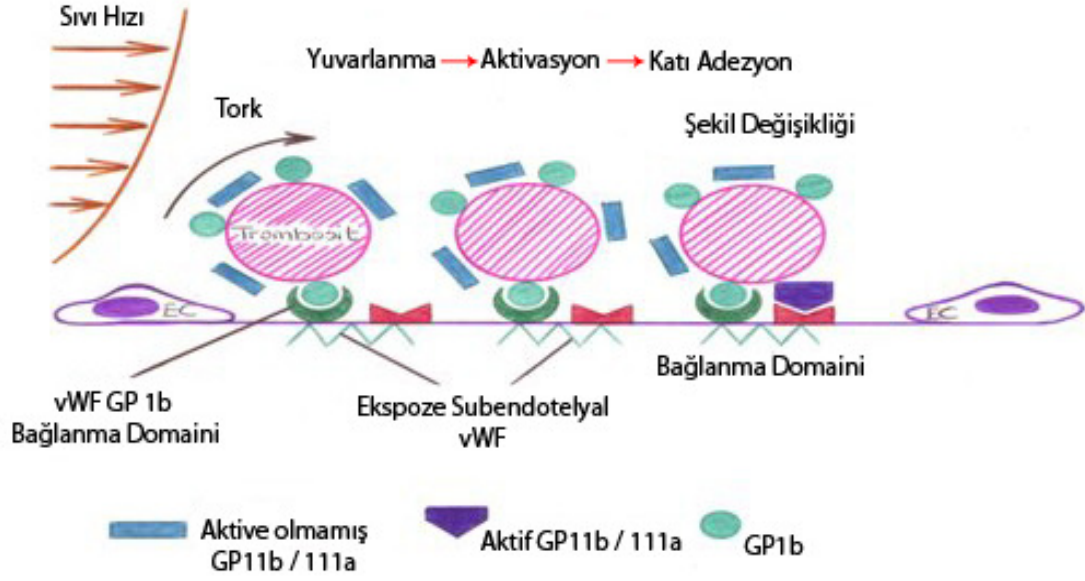
Trombositlerin hasarlanmış damar bölgesine yığılma işlemidir. Vasküler hasar sonucu açığa çıkan subendotelial bölgedeki kollajene, doğrudan glikoprotein Ia/IIa reseptörü aracılığı ile veya glikoprotein Ib-IX/V reseptörü ile endoteldeki von Willebrand Faktörü (vWF)' ne bağlanarak yapışırlar. Bu bağlanma trombositlerin adezyonuna ve aktivasyonuna yol açar (4, 8). Trombositlerin adezyon fonksiyonu şematik olarak Şekil 1'de gösterilmektedir.

2.2.2.1.c. Salınım

Trombositler hasara uğrayan damar yüzeyine, kollajen liflere ve hasarlı endotel hücrelerine dokunduklarında özelliklerini yitirerek düzensiz bir şekil alır ve yüzeylerinden sayısız psödopodlar uzatırlar. Kasılabilme özelliğine sahip proteinler kasılarak aktif faktörler içeren granüller serbestlenir, yapışkan hale gelir ve plazmadaki hasarlı doku içine sızan vWF'ne tutunurlar. Başta ADP olmak üzere birçok protein, TXA2 ve koagülasyon sistemi için gerekli olan kalsiyum (Ca^{2+}) salınır. ADP ve TXA2 çevredeki diğer trombositleri aktive ederek başlangıçta oluşmuş aktif trombositlere yapışmalarını sağlar. Gittikçe artan sayıda trombositin aktive olması ve aktiflenen trombositlerin de yeni trombositleri aktive etmesiyle gelişen bu kısır döngü, trombosit tıkaçının oluşumunu sağlar. Damardaki hasarın çok küçük olduğu durumlarda çok sayıdaki küçük delik, kan pıhtısı yerine trombosit tıkaçı ile kapatılır (7).

2.2.2.1.d. Agregasyon

Trombositlerin bir arada toplanıp küme oluşturması işlemidir. Bu işlem için özellikle trombosit üzerinde bulunan glikoprotein 2b 3a reseptörü ve fibrinojen gereklidir. Fibrinojen, glikoprotein 2b 3a reseptörlerine bağlanarak trombositler arasında bağ oluşturur. Trombositler aracılığı ile oluşan pıhtı zayıftır. Bu pıhtının stabil hale gelmesi için fibrin gereklidir. Fibrin de koagülasyon sistemi sonucu oluşur (8).



Şekil 1. Trombositlerin adezyon ve agregasyonu.

2.2.2.2. Sekonder Hemostaz Sistemi

Trombosit tıkaçının kanamayı durdurmakta yetersiz kaldığı daha büyük yaralanmalarda, koagülasyon proteinlerinin de aktive olmasıyla sekonder hemostaz başlar. Primer ve sekonder hemostaz birbiriyle yakından ilişkili olup, sekonder hemostaz, fibrin oluşumu ile sonuçlanan plazma koagülasyon sistemi reaksiyonlarını içerir. Tamamlanması için birkaç dakikaya ihtiyaç vardır. Fibrin bağları primer hemostatik plağın güçlenmesini sağlar (6). İki ana yolu vardır; intrinsik yol ve ekstrinsik yol. Daha önceki tarihlerde her iki yolun da koagülasyon sistemi için eşit öneme sahip olduğu kabul edilirken, günümüzde koagülasyonun başlamasında primer yolun, ekstrinsik yol olduğu bilinmektedir (8). Sekonder hemostaz sisteminin ekstrinsik ve intrinsik yolu Şekil 2’de gösterilmektedir.

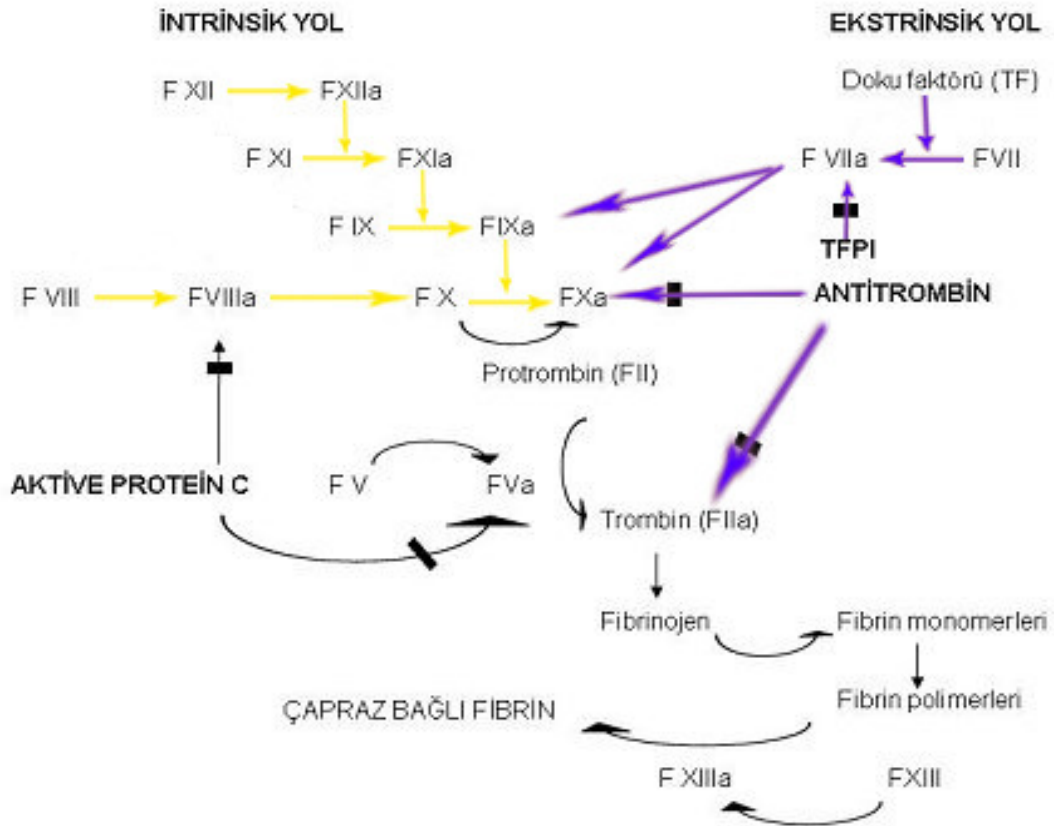
2.2.2.2.a. Ekstrinsik Yol

Günümüzde, koagülasyon mekanizmasının, bütünlüğü bozulan endotelden kana salınan doku faktörünün (TF), FVII’i aktive ederek başladığı görüşü hakimdir. Başlangıç fazı olarak adlandırılan bu fazda; tromboplastin olarak bilinen TF (doku faktörü), Ca^{2+} iyonu varlığında FVII’i, FVIIa’ya çevirir ve onunla bir kompleks oluşturur. TF-FVIIa kompleksi bir taraftan FIX’u aktive ederken diğer yoldan da direk olarak FX’u FXa’ya dönüştürür. Aktive olan FXa, FVa, FII (protrombin) ile beraber protrombinaz adı verilen kompleksi oluşturur ve protrombinin trombine dönüşümü sağlanır. Trombin fonksiyonları, geniş bir yelpazededir. Primer rolü fibrinojenden fibrin oluşturarak hemostatik plağın inşa

edilmesidir. Trombin, fibrinojen molekülünden önce fibrinopeptid A ve B parçalarını kopararak fibrin monomerlerini ve daha sonra monomerlerin bir araya gelmesi ile fibrin polimerlerini oluşturur. Aynı zamanda fibrin stabilize eden faktör olan, FXIII' ü aktive ederek fibrin polimerlerinin çapraz bağlarının oluşmasını ve güçlü fibrin pıhtısının meydana gelmesini sağlar (4).

2.2.2.2.b. İntrensik Yol

İntrensik yolun başlangıcı olan FXII herhangi bir proteolitik basamak gerektirmeden kanın herhangi bir yabancı yüzeyle teması ile aktive olmaktadır. İn vitro olarak bu yüzey cam, silikon veya plastik olabilirken in vivo olarak, kollojendir. FXIIa, FXI'i FXIa'ya çevirir. FXIa, FIX'u aktif hale getirir. Kofaktörü olan FVIIIa ile beraber FIXa ve FX tenaz kompleksini oluşturarak FX'u FXa'ya dönüştürür. Bundan sonraki aşamada yine yukarıda belirtilen protrombinaz kompleksi aracılığı ile trombin ve fibrin oluşumu görülür. Pıhtı oluşumunda bu yolun minimal etkisi olduğu, FXII ve prekallikrein yetmezliği olan hastalarda kanama bozukluğu görülmemesiyle gösterilmiştir (4).



Şekil 2. İntrensik ve ekstrinsik yolun şematik görünümü

2.2.3. Fibrinolitik Sistem

Trombüs içindeki fibrin, t-PA (doku plazminojen aktivatörü)' nün aktivasyonu için en önemli stimuldür. t-PA trombüs varlığında stimüle olunca, karaciğerden sentezlenen ve inaktif enzim olan plazminojeni, plazmine çevirir. Aktif enzim olan plazmin, çapraz bağları olan fibrini parçalayarak, fibrin yıkım ürünlerini oluşturur (4).

2.3. Cerrahide Hemostazın Önemi

Cerrahi esnasında kanama ile hemostaz oluşturma arasında çok önemli bir denge vardır. Bu denge kanın cerrahi alana ve dokuya akmasının devamı, kan volümünde önemli bir azalma olmamasını sağlamak ile optimum cerrahi başarı arasındadır (9, 10).

Küçük damarlarda kan akımının cerrahi esnasında devamı, cerrahi operasyon süresinin uzamasını, fizyolojik komplikasyon risklerinin artışı ve kan transfüzyon riskini engeller. Cerrahi esnasında kanamaya neden olan faktörler hem hastanın özelliklerine hem de kullanılan cerrahi prosedürlere bağlıdır (Tablo1).

Tablo 1: Cerrahi esnasında kanamaya neden olan faktörler

Kırık kemik (spinal rekonstrüktif süreçler vb.)
Diffüz kapiller alanlar (büyük alanlar)
Görülemeyen kanama odakları
Cerrahi insizyon
Sütür atılmayan dokular
Sütür hattındaki basıncın düşüklüğü
Strip adezyonu
Antikoagülan ilaç kullanımı
Koagülopatiler ve trombosit disfonksiyonları

Bu faktörler cerrahın hemostaz için efektif teknikler kullanması ile azaltılabilir (9, 10). Cerrahide efektif hemostaz hasta ve cerrah açısından birçok avantaj sağlar. Cerrahi esnasında kanamanın az olması sonucunda kan transfüzyon ihtiyacı ve transfüzyona bağlı oluşacak riskler de azalmaktadır (11, 12, 13). Kan transfüzyonun azalması aynı zamanda hastanın hastanede kalma süresinin azalması ile de ilişkilidir.

Cerrahi sırasında iki üniteden fazla kan kaybeden hastalarda enfeksiyon riski artmakta, solunum sistemine ait komplikasyonlar görülmekte ve yoğun bakımda kalma süresi iki kattan fazla artmaktadır (13, 14). Cerrahi esnasında fazla kan kaybı aynı zamanda

majör preoperatif komplikasyon riskini arttırır. Hızlı ve efektif hemostaz (tablo 2) cerrahın, cerrahi alanı daha rahat ve daha iyi görmesini sağlar. Bu da cerrahi alanda oluşabilecek kazaları önleyecektir. Ayrıca efektif hemostaz cerrahi zamanın kısalmasını ve buna bağlı olarak da hastanın cerrahi maliyetini azaltmaktadır (15). Efektif hemostaz aynı zamanda cerrahi prosedüre bağlı olarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (13, 16, 17).

Tablo 2: Cerrahi esnasında efektif hemostaz yapmanın avantajları

Transfüzyona bağlı komplikasyonlarda azalma
Cerrahi alanın net görülmesi
Cerrahi zamanın azalması
Mortalite ve morbilitenin azalması

2.3.1. Cerrahide Hemostazı Sağlamak İçin Kullanılan Teknikler

Cerrahlar kanama kontrolü için mekanik yöntemlerden, termal tekniklerden ve kimyasal ajanlardan (farmakoterapi ve topikal ajanlar) yararlanırlar. Kanama alanının üstüne direk bası ve kompresyon birçok cerrahın kanama kontrolü için seçtiği bir seçenektir. Kompresyon ve diğer mekanik teknikler birçok cerrahi süreçte uygun olmayabilir. Örneğin; kanamanın yaygın olması, kanama alanının ayırt edilememesi, hastanın koagülopatisinin olması, hastaya bağlı faktörler (hemodilüsyon ve hipotermi) veya hastanın antitrombosit, antikoagülan ilaç kullanması gibi (10, 11).

Diğer mekanik yöntemler; sütür, stapler, ligasyon klipsidir. Bunlar eğer kanama alanı rahatlıkla fark edilebiliyorsa kullanılabilir yöntemlerdir. Son yıllarda, termal teknikler özellikle hemostatik scalpes ve lazer cerrahların gözde opsiyonlarıdır. Kemik yüzeyinde, parankimal dokuda, inflame damarlarda veya diffüz kapiller ağ içeren yapılarda bu yöntemleri kullanarak hemostazın sağlanması çok güçtür (10, 13). Cerrahi esnasında kimyasal teknikler diğerlerine oranla daha kullanışlıdır. Kimyasal tekniklerden farmakolojik metotlar doğal koagülasyon mekanizmasını geniş yüzeyde sağlamaktadır (15). Bunlar özellikle; epinefrin, desmopressin, topikal hemostatik ajanlar, doku sealantları ve doku adhezinleridir (11, 13, 14, 18, 19, 20). Bununla beraber birçok materyal doku tarafından emilememekte ve kaldırıldığında tıkaçın yerinden oynamasıyla tekrar kanama oluşturabilmektedir (15). Bundan dolayı emilebilir hemostatik ajanlar geliştirilmiş ve kullanılabilir hale getirilmiştir (21).

2.3.2. Cerrahide Kullanılan Topikal Hemostatik Ajanlar

Cerrahide birçok topikal hemostatik ajan kullanılabilir. Bunlar iki ana gruba ayrılmaktadır. Aktif topikal hemostatik ajanlar ve pasif topikal hemostatik ajanlardır. Aktif topikal ajanlar biyolojik aktivitesi olan tıkaç kaskat mekanizmasını aktive eden ürünleri içermektedir. Bunlar trombin ve trombin ürünleridir. Pasif topikal ajanlar ise trombosit agregasyon ve gelişimini kontakt aktivite ile pasif olarak oluşturanlardır (11). Pasif topikal hemostatik ajanlar sellüloz, kollajen ve jelatin içermektedirler (11, 21).

2.3.3. Pasif Topikal Hemostatik Ajanlar

Ana mekanizma tıkaçın etrafını trombositler ile çevreleyerek fiziksel yapı oluşturmaktır (22). Spanç, sünger (spongostan) ve okside selüloz (surgicel) en çok bilinen cerrahide uygulanan pasif hemostaz sağlayan topikal ajanlardır (14). Kollajen bazlı ürünler trombosit agregasyonunu ve kontak aktivasyonu sayesinde kan ile kollajen arasında direk kontakt oluşumu ile pasif hemostazı sağlarlar (11, 21). Hayvansal orjinli kollajenler, allerjik veya immün reaksiyona neden olabilmektedirler (11, 21). Total popülasyonun %2 veya %4'ünde hayvansal orjinli kollajenlere karşı allerjik reaksiyonlar görülmektedir. Sellüloz bazlı ürünlerden yeni jenerasyon olarak kullanılan okside selülozlar, kontak aktiviteyi sağlarlar ancak nasıl hemostaz yaptığına dair kesin mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (23). Sellülozlu ajanlar cerrahi esnasında istenilen boyda ve oranda küçük parçalar halinde uygulanabilirler. Bunlar işlem sırasında kullanılan cerrahi aletlere ve eldivene yapışmazlar (11, 21). Okside selüloz diğer ürünler gibi absorbe edilemez. Okside selüloz kullanmış hastalar tekrar cerrahiye alındığında birçok vakada rezidü parçalarının tekrar organize olduğu rapor edilmiştir (14). Bütün bunlardan dolayı mümkün olduğu kadar az kullanmak ve hemostaz aktivitesi sağlandıktan sonra ürünün konulduğu yerden kaldırılması önerilmektedir (10, 14).

Jelatin içeren pasif topikal hemostatiklerin özelliği değişik, irregüler geometrik yapılarda kullanılabilmesidir (10,11). Kanamanın olduğu bölgeye uygulandığında yuvarlak veya o bölgenin şeklini alan bir yapı oluşturarak tampon etkisi ile pasif hemostaz sağlamaktadırlar (11). Şişebilen jelatin partikülleri kan akımını kısıtlatırlar ve oluşan tıkaçın etrafında matris oluştururlar (11). Tıkaç kontakt aktivasyonu ile oluşur. Jelatin bazlı ürünler aynı zamanda cerrahi aletlere yapışabildiği için kullanımı zordur (10). İn vitro ortamda pasif topikal hemostatik ajanların koagülasyon mekanizmasında mikrofibriller kollajenin en etkili ajan olduğu diğerlerinin de etkilerine göre sırasıyla; kollajen sünger, jelatin sünger, okside selüloz olduğu saptanmıştır (14, 24). Bunların kullanılmasında

oluşturduğu etkiler cerrahi işleme ve cerrahın tecrübesine göre değişiklik gösterebilmektedir. Uygulanan birçok cerrahi prosedürde; laparoskopik, endoskopik, robotik, minimal invaziv insizyonlu yaklaşımlarda kan tıkaçı, damarların büzüşmesi veya dokunun yapıştırılması önem kazanır. Bioglue gibi yüzey örtücüleri ve topikal hemostazın pozitif hemostatik etkisi olmadığını düşünen az bir grup da vardır (14, 25, 26).

Tablo 3: Cerrahi hemostaz teknikleri

Mekanik Teknikler	
	Direkt bası
	Sutür
	Stappler
	Ligasyon klibi
	Ped
	Sünger
	Kan ürünleri/replasman tedavisi
Termal Teknikler	
	Elektrokoter
	Hemostatik scalpe
	Laser
Kimyasal Teknikler	
	Farmakoterapi
	Hipotansif anestezi
	Epinefrin
	Vitamin K
	Protamin
	Desmopressin
	Aminocaproic asid

2.3.4. Aktif Topikal Hemostatik Ajanlar

Aktif topikal hemostatik ajanlar; biyolojik aktivitede direkt olarak kanama tıkaçını sağlayan koagülasyon kaskadının son basamağına etki ederler. Cerrahide kullanılan aktive ajanlar trombin ve kombine trombin ürünleri içerirler. Aktif topikal hemostatik ajan olan

trombin geniş bir yelpazede cerrahide kullanılmaktadır (18). Hemostatik etkinlik için fibrinojenin dolaşımında olması gereklidir. Çünkü fibrinin pıhtı oluşturabilmesi için trombinin fibrinojen ile reaksiyona girerek aktif hale gelmesi gerekir. Fibrinojenin primer yetersizliği trombinin tıkaç oluşturmasını engelleyen nadir nedenlerdendir (11, 27). Jelatin sünger gibi belirli pasif topikal ajanlar genellikle trombin ile kombine edilerek son ürünün aktivitesini ve kullanılabilirliğini artırabilirler. Birçok sealant ürünü ile trombin kombine edilebilir. Bu karışım 90'lardan sonra cerrahide yüzey örtücü olarak kullanılmaktadır. Fibrinojen ve trombin birleştiği zaman trombin fibrinojeni monomerlerine ayırır. Bu monomerler de polimerize olarak, çözülebilir formdaki fibrinin kalıcı pıhtıyı oluşturan çözünmez fibrinlere dönüşümüne öncülük eden yumuşak plak oluşumunu sağlar (12, 18).

2.3.5. Topikal Hemostatik Ajanlar İçin İdeal Özellikler

İdeal topikal ajanların özellikleri cerrahi tiplerine ve farklı gerekliliklere göre değişkendir. Fakat bazı genel özellikleri şunlardır.(9)

Tablo 4: İdeal topikal ajanların özellikleri

1	Hızlı ve efektif kontrol ile kanamayı durdurabilmelidir.
2	Kanayan yüzey alanı ile efektif kontakt oluşturabilme kapasitesi olmalıdır.
3	Kabul edilebilir ters reaksiyon profili olmalıdır.
4	Kolay uygulanabilmelidir.
5	Değişik kanama türlerinde etkili olmalıdır.
6	Dokudaki aktivasyonu fizyolojik olmalıdır

2.4. Ankaferd Blood Stopper (ABS)

ABS; timus vulgaris, glycyrrhiza glabra, vitis vinelera, alpinia opnicinorium ve vitico dioica bitkilerinin karışımından oluşan stabil ve steril bir üründür (26). Buradaki her bir bitkinin etkisi farklıdır (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36).

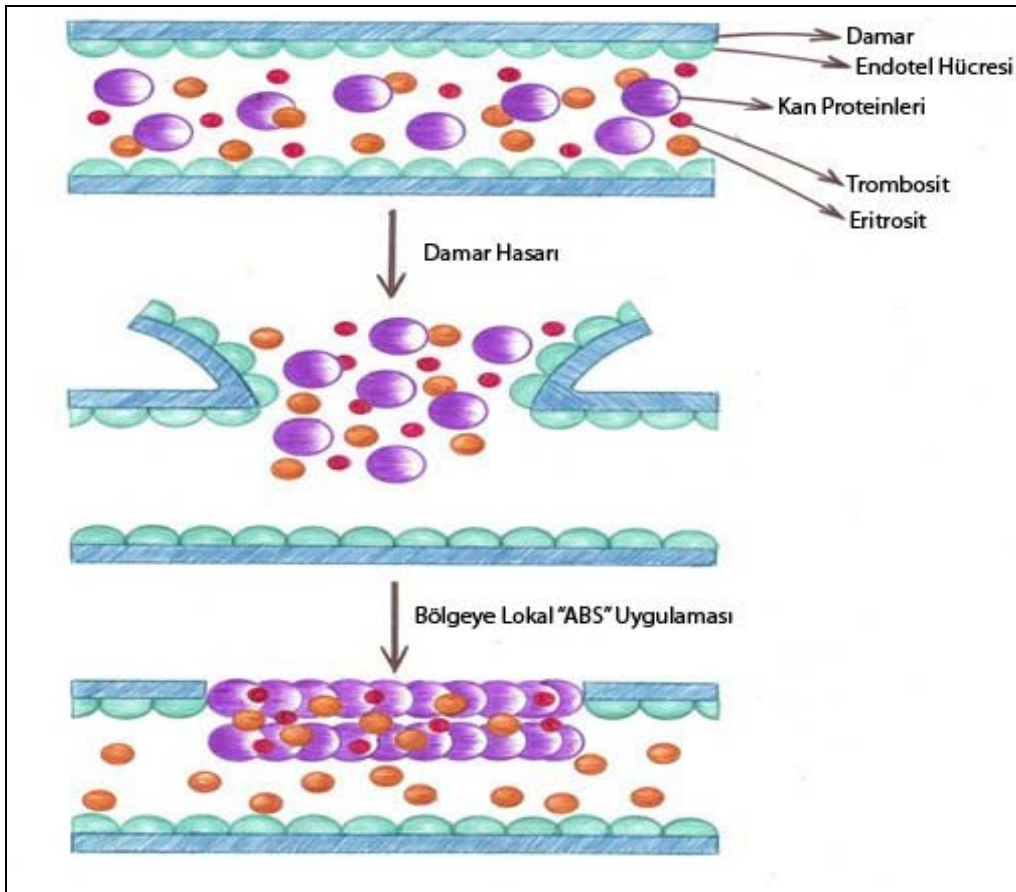
Glycyrrhiza glabra; anjiogenezisi önler, VEGF'yi düşürür ve sitokin ilişkili neovaskülarizasyonu azaltır. Aynı zamanda anti-inflamatuar, anti-trombin, anti-trombosit, anti-oksidan, antiarteriosklerotik ve anti-tümör etkileri bulunmaktadır (29).

Timus vulgarisin anti-oksidan etkisi vardır. Bu da in vivo oksidatif hasarı önler, lipid peroksidasyonunu ve buna bağlı arterioskleroz oluşumunu önler (30).

Vitis vinolera; proteinlere karşı direnç sağlar aynı zamanda anti-arteriosklerotik ve anti-tümör etkileri vardır (31, 32, 33, 34). Alpinia oppicinarrum NO oluşumunu azaltır (35).

2.4.1. ABS'in Etki Mekanizması

ABS'in etkisini, fibrinojen başta olmak üzere kan proteinleri ve eritrositlerin plazma ve serumda "Protein Ağı" meydana getirmesi suretiyle gösterdiği bildirilmektedir. ABS'in etkisi çok hızlı başlamakta, eritrosit ve kan proteinlerinin birleşmesiyle meydana gelen enkapsüle protein ağı formasyonu saniyeden daha kısa sürede meydana gelmektedir. Yapılan biyokimyasal ölçümlerde, pıhtılaşma faktörleri üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir. ABS kullanımını takiben plazma fibrinojen aktivitesinde azalma ve fibrinojen antijeninde düşme olduğu, buna bağlı trombin zamanının uzadığı bildirilmektedir (26). ABS'in etki mekanizması Şekil 3'de şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 3. ABS' in etki mekanizması

2.4.2. ABS'in Etkileri

ABS ile yapılan ilk *invivo* çalışmada deney hayvanı olarak kedi ve köpek kullanılmış ve sonuç olarak ABS'in kedi ve köpeklerin insizyonel yaralarında kanamanın kontrolü ve durdurulmasında etkili olduğu, alerjik reaksiyon, renk değişikliği kimyasal reaksiyon gözlenmediği ve güvenle kullanılabilir bir madde olduğu bildirilmiştir (37).

ABS'in hemostatik etki potansiyelini ortaya koymak üzere yapılan çalışmalarda, domuzda safen arter, safen ven, karaciger, yüzeysel cilt kesisi ve derin cilt kesisi kanamalarında etkin hemostaz sağladığı, farklı preparatları ve uygulanma şekillerinin kıyaslanmasında sprey, ampul ve tampon şeklinde kullanımının cilt yaralanmalarında güçlü hemostatik etki göstermesine karşın, damar yaralanmalarında diğerlerine oranla tampon formunun daha etkili olduğu bildirilmiştir (38).

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalar da, topikal ABS kullanımının, Warfarin, aspirin ve enoksaparin kullanılarak antikoagülan tedavi uygulanan ratlarda kanama süresini ve miktarını anlamlı derecede azalttığı böylelikle *invivo* ortamda da etkili olduğu ortaya konulmuştur (39, 40).

ABS'in ürolojik cerrahi uygulamalarında kullanılabilirliğini göstermek üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kanlanması yoğun bir organ olan böbrek dokusu üzerindeki hemostatik etkinliğinin araştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada, sıçanda parsiyel nefrektomi modeli oluşturularak ABS uygulanmış ve renal doku makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik olarak eritrosit agregasyonu görülmesinin ABS'nin hemostatik mekanizmasının böbrekte de oluştuğunu desteklediği, ayrıca glomeruler nekroz ve kalsifikasyonun olmamasının da renal doku üzerindeki pozitif etkileri olduğu bildirilmiştir (41).

ABS'in, renal travma sonrası gelişen kanama üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı, başka bir çalışmada, ABS uygulanmasıyla, böbrek dokusunda, histopatolojik olarak dev hücre reaksiyonu, akut inflamasyon, fibrozis, adezyon, tiroidizasyon, fibroblast aktivasyonu, kalsifikasyon, glomeruler nekroz saptanmadığı, eritrosit agregasyonu, siderofaj, mikrovasküler proliferasyon gibi böbrek histopatolojisinde olumlu değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir (42).

ABS'in, penil kavernoza cerrahilerde kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, histopatolojik olarak kavernoza dokuda eritrosit agregasyonu oluşturduğu, hemostatik ve antiinflamatuvar etki gösterdiği, böylelikle kavernoza doku

iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileriyle penil kavernozaal cerrahilerde hemostatik ajan olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (43).

ABS klinikte ilk olarak, hemofili A tanısıyla takip edilen ve sünnet sonrası sızıntı tarzında kanaması olan 16 yaşındaki erkek hastada denenmiştir. Yüksek dozda faktör VIII tedavisine yanıt vermeyen, ilave olarak siklofosamid ile prednizolon verilen ve bu önlemlere rağmen kanaması devam eden olguda, ABS'nin kanayan yere yüzeysel olarak sürülmesini takiben birkaç dakika içinde kanamanın tamamen durduğu bildirilmiştir (44).

Kanama diyatezi olan bir diğer hemofili A hastasında da aynı şekilde sünnet sonrası kanamanın kontrolünde başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (45).

ABS ile normal steril spançın cilt-cilt altı kesilerinde meydana gelen kanamanın kontrolü üzerine etkileri arasında fark olup olmadığının araştırılması için yapılan bir çalışmada ABS kullanılan hastalarda kanamanın daha kısa sürede durdurulduğu ve daha az oranda tekrarladığı ve sonuçların istatistiksel olarak anlamı çıktığı bildirilmiştir (46).

Glanzman trombasteni, kalıtsal trombositopeni, afibrinojenemi, vWF eksikliğine bağlı trombosit adezyon bozukluğu ile birlikte faktör VIII düzeyleri düşük olan olgularda, standart yöntemlerle kontrol altına alınamamış kritik kanamaların topikal kontrolünde ABS kullanımıyla başarılı sonuçlar alındığı ve güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir (47, 48, 49, 50, 51).

Kalıtsal kanama diyatezlerinin yanı sıra, böbrek yetmezliği, ilaç kullanımı, dissemine intravasküler koagülasyonlu olguların yüzeysel kanamalarında ve hepatik yetmezlik ve hipersplenizme bağlı edinsel kanama diyatezlerinde de ABS kullanımıyla kritik kanamaların topikal kontrolüne ilişkin olgu çalışmaları bulunmaktadır (52, 53).

Ülkemizde özellikle doğumsal ve edinsel kanama bozuklukları yada antikoagülan tedavi nedeniyle diş çekimi operasyonlarında problem yaşanan olgularda, lokal kanamayı kontrol etmeye yönelik diş kavitesine uygulanarak, akut dönemde başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (50).

Neoplastik üst gastrointestinal sistem kanaması olgularında Endoskopik ABS uygulaması neticesinde tümöral kanamaların potansiyel olarak kontrol altına alındığı gösterilmiştir (53). Ayrıca üst gastrointestinal sistem kanamasında endoskopik olarak biyopsi alınan bir olguda biyopsi bölgesine topikal ABS uygulamasıyla da ani kanama kontrolü sağlandığı bildirilmektedir (54).

ABS'in çeşitli alanlarda kullanılabilirliğini araştırmak üzere yapılan bir diğer çalışmada nazal cerrahi sırasında ve sonrasında normal tampon uygulamasına oranla ABS

emdirilmiş tamponların kanama miktarı ve sıklığını istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı ve yara iyileşmesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (55).

Kemik iliği transplantasyonu yapılmış bir olguda, ABS uygulamasının antihemorajik, hemostatik etkinliğinin epistaksis kontrolünde emniyetle kullanılabileceği ve tekrarlayan epistaksis ataklarında nazal tamponla birlikte ABS uygulanmasının kanama tekrarını önlediği bildirilmiştir (56, 57).

Koroner arter bypass greft cerrahisinde bypass sütür çizgisine veya kanama alanına ABS çözeltisi püskürtülmesi suretiyle, tüm olgularda, sütür çizgisi de dahil olmak üzere mediastinal yapılardan kanamanın durduğu, şiddetli kanama nedeniyle cerrahi revizyon gereksinimi olmadığı ve mediasten kanamasının ciddi bir sorun teşkil ettiği açık kalp ameliyatlarında ABS' in kanama kontrolü için umut vadeden bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır (58).

Lokal kanaması olan kırım Kongo kanamalı ateşi hastalarında da, ABS'in hemostaz üzerine etkinliği ve yan etkileri araştırılmış, epistaksis, diş eti, hemoroid kanamaları ve intravenöz enjeksiyon bölgesindeki cilt kanamalarında lokal kullanımıyla kanamayı kontrol altına aldığı, sistemik yan etki, ilacı tolere edememe ve irritasyon, ödem, kızarıklık kaşıntı, döküntü benzeri lokal yan etkilerin görülmediği bildirilmiştir (59).

ABS'in aralarında insan patojeni ve gıda bozulma etmeni bakterilerin de bulunduğu, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı yüksek inhibitör aktivite gösterdiği, antifungal etkinliğinin olduğu, antimikrobiyal aktivitesinden enfeksiyon hastalıkları ile hastane enfeksiyonlarının tedavisinde ve gıdaların korunmasında faydalanabileceği bildirilmiştir (60, 61, 62).

ABS'in erken dönem kemik doku iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, yeni kemik doku yapımını anlamlı derecede arttırdığı, iltihap ve nekroz oranlarını anlamlı derecede düşürdüğü, sonuç olarak ABS'in erken dönem kemik doku iyileşmesini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (63).

ABS'in hücrel ve vasküler proliferasyon üzerindeki kombine etkisiyle ilgili yapılmış çalışmalarda, doku beslenmesini ve yara iyileşmesini arttırdığı, cilt fleplerinde nekroz oranını anlamlı biçimde azalttığı bildirilmiştir (64).

Standardize bitkisel karışım olan ABS'in Antineoplastik etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada, in vitro ortamda osteosarkom hücrelerinin ve insan kolon kanseri hücrelerinin invazyonun da doza bağlı inhibisyon ve canlılıkların da ise azalma meydana getirdiği tespit edilmiştir (65,66).

Mezenkimal kök hücre gelişimi üzerinde ise, ortamda yoğun agregasyon nedeniyle kültür vasatında negatif yönde etki ettiği tespit edilmiştir (67).

ABS'in ilk akciğer uygulaması, yoğun hemoptizili hastada endoskopi ile endobronşiyal kullanımı şeklinde olmuştur. Uygulama neticesinde saniyeler içinde hemostazın sağlandığı gözlenmiş. ABS uygulamasından sonra alınan dokuların histopatolojik incelemesinde, ABS' in eozinofilik protein ağı içinde eritrositten zengin agregatlar oluşturduğu görülmüş. Ayrıca ABS' in uyardığı hemostatik ağa takılmış kötü diferansiye skuamöz hücreli karsinom hücreleri de görüldüğü belirtilmiştir (68).

2.5. Yara İyileşmesi

2.5.1. Yara İyileşmesinin Tanımı

En az komplike yara iyileşmesi örneği cerrahi sütürlerle kapatılan, infekte olmayan, temiz cerrahi insizyonun onarımıdır. Bu iyileşme primer birleşme veya iyileşme olarak adlandırılır. Bu insizyon sınırlı sayıda epitel ve bağ doku hücrelerinin ölümüne ve epitel bazal membran devamlılığının bozulmasına yol açar. Dar insizyon mesafesi fibrin ve kan hücreleri içeren kan tıkaçı ile dolar; yüzeydeki tıkaç dehidratasyonla yara üzerini örten çok iyi bilinen kabuğu oluşturur (69).

Yirmi dört saat içinde, insizyon kenarında fibrin tıkaçı doğru hareket eden nötrofiller görülür. Kesi kenarında epidermis bazal tabakası mitozla çoğalarak kalınlaşmaya yol açar. 24-48 saat içinde epitel hücreleri kenarlardan göç ederek ve kesik kenarı boyunca büyüyerek bazal membran yapılarını depolarlar. Yüzeydeki kabuk altında orta hatta kaynaşarak sürekli fakat ince bir epitelium tabaka oluştururlar (69).

Üçüncü gün, içinde nötrofillerin yerini büyük ölçüde makrofajlar alır. Granülasyon dokusu insizyon mesafesini giderek invaze eder. İnsizyon kenarlarında kollajen lifler görülür, fakat başlangıçta bunlar vertikal olarak yönlendirilmiştir ve insizyonu geçemezler. Epitel hücre çoğalması devam eder ve epidermis örtücü tabakası kalınlaşmıştır (69).

Beşinci gün içinde insizyon mesafesi granülasyon dokusuyla dolar ve neovaskülarizasyon üst hududa çıkar. Kollojen fibriller daha da artar ve insizyonu karşıya geçer. Epidermis normal kalınlığına ulaşır ve yüzeydeki hücreler keratinizasyonla olgun epidermis yapısı kazanırlar (69).

İkinci hafta süresince kollojen ve fibroblast çoğalması devam eder. Lökosit infiltrasyonu, ödem ve damarlanma artışı büyük ölçüde kaybolur. Bu sırada uzun bir süreç

olan beyazlaşma başlar. Bu insizyon skarlarında kollojen birikimi artışı damarsal kanalların gerilemesi ile gerçekleşir (69).

Birinci ayın sonunda skar, epidermisle örtülü iltihapsiz hücresel bağ dokusudur. Deri ekleri insizyon çizgisi boyunca sürekli olarak kaybedilmiştir. Daha sonra yaranın drenajı artar, fakat en üst güç düzeyine ulaşması aylar alır.

İnfarktüs, iltihabi ülserasyon, apse oluşumuna ve büyük doku kaybı olan yüzey yaraları gibi daha fazla hücre ve doku kaybı varsa onarım olayı daha komplikedir. Bunların tümünde de doldurulması gereken büyük doku kaybı vardır (69).

Parankim hücrelerinin rejenerasyonu tam anlamıyla orijinal yapıyı sağlamaz. Onarımı tamamlamak üzere fazla miktarda granülasyon dokusu kenarlarından ilerler. Bu tip yara iyileşmesine sekonder birleşme veya iyileşme denir.

Çesitli yönleriyle sekonder iyileşme primer iyileşmeden farklıdır:

1-Kaçınılmaz olarak büyük doku defektleri; başlangıçta uzaklaştırılması gereken daha fazla fibrin, nekrotik doku ve eksüda içerir. Sonuçta iltihabi reaksiyon daha yoğundur.

2-Daha fazla granülasyon dokusu oluşur. Büyük defektler iç organ gibi derin dokularda oluşursa granülasyon dokusu ile içinde fagozitik beyaz hücreler kapanmanın tüm sorumluluğunu taşırlar, çünkü yüzeyden akış yoktur.

3-Büyük yüzey yaralarında görülen yara büzüşmesi (kontraksiyon) belkide primeri sekonder iyileşmeden açıkça farkedilen en iyi niteliktir. Tavşan derisindeki büyük defektler ortalama 6 haftada büzüşme ile ortalama boyutun % 5-10 oranında küçülürler. Büzüşme fibroblastlardan farklı ultrastrüktürel ve fonksiyonel bir çok nitelikleri düz kas hücresi ile eşdeğer miyofibroblastlardan sağlanır (69).

2.5.2. Yara İyileşmesinin Mekanizmaları

Yara iyileşmesi belirli bir düzen içinde karmaşık çok iyi yönetilen parankima hücreleri rejenerasyonu, hem parankima hem bağ doku hücrelerinde çoğalma ve göçü, ekstraselüler matriks proteinleri yapımı, bağ dokusu ve parankima elemanlarının yeniden model oluşumu kollojenizasyon ve yara gücünün kazanılmasını içeren bir olaylar dizisidir. Bu olayların altındaki mekanizmalar embriogenez sırasında gerçekleşen duruma benzer ve aynı zamanda kanserdeki anormal büyüme ile de ilişkilidir. Daha öncede tartıştığımız gibi epitel hücrelerinin göçü, çoğalması ve farklılaşmasında, bağ dokusu oluşumunda ve yeni damarların oluşumunda büyüme faktörlerinin yeri vardır. Eşit derecede yara iyileşmesinde

hücreler arası ve aynı olayda hücre dışı matriks ilişkileri ‘göç, çoğalma ve farklılaşma’ önemlidir (69).

2.5.3. Kollojen Yapımı, Parçalanması ve Yara Gücü

Yara iyileşmesinde yaranın gücü ve skarlaşma pimer olarak kollojen depolanması ile ilişkilidir. Fibroblastlar tarafından kollojen yapımı yara iyileşmesinde 3-5 günde erkenden başlar ve yaranın boyutuna bağlı olarak haftalar boyunca sürer. Kollojen yapımı; iyileşen yaradaki kollajen tarafından salgılanan büyüme faktörleri (PKBF, FBF) ve sitokinleri de (IL-1, TNF) içeren çeşitli faktörlerce uyarılır (69).

Kollojen birikimi yalnızca yapıma bağlı değil aynı zamanda kollojen parçalanmasına da bağlıdır. Kollojen hidrolizi, başta kollojenaz olmak üzere çinkolu metalloproteinaz enzim ailesi ile gerçekleşmektedir. Bu metalloproteinler yalnızca yara iyileşmesinde değil aynı zamanda normal embriyonik gelişimde de dokunun modelini oluşturmakta önemlidir. Çeşitli hücre tipleri tarafından (fibroblast, makrofajlar, nötrofiller, sinovial hücreler ve bazı epitelyum hücreleri) yapılan kollojenaz, normal fizyolojik koşullarda kollojeni üçlü heliks yapısından eşit olmayan ve diğer proteazların sindirimine duyarlı iki parçaya ayırır. Bu organizma için potansiyel bir tehlikedir, fakat bu enzim bazı kimyasal maddeler (HOCl) ve enzimlerle (plazmin, proteazlar) aktive olan latent (zimogen) halde serbestleşir. Ayrıca metalloproteinler, spesifik doku inhibitörleri ile hızlı bir şekilde aktive olmuş kollojenazlarca inhibe olabilir. Böylece bu proteinazların kontrolsüz etkilerine karşı çok sayıda önlem alınmış olur. Nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından yapılan kollojenazlar iltihap ve yara iyileşmesinde kollojenin parçalanmasında rol oynar. Parçalanma zedelenen alanda artıkların uzaklaştırılması ve defektin kapatılmasında gereken bağ dokusu onarımı için model oluşturmada yardımcıdır (69).

Dikkatle dikilmiş yaralar; cerrahiden hemen sonra özellikle dikiş alanlarında bu gücün % 70’ini kazanırlar. Dikişler çoğu kez birinci haftanın sonunda alınınca yara gücü % 10 kazanılır, fakat sonraki 4 hafta içinde bu hızla artar. Artış hızı daha sonra yavaşlar, orijinal insizyondan ortalama 3 ay sonra bir plato oluşturur. Bu plato zedelenmemiş derinin % 70 - 80’i gücündedir; bu da yaşamın devamı için yeterlidir .

Gücün yeniden kazanılması sonuçta zedelenmemiş derinin orijinal düzeyinin altında sonuçlanan (S) harfi şeklinde bir eğri ile gösterilebilir. Bu eğrinin yapısal veya biyokimyasal açıklaması tartışmalıdır. Yalnızca kollojen yapımına bağlanamaz, çünkü bu güç eğrisi yaranın kollojen artısına paralel değildir, fakat oluşan kollojen tipi ile ilişkili

olabilir. Her ne kadar yetişkin doku kollojeni tip I ise de granülasyon dokusunda ilk biriken kollojen embrion derisine özgü tip III'tür. Skar olgunlaşırken Tip III kollojenin yerini tip I kollojen almaktadır.

Bir iltihabın erken evresini fibroplazi, bunu da dokunun yeniden biçim kazanması ve skarlaşma izler. Farklı zamanlardaki farklı mekanizmalar düzenli olarak hücrelerin göç etmesi (migrasyon), çoğalma (proliferasyon) ve farklılaşma (diferansiyasyon) ile hücre dışı matriks proteinlerinin yapım ve parçalanması için gerekli kimyasal uyarları başlatır. Bu proteinler doğrudan doğruya hücresel olayları etkiler ve soluble büyüme faktörlerinin cevap vermesini düzenler. Bu senaryodaki moleküler ayrıntıların çoğu bilinmemektedir, fakat etkinliklerin büyük kısmı birbirleriyle ilişkisiz gibi görünse de, yara iyileşme olayı çok iyi şekilde koordine edilmektedir (69).

2.6. Plörodezis

Plörodezis, plevral alanda hava veya sıvı birikimini engellemek amacıyla plevral aralığa kimyasal ajanlar verilmesi yada plevranın cerrahi esnasında mekanik abrazyonu neticesinde plevrada oluşturulan bir hasarlanmayı takiben inflamasyon ve fibrozis oluşturularak her iki plevra yapraklarının birbirine yapıştırılması işlemidir. Maliğn plevral sıvıların kontrolü için maliyeti uygun en etkili metottur. Doğru tekniğin seçimi, skleroan ajanların uygulanması, hasta seçim kriterleri ve sonuçların değerlendirilmesi önemli ve tartışmalı konulardır. Ayrıca plörodezis sonuçlarını etkileyen faktörler ve plevral yapışıklığa neden olan mekanizmalar hakkında çok az bilgi vardır. Maliğn orijinli tekrarlayıcı, semptomatik plevral sıvılar klinik pratikte plörodezisin en sık endikasyonudur (70).

Maliğn plevral sıvılarda plörodezis uygulamadan önce cevaplanması gereken bazı noktalar vardır; semptomlar (özellikle de nefes darlığı) direkt olarak sıvı ile ilişkili midir?, sıvı tekrarlayıcı mıdır?, akciğer ekspansiyon olabilecek mi?, yaşam beklentisi ne kadardır? Bazı vakalarda nefes darlığı plevral sıvının kendisinden çok akciğer parankim tutulumu nedeniyle ve bu görüntüleme teknikleri ile belirlenemeyebilir. Plevral sıvının tekrarlayıcı olması plörodezise karar vermede en önemli konulardan biridir. Bazı klinisyenler er ya da geç hastalığın seyri esnasında plörodezis uygulanacağını savunmaktadırlar. Plörodezise teşebbüs etmeden önce visseral ve parietal plevra yapraklarının karşılıklı olarak bir araya gelip gelmeyeceğinin belirlenmesi önemlidir. Akciğer tam olarak genişleyemez ise ya da plörodezis başarısız olursa, pleuroperitoneal şant ya da plörektomi gibi alternatif yöntemler göz önüne alınmalıdır. Plörodezis gibi

agresif tekniklere kısa yaşam süresi beklenen hastalarda teşebbüs edilmemelidir. Plevral sıvı glikoz ve pH değerleri plörodezis için hasta seçiminde oldukça yararlıdır. Plevral sıvı glikoz < 60 mg/dl ve pH < 7.20 olan hastalarda daha konservatif yaklaşımlar göz önüne alınmalıdır. Bununla birlikte bu değerler üzerinde halen kesin görüş birliği bulunmamaktadır. (70).

2.6.1. Plörodezis Oluşum Mekanizması

Tam yapışıklık sağlayabilmek için plevral yüzeyler ya mekanik olarak ya da sklerozan ajan uygulaması ile irrite edilmelidir. Mezotelyal hücreler plörodezise neden olan biyolojik kaskadın esas başlatıcısıdır. Mezotelyal hücrelerin kendilerince fibrozis ve inflamasyonun mediatörlerinin yapımı ve salınımı başarılı plörodezis oluşturmada başlıca unsurdur. Başarılı bir plörodezis oluşturmak için sklerozan ajan en geniş mezotelyal yüzeye temas etmelidir. Mezotelyal yüzey tümör veya fibrin ile kaplı ise plevral sıvı glikoz ve pH değerleri düşük olacak ve bu durum plörodezis başarısızlığı ile sonuçlanacaktır. Plevral sıvı glikoz ve pH değerlerinin düşük olması plevral alandaki tümör yükünün fazlalığı ile ilişkilidir (70).

Plörodezisteki karmaşık hücrel mekanizmalar hala tam olarak bilinmemektedir; fakat mezotelyal hücrelerden başka kan akımından toplanan inflamatuvar hücrelerin de temel rol oynadığı gözükmektedir. Sklerozan ajan metabolik olarak aktif mezotel hücreleri ile temas edince, plevral alan içine IL-8 aracılığı ile nötrofil akımı meydana gelir ve bunu makrofajların birikimi takip eder. Makrofajlardan salgılanan makrofaj Kemoattraktan protein-1 (MCP-1) ve IL-8, mezotel hücreleri üzerindeki adezyon molekül ekspresyonunu artırarak inflamatuvar reaksiyonu güçlendirirler (70).

Plevral alanda fibroblastların toplanması ve proliferasyonu plörodezis oluşumu için gereklidir ve hem tetrasiklin hem de talk mezotelyal hücrelerden fibroblast büyüme faktör yapımı ve salınımını stimüle ederler. Sklerozan ajanın uygulanmasından sonra gelişen ilk olay plevral koagülasyon sisteminin aktivasyonudur. Mezotelyumun kendisi plevral koagülasyon/fibrinolizis dengesini düzenler. Sklerozan ajanın uygulanmasından sonra fibrinolitik aktivite azalmakta ve plevral koagülasyon artmaktadır. Artmış endoplevral fibrinolizis malign plevral sıvılarda plöridesiz başarısızlığına yol açar (70).

Plörodezis için en sık kullanılan kimyasal ajanlar talk, tetrasiklin deriveleri ve bleomisindir. Bu ajanlar dışında alternatif olarak kullanılan çeşitli ajanlar vardır: kinakrin, iodopovidon ve gümüş nitrat alternatif ajanların başlıcalarıdır (70).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi. Patoloji ve biyokimya spesmenleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji ve Biyokimya Anabilim Dallarında incelendi.

3.1. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği

Çalışma planı oluşturulduktan sonra Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı alındı. (Karar tarihi:25.06.2009 Karar Sayısı:2009/38)

Proje finansmanı için Ankaferd® İlaç A.Ş. firmasından mali destek alındı.

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmada 16 adet ortalama 2500 gr ağırlığında Yeni Zelanda türü erkek veya dişi Albino tavşan kullanıldı. Kullanılan deney hayvanlarında seçim kriteri olarak yapılacak cerrahi işlemin daha kolay yapılacağı düşünülmesi yanında Üniversite imkanları da göz önünde tutuldu. Çalışma sırasında etik kurallar ve hayvan sever derneklerin istekleri dikkate alındı.

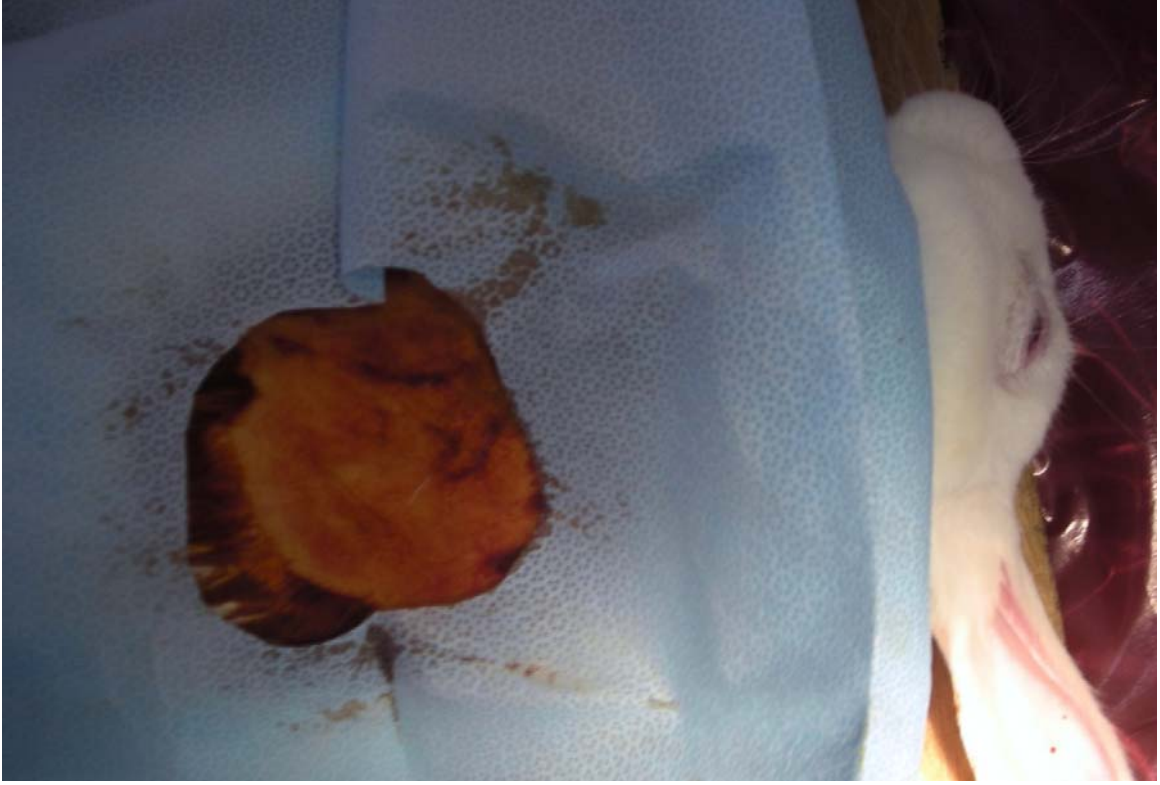
3.3. Anestezi

Denekler ketamin HCL (ketamin % 2-5) 35 mg/kg intramusküler indüksiyon ve ksilazin (Rampun® % 250cc Bayer Türk İlaç A.Ş) 5 mg/kg intramusküler idame olacak şekilde genel anestezi ile uyutuldu.

3.4. Cerrahi Protokol

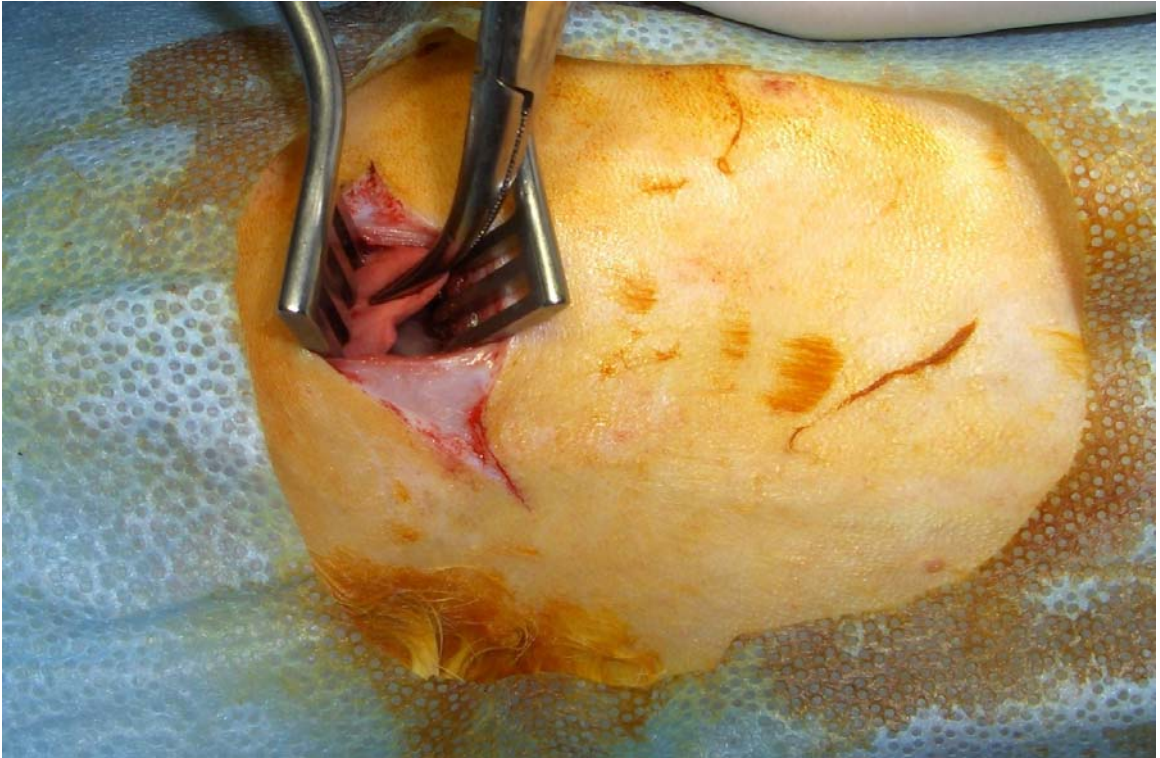
Bu çalışmada 16 adet Yeni Zelanda türü albino erkek veya dişi tavşan kullanıldı. Tavşanlar 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubunda 8 tavşan kontrol grubunda 8 tavşan vardı. Çalışma esnasında, kontrol grubunda bir tavşan, çalışma grubunda bir tavşan anestezi madde uygulama esnasında eksitus oldu ve bu tavşanlar çalışmadan çıkarıldı. Tavşanlar deneye katılmadan önce kayıtlar için kulağından numara ile numaralandırılıp ağırlıkları gram olarak kaydedildi.

Çalışmada kullanılan tüm tavşanların genel anestezi altında, sol hemitoraksı traş edilerek betadin solusyonuyla temizlendi. Steril şartlarda bütün tavşanlara sağ yan yatar pozisyonda sol torakotomi yapıldı.



Resim 1:Sol torakotomi pozisyonu verilmiş tavşan.

Akciğer eksplore edildikten sonra tüm tavşanların alt loblarına hepsinde eşit büyüklükte olacak şekilde non anatomik wedge rezeksiyon yapıldı.



Resim 2:Sol torakotomi yapılan tavşanlarda akciğer eksplore edildi.

Rezeksiyon alanı suture edilmeden çalışma grubunda rezeksiyon sahasına Ankaferd® sprej formundan 5 puf (~1 cc) uygulama yapıldı.

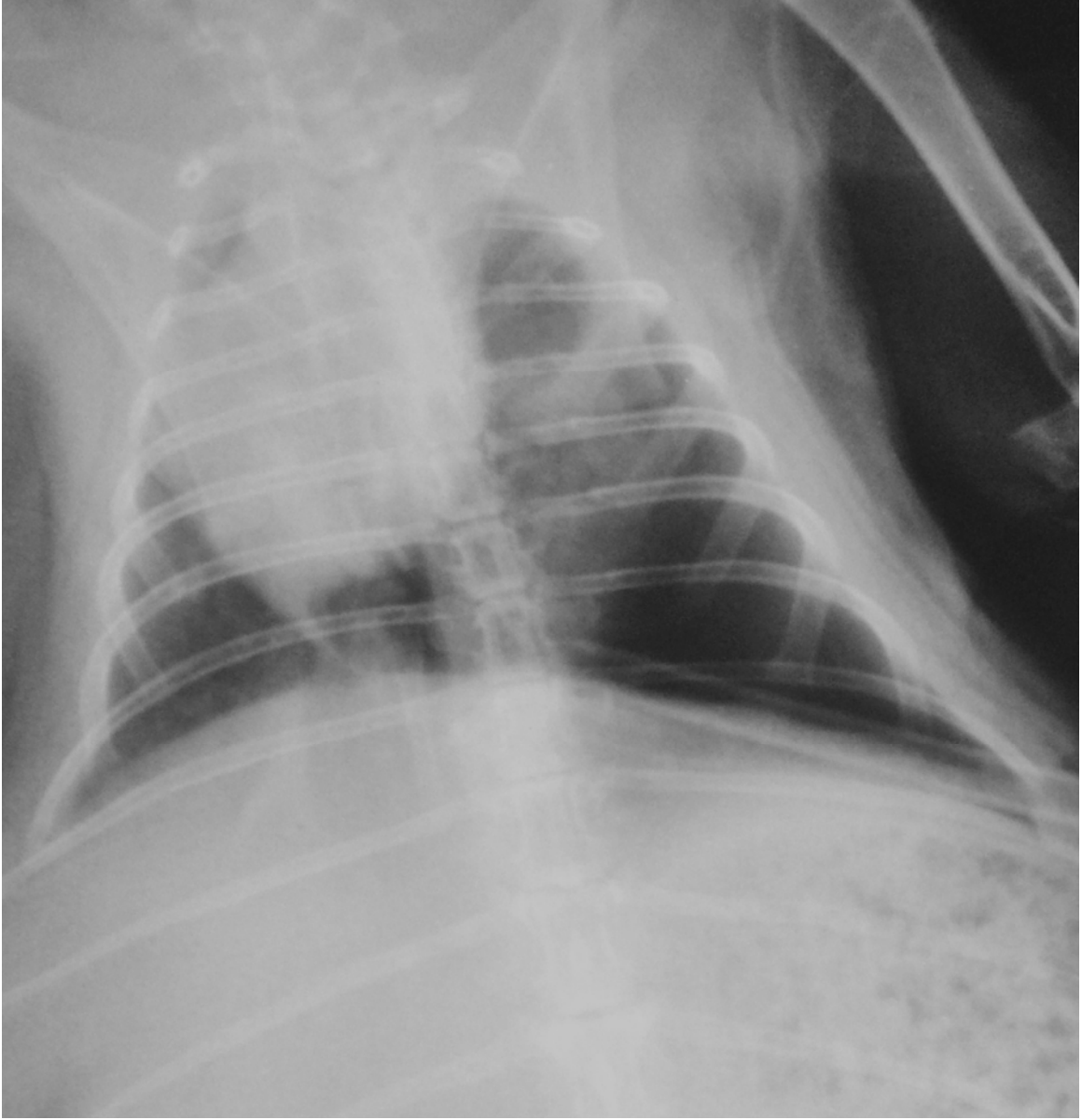
Kontrol grubunda rezeksiyon alanına herhangi bir müdahale ve ilaç uygulaması yapılmadı.

Her iki gruptaki tavşanların hemitoraksına 16 F toraks tüpü uygulandıktan sonra torakotomi insizyonları usulüne uygun bir şekilde kapatıldı.

Tablo 5: Tavşanların gruplara göre dağılımı ve yapılan işlemler.

Gruplar:	Grup Sayısı	Uygulanan Prosedür
Kontrol Grubu (G1)	n:7	-Sol torakotomi ile alt lobda nonanatomik wedge rezeksiyon yapıldı. Hiç bir ilaç veya cerrahi girişim yapılmadan bir adet 16 F göğüs tüpü yerleştirilip torakotomi usulüne uygun kapatıldı. -Postoperatif 6 saat boyunca drenajdan hava kaçağı ve drenaj takibi yapıldıktan sonra göğüs tüpü çekildi. Postoperatif 8. Günün sonunda tavşanlar sakrifiye edildi.
Çalışma Grubu (Ankaferd®) (G2)	n:7	-Sol torakotomi ile alt loba nonanatomik wedge rezeksiyon yapıldı. Rezeksiyon alanına 1 cc ankaferd® (Sprej formu ile 5 puf) uygulaması yapıldı. Toraksa bir adet 16 F göğüs tüpü yerleştirilip torakotomi usulüne uygun kapatıldı. -Postoperatif 6 saat boyunca drenajdan hava kaçağı ve drenaj takibi yapıldıktan sonra göğüs tüpü çekildi. Postoperatif 8. günün sonunda tavşanlar sakrifiye edildi.

Postoperatif erken dönemde her iki grupta da hayvanların göğüs tüpü lokalizasyonu ve akciğer ekspansiyonu takibi açısından kontrol PAAC grafileri alındı.



Resim 3: Postoperatif göğüs tüplü alınan PAAC grafisi görünümü.

Postoperatif her iki gruptaki tavşanların 6 saat boyunca göğüs tüpleri hava kaçağı ve drenaj yönünden takip edildikten sonra aspire edilerek çekildi.



Resim 4: Tüm tavşanlara operasyon sonrası göğüs tüpü takılarak takip edildi.

Postoperatif sekizinci gününde tüm tavşanlara kontrol PAAC grafisi yenilenerek pnömotoraks ve plevral efüzyon açısından değerlendirme yapıldı.



Resim 5: Postoperatif 8. Günde alınan PAAC grafi görüntüsü.

Postoperatif 8. Günün sonunda bütün tavşanlar sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen tavşanların hepsinden patolojik ve biyokimyasal inceleme için doku spesmenleri alındı.

Rezeksiyon sahasından ve çevre yapılardan alınan doku parçalarının bir kısmı % 10'luk formaldehitte tesbit edildikten sonra Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelendi. Bir kısmı ise -80 °C'de muhafaza edildikten sonra Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi bünyesindeki araştırma laboratuvarında biyokimyasal analizleri gerçekleştirildi.

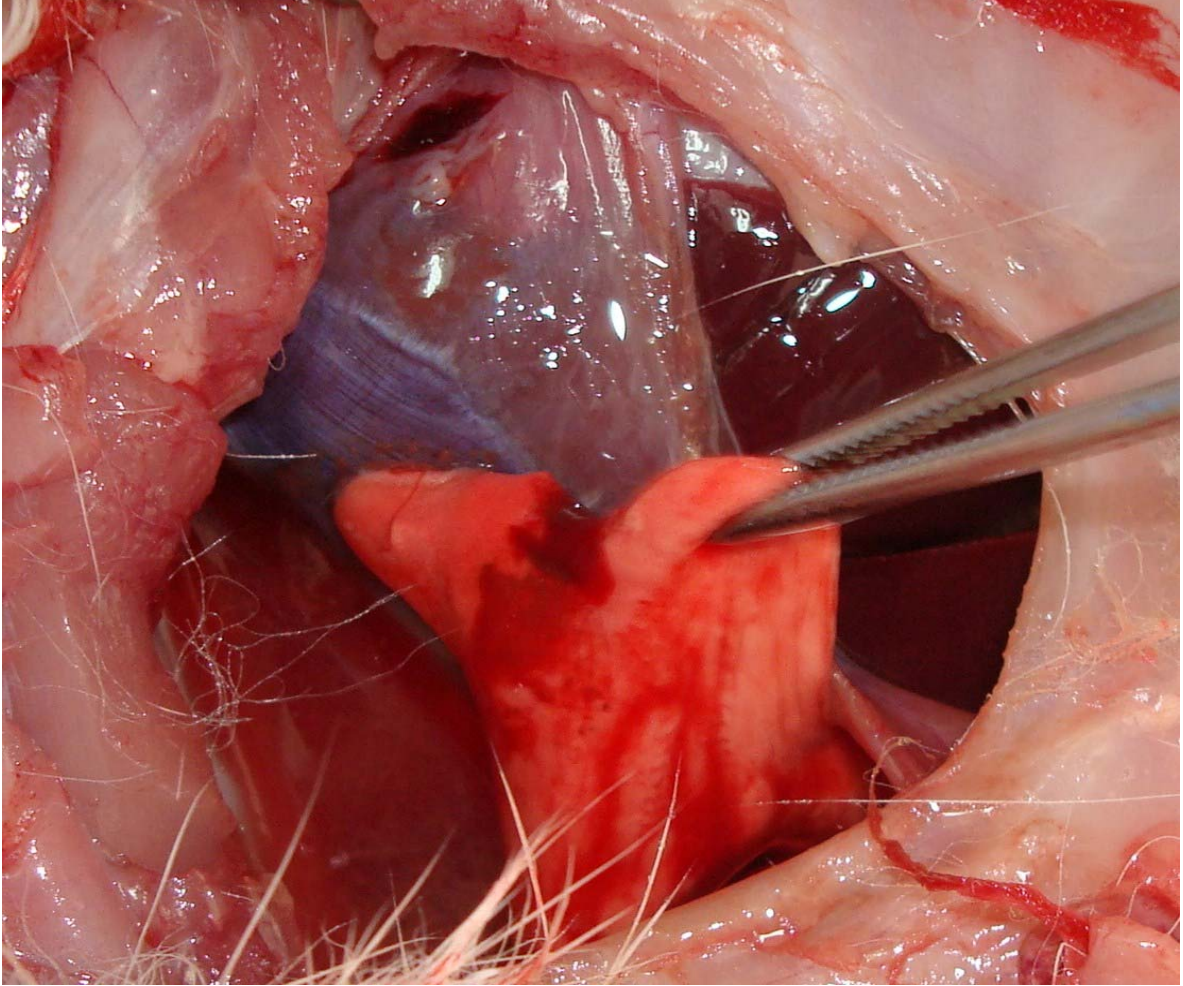
3.5. İstatistiksel Analiz

Numerik sürekli veriler T Testi ile, normal dağılmayan veriler ise Mann-Whitney Test ile kıyaslandı. $P < 0.0001$ düzeyinde fibroziste fark görülürken gruplar arasında MDA ve HPR arasında fark bulunmadı. Mann-Whitney testine göre kanama miktarı ve hava kaçağı açısından anlamlı fark bulundu. (Kanama miktarı $P < 0.05$, Hava kaçağı $P < 0.001$)

4. BULGULAR

4.1. İnteroperatif Bulgular

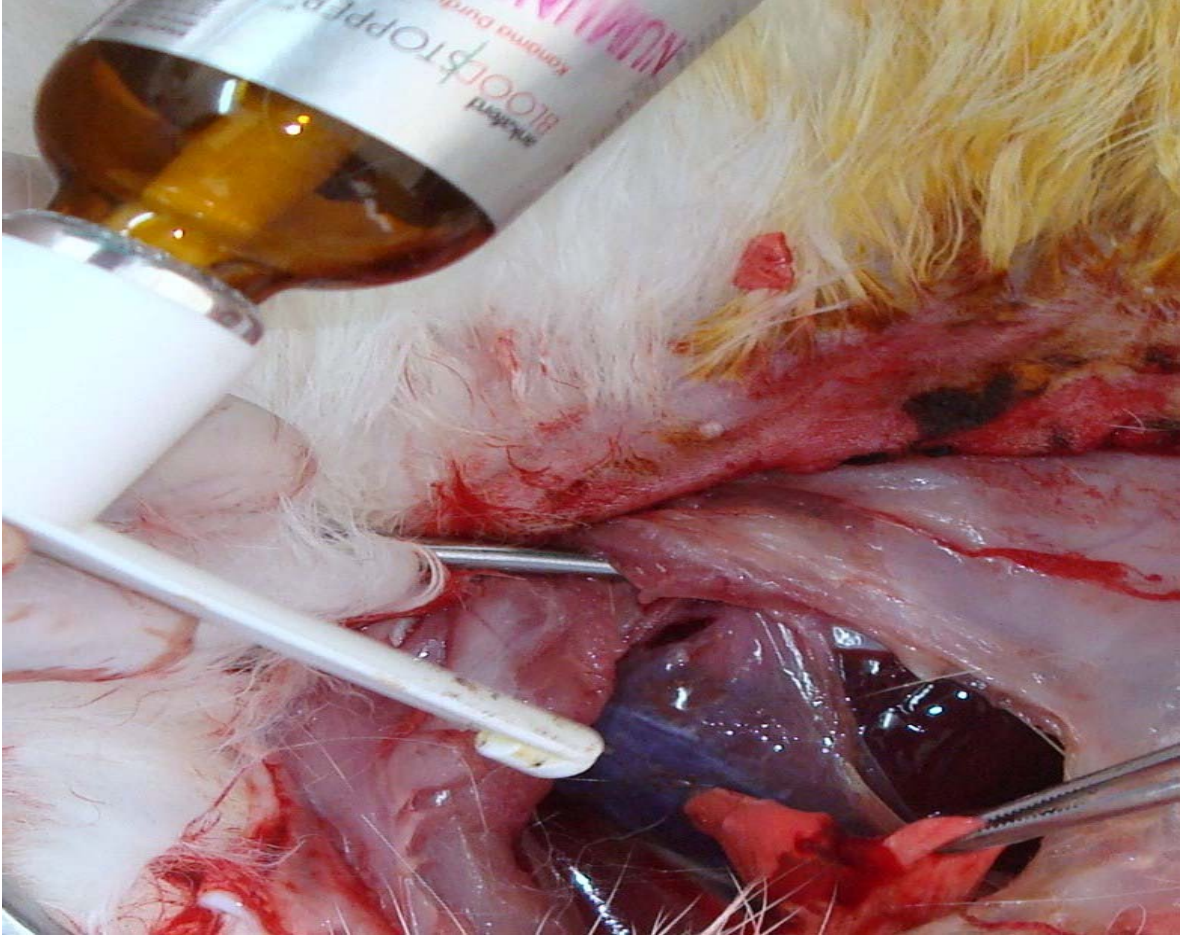
İnteroperatif gözlemede kontrol grubunda tavşanlarda wedge rezeksiyon yapıldıktan sonra parankimden hava kaçağı ve kanama oluştuğu görüldü.



Resim 6: Kontrol grubundaki tavşanlara wedge rezeksiyon yapıldı.

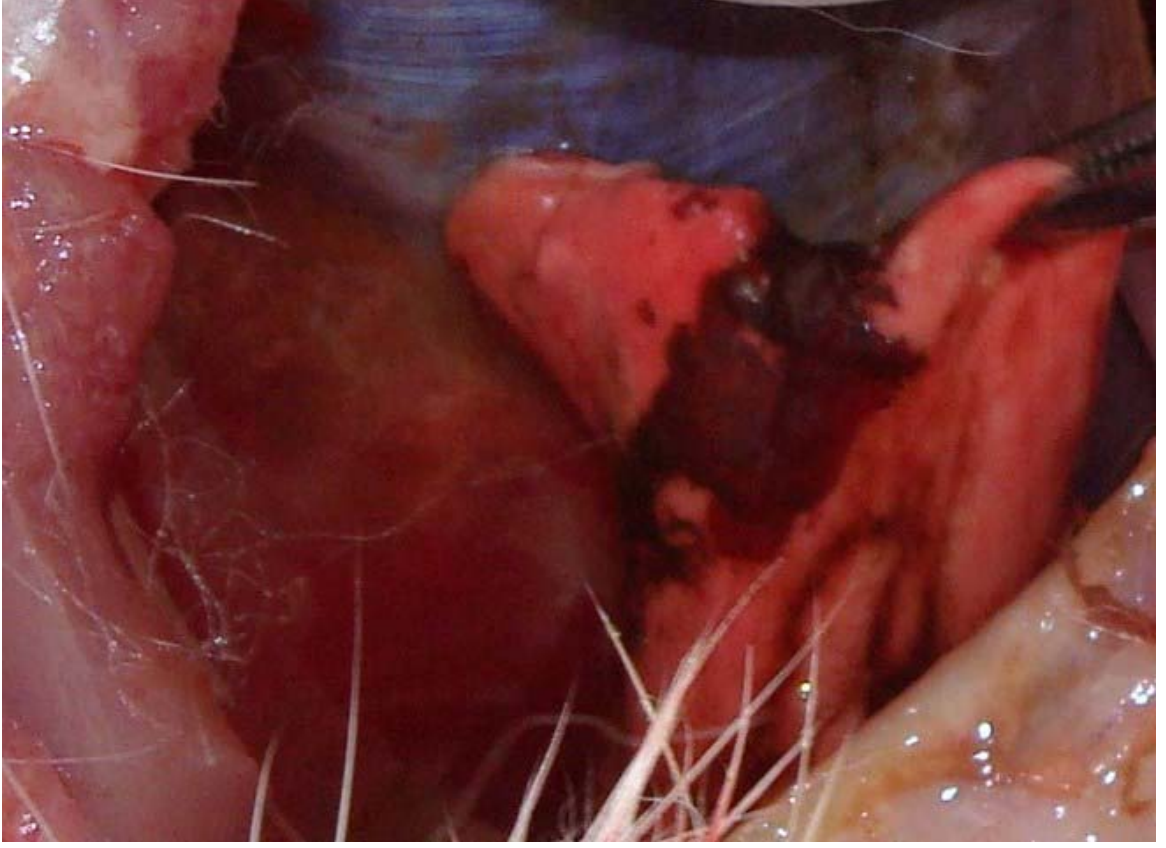
Kanama ve hava kaçağına hiçbir müdahale yapılmadan toraksa bir adet göğüs tüpü konulduktan sonra torakotomisi kapatılarak takibe alınan tavşanlardan, 4'ünde göğüs dreninden sırası ile 5, 12, 17 ve 20 cc kadar hemorajik drenaj olurken diğer 3 tavşanda 5 cc den daha az drenaj oldu. Tavşanların 5 tanesinde hava kaçağı dren çekildiği ana kadar mevcuttu. Bir tavşanda postoperatif 2. saatten itibaren hava kaçağı gözlenmezken, bir tavşanda postoperatif 3.saatten itibaren hava kaçağı kesildi.

Çalışma grubundaki tavşanlarda da wedge rezeksiyon yapılan alanda hava kaçağı ve kanama oluştuğu gözlemlendi.



Resim 7: Çalışma grubundaki tavşanlara wedge rezeksiyon sonrası Ankaferd® sprey uygulandı.

Ankaferd® uygulamasından sonraki gözlemlerde sanjeler içerisinde kanamanın kesildiği ve rezeksiyon sahasında koyu bir tabaka oluşturarak hava kaçağını da engellediği gözlemlendi.



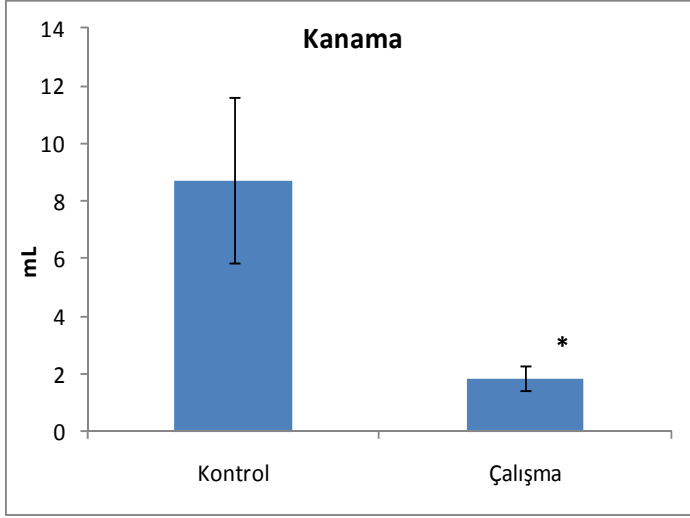
Resim 8: Ankaferd uygulaması sonrası rezeksiyon alanında oluşan koyu tabaka.

Takiplerinde tavşanların hepsinde de 5 cc den daha az hemorajik drenaj gözlendi. Beş tavşanda postoperatif hava kaçağı gözlenmezken iki tavşanda postoperatif uyanma esnasında 1-2 hava kabarcığı şeklinde oldu, fakat her iki tavşanda da devam eden hava kaçağı gözlenmedi. 6 saatlik takip sürecinde drenlerde osülasyon takibi yapılarak drenlerin çalıştığı gözlemlendi.

Tablo 6: Postoperatif drenaj takiplerinde hava kaçağı ve hemorajik drenaj durumları.

	(G1) Kontrol grubu (n:7)	(G2) Çalışma grubu (n:7)
Postoperatif hava kaçağı kesilme süreleri	<p>-Beş tavşanda dren alınana kadar hava kaçağı oldu.</p> <p>-Bir tavşanda postoperatif 2. saatten itibaren hava kaçağı kesildi.</p> <p>-Bir tavşanda postoperatif 3. saatten itibaren hava kaçağı kesildi.</p>	<p>-İki tavşanda postoperatif hava kaçağı tavşanların uyanması esnasında 1-2 hava kabarcığı şeklinde oldu fakat her iki tavşanda da devam eden hava kaçağı gözlenmedi.</p> <p>-Beş tavşanda postoperatif 0. Saatten itibaren hava kaçağı gözlenmedi.</p>
Postoperatif kanama miktarları	<p>-Dört tavşanda 5-20 cc arasında hemorajik drenaj oldu.(Sırası ile 5, 12, 17, 20 cc drenajlar oldu.)</p> <p>-Üç tavşanda 5 cc den daha az drenaj görüldü.(Sırası ile 4, 2, 1 cc)</p>	<p>-Tüm tavşanlarda postoperatif hemorajik drenaj miktarı 5 cc' in altında idi.(Sırası ile 2, 1, 1, 2, 4, 2, 1 cc)</p>

Tablo7: İki grup arasında kanama miktarı açısından yapılan karşılaştırmada Mann Whitney testi kullanıldı. P= 0.0426 olarak bulundu ve istatistiksel olarak gruplar arasında kanama miktarı açısından anlamlı fark bulundu.



	Kanama	
	Kontrol	Çalışma
1.	5	2
2.	12	1
3.	17	1
4.	20	2
5.	4	4
6.	2	2
7.	1	1
Ort.	8,71	1,86
St.Hata	2,88	0,40

Tablo 8: Hava kaçağı süresi yönünden yapılan karşılaştırmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

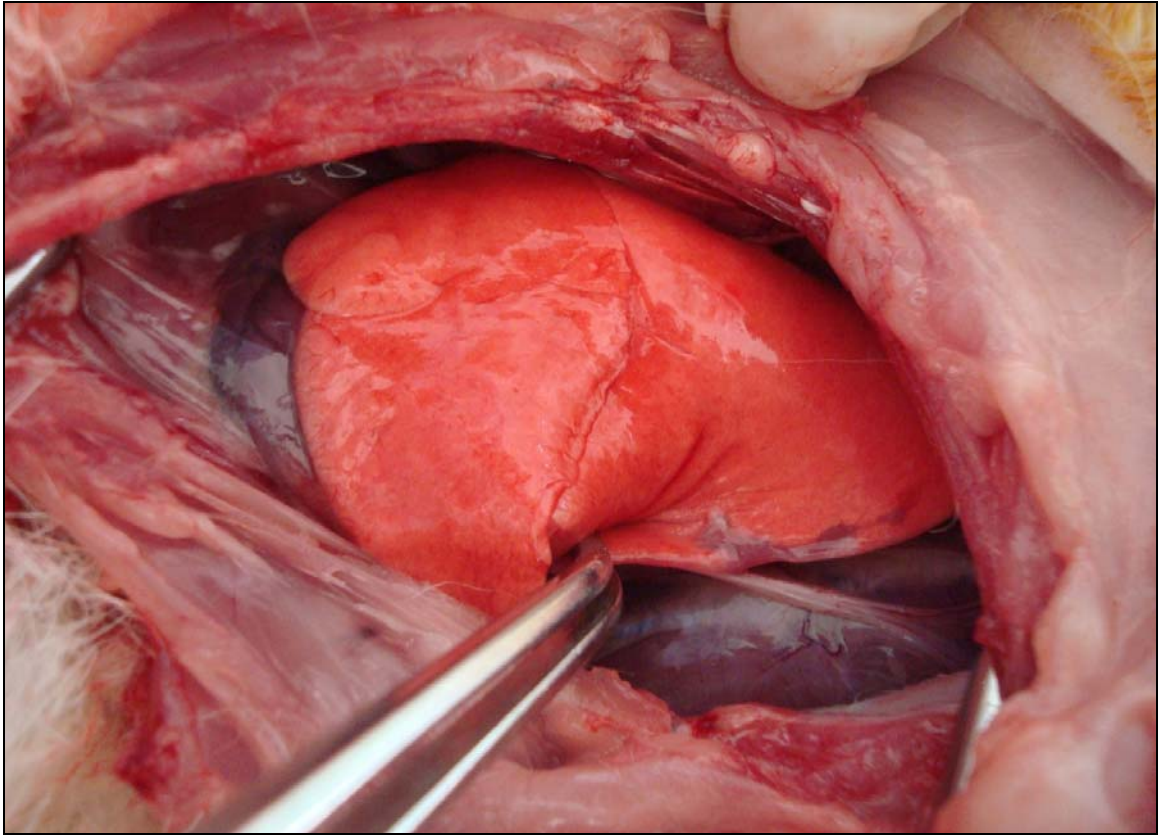
	Hava kaçağı (dk)	
	Kontrol	Çalışma
1.	6	0
2.	6	0
3.	6	0
4.	6	0
5.	6	0
6.	3	0
7.	2	0
Ort.	5,00	0,00
St.Hata	0,65	0,00

Postoperatif sekizinci günde tüm tavşanlar sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen Grubların makroskobik ve mikroskobik skorlaması Tablo 9’da verilen değerler kriter alınarak yapıldı.

Tablo 9: Grupların makroskobik ve mikroskobik olarak skorlaması

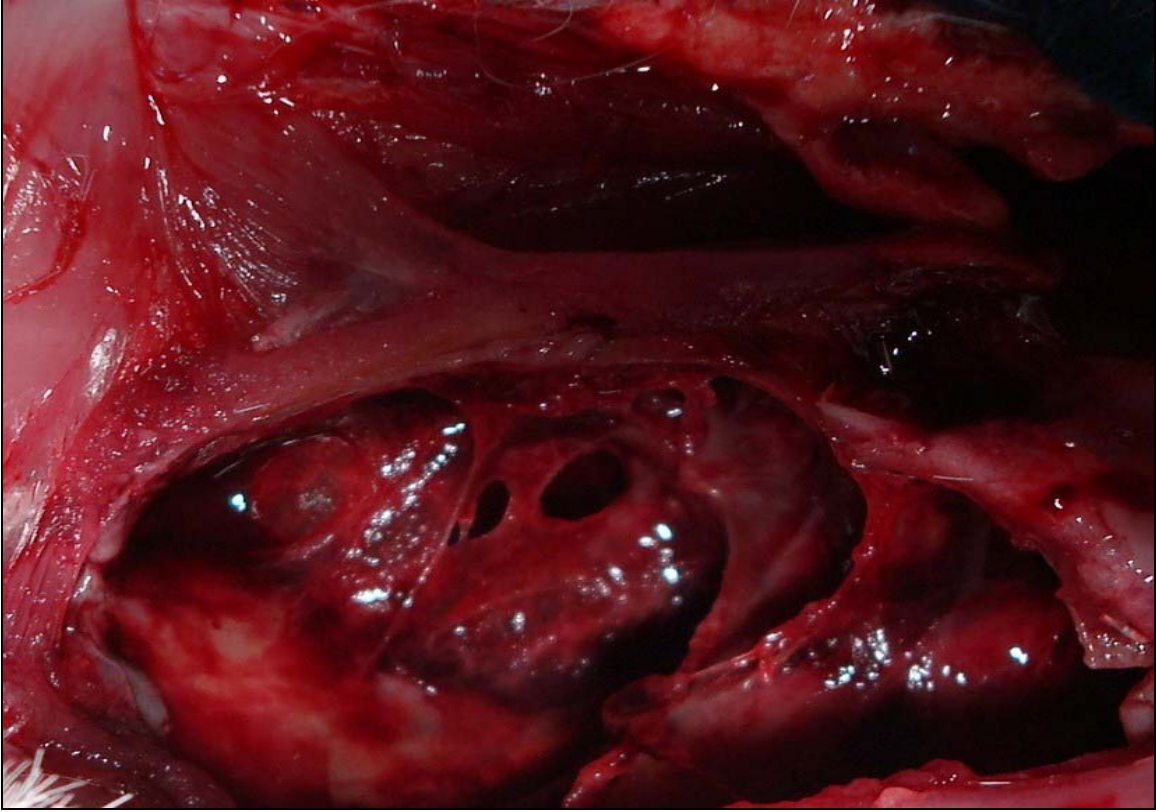
MAKROSKOBİK		MİKROSKOBİK	
SKOR 0	Normal plevra boşluğu	SKOR 0	İnflamasyon ve fibrozis = Hiç yok
SKOR 1	Plevral boşluğun inflamasyonu, adezyon yok	SKOR 1	İnflamasyon ve fibrozis = Minimal
SKOR 2	Birkaç dağınık adezyon	SKOR 2	İnflamasyon ve fibrozis = Hafif
SKOR 3	Yaygın dağınık adezyon	SKOR 3	İnflamasyon ve fibrozis = Orta
SKOR 4	Plevral boşluğun adezyonlarla tamamen obliterasyonu	SKOR 4	İnflamasyon ve fibrozis = Belirgin

Kontrol grubunun makroskobik gözleminde gruptaki 7 tavşanda da yapışıklık hiç görülmeyerek normal plevra boşluğu (skor 0) ile karşılaşıldı.



Resim 9: Postoperatif 8. Günde sakrifiye edilen kontrol grubu tavşanların intratorasik görüntüsü (Skor 0).

Çalışma grubundaki 7 tavşanda da visseral plevra ile paryetal plevra arasında yaygın fibrotik bantlanmalar ve visseral plevra üzerinde belirgin plevral kalınlaşma görülmüştür (Skor 4).



Resim 10: Postoperatif 8. Günde sakrifiye edilen çalışma grubundaki tavşanların intratorasik görüntüsü (skor 4).

Tablo 10: İki grup arasındaki fibrozisin makroskopik karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmuştur.

Grupların Makroskopik olarak karşılaştırılması.	
G1: Kontrol grubu (n:7)	7 tavşanda da plevral yapışıklık hiç görülmeyerek normal plevra boşluğu (skor 0) ile karşılaşıldı.
G2:Çalışma grubu (n:7)	7 tavşanda da plevra yaprakları arasında yaygın fibrotik bantlanmalar ve visseral plevra üzerinde belirgin plevral kalınlaşma görülmüştür.(Skor 4).

4.2. Histopatolojik Materyal Metod ve Bulgular

4.2.1. Dokuların Hazırlanışı

Tüm dokular %10 luk formaldehit solusyonu içerisinde tespit edildi. Plevral dokular kasetlenerek ototeknikon (Leica ASP 300) cihazında doku takip işlemine alındı. Takip işlemi tamamlanan dokular parafin bloklara gömüldükten sonra mikrotom cihazında kesit alma işlemine alındı. Tüm bloklardan 4 mikron kalınlığında lizinli lamlara kesit alındı. Bir adet kesit hematoksilin & eozin boyası için, 1 adet kesit de fibrozisi daha iyi göstermek için yapılan histokimyasal Mason Trichrome boyası uygulamak üzere ayrı ayrı lamlara alındı.

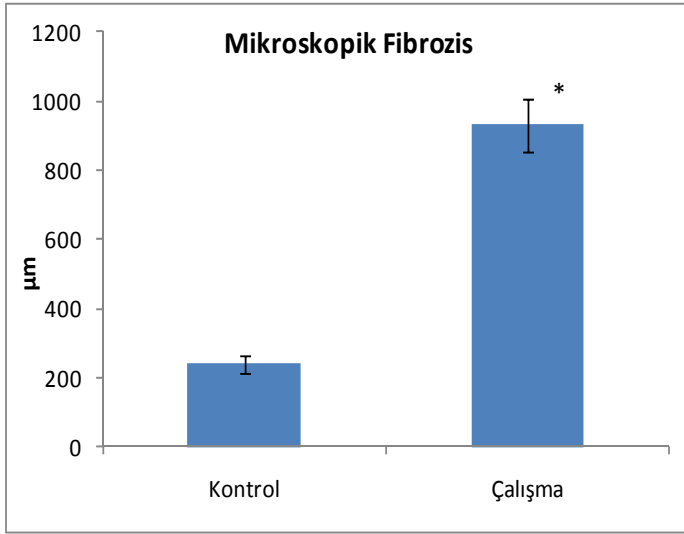
4.2.2. Histopatolojik Değerlendirme ve Morfometrik Ölçüm

Hematoksilin&Eozin ve histokimyasal Mason Trichrome boyası yapılan preparatlar BAB-Bs200 ProP Görüntülü Analiz Cihazı (Ankara-Türkiye) destekli Olympus BX51 model ışık mikroskopunda değerlendirildi. Bu cihaz yardımıyla pleural fibrozis kalınlıkları mikrometre (μm) olarak ölçüldü.

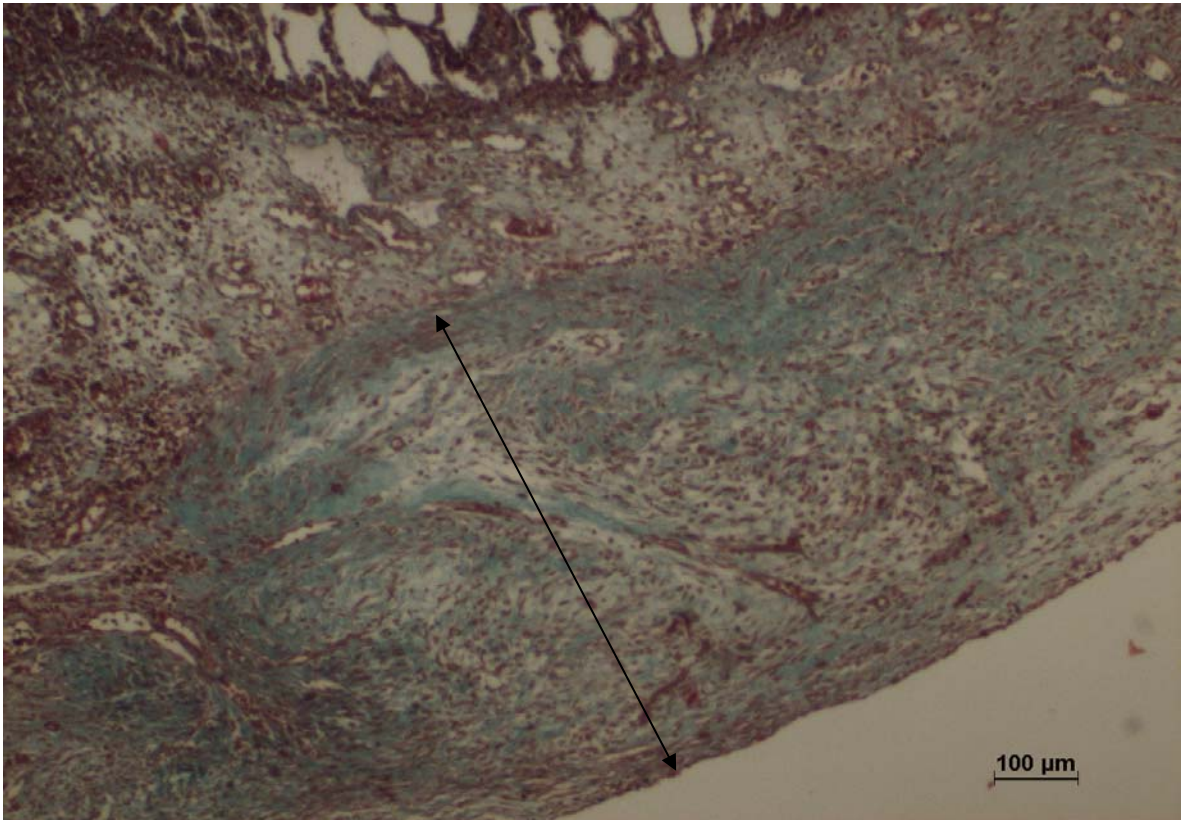
Tablo 11: Plevral fibrozis kalınlıkları mikrometre (μm) olarak ölçüldü.

G1.KONTROL GRUBU:	FİBROZİS (MİKRON - μ)	G2.ÇALIŞMA GRUBU: (Ankaferd®)	FİBROZİS (MİKRON- μ)
K1	128	Ç1	758
K2	259	Ç2	886
K3	227	Ç3	936
K4	324	Ç4	1012
K5	301	Ç5	1285
K6	256	Ç6	980
K7	186	Ç7	654

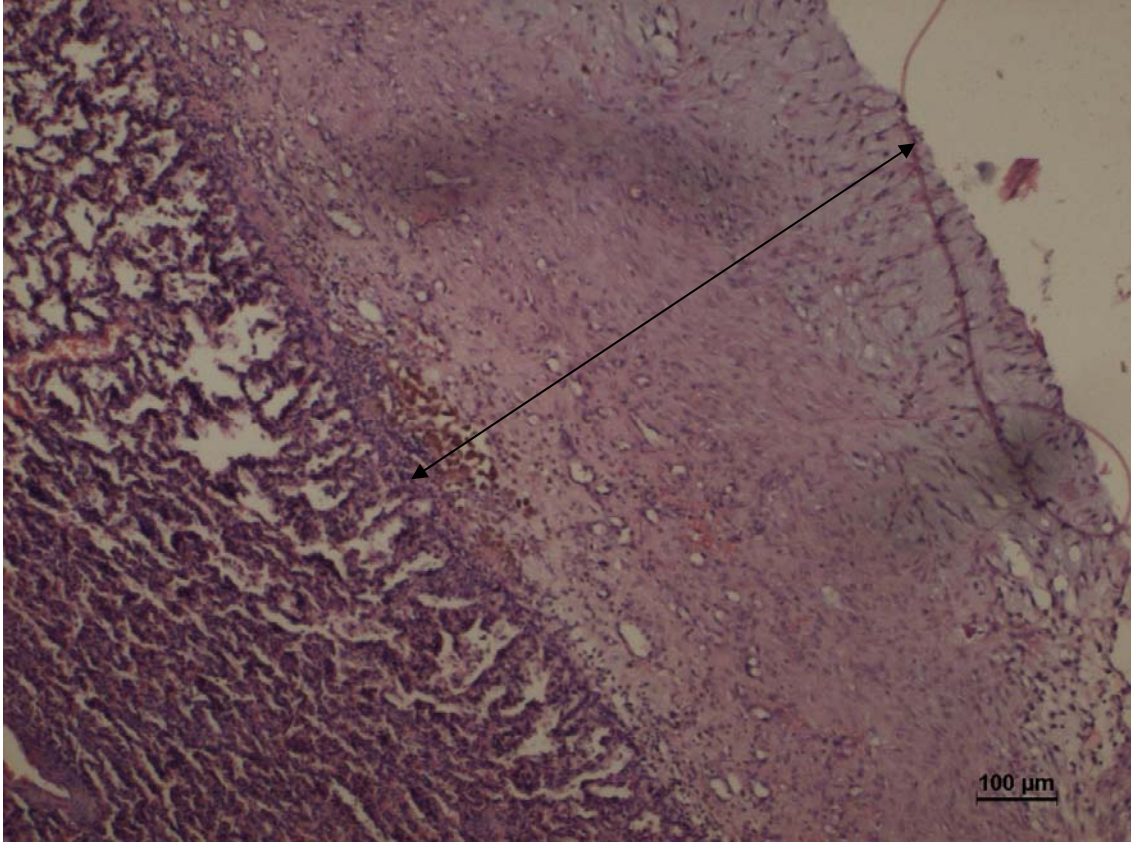
Tablo 12: İki grup arasında mikroskopik fibrozis değerleri açısından T testi ile yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir.($P<0.0001$)



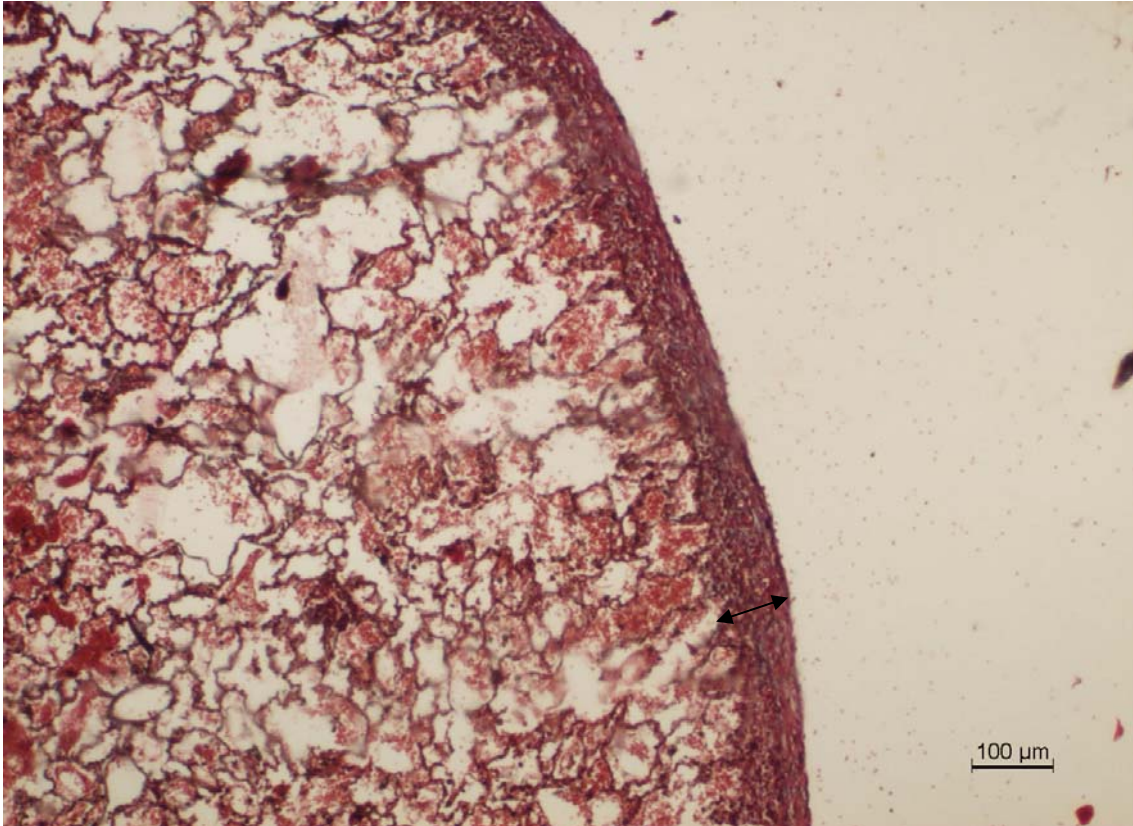
Mikroskopik fibrozis		
	Kontrol	Çalışma
1.	128	758
2.	259	886
3.	227	936
4.	324	1012
5.	301	1285
6.	256	980
7.	186	654
Ort.	240,14	930,14
St.Hata	25,37	76,06



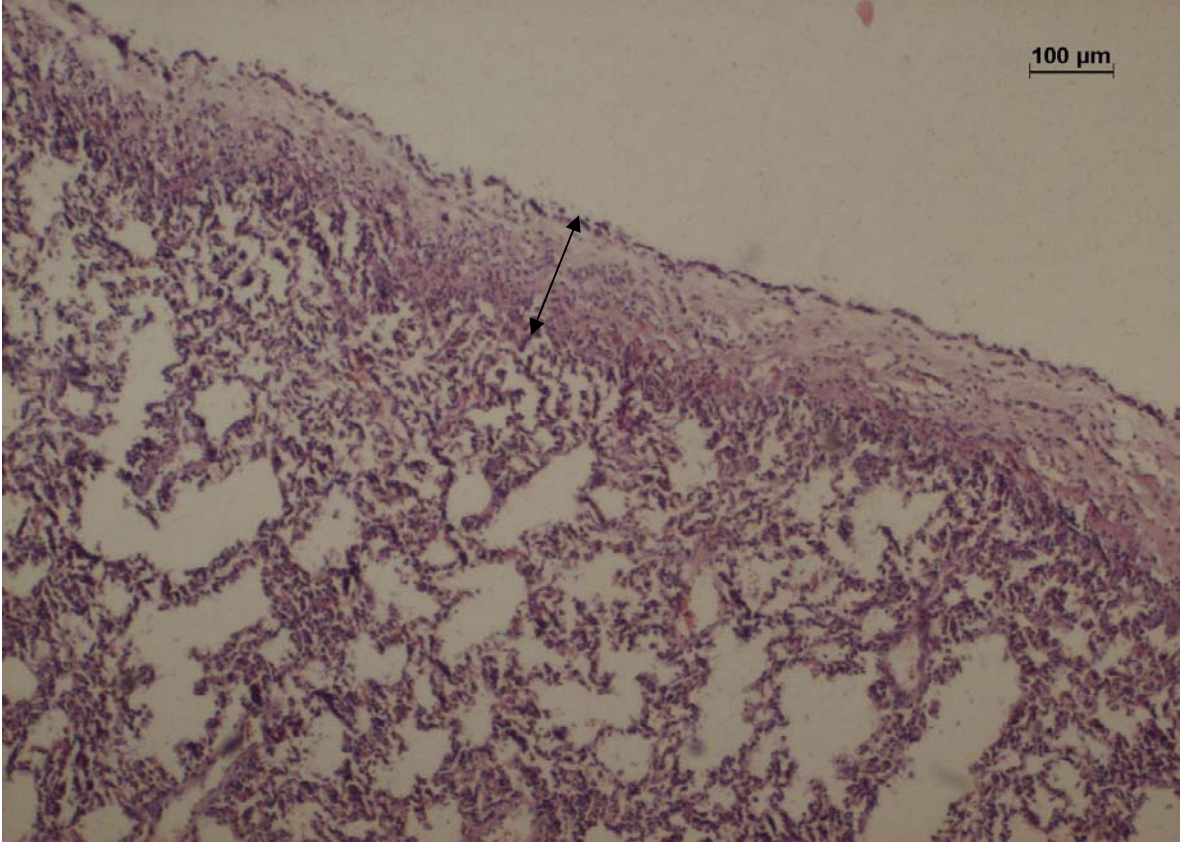
Resim 15: Çalışma grubu resim Mason Trichrome boyaması ile belirgin fibrozis görünümü



Resim16:Çalışma grubunda Hematoksilen&Eozinboyası ile belirgin fibrozis görünümü



Resim 17:Kontrol grubu Mason Trichrome boyası ile fibrozisin görünümü.



Resim 18:Kontrol grubu Hematoksilen&Eozin boyaması ile fibrozisin görünümü.

4.3. Biyokimyasal Malondialdehit ve Hidroksiprolin Ölçüm Metod ve Bulguları

4.3.1. Akciğer Dokusunda Malondialdehit Tayini

Tartılan dokular ikiye ayrıldı. Dokular, protein, Malondialdehit (MDA) ve Hidroksiprolin analizi yapılmak üzere analiz gününe kadar -80 °C de muhafaza edildi. Bir kısım doku, protein ve Malondialdehit (MDA) analizi yapmak diğer kısım ise Hidroksiprolin analizi yapılmak üzere muhafaza edildi.

Protein ve MDA analizleri için kullanılacak olan doku örnekleri, +4 °C'de muhafaza edilen 150 mM KCl kullanılarak % 10' luk homojenat oluşacak şekilde Microsan Ultrasonic Cell Disruptor, Misonix homojenizatörde homojenize edildi. Homojenat ikiye ayrıldı.

Homojenat 1 den, MDA analizi (kaynak 1) yapılmak üzere 2 ml alındı ve 2 ml % 8' lik HClO₄ ilave edilerek 3000 devir/dk' da 15 dakika soğutmalı santrifüjde (+4°C' de) santrifüj edildi. Süpernatanı alınarak aşağıdaki metodla analiz yapıldı.

4.3.2. MDA Tayini

+4 °C’de muhafaza edilen 3 ml % 1 lik H₃PO₄, 1 ml % 0.675 lik TBA ve 0,5 ml süpernatant alınarak vortekslendi. 45 dakika 90 °C’deki suda bekletildi. Soğutulduktan sonra 4 ml n-bütanol ilave edildi. Vortekslendi. Faz oluşumundan sonra 532 nm de n-bütanole karşı Shimadzu UV-1601 cihazında absorbanları okundu. (ekstinksiyon katsayısı: 1,56x10⁵ cm⁻¹ M⁻¹)

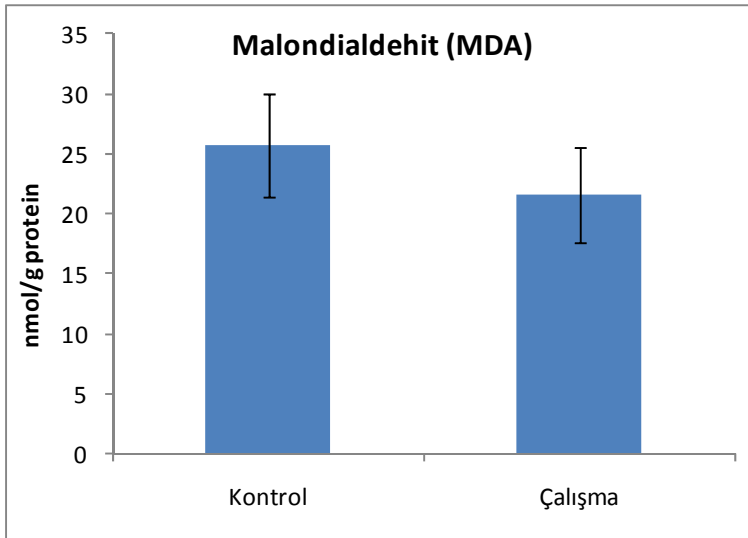
4.3.3. MDA Hesabı

$$\text{Konsantrasyon} = \text{Absorbans} / a \times b$$

$$\text{Konsantrasyon} = [\text{Absorbans} / 1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1} \times 1 \text{ cm}] \times \text{dilüsyon faktörü}$$

Bulunan değer, gram dokudaki protein değerine göre hesaplandı. MDA değerleri nmol/gram protein cinsinden tespit edildi.

Tablo 13: İki gruptaki MDA düzeylerinin T Testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırmasında P= 0.4961 olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi.



	MDA	
	Kontrol	Çalışma
1.	28,196	13,072
2.	13,551	43,007
3.	17,991	15,541
4.	48,842	13,230
5.	21,136	24,659
6.	26,021	20,393
7.	24,079	21,333
Ort.	25,688	21,605
St.Hata	4,288	3,930

4.3.4. Doku Protein Tayini

Homojenat 2’den 500 µl alınarak biüret metodu ile protein tayini yapıldı. Doku protein analizi yapılmak üzere, bt products marka ticari test kiti (katalog no: PRO-10100) kullanıldı. Analizler, Shimadzu UV-1601 cihazında gerçekleştirildi. Değerler, g/ml olarak hesap edildi.

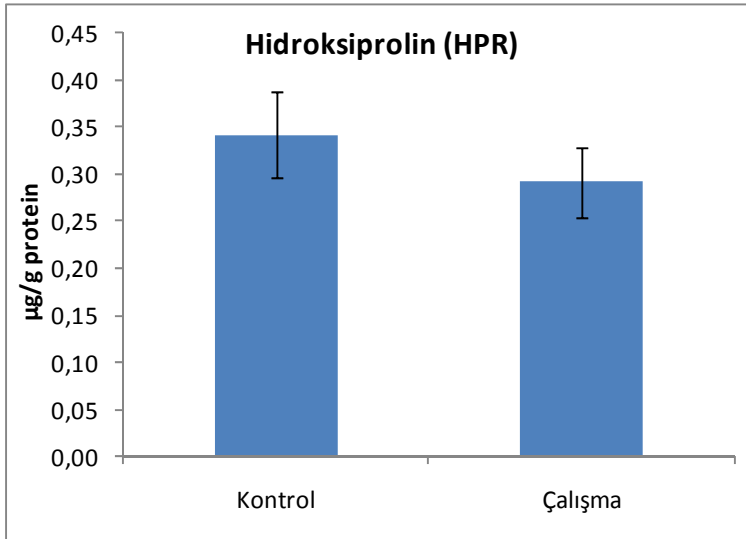
4.3.5. Doku Hidroksiprolin Tayini

Doku örneklerinin diğer kısmında (20-50 mg), hidroksiprolin analizi yapılmak üzere Reddy ve Enwemeka'nın metodu ile bu metodu modifiye eden Lin ve Kuan'nın protokolü kullanıldı.

Standart olarak: 1,0; 2,5; 5,0; 7,5; 10,0; 15,0; 17,5; 20,0 µg/ml olarak 4-hidroksi Trans L-prolin (sigma katalog no: H 54409) çözeltileri hazırlandı.

Tartılan doku örnekleri (20-50 mg) 1 ml distile su ve 1 ml 12 N HCl ile 110 °C deki kuru hava inkübatöründe 14 saat kadar bekletilerek hidrolize edildi. Santrifüj edilerek (3000 devirde 15 dakika +4 °C de) çökelti atıldı. 1 ml 1 mM HCl ilave edildi ve santrifüj edildi, bu işlem iki kez tekrarlandı. Her seferinde çökelti atıldı. Daha sonra kloramin-T solusyonu ilave edilerek oda sıcaklığında inkübe edildi. Ehrlich solusyonu ilavesinden sonra 65 °C'de 15 dakika inkübatörde inkübe edildi. Oda sıcaklığına gelen örnekler, standartlarla birlikte 550 nm de okundu. Analizler, Shimadzu UV-1601 cihazında gerçekleştirildi. Değerler, µg/ g protein olarak hesaplandı.

Tablo 14: İki gruptaki Hidroksiprolin düzeylerinin T Testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırmasında P=0.4080 olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi.



	HPR	
	Kontrol	Çalışma
1.	0,334	0,303
2.	0,178	0,419
3.	0,237	0,221
4.	0,526	0,134
5.	0,455	0,398
6.	0,318	0,289
7.	0,346	0,280
Ort.	0,342	0,292
St.Hata	0,045	0,037

5. TARTIŞMA

Cerrahi girişimler sonrası hayatı tehdit edebilecek kadar ciddi komplikasyonlara tüm gayretlere rağmen günümüzde de rastlanmaktadır. Postoperatif komplikasyonların büyük bölümünün cerrahi dışı işlemlerle tedavi edilebilmesine rağmen, bazılarının tedavisi için ikinci veya üçüncü kez cerrahi girişim uygulanmaktadır. Torasik cerrahide de gelişen bir çok cerrahi komplikasyonun tedavisi için retorakotomi gerekmektedir (71). Akciğer veya akciğer dışı toraks cerrahi girişimleri sonucu gelişen ve retorakotomi gerektiren erken cerrahi komplikasyonların hızlı tanı ve tedavileri mortalite ve morbiditeyi büyük oranda etkilemektedir (72). Bu komplikasyonlar; kanama, bronkoplevral fistül (BPF), uzamış hava kaçağı, kalp herniasyonu, pulmoner torsiyon, ampiyem ve akciğer gangrenidir. Bunların içinde retorakotomi gerektiren en sık komplikasyon % 2-3'lük bir oranla kanamadır. Kanamaya bağlı uygulanan retorakotomiden sonra gelişen yüksek orandaki mortalite cerrahi tecrübenin ve hemostazın önemini ortaya koymaktadır (71).

Ameliyat sonrasındaki kanamanın en sık nedenleri arasında toraks duvarı ve plevradan sızıntı, interkostal damar kanaması yada bronşiyal arter kanaması sayılabilir (72). Sayar ve arkadaşlarının 1580 olguluk serilerinin % 1,7'sine kanama nedeniyle retorakotomi uygulanmış. Retorakotomiye en sık % 33'lük oranla toraks duvarından sızıntı tarzında kanamaların neden olduğu belirtilmiştir (71). Sirbu ve arkadaşlarının 15 yıllık periyotta yaptıkları 1960 torakotomi vakası incelendiğinde postoperatif komplikasyonlar nedeni ile retorakotomi oranı % 3,7 olarak bulunmuştur. Bu komplikasyonların da büyük çoğunluğunu % 52'lik oranla kanama oluşturmaktadır. Bu kanamaların ise mediastinal veya bronşial damarlardan olan kanama % 23'ünü, interkostal damarlardan olan kanama % 17'sini, pulmoner damarlardan olan kanamalar % 17'sini ve diğer spesifik olmayan damarlardan olan kanamalar ise % 41'ini oluşturmaktadır. Retorakotomilerin geri kalanını ise % 17,8 ile BPF, % 10,9 ile persistan parankimal hava kaçağı, ve diğer sebepler ise % 19,3'ünü oluşturmuştur (73).

Toraks duvarı veya plevradan olan sızıntılar, interkostal ve bronşial damarlardan olan kanamalar saatler içinde geliştikleri için, cerrahın klinik tabloyu değerlendirmek ve ikinci torakotomiye karar vermek için yeterli süresi vardır. Ancak, büyük damarlardan olan aşırı kanamalar da hızlı davranılması ve hastaya acil totakotomi uygulanması gerekir (72).

Postoperatif kanama komplikasyonlarının çoğunluğu teknik hatalar nedeni ile oluşurken komorbit durumlarda kanamaya yatkınlık nedeni olabilir (74). Herhangi bir cerrahiye maruz kalan hastaların % 25'inin operasyondan önce en az bir tane aspirin, diğer

antiplatelet ajanlar ve Warfarinden birini almış olduğu gösterilmiştir (74). Ek olarak Amerikalıların % 40 kadarında Gingko biloba, Ginseng, Saw palmetto ve Garlic gibi uzamış kanama zamanına neden olan bitkisel tedavilerin kullanımı öyküsü de mevcuttur. Toraks cerrahisinde bu bitkisel tedavilerin etkisi net değildir, ancak operasyondan 2 hafta önce bırakılması önerilir. Serebrovasküler hastalık, derin ven trombozu, kardiyak problemler gibi hiperkoagübiliteye bağlı hastalıklar nedeni ile Aspirin, warfarin ve Plavix gibi diğer antiplatelet ve antiagregan ajanların operasyondan 7 gün önce kontrollü olarak kesilmesi önerilmektedir (74). Akciğer rezeksiyonu öncesi neoadjuvan tedavi alanlarda, kemoterapiye neoadjuvan radyoterapi eklenenlerde postoperatif re-eksplorasyon gerektiren kanama miktarı artmıştır (74). Yapılan çalışmalarda, topikal ABS kullanımının, warfarin, aspirin ve enoksiparin kullanılarak antikoagülan tedavi uygulanan ratlarda ve konjenital veya edinsel nedenlerle gelişen kanama diatezi olan insanlarda kanama süresini ve miktarını anlamlı derecede azalttığı (39, 40, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53), bunun yanında değişik lokalizasyonlari malignitelerde kanama kontrolü etkinliğine ek olarak antineoplastik etkinliği de gösterilmiştir (65, 66).

Yapılan çalışmalar da akciğer rezeksiyonu uygulanan ve göğüs duvarının kapatılması esnasında intravenöz aprotinin verilen hastalar kontrol grubundaki hastalar ile karşılaştığında intraoperatif kan kaybının ve postoperatif günlük drenaj miktarının azaldığı, drenaj mayiindeki eritrosit düzeylerinin azaldığını ve donör kanı kullanımı gereksiniminin azaldığını belirtmişlerdir (75, 76). Ancak aprotinin kardiyak yan etkileri nedeni ile son yıllarda piyasadan kaldırıldığı için ABS; bu ürünün yerini alacak alternatif bir ürün olarak değerlendirilebilir.

Toraks cerrahisinde stapler kullanıldığı zaman cerrah bazen spongesitik, oksidatif selüloz ürünleri veya 3/0 prolene sütür ile stepler alanını sağlamlaştırmayı tercih edebilir. Bu şekilde yapılan çift ligasyon stapler hatasına bağlı gelişebilecek kanamaların önüne geçmek açısından güvenli bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (74). Bir çok cerrahi kanama kontrolünde kullanılan ve absorbl okside rejenere selüloz ürünü olan Surgicel®'in akciğer parankiminden olan kanamalar da veya lenf nodu diseksiyonu esnasında oluşan damarsal kanamalarda yararlılığı gösterilmiştir (73). Bununla birlikte yapılan bir çalışmada Surgicel®'in in vitro ortamda antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalara karşı yaratmış olduğu asit ortam sayesinde antimicrobial aktivite gösterdiği belirlenmekle birlikte (77), intrasipinal yanlış uygulanan Surgicel®'in lokal etkisine bağlı parapleji gelişen olguların bildirilmedi söz konusudur (73, 78). Ayrıca bu gibi ürünler vücut tarafından absorbe edilemediği için bir çok vakada rezidü parçalarının

tekrar organize olduğu da rapor edilmiştir (14). ABS ile yapılan invivo çalışmalar da lokal alerjik reaksiyon, renk değişikliği, kimyasal reaksiyon gözlenmediği ve güvenle kullanılabilir bir madde olduğu bildirilmiştir (37). ABS' in gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı yüksek inhibitör aktivite gösterdiği, antifungal etkinliğinin olduğu, antimikrobiyal aktivitesinden enfeksiyon hastalıkları ile hastane enfeksiyonlarının tedavisinde yararlanılabileceği de belirtilmiştir (60, 61, 62).

Postoperatif hemorajilerin takibinde, erken dönemde hematokrit değeri güvenilir değilken, ilk klinik bulgular; hipotansiyon, taşikardi, terleme ve azalmış idrar çıkışıdır. Drenaj miktarı ve makroskopik özellikleri de kanamanın takibi açısından yol göstericidir. Drenaj miktarının fazla, drenaj hematokritinin yüksek olması genellikle aktif kanama lehine bulgulardır (71). Göğüs tüpünden 1 saat içinde 1000 ml'den fazla gelenin olması retorakotomiye gerektirir. Bunun yanında saatte 100-250 cc arası drenaj miktarları retorakotomi endikasyonu olarak gösterilmekle birlikte, postoperatif 2-4 saat boyunca saatlik aktif drenaj 200 ml ve üzerinde ise reeksplorasyon endikasyonu vardır. Eğer hasta hemodinamik olarak stabil fakat göğüs drenajı yüksek ise göğüs tüpünden gelen sıvıdan hemotokrit düzeyi bakılarak aktif kanama ile lenfatik kaçak ayırt edilebilir. Eğer hasta postoperatif dönemde hemodinamik olarak anstabil fakat göğüs direninden aktif hemorajik direnaji yok ise hemen bir göğüs radyografisi alınarak operasyon alanında radyopasite aranır. Eğer opasite var ise göğüs tüpü tromboza bağlı tıkanmış ve içeride hematoma oluşmuş olabilir (71,74). Bu pıhtılı hemotoraksın tedavisinde VATS veya açık cerrahi ile hematomun tahliyesi gerekir. Eğer müdahale edilmez ise ampiyem, nefes darlığı ve "tuzak akciğer" dediğimiz akciğer gelişiminin önlenmesi gibi istenmeyen sonuçlar gelişebilir (71,74).

ABS'in "Protein Ağı" meydana getirmesi suretiyle gösterdiği kanama durdurucu etkinliği göz önüne alınarak yapılan çalışmamızda toraks cerrahisinde intratorasik uygulama ile postoperatif hemorajik drenaj miktarında kontrol grubuna kıyasla ABS grubunda anlamlı azalma tesbit edilmiştir. Bu sayede intratorasik hematoma oluşumunun önüne geçilmiş olmakla birlikte, daha önceki çalışmalar da ispatlanan antibakteriyel ve antifungal etkinlikleride göz önünde bulundurularak ABS' in hematoma zemininde gelişmesi muhtemel Ampiyem gibi komplikasyonların da önüne geçebileceği kanısı bu konuda ileride yapılacak yeni mikrobiyolojik çalışmaların önünü açacaktır (26, 61, 62, 63).

Postoperatif kanama haricinde bazen kendiliğinden oluşan intratorasik kanamalar olabilir. Spontan hemotoraks denilen bu olay sıklıkla; plöropulmoner bir patoloji nedeni ile

birbirine yapışmış, vaskülarize visseral ve parietal plevraların ayrılmasında da çoğu kez pnömotoraksla birlikte olan hemotoraks şeklidir (79). Patterson ve arkadaşları yayınladıkları bir vakada sol hemitoraksta tansiyon pnömotraks nedeni ile genel durumu bozulan hastaya torasentezle dekompresyon ve ardından tüp torakostomi uyguladıklarını ve hastanın takibinde takılan göğüs tüpünden 1300 cc kadar hemorajik drenaj olduğunu belirtmektedirler. Bunun üzerine çekilen toraks BT’de solda apekte vasküler anormallik şeklinde hematoma alanı gördüklerini belirtmektedirler. Yapılan torakotomide kanamanın apikal bir bölüme içindeki küçük damarsal yapılardan olduğu tesbit edilerek kontrol altına alındığını belirtmişlerdir (80). Yamaura ve arkadaşları yayınladıkları vakalarında trans torasik ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası gelişen pnömotoraks neticesinde plevra yüzeyindeki fibrotik bant şeklindeki yapıların ayrılması sonucu kanama geliştiğini ve takılan göğüs tüpünden 1300 cc kadar hemorajik mayi gelmesi üzerine hastaya torakotomi yaptıklarını belirtmişlerdir (81). Çalışmamızda akciğer parankim yaralanmalarında ABS’nin hemorajik drenaj miktarını azalttığı gösterilmiştir. Bundan esinlenerek bu tür major damar yaralanması olmayan parankimal kanamalarda tüp içinden uygulanacak intratorasik ankaferd uygulaması ile gereksiz torakotomilerin önüne geçilebileceği kanaatindeyiz.

Rizzo ve arkadaşlarının yayınladıkları bir vakada mediastinoskopi sonrası gelişen kanama nedeni ile sternotomi uyguladıkları hastada torasik kompartman sendromu gelişmesi üzerine hastanın sternotomisini ameliyat sonrası 72 saat boyunca açık bıraktıklarını belirtmişlerdir. Bu vakada da görüldüğü üzere mediastinal kanamalar lokalizasyonları itibari ile hayati tehdit eden sonuçlara neden olabilmektedir (82). Ülkemizde yapılan çalışmada koroner bypass cerrahisinde kullanılarak birçok mediastinal kanamaların önüne geçtiği bildirilen ABS’ in (58), bu tür mediastinal işlemler esnasında da kullanılabilir kanaatindeyiz.

Ameliyat sonrası erken dönemde aktif kanamadan şüphelenildiğinde cerrahın klinik bulguları doğru değerlendirip hızlı davranması, ikinci torakotomi sonrası gelişebilecek yüksek orandaki mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemlidir (72). Reeksplorasyon kararı verilen hastaya rutin hemogram ve biyokimyasal tetkikleri yapıldıktan sonra platelet değeri 50.000’in altında ise trombosit replasmanı yapılır. INR değeri 1,2 den yüksek olan veya PTT değeri yüksek olanlarda taze donmuş plazma verilerek değerleri yükseltilebilir. Kriopresipitat transfüzyonu ile fibrinojen ve D-dimer düzeyleri yükseltilmeye çalışıldıktan sonra ameliyata alınır (74). ABS’in yapılan çalışmalarda konjenital veya edinsel pıhtılaşma bozukluğu olan hastalardaki etkinliği

gösterildiğinden, ABS'in toraks cerrahisinde de bu gibi replasman gerektiren eksiklik durumlarında da faydası olacağı kanaatindeyiz. (47, 48, 49, 50, 51).

VATS travma sonrası torasik yaralanma ve kanamaların tanı ve kontrolünde kullanılmakla birlikte, hemotoraks zemininde gelişen ampiyem, tuzak akciğer gibi komplikasyonların tedavisinde de kullanılmaktadır (83). Travma hastalarında VATS kullanım endikasyonları; şilotoraks, tanısal, diafragmatik yaralanmalar, ampiyem, plevral aralıkta yabancı cisim, perikardiyal efüzyon, persistan plevral efüzyon göğüs duvarından olan persistan kanamalar, büyük hemotoraks ve sınırlanmış hemotorakslar şekilde sıralanmaktadır (83). Travma hastalarında torakotomi yerine VATS ile müdehalenin postoperatif daha düşük morbiditeye sahip olduğu vurgulanmaktadır (83). Santral venöz katater takılırken sol subklavian arterden kanama olan ve hemodinamisi bozulan hasta da VATS ile kanamanın kontrol altına alındığı belirtilmektedir (84). Endoskopik olarak bir çok sistemde lokal olarak kolaylıkla uygulanarak değişik hemorajileri önleyebildiği belirtilen Ankaferd®'in (53, 54, 68), bir endoskopik işlem olan VATS uygulamalarında da kolaylıkla uygulanabileceği kanaatindeyiz.

İkinci en sık görülen ve tekrar torakotomi gerektiren komplikasyon bronkoplevral fistüllerdir. Bronkoplevral fistül (BPF) oranı % 3,1 - 15 arasında bildirilmiştir. Bronşial kapama tekniği, daha önce geçirilmiş ameliyat, radyoterapi ya da kemoterapi, ameliyat sonrası ventilatör kullanımı ve bronş güdüğünde rezidüel karsinomatöz doku kalması BPF için risk oluşturmaktadır (72).

Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, büllöz akciğer ya da intraplevral ve lobar fissür yapışıklığı olan hastalarda akciğer ameliyatları sonrasında uzun süren parankimal hava kaçakları olabilir. Bu durum ekspansiyon kusurlarına ve ölü hava boşluklarına neden olur (72). Bu komplikasyonun görülme sıklığı % 4 - 26 arasında değişmektedir (72). Uzamış hava kaçağı, BPF'ye göre daha düşük morbiditeye yol açmasına rağmen hastanede kalış süresini uzatır. Uzun süren parankim kaçaklarında ikinci torakotomiye erken geçilebilir. Yoğun parankimal kaçak tamir edilir; gerekiyorsa dekortikasyon da yapılabilir. Son zamanlarda, bovin perikardiyum kaplı stapler kullanılmasıyla bu komplikasyonun oranında azalmıştır (85) .

Uzamış hava kaçağı pnömotoraksta önemli bir morbidite nedenidir. Uzamış hava kaçağı hastaların çoğunda akciğer ekspansiyon kusuruna neden olur ve torakotomi gerektirir. Primer spontan pnömotoraksların cerrahi tedavisi; 7 günden fazla devam eden uzamış hava kaçağında önerilmektedir (86). Eşme ve arkadaşlarının primer spontan pnömotoraks nedeni ile tüp takılan 32 hastalık çalışmalarında hastaların % 68'inde 7

günden daha kısa bir KSAD süresi, % 32'sinde 7 günden daha uzun süre KSAD süresi belirtilmiştir (86). Mathur ve ark. KSAD'ın 9'uncu gününden sonra hava kaçağının azalarak devam ettiğini ve sınırda pulmoner fonksiyonu olan veya anestezi için risk taşıyan medikal problemlere sahip olan hastalarda cerrahi için 7 günden daha fazla süre drenaja devam edilmesini önermiştir (87). Yalçınkaya ve ark. 7 günlük ikinci bekleme süresi sonunda yeterince ekspansiyon olmayan olgularda operasyona başvurduklarını bildirmişlerdir (88).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına sekonder spontan pnömotoraksta uzamış hava kaçağı nedeni ile cerrahi tedavi gerekli olabilmekte ancak bu defa da eşlik eden sistemik hastalıklar olgunun cerrahi aday olmasına izin vermemektedir. Bu hasta grubunda tüp torakostomi uygulamasını takiben yapılacak plörodez ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Bu amaçla; otolog kan, talk, tetrasiklin vb. sklerozan ajanlar kullanılabilir (89). Turhan ve arkadaşları 11 spontan pnömotorakslı hastaya "Otolog Blood Patch" ile klampajsız plörodez uygulamışlar. Hava kaçağının uygulama sonrası ilk 72 saate kaybolması tam yanıt, belirgin derecede azalması ise kısmi yanıt olarak değerlendirilmiş. Neticede altı hastada tam yanıt, dört hastada kısmi yanıt ve bir hastada ise yanıt alınamamış. Buna göre hava kaçağı devam eden olgularda klampaj sonrası gelişebilecek cilt altı amfizeminin önüne geçebilmek amacıyla önerdikleri klampajsız askı yönteminin cilt altı amfizem gelişmesini önlediğini ve başarılı bir plörodez imkanı sağladığını belirtmişlerdir (72). Yapılan çalışmalarda pulmoner rezeksiyon sonrası gelişen uzamış hava kaçağı olan hastalarda otolog kan kullanılarak yapılan plörodezis işlemi sonrası % 85 - % 100 oranlarında başarı elde edildiği belirtilmiştir (90, 91). Çobanoğlu ve arkadaşları otolog kan, talk ve tetrasiklin ile yaptıkları plörodezis işlemlerini karşılaştırmışlar. Otolog kan kullanılanlarda % 75, talk kullanılanlarda % 84,2 ve tetrasiklin kullanılanlarda % 63,6'lık başarı oranları elde etmişler. Hava kaçağı bitiş süresini otolog kan kullanılanlarda diğerlerine göre daha kısa bulmuşlar. Talk kullanılanlarda SFT değerleri diğerlerine göre daha kötü etkilendiğini bildirmişler (92).

Toraks Cerrahisinde sıklıkla uygulanan işlemler olan rezeksiyonlar ve dekortikasyon sonrası gelişen hava kaçaklarını azaltmak için değişik doğal ve sentetik materyaller kullanılmaktadır. Bu sentetik materyaller arasında çeşitli fibrin yapıştırıcılar, kollojen yapıştırıcılar, sentetik yapıştırıcılar ve değişik stapler çeşitleri kullanılmaktadır (93). Belboul ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lobektomi sırasında otolog fibrin doku yapıştırıcı olan Vivostat kullanarak postoperatif drenaj, hava kaçağı miktarı ve süresi ile drenin kalma sürelerini kısalttıklarını belirtmişlerdir (93). Rathinam ve arkadaşları

yaptıkları 10 hastalık bir çalışmada volüm küçültücü cerrahide Bioglue® ve Peri-Strips®'i karşılaştırmışlar. Bioglue® ile tedavi edilenlerde Peri-strips® ile kıyaslandığında postoperatif hava kaçağı süresi daha kısa, göğüs drenaj hacmi daha az ve göğüs drenaj süresi daha kısa olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlara göre Bioglue®'nin Peri-strips®'den daha etkili olduğu ortaya konulmuştur (94). Lang ve arkadaşları akciğer rezeksiyonları sonrası uzamış hava kaçağı üzerine TachoComb® 'un etkinliğini göstermek için 189 lobektomi vakası üzerinde çalışma yapmışlar. İntroperatif hava kaçağı miktarını değerlendirmek için su batma testini kullanmışlar. Buna göre:

Grade 0: hava kabarcığı olmayanlar,

Grade I: sayılabilen miktarda hava kabarcığı olanlar,

Grade II: hızlı hava kaçağı olanlar ve

Grade III: çok hızlı hava akımı olanlar şeklinde sınıflandırılmış.

Hava kaçağı tedavisinde Tachocomb® ve standart tedavi denilen kaçak alanının sütürasyonu şeklinde iki yöntem kullanılmış ve bunların intraoperatif ve postoperatif hava kaçağı süresi ve miktarları karşılaştırılmış. Neticede Tachocomb®'un intraoperatif hava kaçağı miktarını azalttığı gibi postoperatif hava kaçağında azalttığı gösterilmiştir (95). Anegg ve arkadaşlarının pulmoner rezeksiyonlarda uzamış hava kaçağı üzerine Tachosil®'in etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları çalışmaya lobektomi veya segmentektomi geçiren 173 hasta dahil edilmiş. İntraoperatif hava kaçağı miktarı serum fizyolojik içine rezeksiyon alanını batırarak Macchiarini skalasına göre sınıflandırılmış.

Macchiarini skalası;

Grade 0: baloncuk yok,

Grade 1: tek baloncuk

Grade 2: akım şeklinde baloncuk,

Grade 3: kaynaşan baloncuklar şeklindedir.

Buna göre grade 0 hastalar çalışma dışı bırakmışlar. Grade 3 ve üzeri hastalar Grade 1-2 olana kadar standart tedavi ile tedavi edilmiş. Grade 1-2 olan hastalar Tachosil® veya standart tedavi ile tedavi edilerek karşılaştırılmış. Neticede Tachosil® grubunda intraoperatif hava kaçağı standart tedavi grubuna göre önemli oranda azalmış. Benzer şekilde postoperatif 2. ve 7. günlerde hava kaçağı miktarı karşılaştırıldığında Tachosil® grubunda hava kaçağı miktarının azaldığı görülmüş. Ortalama göğüs dreni kalış süresi ve hastaneden taburcu süresinde tachosil grubunda azalmış. Bu çalışmanın sonucunda Tachosil® 'in postoperatif hava kaçağını azalttığı gösterilmiştir (96).

Kawamura ve arkadaşları göğüs cerrahi sırasında uygulanan fibrin yapıştırıcılara bağlı HPV B19 enfeksiyonu bulaşabileceğini göstermişlerdir (97). Oysa Ankaferd'in antibakteriyel ve antifungal etkinlikleri daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (60, 61, 62).

Yeginsu ve arkadaşları geniş kemik defektlerini doldurmada kullanılan Bioglass® ile Talk'ın plörodezis etkinliğini karşılaştırmak için tavşanlar üzerinde bir çalışma yapmışlar. Çalışma sonucunda Talk ve Bioglass® grubunda kontrol grubuna göre daha belirgin plörodezis etkinliği görülmüş. Bioglass® ile Talk'ın karşılaştırmasında Bioglass® grubunda plevra üzerinde daha irritatif etkisi görülmüş ancak plörodezis etkisinde anlamlı fark bulunmamış. Parankimal inflamasyon ve fibrozis açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Neticede Bioglass'ın Talk ile benzer plörodezis etkinliği ile etkili bir plörodezis ajanı olabileceği kanaatine varılmış (98).

Wong ve Goldstraw posttorakotomi hava kaçağını azaltmada kullanılan Fibrin glue'nin etkinliğini göstermek için yaptıkları çalışmada fibrin glue ile geleneksel teknikler arasında torakotomi sonrası şiddetli alveolar hava kaçağını azaltması açısından anlamlı fark bulamamışlar (99). Mouritzen ve arkadaşları fibrin glue'nin uzamış hava kaçaklarında etkinliğini göstermek için yaptıkları çalışmada 59 hastaya sadece cerrahi, 55 hastaya benzer cerrahi işlem sonrası fibrin glue uygulaması yapmışlar. Fibrin glue uygulananlarda postoperatif hava kaçağında % 66 oranında azalma görülürken, yalnızca cerrahi uygulananlarda % 39 azalma görülmüş. Fibrin yapıştırıcı uygulananlarda postoperatif dönem takibinde hava kaçağında ek bir azalma görülmemiş. Küçük bir yanıt kriteri olarak fibrin yapıştırıcı kullanılanlarda hastanede kalış süresinde ve komplikasyonlarda azalma görülmüş (100). Özellikle jelatin, okside selüloz, trombin ve fibrin gibi ürünlerin etkinliği için insan kanındaki fibrinojen, trombin gibi plazma koagülasyon sisteminin bazı ürünlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunların eksikliğinde ise bu tür fibrin yapıştırıcıların etkinliği sınırlı kalmaktadır (11,27). Patricia ve arkadaşları torasik cerrahi sonrası postoperatif uzamış hava kaçağı olan 12 hastaya torakoskopik olarak fibrin doku yapıştırıcısı uygulamışlar. Torakoskopik olarak serum fizyolojik uygulama yöntemi ile kaçak yerini tesbit ettikten sonra çift lümenli bir katater yardımı ile fibrin doku yapıştırıcı kaçağın tesbit edildiği plevra yüzeyine uygulanmış. Uygulama sonrası bütün hastalarda hava kaçağının küçüldüğü veya durduğunu belirtmişlerdir (101). Tansley ve arkadaşları torakotomi sonrası hava kaçağının giderilmesinde BioGlue'nin etkinliğinin belirlenmesi için yaptıkları 52 hastalık çalışmanın neticesinde alveolar hava kaçağı tedavisinde

BioGlue'nin hava kaçağı süresini, göğüs drenaj süresini ve hastanın hastanede kalış süresini azaltması nedeni ile net etkinliğini göstermişlerdir (102).

Çalışmamızda Ankaferd grubundaki hiçbir tavşanda postoperatif takiplerinde hava kaçağı gözlenmemiştir. Ayrıca Ankaferd grubundaki tavşanların sakrifikasyon sonrası yapılan makroskopik ve mikroskopik incelemelerinde de plevral aralıkta yaygın fibrozisle karşılaşmıştır. Hava kaçağı ve makroskopik ve mikroskopik düzeydeki fibrotik yapışikliklar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Bu gün hala bilinen birçok yan etkilerine rağmen kullanımdaki yerini koruyan talk ve benzeri plörodezis ajanlarına ve uzamış hava kaçaklarını önlemede kullanılan parankimal doku yapıştırıcılarına; lokal uygulamada herhangi bir toksisite veya komplikasyona neden olmadığı daha önceki çalışmalarda ispatlanan Ankaferd®'in (37,41,42), bir alternatif olabileceği kanaatindeyiz. Etkisini, fibrinojen başta olmak üzere kan proteinleri ve eritrositlerin plazma ve serumda "Protein Ağı" meydana getirmesi suretiyle gösterdiği bildirilen ABS'in etkisi çok hızlı başlamakta ve protein ağı formasyonu saniyeden daha kısa sürede meydana gelmektedir (26).

Çalışmadan elde edilen biyokimya verileri değerlendirildiğinde, akciğer dokusu MDA ve Hidroksiprolin düzeyleri, gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Bilindiği üzere, hidroksil radikali poliansatüre yağ asidine hücum ederek lipidik radikal oluşturur. Bir dizi zincirleme reaksiyonlar sonucunda, poliansatüre yağ asitleri suda çözünebilen ürünlere dönüşür ve membran bütünlüğü bozulur. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksitler sellüler hasara yol açan, metabolizmayı değiştiren ve doku kan akım hızını azaltan güçlü kimyasal maddelerdir. Prostaglandin sentezini inhibe ederler ve neticede karşıtı Tromboksan A₂ arasında dengesizliğe sebep olurlar. MDA (malondialdehit) ise, linolenik asitten türev alan bir lipid peroksitidir (103, 104). MDA düzeylerinin belirlenmesi, lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon göstermekle birlikte, yağ asidi oksidasyonu belirtmede spesifik bir belirteç değildir (104). Çalışmamızda, doku MDA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması, serbest oksijen radikallerinin dokulardaki olası zararlı etkilerinin, Ankaferd® 'ce artırılmadığını ve dokulardaki oksidatif stres düzeyini lipid peroksidasyonu bakımından değerlendirildiğimizde istatistikî açıdan anlamlı değişikliğin olmadığını ve de gruplarda lipid peroksidasyonun benzer seviyede kaldığını ifade edebiliriz. Diğer taraftan, Ankaferd'in etken maddelerinden birisi olan Timus vulgarisin lipid peroksidasyonunu önlediğini ifade eden (30) çalışma sonuçları ile bulgularımız

karşılaştırıldığında, Ankaferdin lipid peroksidasyonunu düşürdüğünü ancak bu etkinin önemli düzeyde olmadığını tespit ettik.

Yara iyileşme hızı ve kollojenizasyonun belirlenmesinde hidroksiprolin ölçümü yıllardır kullanılan biokimyasal bir methodur. Yüksek doku hidroksiprolin düzeyi kollojen sentezinin yüksek olduğunu gösterir. Hidroksiprolin seviyesinin belirlenmesi her ne kadar yara iyileşmesinde relatif bir değer veriyorsa da en güvenilir metodlardan biridir. Hidroksiprolin seviyesinin maksimal yükselme zamanı farklılıklar göstermektedir (69,105). Irvin ve ark.ları radyoaktif hidroksiprolin kullanarak intestinal anastomozun 3. gününde hidroksiprolinin maksimal değere ulaştığını savunmuştur (106). Jiborn ve Ahonen ise bu değere kolon anastomozlarından sonra 10. günde ulaştığını bildirmiştir (107). Scott ve ark.ları ise ratlarda yaptığı bir çalışmada linea albada yapılan insizyon yerinde hidroksiprolin seviyesinin postoperatif 9. günde en yüksek değere ulaştığını iddia etmiştir (108). Bizim çalışmamızda postoperatif 8. gününde yapılan doku hidroksi prolin düzeyi ölçümü gruplar arasında istatistiksel olarak fark göstermedi. Yapılan çalışmalarda bir çok dokudaki yara iyileştirici etkinliği gösterilen ABS'in (43, 55, 64) akciğer parankim dokusu üzerinde yara iyileşmesini artırıcı etkisi HPR düzeyinde anlamlı fark bulunmaması nedeni ile çalışmamızda net olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmamızı bu çalışmalarla karşılaştırdığımızda, bulgular arasındaki farkın, analizler için tercih edilen postoperatif gün ve vaka sayılarının farklılıklarından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Bizim bu çalışmamız neticesinde topikal bir hemostatik ajan olarak kullanılan Ankaferd'in akciğer parankim cerrahisi işlemlerinde uygulandığı zaman postoperatif kanama ve hava kaçağı miktarını azalttığı, sağladığı plevral fibrozis ve adezyonlar sayesinde de iyi bir plörodezis ajanı olduğu kanısına vardık. Değişik organlar üzerinde kanama durdurucu, yara iyileştirici, antibakteriyel, antifungal, antineoplastik özellikleri vurgulanan, uygulandığı bölgede herhangi bir toksik reaksiyona neden olmadan etkisini gösteren ve kolay ve ucuz bulunabilir bir ürün olması nedeni ile intraoperatif kanama kontrolü ve parankimal hava kaçaklarında plörodezis amaçlı kullanılabilecek bir ürün olduğu kanaatindeyiz.

Ankaferd®'in intratorasik uygulaması ile ilgili literatürde hiçbir çalışma yapılmamış olması nedeni ile doz ayarı ve klinik kullanımı konusunda yapılacak olan yeni çalışmalar ışığında, postoperatif kanamaları ve uzamış hava kaçaklarını önlemek için intraoperatif uygulamalarda kullanılan alternatif doku yapıştırıcı ajanlar ve pnömotorakslarda tüp torakostomi sonrası plörodezis uygulamalarında kullanılan ajanlar arasında yer alması gerektiği kanısına vardık.

7. ÖZET

Deneysel pulmoner parankim yaralanması yapılan tavşanlarda Ankaferd® uygulamasının parankimal kanama kontrolü, yara iyileşmesi, hava kaçağı ve plevral yapışıklık üzerinde etkileri (Deneysel Çalışma)

Amaç: Biz çalışmamızda deneysel pulmoner parankim hasarı yapılan tavşanlarda kanama kontrolü, yara iyileşmesi, hava kaçağı ve plevral yapışıklık üzerinde geleneksel Türk hekimliğinde hemostatik ajan olarak kullanılmış bir bitkisel ekstrakt olan Ankaferd® uygulamasının etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada 16 adet Yeni Zellanda türü albino erkek veya dişi tavşan kullanıldı. Tavşanlar iki gruba ayrıldı. İki grupta da birer tavşan anestezi sırasında eksitus oldu. Her iki grupta da 7 adet tavşan mevcuttu. Her iki gruptaki tüm tavşanların sol alt loblarına eşit büyüklükte wedge rezeksiyon yapıldı. Daha sonra çalışma grubundaki tüm tavşanların rezeksiyon alanına 5 puf(1cc) ABS sprey uygulanırken, kontrol grubundakilere herhangi bir ek müdahale yapılmadı. İki grupta da göğüs tüpü konularak torakotomileri kapatıldı. Postoperatif 6 saat boyunca drenaj ve hava kaçağı takipleri yapıldıktan sonra drenajları aspire edilerek çekildi ve 8 günlük takibe alındı. Sekiz gün sonra tavşanlar yüksek doz anestezi ile sakrifiye edilerek sol hemitorakstaki yapışıklıklar makroskobik ve mikroskobik olarak incelendi. Biyokimyasal olarak doku MDA ve HPR düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: İstatistiksel olarak kontrol grubunda Postoperatif hava kaçağı ve drenaj miktarı daha fazla idi (Kanama miktarı $P<0.05$, hava kaçağı $P<0.001$). Makroskopik ve mikroskopik fibrozis açısından çalışma grubunda daha fazla fibrozis ile karşılaşıldı ($P<0.0001$). Doku MDA düzeyi açısından iki grup arasında fark bulunmadı ve bu durum serbest oksijen radikallerinin dokulardaki olası zararlı etkilerinin, Ankaferd®'ce artırılmadığının göstergesi olarak değerlendirildi. HPR düzeyleri iki grup arasında farklı bulunmadığı için akciğer dokusunda ABS'in yara iyileşmesi üzerinde net bir etkinliği gösterilemedi. Bunun nedeni olarakta analizler için tercih edilen postoperatif gün ve vaka sayılarının farklılıklarından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç: ABS toksik etkiye yol açmadan postoperatif kanamaları ve uzamış hava kaçaklarını azaltmakta ve plevral fibrozis düzeyini arttırarak etkin bir plörodezis yapmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ankaferd®, Toraks Cerrahisi, Reoperasyon.

8. SUMMARY

Effect of Ankaferd® administration on bleeding control, tissue repair, air leakage and pleral adhesions in rabbits with experimental paranchymal damage (Experimental study)

Aim: In this study we wanted to assess effectiveness of ankaferd, an extract derived from plants and has been used in conventional turkish medication for hemostatic purpose, in rabbits with damaged pulmonary paranchym for bleeding control, tissue repair, air leakage and pleural adhesions.

Material and methods: In our study we used 16 new zelland male and female albino rabbits. Rabbits were divided into two groups. One rabbit in each group was died during iduction of anesthesia. Wedge resection with equal size was made in left inferior lobes of the rabbits. In the working group, 5 puffs (1 cubicceterimeter) ABS spray is administred at the resection site however no additive procedures applied in the control group. Chest tubes were placed and then thoracotomies were closed. Postoperatively, drainage and air leakage are monitorized for 6 hours and after this without evidence of any complication chest tubes were taken out. Than rabbits were taken under monitorization for 8 days. After the 8th day all rabbits were sacrificied by using hihg dose anesthesia and adhesions on the left hemithorax were assessed microscopically and macroscopically. Tissuse MDA and HPR levels were also measured by biochemical tests.

Results: In the control group, air leakage and drainage were more than the study group statistically (bleeding volume $p < 0.05$, air leakage $p < 0.001$). In the study group, macroscopic and microscopic fibrosis was more frequent ($p < 0.0001$). There was no difference between the two groups according to tissue MPA levels. This finding supported the idea that ankaferd did not increase the adverse effects of free oxygen radicals on the tissues. We couldn't find a differential effect of ABS on tissue repair because HPR levels were similar between the two groups. We have concluded that, both the days we have made analyses on and the number of rabbits in the groups were responsible for these results.

Conclusions: ABS can reduce postoperative bleeding, prolonged air leakage without any toxic effect and, can also increase pleural fibrosis resulting in an effective pleurodesis.

Key words: Ankaferd®, Thoracic surgery, Reoperation

9. KAYNAKLAR

1. Péterffy A, Henze A. Haemorrhagic complications during pulmonary resection. A retrospective review of 1428 resections with 113 haemorrhagic episodes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;17(3):283-7.
2. Park BJ, Flores R, Downey RJ, Bains MS, Rusch VW. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Sep;126(3):726-31.
3. Postoperatif komplikasyonlar ve tedavileri. Toraks Derneği 7. Yıllık Kongresi kitapçığı. Mayıs 2004
4. Ferhanoglu B. Hemostaz Mekanizması. Kanama ve Tromboza Egilim, Ankara:2003; 9–16.
5. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji, Cilt I, 11. Baskı, Ankara: Nobel Yayıncılık, 2007; 457-67.
6. Handin RI, Beyan C, Nevruz O., Braunwald E, faucias, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Kanama ve tromboz, Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. İstanbul: Nobel Kitabevleri, 2004; 354–360.
7. Parise LV, Smyth SS, Coller BS, Platelet morphology, biochemistry and function edi Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. Williams Hematology. Newyork: Medical publishing division, 2001; 1357–1409.
8. Colman RW, Hirsh J, Moidev VJ. Hemostasis And Trombosis, Basic Principles And Clinical Practice. Lippincott Williams 2004; 4: 381–400.
9. Renkens KL Jr, Payner TD, Leipzig TJ, et al. A multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new hemostatic agent for spinal surgery. *Spine.* 2001;26(15):1645-1650.
10. Sabel M, Stummer W. The use of local agents: Surgicel and Surgifoam. *Eur Spine J.* 2004;13 (Suppl 1):S97-S101. Epub May 15, 2004.
11. Oz MC, Rondinone JF, Shargill NS. Floseal Matrix: new generation topical hemostatic sealant. *J Card Surg.* 2003;18 (6):486-493.
12. Morikawa T. Tissue sealing. *Am J Surg.* 2001;182(2 Suppl):29S-35S.
13. Block JE. Severe blood loss during spinal reconstructive procedures: the potential usefulness of topical hemostatic agents. *Med Hypotheses.* 2005;65(3):617-621.
14. Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. *Artif Organs.* 2005;8(3):137-142.
15. Bochicchio G, Dunne J, Bochicchio K, Scalea T. The combination of platelet-enriched autologous plasma with bovine collagen and thrombin decreases the need for multiple blood transfusions in trauma patients with retroperitoneal bleeding. *J. Trauma.* 2004;56(1):76-79.
16. Carreon LY, Puno RM, Dimar JR 2nd, Glassman SD, Johnson JR. Perioperative complications of posterior lumbar decompression and arthrodesis in older adults. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(11):2089-2092.
17. McDonnell MF, Glassman SD, Dimar JR 2nd, Puno RM, Johnson JR. Perioperative complications of anterior procedures on the spine. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(6):839-847.
18. Lundblad RL, Bradshaw RA, Gabriel D, Ortel TL, Lawson J, Mann KG. A review of the therapeutic uses of thrombin. *Thromb Haemost.* 2004; 91(5):851 -860.

19. Krebs VE, Higuera C, Barsoum WK, Helfand R. Blood management in joint replacement surgery: what's in and what's out. *Orthopedics*. 2006;29(9):801-803.
20. Albala DM, Lawson JH. Recent clinical and investigational applications of fibrin sealant in selected surgical specialties. *J Am Coll Surg*. 2006;202(4):685-697. Epub February 20, 2006.
21. Gabay M. Absorbable hemostatic agents. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63 (13):1244-53.
22. Brunicardi FC, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE Hemostasis, surgical bleeding, and transfusion. In: eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th ed. New York, NY: mcgraw-Hill; 2005: 93.
23. Lynn AK, Yannas IV, Bonfield W. Antigenicity and immunogenicity of collagen. *Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2004;71(2):343-354.
24. Wagner WR, Pachence JM, Ristich J, Johnson PC. Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents, *J Surg Res*. 1996;66(2):100-108.
25. Chapman WC, Wren SM, Lebovic GS, Malawer M, Sherman R, Block JE. Effective management of bleeding during tumor resection with a collagen-based hemostatic agent. *Am Surg*. 2002;68(9):802-807.
26. Chapman WC, Clavien PA, Fung J, Khanna A, Bonham A. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 2000;135(10):1200-1204.
27. Bishop PD, Lewis KB, Schultz J, Walker KM. Comparison of recombinant human thrombin and plasma- derived human alpha-thrombin. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32 (Suppl 1):86-97.
28. Göker H, Haznederoğlu I, Erçetin S, Kirazlı S, Akman U, Öztürk Y, Fırat H. Haemostatic Actions of the Folkloric Medicinal Plant Extract Ankaferd Blood Stopper. *The Journal of international Medical Research* 2008; 36: 163-170.
29. Sheela ML, Ramakrishna MK, Salimath BP: Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich ascites tumor cells is inhibited by *Glycyrrhiza glabra*. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 494-498.
30. Lee SJ, Umamo K, Shibamoto T, et al: Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum* L.) And thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) And their antioxidant properties. *Food Chem* 2007; 91: 131-137.
31. Barka EA, Belarbi A, Hachet C, et al: Enhancement of in vitro growth and resistance to gray mould of *Vitis vinifera* co-cultured with plant growthpromoting rhizobacteria. *FEMS Microbiol Lett* 2000;186: 91-95.
32. Barka E, Gognies S, Nowak J, et al: Inhibitory effect of endophyte bacteria on *Botrytis cinerea* and its influence to promote the grapevine growth. *Biol Control* 2002;24: 135-142.
33. Zhao J, Wang J, Chen Y, et al: Anti-tumor-promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin two-stage initiationpromotion protocol and identification of procyanidin B5-3'-gallate as the most effective antioxidant constituent. *Carcinogenesis* 1999;20: 1737-1745.
34. Yamakoshi J, Kataoka S, Koga T, et al: Proanthocyanidin-rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1999;142:139-149.

35. Matsuda H, Ando S, Morikawa T, et al: Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorg Med Chem* 2006; 14: 138-142.
36. Testai L, Chericoni S, Calderone V, et al: Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L (Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol* 2002; 81: 105-109.
37. Bilgili H, 2006, Rapor No 2, Hemostatik test raporları. Ankaferd®
38. Bilgili H, Kosar A, Kurt M, Önal IK, Göker H, Çaptug Ö, Shorbagi A, Turgut M, Kekilli M, Kar Kurt Ö, Kirazlı S, Aksu S, Haznedaroglu IC. Hemostatic efficacy of Ankaferd bloodstopper® in a swine bleeding model. *Medical Principles and Practice* 2008.
39. Çipil HS, Kosar A, Kaya A, Uz B, Haznedaroglu IC, Göker H, Özdemir O, Köroglu M, Kirazlı S, Fırat HC. In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ancaferd Blood Stopper in rats pretreated with Warfarin. *Clin Appl Thromb Hem* 2009; 15: 270–276.
40. Kosar A, Çipil HS, Kaya A, UZ B, Haznedaroglu _C ve ark. The efficacy of Ankaferd Blood Stopper in antitrombotic drug induced primary and secondary hemostatic abnormalities of a rat bleeding model. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 185–90.
41. Huri E, Akgül T, Ayyıldız A, Üstün H, Germiyanoglu C. Haemostatic role of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Bloodstopper® in rat partial nephrectomy model: controlled experimental trial. *EAU 4th Southeastern European Meeting, Tiran: 2008.*
42. Huri E, Akgül T, Ayyıldız A, Üstün H, Germiyanoglu C. Ankaferd Blood Stopper'in renal travmada kanamaya olan etkinliğinin değerlendirilmesi: Hayvan Deneyi. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2008.
43. Akgül T, Huri E, Ayyıldız A, Üstün H, Germiyanoglu C. Yerel tıbbi bitki ekstresi olan Ankaferd Blood Stopper'in sıçan penil fraktür modeli üzerine olan histopatolojik etkisi: Deneysel çalışma. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P042 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
44. Öner AF, Dogan M, Kaya A, Sal E, Bektas MS, Aktar F, Yesilmen O, Ayhan H Sünnet edilme yerinde durdurulamayan kanaması olan inhibitörlü hemofili A olgusunda Ankaferd Blood Stopper ile dramatik cevap. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı B051 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
45. Canatan D, Savas Ç, Kubulu AE, Çubukçu E, Anıl H, Duman H, Gürtuna A. İnhibitörlü hemofili A hastasında RFVIIA ve Ankaferd kullanımı. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, B056 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
46. Al B, Yıldırım C, Taysı S, Zengin S, Büyükaslan H. Ankaferd Bloodstopper'in tampon formu ile normal steril spançın cilt-cilt altı kesilerinde meydana gelen kanamada uygulanması. 4. Türkiye Acil Tıp Kongresi S-076 no'lu bildiri, Antalya:2008.
47. Çaliskan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Glanzman trombastenili bir vakada dis çekimi ve sünnete bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P0140 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
48. Çaliskan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Tar sendromlu bir vakada dis çekimine bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P0139 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
49. Çaliskan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Afibrinojenemili bir vakada cilt kesisine bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P0137 no'lu bildiri, İzmir: 2008.

50. Alanoglu G, Koçer G, Baykul T. Ankaferd bloodstopper® deneyimimiz. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, B054 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
51. Turgut M, Aslan S, Çelebi N, Pamuk F, Haznedaroglu İC, Demircan S, Aktas A, Kalan I, Göker H, Atalar E, Kirazlı S, Fırat HC. Kritik kanamaların kontrolünde Ankaferd bloodstopper (ABS) uygulamaları. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, P242 no'lu bildiri, Antalya: 2008.
52. Öner AF, Kaya A, Temel H, Melek M, Karaman K, Epçaçan S, Beger B, Ayhan H. Dissemine intravasküler koagülasyonlu bir hastada yüzeysel Ankaferd bloodstopper kullanımı: Bir olgu sunumu. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, B052 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
53. Kurt M, Akdoğan M, Onal İK, Kekilli M, Arhan M, Shorbagi A, Aksu S, Kurt OK, Haznedaroglu İC. Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper for neoplastic gastrointestinal bleeding: A retrospective analysis. Digestive and Liver Disease .Volume 42, Issue 3, March 2010, Pages 196-199
54. Kurt M, Disibeyaz S, Akdogan M, Sasmaz N, Aksu S, Haznedaroglu İC. Endoscopic application of Ankaferd bloodstopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: A case report. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2156–2158.
55. Karabulut H, Acar B, Babademez MA, Günbey G, Karasen RM. Alt konka rezeksiyonlarından sonra “Ankaferd bloodstopper”li tampon uygulaması. 30. Ulusal KBB ve Bas Boyun Cerrahisi Kongresi / 4. Türk-Amerikan KBB ve Bas Boyun Cerrahisi Ortak Toplantısı, İstanbul: 2008.
56. Göker H, Aksu S, Haznedaroglu İC, Ates İK, Alkan A, Büyükasık Y, Avcı G, Özcebe Oİ. Aplastik anemide allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası aplazik dönemde trombosit tranfüzyonuna refrakter epistaksis tedavisinde lokal Ankaferd uygulaması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P232 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
57. Kurt M, Öztas E, Kuran S, Onal İK, Kekilli M, Haznedaroglu İC. Tandem oral, rectal and nasal administration of Ankaferd Blood Stopper to control profuse bleedings leading to hemodynamic instability. Am J Emergency Med 2009; 27: 631-632.
58. Dogan OF, Ozyurda U, Uymaz OK, Ercetin S, Haznedaroglu I New anticoagulant agent for CABG surgery. 4th Clinical Vascular Biology Congress, Antalya: 2008.
59. Bodur H. Kırım Kongo Kanamalı Atesi hastalarında lokal Ankaferd Blood Stopper Deneyimi. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P082 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
60. Akkoç N, Akçelik M, Haznedaroglu İC, Göker H, Turgut M ve ark. In Vitro Anti-Bacterial Activities of Ankaferd Medicinal Plant Extract. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009; 29: 410–415.
61. Bertkas M, Yaman G, Ayhan H, Aksakal A, Güdücüoğlu H, Öztürk Ö, Parlak M. Ankaferd bloodstopper: aynı zamanda ideal bir antibiyotik öncülü mü? 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P0146 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
62. Saribas Z, Sener B, Haznedaroglu İC, Haşçelik G, Kirazli S, Göker H. Hemostatik bir ajan olan Ankaferd'in antibakteriyel etkinliğinin artırılması. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, P220 no'lu bildiri, Antalya: 2008
63. Demircan S, İslar C, Çakarar S, Yüzbalıoğlu E, Soluk M ve ark. Ankaferd Blood Stopper'in erken dönem kemik dokusu iyileşmesi üzerine etkileri: Sıçanlar üzerinde deneysel bir çalışma. Oral Cerrahi Derneği VIII. Uluslar arası kongre, 14. Sözel sunum, Antalya: 2000.

64. Yesilada A, Tatlıdede S, Bayraktaroglu SB, Sakız D, Bai L. Ankaferd Blood Stopper hemostatik ajanın flep yasanabilirliğine etkisinin ratlarda değerlendirilmesi: Deneysel Çalışma. 34.Ulusal hematoloji kongresi, izmir: 2008.
65. Göker H, Uçar Çetinkaya D, Kılıç E, Haznedaroglu İC, Kirazlı S, Fırat HC. Ankaferd bloodstopper'in (ABS) in vitro ortamda osteosarkom hücre dizilerinde olan antikanser aktivitesi. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P066 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
66. Göker H, Kılıç E, Uçar Çetinkaya D, Büyükasık Y, Aksu S, Turgut M, Haznedaroglu İC Ankaferd'in in vitro ortamda insan kolon kanseri hücreleri üzerine olan antikanser aktivitesi. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı P044 no'lu bildiri, Antalya: 2008.
67. Kılıç E, Çetinkaya DU, Haznedaroglu İC, Turgut M, Aksu S, Kirazlı S, Göker H Ankaferd bloodstopper'in (ABS) in vitro ortamda mezenkimal kök hücre gelişimi üzerine etkisi. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P065 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
68. Arslan S, Öz B, Haznedaroglu İC, Göker H. Endobronchial application of ankaferd Bloodstopper to control profuse lung bleeding leading to hypoxemia and hemodynamic Instability. Respiratory medicine cme
69. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Pathologic Basic of Disease. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989; 74-84.
70. Yıldırım H. Maliğn plevral sıvalarda talk plöredezis ve plöredezis başarısını etkileyen faktörler. Tıpta uzmanlık bitirme tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı.2003
71. Sayar A, Metin M, Ölçmen A, Demir A, Taşçı O, Gürses A, ve ark. Retorakotomiye neden olan Postoperatif kanamalar: Etyoloji, Tedavi ve Sonuçları. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. Temmuz 1998, cilt 6, sayı 4, sayfalar 342-346
72. Gürkök S, Yazgan S, Gözübüyük A, Yücel O, Çaylak H, Kavaklı K, Dadaklı M, Genç O. Ameliyat sonrası komplikasyonlar nedeniyle tekrarlanan torakotomilerin değerlendirilmesi. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. Temmuz 2005, cilt 13, sayı 3, sayfalar 274-278
73. Sirbu H, Busch T, Aleksic I, et al. Chest re-exploration for complications after lung surgery. Thorac Cardiovasc Surg 1999;47(2):73-6.
74. Virginia R. Little, MD, Scott J. Swanson, MD, Postoperative Bleeding: Coagulopathy, Bleeding, Hemothorax Thoracic Surgery Clinics . August 2006, Volume 16, Number 3: 203-207
75. Bedirhan MA, Turna A, Yağan N, Taşçı O. Aprotinin reduces postoperative bleeding and the need for blood products in thoracic surgery: results of a randomized double-blind study. European journal of cardio-thoracic surgery 20(2001) 1122-1127
76. T.Kyriss, H.Wurst, G.Friedel, R. Jaki, H. Toomes, Reduced blood loss by aprotinin in thoracic surgical operations associated with high risk of bleeding. aplacebo-controlled, randomized phase IV study. European journal of cardio-thoracic surgery 20 (2001) 38-41
77. Spangler D, Rothenburger S, Nguyen K, Jampani H, Weiss S, Bhende S. In vitro antimicrobial activity of oxidized regenerated cellulose against antibiotic-resistant microorganisms.Surgical Infections September 2003, 4 (3): 255-262
78. Brodbelt AR, Miles JB, Foy PM, et al. Intraspinal oxidized cellulose (Surgicel®) causing delayed paraplegia after thoracotomy, a report of three cases. Ann R Coll Surg Engl 2002; 84 (2): 97-9

79. Akay H. Hemotoraksta Tanı Ve Tedavi Yaklaşımı, Solunum 2002 Cilt: 4 Say: Ek 1 Sayfa: 195-205
80. Patterson BO, Itam S, Probst F. Spontaneous tension haemopneumothorax. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2008,16:12 doi:10.1186/1757-7241-16-12
81. H Yamaura, Y Inaba, Y Arai, K Matseuda, S Hatooka. Massive intrathoracic haemorrhage after CT-guided lung biopsy. The British Journal of Radiology, 73(2000), 1105-1107
82. Rizzo AG, Sample GA, Thoracic compartment syndrome secondary to a thoracic procedure. Chest 2003; 124; 1164-1168 doi 10. 1378/chest. 124. 3. 1164
83. Milanchi S, Makey I, Mckenna R, Marguiles DR. Video-Assisted thoracoscopic surgery in the management of penetrating and blunt thoracic trauma. Journal of Minimal Access Surgery I July-September 2009 I Volume 5 I Issue 3:63-66
84. Cheli M, Alberti D, Adriana T, Zaranko E, Colusso M, Arnoldi R, Codazzi D, Locatelli G. Successful bleeding control by a combined conventional surgical approach and video-assisted surgery: a case report. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Aug;15(4):253-6.
85. Santambrogio L, Nosotti M, Baisi A, Bellaviti N, Pavoni G, Rosso L. Buttressing staples lines with bovine pericardium in lung resection for bullous emphysema. Scand Cardiovasc J 1998;32:297-9.
86. Esme H, Solak O. Primer spontan pnömotoraksta uzamış hava kaçağını etkileyen risk faktörleri. Türk Toraks Dergisi. Aralık 2006, Cilt 7, Sayı 3, Sayfalar:159-161
87. Mathur R, Cullen J, Kinnear WJ, Johnston ID. Time course of resolution of persistent air-leak in spontaneous pneumothorax. Respir med 1995; 89: 129- 32.
88. Yalçınkaya İ, Er M. Primer spontan pnömotoraks olgularında tedavi stratejisi. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 1997; 5: 359-63.
89. Turhan K, Yoldaş B, Çakana, Çağırıcı U. "Otolog blood patch" ile klampajsız plörodez: cilt altı amfizemi olasılığı yüksek olgular için basit bir yöntem. Türk Toraks Dergisi Aralık 2008, Cilt 9, Sayı 4, Sayfalar 157-159
90. Lang-lazdunski L, Coonar AS. A Prospective study of autologous 'blood patch' pleurodesis for persistent air leak after pulmonary resection. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 26 (2004) 897-900.
91. Frederico HS, Oliveira, Daniele C, Cataneo, Raul I, Ruiz, JR, Antonio JM, Cataneo. Persistent pleuropulmonary air leak treated with autologous blood: Results from a university hospital and review of literature. Respiration February 2009;79:302-306 (DOI: 10.1159/000226277)
92. Çobanoğlu U, Melek M, Edirne Y. Autologous blood pleurodesis: A good choice in patients with persistent air leak. Annals of Thoracic Medicine Vol 4, Issue 4. Sayfa 182-186. December 2009.
93. Belboul A, Dernevik L, Aljassim O, Skrbic B, Radberg G, Roberts D. The effect of autologous fibrin sealant (Vivostat®) on morbidity after pulmonary lobectomy: a prospective randomised, blinded study. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26: 1187-1191
94. Rathinam S, Naidu BV, Nanjaiah P, Loubani M, Kalkat MS, Rajesh PB. Bioglue and peristrips in lung volume reduction surgery: Pilot randomised controlled trial. Journal of Cardiothoracic Surgery 2009, 4: 37 doi:10.1186/1749-8090-4-37

95. Lang G, Csekeö A, Stamatis G, Lampl L, hahman L, Marta GM, et al. Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (Tachocomb®) for treatment of air leakage after standard lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 160-166 doi:10.1016/j.ejcts.2003.11.018
96. Anegg U, Lindenmann J, Matzi V, Smolle J, Maier A, et al. Efficiency of fleece-bound sealing (Tachosil®) of air leaks in lung surgery: A prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 198-202 doi:10.1016/j.ejcts.2006.11.033.
97. Kawamura M, Sawafuji M, Watanabe M, Horinouchi H, Kobayashi K. Frequency of transmission of Human Parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during thoracic surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2002; 73: 1098-1100
98. Yeginsu A, Filiz NO, Köseoğlu D, Etikan İ. Bioglass as a pleurodesing agent as effective as talc in rabbits. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. Ekim 2005, Cilt 13, Sayı 4, Sayfalar 386-391
99. Wong K, Goldstraw P, Effect of Fibrin Glue in the reduction of postthoracotomy alveolar air leak. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 979-981
100. Mouritzen C, Drömer M, Keinecke HO. The effect of fibrin glueing to seal bronchial and alveolar leakages after pulmonary resections and decortications. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 75-80
101. Thistlethwaite PA, Luketich JD, Ferson PF, Keenan RJ, Jamieson SW. Ablation of persistent air leaks after thoracic procedures with fibrin sealant. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 575-577
102. Tansley P, Al-Mulhim F, Lim E, Ladas G, Goldstraw P. A prospective, randomized, controlled trial of the effectiveness of Bioglue in treating alveolar air leaks. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006: volume 132, number 1, Sayfa 105-110
103. Esterbauer H, Schaur R J, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 81-128,
104. Akkuş İ, “ serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, mimoza yayınları, Konya, sayfa 34-36, 1995
105. Tolu A, Akkuş MA, Gökçe Ö, İlhan N, Yapışıklık Önlenmesinde Kullanılan Maddelerin Yara İyileşmesine Etkileri *TKİ Tıp Bil Araş Dergisi*, C8, SJ, 1990, 487-490
106. Irvin "IT, JC Goligher, D Johnston: A randomized prospective clinical trial of single layer and two layer invertin intestinal anastomoses. *Br. J. Surg*, 1973. 60: 457,
107. Jiborn H, J Ahomen, B Zederfeldt: Healing of experimental colonic anastomoses. *Am J Surg*, 1978. 135: 333,
108. Scott PG, Chambers M, BW Johnson and Til Williams. Experimental wound healing: Increased breaking strength and collagen synthetic in abdominal fascial lunds healing with secondary cloure of the skin. *Br. J. Surg*, 1985. 72: 777.

10. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan hocalarım Prof. Dr. Sami Ceran, Prof. Dr. Olgun Kadir Arıbaş, Doç. Dr. Güven Sadi Sunam ve Doç. Dr. Tamer Altınok'a, rotasyonlarım esnasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm öğretim üyelerine, değerli asistan arkadaşlarıma ve servis çalışanlarına teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince her aşamasında beni destekleyen ve bana yol gösteren, özel ilgi ve emeğini esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Tamer Altınok'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Göğüs cerrahisi kliniğinde beraber çalıştığım kıdemlilerim Op. Uzm. Dr. Bayram Altuntaş, Op. Uzm. Dr. Hasan Tartar, Op. Uzm. Dr. İsa Döngel, Op. Uzm. Dr. Mustafa Gültekin'e, çalışma arkadaşlarım Dr. Gönül Yılmaz Tosun, Dr. Ahmet Dumanlı, Dr. Atilla Can, Dr. Murat Kuru, Dr. Gözde Orhon, Dr. Eşref Erdem, Göğüs cerrahisi kliniğinin tüm hemşire, sağlık memuru, hasta bakıcıları ve sekreterlerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışma aşamasında emeği geçen veteriner hekim Mehmet Öz ve Deneysel Tıp Araştırma Merkezi çalışanlarına, histopatolojik incelemesinde emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Hasan Esen ve tüm çalışma arkadaşlarına, biyokimyasal incelemelerde emeği geçen Öğr. Gör. Dr. Esmâ Menevşe'ye, istatistiksel değerlendirmede ve tez yazımında yardımcı olan Dr. Buğra Kaya ve Dr. Seçkin Tuncer'e teşekkür ederim.

Özellikle ihtisas hayatım boyunca büyük fedakârlıklar gösteren anneme, babama, kardeşlerime, eşim Zehra'ya, oğullarım Kamil ve Kağan'a, kayınbabam ve kayınvalidem'e, minnet ve şükranlarımı sunarım.