

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

**RATLARDA İNSİZYONEL HERNİ ONARIMINDA DISBA-01
KULLANIMININ YARA İYİLEŞMESİ VE
EKSTRASELLÜLER MATRİKS ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. İLKİN İSMAYİLOV**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. EMİN ERSOY**

**ANKARA
MART 2016**

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER.....	ii
RESİMLER.....	iii
TABLolar.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	66
7. KAYNAKLAR.....	68
8. ÖZET.....	74
9. SUMMARY.....	76
10. EKLER.....	78

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sağlıklı doku ve herni gelişmiş dokuda kollajen yapısındaki değişimler

Şekil 2. Gruplara göre tip I kollajen yoğunluğu.

Şekil 3. Gruplara göre tip I kollajen yoğunluğu.

Şekil 4. Gruplara göre MMP yoğunluğu.

Şekil 5. Gruplara göre fibroblast-fibrozis yoğunluğu.

Şekil 6. Gruplara göre inflamasyon yoğunluğu.

RESİMLER

Resim 1. İnsizyonel herniye ait görünüm.

Resim 2. İnsizyonel herni kesesine ait görünüm.

Resim 3. İnsizyonel herninin primer olarak onarılması.

Resim 4. İnsizyonel herninin primer olarak onarılması ve Disba-01 uygulanması.

Resim 5. İnsizyonel herninin primer olarak onarılması sonrası greft uygulaması.

Resim 6. İnsizyonel herninin primer+greftle onarılması sonrası Disba-01 uygulanması.

Resim 7. Bothrops Alternatus (Urutu).

Resim 8. Herniye ait fasya kenarları ve herni boynunun görünümü.

Resim 9. POD grubunda Kollajen I ile pozitif (skor 7) immunboyanma (X40).

Resim 10. POD grubunda MMP2 ile pozitif (skor 7) immunboyanma (X40).

TABLULAR

Tablo 1. Gruplara göre tip I kollajen yoğunluğu.

Tablo 2. Gruplara göre tip III kollajen yoğunluğu.

Tablo 3. Gruplara göre MMP yoğunluğu.

Tablo 4. Gruplara göre fibroblast-fibrozis yoğunluğu.

Tablo 5. Gruplara göre inflamasyon yoğunluğu.

KISALTMALAR VE SİMGELER

İH: İnsizyonel Herni

MMP: Matriks Metallopeptidaz veya Proteinaz

MMP-1: Matriks Metallopeptidaz 1

MMP-13: Matriks Metallopeptidaz 13

MMP-2: Matriks Metallopeptidaz 2

RGD: Rekombinant Ekstrasellüler Protein

$\alpha_2\beta_1$: Alfa 2, Beta 1

$\alpha_v\beta_3$: Alfa v, Beta üç

TGF: Transforming Growth Faktör

$\alpha_5\beta_1$: Alfa 5, Beta 1

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MÖ: Milattan Önce

TIMP: Doku İnhibitör Metallopeptidaz veya Proteinaz

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki tıpta uzmanlık eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı başta bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Bülent Aytaç hocama, tez danışmanım olan Prof. Dr. Emin Ersoy hocama, gerek tezimin hazırlanması, gerekse genel cerrahi sanatının inceliklerini öğrenmemde, eğitimim boyunca yakın desteğini eksik etmeyen sevgili hocam Prof. Dr. Osman Yüksel'e, onlarca patoloji preparatını büyük titizlikle değerlendirerek yardımlarını esirgemeyen Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Uzm.Dr.Tuğba Taşkın Türkmenoğlu'na, zorlu cerrahi eğitimim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve keyfini beraber paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve tüm yardımcı sağlık personeline, bugüne kadar desteğini ve özverisini esirgemeyen ve bundan sonra da esirgemeyeceklerinden emin olduğum sevgili aileme, eşime ve canım oğluma sonsuz teşekkürler ederim.

1. GİRİŞ

Cerrahi kesi yapılmış yerlerde oluşan hernilere insizyonel herni (İH) denir. Son yüzyılda yapılan abdominal cerrahi girişimlerin artmasıyla beraber İH sıklığı da artmıştır (1). İnsizyonel herni gelişiminde mekanik ve nonmekanik faktörler etkili olmaktadır. Mekanik faktörler içerisinde insizyon tipinin seçimi, insizyonun kapatılma şekli ve kullanılan suture materyalleri önemli faktörlerdir. Yapılan abdominal cerrahi girişimlerden sonra %10-12 oranında İH olduğu bildirilmiştir (2, 3). İH'lerle ilgili son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar bu tip hernilerin fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Yakın zamanda geliştirilen yama çeşitleri, suture materyalleri ve cerrahi kapatma tekniklerinin gelişmesine rağmen bu faktörlerden bağımsız olarak rekürrens oranlarındaki yükseklik devam etmektedir. Bu nedenle İH defektif yara iyileşme süreci ile karakterize konnektif doku hastalığı olarak kabul edilebilir (3). Kollajen metabolizmasındaki bozuklukların herni oluşumu ya da rekürrens ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kollajen, ekstraselüler matriksin temel bileşenidir ve gerilme kuvvetine katkıda bulunan proteinleri oluşturmaktadır. Tip I kollajen matür ve en stabil kollajen formunu oluşturmaktadır. Tip III kollajen ise immatür izoformdur ve yapılan çalışmalarda ekstraselüler matrikste yüksek konsantrasyonlarda olduğu bildirilmiştir (4). Ayrıca tip I/III kollajen oranının azalması kollajen sentezindeki primer bir bozukluğa bağlı olabilir veya ekstraselüler matriksteki orantısız yıkıma bağlı olarak değişen kollajen ekspresyonuna neden olabilmektedir. Ekstraselüler matriks yıkımında rol alan en önemli enzim

matriksmetalloproteinazlardır (MMP) (5, 6). MMP-1 ve MMP-13'ün inguinal hernisi olan hastalar ile kontrol hastalarında seviyeleri farklı olmamakla birlikte MMP-2 ekspresyonunun mesh materyaline bağlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (7). İH oluşum sürecinde bir adhezyon reseptörü olan integrinlerin rol oynadığı düşünülmekte fakat etki mekanizması halen net olarak bilinmemektedir. Heterodimerik transmembran proteini olan integrinler hücre iskeleti ve ekstrasellüler matriksin komponentlerindedir (8). Ekstrasellüler matrikse hücre adezyonunu integrin ve integrin taşıyan RGD dizisi birbirine bağlanarak oluştururlar. Fibronektin, vibronektin ve fibrinojen gibi $\alpha_2\beta_1$ molekülü kollajen tip 1'in keratinosite yeterli bağlanmasını ve epidermiste yara iyileşmesinin optimum olmasını sağlar (8). $\alpha_v\beta_3$ integrin ise yara iyileşmesinde plateletler, endotelial hücreler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi birçok hücre tipinde rol oynar. $\alpha_v\beta_3$ integrin'in antikorla inhibisyonu ile yara bölgesine bu hücrelerin migrasyonu azalır. Ayrıca yara çevresindeki angiogenezde de azalma görülür (9). Fakat beta₃ integrin eksik fareler ile yapılan bir çalışmada artan TGF-beta₁ sinyali ile ilişkili re epitelizasyonun hızlandığı gösterilmiştir (9). Bu çalışma yara iyileşmesinde $\alpha_v\beta_3$ integrin'in önemli olduğunu göstermekle birlikte yara iyileşme tedavisinde yeni bir hedef olabileceğini düşündürmektedir.

Eksojenik proteinler (RGD dizisi içeren) yani disintegrinler integrinler ile ilişkilidir ve onların fonksiyonlarını bloke ederler. Yılan zehirinden elde edilen küçük proteinlerdir ve genellikle metalloproteinaz aktivitesinde proteoliz proteinlerinin türevidirler. RGD dizi içeren disintegrinler platelet agregasyonunda potent inhibitörlerdir ve bu etkilerini platelet reseptörlerine bağlanan fibrinojenin

antagonisti olarak gerçekleştirirler (5). Yani $\alpha_v\beta_3$ integrin gibi bazı RGD disintegrin'leride $\alpha_5\beta_1$ integrinine bağlanır ve hücre fibronektin adhezyonunu inhibe eder. Ayrıca fosforilasyon kaskatındaki intrasellüler sinyalizasyon yolağında da etki gösterirler (6). Bu nedenle disintegrinleri hedef alan yeni tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnsizyonel Herni Tanımı, Gelişimi

Cerrahi kesi yapılmış yerlerde oluşan hernilere İH denir. Son yüzyılda yapılan abdominal cerrahi girişimlerin artmasıyla beraber insizyonel herni sıklığı da artmıştır (1). İnsizyonel herni gelişiminde mekanik ve nonmekanik faktörler etkili olmaktadır. Mekanik faktörler içerisinde insizyon tipinin seçimi, insizyonun kapatılma şekli ve kullanılan suture materyalleri önemli faktörlerdir. Yapılan abdominal cerrahi girişimlerden sonra %10-12 oranında insizyonel herni oluştuğu bildirilmiştir (2, 3). İH tamiriyle birlikte gelen büyük maliyetler ve eklenen çok sayıda morbidite önemli bir sorun olarak karşımıza çıkar (4, 5). İH tamiri barsak-cilt fistülü, barsak obstrüksiyonu, akut respiratuvar distres sendromu gibi hastanın durumunu daha da kötüleştiren ciddi komplikasyonlara neden olabilir (5). Özellikle büyük insizyonel hernili hastalarda kas ve fasya dokusunun ciddi oranda azalması, karın duvarının fizyolojik fonksiyonlarının kaybına bağlı olarak ciddi visseral ve respiratuvar bozukluklara, herni kesesinin basısına bağlı olarak keseyi kaplayan cilt üzerinde enfekte ülserlere, hemorajilere ve dermatitlere neden olabilir (6). Bu hastaların preoperatif olarak iyi bir şekilde değerlendirilmesi postoperatif gelişebilecek komplikasyonları azaltabilir (6). Ek hastalıkları olan İH'li hastalarda metabolik fonksiyonlar mümkün olduğunca stabilize edilmelidir. Yapılan çalışmalarda diyabet, KOAH, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, benign prostat hipertrofisi olan tüm hastaların preoperatif dönemde iyi değerlendirilmesi gerektiği ortaya konulmuştur. Defekt çapı 30 cm'nin üzerinde

ve karın kubbesi kaybolmuş olan hastalara rutin olarak preoperatif dönemde 15 gün boyunca solunum fizyoterapisi, mukolitik tedavi, beş gün boyunca cilt dezenfeksiyonu ve iki gün nazogastrik kateter ile dekompresyon yapılması önerilmektedir (6).

İH'lerin tamirinde amaç en az nüks oranına sahip olan en iyi yöntemi en iyi teknikle uygulamaktır. İH'ler, önemli oranda iş gücü kayıplarına ve morbiditeye neden olarak hayat kalitesini olumsuz yönde etkilerler. İH'ler sık görülmeleri ve yüksek morbidite oranlarına sahip olmaları nedeniyle cerrahinin önemli sorunlarından birini oluşturmaktadırlar. İH'lerin tek tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında primer onarımın yanında protez materyaller ile tedaviler yer almaktadır. Yeterli sağlam doku bulunmadığında veya defekt büyük olduğunda protez materyal uygulaması başlıca seçenektir. İH'lerin primer tamirinden sonra %30–50 oranında nüks bildirilmektedir. Herni onarımı protez uygulaması ile yapıldığında bu oran %1-15'e inebilmektedir (1-3, 7-9). Günümüzde çok sayıda sentetik ve sentetik olmayan protez materyal cerrahların kullanımına sunulmuştur. Her birinin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle halen kabul edilmiş ideal bir protez materyal belirlenememiştir. Protez materyal dışında; kullanılacak suture materyali, uygulanacak cerrahi teknik ve hatta materyalin kullanılacağı katman bile tartışmalıdır (10-12).

İH'li hastaların tedavisinde basit fasyal kapatmadan yama yerleştirilmesine ve otodermal plastiye kadar farklı teknikler yer alır (2, 13). On-lay yama yerleştirilmesi teknik olarak basittir, öğrenme süresi kısadır, cerrahi asistanları

tarafından kolay bir şekilde uygulanabilir (13). Diğer tekniklerle karşılaştırıldığında on-lay tekniğin ana dezavantajı yama ile cilt altı dokusunun direkt temasından dolayı seroma, enfeksiyon, cilt nekrozu gibi yara yeri ile ilişkili komplikasyonların daha sık görülebmesidir (13-15). Kingsnorth gevşetici insizyonlar yapılması ile nüksün, doku yapıştırıcıların kullanılması ile seroma oluşumunun azaltılabileceğini bildirmektedir (Kingsnorth A 2006). Büyüklüğüne bakılmaksızın yapılan çalışmalarda onlay teknikte nüks %7-15, komplikasyon %10-58 olarak bildirilmektedir (2, 13, 16). Büyük İH'li hastalarda yapılan çalışmalarda nüks oranları %7-20 olarak bulunurken, komplikasyon oranları %21-22.4 olarak bildirilmiştir (17). Trivellini ve arkadaşlarının karın kubbesinin kaybolduğu büyük İH'li hastaları içeren çalışmasında %8.3 yara yeri enfeksiyonu ve %13.5 nüks oranı bildirilmektedir (6).

İH tamirinde hangi tip yama materyali kullanılacağı tartışmalıdır. Tercih cerrahın kişisel seçiminden yamanın fiyatına kadar pek çok unsur etken olmaktadır (13). Yama materyalleri içerisinde bugüne kadar en çok araştırılan ve en çok kullanılan polipropilen yamadır (18). Yoğun doku reaksiyonu sayesinde polipropilen yamanın kopma kuvvetinin diğer materyallerden daha iyi olduğu belirtilmektedir (17). Bununla beraber yabancı cisim reaksiyonunun fazla olmasına bağlı olarak barsaklar ile direkt teması durumunda karın içi yapışıklık ve barsak-cilt fistülü oluşturma riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (17). Tartışmanın halen devam ettiği bu konuyla ilgili başlangıç aşamalarındaki korku ve şüphe giderek azalmıştır (4). Vrijland ve arkadaşları polipropilen yama ile insizyonel herni tamiri sonrasında peritonun kapatılmasına veya batın içi

organların omentumla örtülmesine dikkat edilmemesi durumunda dahi barsak-cilt fistülü oluşumu riskinin düşük olduğunu bildirmektedirler (19). Chowbey ve arkadaşlarının laparoskopik olarak intraperitoneal polipropilen yama yerleştirdikleri çalışmasında mortalite, fistül ve yama çıkarılması gereksinimi saptanmamıştır. Fakat literatürde polipropilen yamaların barsak üzerine direkt yerleştirildiği açık tamirler sonrası %2-5 fistül gelişimi, %0-2.5 yama çıkarılma oranları bildirilmekte ve mümkünse bu materyallerin barsaktan izole edilmesi önerilmektedir (20, 21).

Büyük İH tamirinin başarısında asıl ölçüt nüks oranıdır. İH nükslerinin %66-90'ı ilk iki yıl içerisinde gelişir. Fakat nüksler ameliyattan sonra 10 yıla kadar görülebilir. Bu nedenle nükslerin tespiti açısından en az 3-5 yıllık takipler gerekir. İH nüksünde en sık karşılaşılan risk faktörü yara enfeksiyonudur. Obezite, KOAH, büyük herniler, nüks herniler, mesleki olarak ağır kaldırmak, kronik konstipasyon, yamanın yetersiz ve eksik tespit edilmesi veya yamanın defektin üzerini yeterince kaplamaması ise nükse etki eden diğer risk faktörleridir. Yamanın çevre sağlam fasya kenarlarına uygun dikiş materyali ile defekti en az üç cm aşacak şekilde tespiti rutin olarak önerilmektedir. Vrijland ve arkadaşları hariç literatürdeki çalışmaların hemen hepsi nüks riskini azaltabilmek için, enfeksiyona neden olabilecek seroma ve hematoma gelişimine önlem olarak emici drenleri önermişlerdir (19, 22).

2.2 İnsizyonel Herninin Tarihçesi

Karın duvarı fıtıkları ile ilgili ilk yazılar MÖ 1500'de Mısır papirüslerinde rastlanır. Bu dönemlerde tedavi için korseler ve kasık bağları kullanılmaktaydı. Karın duvarı anatomisi ilk kez MÖ 200 yıllarında Galen tarafından tanımlanmıştır. İlk cerrahi kasık fıtığı onarımı MS birinci yüzyılda yapılmıştır (23). Fıtık anatomisi ve tedavisindeki en büyük gelişmeler 18. yüzyılda görülmektedir. 19. yüzyıl ile birlikte anestezi, hemostaz ve antisepsis sağlanan gelişmeler ile modern cerrahi dönemi başlamıştır (24). Sir Astley Cooper'ın (1768-1841) yayınladığı iki ciltlik "The Anatomy and Surgical Treatment of Abdominal Hernia" kitabı ise batı literatüründe fıtık konusundaki dönüm noktalarından biridir. 1804 ve 1807 yıllarında yayınlanan bu kitapta, inguinal kanal, iç halka, transversalis fasya ve femoral kılıf gibi fıtık anatomisinin bugünkü temel bilgilerini oluşturan anatomik yapılar ayrıntılı olarak tarif edilmiştir (25). Yabancı bir materyal ile fıtık onarımı fikri ilk kez 1900'da Almanya'da Witzel ve Goepel tarafından bildirilmiştir (26-28). Daha sonra 1903'te Britanya'da Mc Gavin ve 1909'da ABD'de Bartlett tarafından kullanılmıştır (26-28). Gümüş tellerden yapılmış bir örtü ile fıtık onarımı da bildirilmiştir (26-28). 1948'de Koontz ve Throckmorton tantalyumdan yapılmış örtüleri ve paslanmaz çelik plakaları fıtık onarımında kullanmışlardır. Ancak bu metaller çok çabuk hasar görmeleri nedeniyle erken nükslere ve barsak perforasyonlarına yol açmıştır. 1949'da Gosset tam kat otogreft kullanarak karın duvarı fıtıklarının onarımında güçlendirici örme tekniğini ortaya çıkarmıştır (26-28). Modern fıtık cerrahisinin

temeli 1958'de Usher'in fitik tamirinde sentetik yamaları (poliamid yama) kullanmasıyla başlar. Daha sonrasında örgülü polyester yama, polipropilen yama ve genişleyebilen politetrafloretillen yamalar kullanılmış ve karın duvarı fitiklarının tamirindeki tarihsel süreçte yerlerini almışlardır (26-28). Fransız cerrahlar Stoppa ve Rives'in katkılarıyla protez yamaların kullanım alanı genişlemiştir. Yamanın yerleştirileceği alan olarak ise preperitoneal saha tarif edilmiştir (26-28). Laparoskopik kasık fıtığı onarımı ise ilk kez 1970'lerin sonunda Ralph Ger tarafından uygulanmıştır (26-28). Ancak düzenli olarak kullanım sahası bulması laparoskopik kolesistektominin gelişmesinden sonradır. Laparoskopik cerrahinin kullanımı tüm karın duvarı fitiklarını kapsayacak şekilde giderek artmaktayken, kasık fıtığındaki kullanımı henüz tüm yönleriyle kabul görmemiştir.

2.3 İnsizyonel Herninin Fizyopatolojisi

İnsizyonel hernilerle ilgili son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar bu tip hernilerin fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Yakın zamanda geliştirilen yama çeşitleri, sütür materyalleri ve cerrahi kapatma tekniklerinin gelişmesine rağmen bu faktörlerden bağımsız olarak rekürrens oranlarındaki yükseklik devam etmektedir. Bu nedenle insizyonel herni defektif yara iyileşme süreci ile karakterize konnektif doku hastalığı olarak kabul edilebilir (3). Kollajen metabolizmasındaki bozuklukların herni oluşumu ya da rekürrens ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle Ehler Danlos sendromu ve Marfan's

sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarında inguinal herni insidansının arttığı bildirilmiştir (29).

Kollajen, ekstraselüler matriksin temel bileşenidir ve gerilme kuvvetine katkıda bulunan proteinleri oluşturmaktadır. Tip I kollajen matür ve en stabil kollajen formunu oluşturmaktadır. Tip III kollajen ise immatür izoformdur ve yapılan çalışmalarda ekstrasellüler matrikste yüksek konsantrasyonlarda olduğu bildirilmiştir (30). Ayrıca tip I/III kollajen oranının azalması kollajen sentezindeki primer bir bozukluğa bağlı olabilir veya ekstraselüler matriksteki orantısız yıkıma bağlı olarak değişen kollajen ekspresyonuna neden olabilmektedir. Ekstrasellüler matriks yıkımında rol alan en önemli enzim matriksmetalloproteinazlardır (MMP) (31). MMP'ler çinko metalloproteinaz ailesinin bir alt tipidir ve çoğunlukla endopeptidaz aktivitesi olan ekstrasellüler proteindir. Hücre büyümesi regülasyonu, apopitoz, antianjiogenez aktivitesi, hücre motilitesinin değiştirilmesi ve immünolojik etkileri gibi fonksiyonları bilinmektedir (32). Bu etkilerinin yanı sıra ekstraselüler matriks yıkımında önemli rol oynarlar. MMP'lar makrofaj, nötrofil, fibroblast ve kondrositler olmak üzere inflamatuvar ve mezenkimal hücrelerden salgılanır (32). Bu sebeple MMP'lerin primer ve nüks insizyonel herni oluşumundaki rolünü açıklamaya çalışan birçok çalışma yapılmıştır. MMP-1 ve MMP-13'ün inguinal hernisi olan hastalar ile kontrol hastalarında seviyeleri farklı olmamakla birlikte MMP-2 ekspresyonunun mesh materyaline bağlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (33).

Jelatinaz-A olarak bilinen MMP-2 birçok ekstrasellüler matriks proteinlerinden tip I, tip II, tip III, tip IV, tip V ve tip IX kollajenlerini parçalar.

Maksimum aktivitesini sekresyon yapan hücrenin kendisinde ya da yakınında göstermektedir (34). Direkt hernisi olan hastalar ile yapılan çalışmalarda transvers fasyalarında MMP-2 seviyelerinin yüksek bulunması, hatta yaşlı hastalarda genç hastalara oranla daha fazla bulunması inguinal herni fizyopatolojisinde önemli bir rolü olduğunu gösterilmiştir (34).

MMP'ların proteolitik aktiviteleri hem spesifik olmayan (alfa-2 makroglobulin, alfa-1 antiproteaz) hem de spesifik olan inhibitörler (TIMP) ile durdurulabilir. Bu inhibitörler bağ dokusu metabolizmasının düzenlenmesinde temel rol oynarlar. Ayrıca MMP'ın doku inhibitörü-2 (TIMP-2) seviyeleri direkt ve indirekt herniler için ayrı mekanizmaya sahip olduğu düşünülmektedir (35). Fakat bu çalışmalarda MMP-2'nin yüksek olmasının herni oluşumunda mı rol oynadığı yoksa herni oluşumu sonrası mı yükseldiği halen aydınlatılamamıştır. Ayrıca rekürren insizyonel herniler ile yapılan bir çalışmada hastalarla kontrol gruplarının cilt skarlarından elde edilmiş fibroblastlarda benzer MMP-2 aktivitesi ve MMP-2 ekspresyonu olduğu gözlenmiştir (36).

İnsizyonel herni oluşum sürecinde bir adhezyon reseptörü olan integrinlerin rol oynadığı düşünülmekte fakat etki mekanizması halen net olarak bilinmemektedir. Heterodimerik transmembran proteini olan integrinler hücre iskeleti ve ekstrasellüler matriksin komponentlerindedir (37). Ekstrasellüler matrikse hücre adhezyonunu integrin ve integrin taşıyan RGD dizisi birbirine bağlanarak oluştururlar. Fibronektin, vibronektin ve fibrinojen gibi $\alpha_2\beta_1$ molekülü kollajen tip 1'in keratinosite yeterli bağlanmasını ve epidermiste yara iyileşmesinin optimum olmasını sağlar (37). $\alpha_v\beta_3$ integrin ise yara iyileşmesinde

plateletler, endotelial hücreler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi birçok hücre tipinde rol oynar. $\alpha_v\beta_3$ integrin'in antikorla inhibisyonu ile yara bölgesine bu hücrelerin migrasyonu azalır. Ayrıca yara çevresindeki angiogenezde de azalma görülür (37). Fakat β_3 integrin eksik fareler ile yapılan bir çalışmada artan TGF- β_1 sinyali ile ilişkili re-epitelizasyonun hızlandığı gösterilmiştir (37). Bu çalışma yara iyileşmesinde $\alpha_v\beta_3$ integrin'in önemli olduğunu göstermekle birlikte yara iyileşme tedavisinde yeni bir hedef olabileceğini düşündürmektedir.

Eksojenik proteinler (RGD dizisi içeren) yani disintegrinler integrinler ile ilişkilidir ve onların fonksiyonlarını bloke ederler. Yılan zehirinden elde edilen küçük proteinlerdir ve genellikle metalloproteinaz aktivitesinde proteoliz proteinlerinin türevidirler. RGD dizi içeren disintegrinler platelet agregasyonunda potent inhibitörlerdir ve bu etkilerini platelet reseptörlerine bağlanan fibrinojenin antagonisti olarak gerçekleştirirler (38). Yani $\alpha_v\beta_3$ integrin gibi bazı RGD disintegrin'leride $\alpha_5\beta_1$ integrinine bağlanır ve hücre fibronektin adhezyonunu inhibe eder. Ayrıca fosforilasyon kaskatındaki intrasellüler sinyalizasyon yolağında da etki gösterirler (39). Bu nedenle disintegrinleri hedef alan yeni tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır.

2.4 Karın Duvarı Embriyolojisi ve Anatomisi

Karın duvarı, embriyolojik gelişme esnasında sap gövdenin büyümesindeki yavaşlama sonucu oluşur (40). Gestasyonun 6. haftasında vertebral kolonun her iki yanındaki miyotomlar somatoplevrayı kaplar (primitif

karın duvarı). Bu dönemde karın ön duvarı, vücut sapı ve açık durumdaki orta barsak tarafından doldurulmuş durumdadır. Primitif duvar; kas, damar ve sinir yapılar olmaksızın, ektoderm ve mezodermden oluşmaktadır. Altıncı hafta sonunda vertebral kolonun her iki tarafındaki somatik mezoderm içine miyotomlardan göç eden kas hücrelerinin gelmesiyle, karın ön duvarı kasları meydana gelmektedir. Mezodermin segmental yapısı kaybolur ve hem aşağı hem de laterale doğru tek tabaka olarak büyür. Böylelikle başlangıçta birbirinden oldukça uzak olan sağ ve sol rektus kasları oluşur. Kalan mezodermal tabakanın eksternal, orta ve iç tabakaları sırasıyla eksternal oblik kas, internal oblik kas ve transvers abdominus kaslarına dönüşür. Ayrıca eksternal dalın dorsal uzantısı da serratus kasını oluşturur. Bütün bunlar 7. hafta ortalarına kadar tamamlanır. Tüm bu gelişmeler olurken hızla büyüyen barsaklar için 6 abdominal kavite yetersiz kalmıştır. Bu yüzden bir kısım barsak umbilikal korddan dışarı doğru fitiklaşır ve gelişimini 10. hafta sonuna kadar karın duvarı dışında tamamlar. Barsaklar redükte olduktan sonra, orta hat defekti küçülür ve rektus kasları birbirlerine yaklaşır. Böylelikle linea albanın oluşumu sağlanır. Linea alba kord etrafında 1 cm'lik fibröz halka oluşturur. Doğumdan sonra bu halka cilt ile kapanır. Daha sonra subkutan yağ dokusu olmadan cildin hemen altında transversalis fasya ve periton halkanın tabanını oluşturur. Embriyologların büyük kısmı (Wolff ve Duhamel dahil) karın ön duvarının kranial, kaudal ve lateral yönlerden eş zamanlı olarak kapandığını belirtirler. Klippel ise kapanmanın tam tersine orta hattan periferik doğru olduğunu ileri sürer (41). Karın ön duvarının sınırlarını; üstte kaburga kavsisi, aşağıda krista iliyaka, inguinal ligaman ve simfizis pubis,

yanlarda ise kaburga kenarından krista iliyakanın en üst kısmı arasında çekilen çizgi yapar. Karın duvarı dokuz tabakadan oluşur. Bunlar;

- Deri
- Derialtı dokusu
- Yüzeysel fasyalar (Camper ve Scarpa fasyası)
- Karın dış oblik kası
- Karın iç oblik kası
- Karın transvers kası
- Transvers fasya
- Periton ön dokusu
- Periton

Karın ön duvarı, büyük ölçüde her iki tarafta bulunan ve farklı yönlerde seyir gösteren 3 kas ile (Dıştan içe doğru sırasıyla; eksternal oblik, internal oblik ve transvers abdominis), bunların karın orta bölgesinde birleşmesi ile oluşan ve rektus kılıfı (vajina muskuli rekti abdominis) adı verilen aponevrotik kılıfla, bu kılıf içerisinde yukarıdan aşağıya doğru uzanan rektus abdominis kas çifti tarafından oluşturulur. Eksternal oblik kasın en alt bağlantısı 12. kaburganın ucunda olacak şekilde alttaki 8 kaburgadan başlar. Kasın yukarıda üst kaburgalardan başlayan kısmı pektoralis major ve serratus anterior kaslarının lifleriyle iç içe geçer. Bu kas 9. kostal kıkırdaktan aşağı vertikal olarak uzanan çizgi boyunca aponevrotik hale gelerek linea semilunaris oluşturur. Spina iliyaka anterior superiorundan itibaren tamamen aponevrotiktir. İnternal oblik kas, kısmen torakolomber fasya ve kısmen de krista iliyakadan başlar. Bu kas en alttaki üç

veya dört kaburganın alt kenarlarında sonlanır, en üstteki demetleri ise internal interkostal kas ile devam eder. Krista iliyakanın anterior 2/3 'ünden köken alan lifler yukarı ve mediale doğru ilerler. İliopsoas fasyasından başlayan alt lifler spermatik kord veya round ligaman üzerinden geçerlerken kremasterik tabakayı oluşturur. Transversus abdominis kası, 4 noktadan başlar: alt 6 kıkırdak kosta iç yüzünden, torakolomber fasyadan, krista iliyakadan ve iliopsoas fasyasından. Değişik yerlerden başlayan bu lifler orta hatta yaklaştıkça rektus abdominis arkasında aponörotik hale gelirler. Aponörotik lifler göbek hizasında rektusun lateralinde belirmeye başlarlar. Alt lifler dış inguinal halkanın lateral sınırına kadar kas yapılarını muhafaza ederler. Transversus abdominis alt lifleri aponörotik yapılar halinde iliopubik traktusun oluşumuna katılırlar. Bu oluşuma ekstraperitoneal bağ dokusu da katılır. Rektus abdominis kası, yukarıda 5., 6. ve 7. kostal kıkırdaklara ve ksifoid çıkıntıya yapışır. Aşağıda da pubik krete, simfizis pubisin ligamentöz dokusuna ve pubisin superior ramusuna yapışır. Üç yassı karın kasının aponörozlarının ikiye ayrılarak oluşturdukları kılıf, rektus kasının önünü ve arkasını sararak onu içine hapseder. Kaburgalardan, göbekte pubis arası mesafenin orta noktasına kadar (Douglas'ın linea semilunaris), rektus arka kılıfı internal oblik aponörozun arka yaprağı, transversus abdominis kasının aponörozu ve transversalis fasyadan oluşur. Bu seviyenin altında ise, rektusun arka kılıfı sadece transversalis fasya ve transversus abdoministen gelen bir takım aponörotik bantlardan oluşur. İnférieur epigastrik arter ve ven, rektus arka yüzünde ilerlediğinden, linea semisirkularisin daha aşağısında, peritonla bu damarlar arasında sadece transversalis fasya vardır. Üç yassı kasın aponörozlarının birbirine

yapışmasıyla oluşan ve orta hat boyunca yukardan aşağıya doğru uzanan tendinöz hat ise linea alba olarak adlandırılır. Linea alba her iki rektus kasını ayıran anatomik bir yapıdır. Rizk (42), linea albanın karın kaslarının yapıştığı bir yapı olmaktan ziyade, bu kasların aponörozlarının birbirini çaprazladıkları bir yapı olduğuna inanır. Rizk'e göre karın duvarına en fazla zarar veren kesi vertikal orta hat insizyonudur. Karın duvarında en az tahribata yol açan kesi ise subkostal kesidir. Askar'a (43) göre, insanların %30'unda anterior ve posterior rektus kılıfı laminalarından gelen lifler tekli çaprazlanır. Yüzde 10'unda ise, ön rektus kılıfı laminalarının tekli çaprazlaşması ve arka kılıf laminalarının üçlü çaprazlaşması vardır. Bireylerin %60'ında ön ve arka kılıfın aponörotik lifleri üçlü çaprazlaşır. Ön ve arka kılıf laminalarının tekli çaprazlaştığı gruptaki kişiler linea alba hattından fitik gelişmesine daha yatkın olurlar.

2.5 İnsizyonel Herni Gelişiminde Risk Faktörleri

İnsizyonel herni; geçirilmiş bir operasyon sonrası muskuloaponörotik yara dokusundan ya da dren veya trokar yerinden peritonun dışarıya protrüze olması olarak tarif edilebilir. Karın ameliyatlarından sonra insizyonel fitik görülme insidansı %10-15'tir. İnsizyonel herni, primer cerrahiden sonra en sık ilk 2 yıl içerisinde görülürken, fitik onarımı sonrasında gelişen nüksler daha erken dönemde görülür (44). İnsizyonel fitik oluşumunda seçilen insizyonun tipi çok önemlidir. Maingot'nun (26-28) ifade ettiği gibi iyi bir insizyonun temel prensipleri kolay erişilebilir olması, genişletilebilmesi ve güvenilir olmasıdır.

Daha çok zaman alması, daha fazla kanama eğilimi olmasına rağmen transvers insizyonlar vertikal insizyonlara göre daha az insizyonel herni riski taşırlar. Ameliyat sonrasında, abdominal kaslar preoperatif güçlerine ancak 8. haftadan sonra ulaşabilirler. Herhangi bir risk faktörü olmadan ortaya çıkan insizyonel herniler ve yara ayrışmaları, genelde operasyondan hemen sonradır. Gergin olmayan dikişler, ölü boşluğun olmaması, yeterli debridman, hemostaz ve cildin düzgün bir şekilde karşı karşıya getirilmesi iyi bir yara iyileşmesi için gereken faktörlerdir (26-28). İnsizyonel fitik oluşumuna yol açan predispozan faktörler (26-28)

- **Obezite**
- **Yara kenarlarının gergin kapatılması**
- **Yara yeri enfeksiyonu**
- **Yara yerinde hematoma ve seroma**
- **İnsizyon tipi**
- **Yetersiz insizyon kapama tekniği**
- **Karaciğer sirozuna sekonder asit**
- **Steroid kullanımı**
- **Malnütrisyon (hipoproteinemi)**
- **Acil girişimler ve erken reoperasyonlar**
- **Postoperatif gelişen distansiyon**
- **Uygun olmayan suture materyali**
- **Eski insizyonun tekrar kullanılması**

- **Kronik akciğer hastalığı**
- **İleri yaş**
- **Diyabet**
- **Sigara kullanımı**
- **Malignite varlığı vb.**

Etiyolojik faktörler kontrol edilebilenler ve kontrol edilemeyenler olarak ikiye ayrılabilir. Kontrol edilebilen etiyolojik faktörler arasında obezite, insizyon şekli, kullanılan suture materyali ve yara yeri enfeksiyonu sayılabilir. Obezite elektif cerrahi girişimlerde az çok kontrol edilebilir (13, 45). İnsizyonel herni oluşumunda sistemik faktörlerden çok lokal faktörlerin rolü vardır. Yara enfeksiyonu en önemli risk faktörlerindendir. Tek başına ele alındığında insizyondaki yara enfeksiyonu herni gelişme riskini 4 kat arttırmaktadır (13, 45). Abdominal girişim uygulanan 1129 olguyu içeren bir çalışmada. bu olgular içinden insizyonel herni gelişenler incelendiğinde bunların %48'inde ilk ameliyatlardan sonra yara enfeksiyonu geliştiği saptanmıştır. Yine bu çalışmada postoperatif yara enfeksiyonu gelişen olgularda insizyonel herni oranı %23 olarak bulunurken, temiz yaralarda bu oranın % 4,5 olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda; eski orta hat insizyonunun yeniden kullanıldığı hastalarda yara enfeksiyonu gelişmesi halinde herni gelişim riskinin on kat arttığı ortaya konulmuştur. Yara yeri enfeksiyonu gelişmeyen durumlarda, laparotomi için eski insizyonun kullanılması halinde de herni gelişme riskinin iki katına çıktığı bulunmuştur (13, 45). İnsizyon tipleri ile herni gelişimi arasındaki ilişki

incelendiğinde, birçok çalışmada; orta hat vertikal insizyonlarında, transvers, subkostal veya paramedyan insizyonlara göre çok daha sık olarak herni geliştiği görülmüştür. Fasya lifleri karın ön duvarında transvers olarak uzanırlar. Vertikal insizyon bu lifleri ayırır. İnsizyon kapatılırken de sütür materyali kas liflerinin arasına girer. Gerilme, ıkınma, öksürme veya yatak içinde dönme ile olan kas kontraksiyonları yara kenarında çekilmeye neden olur ve sütürler fasya kenarını kesebilir. Kapatılan insizyonda karın duvarı kaslarının kasılması ile laterallere doğru kuvvet oluşur; bu durum da lifler arasındaki dikişlerin kesmesine yol açabilir. Bu nedenle vertikal insizyonlarda sütürler fasya kenarından 1,5–2 cm geriye konulmalıdır. Tam tersine transvers insizyonlar kapatılırken sütürler fasya liflerinin etrafından dolanırlar. Kasılma olduğunda lifler uygun şekilde karşı karşıya gelir ve sütürlerde yanlara doğru minimal kuvvet uygulanır (46, 47). Buna karşın elektif karın cerrahisi uygulanan hastalarda değişik tip insizyonlar arasında herni gelişimi açısından belirgin bir fark olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (48).

Yazarlara göre orta hat insizyonları sıklıkla kanama, travma veya intra-abdominal sepsis gibi acil durumlarda uygulanmaktadır. İnsizyonel fitik gelişmesinin nedeninin insizyon tipinden çok, bu girişimlerin altında yatan patolojiye bağlı olduğunu vurgulamışlardır. Bir çok çalışmada sütür teknikleri ile insizyonel herniler arasındaki ilişki araştırılmıştır (46, 47). Genel olarak tek tek veya devamlı sütür teknikleri arasında fark olmadığı bildirilmektedir. Ayrıca katların tabakalar halinde kapatılması ile tek tabaka halinde (en-block) kapatılmasının da herni gelişiminde tek başına etkili olmadığı gösterilmiştir (46, 47). Devamlı sütür

tekniki ile kapatma işleminin daha kısa sürede tamamlandığı ve sütün materyali maliyetinin daha düşük olduğu ve bu tekniğin insizyonel herni riskini arttırmadığı bildirilmektedir (46, 47). Teorik olarak, devamlı sütün tekniğiyle gerilim kuvvetinin tüm yara kenarlarına dağıtılması ve daha az doku nekrozu oluşturması gibi avantajları da vardır (13, 45). Laboratuvar çalışmalarında sütün yara uzunluğu oranı 4-1 olacak şekilde, devamlı sütün tekniği kullanıldığında, daha iyi bir kollajen depolanımı olduğu görülmüştür. Aynı orandaki aralıklı süturlarda kollajen oluşumu daha azdır (7). Yara iyileşmesinin erken fazında, kullanılan sütün materyali önemlidir. Absorbe olmayan sütünlerin gerilme kuvvetleri hayat boyu sabit kaldığından avantajlıdır, ancak kronik irritasyon nedenidirler. Absorbe olmayan sütünlerin sinüs oluşumu, enfeksiyon veya sütünün geç dönemde fasyayı yırtması ile oluşan, küçük, yuva şeklindeki herni oluşumları gibi dezavantajları vardır. Absorbe olabilen sütünler ile bu sorunların önüne geçilebilir, ancak materyalin yara iyileşmesi tamamlanıp, yeterli yara gerilme kuvveti kazanıncaya kadar uzun bir süre emilmemesi gerekmektedir. Dion ve ark. (13, 45) yama uygulamasında prolen dikiş ve titanyum klips kullanımını karşılaştırmışlardır. Prolen dikişlerin klipslere göre belirgin olarak daha yüksek gerilme kuvveti sağladıklarını göstermişlerdir. İdeal sütün materyali yüksek gerilme kuvvetine sahip olmalı, monofilaman yapıda olmalı ve absorbe olabilen özellikte olmalıdır. Sütün materyallerinin insizyonel herni oluşumundaki rolleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Polidioksanon ve poliglikonat monofilaman yapıda ve absorbe olabilen sütün materyalleridir. Kendi gerilme kuvvetlerinin %70-75'ini 14 gün süreyle korurlar ve 180-210 günde tam olarak absorbe olurlar. Bu nedenle

fasya kapatılması için ideal materyal olduklarını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (13, 45). Buna karşın poliglaktin gibi daha hızlı absorbe olan materyaller kullanıldığında insizyonel herni insidansı artmaktadır (13, 45). Fasyanın uygun şekilde kapatılması için sütürler fasya kenarına en az 1 cm uzaklıktan konulmalı ve sütürlerin birbirine uzaklıkları da en fazla 1 cm olmalıdır. Sütür materyalinin uzunluğu yara uzunluğunun dört katından daha kısa olursa, sütürler arasına yeterli miktarda doku alınamamasına bağlı olarak herni gelişme riski artmaktadır. Sütürlerin çok fazla sıkılması da doku iskemisi ve nekroza yol açarak yara ayrışması ve herni oluşumuna yol açar (13, 45). Fıtık oluşumunda lokal faktör olarak fasyal defektle herni oluşumu arasında direkt bağlantı kurulmuştur. Defekt ne kadar büyükse o kadar çok herni oluşma ihtimali bulunmaktadır (18). İnsizyonel herniler boyutlarına göre; küçük (<5 cm), orta (5-10 cm) ve geniş (>10 cm) herniler olarak sınıflandırılırlar (18). Doku bozukluklarında, örneğin; aort anevrizması olan hastalarda, fıtık oluşma insidansında artış söz konusudur. Aort anevrizması sebebiyle ameliyat olanlarda fıtık gelişme oranı 3,5 kat daha fazladır. Bu da altta yatan bağ dokusu hastalığının predispozan bir faktör olabileceğini göstermektedir. Herni gelişme riskini abdominal kapama yöntemi de etkiler. 1000 hastalık seriyi içeren bir çalışmada, orta hat insizyonu olup yara yeri enfeksiyonu gelişenlerde, fıtıklaşmada önemli bir artış olduğu saptanmıştır. Orta hat insizyonunun bir risk faktörü olduğunu söylese de, bu çalışmalardaki hastalarda elektif ve acil hastalar karışıktır. Eğer sadece elektif hastalar göz önüne alınırsa, orta hat insizyonunun subkostal,

transvers veya paramedian kesilere göre fitik gelişim riskini arttırmadığı görülür (13, 45).

2.5.1 İnsizyonel Herni Tedavisi

Günümüzde artık protez yamalar fitik onarımında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Fıtık tamirinde, fitik oluşmuş bölgenin kenarlarından 4-5 cm daha geniş bir alana yamanın yayılması ve aponörotik dokuya tespiti genelde kabul edilen tedavi seçeneğidir. Yamanın serileceği saha fasyanın üstü (onlay), kas dokusunun hemen altı, arka rektus kılıfının üstü (sublay), ya da arka kılıf ile periton arası (overlay veya inley) olabilir. Nüks oranları diğer insizyonel hernilerden oldukça fazla olan 10-12 cm den büyük fitikler için ise 'Rives-Stoppa sublay yama uygulaması' tercih edilir (47). İnsizyonel fitiklerin tedavisi cerrahidir ve uygulamada genellikle üç temel yaklaşım vardır. Bunlar sırasıyla primer onarım, protez yama ile açık onarım ve laparoskopik onarımdır. Cerrahi onarımın en büyük sorunu nükstür (47). Yama ile yapılan onarımlardaki nüks oranı, primer onarımlardakinden yaklaşık %25 daha azdır. Laparoskopik onarımın en az nüks görülen tedavi yöntemi olduğuna dair yayınlar mevcut olsa da, henüz bu konuda kesin bilgiler yoktur (47). Dört santimetreden küçük ve çevresinde yeterli sağlam doku bulunan fitikler primer olarak onarılabilir. Büyük fitiklere veya küçük, ancak birden çok sayıdaki fitiklere yama ile onarım uygulanmalıdır. Primer veya nüks insizyonel fitikli 200 hastanın randomize olarak, primer veya yama ile onarıldığı çok merkezli bir çalışmanın üç yıllık sonuçlarına göre; primer fitiklerde sütürle

onarımın %43'ünde, yama ile onarımların %24'ünde nüks görülmüş, nüks fitıkların sütürle onarımında %58, yama ile onarımında ise %20 oranında nüks tespit edilmiştir (47).

Primer onarım yöntemleri şu şekildedir;

- **Primer onarım**
- **Primer onarım ve gevşetici insizyon**
- **Mayo onarım**
- **Shoelace onarımı**
- **Cattell yöntemi**

Primer onarım; Fıtık kesesi ve içeriği rektus önünde dikkatlice aranarak serbestleştirilir ve karın boşluğuna redükte edilir. Defekt kenarındaki yağlı dokular ön ve arka taraftan en az 3-4 cm diseke edilerek, sağlıklı fasya ortaya çıkarılır ve orta hatta bir araya getirilir. Emilmeyen bir dikiş malzemesi kullanılarak, defektin her iki yanındaki sağlam fasyadan geniş adımlarla sütürler geçilir ve fasya yaklaştırılır. Cilt altı dokuda geniş bir cep oluşturmuş fitıklarda seroma oluşmasını engellemek için aspiratif drenler yerleştirilebilir. İnsizyonel fıtık onarımından sonra nüks gelişme riski farklı serilerde %20-46 arasındadır (47). Primer sütürle kapama yönteminde yüksek nüks oranları görülse de, 4 cm'den küçük fitıkların tamirinde faydalı bir yöntem olduğu düşünülür. Hasselink ve ark. (47) 4 cm'den büyük hernilerde görülen %41'lik nüksün 4 cm'den küçüklerde %25'e düştüğünü göstermişlerdir. Ancak bu oran yine de oldukça yüksektir. Primer onarım+gevşetici insizyon; Bu yöntemde primer onarıma ilaveten, oluşan gerilimi düşürmek amacıyla, gevşetici insizyonlar yapılır. Keel

işlemi olarak da adlandırılan bu yöntemde rektus anterior fasyası iki taraflı olarak insize edilir (47). Bu yöntem genellikle orta hat insizyonları için geliştirilmiştir. Linea alba yeniden rekonstrükte edilir ve gerilimler minimale indirilir. Orta hat fitiği olan hastalarda linea alba ve abdominal kasların dizilimleri bozulmuştur. Büyük fitıklarda linea albanın çok iyi bir şekilde rekonstrüksiyonu da zorlaşmaktadır. Bu nedenle fasya tamirini takiben çoğu kez rahatlatma insizyonları yapılmaktadır (47).

Mayo onarımı; Primer onarımın farklı modifikasyonlarından ve en çok bilineni olan bu yöntemde, fasya iki kat halinde kruvaze şeklinde, katlar üst üste gelecek şekilde kapatılır. Bu yöntemle % 29-54 arasında nüks oranları belirtilmiştir (47). Mayo tekniği uygulanan 208 insizyonel hernili hastayı içeren bir çalışmada hastalar 5 yıl boyunca izlenmiş ve nüks gelişiminde dört risk faktörünün (siroz, kronik öksürük, VKİ>30, fıtık çapı >4cm) önemli olduğu vurgulanmıştır. Nüks gelişen hastalarda bu risk faktörlerinden en az ikisinin bulunduğu gösterilmiştir. İnsizyonel herni tamirinde vertikal mayo yönteminin, bu dört risk faktöründen sadece birinin olduğu durumlarda iyi bir yöntem olduğu, iki ya da daha fazla risk faktörü varlığında ise diğer tekniklerin tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir (47).

Shoelace yöntemi; Normal anatomi ve fonksiyonun yeniden sağlanması için yeni bir linea alba oluşturma tekniğine dayanan bir yöntemdir. İki temel basamaktan birisi güçlü bir orta hat oluşturmaktır. Bunu yaparken öncelikle her iki rektus anterior kılıfının mediyalinden sütür geçilir. Daha sonra ikinci basamak olarak rektus kası uygun pozisyona getirilir. Bu sırada anterior rektus kılıfından

çok sık ve devamlı sütürler geçilerek fonksiyonel ve anatomik olarak karın ön duvarı onarımı yapılır. Öncelikle fitik kesesi cilt altı doku ve fasya kenarlarından ayrıştırılarak serbestleştirilir. Anterior rektus kılıfları disseksiyonla ortaya konulur. Fitik kesesi açılmadan karın içine redükte edilir. Her iki rektus kılıfı orta hattın 1-1,5 cm lateralinden insize edilerek iki fasya Őeridi oluşturulur. Bu iki Őerit vertikal planda 16 monofilaman sentetik (polipropilen veya poliamid) sütürle ve devamlı dikiŐle dikilerek yeni bir linea alba elde edilir. Daha sonra iki tarafta kalan anterior rektus kılıfları birbirlerine, her iki kenarın 1 cm lateralinden shoelace sütür tekniği kullanılarak dikilir. Dikiş hattı ilk ve ikinci tabakalarda insizyon açıklığının tamamını kapsayacak ve fitik üst ve alt kenarını 2 cm geçecek Şekilde yukarı ve aşağıya doğru uzatılmalıdır. Bu yöntemle n rektus kılıfı, rektus kasları ve arka kılıf anatomik ve fonksiyonel konumuna getirilir. İkinci sıra dikiş konulurken sütürler insizyonun üst ucundan başlar. Bir taraf rektus n kılıfı lateraline dış tarafından girilip karŐısından çıkılır. Aynı tarafın 1 cm aŐaĐısından tekrar girilip, karşı taraf rektusundan çıkılarak sanki bir botun ipleri (shoelace) sıkıca baĐlanıyormuŐ gibi karŐılıklı getirilir. Ancak yara yeri enfeksiyonu sık görülür ve nüks gelişmesine zemin hazırlar (47).

Yama ile onarım;

1900'l yıllardan günümüze dek çok sayıda değişik yapıda yama materyali üretilmiştir. 1962'de monofilaman polipropilen yamanın üretilmesi ve kullanıma girmesi ile insizyonel hernilerdeki %30–50 oranlarındaki nksler giderek azalmaya başlamıştır. Günümüzde kullanılan başlıca yama materyalleri;

Tek Katlı Yamalar

- **Polyester (Parietex)**
- **Polipropilen - Multiflaman, monoflaman (Prolen)**
- **Perfore PTFE (Mycromesh) Çift Katlı Yamalar**
 - **ePTFE (Dualmesh, dualmesh plus)**
- **Prolen+PTFE (Composix mesh)**
- **Prolen+Seprafilm (Sepramesh comp)**
- **Prolen+Kollajen membran (Parietene comp)**
- **Polyester+Kollajen membran (Parietex comp)**
- **Polyester+Poliüretan (HI-TEX) 19**
- **PP+PDS+ORC (Proceed)**
- **PP+PVDF (Dynamesh) Polipropilen Yamalar**
 - **Prolen, Surgipro**
 - **Prolite, Parietene**
 - **Marlex, Trelex**
- **Softmesh Polyester Yamalar**
- **Mersilen**
- **Dacron**
- **Parietex Genişletilmiş Politetrafloroetilen Yamalar (ePTFE)**
- **Mycromesh**
 - **Mycromesh plus**
- **Gümüş karbonat ve klorhekzidin diasetatlı mikst Yamalar**
- **Polipropilen + Poliglaktin 910**
- **Vypro I, II**

Polipropilen Yama: Absorbe olmayan, örgülü monofilaman polipropilenden üretilen bir yama materyalidir. Polipropilen yama batın içi organların üzerine direkt yerleştirilirse yoğun yapışıklıklara neden olur (49). Tüm dünyada kolay temin edilmesi ve fiyat avantajı sebebiyle en sık kullanılan yama materyalidir.

Vypro Yama: Absorbe olabilen multiflaman yapıdaki poliglaktinle, absorbe olmayan multiflaman polipropilenin, yaklaşık olarak eşit oranlarda karıştırılmasıyla üretilmiştir. İçinde bulunan polipropilen lifler sağlamlığı, poliglaktin ise esnekliği sağlamaktadır.

PTFE Yama: Genişleyebilen poliyetrafloroetilenden üretilmiştir. Absorbe olmayan bir yama materyalidir. Yüzeyi düz bir tabaka halindedir, ancak mikroporları vardır. Bu sayede polipropilen yamadan daha az yapışıklığa sebep olur. Ancak mikroporları olduğundan doku inflamatuvar cevabı daha azdır (49).

Sepramesh: Polipropilen yamadan oluşan yeni bir kompozit materyaldir. Bir yüzünde seprafilmde kullanılan bileşenler kullanılmıştır. Bu kombinasyonun oluşturulmasındaki amaç; polipropilen yamanın kuvvetli 20 nüfuz etme yeteneğinden faydalanılırken, iç yüzeyde geçici bir bariyer oluşturarak yapışıklık oluşmasını engellemektir (49).

Composix Yama: Bir yüzü PTFE kaplı çift kat örgülü polipropilen yama materyalidir. PTFE bir teflon ürünü olup tıpta vasküler greftlerde ve sütür materyallerinde sıkça kullanılmaktadır. PTFE'nin küçük porları sayesinde

dokunun içeri doğru büyümesi engellenerek, doku yapışıklıklarının önüne geçilir. Emilmeyen ve inert madde olması sebebiyle yabancı cisim reaksiyonu göstermez.

Dual Yama: Duvar sağlamlaştırıcı olarak Polietilen Terifitalat ve absorbe olmayan adezyon bariyeri olan Polieterüretan'dan üretilmiştir. Adezyon bariyerinin absorbe olmaması sebebiyle postoperatif yapışıklığa izin vermez.

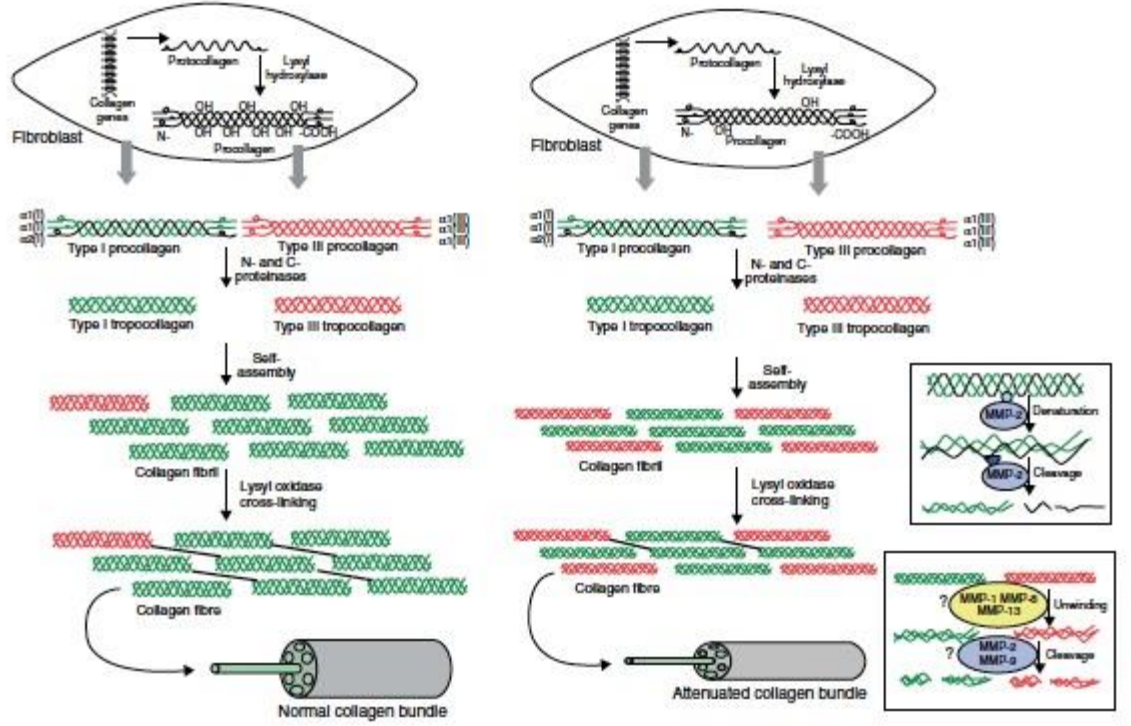
Soft Tissue Patch: 4. jenerasyon polyester olan Polietilen Terifitalat'tan üretilmiştir. Esnek bir yapıya sahiptir, abdominal bölgenin hareketlerine uyum sağlar. Bu nedenle karın duvarında gerilmeye bağlı yırtılma ve kopmalar görülmez.

Kompozit Yama: Duvar sağlamlaştırıcı olan Polietilen Terifitalat'tan ve Gliserol ile stabilize edilmiş, Tip 1 kollajen yapısındaki Polietilenglikol'den üretilmiştir. Çok hızlı kapsülizasyon sağlar. Doku fiksasyonu, hemostaz ve rejenerasyon istenilen vakalarda abdominal duvar yaması olarak kullanılabilir.

2.5.2 Kollajen ve MMP'lerin Fıtık Oluşumundaki Rolü

Kollojen, ECM'in ana maddelerindendir ve gerilme kuvvetini sağlayan başlıca proteindir. Tip 1 kollojen matür ve en stabil kollajen formudur, tip 3 kollajen immatür formudur ki bu da insizyonel ve inguinal hernili hastaların ECM'inde daha fazla konsantrasyonlarda bulunur (50) (Şekil 1). Abdominal hernili hastaların konnektif dokularında tip1/3 kollajen oranının azalması, ya kollajen sentezindeki primer kusurlardan ya da kollajen ekspresyonunun düzensiz ECM

degradasyonu sebebiyle düzenlenmesinden kaynaklanabilir. MMP'ler ECM degradasyonunda yer alan en önemli enzimler olarak bilinirler (51).



Şekil 1. Sağlıklı doku ve herni gelişmiş dokuda kollajen yapısındaki değişimler (50).

MMP'ler bakır metalloproteinaz ailesinde yer alır ve endopeptidaz aktivitesi olan ana ekstrasellüler proteinlerdir. Sayısız fonksiyonel biyolojik etkisi vardır; hücre büyümesi ve apoptozisi düzenleme, anjiyogenezisin etkisini tersine çevirme, hücre motilitesini düzenleme ve immün sistem üzerine olan etkiler vb. Dahası, MMP'ler ECM'in degradasyonunda da önemli rollere sahiptirler. MMP'ler mezenşimal ve inflamatuvar hücrelerden salgılanırlar; nötrofiller, fibroblastlar ve kondrositler gibi. Ekspresyonları, büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonlar tarafından düzenlenir; TGF-B1, VEGF, IL-1,12,18, norepinefrin ve östrojen.

ECM etkileşimleri sitoskleteal değişimler tarafından da düzenlenir. MMP aktivitesi pek çok faktörle kontrol edilir; gen ekspresyonu yoluyla, zimojenlerin aktivasyonu ve spesifik inhibitörlerle aktif enzim inhibisyonu (esas olarak α 2-makroglobulin ve MMP'lerin doku inhibitörleriyle (TIMP'ler)) kontrol edilir (52).

MMPler kollajenolitik aktiviteleri sebebiyle abdominal herninin patofizyolojisinde yer alır. Abdominal hernili hastaların fasyalarındaki bozulmuş tip1/3 kollajen oranı, kollajen degradasyonunun MMP'nin fazla ekspresyonu sebebiyle düzenlenmiş olmasına bağlıdır. Bu sekonder kollajen disfonksiyonları dışında, direk hernili hastaların transversalis fasyalarının elastik lif sistemlerindeki defisitlerin, son zamanlarda tropoelastin ve lizil oksidaz benzeri enzimlerin sentezinde azalma ve elastaz overekspresyonu tarafından oluştuğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Ayrıca direk inguinal hernili hastaların transversalis fasyalarında TGF-B1'in over-ekspresyonu gözlenmiş olup (52); tam olarak açıklanamasa da bu faktör herni hastalarında MMP ekspresyonuna ve metabolik aktiviteye de novo etkisi göstererek, veya MMP over-ekspresyonunda kompensatuar faktör olarak yer alarak bu etkiyi gösterebilmektedir.

MMP overekspresyonu ve abdominal herni arasındaki bağlantı ilk Bellon ve arkadaşları tarafından gösterilmiş, burda MMP-1 ve MMP-2'nin, direk ve indirek inguinal herni hastalarının transversalis fasyasındaki ekspresyonu çalışılmıştır (53). Bu çalışmada, direk inguinal herni hastalarının fasyalarındaki artmış MMP-2 seviyeleri, direk ve indirek inguinal herni hastaları arasında farklı fizyopatolojik mekanizmalar olduğu düşündürmüştür. Sonraki dönemlerde MMP'lerin primer ve

rekürren abdominal hernilerin oluşumundaki rolünü açıklamak için pek çok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla inguinal, insizyonel ve rekürren abdominal hernilerde; fasya, deri, herni kesesi ve kan örneklerinde MMP seviyeleri ölçülmüştür. Hücre-hücre ve hücre-matrix etkileşim mekanizmasının anormal MMP yapımında sebep faktör oluşunu dışlamak için, MMP mRNA ekspresyonu deri fibroblast kültüründe incelendi.

Gelatinaz 2A olarak da bilinen MMP-2 16q13 gen bölgesinde bulunan 17kDa bir peptidazdır. Tip 1,2,3,4,5 ve 9 kollajenler de dâhil ECM'in pek çok molekülünü parçalar, bu sebeple maximum aktivitesini sekretuar hücrelerde veya yakınlarda gösterdiği düşünülür (54). Yakın zamandaki kanıtlar MMP-2'nin direk inguinal hernin fizyopatolojisindeki en önemli proteolitik enzim olduğu düşündürmektedir. İndirek hernili hastalarla karşılaştırıldığında, direk inguinal hernili hastaların transversalis fasyalarında MMP-2'nin önemli ölçüde fazla olduğu gösterilmiş (55). Bu artış yaşla alakalı olabilmektedir; direk inguinal hernili genç hastalar yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde MMP-2 overekspresyonu göstermektedir (55). Aynı zamanda TIMP-2'nin direk inguinal hernili hastaların transversalis fasyalarında düşüşü 2 tip herninin farklı patolojik mekanizması olduğu teorisini desteklemektedir (54). Diğer bir çalışmada direk veya rekürren inguinal hernilerde primer indirek hernilere göre MMP-2 serum düzeylerinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (53). Aynı çalışmada indirek veya rekürren hernili hastaların serum MMP-2 seviyesi kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Her ne kadar kesin sonuç olmasa da ya herni

oluşumunun kendisi MMP-2 nin yapımını stimüle etmekte ya da MMP-2'nin ekspresyonundaki artış herni oluşumuna zemin oluşturmaktadır.

MMP-2'nin insizyonel herni oluşumundaki rolü henüz açıklanamamıştır. Rosch ve arkadaşları benzer MMP-2 enzim aktivitesini ve ekspresyonunu rekürren insizyonel herni ve kontrol grubunun deri skar dokusundaki fibroblast kültüründe göstermişlerdir (56). Fakat MMP ekspresyonunun kontrollü bir çevrede (kontrol grubu) objektif ölçümü bu çalışmaya avantaj sağlasa da, MMP-2 ekspresyonu ex vivo ölçülmüş ve fibroblastların da içinde olduğu, inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonel kontrolü, büyüme faktörleri, hormonlar, endojen inhibitörler, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri gibi MMP sentezinde önemli rol aldığı bilinen faktörlerden eksik bir çalışma olmuştur (52). Diğer taraftan, Salameh ve arkadaşları, MMP-2 seviyelerinin insizyonel herninin insizyon hattından alınan fasya örneklerinde önemli ölçüde arttığını gösterirken, MMP-1 ekspresyonunun ise kontrol grubuyla benzer olduğunu göstermişlerdir. Bu da MMP-2 ekspresyonuyla insizyonel herniye yatkınlık arasında olası bir ilişki olduğunu göstermiştir (52). MMP-2'nin insizyonel herninin fizyopatolojisindeki rolü sınırlı sayıdaki çalışmalarla ortaya konulabilmiş olup ve henüz kesin bilgiler sözkonusu değildir.

Fibroblastların biyomateryale göre davranış göstermesi MMP ekspresyonunun incelenmesi bakımından, klinik herni araştırmalarına ilginç bir bakış açısı getirmiştir (56).

Yapılan alışmalarda Disba-01, $\alpha\beta3$ (Disintegrin)'in integrini bloke ederek integrinle ilişkili olan yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği ortaya konulmuştur. integrin blokajı yaparak ve MMP-2, TIMP ve kollajen Tip I-III aktivitesi ve doku şekillenmesi arttıarak doku tamirinde yararlı olabileceğini belirtmektedir. Bu çalışmadaki amacımız farelerde insizyonel hernilerin sonrasında yara iyileşmesinde Disba-01 tarafından indüklenen karın duvarının histolojik, biyokimyasal ve ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi analizini belirlemek için tasarlanmıştır.

İnsizyonel herniler defektif yara iyileşmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bir $\alpha\beta3$ integrin blokörü olan Disba-01'in yara iyileşmesinin hızını kontrol ettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla yeni yara iyileşmesi terapilerinde bir hedef olabilir. Çalışmanın amacı; farelerde indüklenmiş insizyonel herninin ardından oluşan yara iyileşmesinde Disba-01 tarafından meydana getirilen değişiklikleri belirlemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı ve Deney Hayvanlarının Seçimi

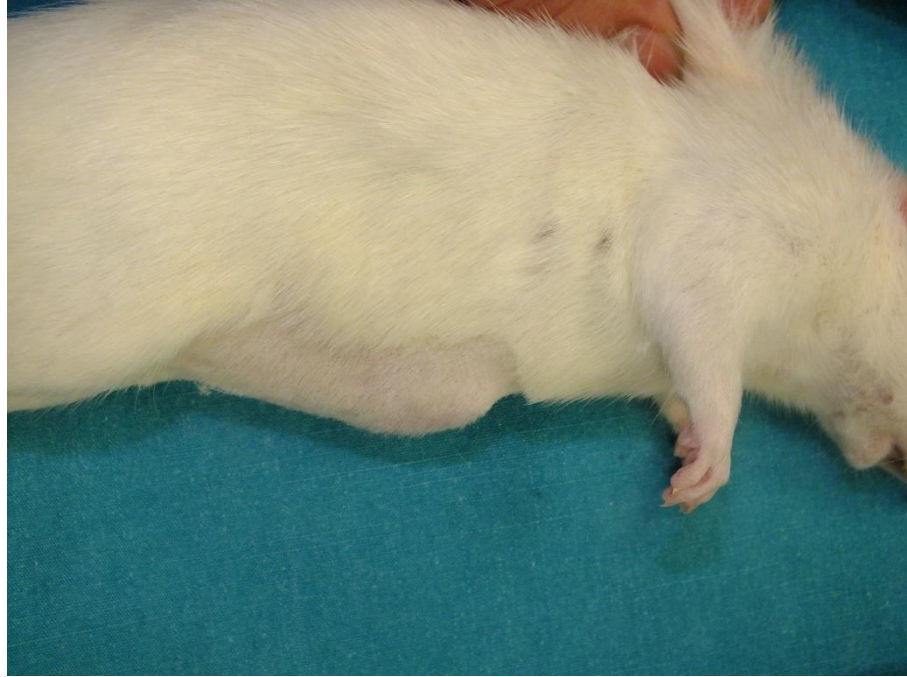
Çalışma Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun onayı alınarak yapıldı (G.Ü.ET-15.046) (Ek 1). Çalışmada, ağırlıkları ortalama 250 gr olan, ortalama yaşları 4 ay olan toplam 36 adet dişi Wistar-albino türü rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak 6 gruba ayrıldı ve her grup 6 rat olacak şekilde oluşturuldu. Deney süresince ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Ratlar her kafeste 6 rat olacak şekilde kafeslere yerleştirildi. Oda sıcaklığı yaklaşık 21 °C'de tutuldu. Ratlar araştırma süresince standart pelet yem ile beslendi ve su ihtiyaçları musluk suyu ile karşılandı. Ratlar çalışmadan önce 12 saat aç bırakıldı ancak su alımlarına izin verildi. Cerrahi anestezi, intramuskuler olarak Ketamin Hydrochloride (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozuna ilave olarak Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer Health-Care) 5 mg/kg dozunda enjeksiyonu ile sağlandı.

3.2 İnsizyonel Herni Oluşturulması

Anestezi sonrası ratların karın duvarları traş edildi ve batikon solüsyonu ile temizlendi. Yaklaşık 5 cm'lik dermal insizyon yapılarak orta hattın her iki lateral kenarına doğru yaklaşık 2 cm uzunluğunda dikdörtgen şeklinde cilt flepleri kaldırıldı. Avasküler planda linea alba net olarak ortaya konuldu. Fasya ve

peritonda 2x2 cm'lik kesi yapılarak periton ve cilt ayrı ayrı olacak şekilde 0.5-1 cm aralıklarla 4/0 vicryl sütürlerle tek tek olarak kapatıldı. Bu işlemlerden sonra ratların analjezisi sağlanarak 2 hafta beklendi ve herni oluşumunu gerçekleştikten sonra çalışmaya balandı.

Bu sürede ratlar standart pelet yem ile beslendi ve su ihtiyaçları musluk suyu ile karşılandı (Resim 1).



Resim 1. İnsizyonel herniye ait görünüm.

İnsizyonel herni oluşumu 14. günde tamamlandıktan sonra 15. gün ratlar tek tek değerlendirildi. Herni oluşturulan tüm ratlarda İH'nin oluştuğu görüldü.

3.3 Grupların Oluşturulması;

Grup I; Sham (SHAM)

Grup II; İnsizyonel herni-kontrol grubu (KONTROL)

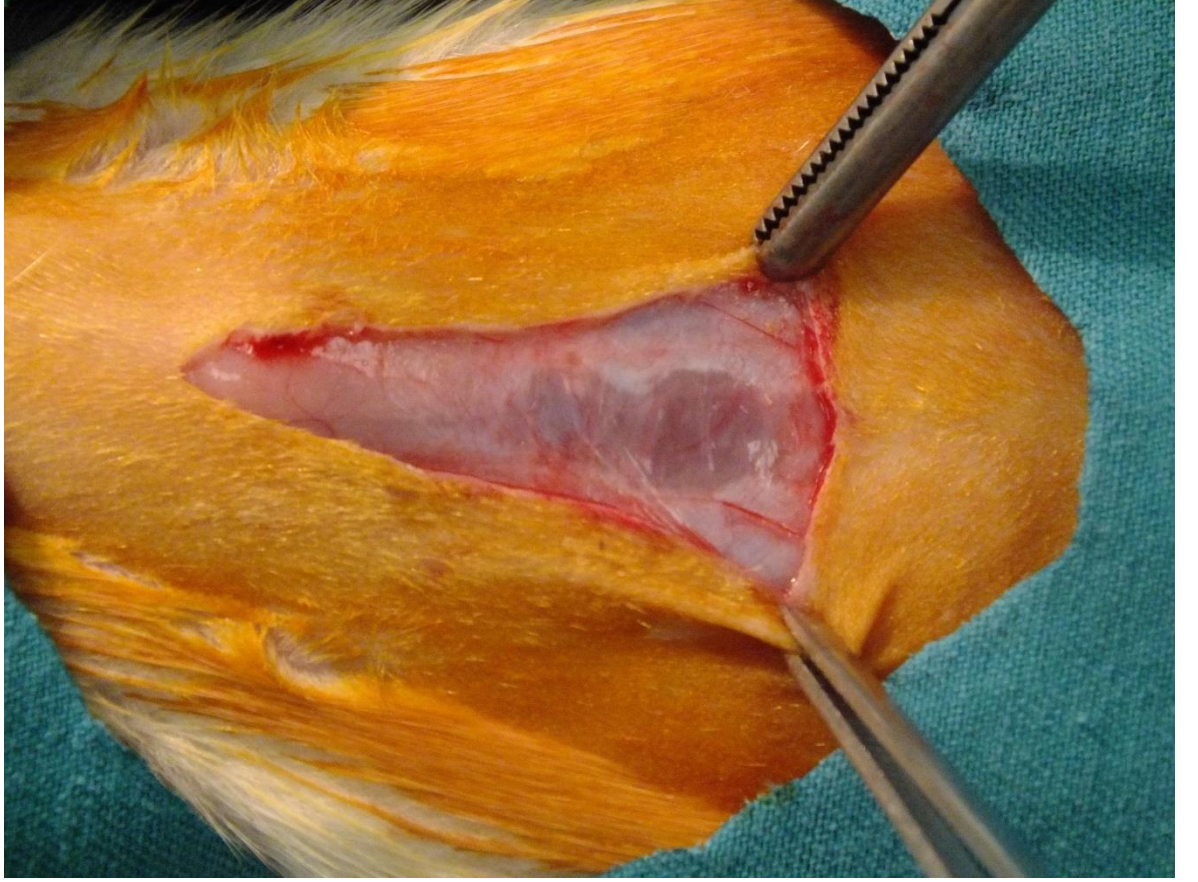
Grup III; İnsizyonel herni+primer onarım grubu (POI)

Grup IV; İnsizyonel herni+primer onarım+Disba-01 grubu (POD)

Grup V; İnsizyonel herni+primer onarım+greft grubu (ONLAY)

Grup VI; İnsizyonel herni+primer onarım+greft+Disba-01 grubu (ONLAYD)

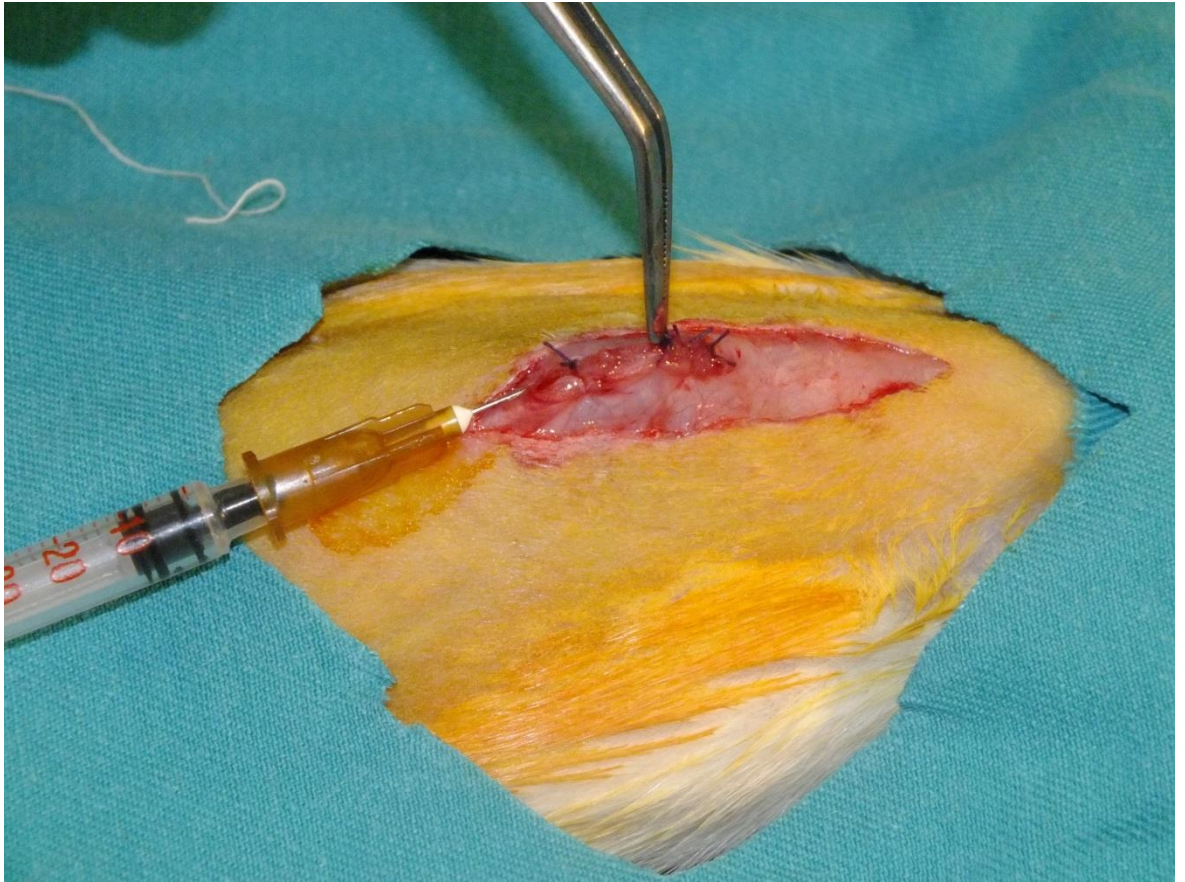
Sham grubu hariç tutulmak üzere 15. gün ratlara tekrar anestezi uygulandı. Anestezi sonrası ratların karın duvarları traş edildi ve batikon solüsyonu ile temizlendi. Steril şartlar sağlandıktan sonra karın duvarına cilt kesisi yapılarak oluşturulan insizyonel herni keseleri gözlendi (Resim 2).

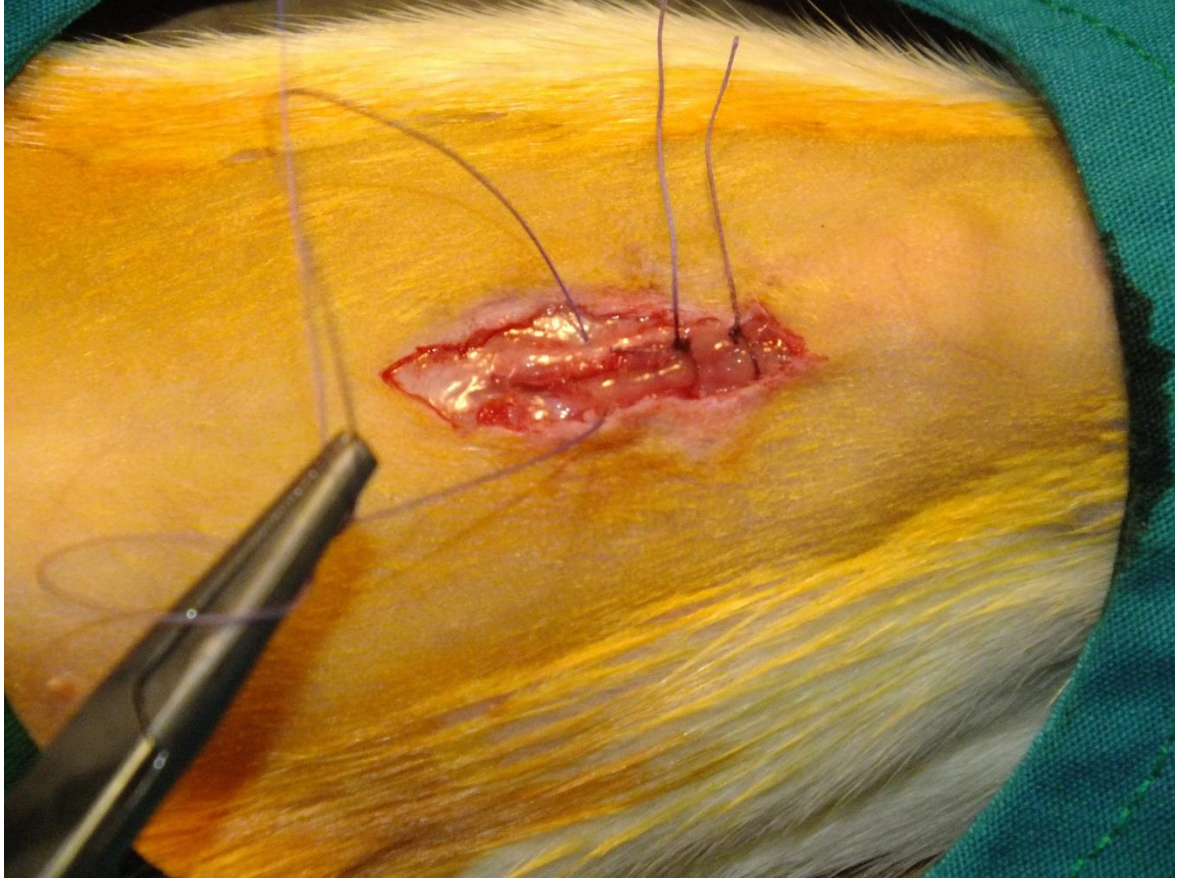


Resim 2. İnsizyonel herni kesesine ait görünüm.

Grup II'de herni kesesi görüldükten sonra cilt tekrar kapatıldı. Kontrol grubu olarak alındı.

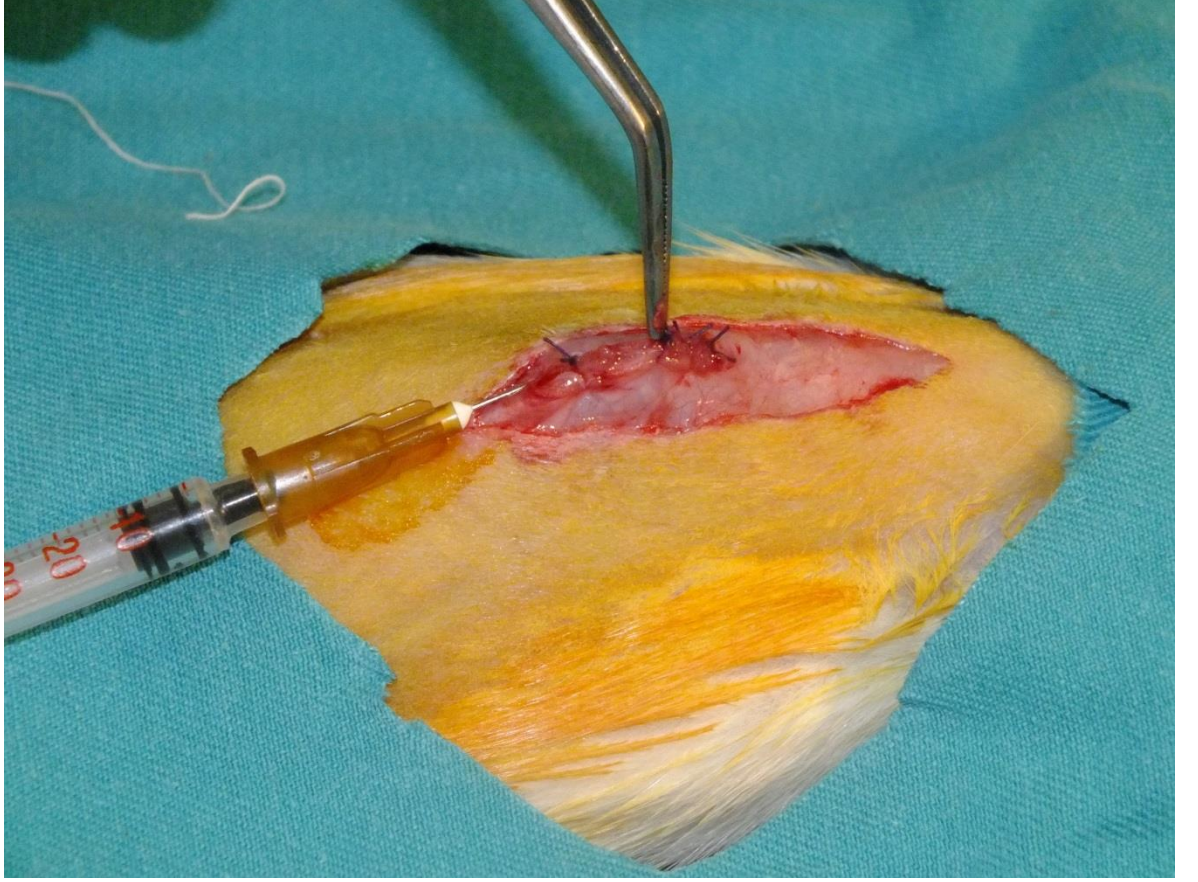
Grup III'te herni kesesi içindeki yapışıklıklar diseke edildi. Herni fasya kenarları 0.5-1 cm'lik aralıklarla 3/0 vicryl suturelerle tek tek kapatılarak primer olarak onarıldı (Resim 3).





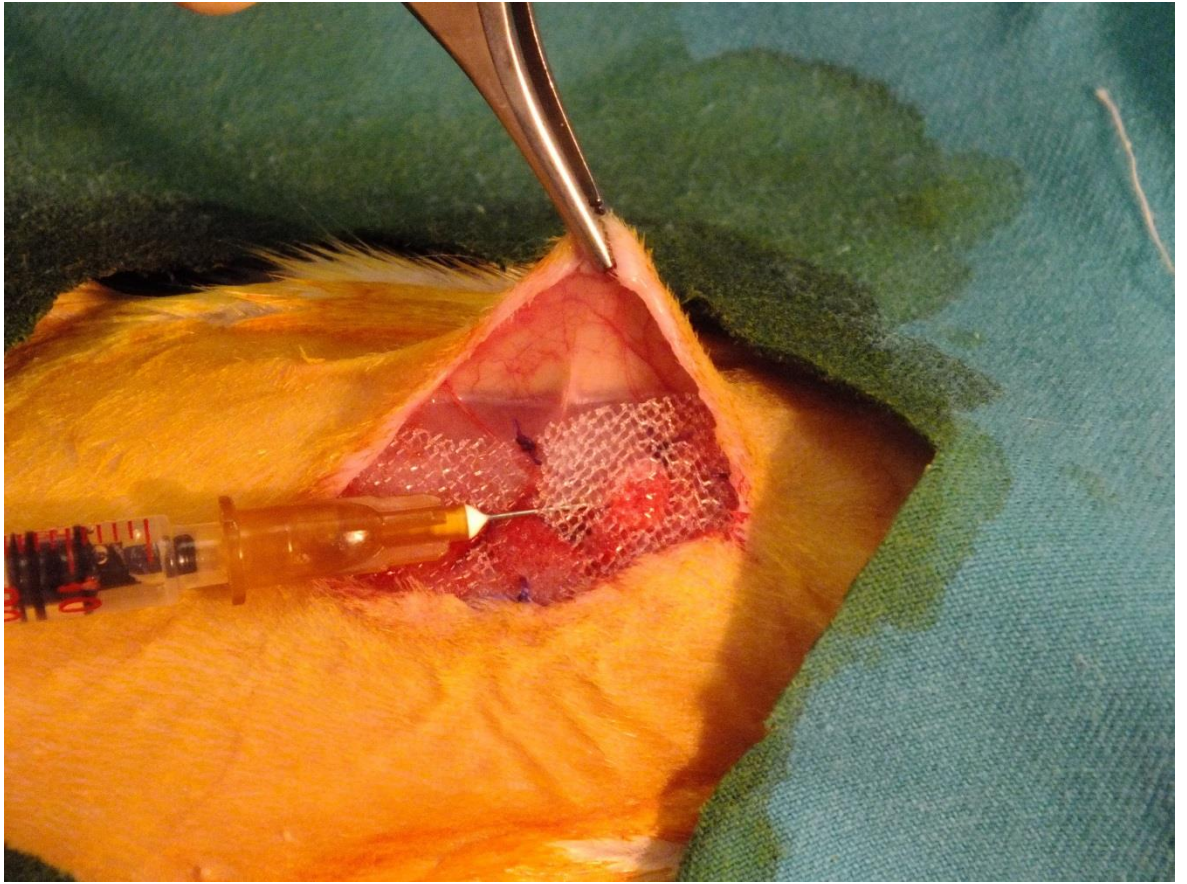
Resim 3. İnsizyonel herninin primer olarak onarılması.

Grup IV'te herni fasya kenarları 0.5-1 cm'lik aralıklarla 3/0 vicryl sütürlerle tek tek kapatılarak primer olarak onarıldı. Primer onarıma ilave olarak Disba-01 uygulandı (Resim 4).



Resim 4. İnsizyonel herninin primer olarak onarılması ve Disba-01 uygulanması.

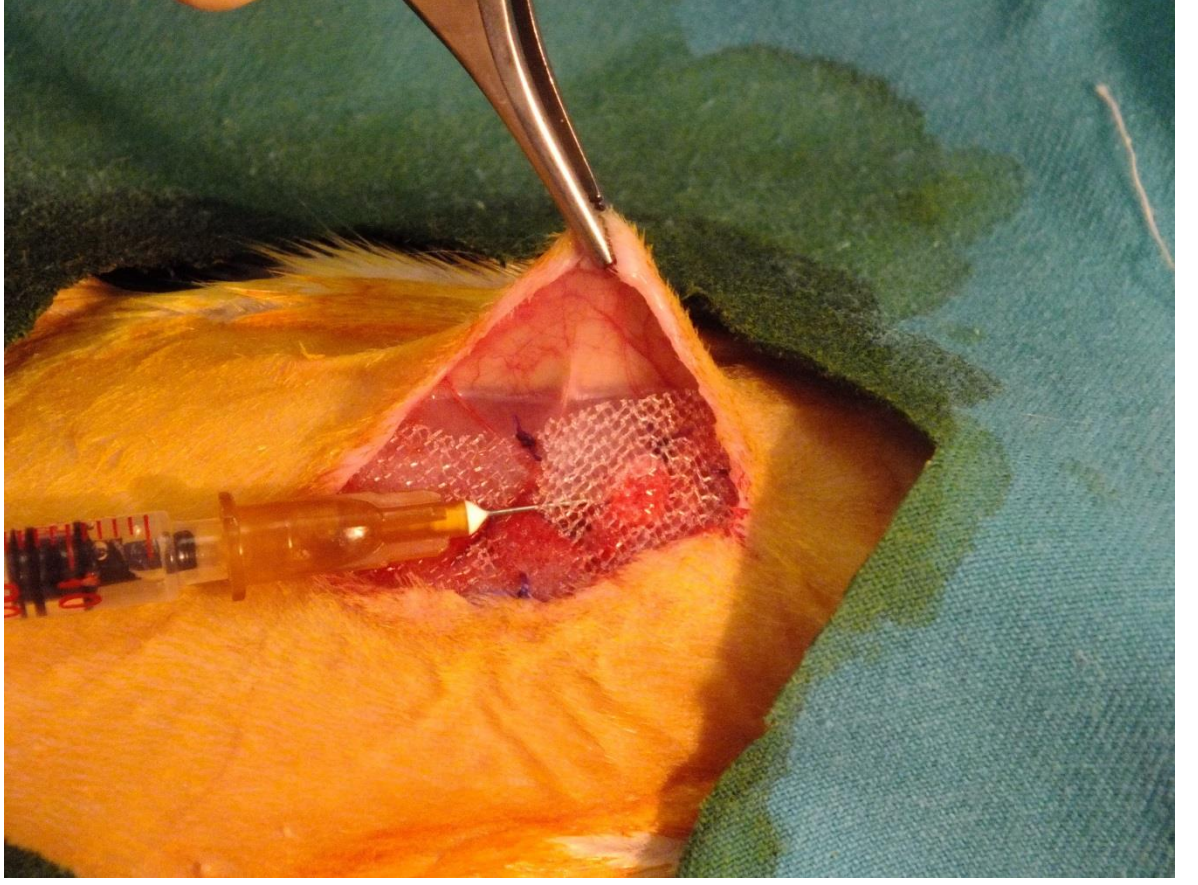
Grup V'te herni fasya kenarları 0.5-1 cm'lik aralıklarla 3/0 vicryl sütürlerle tek tek kapatılarak primer olarak onarıldı. Primer olarak onarıldıktan sonra onlay olarak greft kullanıldı (Resim 5).





Resim 5. İnsizyonel herninin primer olarak onarılması sonrası greft uygulaması.

Grup VI'da ise herni fasya kenarları 0.5-1 cm'lik aralıklarla 3/0 vicryl sütürlerle tek tek kapatılarak primer olarak onarıldı. Primer olarak onarıldıktan sonra onlay olarak greft konuldu ve Disba-01 uygulandı (Resim 6).



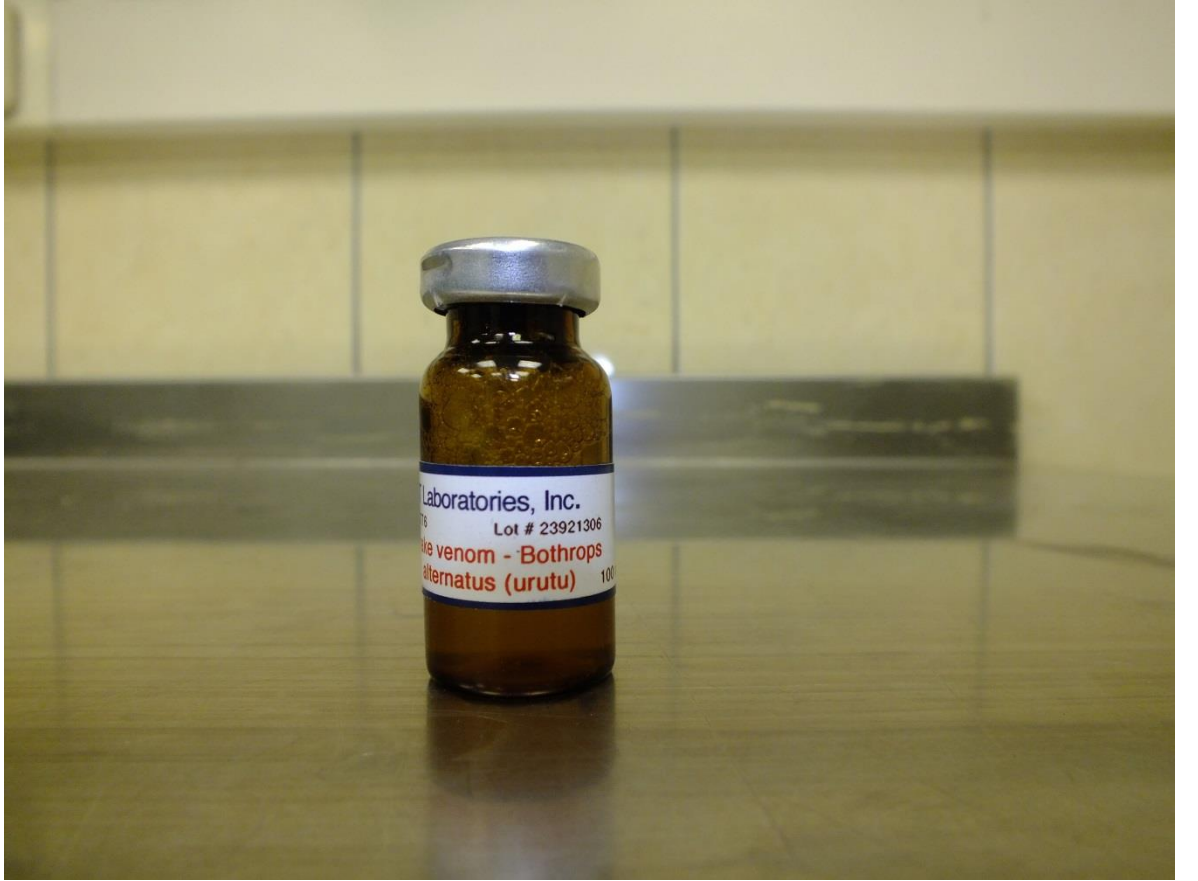
Resim 6. İnsizyonel herninin primer+greftle onarılması sonrası Disba-01 uygulanması.

3.4 Kullanılan Greft

Greft olarak polypopylen greftler kullanıldı. Greftlerin tespitinde 3/0 vicryl kullanıldı. Greftin tespitinde kullanılan suturler 0.5-1 cm aralık olacak şekilde tek tek konuldu. Greft büyüklüğü herni alanının her yönde 1 cm uzağına gelecek şekilde standart olarak uygulandı.

3.5 Disba-01'in Hazırlanması ve Kullanımı

Disba-01 kurutulmuş *Bothrops Alternatus* (Urutu) (LKT Laboratories, LKT-SB5776-M100) yılan serumunun mRNA fraksiyonundan elde edildi (Resim 7).



Resim 7. *Bothrops Alternatus* (Urutu).

Yılan serumunun ayrılan protein içeriği serum fizyolojikle sulandırıldı. Disba-01 uygulanişı topikal olarak yapıldı ve doz 0.5 mg/kg olarak hesaplandı. Bu uygulamalardan sonra grup III, IV, V ve VI'daki ratlarda karın cildi 0.5-1 cm aralıklarla 4/0 vicryl sütünlerle tek tek olarak kapatıldı. Ratlar 6'lı olarak kafeslere konuldu. Postoperatif analjezik ihtiyaçları standart olarak karşılandı. Ratlar bu dönemde standart pelet yem ile beslendi ve su ihtiyaçları musluk suyu ile karşılandı. 14 günlük takip sonrasında ratlar sakrifiye edildi. İntrakardiyak olarak 4-5 ml kan alındı. Sham grubu dahil tüm ratlardan karın duvarından doku örnekleri alınarak %10 formaldehit solüsyonlarında muhafaza edildi. Ratların ölümü hemorajik şok gelişimi ile gerçekleşti. Alınan doku örnekleri histopatolojik analiz için patoloji laboratuvarında muhafaza edildi.

3.5.1 Çalışılan Parametreler

Alınan doku örneklerinde;

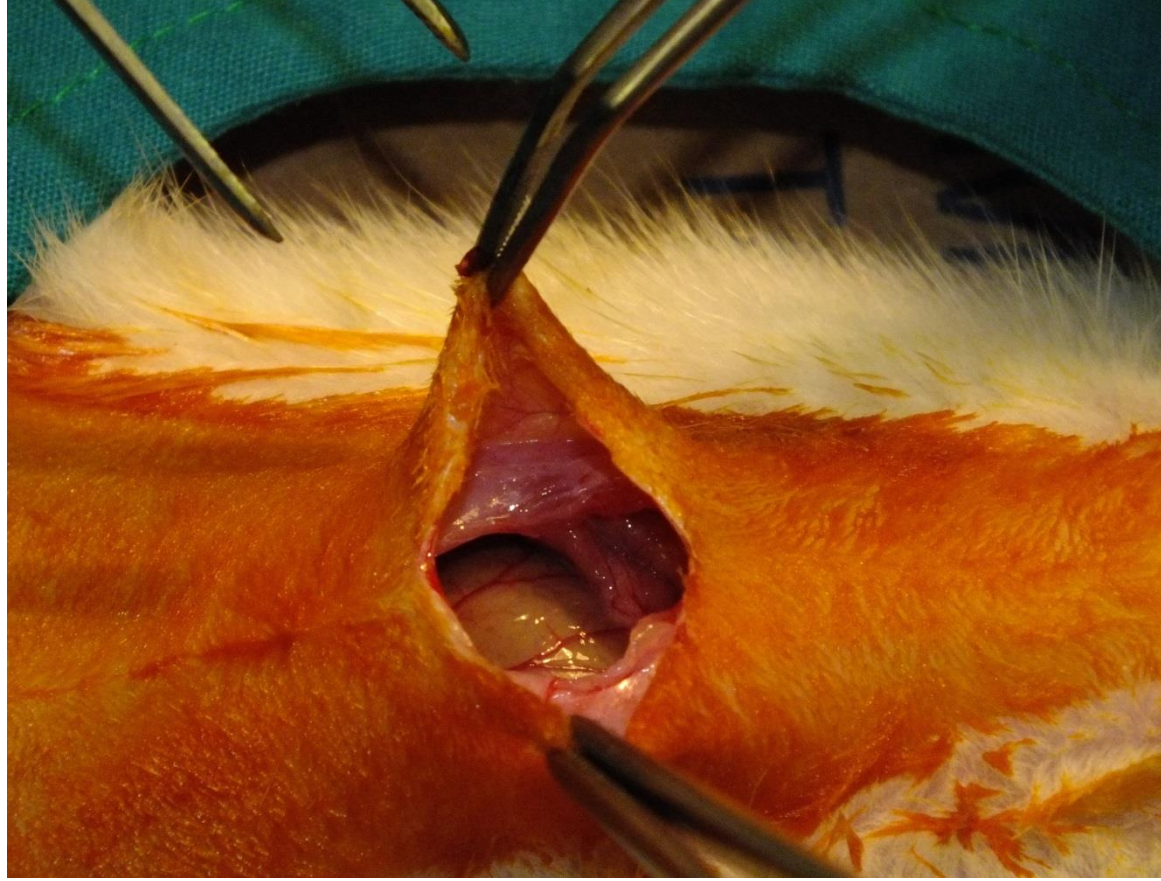
1. Kollajen Tip I yoğunluğu
2. Kollajen Tip III yoğunluğu
3. MMP-2 aktivitesi veya yoğunluğu
4. Fibroblast yoğunluğu
5. Vasküler proliferasyon miktarı
6. Polimorfonükleer hücre yoğunluğu
7. Mononükleer hücre yoğunluğu değerlendirildi.

3.5.2 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için örnek sayısı ve (%) biçiminde ifade edildi. Kategorik verilerin analizi Fisher'in Kesin Sonuçlu Olasılık testiyle değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

İH için yapılan cerrahi girişim sonrası 30 ratın tamamında insizyonel herni 14 gün sonunda gelişti. Herni kesesi tüm ratlarda ortaya konularak herni defektine ait fasya kenarları ve herni boynu gözlemlendi (Resim 8).



Resim 8. Herniye ait fasya kenarları ve herni boynunun görünümü.

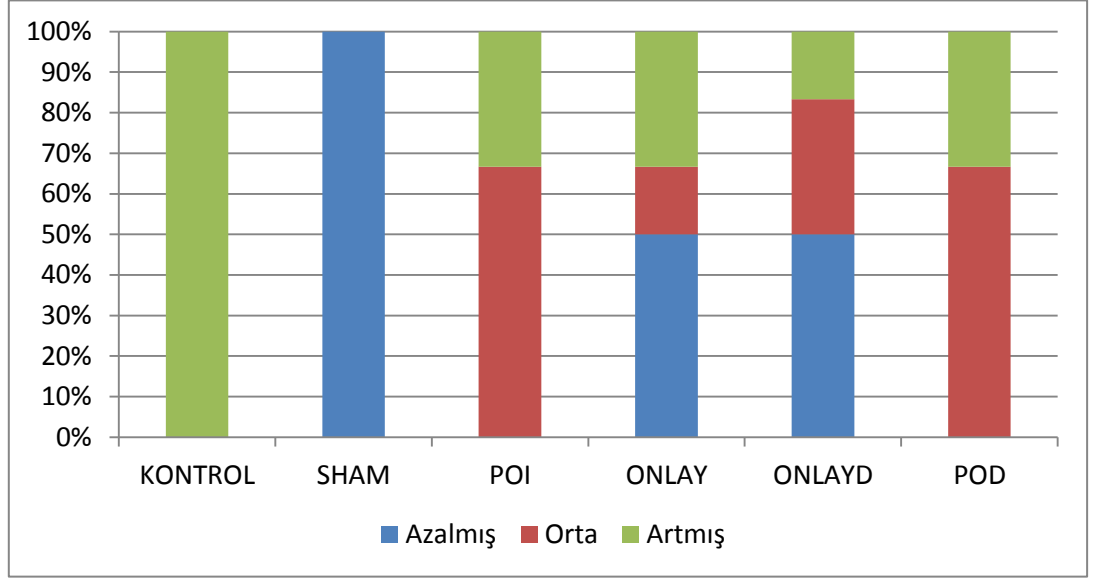
Ratların takibinde ağırlık kaybı, ölüm vb. görülmedi.

4.2.1 Tip I kollajen yoğunluğu (Tablo 1, Şekil 2).

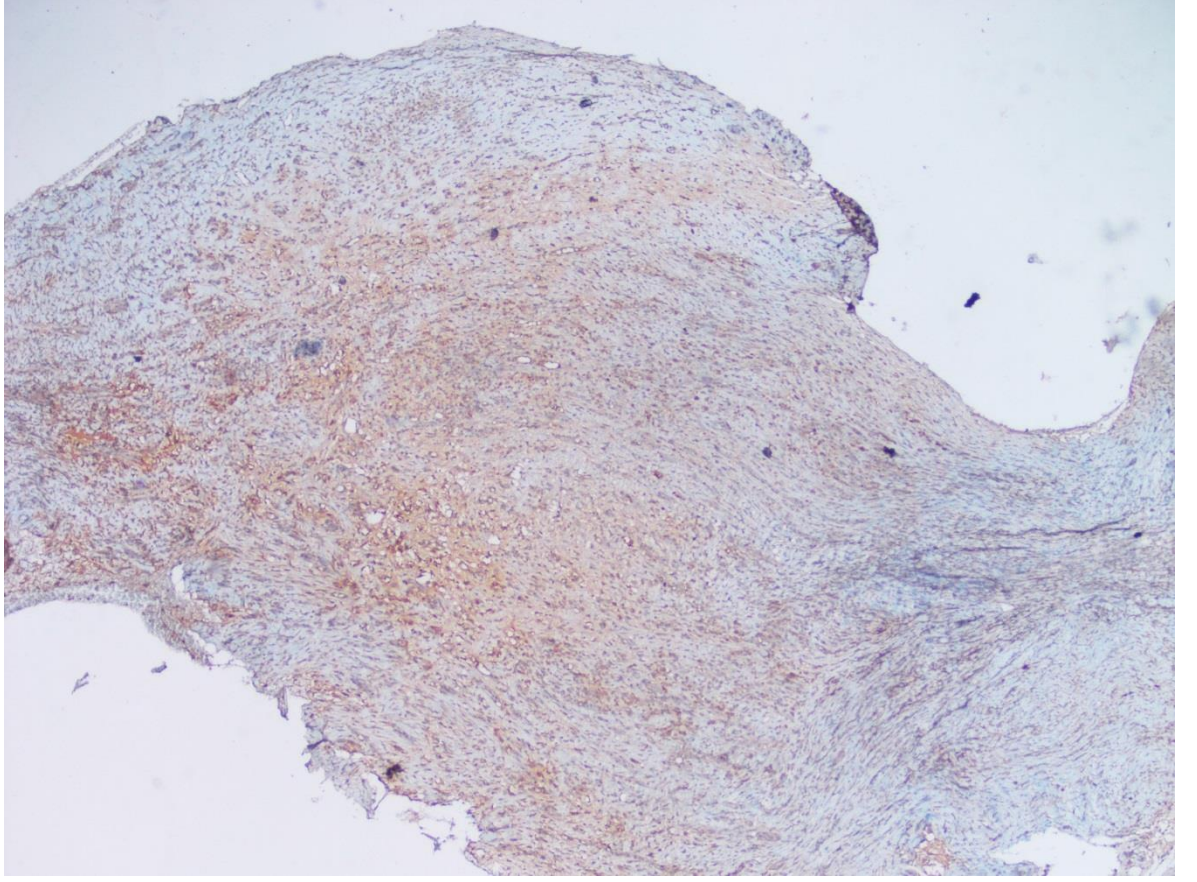
	KONTROL	SHAM	POI	ONLAY	ONLAYD	POD
Azalmış	0 (%0,0) ^a	6 (%100,0) ^{a,c,d}	0 (%0,0) ^c	3 (%50,0)	3 (%50,0)	0 (%0,0) ^d
Orta	0 (%0,0)	0 (%0,0)	4 (%66,7)	1 (%16,7)	2 (%33,3)	4 (%66,7)
Artmış	6 (%100,0) ^{a,b}	0 (%0,0) ^a	2 (%33,3)	2 (%33,3)	1 (%16,7) ^b	2 (%33,3)

Tablo 1. Gruplara göre tip I kollajen yoğunluğu.

a: KONTROL grubu ile SHAM grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), b: KONTROL grubu ile ONLAYD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,015), c: SHAM grubu ile POI grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), d: SHAM grubu ile POD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002).



Şekil 2. Gruplara göre tip I kollajen yoğunluğu.



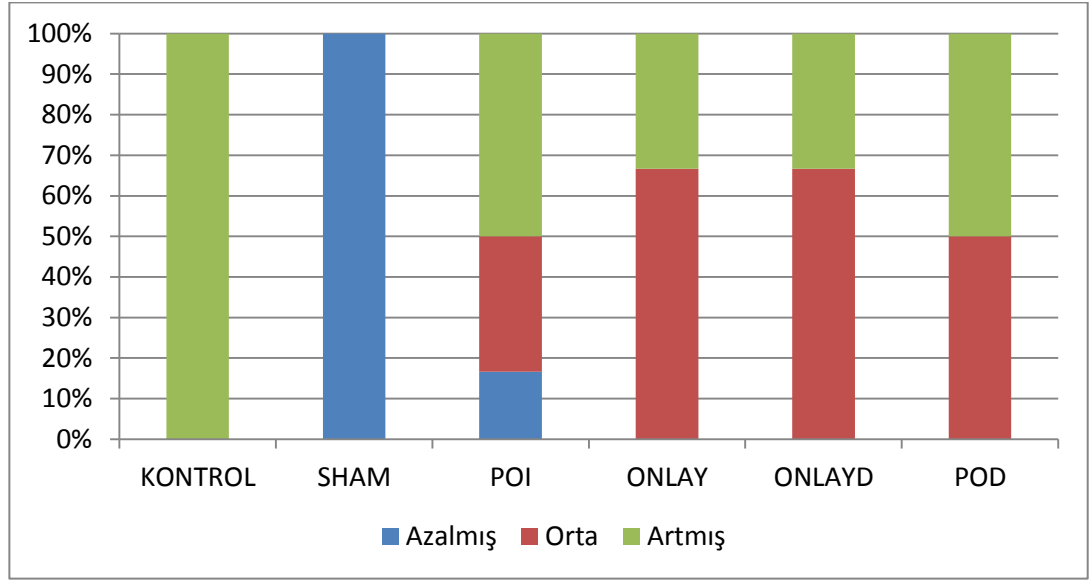
Resim 9. POD grubunda Kollajen I ile pozitif (skor 7) immunboyanma (X40).

4.2.2 Tip III kollajen Yoğunluğu (Tablo 2, Şekil 3).

	KONTROL	SHAM	POI	ONLAY	ONLAYD	POD
Azalmış	0 (%0,0) ^a	6 (%100,0) ^{a,b,c,d,e}	1 (%16,7) ^b	0 (%0,0) ^c	0 (%0,0) ^d	0 (%0,0) ^e
Orta	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%33,3)	4 (%66,7)	4 (%66,7)	3 (%50,0)
Artmış	6 (%100,0) ^a	0 (%0,0) ^a	3 (%50,0)	2 (%33,3)	2 (%33,3)	3 (%50,0)

Tablo 2. Gruplara göre tip III kollajen yoğunluğu.

a: KONTROL grubu ile SHAM grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), b: SHAM grubu ile POI grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,015), c: SHAM grubu ile ONLAY grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), d: SHAM grubu ile ONLAYD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), e: SHAM grubu ile POD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002).



Şekil 3. Gruplara göre tip I kollajen yoğunluğu.

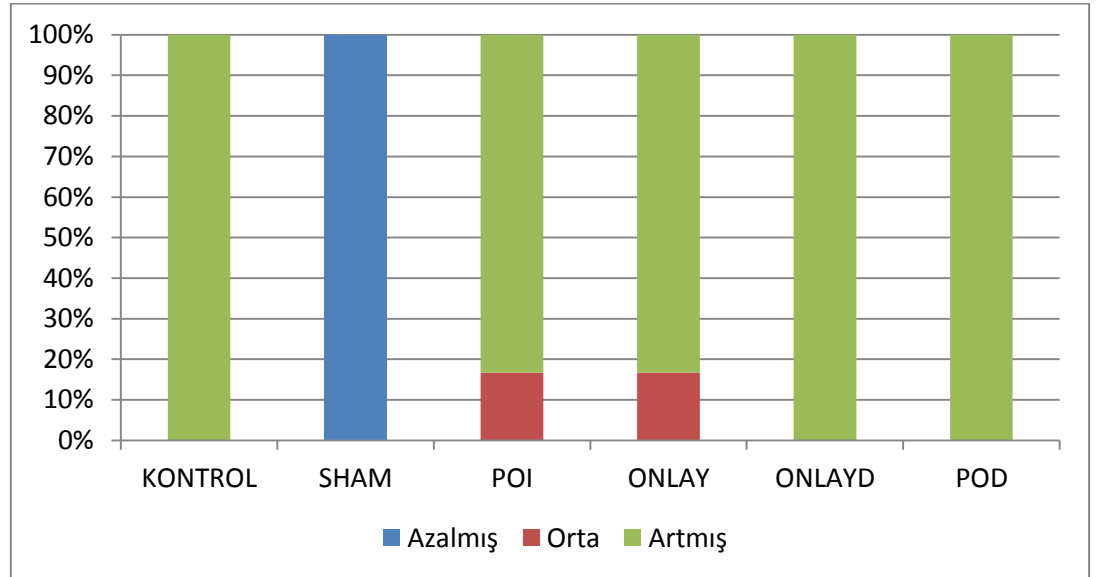
4.2.3 MMP Yoğunluğu (Tablo 3, Şekil 4).

	KONTROL	SHAM	POI	ONLAY	ONLAYD	POD
Azalmış	0 (%0,0) ^a	6 (%100,0) ^{a,b,d,f,g}	0 (%0,0) ^b	0 (%0,0) ^d	0 (%0,0) ^f	0 (%0,0) ^g
Orta	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Artmış	6 (%100,0) ^a	0 (%0,0) ^{a,c,e,f,g}	5 (%83,3) ^c	5 (%83,3) ^c	6 (%100,0) ^f	6 (%100,0) ^g

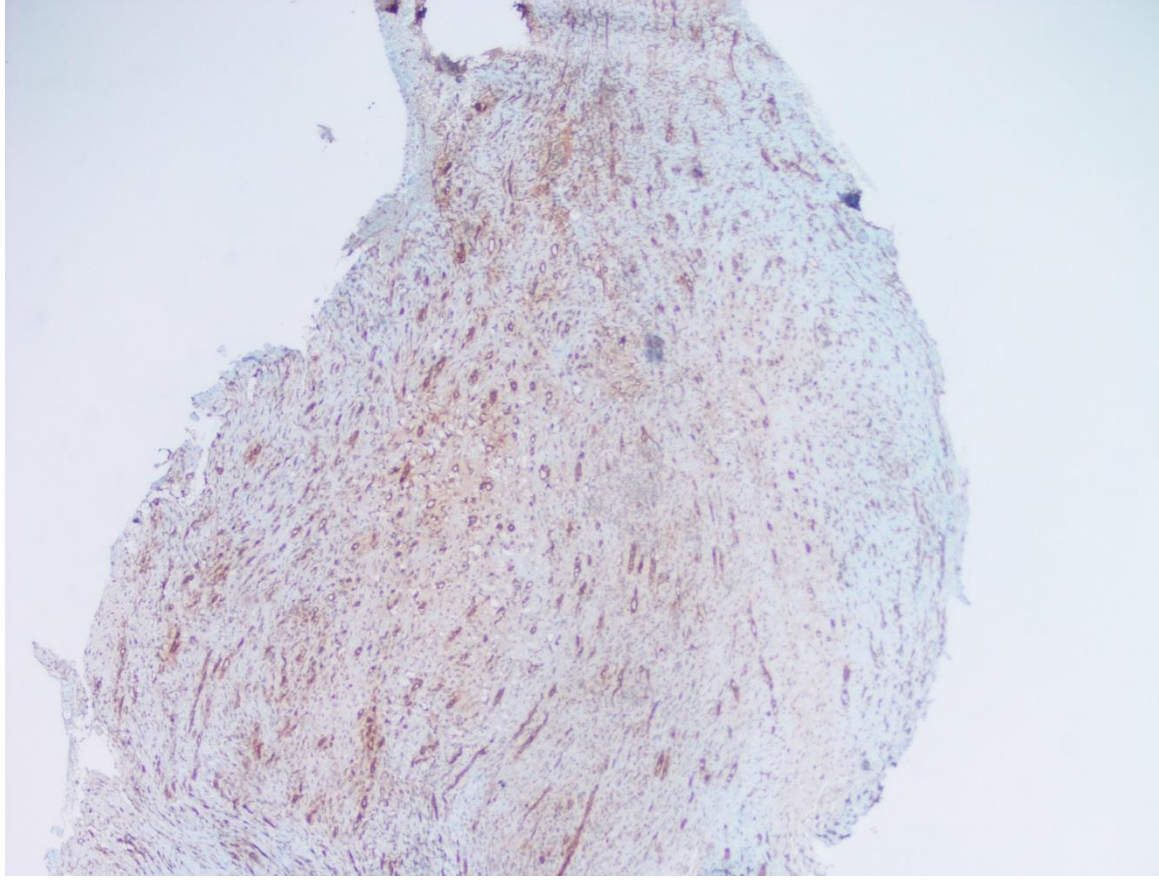
Tablo 3. Gruplara göre MMP yoğunluğu.

a: KONTROL grubu ile SHAM grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), b: SHAM grubu ile POI grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), c: SHAM grubu ile POI grubu arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı ($p=0,015$), d: SHAM grubu ile ONLAY grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$), e: SHAM grubu ile ONLAY grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,015$), f: SHAM grubu ile ONLAYD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$), g: SHAM grubu ile POD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$).



Şekil 4. Gruplara göre MMP yoğunluğu.



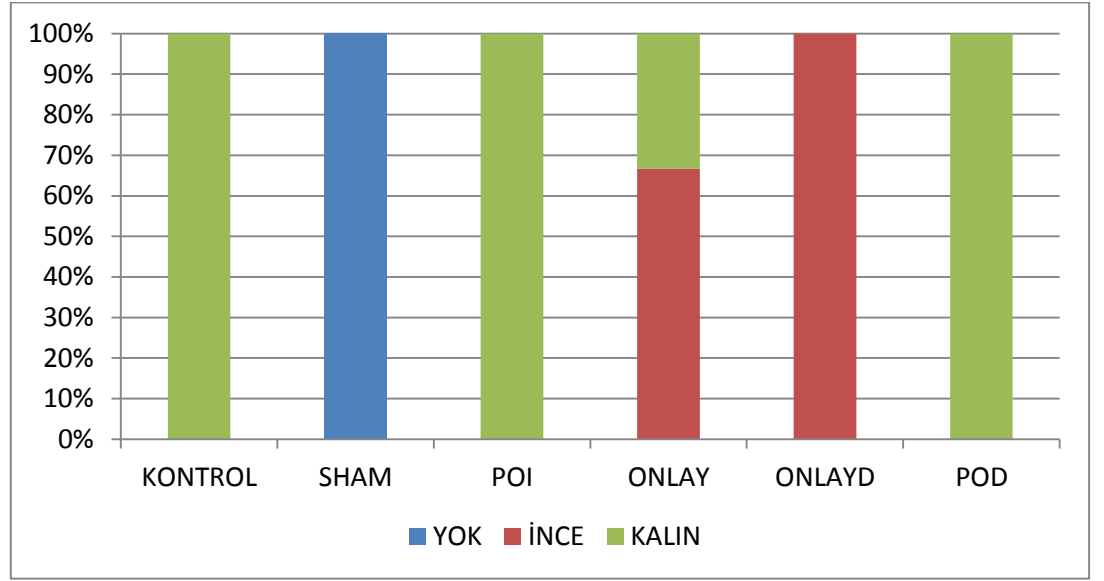
Resim 10. POD grubunda MMP2 ile pozitif (skor 7) immunboyanma (X40).

4.2.4 Fibroblast-Fibrozis Yoğunluğu (Tablo 4, Şekil 5).

	KONTROL	SHAM	POI	ONLAY	ONLAYD	POD
Yok	0 (%0,0) ^a	6 (%100,0) ^{a,c,d,e,f}	0 (%0,0) ^c	0 (%0,0) ^d	0 (%0,0) ^e	0 (%0,0) ^f
İnce	0 (%0,0) ^b	0 (%0,0) ^c	0 (%0,0) ^g	4 (%66,7)	6 (%100,0) ^{b,e,g,h}	0 (%0,0) ^h
Kalm	6 (%100,0) ^{a,b}	0 (%0,0) ^{a,c,f}	6 (%100,0) ^{c,g}	2 (%33,3)	0 (%0,0) ^{b,g,h}	6 (%100,0) ^{f,h}

Tablo 4. Gruplara göre fibroblast-fibrozis yoğunluğu.

a: KONTROL grubu ile SHAM grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), b: KONTROL grubu ile ONLAYD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), c: SHAM grubu ile POI grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), d: SHAM grubu ile ONLAY grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), e: SHAM grubu ile ONLAYD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), f: SHAM grubu ile POD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), g: POI grubu ile ONLAYD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), h: ONLAYD grubu ile POD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002).



Şekil 5. Gruplara göre fibroblast-fibrozis yoğunluğu.

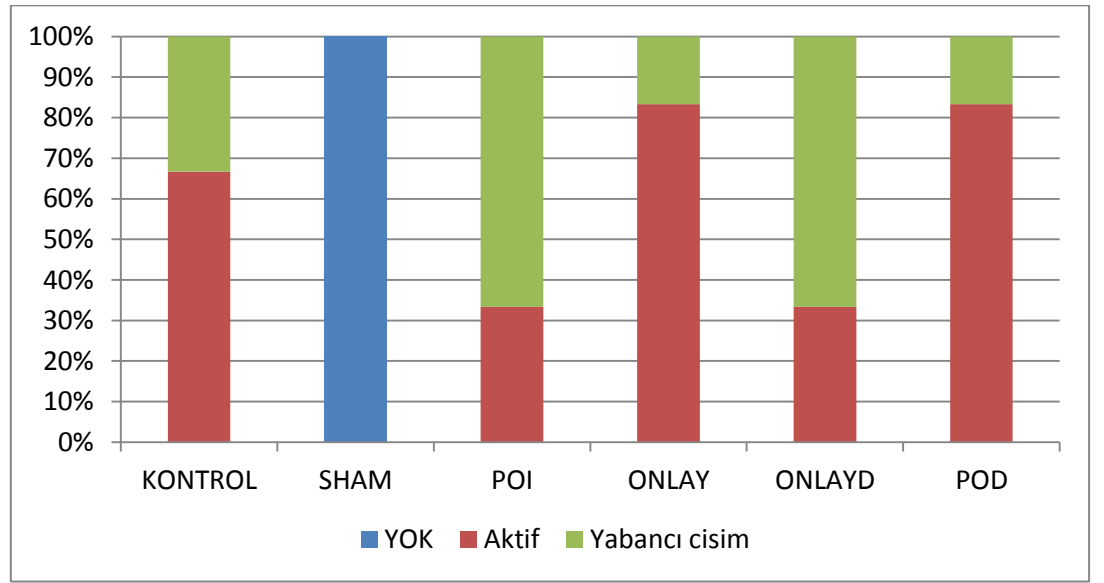
4.2.5 İnflamasyon Yoğunluğu (Tablo 5, Şekil 6).

	KONTROL	SHAM	POI	ONLAY	ONLAYD	POD
Yok	0 (%0,0) ^a	6 (%100,0) ^{a,b,c,e,f}	0 (%0,0) ^b	0 (%0,0) ^c	0 (%0,0) ^e	0 (%0,0) ^f
Aktif	4 (%66,7)	0 (%0,0) ^{d,g}	2 (%33,3)	5 (%83,3) ^d	2 (%33,3)	5 (%83,3) ^e
Yabancı cisim	2 (%33,3)	0 (%0,0)	4 (%66,7)	1 (%16,7)	4 (%66,7)	1 (%16,7)

Tablo 5. Gruplara göre inflamasyon yoğunluğu.

a: KONTROL grubu ile SHAM grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), b: SHAM grubu ile POI grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), c: SHAM grubu ile ONLAY grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), d: SHAM grubu ile ONLAY grubu arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,015$), e: SHAM grubu ile ONLAYD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$), f: SHAM grubu ile POD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$), g: SHAM grubu ile POD grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,015$).



Şekil 6. Gruplara göre inflamasyon yoğunluğu.

5. TARTIŞMA

Karın duvarı hernileri karın duvarındaki kas, fasya veya tendinöz yapının doku yapısı veya fonksiyonundaki kayıp sonucu oluşur. Herni oluşumunda temel mekanizma fasya yapısındaki problem veya cerrahi yaralarda gelişen problemlerdir. Her iki durumda da hücresel veya hücre dışındaki ekstrasellüler matrikste problem mevcuttur. Anormal kollajen metabolizması erken dönemde herni gelişiminde etkilidir. İnguinal veya insizyonel hernilerde immatür kollajen izoformları ölçüldüğünde yüksek olduğu görülmüştür. Kollajen metabolizmasında bozukluklar konjenital olabildiği gibi kazanılmış olarak karşımıza çıkabilir (34, 48, 57). Herni gelişim mekanizmasının tam olarak anlaşılması herni oluşumunun önlenmesine, oluşan hernilerde onarım sonrası prognozda iyileşmesine katkı sağlayabilmektedir. Özellikle cerrahi yaralarda doku matriks bozuklukları en önemli herni gelişim nedenidir. Yaralarda cerrahi matriksin şekillenmesi en önemli iyileşme mekanizmalarından birini oluşturur. Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, fibroproliferasyon (skar oluşumu) ve yaranın tekrar şekillenmesinden oluşur. Bu yollardan bir veya birkaçında bozulma veya gecikmeler ciddi anlamda yara iyileşmesinde bozukluklara neden olabilmektedir. Özellikle IH'ler veya rekürren herniler cerrahi yaraların iyileşmesinde erken dönemde oluşan yetersizlikler sonucu ortaya çıkar. Literatür dikkatli olarak değerlendirildiğinde erken dönemde gözlenen yara ayrışma oranının son derece düşük olduğu gözlemlenebilir (%0.1). Buna ilave olarak karın ameliyatlarından sonra oluşan insizyonel herni oranı ise %11 olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişen

insizyonel hernilerin ise %94'ü karın ameliyatından sonraki ilk 3 yıl içinde gelişmektedir (46, 47).

Kollajen predominant yapısal bir proteindir. Özellikle karın duvarının fasya tabakasında, doku kuru ağırlığının %80'inden daha fazlasını oluşturacak şekilde bulunur. Tip I kollajen güçlü bir kollajen olup vücutta fasya, cilt, ligament ve fibröz dokuda yaygın şekilde bulunur. Tip III kollajen ise vücutta fasya, cilt, ligament, fibröz doku ve yara iyileşmesi esnasında daha küçük miktarlarda bulunur. Çinko bağımlı MMP'lar ekstrasellüler matriksin şekillenmesinde rol oynarlar. İnsan vücudunda 22 farklı MMP bulunur. Özellikle MMP-2 doğal tip I, II ve III kollajenin degradasyonunda görev alır (50). Tip I ve III kollajen yara iyileşmesinde görev alan major fibriler kollajenden ikisidir. Tip III kollajen yara iyileşmesinin erken döneminde görev alırken, tip I kollajen ise daha çok yaranın matürasyonu ve skar formasyonunun oluşumunda görev alır (50). Anormal kollajen sentezi veya artmış proteaz aktivitesi kollajenin degradasyonuna neden olur. Özellikle doku onarımında bu degradasyon; kollajen dengesinde bozulmaya veya kollajen düzeyinde azalmaya neden olur. Bunların sonucu olarakta yara gerilim kuvvetinde azalma ve yaranın iyileşmesinde yetersizlik gözlenir. Yapılan çalışmalarda direkt inguinal hernilerde doku OH-prolin ve kollajen düzeyinde düşüklük olduğu gösterilmiştir. Inguinal hernisi olan hastaları inguinal hernisi olmayan hastalarla karşılaştıran bir çalışmada ise hastaların cilt fibroblastlarında immatür tip III kollajen miktarının 2 kat yüksek olduğu ortaya konulmuştur (51, 58).

Ekstrasellüler matriks ile birlikte hücreler arası etkileşim adezyon gibi hücre davranışlarının düzenlenmesi yanında hücre migrasyonunu etkileyerek yara iyileşmesine önemli katkı sağlar. İntegrin hücre zarında yer alan bir yüzey reseptörüdür. α ve β subunitleri bulunur. Ekstrasellüler matriks ise hücre çevresinde yer alan mikroçevrenin bir parçasıdır ve dokuda hücreler arası yapı elemanıdır. Ekstrasellüler matriks ligandları ile integrin etkileşimi hücrenin yayılımı, migrasyonu, proliferasyonu, farklılaşması yanında hücrenin gelişimi ve yara iyileşmesinde de etkilidir (59). Disintegrin (Disba-01) gibi ekzojen proteinler integrin reseptörüne bağlanarak integrinle ilişkili hücrenin migrasyonu, proliferasyonu ve yara iyileşmesi gibi integrinle ilişkili fonksiyonlarda inhibisyona veya düzenlemeye neden olabilirler (60).

Bu çalışmada integrin reseptörünü bloke etmek için yılan serumundan elde edilen bir disintegrin olan Disba-01 kullanılmıştır. İnsizyonel herni+primer onarım+Disba-01 ve insizyonel herni+primer onarım+greft+Disba-01 gruplarında Disba-01 ilavesi yapılmış, integrin reseptörü bu gruplarda bloke edilmiştir. Herninin primer olarak onarıldığı veya primer onarımla birlikte greft kullanıldığı gruplarda özellikle de tip III kollajen yoğunluğunda artış daha belirgin iken, Disba-01 kullanılan gruplarda özellikle tip III kollajen yoğunluğunda azalma ve dolayısı ile de tip I/tip III kollajen yoğunluğu oranında artış gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda karın duvarı hernilerinde tip I/III kollajen yoğunluğu oranları normal dokulara göre daha düşük olarak bulunmuştur. Tip III kollajen yoğunluğundaki artış bu oranın azalmasına neden olmaktadır. Çünkü tip III kollajen artışı daha ince kollajen fibrillerine ve non-polimerik soluble kollajen artışına neden

olmaktadır. Bu patolojik durum ise karın duvarı hernilerinde niçin tip III kollajenin yüksek olduğunu açıklamak için yeterlidir (29). İntegrinin bloke edildiği insizyonel herni+primer onarım+Disba-01 ve insizyonel herni+primer onarım+greft+Disba-01 gruplarında ekstrasellüler matriks ligandları integrin reseptörüne bağlanamayınca bir MMP olan kollajenaz enzimi devreye girmemekte, ekstrasellüler matrikste kollajen degradasyonu olmamaktadır. Kollajen degradasyonunun olmaması yara iyileşmesinde erken dönemde görev alan tip I kollajen artışı yanında, geç dönemde görev alan tip III kollajenin soluble formunun azalmasına yol açmaktadır. Bu fizyopatolojik değişim herni gelişen dokularda integrinin bloke edilmesi ile fizyopatolojinin geriye döndürülebileceği anlamına gelebilir. Yapılan çalışmalarda hernisi olan hastalarda cilt fibroblastlarında immatür tip III kollajen miktarının 2 kat yüksek olduğu göz önüne alınırsa integrinin bloke edilmesi ile herni alanında yara iyileşmesinde daha etkili olan tip I kollajenin matür formundaki yoğunluk artışı yaranın şekillenmesinde olumlu bir faktör olarak karşımıza çıkabilir (51, 58). Bir MMP olan kollajenaz yara iyileşmesinde ekstrasellüler matriks şekillenmesinde görev alır. Normal dokuda bu fonksiyon son derece etkili işlerken herni alanı gibi patolojik doku alanında bu ve benzeri enzimlerin fonksiyonlarının kısıtlanması normal yara iyileşme sürecinin bu alanda daha rahat işlemlerini sağlayabilir.

MMP'lar çinko matriks proteinaz ailesinin bir üyesidir. Endopeptidaz aktivitesine sahiptirler. Hücre büyümesinin regülasyonu, hücre motilitesinde değişimler ve immün sistem üzerine etkilidirler. Ekstrasellüler matriks degradasyonunda görev alırlar. MMP'lar makrofaj, nötrofil, fibroblast ve

kondrosit gibi inflamatuvar ve mezenkimal hücrelerden salınırlar. Salınımları büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonlar tarafından düzenlenir. Yapılan çalışmalarda karın duvarı hernilerinde MMP'lar doku ve serumda yüksek olarak bulunmuştur. Bu yükseklik kollajenolitik etki ile açıklanmıştır. Yapılan yayınlarda direkt inguinal hernilerdeki MMP yüksekliğinin proteolitik aktivite göstermesi ile açıklanabileceği ortaya konulmuştur. Bu çalışmaların sonucunda ortaya konulan ortak görüş ise MMP artışının sebep veya etki ile açıklanabileceği şeklindedir. MMP'lar ekstrasellüler matriksin turnover ve yeniden şekillenmesinde etkilidir. Bağ dokuda zymojen olarak sentezlenen bu enzimler normal şartlar altında genellikle düşük seviyede ve latent formda bulunurlar. Bu şekliyle normal fizyolojik doku turnoverunda etkilidirler. Patolojik durumlarda salınımlarında oluşan dengesizlikler sonucunda matriks yapısında degradasyona neden olarak doku degradasyonuna yol açarlar. Bu nedenle MMP aktivitesindeki artış matriks degradasyonu kadar doku yenilenmesinin de bir işaretidir. Bu çalışmada ise özellikle integrinin bloke edildiği insizyonel herni+primer onarım+Disba-01 ve insizyonel herni+primer onarım+greft+Disba-01 gruplarında MMP düzeyinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu yükseklik matür kollajen formunun yoğunluğundaki artışın yanısıra doku yenilenmesi ve turnoverdaki iyileşme ile açıklanabilir (53, 55, 56). Bu çalışmada da ortaya konulduğu gibi MMP artışı doku degradasyonu yanında özellikle immatür kollajenin ortamdaki uzaklaştırılması, daha etkili yara iyileşmesi için tip I kollajen yoğunluğundaki artış ve bu tip I kollajenin görevini yaptıktan sonra dokunun yeniden şekillenmesi için tekrar yıkımı ile açıklanabilir.

Akut yaralarda fibroblastlar yara bölgesine 2 gün içinde migrate olurlar. İnjüriden 4 gün sonra yara dokusunun major hücreleri olurlar. Başlangıçtaki bu migrasyon sonrası sayılarında artış olur. Bu migrasyon ve proliferasyon soluble büyüme faktörleri ve mediatörlerce düzenlenir. Yarada ekstrasellüler matriks ve aktif onarıcı fibroblastlar arasında reseptör ilişkili etkileşimler gerçekleşir. Cilt fibroblastlarının fonksiyonları tam bilinmesine rağmen, fasya, tendon vb. yapılarda yer alan fibroblastların fonksiyonları tam olarak açıklanamamıştır. Özellikle karın duvarı hernilerinde fibroblastların hangi mekanizma ile defektif oldukları tam olarak ortaya konulamamıştır. Kronik bası yaralarında fibroblast hücre siklusu etkileşiminde defekt olduğu gösterilmiştir. Buna benzer olarak İH veya yara ayrışmasında sorunun yara fibroblastlarındaki defekt, hücre fibroblast etkileşimindeki eksiklikler veya hücre G1 siklusundaki yetersizliklerin olabileceği düşünülmektedir (61). Fibroblastlar özellikle yaranın lag fazında dokuda yoğunlaşırlar. Bu çalışmada herni oluşturulan grupta ve herninin primer veya greftle onarıldığı gruplarda dokuda fibroblast yoğunluğunun düşük olduğu görüldü. Disba-01 ile integrinin bloke edildiği gruplarda ise dokuda fibroblast yoğunluğunun diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. Bu yoğunluk artışında ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi yanında, integrinin bloke edilmesi ile fibroblast hücre etkileşiminin daha sağlıklı düzeyde olması etkili olabilir. Yeniden şekillenen ekstrasellüler matriks ile fibroblastların uyarılması, migrasyonunun artırılması sağlanmış olabilir.

Disba-01 ile integrin blokajı yara bölgesinde angionezisi arttıran bir etki gösterir. Fibroblastların sayısındaki artış sonucunda VEGF ve FGF gibi

angiogenik büyüme faktörleri salınmaktadır. Disba-01 fibroblastlar için kemotaktik faktör olarak etki gösterir (62). Bu durum yara iyileşmesinde önemli bir süreçtir. Bu çalışmada da Disba-01 verilen grupta fibroblast yoğunluğunun fazla olmasında Disba-01'in kemotaktik etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü fibroblastlar daha önce de bahsedildiği gibi lag fazı yani erken dönemde yarada daha yoğun olarak bulunurlar. Geç dönemde de bu yoğunluğun devam etmesi yara gerilim kuvveti, etkili yara iyileşme süreci ve yaranın yeniden şekillenmesini sağlayabilir.

Disintegrin gibi ekzojen proteinler integrin reseptörlerini bloke ederek bu reseptörün fonksiyonlarını inhibe eder. Disintegrin küçük bir proteindir ve yılan serumundan elde edilir. Günümüze kadar bir çok farklı disintegrin üretilmesine rağmen günümüzde en sık kullanılan Brezilya yılanı serumundan (*Bothrops Alternatus*) üretilen Disba-01'dir. Bir disintegrin olan Disba-01'in yara iyileşmesinde ekstrasellüler matriks şekillenmesinde etkili olabileceği öngörülmüştür. Disba-01 dokuda VEGF ve FGF gibi anjiyogenik büyüme faktörlerini salgılatarak anjiyogenezisin stimüle edilmesini sağlar. Aynı zamanda β -FGF'in anjiyogenik etkilerinin inhibe edilmesinde de önemlidir. Yara iyileşmesinde önemli bir yere sahip olan fibroblastlar üzerinde Disba-01 kemotaktik etki göstererek fibroblastların yara bölgesinde çoğalmasını sağlar. Disintegrin iyileşen cilt yaralarında düşük dozda fibroblast stimülasyonuna ve endotel hücrenin migrasyonuna neden olur. Yüksek dozda ise aşırı proteolizise neden olur. Bu yönüyle disintegrin belirli dozun altında büyüme faktörlerinin biyoyararlılığının artışına neden olur (62). Bu çalışmada kullanılan Disba-01

(Disintegrin) belirli dozun altında kullanılmış olup bu dozda insizyonel herni+primer onarım+Disba-01 ve insizyonel herni+primer onarım+greft+Disba-01 gruplarında angiogenezi uyararak vasküler proliferasyon miktarında artışa neden olmuştur. Bu nedendir ki herni bölgesinde vasküler proliferasyonu arttırmak için integrinin belirli dozda disintegrin ile bloke edilmesi yara iyileşme sürecinin daha optimal olmasını sağlayabilir.

Yara iyileşmesinde migrasyon ve inflamasyon dönemlerinde mononükleer ve polimorfonükleer hücre yoğunlaşması ekstrasellüler matriksle ilişkili olarak gerçekleşir. Adezyon moleküllerinin devreye girmesi, integrin gibi yüzey reseptörleri aracılığı ile oluşan kemotaksis bu hücrelerin yara bölgesinde yoğunlaşmasına neden olur. Bunun sonucu olarak büyüme faktörleri, sitokinler vb. arasında sağlıklı bir etkileşim gerçekleşir. Bu çalışmada integrinin bloke edildiği insizyonel herni+primer onarım+Disba-01 ve insizyonel herni+primer onarım+greft+Disba-01 gruplarında herni bölgesinde mononükleer ve polimorfonükleer hücrelerin yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazla idi. Bu durum yara iyileşmesinde inflamasyon fazının yeniden şekillenme dönemi ile birlikte devam ettiğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. İnsizyonel herni oluşturulan tüm ratlarda herni gelişimi gözlemlendi, ratların hiçbirinde ölüm görülmedi.
2. Tip I kollajen yoğunluğunun integrin blokajı ile daha belirgin hale geldiği gözlemlendi. Özellikle yaranın şekillenmesinde etkili olan tip I kollajen yoğunluğunun geç dönemde de gözlenmesi yaranın optimum düzeyde iyileşmesi olarak yorumlandı.
3. Tip III kollajen yoğunluğunun integrin blokajı ile tip I kollajene göre artışının daha az olduğu görüldü.
4. Tip I/III kollajen yoğunluğunda karın duvarı hernilerinde görülen azalma Disba-01 verilmesini takiben tersine dönerek özellikle tip I kollajen yoğunluğunda artış ve tip I/III kollajen yoğunluğunda artış olarak sonuçlandı.
5. Bu çalışmada da ortaya konulduğu gibi MMP artışı doku degradasyonu yanında özellikle immatür kollajenin ortamdaki uzaklaştırılması, daha etkili yara iyileşmesi için tip I kollajen yoğunluğundaki artış ve bu tip I kollajenin görevini yaptıktan sonra dokunun yeniden şekillenmesi için tekrar yıkımı ile açıklandı.
6. Disba-01 ile integrinin bloke edildiği gruplarda dokuda fibroblast yoğunluğunun diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. Bu yoğunluk artışında ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesinin etkili olduğu sonucuna varıldı.

7. Bu çalışmada kullanılan Disba-01 (Disintegrin)'in belirli dozun altında kullanıldığı zaman angiogenezisi uyararak vasküler proliferasyon miktarında artışa neden olduğu görüldü. Vasküler proliferasyondaki bu artış yara iyileşmesine olumlu katkı sağladı.
8. Disba-01 ile integrinin bloke edildiği gruplarda dokuda adezyon moleküllerinin devreye girmesi ve integrin gibi yüzey reseptörleri aracılığı ile oluşan kemotaksis sonucunda mononükleer ve polimorfonükleer hücre yoğunluğunda artış gözlemlendi. İntegrinin bloke edilmesi sonucunda mononükleer ve polimorfonükleer hücre yoğunluğunda azalma olmaması yaradaki inflamasyon sürecinin diğer kemotaktik faktörlerle devam ettirildiği şeklinde açıklandı.

7. KAYNAKLAR

1. Schoetz DJ, Collier JA, Veidenheimer MC: Closure of abdominal wounds with polydioxanone: A prospective study. *Arch Surg* 123: 72-74, 1988.
2. Langer S, Christiansen J: Long-term results after incisional hernia repair. *Acta Chir Scand* 151: 217-219, 1985.
3. Mudge M, Hughes LE: Incisional hernia: A 10 year prospective study of incidence and attitudes. *Br J Surg* 72: 70-71, 1985.
4. Cassar K, Munro A. Surgical treatment of incisional hernia. *Brit J Surg* 2002;89:534-545.
5. Burger JWA, Luijendijk RW, Hop WCJ, Halm JA, Verdaasdonk EGG, Jeekel J. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of suture versus mesh repair of incisional hernia. *Ann Surg* 2004;240:578-585.
6. Trivellini G, Bagni CM, Sollini A, Senni M, Leone S, Avesani EC. Repair of giant hernias using more prosthesis. *Hernia* 2001;5:124-128.
7. Kendall SWH, Brennan TG, Guillou PJ: Suture length to wound length ratio and the integrity of midline and lateral paramedian incisions. *Br J Surg* 78: 705-707,1991.
8. Van't RM, de Vos van Steenwijk PJ, Bonthuis F, Marquet RL, Steyerberg EW, Jeekel J, Bonjer HJ. Prevention of adhesion to prosthetic mesh: comparison of barriers using an incisional hernia model. *Ann Surg* 237: 123-128, 2003.
9. Felemovicius I, Bonsack ME, Hagerman G, Delaney JP. Prevention of adhesions to polypropylene mesh. *J Am Coll Surg* 198: 543-8, 2004.
10. Nyhus LM, Pollak R. Epigastric, Umbilical and Ventral hernias. Ed: Cameron JL. In *Current Surgical Therapy*, BC Decker, St. Louis, 1992; 536.
11. Eubanks WS. Hernias. Ed: Townsend CM. In *Sabiston Textbook of Surgery*, 17. ed, WB Saunders Company. Philadelphia. 2001; 783.
12. Topuzlu C. Fıtıklar. Çev. Ed, Andican A. in *Maingot Abdominal Operasyonlar*, cilt 1, Nobel Kitabevi, İstanbul, 1989; 247.

13. Kingsnorth A. The management of incisional hernia. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:252-260.
14. Poelman MM, Langenhorst BLAM, Schellekens JF, Schreurs WH. Modified onlay technique for the repair of the more complicated incisional hernias: Single-centre evaluation of a large cohort. *Hernia* 2010;14:369-374.
15. Lars Peter Holst Andersen LPH, Klein M, Gögenur İ, Rosenberg J. Long-term recurrence and complication rates after incisional hernia repair with the open onlay technique. *BMC Surgery* 2009;9:6.
16. Anthony T, Bergen PC, Kim LT, Henderson M, Fahey T, Rege RV, Turnage RH. Factor affecting recurrence following incisional hernioraphy. *World J Surg* 2000;24:95-101.
17. Gleysteen JJ. Mesh-reinforced ventral hernia repair. *Arch Surg* 2009;144:740-745.
18. Korenkov M, Paul A, Sauerland S, et al. Classification and surgical treatment of incisional hernia. *Langenbeck's Arch Surg* 2001;386:65-73.
19. Vrijland WW, Jeekel J, Steyerberg EW, Den Hoed PT, Bonjer HJ. Intraperitoneal polypropylene mesh repair of incisional hernia is not associated with enterocutaneous fistula. *Brit J Surg* 2000;87:348-352. 18.
20. Chowbey PK, Sharma A, Khullar R, Mann V, Baijal M, Vashistha A. Laparoscopic ventral hernia repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2000;10:79-84. 19.
21. Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair in 407 patients. *J Am Coll Surgeons* 2000;190:645-650.
22. Coşkun M, Peker Y, Tatar F, Cin N, Kar H, Kahya MC. Karın orta hat kesi fitiği onarımı ve nükse etki eden faktörler. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2009;31:244-249.
23. Read RC, Yonder G: Recent trends in the management of incisional herniation. *Arch Surg* 124:485-488, 1989.

24. Heydorn WH, Velanovich V: A five year U.S. Army experience with 36250 abdominal hernia repairs. *Am Surg* 56: 596-600, 1990.
25. Amirlar B, Mittal S, Fitzgibbons R. Hernia Repair. In: Zinner MJ, Ashley SW editors. *Maingot's Abdominal Operations*. McGraw-Hill, 2007; 1125-1150.
26. Javid PJ, Brooks DC. Hernias. In: Zinner MJ, Ashley S W editors. *Maingot's Abdominal Operations*. McGraw-Hill, 2007; 103-139.
27. Nyhus LM, Bombeck CT, Klein MS. Hernias. In: Sabiston DC, editor. *Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice*. Philadelphia Saunders Book, 1991; 1334-1148.
28. Abrahamson J. Hernias. In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H. Editors. *Maingot's Abdominal Operations*. Appleton & Lange 1997; 479-580.
29. Pans A, Albert A, Lapi`ere CM, Nusgens B. Biochemical study of collagen in adult groin hernias. *J Surg Res* 2001; 95: 107–113.
30. Rosch R, Junge K, Knops M, Lynen P, Klinge U, Schumpelick V. Analysis of collagen-interacting proteins in patients with incisional hernias. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 387:427-32.
31. Wagh PV, Leverich AP, Sun CN, White HJ, Read RC. Direct inguinal herniation in men: a disease of collagen. *J Surg Res* 1974;17:425–33.
32. Casanova AB, Trindade EN, Trindade MR. Collagen in the transversalis fascia of patients with indirect inguinal hernia: a case-control study. *Am J Surg* 2009;198:1–5.
33. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006;69:562–73.
34. Klinge U, Zheng H, Si ZY, Schumpelick V, Bhardwaj R, Klosterhalfen B. Synthesis of type I and III collagen, expression of fibronectin and matrix metalloproteinases –1 and –13 in hernial sac of patients with inguinal hernia. *International Journal of Surgical Investigation* 1999;1(3):219–27.
35. Cauwe B, Van den Steen PE, Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2007;42:113–85.

36. Elkington PT, Green JA, Friedland JS. Analysis of matrix metalloproteinase secretion by macrophages. *Methods Mol Biol* 2009;531:253–65.
37. Claudio Ricardo de Oliveira^I, Rita de Cassia Marqueti^{II}, Marcia Regina Cominetti^{III}, Estela Sant Ana Vieira^{IV}, Juliana Uema Ribeiro^V, Carmen Lucia Salla Pontes^V, Audrey Borghi-Silva,^V; Heloisa Sobreiro Selistre-de-Araujo^{IV}. Effects of Blocking $\alpha\beta3$ integrin by a recombinant RGD disintegrin on remodeling of wound healing after induction of incisional hernia in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol. 29 (supl. 3) 2014*
38. Humphries MJ, Travis MA, Clark K, Mould AP. Mechanisms of integration of cells and extracellular matrices by integrins. *Biochem Soc Trans* 2004; 32(Pt 5):822-5.
39. Parks WC. What is the $\alpha2\beta1$ integrin doing in the epidermis? *J Invest Dermatol* 2007; 127:264-6.
40. Skandalakis Cerrahi Anatomi, modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri; 2008, 400-411.
41. Klippel CH Jr. The embryo considered as a vector field. In: El Shafic M, Klippel CH Jr (eds). *Associated Congenital Anomalies*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981, pp.157-163.
42. Rizk NN. A new description of the anterior abdominal wall in man and mammals. *J Anat* 131: 373-385, 1980.
43. Askar OM. Aponeurosis hernias: recent observation upon paraumbilical and epigastric hernias. *Surg Clin North Am* 64:315, 1984.
44. Stoppa RE: The treatment of complicated groin and incisional hernias. *World J Surg* 13: 545-554, 1989. 44
45. Rutkow IM, Robbins AW. Demographic, classificatory, and socioeconomic aspects of hernia repair in the United States. *Surg Clin North Am* 1993;73:413–26.
46. Pollock AV, Evans M. Early prediction of late incisional hernias. *British Journal of Surgery* 1989;76:953–4.

47. Santora TA, Roslyn JJ. Incisional hernia. *Surgical Clinics of North America* June;1993 73(3):557–70.
48. Read RC. Introduction. *Hernia* December;2006 10(6):454–5.
49. Ricardo MY, Robert G, Robert CD. Sepramesh vs. dualmesh for abdominal wall hernia repairs in a rabbit model. *Current Surgery* 21: 77-79, 2004.
50. Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg.* 2011 Feb;98(2):210-9.
51. Zheng H, Si ZY, Kasperk R, et al. Recurrent inguinal hernia: disease of the collagen matrix? *World Journal of Surgery* April;2002 26(4):401–8.
52. Antoniou SA1, Antoniou GA, Granderath FA, Simopoulos C. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of abdominal wall hernias. *Eur J Clin Invest.* 2009 Nov;39(11):953-9.
53. Bello'n JM, Bajo A, Honduvila NG, Gimeno MJ, Pasqual G, Guerrero A et al. Fibroblasts from the transversalis fascia of young patients with direct inguinal hernias show constitutive MMP-2 overexpression. *Ann Surg* 2001;233:287–91.
54. Abci I, Bilgi S, Altan A. Role of TIMP-2 in fascia transversalis on development of inguinal hernias. *J Invest Surg* 2005;18:123–8.
55. Smigielski J, Kolomecki K, Ziemniak P, Drozda R, Amsolik M, Kuzdak K. Degradation of collagen by metalloproteinase 2 in patients with abdominal hernias. *Eur Surg Res* 2009;42:118–21.
56. Rosch R, Lynen-Jansen P, Junge K, Knops M, Klosterhalfen B, Klinge U et al. Biomaterial-dependent MMP-2 expression in fibroblasts from patients with recurrent incisional hernias. *Hernia* 2006;10:125–30.
57. Junge K, Klinge U, Rosch R, et al. Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses. *Langenbecks Archives of Surgery* February;2004 389(1): 17–22.
58. Jorgensen LN, Kellehave F, Karlsmark T, Gottrup F. Reduced collagen accumulation after major surgery. *Brit J Surg* 1996;83:1591–4.

59. Clark RA, Tonnesen MG, Gailit J, Cheresh DA. Transient functional expression of $\alpha v\beta 3$ on vascular cells during wound repair. *Am J Pathol* 1996; 148:1407-21.
60. Gould RJ, Polokoff MA, Friedman PA, Huang TF, Holt JC, Cook JJ, Niewiarowski S. Disintegrins: a family of integrin inhibitory proteins
61. Franz MG. The biology of hernias and the abdominal wall. *Hernia*. 2006 Dec;10(6):462-71.
62. Ramos OH, Kauskot A, Cominetti MR, Bechyne I, Salla Pontes CL, Chareyre F, Manent J, Vassy R, Giovannini M, Legrand C, Selistre-de-Araujo HS, Crépin M, Bonnefoy A. A novel $\alpha v\beta 3$ - blocking disintegrin containing the RGD motive, *DisBa-01*, inhibits bFGF-induced angiogenesis and melanoma metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2008;25(1):53-64.

8. ÖZET

Ratlarda insizyonel herni onarımında Disba-01 kullanımının yara iyileşmesi ve ekstrasellüler matriks üzerine olan etkileri

İnsizyonel herniler (İH) karın kapatılmasında %11 oranında görülen bir komplikasyondur. İH gelişiminde matriks metalopeptidazlar veya proteinazlar (MMPs) önemli bir rol üstlenirler. İntegrin hücre yapısı ve ekstrasellüler matriks arasında bağlantı sağlayan reseptördür. İntegrin reseptörünü bloke eden disintegrin gibi maddeler integrinin fonksiyonlarını bloke ederler. Bu çalışmada disintegrinin (Disba-01) integrini bloke etmesi ile MMP-2 aktivitesinin arttırılması ve dokunun yeniden şekillenmesinin düzenlenmesi sonucunda insizyonel herni dokusundaki değişimlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Otuz altı adet dişi rat 6 gruba ayrılarak çalışma yapıldı. Gruplar; grup I; sham (SHAM), grup II; İH oluşturulan kontrol grubu (KONTROL), grup III; İH oluşturularak primer onarım yapılan grup (POI), grup IV; İH oluşturularak primer onarım yapılan ve disintegrin verilen grup (POD), grup V; İH oluşturularak primer onarımla birlikte greft konulan grup (ONLAY), grup VI; İH oluşturularak primer onarımla birlikte greft konulan ve disintegrin verilen grup (ONLAYD) olacak şekilde düzenlendi. Disintegrin topikal olarak 0.5mg/Kg dozunda uygulandı. 14 gün sonra ratlar sakrifiye edilerek histopatolojik analiz için herni bölgesinden doku örnekleri alındı. Doku örneklerinde tip I ve III kollajen

yoğunluğu, MMP-2 aktivitesi veya yoğunluğu, vasküler proliferasyon, fibroblast yoğunluğu ve inflamatuvar hücre yoğunlukları analiz edildi.

14. günde tüm ratlarda İH oluşumu gözlemlendi. Disintegrin verilen gruplarda MMP-2 aktivitesi ve tip I ve III kollajen yoğunluğunun arttığı gözlemlendi. İH bölgesinde disintegrin ile fibroziste artış olduğu tespit edildi. İnflamatuvar hücre yanıtında benzer şekilde disintegrin ile yoğunlaşma olduğu görüldü.

Bu çalışma göstermiştir ki; disintegrin (Disba-01) İH'nin önlenmesinde etkili olabilir. Bu etki matür kollajen yoğunluğunda artış, fibrosis ve inflamasyonda dokunun yeniden şekillenmesine katkı sağlayacak şekilde yoğunlaşma ile sağlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler; İnsizyonel herni, Ekstrasellüler matriks, Disintegrin

9. SUMMARY

The effects of Disba-01 on the wound healing and extracellular matrix in incisional hernia model in rats

Incisional hernias (IH) are usually found as a complication of about 11% of abdominal wall closures. Matrix metalloproteinases (MMPs) were also suggested to have an important role in the pathogenesis of IH. Integrins connect the ECM components and the cell cytoskeleton. Disintegrins may also bind to integrins and block their functions. The hypothesis is that the disintegrin would be helpful in the tissue repair by the blockage of the increasing MMP-2 activity and tissue remodeling.

Thirty-six female albino rats were submitted to IH and divided into six experimental groups; Group I; sham, Group II; IH control, Group III; IH+primary sutured, Group IV; IH+primary sutured+disintegrin, Group V; IH+primary sutured+mesh, Group VI; IH+primary sutured+mesh+disintegrin. Group IV and VI were treated with topical application of PBS sterile solution of disintegrin (0.5mg/Kg). After 14 days of postoperative animals were killed and fragment soft tissues were removed from the abdominal wall for histopathological analysis. Tissue samples were prepared and analyzed for type I and III collagen density, MMP-2 activity, the number of new vessels in hernia area, fibroblast density and the the number of mononuclear and polymorphonuclear cells.


After the experimental procedure, the progression of IH was followed by daily animal observation up to day 14. Disintegrin strongly activated MMP-2 activity and type I and III collagen density. Histopathological analysis showed that disintegrin increased the number of new vessels in the hernia area, significantly increased the number of mononuclear cells and the number of polymorphonuclear cells and fibroblasts density.

In this result of our study showed that disintegrin (Disba-01) may be helpful in prevention of IH, by attracting mononuclear and polymorphonuclear cells and fibroblasts, increasing MMP-2 activity and tissue remodeling.

Key words: Incisional hernia, Extracellular matrix, Disintegrin

10. EKLER

10.2 Etik Kurul Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Emin ERSOY
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Emin ERSOY, İlkin İSMAYİLOV, Kürşat DİKMEN ve Tuba TAŞKIN TÜRKMENOĞLUN'dan Oluşan, G.Ü.ET-15.046 kod numaralı ve "*Ratlarda İnsizyonel herni Onarımında disBa-01 Kullanımının Yara İyileşmesi ve Ekstrasellüler Matriks Üzerine Olan Etkileri*" adlı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-15.046 and entitled "*The Effect of Using disBa-01 on Wound Healing and Extracellular Matrix of Incisional Hernia Repair in Rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Leyla AÇIK
Kurul Başkanı

EK :
1 Liste

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: İLKİN İSMAYİLOV

Doğum Tarihi: 22.10.1985

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dili: İngilizce,Rusca,Türkçe

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	TIP	AZERBAYCAN TIP ÜNİVERSİTESİ	2003- 2009
Tıpta Uzmanlık	GENEL CERRAHİ	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, GENEL CERRAHİSİ ANABİLİM DALI	2010- 2016

Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı ve Danışmanı: RATLARDA İNSİZYONEL HERNİ MODELİNDE DİSBA-01 KULLANIMININ YARA İYİLEŞMESİ VE EKSTRASELLÜLER MATRİKS ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Emin Ersoy

Görev Yeri ve Ünvanlar:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Gözlemci Doktor	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, Anabilim Dalı	2009-2010
Arş.Gör. Dr.	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, Anabilim Dalı	2010-2016

Yayınlar:

A1- Atipik Yerleşimli Hiperplazik 5. Paratiroid Bezin Gama Probe İle Tespiti

Murat Akın,Zeki Gürler,Arzu Alkan,İlkin İsmayilov,Özgür Akdemir,Ferit Taneri

5.Ulusal Endokrin Cerrahi Kongresi 2011

A2-Memenin Nadir Görülen Primer Nöroendokrin Tümörü

Harun Karabacak,Murat Akın,Hüseyin Göbüt,İlkin İsmayilov,İpek Işık
Gönül,Osman Kurukahvecioğlu

11.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi 2011

A3-Apendiks Mukoseli; Olgu Sunumu

Murat Akın,Ramazan Kozan,Deniz Yücel,İlkin İsmayilov,Nalan Akyürek,Zafer
Ferahköşe

XIII. Ulusal Kolon Ve Rektum Cerrahisi Kongresi

A4- Masif Abdominal Herni Onarımında Agresif Yaklaşım;Visseral Organ Rezeksiyonlu İnsizyonel Herni Onarımı
Ömer Şakrak,Alp Yıldız,İlkin İsmayilov

4. Ulusal Fıtık Kongresi 2013

A5-Kolon Kanserinde Komplet Mezokolik Eksizyon;Kısa Dönem Sonuölarımızın Değerlendirilmesi

Osman Yüksel,Hüseyin Göbüt,Aydın Yavuz,İlkin İsmayilov

XIV. Ulusal Ve Rektum Cerrahisi Kongresi

A6-Kolorektal Kanserlerde Second Look CErrahi

Hüseyin Göbüt,Osman Yüksel,Selim Keçeoğlu,İlkin İsmayilov

XIV. Ulusal Ve Rektum Cerrahisi Kongresi

A7-SemptomatikRektosel Tedavsinde Transperineal PGA Soft iie Onarım

Pelvik Taban HAstalığına Özgü YAşam KAlitesi ve Seksüel Fonksiyonlara Etkisi

Alp Yıldız,Sezai Leventoğlu,Bahadır Ege,Bülent Menteş,Emre Karaahmetli,İlkin İsmayilov,Mehmet Oğuz

XIV. Ulusal Ve Rektum Cerrahisi Kongresi

A8- Second Look Surgery in Colorectal Canser Patients

Hüseyin Göbüt,Osman Yüksel,İlkin İsmayilov,Aydın Yavuz

Europen Surgical Research 2013

A9-Complete Mesocolic Exision for Colon Canser;Our Series

Hüseyin Göbüt,Osman Yüksel,İlkin İsmayilov,Aydın Yavuz

Europen Surgical Research 2013

A10-Survival Of The Patients With Carcinoma Of The Gsatric Cardia

Z.Ferahköşe,O.Yüksel,İ.İsmayilov,M.Akın,E.Karaahmetli,E.Özdemir

10th International Gastric Cancer Congress 2013

A11-Açık Apendektomi Sonrası Nadir Bit Komplikasyon Güdük Apendisit:Olgu Sunumu

Krat Dikmen,İlkin İsmayilov,Hasan Bostancı,Kevser Tavukçu,Aydın Yavuz,Mircelil Seyidov

Gazi Medical Journal 2015

dller

II. 8. Cerrahi Araştırma Kongresi Kongresi, 12-14 Kasım 2015,

Mide Kanserlerinde Neodjuvan Kemoterapi Sonrası Cerrahi Tedavinin Yeri

Bildiri Yarışmasında İkincilik dl