

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
S.B. Okmeydanı Eğitim Hastanesi
4. Genel Cerrahi Kliniği

**RADYOTERAPİ EKLENMİŞ TİROİD CERRAHİSİNDE
POSTOPERATİF YAPIŞIKLIĞIN ÖNLENMESİNDE
HYALURONİK ASİT KARBOKSİMETİL SELÜLOZUN
ETKİSİ**

(Deneysel Çalışma)

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. BERK GÖKÇEK

İstanbul - 2006

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimim süresince edindiğim bilgi ve deneyimlerimde büyük katkısı olan başta 4. Genel Cerrahi Klinik Şefi Doç.Dr. Orhan YALÇIN'a, tez danışmanın Dr. Semra GÜNEY'a, servis uzmanlarımız Op.Dr. Nevzat ELMALI, Op.Dr. Yaşar ÖZDENKAYA, Op.Dr. Hikmet EVCİ ve Op.Dr. Ramazan HATAY'a, asistan arkadaşlarıma ve 4. Genel Cerrahi personeline teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden faydalandığım diğer servis şef,uzman ve asistanlarına, Anestezi ve Reanimasyon Klinik Şefi Aysel ALTAN ve ekibine, tez çalışmam sırasında katkılarını esirgemeyen İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarı Başkanı Prof. Dr. Tuncay ALTUĞ ve ekibine, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Klinik Şefi Dr. Mustafa ÜNSAL ve ekibine, Patoloji Klinik Şefi Dr. Deniz ÖZCAN ve Dr.Birol SÖNMEZ'e, Cerrahi eğitiminin güncelliğini ve devamlılığının sağlanmasında katkılarını esirgemeyen hastanemiz başhekimimi Dr. Hayri ÖZGÜZEL'e ve tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Dr. Berk GÖKÇEK

İÇİNDEKİLER

1. Giriş.....	1
2. Tarihçe.....	3
3. Genel Bilgiler.....	4
3.1. Boyun Anatomisi	4
3.2. Troid.....	7
3.3. Radyoterapi.....	18
3.4. Yara İyileşmesi.....	24
3.5. Yapışıklık Oluşumu.....	37
4. Gereç ve Yöntem.....	51
5. İstatistiksel Değerlendirme.....	54
6. Bulgular.....	55
7. Tartışma.....	59
8. Sonuç.....	64
9. Kaynaklar.....	65

1. GİRİŞ

Bilgi birikiminin her geçen gün artması yaşamın her alanında kolaylıklar getirdiği ölçüde yeni sorunlarla karşılaşmamıza yol açmaktadır. İlk insandan bugüne kadar insanlığın hastalıklarla mücadelesi hiç bitmemiştir. Özellikle anestezi, asepsi ve antisepsi alanındaki gelişmelerle cerrahi hızla ilerlemiş ve berber cerrahların elinden kurtularak bilimsel bir nitelik kazanmıştır. İnsan anatomisi, histolojisi ve fizyolojisi ile ilgili bilgilerimiz arttıkça yeni tedavi yöntemleri hayatımıza girmektedir. Daha radikal ameliyatlar yapılabilen, bilimin ve insan vücudunun sınırları zorlanmaktadır. Ekonomik ölçütlerin ön planda olduğu günümüzde yapılan girişimlerin ve uygulanan tedavilerin hastalığı sağaltımdaki rolünün yanında maliyet getirisi de göz önüne alınmakta ve ülkelerin sağlık politikasının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Yara iyileşmesi yara oluşumunda ortaya çıkan hücresel ve biyokimyasal olaylar sonrasında dokunun yenilenmesidir. Bu süreçte hastayla ilgili faktörler, yaranın özellikleri ve varsa uygulanan cerrahi girişim tekniği önemli role sahiptir. Özellikle batın ameliyatlarından sonra meydana gelen yapışıklıklar hayatın bir döneminde sorun yaratabilmektedir. Bu yapışıklıkların önlenmesi için geliştirilen yöntemlerin hiç biri yüzde yüz başarı sağlamamıştır. Bu konuyla ilgili arayışlar devam etmektedir.

Cerrahi girişim sonrası yapışıklıklarla ilgili çalışmalar özellikle batın cerrahisine yönelik olsa da oluşan komplikasyonların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle tiroid cerrahisi de bu çalışmalarda yer almalıdır. Gerek selim gerekse malin hastalıklar nedeniyle ikinci kez tiroide yönelik girişim uygulanan hastalarda özellikle rekürren laringeal sinirin yaralanması riski ilk ameliyata göre oldukça yüksektir. Bu durum özellikle kanser cerrahisi için önemlidir. Radyoterapi gören hastalarda yapışıklıklar daha şiddetli olabileceği için komplikasyon riski fazladır.

Bu çalışmamızda tiroid cerrahisine radyoterapi eklenmesinin ardından hyaluronik asid karboksimetil selülozun (Seprafilm®, Genzyme Company, Cambridge, MA) yapışıklık oluşumuna etkisi incelenmiştir. Çalışmamız İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışma için 40 sıçan kullanılmıştır. Gereç oluşturan eşit sayıda sıçan içeren 4 grup oluşturulmuştur. Bu dört grupta yer alan sıçanların hepsinin tiroid lojuna cerrahi girişim uygulanmıştır. Boyun bölgesi açıldıktan sonra bu alana disseksiyon yapılmış, fakat

tiroidektomi yapılmamıştır. Bu girişim sırasında ilk iki grupta yer alan 20 sıçanın tiroid lojuna Seprafilm® yerleştirilmiştir. Bu işlemten 1 ay sonra Seprafilm® yerleştirilen 10 sıçan ile 3. grupta yer alan ve tiroid lojuna Seprafilm® yerleştirilmeyen 10 sıçana 10 Gray (2gray/gün) radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapiden 3 ay sonra sıçanlar sakrifiye edilerek tiroid lojları hem makroskopik olarak hem de buradan alınan doku örnekleri histopatolojik olarak incelenmiştir.



2. TARİHÇE

Tiroide ait ilk bilgiler MÖ 3000 yıllarına aittir. İlk cerrahi girişimin MS 500 yılında yapıldığı bilinmektedir. 16. yüzyıla kadar birkaç tane Tiroidektomi yapıldığı bildirilmiştir. Von Walther çalışmalarında superior tiroid arterin ligasyonunu tanımlamıştır. 1876 da Bruberger, 1883’de ise Billroth Tiroidektomi yapmışlardır, ancak bu hastaların çoğunda tetani meydana gelmiştir. Yapılan çalışmalar bu komplikasyonun paratiroidlerin çıkarılmasına bağlı olduğu ortaya koymuştur. Daha sonra Theodor Kocher 1912 yılına kadar binlerce Tiroidektomi gerçekleştirmiştir ve Total Tiroidektomiden sonra miksödem oluştuğunu göstermiştir. Fix Semon bu durumun tiroid fonksiyonlarının ortadan kalkmasına bağlı olarak ortaya çıktığını belirtmiştir. Kocher tiroid patofizyolojisine ve cerrahisine olan katkılarından dolayı 1909 yılında Nobel Tıp Ödülünü kazanmıştır, tiroid ameliyatları için kullanılan kolye şeklindeki boyun kesisi onun adıyla anılmaktadır. Tiroid fizyolojisine ait çalışmaları ile bilinen Berger 1930 yılında troksinin sentezlenmesi ile hipotiroidizm tedavi edilmesine öncülük etti.

Tiroidektomi tekniğinin giderek gelişmesi daha az komplikasyon görülmesine yol açtı. Antitiroid ilaçların ve Radyo aktif iyot “RAI” tedavisinin kullanılması tiroide bağlı hastalıkların tedavisini yeni boyutlara taşımıştır. Tiroid cerrahisi ve tiroid hastalıkları ile ilgili gelişmeler devam etmektedir, cerrahinin bir çok alanında kendine yer bulan minimal invaziv cerrahi bu alanda da yapılan çalışmalarda kendine yer edinmiştir (1, 2).

3. GENEL BİLGİLER

Cerrahi tedavi gerektiren tiroid hastalıklarında uygun yöntemin seçilmesi hem hastalığın ortadan kaldırılmasına hem de postoperatif komplikasyonların en az düzeye indirilmesine olanak sağlamalıdır.

3.1. BOYUN ANATOMİSİ

Boyunda bulunan önemli anatomik oluşumların yerlerini belirlemede kullanılan yapılar vardır. Bunlar kemik ve kıkırdak yapılar ile kaslar olmak üzere iki grupta incelenebilir (1, 3, 4).

Kemik ve Kıkırdak Yapılar:

1. Processus Mastoideus
2. Protuberantia Occipitalis Externa(inion)
3. Linea Nuchae Superior
4. Processus Vertabralis
5. Processus Styloideus
6. Troid Kıkırdak
7. Hiyoid Kemik
8. Krikoid Kıkırdak
9. Clavicula
10. İncisura Jugularis

Kaslar:

1. Musculus Sternocleidomastoideus
2. Musculus Trapezius
3. Musculus Digastricus
4. Musculus Stylohyoideus
5. Musculus Mylohyoideus
6. Musculus Hyoglossus
7. Musculus Omohyoideus
8. Musculus Sternohyoideus
9. Musculus Sternothyroideus
10. Musculus Thyrohyoideus

Boynun Sınırları:

Üst sınırını her iki tarafta mandibulanın alt kenarları, arcus zygomaticus, processus mastoideus, linea nucha superior, protuberancia occipitalis externa yapar. Alt sınırını juguler çentik, her iki tarafta klavikula ve her iki acromioklavikuler eklem arasında çizilen çizgi oluşturur. Boyun bu alan içinde ön, yan ve arka olmak üzere üç kısma ayrılır (1).

Boyundaki Oluşumları Örtten Yapılar:

1. Deri:
2. Boyun Fasyaları: Boyundaki fasyalar yüzeysel ve derin olarak ikiye ayrılır (1, 3, 4).
 - a. Yüzeysel Fasya: Derinin altındaki yağlı dokudur. Tüm vücut yüzeyini örter.
 - b. Facia Cervicalis: Kasları, damarları ve boyun organlarını destekleyen bağ dokuyu içerir.

Boyun Üçgenleri:

Boyun ön, yan ve arka olmak üzere üç kısma ayrılır. Sternokleidomastoid kas ön ve yan, Trapez kasın ön kenarı ise yan ve arka boyun kısımlarını ayıran sınırları oluşturur. Troidektomi ve boyun disseksiyonu boynunu ön ve yan kısımlarını ilgilendirmektedir. Ön boyun üçgeni Sternokleidomastoid kas ön kenarı, orta hat ile corpus mandibula alt kenarı arasındadır. Lateral boyun üçgeni Sternokleidomastoid kas arka kenarı, Trapez kasın ön kenarı ve klavikula arasındaki alandır (1, 3, 4).

1. Ön Boyun Üçgeni

Bu bölge dört üçgene ayrılır

- a. Submental Üçgen: Medialde orta hat, lateralde digastrik kasın ön karnı ile altta hiyoid kemik arasındaki bölgedir.
- b. Digastrik Üçgen: Ön altta ve arka altta digastrik kasın ön ve arka karnı, yukarıda corpus mandibula alt kenarı tarafından sınırlandırılır.

- c. Superior Karotis Üçgen(Karotis üçgen): Arkada Sternokleidomastoid kasın ön kenarı, önde ve altta omohyoid kasın üst karnı, üstte hyoid kemik ve digastrik kasın arka karnı tarafından sınırlandırılır.
- d. Alt Karotis Üçgen(Muskuler Üçgen): Arka üstte omohyoid kasın ön karnı, önde boyun orta hattı, arka altta sternokledomastoid kasın ön kenarı tarafından sınırlandırılır.

2. Arka Üçgenler

Bu bölgede iki üçgen vardır.

- a. Occipital Üçgen: Önde SCM arka kenarı, arka altta trapez kasın ön kenarı ve omohyoid kasın alt karnı tarafından sınırlandırılır.
- b. Subklavian Üçgen: Üstte omohyoid kasın alt karnı, önde sternokleidomastoid kasın arka kenarı, altta klavikula tarafından sınırlandırılır.

Boynun Lenfatik Sistemi:

Boyundaki lenf düğümleri altı gruba ayrılır.

- 1. Grup I submental ve submandibular lenf düğümleri
- 2. Grup II üst internal juguler lenf düğümleri
- 3. Grup III orta internal juguler lenf düğümleri
- 4. Grup IV alt internal juguler lenf düğümleri
- 5. Grup V posterior üçgen lenf düğümleri
- 6. Grup VI derin anterior boyun lenf düğümleri

Troid kanserleri için yapılan boyun diseksiyonlarında submental ve digastrik üçgendeki lenf düğümleri genellikle çıkartılmaz. Klasik radikal boyun diseksiyonunda Grup I-V arasındaki lenf düğümleri, troit kanseri için yapılan boyun diseksiyonunda genellikle Grup II-VI arasındaki lenf düğümleri çıkarılır (1).

3. 2. TROİD

Yenidoğanda 1,5 g ağırlığında olan tiroid erişkinde ortalama 17-20 g ağırlığına ulaşır. Vücudun yaşa göre büyümesi ve gelişmesine paralel olarak tiroidin büyüklüğü de artmaktadır, bu nedenle erkeklerde kadınlara göre daha büyüktür. Tiroidin büyüklüğü ile boy arasında da ilişki olduğu belirtilmiştir (1).

Larinks ile üst trakeal halkaların anterolateral parçalarını saran tiroid genellikle iki lob ve bunları birleştiren istmusdan oluşur. Her bir lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı ise 2-4 cm dir. Tiroid kıkırdağın ortası ile 6. trakeal halka arasında uzanır. Genellikle 1. ve 4. trakeal halkalar üzerinde yerleşim gösteren istmusun kalınlığı ve genişliği değişmekle birlikte ortalama olarak 1-1,5 cm genişliğinde ve 2-6 mm kalınlığındadır (1, 3, 4).

Tiroid önden arkaya doğru deri, platisma dahil olmak üzere süperfisyal fasya, derin fasyanın yüzeysel tabakası ile sternokleidomastoid, omohyoid, sterohyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülür. Arkada medialde ösefagus ve trakea, lateralde karotis kılıfı ve içeriği ile sınırlandırılmıştır. Normalde çevre organlardan kolaylıkla ayrılabilir, posterior suspensuar ligaman (Berry ligamanı) ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışmıştır. Lobların posterosuperiorunda superior, posteroinferiorunda inferior paratiroidler bulunur (1, 3, 4).

Normal tiroid dokusu yumuşak, açık şarap kırmızısı rengindedir. İnce bir kapsülle sarıdır. Bu kapsül boyun fasyasından ayrı bir yapıdır. Gerçek bağ dokusundan oluşur ve bezin içine doğru uzanarak septalar oluşturur. Tiroidi örten fasyaya pretrakeal fasya, peritiroid kılıf, tiroid fasyası, yalancı tiroid kapsülü ve tiroidin cerrahi kapsülü gibi değişik isimler verilmiştir. Bu fasya eğer varsa piramidal lobu da sarar ve yukarı doğru uzanarak anterior suspensuar ligament adını alır. Piramidal lob %30-50 oranında görülebilir ve daha çok isthmusun sol üst kısmı ile birleşik haldedir (1, 3, 4).

Arterleri:

Tiroid genel olarak superior ve inferior tiroid arterlerden beslenir. Arteria tiroidea ima %1,5-12,2 oranında görülür, bulunduğu tiroidin kanlanmasına katkıda bulunur. Sıklıkla innominate arterden veya aortadan daha ender olarak da internal torasik arterden kaynaklanır,

trakea önünde seyrederek tiroide ulaşır, küçük trakeal ve ösefagial dallarda tiroidin kanlanmasına katkıda bulunabilirler (1, 3, 4).

Superior tiroid arter: External karotis arterin ilk dalıdır. Karotis üçgeni içinde tiroid kıkırdağın hemen üstünde hyoid kemiğin büyük boynuzunun altında external karotis arterinin ön yüzünden ayrılarak öne ve aşağı doğru seyreder. Superior laringeal, sternokleidomastoid ve laringeal dalları verdikten sonra tiroidin üst kutbuna anteromedialden birkaç dala ayrılarak girer. Bu dallar posterior tiroidi ve üst paratiroidleri besleyen posterior dal, tiroidin anteriorunu besleyen anterior dal, isthmus ve piramidal lobu besleyen piramidal daldır. Bu arter medialde inferior faringeal konstrüktör kas ve süperior laryngeal sinirin eksternal dalı ile komşuluk gösterir (1, 3, 4).

Inferior tiroid arter: Subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkusdan çıkar. Karotis kılıfının arkasından ve anterior skalen kasın ön kenarından yukarı doğru seyrederek yaklaşık krikoid kıkırdak düzeyinde mediale doğru karotisi arkadan çaprazlayarak döner ve lup şeklinde aşağı doğru inerek tiroid alt kutbu hizasına gelir. Buradan yukarı yönelerek tiroidin yaklaşık orta kısmında tiroide ulaşır. Tiroide girmeden önce inferior, posterior ve internal olarak üç dala ayrılır. Bunlardan biri çoğu zaman alt paratiroide giden izole dalı oluşturur. Arka dalı trakea ve larinksin kanlanmasına yardımcı olur. Rekürren laringeal sinirle yakın komşuluğu vardır. Krikoid kıkırdak düzeyinde mediale doğru dönerken servikal sempatik zinciri arkadan çaprazlar. Tiroidektomi sırasında bu arter çok fazla lateral ve derinde aranacak olursa servikal sempatik zincir hasarlanabilir ve Horner sendromu yol açabilir. Inferior tiroid arter sağda %3, solda %1 oranında görülmez (1, 3, 4).

Venleri:

Tiroid dokusu içinde venler küçük çaplı olup kapsüler bölgeye geldiklerinde büyürler ve birbirleriyle çok sayıda anastomoz yaparlar. Kapsüler venöz ağ üç ayrı ana vene drene olur.

Süperior tiroid ven: Superior tiroid arterin anterolateralinde seyreder. İnternal juguler vene drene olur (1, 3, 4).

Medial tiroid veni: Bu ven grubu değişik sayıda olup tiroidin lateral kenarından çıkarak strap kasların hemen derininden internal juguler vene drene olurlar (1, 3, 4).

Inferior tiroid ven: Tiroidin alt kutbunu bir veya birkaç dal şeklinde veya diğer taraftan gelen dallarla plexus halinde (plexus thyroideus impar) terk eder ve çoğunlukla innominant vene direkt olarak drene olurlar. Lateraldeki tiroid venler özellikle önden seyreden laryngeal sinirle yakın komşulukta olabilir (1, 3, 4).

Lenfatik Sistem:

Intraglandüler lenfatik kapillerler önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına daha sonra isthmus ve diğer lobla ilişkide olan kapsüler lenf damarlarına drene olur. Kapiller lenfatikler tiroidi terk ettikten sonra direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine, direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun lenf zincirine drene olurlar. Tiroid üst kutup lenfatığı prelaringeal lenf düğümlerine doğrudur. Bu kanallar aynı zamanda direkt olarak üst internal juguler lenf düğümlerine gidebilir. Bu nedenle üst kutba yerleşmiş papiller kanserlerin 2/3 ü lateral boyun lenf düğümlerine metastaz yapabileceği kabul edilir. Isthmus ile üst anteromedial tiroidin lenfatığı prelaringeal lenf düğümlerine, isthmus ile alt anteromedial tiroidin lenfatığı pretrakeal lenf düğümlerine drene olur. Posterolateral bölgenin lenfatığı paratrakeal lenf düğümlerine drene olur (1, 3, 4).

Prelaringeal lenf düğümlerinden çıkan eferent lenfatik kanallar pretrakeal ve üst internal juguler lenf düğümlerine gider. Pretrakeal lenf düğümlerinden ayrılan eferent lenfatik kanallar aşağı doğru mediastene, yukarı ve yana doğru paratrakeal lenf düğümlerine veya orta internal juguler lenf düğümlerine ulaşır. Paratrakeal lenf düğümleri posterior ösefagus, larinks ve trakeanın posteriorundaki lenf kanalları ile ilişkide olup, eferent lenf damarları orta ve alt internal juguler zincire ve subklavian üçgendeki transvers boyun zincirine doğrudur (1, 3, 4).

Sinirleri:

Tiroidin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinirler tarafından sağlanır. Sempatik lifler servikal gangliyondan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla tiroide ulaşır. Parasempatik lifler vagus kaynaklıdır, laryngeal sinir yoluyla tiroide gelirler (1, 3, 4).

Cerrahi Anatomi:

Tiroid lateralden sternokleidomastoid, önde sternohyoid ve sternotiroid kasları ile örtülüdür. Son iki kas strap kaslar olarak da adlandırılır. Bu iki kas orta hatta tam olarak

birleşmezler. Bu nedenle bu kasları saran derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ile tiroidi saran derin boyun fasyasının orta tabakası temas halindedir. Üst kutba ulaşmak için strap kasların kesilmesi gerektiğinde üst kısımlarından kesilmeleri gerekmektedir çünkü bu kasların büyük kısmının motor innervasyonunu sağlayan ansa servikalisin dalları kaslara alt kısımlarından girerler (1, 3, 4).

Tiroid rekürren laringeal sinir, süperior laringeal sinirin eksternal dalı ve servikal sempatik zincir ile yakın komşuluktadır.

Sağ rekürren laringeal sinir subklavian arterin ilk parçası düzeyinde nervus vagustan ayrılarak arter etrafında arkaya ve yukarı doğru döner. Çoğunlukla hafif oblik ve lateral pozisyonda trakeaösofagial sulkusda seyrederek. Yaklaşık %10 oranında inferior tiroid arterin dalları arasından, %50 oranında arkasından ve %40 oranında önünden geçer (1, 3, 4).

Sol rekürren laringeal sinir arkus aorta hizasında vagus dan ayrılarak arcus aortanın etrafından arkaya ve yukarıya doğru döner. Inferior tiroid artere kadar olan kesimde ya trakeaösofagial sulkusda (%77) ya trakeanın lateralinde (%17) ya da trakeanın ön kesimine yakın pozisyonda (%6) seyrederek. Inferior tiroid arterin çoğunlukla arkasında (%69) bazen önünden (%24) daha nadir olarak da dalları arasından (%5-6) geçerek yukarı doğru devam eder (1, 3, 4).

Her iki rekürren laringeal sinir bezin 1/3 orta kısmından itibaren iki tarafta da hemen hemen aynı şekilde yol alır ve bu bölgede tiroid kapsülüne oldukça yakın, alt düzeydeki konumlarına göre daha medialde kalırlar. Bazen sinirler tiroid dokusu içinde veya kapsülün altından geçebilir. Üst iki trakeal halka düzeyinde Berry ligamanına gömülmüş gibi seyrederek krikoid kıkırdak düzeyinde ve krikotiroid kasın posteriorunda %29-79 oranında iki dala ayrılarak larinkse girer (1, 3, 4).

Nadiren rekürren laringeal sinir servikal bölgede nervus vagustan ayrılır. Bu anomali sağda %0,6 , solda %0,04 oranında görülür. Servikal bölgede vagustan ayrılan laringeal sinir kommon carotis arteri arkadan çaprazlayarak yukarıda superior tiroid damarlar hizasında ya da aşağıda inferior tiroid arter etrafında dönerek krikotiroid kasın posteriorundan larinkse girer. Bu anomali embriyonel hayatta gelişen vasküler anomaliler sonucu ortaya çıkar. Sağ rekürren olmayan laringeal sinirle birlikte görülen anomaliler aberran subklavian arter varlığı ve innominat arter yokluğudur. Sol rekürren olmayan sinire eşlik eden anomaliler situs inversus ve sağ yerleşimli arkus aortadır. Aynı tarafta rekürren ve non rekürren laringeal

sinirlerin beraber olduğu bildirilmiştir. Bu olgularda vaskuler anomali saptanmamıştır. Krikotiroid kas hariç vokal kord hareketlerini kontrol eden laringeal kaslar rekürren laringeal sinirin motor dalı tarafından innerve edilir. Bu kaslar vokal kord abdükörleri olan internal aritenoid ve tiroaritenoid, vokal kord addükörleri olan lateral ve posterior krikoaritenoid kaslardır. Postoperatif dönemde vokal kordların pozisyonu hangi sinirlerin travmaya uğradığını gösterebilir. Rekürren laryngeal sinirin tam paralizisinde ipsilateral vokal kordun paramedian pozisyonunda, superior ve rekürren laringeal sinirlerin beraber paralizi ise vokal kordun intermedier pozisyonunda fiks olmasına neden olur. Ayrıca rekürren laringeal sinir superior laringeal sinirin internal dalı ile beraber larinksin duyusunu da sağladığından tam travmaya uğraması halinde vokal kordlar tam kapanamayacağı gibi superior laringeal sinirin internal dalı travmasında olduğu gibi sıvı gıdalar trakeaya kaçabilmektedir (1, 3, 4).

Superior laringeal sinir kafatası kaidesi civarında vagustan ayrılır, karotis damarlarının medialinden aşağı doğru iner ve hyoid kemik civarında iki dala ayrılır. İnternal dal duyu dalı olup tirohyoid membranı delerek larinkse girer ve rekürren laringeal sinirin duyu dalları ile birleşip Galen anastomozunu yapar. Epiglottun duyusunu da sağlayan internal dal travmaya uğrarsa postoperatif evrede çoğu zaman sıvı bazen de katı gıdalar trakeaya kaçabilir (1, 3, 4).

Galli Curci adı verilen eksternal dal daha ince olup inferior faringeal konsriktör kasın lateral yüzeyinden aşağı döner ve aşağıda krikotiroid kasa girerek bu kasın motor innervasyonunu sağlar. Bu dal çoğunlukla superior tiroid arterin medialinde ve damardan ayrı olarak seyreder. Bu sinir krikotiroid kasları buna bağılı olarak vokal kordları gererek sesin tarzını belirler. Travmaya uğraması sonucunda o taraftaki vokal kord flask hale gelir. Bu durumda hastalar konuşurken çabuk yorulur ve tiz sesleri yeteri kadar çıkaramazlar (1, 5).

Servikal sempatik zincir inferior tiroid arterin lateralden bağlanması sırasında veya boyun disseksiyonu sırasında hasar görebilir ve Horner Sendromu ortaya çıkar. İnférieur tiroid arterin bulunması sırasında karotis kılıfının aşırı derecede laterale çekilmesi ile de zedelenabilir (1).

Paratiroid bezleri; Embriyonel yaşamda üst paratiroidler dördüncü, alt paratiroidler üçüncü brankial poşdan gelişirler. Üst paratiroidler ultimobrankial cisimle (lateral tiroid) beraber oldukları için son yerleşimleri alt paratiroidlere göre daha sabittir. Alt paratiroidler timusla birlikte hareket ettikleri için karotis bifurkasyonu önünden perikarda kadar olan herhangi bir bölgede bulunabilir. Üst paratiroidler %80 alt paratiroidler %70 oranında

simetrik olarak yerleşirler. Paratiroidlerin sayısı değişiklik gösterebilir. %80 oranında dört, %6 oranında beş veya altı, %13 oranında üç paratiroid vardır. Dördün üzerindeki paratiroidlerin ağırlığının 5 mg üzerinde olması gerekir. 5 mg altında olanlar aksesuar paratiroid olarak kabul edilir ve ana paratiroidin hemen yanında yer alırlar. Bir paratiroid yaklaşık 5*3*1 mm boyutunda olup ağırlığı 40 mg dır. Genellikle küresel, oval veya fasulye şeklindedir. Rengi çoğu zaman açık sarıdır. Rengi yaşa, içerdiği yağ dokusu ve vaskularizasyona bağlı olarak değişebilir. Yağlı doku varlığında açık kahverengi, hücresel eleman ve vaskülerizasyon fazlalığında açık kırmızı ve kahverenkli. Belirgin bir kapsül ile sarılı paratiroidler düz ve parlak bir yüzeye sahiptir. Özellikle alt paratiroidler tiroid nodülü, yağ dokusu, lenf düğümü ve timus ile karışabilir (1, 3, 4).

Genel olarak alt paratiroidler rekürren laringeal sinirin anteromedialinde ve inferior tiroid arterin altında, üst paratiroidler rekürren laringeal sinirin posterolateralinde bulunurlar. Üst paratiroidler çoğunlukla tiroidin 1/3 orta ve üst kesiminin posterolateralinde ve krikoid kıkırdak düzeyinde yerleşim gösterirler. Yani %80-85'i tiroidin arka kısmında inferior tiroid arterin tiroide girdiği yerin 1 cm üstündeki 2 cm çaplı alan içerisinde. Alt paratiroidlerin çoğu tiroid alt kutbunun posterolateralinde ve inferior tiroid arterin kaudalinde bulunan göreceli bir nokta etrafındaki 2 cm çaplı bir alan içerisinde bulunurlar (1, 3, 4).

Paratiroidin beslenmesi genellikle ana tiroid arterlerinden gelen tek bir terminal dal ile sağlanır. Alt paratiroid %90 oranında inferior tiroid arter %10 oranında superior tiroid arter veya bu iki sistem arasındaki anastomozlardan gelen dal veya inferior tiroid arterin olmadığı durumlarda Neubauer arteri ile beslenir. Üst paratiroidler %80'i inferior tiroid arter %15'i superior tiroid arter dalı veya %5 oranında bu iki arter sisteminden oluşan anastomozlardan beslenir. Paratiroidlerin venöz drenajı tiroid kapsülündeki venöz ağ ve/veya tiroidin ana venlerince sağlanır (1, 3, 4).

Trakea; krikoid kıkırdağın hemen altından 6.servikal vertebra düzeyinden başlar ve toraksa doğru devam eder. Trakea önde 2, 3 ve 4. halkaları aracılığı ile tiroid isthmusu, daha aşağıda inferior tiroid ven pleksusu, arteria tiroidea ima ve pretrakeal lenf düğümleri ile yakın komşuluk gösterir. Lateralde tiroid lobları, posterolateralde rekürren laringeal sinir, posteriorda ise ösefagusla yakın komşuluktadır (1, 3, 4).

Ösefagus; krikoid kıkırdağın alt ucundan başlar yukarı doğru farinksle devam eder ve boyunda sola doğru hafifçe yaylanma gösterir. Bu nedenle sol rekürren laringeal sinir

ösefagusun ön yan konumunda seyrederken sağ rekürren laringeal sinir ösefagusun sağ yanı ile komşuluk gösterir (1, 3, 4).

Troid Embriyolojisi:

Brankial arcus ve faringeal poşlar gelişirken, yaklaşık olarak 24. günde pirimitif farinksin tabanında orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, troit bezi bir divertikül şeklinde başlar ve ventrale doğru büyür. Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve foramen çekum olarak adlandırılır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalması sonucu kapanırken hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu troit haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağı doğru inmeye başlar. Altıncı haftadan itibaren dördüncü faringeal poş dorsal ve ventral olarak iki bölüme ayrılır. Dorsal kısımdan üst paratroidler oluşurken ventral kısım nöral kristadan gelen hücrelerle birlikte ultimobrankial cismi oluşturur. Dördüncü poşun ventrali, beşinci poş ve ultimobrankial cisim kaudal faringeal kompleks adını alır. Bu kompleks farinksten ayrıldıktan sonra ultimobrankial cisim yukarıdan inen median troidin lateral lobları ile birleşerek kalsitonin salgılayan parafoliküler hücrelere farklılaşır (1).

Tiroid Histolojisi:

Tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsülden bez içine doğru septalar uzanarak bez içinde loblara ayrılmayı sağlar ancak bunlar pseudolobulasyon şeklindedir, bu alanlar foliküllerden oluşur, her lobulde 2-40 folikül, bir arter ve ven vardır. Stromada kan damarlarında ve folliküler hücrelerde sonlanan sempatik ve parasempatik sinir lifleri vardır. Stromada ayrıca zengin lenfatik ağ bulunur. Tiroidin temel yapısını oluşturan folikül içi kolloid ile dolu bir lümeni çevreleyen tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücresine trosit denir. Follikül yapısında bulunan parafoliküler hücrelerin folliküler lümenle ilişkileri yoktur. Follikül yapısında bulunan diğer bir hücre Hürthle hücresidir, kolloidal lümenle ilişkili olup fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Follikül hücreleri Tiroid stimulan hormon etkisi altındadırlar, tiroid hormonlarının yapımından sorumludurlar. Parafoliküler hücreler tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınımından sorumludurlar (1).

Endokrin organ olarak tiroid bezi Tiroksin ,triiodotironin (T4, T3) ve kalsitonin salgılar. Hipofizden salınan Tiroid stimulan hormon (TSH) T3 ve T4'ün yapımından ve salınmasından sorumludur. Hipotalamusun paraventriküler nükleuslarından salınan Tirotrop releasing hormon (TRH) portal sistem aracılığıyla anterior hipofize gelerek TSH salınımını sağlar. T3 ve T4 hem TSH salınımını hem de TRH nın salınımını azaltarak kendi salınımlarını inhibe eder. Tiroid hormonları bazal metabolik hızı artırır, karaciğer glikojen depolarının mobilizasyonuna neden olur, glikoneogenez artar, dokularda glikoz yıkımını artırır.Lipidlerin yapımını, mobilizasyonunu ve yıkımını uyarır. Protein yapım, aktivasyon ve yıkımında da rol oynarlar. Miyokardın kontraksiyon gücünü artırır. Düz ve çizgili kas işlevini düzenler. Kalsiyumun barsaktan emilimini azaltırken, idrar ve feçesle atılımını hızlandırır. Kemik mineralizasyon hızını ve osteoblastik aktiviteyi artırırken kemik rezorbsiyonunda artışa yol açar (1, 5).

Tiroid Hastalıkları:

Hipotiroidizm, Hipertiroidizm, Guatr, Neoplaziler, Tiroidit başlıklarında ele alınabilir. (1, 5, 6, 10)

Tiroid Hastalıklarında Tedavi: (1,5,6,10)

1. Medikal Tedavi:

a. Tiroid Hormonları:

- i. Tiroid hormon yetersizliğinin tedavisi(Replasman Tedavisi)
- ii. Tiroid kanserinde TSH'yı baskılayarak kanser gelişmesini geriletmeyi hedefleyen süpresyon tedavisi
- iii. Nontoksik diffüz,soliter ve multinoduler guatrlarda süpresyon tedavisi
- iv. Selim tiroid hastalıkları nedeniyle ameliyat edilen olgularda postoperatif süpresyon/replasman tedavisi
- v. Tiroid otonomisini araştırma

b. Antitiroit İlaçlar

Hipertroidi durumlarında kullanılır.

2. Cerrahi Tedavi Endikasyonları ve Yöntemleri:

- a. Hipertiroidizm
 - i. Toksik soliter nodül
 - ii. Toksik multinodüler guatr
 - iii. Graves Hastalığı
- b. Non-toksik nodüler guatr
 - i. Tek soliter nodül
 - ii. Multinodüler guatr
- c. Tiroid kanserleri
- d. Tiroiditler

Tiroidektomi Yöntemleri: (1,5,6,10)

1. Nodülektomi(Lumpektomi): Tiroidte bulunan tek bir nodülün enükleasyonu veya çevresindeki bir miktar normal doku ile birlikte çıkarılmasıdır.
2. Parsiyel Tiroidektomi: Tiroidte bulunan nodülün etrafında bulunan tiroid dokusu ile beraber çıkarılmasıdır. Çıkarılan doku bir lobun %50 sinden azdır.
3. Subtotal Tiroidektomi: Bir lobun %50sinden fazlasının anatomik olarak çıkarılmasıdır. Bu işlemin isthmus dahil her iki loba uygulanmasına Bilateral Subtotal Tiroidektomi denir.
4. Total Lobektomi ve Hemitiroidektomi: Bir tiroid lobunun tümünün çıkarılmasına total lobektomi ya da lobektomi denir. Total lobektomi ile birlikte isthmusun çıkarılmasına hemitiroidektomi denir.
5. Totale Yakın Tiroidektomi: İki tanımı vardır.
 - a. Bir tarafa total lobektomi yapılır, diğer tarafta ise arka kapsüle beraber çok az miktarda tiroid dokusu bırakılır.
 - b. Her iki tarafta da çok az miktarda tiroid dokusu ile beraber arka kapsül kalacak şekilde tiroidektomi yapılır.
Geride 2 gramdan daha az doku bırakılmalıdır.
6. Total Tiroidektomi: Her iki lob ve isthmusun çıkarılmasıdır.

Tiroidektomi Komplikasyonları: (1, 5, 6, 10, 15)

1. Genel komplikasyonlar

- a. Kanama: En ciddi komplikasyondur. Acil girişim gerekir.
- b. Ödem ve seroma: Postoperatif 4-5. günlerde görülür. Kesinin küçük tutulması ve flap disseksiyonunun künt olarak gerçekleştirilmesi en sık nedendir.
- c. Enfeksiyon ve yara iyileşmesi sorunları: Çok seyrek olarak meydana gelir.
- d. Hava embolisi: Boyundaki büyük venlerin bağlanmadan kesilmesi, disseksiyon sırasında kopması sonucunda oluşur.
- e. Brakial Pleksus Yaralanması: Hastaya verilen pozisyona bağlı görülebilir.
- f. Boğaz Ağrısı: Entübasyona ve boynun operasyon boyunca ekstansiyonda kalmasına bağlı oluşur.

2. Özgül Komplikasyonlar

a. Anatomik Komplikasyonlar

- i. Rekürren sinir yaralanması: En korkulan komplikasyonlarından biridir. Sinirin anatomik seyrinin ve aranması gereken noktaların bilinmesi yaralanmasını azaltacaktır. Tek taraflı yaralanmada o taraftaki vokal kord paramedian pozisyona gelir. Seste zayıflık ve boğukluk, tiz sesleri çıkaramama, hırıltı, öksürük gibi semptomlar olabileceği gibi hastalar asemptomatik de olabilir. İki taraflı yaralanmada vokal kordlar orta hatta birleşir ve ciddi hava yolu obstrüksiyonu gelişir. Trakeostomi gerekebilir. Rekürren sinir yaralanması halinde sinire yönelik veya vokal kordlara yönelik girişimler yapılabilir.
- ii. Süperior laringeal sinir yaralanması: Eksternal dalının yaralanması seslerini kullanan profesyonel kişilerde sorunlara neden olabilmektedir. İnternal dalın yaralanması durumunda glottiste duysal motor koordinasyonda bozukluk sonucunda yutma sırasında yiyecek ve içeceklerin aspirasyonuna neden olur.

- iii. Lenfatik lezyonlar: Tiroid cerrahisine servikal lenf disseksiyonu eklenen hastalarda torasik duktus yaralanması görülebilir. Primer onarım yapılmaya çalışılır. Postoperatif dönemde fark edilirse konservatif olarak veya cerrahi girişim ile tedavi edilebilir.
- iv. Horner Sendromu: Servikal sempatik zincirin ve üst ganglionunun hasar görmesi sonucunda görülür. Myozis, ptozis ve enoftalmus gözlenir.
- v. Ösefagus ve trakea yaralanması: Kronik tiroidit, Riedel struma ve kanser gibi tiroid dokusunun ileri derecede sert ve çevre dokuya yapışık olan olgularda disseksiyon sırasında görülebilir. Ösefagus yaralanmasında mukoza ve kas tabakası ayrı ayrı kapatılıp drenaj sağlanmalıdır. Trakea yaralanmasında primer onarım uygulanır. Bazı durumlarda trakeostomi gerekebilir.
- vi. Hava yolu ile ilgili komplikasyonlar: Postoperatif kanama, larinks ödemi, vokal kord paralizi ve trakeomalaziye bağlı hava yolu obstrüksiyonu gelişebilir. Kanama dışındaki nedenlerde tedavi oksijen inhalasyonundan Trakeostomi'ye kadar değişiklik gösterir.
- vii. Pnömotoraks: Nadir bir komplikasyondur. Substernal alanda disseksiyon yapılırken gelişebilir. Operasyon sırasında fark edilirse plevra onarılır. Postoperatif tüp trakeostomi gerekebilir.

b. Metabolik Komplikasyonlar

- i. Hipokalsemi ve hipoparatiroidizm: Paratiroid bezlerinin çıkarılmasına veya hasarlanmasına bağlı olarak gelişir. Geçici veya kalıcı olabilir.
- ii. Hipotiroidizm ve miksödem: Hipotiroidizm tiroidektominin en sık görülen tedavisi ve kontrolü en kolay komplikasyonudur. Replasman tedavisi uygulanır.
- iii. Tiroid krizi: Operasyona iyi hazırlanmamış hipertiroidi hastalarda postoperatif dönemde bulantı, kusma, ishal, yüksek ateş, taşikardi, mental durumda bozulma, irritabilite, ajitasyon hallerinde akla gelmelidir. Propiltiourasil ve lugol solüsyonu ile birlikte destek tedavisi uygulanır.

- iv. Rekürren hipertiroidizm: Graves hastalarında tiroidektomi sonrasında bırakılan dokuya bağlı olarak ortaya çıkabilir. Tedavi olarak reoperasyonun komplikasyonlarının fazla olması sebebiyle öncelikle antitiroid ilaçlar veya RAI kullanılmalıdır.

3.3. RADYOTERAPİ

Radyoterapi ve cerrahinin kanser tedavisinde birlikte kullanımı baş ve boyun kanserlerinde fonksiyonel ve kozmetik sonuçların düzelmesini sağlamıştır (5, 6, 11, 20, 49). Radyoterapinin kullanılması ile kür oranları artmış, hastaların sağkalım süresi uzamıştır.

Kanser tedavisinde multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin birbirleriyle etkileşimi, yan etkileri ve zamanlaması iyi bilinmelidir.

Radyoterapinin amacı kanserli dokuyu yok etmek bu sırada uygulandığı organın anatomisini, işlevlerini ve kozmetik görünüşünü korumaktır.

Biyolojik ortamda radyasyondan alınan enerji doku elektronlarını uyarabilir, bu da dokularla ilgili atomların veya moleküllerin iyonizasyonuna neden olabilir. Radyasyonun bir veya daha fazla elektronu bir atom veya molekülden uzaklaştırmasına iyonizasyon denir. Bu durumda açığa çıkan yüksek enerjinin hücreye önemli ölçüde lokal hasar oluşturma kapasitesi vardır. Sonuçta bu şekilde bir etkileşim eğer kanser hücresi ise terapötik, normal bir hücre ise zararlı olarak tanımlanır (5, 51).

İki tip radyasyon vardır.

1. Elektromanyetik Radyasyonlar: Klinikte X ve gamma ışınları kullanılır (5, 6, 51).
2. Parçacık Radyasyonlar: Elektron, nötron, proton, pi-meson, alfa partikülleri, ağır yüklü iyonlar tarafından üretilen radyasyondur. Elektronlar dışındakilerin klinik kullanımı sınırlıdır (5, 6, 51).

“Radiation absorbed dose(rad)” dokularda iyonizan radyasyon tarafından oluşturulan biyolojik olarak önemli etkilerin ölçümüdür. Absorbe edilen dozun yeni birimi Gray’dır.

1 Gray (Gy) 1 kg dokuya 1 Joule enerji veren radyasyon dozudur.

1 Gy =100 centiGray(cGy)=100 rad’dır (5,6,51).

Klinik uygulamada toplam radyasyon dozu küçük fraksiyonlara bölünerek verilir (1, 5,51).

Normal dokuların iyileşme ve yenileme kapasiteleri kanser hücrelerinin ki ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede üstündür. Uygun dozlarda uygulanan radyoterapi ile kanser hücrelerinin iyileşme ve yenilenme mekanizmaları bozularak bu hücreleri yok etmek mümkündür. Buna karşılık bu dozlarda hemen her zaman dokuların yeniden eski haline dönebilmesi için yeterli sayıda konak hücresi varlığını sürdürebilmektedir. Bu mekanizma malignitelerde uygulanan radyoterapinin temelini oluşturur (5).

Kanser hücrelerinin yok edilmesinden sonra geride kalan defekt tıpkı cerrahi veya travmatik yaralar gibi skar dokusunun oluşmasıyla iyileşir.

Radyasyon tümör hücrelerini etkilerken komşu normal dokular da az veya çok zarar görürler. İyonizan radyasyonunun normal dokulara olan etkileri değerlendirilirken dört faktör önemlidir (51).

1. Total doz
2. Fraksiyon dozu
3. Tedavi edilen total volüm
4. Süre

Radyasyonun normal dokular üzerindeki etkileri belirtilerin ortaya çıkış zamanına göre erken veya geç dönem olarak ikiye ayrılır. Erken dönem etkileri deri, gastrointestinal sistem mukozası, kemik iliği gibi hızlı çoğalan dokularda daha belirgin olarak görülür. Radyoterapiden saatler veya günler sonra görülür ve geçicidir. Reaksiyon şiddeti büyük ölçüde fraksiyon başına verilen doza bağlıdır (5, 49).

Radyasyonun geç dönem etkileri nekroz, fibrozis, fistül oluşumu, ülserasyon ve spesifik organlarda hasar şeklinde kendini gösterir. Sinir sistemi, akciğer, karaciğer, böbrek gibi dokuları kapsar. Bu etkiler tedaviyi izleyen 6 ay ile 6 yıllık bir dönemde ortaya çıkar ve progresiftir (5, 49).

Radyoterapi eksternal tedavi veya brakiterapi şeklinde uygulanabilir.

Çoğunlukla eksternal radyoterapi şeklinde uygulanır. Bu yöntemin en uygun modunu seçmek için primer tümörün derinliği, drene olduğu lenf nodları ile çevresindeki önemli

dokuların lokalizasyonu ve toleransları göz önüne alınmalıdır. Tüm radyasyon tedavileri hedef bölgede yeterli doza ulaşmayı amaçlar. (51)

Eksternal Radyasyon Üreten Cihazlar (1, 5)

1. Kontakt tedavi cihazları: X ışınları yayar.
2. Yüzeysel tedavi cihazları: X ışınları yayar.
3. Konvansiyonel orta voltaj tedavi cihazları: X ışını yayar.
4. Telekobalt cihazları: Gama ışını yayar.
5. Elektron hızlandırıcılar (Lineer akseleratör): Yüksek enerjili elektron ve x ışınları elde edilir.
6. Ağır parçacık hızlandırıcılar: Proton ve nötron tedavilerinde kullanılırlar.

Brakiterapi; Yunanca'da yakından tedavi anlamına gelmektedir. Radyoaktif radyasyon kaynağı doğrudan tedavi edilen volüme iğne, tel veya plaklar şeklinde (interstisyel) veya tedavi edilmekte olan organın içine (intrakaviter) konarak uygulanır. En önemli avantajı komşu normal dokulara fazla doz vermeden tümöre kısa sürede yüksek doz verebilmesidir. (5,51)

Radyoterapi Veriliş Yöntemleri:

Konvansiyonel ve non-konvansiyonel fraksiyonlar olmak üzere iki farklı şekilde verilebilir

1. Konvansiyonel Fraksiyon: Haftada beş fraksiyon olarak uygulanır ve her seferinde doz 170-200 cGy arasındadır (5).
2. Non-konvansiyonel Fraksiyon:
 - a. Hipofraksiyone: Haftalık fraksiyon sayısı azaltılırken fraksiyon dozu artırılır. Fraksiyon başına yüksek doz verildiği için geç komplikasyonlar daha fazla görülür (1, 5).
 - b. Hiperfraksiyone: Fraksiyon sayısı artırılırken fraksiyon dozu azaltılır. Toplam tedavi süresi değişmez, fakat günlük doz ve toplam doz artmıştır. Lokal kontrol artırılırken geç komplikasyonların azaltılması amaçlanmıştır. Özellikle baş boyun tümörleri gibi hızlı çoğalan tümörlerin tedavisinde kullanılır (1, 5, 11, 50).

- c. Kontrakte tedavi: Günlük fraksiyon dozu yüksek tutulur, toplam doz azaltılır. Daha çok palyasyon amacıyla kullanılır (1).
- d. Akselere tedavi: Ara verilmeden haftanın her günü tedavi uygulanır. Tedavi süresinin kısaltılması amaçlanır. Reaksiyonlar daha sık görülür (1,5).

Tiroid cerrahisini radyoterapi ile kombine etmek bu iki tedavi şeklinin farklı etki yollarıyla birbirlerini tamamlamaları esasına dayanır. Radyoterapi genellikle tümörü çevreleyen komşu dokuları, subklinik hastalığı ve tümörün iyi oksijenlenen vasküler bölümünü etkilerken daha hipoksik ve nekrotik olan tümörün iç kısmında yetersiz kalabilir. Cerrahi ile tümör çıkarılırken tümörü çevreleyen hayati doku ve organlar rezeksiyon sınırlarını kısıtlayabilmektedir (5, 20).

Yalnız cerrahi veya radyoterapi ile kür şansı az olan tümörlerde, lokal rekürrens potansiyeli yüksek olan tümörlerde, fonksiyon koruyucu cerrahi uygulamalarında ve kozmetik açıdan sınırlı cerrahini planlandığı vakalarda bu iki yöntemin birlikte kullanımı uygundur. Bu amaçla radyoterapi pre, post ve intraoperatif olarak kullanılabilir (5, 11).

1. Preoperatif (Neoadjuvan veya primer) Radyoterapi:

Preoperatif radyoterapide amaç rezeksiyonu mümkün olmayan tümörleri rezektabl hale getirmek ve tümör hücrelerinin canlılığını azaltarak cerrahi sırasındaki bölgesel ekilim ve uzak yayılım olasılığını azaltmaktır. Böylece hem lokal kontrol sağlanır hem de sağkalım uzar. Histopatolojik tanının konmasında güçlük, radyasyon hasarının oluşturduğu dokuların iyileşme sürecinde uzama ve büyük alan ışınlama zorunluluğu bu tedavi şeklinin dezavantajlarını oluşturur. Radyoterapinin cerrahiden önce uygulanması ile total radyasyon dozu azaltılabilir, ayrıca daha az normal doku ışın alır. Bu iki faktör tümörü çevreleyen sağlam dokuda radyasyonun geç etkilerinin şiddetini azaltır. Bazı çalışmalar radyoterapinin cerrahi öncesi verildiğinde komplikasyon riskini arttırdığını gösterirken bazı çalışmalar da adjuvant radyoterapi ile aralarında komplikasyon oranlarının farklı olmadığı belirtilmiştir. Preoperatif radyoterapide verilen doz bir haftada 2000 rad'ı geçerse belirgin biçimde doku tamir ve iyileşme kapasitesini azaltmaktadır (5, 11, 20, 23, 24, 30).

Yapılan bir çalışmada ışınlama ile intestinal anastomoz arasındaki süre en az 2 hafta ise normal yara iyileşmesinin beklenebileceği belirtilmektedir (48).

2. İntraoperatif Radyoterapi:

İntraoperatif radyoterapinin kullanımı standart teknikler dışına çıkılarak daha iyi bir doz dağılımının sağlandığı bir yaklaşımdır. Ameliyat sırasında tedavi edilmesi gereken kitle ve muhtemelen bölgesel yayılım alanlarının görülmesi ile geniş emniyet sınırlarının ışınlamasına gerek kalmamaktadır. Bu tedavi sırasında çevre ve komşu dokular tedavi alanı dışına çıkartılarak korunabilmektedir. İntraoperatif radyoterapi manuel veya sonradan yüklemeli interstisyel brakiterapi şeklinde uygulanabilmektedir. Değişik organların toleransı dikkate alınarak genellikle bu tedaviler tek yüksek dozlu fraksiyon şeklinde yapılmaktadır (5).

3. Postoperatif (Adjuvan)Radyoterapi:

Kombine tedavi için birçok protokol tümör rezeksiyonundan sonra yara iyileşmesinin tamamlanmasını takiben uygulanan radyoterapi şeklindedir. Postoperatif radyoterapi rezidüel makroskopik ve mikroskopik hastalığın tedavisine yöneliktir. Kesin tanı ve tedavi volümünün daha önceden belirlenmiş olması büyük avantaj sağlarken cerrahinin neden olduğu hipoksi radyoterapinin etkisini azaltmaktadır. Postoperatif radyoterapi uygulamasında cerrahi girişim şekline ve boyutlarına bağlı olarak preoperatif radyoterapiye göre daha sık gelişen intraabdominal yapışıklıklar, fibröz band ve striktürler gibi geç dönem komplikasyonları mevcuttur. Postoperatif tedaviye başlama zamanı cerrahi işlemin büyüklüğüne, hastanın genel durumuna, yara iyileşmesine ve tümörün özelliklerine bağlıdır. Preoperatif radyoterapiden asıl farkı ise akut komplikasyon insidensinin daha az oluşudur. Her iki tedavi modelinde de geç komplikasyonların oranı aynıdır (5, 20, 30).

Tiroid Kanserlerinde Radyoterapi:

Diferansiye tiroid kanserlerinde RAI ile eksternal radyoterapi tedavisinin kombine edilmesi özellikle yüksek oranda lokal rekürrens riski olan hastalarda çok az bir ek morbidite ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Tiroid kanserlerinin asıl tedavisi cerrahi olmakla birlikte bazı olgularda adjuvan tedavilere gereksinim olabilir. Diferansiye tiroid kanserlerinde RAI tedavisi tercih edilirken, medüller ve anaplastik kanserlerde radyoaktif iyot tutulumu olmadığından RAI tedavisinin yeri yoktur. Diferansiye ve medüller kanserlerin bir kısmında lokal veya

metastatik hastalığın tedavisinde eksternal radyoterapi kullanılabilir. Anaplastik kanserlerde ise çoğu zaman yeterli cerrahi tedavi yapılamadığından preoperatif veya postoperatif dönemde eksternal radyoterapi veya kemoterapi kullanılabilir. Freiburg konsensusu T4 evresindeki tümörlerde rutin radyoterapi önermektedir (1, 5).

Endikasyonlar: (1)

1. Diferansiye Tiroid Kanserleri

- a. Lokal unrezektabl kanserler
- b. RAI tutmaya kanserler
- c. RAI ile yeterince kontrol altına alınamayan mediastinal yayılım gösteren tümörler
- d. Trakea, ösefagus civarında ve boyun lenf düğümlerinde cerrahi sonrası kalan ancak RAI ile kontrol edilemeyecek kadar büyük tümörler
- e. RAI tutmayan veya cerrahi ile çıkarılamayan kemik metastazları
- f. Beyin metastazları
- g. Diğer yöntemlerle kontrol edilemeyen karaciğer metastazları
- h. Vital organlar civarında bulunan ve bası semptomlarına yol açan kitleler
- i. Süperior vena cava sendromu
- j. Maksimum RAI tedavisine karşın tekrarlayan veya metastaz yapan kanserler
- k. Preoperaif devrede büyük kitlelerin küçültülmesi

2. Medüler Tiroid Kanseri

Radyoterapinin yeri tartışmalıdır. Freiburg konsensusuna ve Vosberg'e göre radyoterapinin medüller kanser tedavisinde çoğunlukla yeri yoktur (5).

- a. Anrezektabl kalıntı veya rekürren tümörler
- b. Anrezektabl metastazlar

varlığında kullanılabilir.

3. Anaplastik Tiroid Kanseri

Radyoterapiye en az duyarlı tiroid karsinomudur.

- a. Preoperatif tümörün küçültülmesi
- b. Postoperatif tümör kontrolü

nedeniyle radyoterapi kullanılır.

4. Primer ya da Metastatik Tiroid Lenfomaları

Tiroid kanserlerinde verilmesi gereken radyasyon dozu risk faktörleri ile birlikte tümörün tipine, postoperatif kalan doku miktarına göre değişir. Rezidüel tümör varlığında 5000cGy, cerrahi girişimle çıkarılamayan tümörlerde 6500-7000cGy, anaplastik karsinomlarda 7000cGy dozunda radyoterapi uygulanmaktadır (1).

3. 4. YARA İYİLEŞMESİ

Yara canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise travma ile başlatılan düzenli, sıralı hücrel ve biyokimyasal olayların dokunun yenilenmesi ile sonuçlanmasıdır (5, 6, 56).

Normal sağlıklı kişide bir cerrahi yaranın tamamen iyileşmesi için yani skar dokusunun maksimum kuvvetini kazanması için en az 2 yıl gerekmektedir. O zaman da bile maksimum gerilim kuvveti normal dokunun %80'idir. 1929 yılında Edward Howes normal yara iyileşmesini tanımlamıştır (53).

Yara iyileşmesi birbirini takip eden üç dönemde incelenir.

1. Hemostaz ve İnflamasyon
2. Proliferasyon
3. Maturasyon

Bu dönemlerin birindeki uzama veya bozukluk iyileşmeyi geciktirir ve kronik yaraların oluşmasına neden olur (6, 56).

İnflamatuvar Dönem:

Yaralanmadan sonraki ilk 3 günde görülür. Organizmanın travmaya ilk cevabı inflamasyondur. Önce yaralanan damardan olan kanama ile hemostatik süreç başlar. Trombositlerin endotel altı kollajene teması ile pıhtılaşma mekanizması harekete geçer. Trombositlerin kollajen ile teması, trombin ve fibronektin etkisi ile trombositlerden PDGF (Trombositlerden kaynaklı büyüme faktörü), TGF- β (Transforming growth factor), PAF (Platelet activating factor), fibronektin, serotonin, IL-1 (İnterlökin 1), TNF α (Tümör nekroz fatör) gibi büyüme faktörleri ve sitokinler salınır (5, 6, 7, 8, 12, 52, 53, 56).

Yaralanmadan sonra oluşan geçici vazokonstriksiyon pıhtılaşmayı kolaylaştırır. Kanama durduktan sonra endotel hücrelerinden ve mast hücrelerinden salınan histamin, PGE₂(Prostolandin E₂), PGI₂(Prostosiklin), endotelyal büyüme faktörü ile damar geçirgenliği artar ve vazodilatasyon gelişir (5, 6, 8, 12).

Nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler inflamasyon dönemindeki baskın hücrelerdir, fakat her birinin yara iyileşmesine olan katkıları farklıdır. Makrofajlar ve lenfositlerin kritik rolleri vardır fakat nötrofiller eğer bakteri kontaminasyonu yoksa gerekli değildir çünkü fagositoz ve savunma mekanizması ile ilgili görevleri makrofajlar tarafından yerine getirilebilir (56).

Yara alanına kemotaktik mediatörlerin etkisi ile ilk olarak nötrofiller gelir. Endotel hücreleri üzerindeki selektin reseptörleri nötrofillerin endotele yapışmasına yardımcı olur. Nötrofiller üzerindeki integrin reseptörleri de ekstrasellüler matrikse bağlanmayı kolaylaştırır. Enfeksiyona karşı korur, mikroorganizmaları fagosit eder ve ölü dokuları lizise uğratar. Bu fonksiyonları için oksijen radikalleri oluşturacaklarından ortamda yeterli oksijen bulunmalıdır. Daha sonra lenfositler gelir, fibroplazi üzerine değişik etkileri (inhibisyon veya indüksiyon) olan lenfokinleri üretirler. Lenfokinlerin yara iyileşmesi üzerine etkileri olsa da bu etki daha sonra gelen hücrelerin gölgesinde kalır. Nötrofiller ortamdan çekilirken makrofajlar gelir. Makrofaj aktivasyonunun yara iyileşmesine debridman, matriks sentezi ve anjiogenez gibi çeşitli yönlerden etkileri vardır. Makrofajlar yaralanmanın erken döneminde nitrik oksit sentezlerler. Nitrik oksit kısa ömürlü bir radikal ve biyolojik mediatördür. Nitrik oksid mekanik kuvveti ve kollajen oluşumunu arttırarak yara iyileşmesini hızlandırır. Bu sentez hipoksik koşullarda artar. Nitrik oksidin sentezinin engellenmesi yara iyileşmesini geciktirir. Makrofajlar lenfositleri aktive eder. Lenfositlerde lenfokinleri salgılar. Erken

inflamasyon döneminde glukon gibi makofaj sayısını artıran bir madde kullanılması yara iyileşmesini hızlandırır. Antimakrofaj serum verilmesi ise iyileşmeyi geciktirir. Kemoterapi ve radyoterapinin etkilerine en duyarlı dönemdir (5, 6, 8, 12, 52, 53, 56, 57).

Proliferasyon Fazı:

Üçüncü günle birlikte inflamatuvar fazdan proliferatif faza geçiş olur. Dördüncü haftaya kadar sürer. Bu dönemde etkili hücreler fibroblast ve endotel hücreleridir. Fibroblastlar çevre dokudan yara yerine gelirler. Endotel hücreleri yara yerine komşu intakt venüllerden proliferere olurlar ve yeni kapillerlerin oluşmasını sağlarlar. TGF- β , bFGF(basic fibroblast growth factor) ve PDGF fibroblastlar için kemotaktiktir. PDGF ve TGF- β fibroblast proliferasyonunu sağlar ve TGF- β fibroblast differansiyasyonunu sağlar. Yaralanmadan birkaç gün sonra yara kenarındaki epitel proliferere olur. Oluşan vaskularizasyon fibroblastların kalıcı matriks oluşturmaya yardımcı olur. Vaskülarizasyon ekstrasellüler matriks birikimi ve modülasyonu ile kontrol edilir. Hipoksik olan yara bölgesinde doku oksijen parsiyel basıncı düşük olması vaskülarizasyon için önemli bir uyarıdır, neovaskülarizasyon ilerledikçe hipoksi azalır ve anjiogenik uyarı giderek ortadan kalkar.

Travmadan sonraki ilk 36-72 saat içinde kan damarlarının adventisiasına yakın mezenkimal hücrelerin farklılaşmasından fibroblastlar oluşur. Fibroblast ve endotel hücrelerinin proliferasyonundan trombosit ve makrofajlardan salınan sitokinler ve büyüme faktörleri sorumludur. Fibroblastlar erken dönemde nonkollajenöz yapısal bir glikoprotein olan fibronektin salgılar. Fibronektin hem hücreler arasında hem de hücre ile matriks arasında çözünür olmayan fibronektin-fibrin kompleksi oluşturur. Kalıcı yara matriksindeki temel yapı molekülleri kollajendir. Kollajen hidroksiprolin ile hidroksilizin amino asitlerinin hidroksilasyonu ile meydana gelir. Yapımı TGF- β ve PDGF varlığında artar. Hidroksilasyon için gerekli olan C vitamini ayrıca kollajen arasındaki bağların sağlamlaştırılmasını sağlar. Kollajen üretim oranı çeşitli faktörlere bağlıdır, bunlardan en önemlisi perfüzyonun ve dokudaki oksijen düzeyinin yeterli olmasıdır. Yarada en yüksek oranda Tip I kollajen bulunur. Skar dokusunda da en çok Tip I daha az oranda da Tip IV kollajen bulunur (5, 6, 7, 8, 12, 52, 53, 56).

Maturasyon Fazı:

Yaralanmadan 4 hafta sonra başlar ve aylar veya yıllarca sürebilir. Bu dönemin özelliği yarada kollajen birikiminin olmasıdır. Kollajen yapım ve yıkımının dengeye ulaşmıştır. Yaralanmadan 2-3 hafta sonra kollajen en yüksek miktara ulaşır. Bu fazda vaskularizasyon ve fibroblastların sayısı azalır. Ekstrasellüler komponentlerin yıkımı inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve epitel hücreleri tarafından sentezlenen matriks metalloproteinazları ile başlatılır. Kollajen matriks metalloproteaz 1, 8 ve 13 ile spesifik parçalara ayrılır. Gerilme kuvveti moleküller arasındaki bağların artmasıyla giderek artar. Skar dokusundaki gerilme kuvveti 3 ay sonra normal cildin %80'ine ulaşır ve daha fazla artmaz. İyileşmenin en önemli fazıdır çünkü matriks depolanmasının hızı, kalitesi ve miktarı skarın gücünü belirler (5, 6, 7, 8, 12, 53, 56).

Yara İyileşmesi Tipleri: (6, 8)

1. Primer iyileşme: Yaralanan dokunun dikiş, stapler veya yapışan bantlarla kapatılır.
2. Gecikmiş primer iyileşme: Geniş doku yaralanmalarında, yabancı cisim ve ciddi bakteri kontaminasyonu olan yaralarda yara enfeksiyonunu engellemek için yara birkaç gün açık bırakıldıktan sonra kapatılır. İyileşme sonunda elde edilen sonuç primer yara iyileşmesindeki gibidir.
3. Sekonder yara iyileşmesi: Yara açık bırakılır, iyileşme kontraksiyon ve granülasyon dokusu ile olur.

Epitelizasyon; Yaralanmadan birkaç saat sonra başlar ve yara yüzeyi 18-24 saat içinde epitel ile kaplanır. Mikroorganizmalar, eksuda ve nekrotik doku varlığında epitelizasyon gecikir. Epitelizasyonun gecikmesi inflamatuvar sürecin uzamasına neden olur ve hipertrofik skar meydana gelir. Yara sekonder iyileşmeye bırakıldığında epitelizasyon kıl folikülleri ve ter bezlerindeki epitelden gelişir ve 7-10 günde tamamlanır. Derin veya geniş yaralanmalarda epitelizasyon gecikebilir ve hipertrofik skar gelişimi olur, bu gibi durumlarda deri greftleri ile yara kapatılmalıdır (5, 6, 7, 8).

Yara kontraksiyonu; doku kaybı olan yaralarda yara bölgesinin büyüklüğü çevre dokunun bütün kalınlığında sentripedal doğrultuda hareket etmesi ile küçültülmeye çalışılır. Yaranın meydana gelmesinden 5-7. günde başlayan kontraksiyon sabit bir hızla 39. güne kadar devam eder. Kontraksiyon açık yaraların kapatılmasında yaklaşık %80 oranında etkilidir. Nadiren yaranın spontan kapatılmasını sağlar. Daha çok deformite ve fonksiyon bozukluğuna yol açar. Yara kontraksiyonunu aktin filamentlerinden zengin miyofibroblastlar sağlar. Kontraksiyon oranı miyofibroblast oranı ile ilişkili değildir (5, 6, 8, 11).

Normal yara iyileşmesinde fizyolojik skar oluşumu için; cildin doğal çizgilerine paralel insizyon, yaranın ölü boşluk bırakmadan ve gerginlik oluşturmadan kapatılması, yara ayrışması ve enfeksiyon gibi komplikasyonların önlenmesi gerekir (6).

Keloid; yaralanmadan birkaç ay sonra görülür. Otozomal dominant bir bozukluktur. Hipertrofik skardan farkı yara kenarlarını dışına taşmış olmasıdır. Histolojik olarak fazla miktarda kollajen içerir. Kollajen sentez, birikim ve yıkımı fazladır. IgG seviyelerinde artış görülür. Spesifik tedavisi yoktur. Eksizyon yapılarak steroid enjeksiyonu yapılır. Yanıt alınamazsa eksizyon sonrası radyoterapi de yapılabilir (6, 8, 12).

Hipertrofik skar histopatolojik olarak keloide benzemesine rağmen normal dokuya taşmaz. Eksizyon ile iyi sonuçlar alınır (6).

Yara iyileşmesinde etkili sistemik ve lokal faktörler vardır.

1. İyileşme Dokusunda Nitrik Oksit Ekspresyonu: Nitrik oksit eksikliğinde yara iyileşmesi gecikir (5).
2. Histamin: İnflamasyon döneminde histamin düzeyinin normalin üzerine çıkarılması doku kan akımı, angiogenezis ve fibroplaziyi artırarak iyileşme olayını hızlandırır (5).
3. Polipeptid Büyüme Faktörleri: Polipeptid yapısında hedef hücredeki reseptörler etkileyerek mitojen, kemotaktik ve hücre hareketini uyarıcı fonksiyon gösteren büyüme faktörleri tespit edilmiştir. En önemlileri büyüme hormonu, insülin, epidermal büyüme faktörü, insülinle benzer büyüme faktörü 1 ve 2, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve TGF- β dır (5).
4. Beslenme: Pozitif nitrojen dengesi sağlanmalıdır. Protein kalori malnütrisiyonu inflamasyon aşamasını uzatır ayrıca fibroplaziyi, proteoglikan ve kollajen

sentezini olumsuz yönde etkiler. Yara iyileşmesi sürecinde esansiyel aminosidlere ihtiyaç olmakla birlikte özellikle metionin önemlidir. A, C, E vitaminleri ve esansiyel yağ asitleri yara iyileşmesinde önemli role sahiptir. Bakır ve çinko yara iyileşmesindeki pek çok enzimin önemli kofaktörleridir (5, 6).

5. Yaş: İleri yaşlarda yara iyileşmesi yavaş olup daha az skar dokusu gelişir (6).
6. İlaçlar: Kemoterapötikler, glikokortikoidler ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar yara iyileşmesini bozarlar (5, 6).
7. İskemi: İskemi varlığında yara iyileşmesi bozulur. Yara iyileşmesi için lokal mikrosirkülasyon önemlidir (5, 6).
8. Sigara: Vazokonstruksiyon etkisi ile yarada iskemiye neden olur (6).
9. Radyasyon: Yara iyileşmesinin prensipleri ve eksternal radyoterapinin bu süreç üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir. Yara iyileşmesi kompleks bir olaydır ve radyoterapi tarafından bozulması multifaktöriyeldir (11, 34).
Radyasyonun yara iyileşmesi üzerindeki etkileri ileride ayrıntılı olarak açıklanacaktır.
10. Enfeksiyon: Yara yerinde gelişen enfeksiyon iyileşmeyi bozar. Yara parsiyel oksijen konsantrasyonunun azalması enfeksiyon meydana gelmesinde etkilidir (5).
11. Ödem: İskemiye neden olur (6).
12. Diabet: Yara iyileşmesinin bozulması ve gecikmesine neden olarak yara enfeksiyonu riskini artırır. Diabette görülen iyileşme sorunları insülin tedavisi ile tamamen düzelir (5, 6).
13. Lokal faktörler: Ateroskleroza bağlı periferik arterlerde tıkaçıcı hastalık, vaskülit, uzun süren basınç, venöz yetmezlik, doku fibrozisidir (6).

Radyasyonun Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkileri ve Radyasyon Fibrozisi:

Malin tümör tedavisinde radyoterapinin yararı sınırlıdır. Terapötik dozu arttırmak için geliştirilen yeni yöntemler radyasyona bağlı şiddetli fibrozisin insidensini azaltsa da radyoterapi bazı durumlarda mutlaka kullanılmakta ve ciddi sorunlara yol açabilmektedir (19).

Radyasyon hasarı iyonizan radyasyonun direkt sonucu olarak nonkanseroz dokuda oluşan morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri ifade etmektedir. Bu komplikasyonlar hafif olabileceği gibi hayatı tehdit eden boyutlara da ulaşabilir (54).

Optimal yara iyileşmesi dokuların bütünlüğüne ve onarım sürecindeki bazı mekanizmalara gereksinim gösterir. İyileşme sürecindeki herhangi bir değişiklik yara iyileşmesinde bozukluğu neden olur. Radyoterapinin ilk fazlarında küçük kan damarları ve konnektif doku hasarı ile ilişkili olarak hücrelerde ve dokularda akut hasar oluşur. Eğer tam doz radyasyon verilirse endotelial, mezenkimal ve epitelyal hücrelerin şiddetli bir şekilde proliferasyon kapasiteleri azalır. Akut radyasyon hasarının karakterisitk epitelyal ve dermal değişiklikleri ülserasyon, ödem ve inflamasyondur. Dokuların involüsyonu, epitelyal ve dermal atrofi, fibrozisle birlikte azalan vaskularite ve nekroz ile geç parankimal dejenerasyon gelişir. Radyasyonun yara iyileşmesi üzerinde azalmış vaskülerite, hipoksi, dokuların proliferasyon kapasitelerinin azalması gibi biręok negatif etkisi vardır. Işınlanan hücrelerin sadece mitoz sırasında veya sonrasında öldüğü varsayılır. Deri gibi matur bir dokuda hücre kaybı radyasyona akut dönemde rölatif olarak dirençlidir çünkü dermis nonproliferatiftir. Fonksiyonel hücrelerin normal değişimi ile birlikte zamanla azalırlar. Bu da yıllarca süren progresif doku değişiklikleri ile tanımlanır (52 , 53).

İyonizan radyasyon tarafından oluşturulan iyileşmeyen cilt lezyonu büyük ölçüde doku iskemisi ile ilgilidir. İyonizan radyasyon bazal membranda dejeneratif değişiklikler yaparak ve vasküler permeabiliteyi arttırarak damarlarda akut değişiklikler oluşturur. Bu durum plasma kaybına ardından oklüzyon, trombozis ve çok az damarlanması olan hiposellüler doku ile sekonder fibroze neden olur. Ek olarak endotelial hücrelerin proliferasyon yeteneklerini kaybetmelerinden dolayı progresif bir damar kaybı vardır. Damarlardaki geç etkiler radyoterapiden aylar veya yıllar sonra görülebilir. Geç etkiler akut reaksiyonların devamıdır. Radyasyon arterlerde ülserasyon, tromboz, medial fibroz ve nekroz gibi çeşitli yanıtlara neden olur. Radyasyona bağlı fibrozis ve venlerdeki konstriksiyona bağlı olarak venöz drenaj da etkilenir. Tüm bunların sonucu olarak kanlanma ve drenaj bozularak doku hipoksisine ve iyileşmede gecikmeye neden olur (52).

Konnektif doku orta derecede radyosensitivite gösterir ve bu dokuda görülen akut etkiler parankimal hücre kaybına bağlıdır. Onarım sürecinde rol alan en önemli konnektif doku hücresi ekstrasellüler matriks elemanlarını oluşturan fibroblastlardır. İyonize radyasyonun fibroblast proliferasyonu üzerine direkt negatif etkisi vardır. Fibroblast kaybı

radasyonun yara onarım sürecine olan zararlı etkilerinin en azından bir kısmından sorumlu olabilir. Epitelyal hücrelerin mitotik aktivitesi de radyasyondan etkilenecek anormal mitozlar ve büyük bozuk şekilli hücrelerin görülmesine neden olur. Bir çok epitel hücresi ölür ve epitel inceler veya tamamen bozulur (52).

Kan damarlarının azalması doku oksijenlenmesini bozar ve ek olarak radyasyon etkilerinin eklenmesi ile normal anjiogenik cevap bozulur. Hipoksi anjiogenesis için bir uyarandır fakat ışınlanan endotelyal hücreler bu uyarana cevap veremezler. Hipoksi ayrıca polimorfonükleer hücrelerin antibakteriyel fonksiyonlarını da bozar ve ışınlanan dokuyu infeksiyonlara duyarlı hale getirir. Hipoksi normal rejenerasyon için gerekli kollajen sentezi ve diğer metabolik süreçlerin yavaşlamasına neden olur. Doku perfüzyonu azalan hastalarda postoperatif cerrahi enfeksiyon oranları artmıştır. Oksijen lizin ve prolin hidroksilasyonu ve bu ekstrasellüler matriks proteininin maturasyonu için gereklidir. Oksijen epitelizeasyon için de gereklidir çünkü oksijen epitelyal hücre replikasyon oranlarını düzenlemektedir. Yaradaki hipoksik ortam anjiogenik uyarandır fakat çevre sağlam dokudaki normal oksijen düzeyleri endotel hücrelerinin poliferasyonu ve anjiogeneze için gereklidir (52).

Yara iyileşmesi polipeptid büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Normal yara iyileşmesi sırasında bu büyüme faktörleri başta trombosit ve makrofajlar olmak üzere çeşitli hücreler tarafından inflamasyonun temel işleyişini, hücre proliferasyonunu, anjiogeneze ve kollajen sentezini düzenlemek için salgılanırlar. Bu büyüme faktörlerinin üretimine radyasyonun etkisi in vitro olarak çalışılmış ve ışınlanan hücrelerden bu faktörlerin artmış salınımına bir eğilim olduğu gösterilmiştir, fakat bunun biyolojik önemi bilinmemektedir (52).

TNF- α ve IFN- γ (İnterferon- γ) daha çok makrofajlarda ve lenfositlerde sentezlenir ve yara iyileşmesini bozdukları gösterilmiştir. Sitokin uygulanması yarada kollajen depolanmasını ve yara gerilim kuvvetini azaltır. Karşıt olarak sitokin aktivitesini inhibe etmek iyileşmeyi hızlandırır. Işınlanan ratlarda yara iyileşmesinin bozulduğu tespit edilmiş ve bu durumda TNF- α ve IFN- γ düzeylerinin artmış olduğu, nitrik oksid sentezinin azalmış olduğu bulunmuştur (57).

Embriyonik fibroblastların ışınlanmış yaraya transplantasyonu yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (20).

Daha önceki çalışmalar radyasyonun etkisini belirtmek için subjektif parametreler kullanırlardı. 1960'lı yıllarda Viljanto objektif bir kriter olarak yara gerilim kuvvetini bulmuştur (35).

Yara gerilim kuvveti iyileşen yarayı ayırmak için gereken kuvvet miktarının direkt ölçümüdür. Yaranın kollajen içeriği ile koreledir ve en önemlisi klinik durumu tam yansıtır. Bernstein ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yara gerilim kuvvetinin 18 Gy radyasyonu takiben radyasyon uygulanmadan bir hafta önce ölçülen miktarın %62'sine gerilediğini göstermişlerdir. Radyasyondan 2 hafta sonra normalin %54'ü olarak seviyesinde bulunmuştur. Diğer bir parametre kollajen gen ekspresyonudur. Yara kuvvetinin indirekt ölçümüdür ve radyasyonun iyileşmeyi hangi mekanizmalarla etkilediğini anlamamız için yararlı olabilir. Işınlanan dokuda tip 1 kollajenin α_1 zinciri sentezi yaralanmadan 7 gün sonra azalmış bulunur ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli farklılık vardır. Yaralanmadan 14 gün sonra bir fark bulunmaz. Yara gerilim kuvvetinde azalma kollajen gen ekspresyonu düzeldikten sonra da devam eder. Bunun sebebi muhtemelen kollajen parçalanmasının artması, post-transkripsiyonel kollajen oluşumundaki değişiklikler veya çapraz bağlardaki defekt olabilir (53).

İyileşme sürecinde yer alan ve radyasyondan sonraki onarımda önemli olduğu gösterilen düzenleyici protein TGF- β 'dır. Fibroblastlarda, endotelyal hücrelerde, lenfositlerde, makrofajlarda ve trombositlerde bulunur. Önemli fonksiyonları arasında doku matriks üretimini artırması ve monositler ile fibroblastların kemotaktik migrasyonunun stimülasyonu yer alır. Endojen TGF- β 'nın hem uyarıcı hem de inhibitör etkileri olsa da eksojen kullanımı radyasyondan etkilenen dokularda iyileşmeyi artırır (53).

PDGF makrofajlardan, fibroblastlardan ve trombositlerden salınır. Monositler, nötrofiller ve fibroblastlar için kemotaktik etkileri vardır. Ayrıca doku onarımı için önemli ekstrasellüler komponentler olan fibronektin ve kollajenazın fibroblastlar tarafından sentezini arttırmaları. Işınlanan sıçanlarda PDGF'nin fibroblastların yara yerinde toplanmasını sağlamıştır (53).

Fibrozis baskın karakteristiği yoğun ekstrasellüler matriks birikimi özellikle kollajen olan kompleks bir doku cevabıdır(59).

İnsanlarda gelişen fibrozis ilk kez sistemik sklerozis de gösterilmiştir. 1972 yılında etkilenen ciltten yapılan biyopsilerde yapılan hücre kültürlerinde artmış kollajen üretimi

gösterilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda spesifik kollajen ,fibronektin, proteoglikanlar, tenaktin ve fibrillin/elastin düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Tip 1 kollajen ekspresyonunun artmasının moleküler mekanizması ilk kez 1986 yılında mRNA düzeyinin artmış olması ile gösterilmiştir. Doku matriksi birçok tip kolajen, glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşur. Ekstra sellüler matriks (ECM) molekülleri doku yapı ve fonksiyonunu bütünleyici ilişkiler kurarlar. ECM içerikleri hüce membranına integrin adı verilen reseptör benzeri yapılar ile tutunurlar. Tüm hücre fonksiyonları çevre ECM tarafından etkilenir. Tip 1 kollajen iki gen tarafından üretilir, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$. Kollajen tip 1 genlerinin transkripsiyonel aktivasyonu değişik fibrotik hastalıklarda tip 1 kollajen fibrillerinin üretimini arttırır (59).

Fibrotik reaksiyon artmış kollajen birikimi, vasküler cidarın kalınlaşması ve vasküler oklüzyon olarak tanımlanır. Fibrotik lezyonların histolojik incelemesinde fibrotik dokunun inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve çok miktarda ekstrasellüler matriks komponentleri içerdiği görülür. Fibrotik dokularda kollajen, fibronektin ve proteolikanların artmış sentez ve birikimi görülür buna sebep olan durum ise fibroblastların radyasyondan etkilenmeleridir. Fibrosis oluşumunda ve ilerlemesinde fibroblastların yoğun proliferasyonunun anahtar rol oynayabileceği uzun yıllar tartışılmıştır. Hücrese düzeyde histopatolojik olarak tespit edilen fibroblastların anormal proliferasyonu fibrotik reaksiyonun oluşmasında ve ilerlemesindeki major bulgu olarak yorumlanmıştır. Bununla birlikte normal fibroblastların hangi hücrese ve moleküler biyolojik mekanizma ile tetiklendiği bilinmemektedir (58).

Radyasyon yara yerinde kollajen birikimini ve yara gerilim kuvvetini önemli ölçüde azaltmaktadır (57).

Normal dokuya olan radyasyon hasarı üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Bunun bir sebebi ilk araştırmacıların bu gibi hasarların reversibl olabileceğini açıklamaları diğer bir sebebi de hastanın radyosensitivitesinin belirlenmesine yönelik araştırmaların gelişmesidir (22).

Dermise olan akut radyasyon hasarı dermal inflamasyona ve kollajen liflerinde ödeme neden olur. Dermal fibroblastların proliferasyon yeteneğinde azalma dermisin iyileşme kapasitesini azaltır. Eğer akut radyasyon hasarı şiddetli ise dermisdeki nekroz ülserasyona dönüşebilir. Radyasyondan uzun süre sonra ciltte görülen değişikliklerin bir çoğu fibroblastların proliferasyon yeteneklerinin azalmasına bağlıdır. Radyasyon hasarı gelişmiş

ciltteki geç etkilerin histopatolojisinde kollajen liflerinde hyalinizasyon ve şişme görülür, bunlar hematoksilen eozin ile normal kollajenden farklı boyanır. Radyasyondan sonra yeni kollajen formasyonu dermisin her tarafında görülür. Bu kendini klinikte fibrozis olarak gösterir. Radyasyon fibroblastları olarak adlandırılan geniş, yıldızvari hücreler dermisde görülür (51).

Terapötik aralıktaki radyoterapi dozları radyonekrozdan çok rejeneratif iyileşme kapasitesi düşük doku oluşumuna neden olur. Radyasyon yaralanmalarının temelinde yatan esas patoloji endotelde hasara neden olan kapiller ve arteriollerde oluşan fibrin trombüsleridir. Perivasküler interstisyel kanama endotelyal hasara sekonder olarak gelişir. İnflamasyon ve fibrozis anevrizma gelişimine neden olur, arteryel intimal fibroz ve medial hipertrofi vasküler oklüzyona ve fibrinoid nekroz gelişime yol açar (5).

Radyasyon fibrozisinin karakteristiği ekstrasellüler matriksin masif depolanması ve yoğun fibroblast proliferasyonudur. Ek olarak feedback inhibisyonunun kaybı ve kronik, uzun dönem myofibroblast aktivasyonu fibrozis de görülür (22, 54).

Radyasyon fibrozisi histopatolojik çalışmalarda belirtilmesine rağmen oluşma ve kronik devamlılığının mekanizması çözülme beklemektedir (22).

Oluşan fibröz doku uzun yıllar irreversibl ölü skar dokusu olarak tanımlanmıştır. Fibrozis aslında devamı değişen ve uzun süre fibroblast aktivitesi ile karakterize dinamik bir süreçtir. Bu alanda yapılan çalışmalarda kronik fibrozisde fibroblast aktivasyonunun kaynağı önemli bir konu haline gelmiştir. Fibrotik lezyonların çoğu ilk olarak hangi tip stresin yol açtığına bakmaksızın benzer genel özelliklere sahiptir. İlk fazda inflamatuvar hücre ve makrofaj infiltrasyonu, çok sayıda endotel hücresi ve myofibroblast olarak adlandırılan spesifik fibroblastları içerir. Bu hücreler yara kontraksiyonunda görev alan aktive fibroblastlardır. Bunlar miktar ve kalite açısından anormal fibröz matriks depoladıkları için fibrogenizde önemli rolleri vardır. Tüm bu genel özellikler birçok fibrotik bozukluğun altında aynı hücresel aktivasyon mekanizmasının yattığını göstermektedir. Normal yara iyileşmesinde kollajen matriksi oluşturmak ve depolamak için geçici olarak myofibroblastlara aktive olurlar sonra hücresel aktiviteyi hücresel aktiviteyi azaltmak için feedback mekanizması oluşur. Myofibroblastların terminal hücreler oldukları ve sonuçta apoptozis ile yok edildikleri düşünülmektedir. Fibrozisde feedback düzenleme görülmez ve kronik, uzun dönem myofibroblast aktivasyonu devam eder. Kronik hücresel aktivasyon muhtemel sebebi

sitokin ve büyüme faktörleri gibi stimulan faktörlerin anormal üretimi olabilir. TGF- β , PDGF, TNF- α , bFGF, GM-CSF (Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör), IL-1, IL-4, CTGF (konnektif doku büyüme faktörü) gibi büyüme faktörleri fibrotik dokularda düzensiz olarak bulunurlar. Işınlanan dokularda da büyüme faktörleri özellikle TGF- β düzensiz olarak bulunur (22).

Radyasyon hasarının başlangıcı için öne sürülen görüşlerden biri de radyasyon uygulandıktan hemen sonra klinik olarak sessiz dönemde bir sitokin kaskadının başladığı ve bunun uzun bir süre devam ederek geç hasarların gelişimine neden olduğudur. Bu görüş radyasyonun etkilediği hücreler arası ilişkilerin araştırılmasını stimüle etmiştir. Cilt, barsak, meme ve akciğer dokuları ile yapılan in vivo çalışmalarda ışınlanan dokularda TGF- β nın bu kaskadda yer aldığı tespit edilmiştir (22).

Aşırı doz radyasyon sıklıkla deri ve altındaki subcutanöz dokularda bunların yüzeyel yapılar olmasından dolayı hasar oluşturur. Böyle bir durumda oluşan erken lezyonlar eritem, desquamasyon ve ülserasyondur. Beklenen geç lezyonlar ise dermal atrofi, telenjektazi, geç ülserasyon, fibrozis ve cilt tümörleridir (22, 33, 51).

Radyasyondan 6 saat sonra ciltte TGF- β üretimi hem protein hem de mRNA düzeyinde başladığı tespit edilmiştir. Işınlanan ciltte yapılan immünflorasan çalışmalar fibroblastların, endotelial ve epidermal hücrelerin TGF- β proteini sekrete ettiklerini göstermektedir (22).

Çalışmalarda insan fibrotik dokularında 2 tip fibrozis tespit edilmiştir. Genç, aktif ve inflamatuvar fibrotik doku ve noninflamatuvar, hücreden fakir fibrotik doku. Yeni postradyoterapi örnekleri ilk tipte iken, radyoterapiden 10-20 yıl sonra incelenen örnekler ikinci tipte idi. Fibrozis tipine göre önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Genç tip fibrozisde örnekler hem yüksek proliferasyon hızına sahip hem de yüksek TGF- β 1 sekrete eden çok sayıda myofibroblast içerir. Eski tip fibrozis ise yaşlı fenotipte fibroblastlar içerir, proliferasyonları azalmış ve TGF- β sekresyonları azalmıştır. Bu farklılıklara rağmen ortak özellikleri her iki tip fibrozis antifibrotik tedaviye cevap verir (22).

TGF- β 1'in genel özellikleri ve fibrozisdeki rolü karşılaştırıldığında bir çok noktanın örtüştüğü görülmektedir. Hücre proliferasyonu üzerindeki çift yönlü etkisi vardır. Epitelial hücre inhibisyonu yaparken fibroblast aktivasyonunu sağlar bu şekildeki etkisi ile fibrozis ve

skar gelişimine neden olur. Benzer olarak spesifik hücre tiplerinin apoptozisini sağlayan TGF- β kapasitesi parankimal hasar ve fibrotik doku gelişimine neden olur. TGF- β 'nın anahtar sitokin olmasına rağmen fibrotik süreç tek bir faktörle açıklanamaz. Radyasyon fibrozisine neden olan PDGF,IL-1,IGF-1, TNF- α gibi çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin kompleks ilişkilerini içerir. TGF- β 1'in fibrojenizde anahtar rol oynadığının anlaşılması antifibrotik etkileri olan terapötik ajanlar için muhtemel yeni hedef olduğu öne sürülmüştür. TGF- β 1 inhibitörlerinin geç radyasyon fibrozisini azalttığı gösterilmiştir (22, 54).

Fibroproliferatif bozuklukların tedavisinde çeşitli sınıflardan ilaçlar denenmiştir. Bunlar antiinflamatuvar ajanlar (steroid, kolşisin, D-penisillamine), kan akımını etkileyen ilaçlar (heparin, petoksifilin) ve interferonlar. Kortikosteroidler inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili reaksiyonları azaltmalarına rağmen hala ilk tercih edilen ajandır. Deneysel modellerde fibrozisin önlenmesinde çeşitli ilaçlar etkili iken pek azı oluşan fibrotik dokuyu azaltmada etkilidir (22).

Lipozomal Cu/Zn superoksit dizmutaz radyoterapi görmüş hastalardaki uzun süren fibrozisi azaltan ilk ajan olduğu gösterilmiştir (22).

Radyoterapide amaç en az komplikasyon ve en etkin dozla tedavidir. Fraksiyon büyüklüğü azaltılarak, tedavi sayısı artırılarak ve ışınlanan doku hacmi küçültülerek normal doku hasarı minimele indirilebilir.

Çoğu zaman akut reaksiyonun şiddeti ile geç dönem komplikasyonları arasında direkt bir ilişki yoktur. Yüksek toplam doz yüksek ancak geniş aralıklı fraksiyonlarda verilirse önemli bir akut etki görülmeksizin ciddi geç komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Buna karşılık üst üste verilen yüksek fraksiyonlu düşük toplam dozu olan tedavilerde şiddetli akut reaksiyonlar görülürken önemli geç komplikasyonlar görülmemektedir.

Radyasyona derinin toleransını araştıran çeşitli çalışmalar fibrozis ile doz fraksiyonu ve ışınlanan alanın boyutu arasında ilişki olduğunu belirtmişler fakat spesifik doz tam olarak belirlenememiştir (21).

Radyasyona bağlı fibrozisin değerlendirilmesi zordur ve spontan olarak gerilemez. Pentoksifilin gibi baz ilaç grupları nekrotik sekel ve radyasyon sonrası fibrozise bağlı ağrı tedavisinde kullanılır (19).

Süperoksid radikalleri doku hasarına yol açan iskemi - reperfüzyon hasarı, inflamasyon, erken ve geç radyasyon hasarı gibi çeşitli patolojik durumlarda görülürler. Süperoksid dizmutaz ailesinin metalloenzimleri bu gibi durumların tedavisi için önerilen ajanlardır (19).

3.5. YAPIŞIKLIK OLUŞUMU

Normal yara iyileşme sürecinin normal bir sonucu olan yapışıklıklar postoperatif komplikasyonları önemli bir sebebidir (31, 39, 40).

Postoperatif yapışıklıklar şimdiye kadar çözölememiş önemli cerrahi problemlerdir. Yapışıklık oluşumunun sebebi ve bundan korunma yollarının değerlendirilmesi bir çok araştırmacının ilgisini çekmektedir (17, 18, 26, 27, 32).

Yapılan çalışmalar da batın ameliyatı geçiren hastaların %93-100'ünün yapışıklık geliştirdiğini ve bunlardan bazılarının daha sonra barsak obstrüksiyonu geçirdiğini göstermektedir. Ameliyattan sonra barsak obstrüksiyonu geçirme oranı %0.3-10.7 arasındadır. Beraberinde radyoterapide uygulanmışsa bu oran %22'lere ulaşmaktadır. Ayrıca sistemik kemoterapinin yapışıklık gelişimine etkisi olmasa da intraperitoneal kemoterapi uygulanması yapışıklık oluşumunu kolaylaştırmaktadır (17, 18, 28).

Yapışıklıklar cerrahi tedavinin başarısızlığındaki major nedenlerdendir (29).

Ameliyat sonrası oluşan yapışıklıklar ve bunların komplikasyonları için yapılan çalışmalar çoğunlukla peritonla ilgilidir. Peritonun batın içi patolojilerde aktif rol alması ve gelişen yapışıklıklara bağlı morbiditenin yüksek olmasından dolayı batın ameliyatlarından sonra gelişen yapışıklıklar önemli bir çalışma alanı oluşturmuştur. Bu yapışıklıkları önlemek için çeşitli yöntemler önerilmiş ve yıllardır kullanılagelmiştir.

Ameliyat sonrası oluşan yapışıklıkların çoğu asemptomatiktir, semptomatik olanlar ince barsak obstrüksiyonuna, kronik pelvik ağrıya ve kadınlarda infertiliteye, sonraki cerrahi girişimlerde zorluğa neden olabilir. Ek olarak yapışıklıklar ciddi ölçüde sağlık harcamalarına neden olur (7, 18, 27, 28, 31, 32, 36, 42, 47, 56).

İnce barsak tıkanıklıklarının büyük çoğunluğunun sebebi olarak eskiden boğulmuş kasık fıtığı gösterilirken günümüzde ise ameliyat sonrası meydana gelen yapışıklıklara bağlı ince barsak obstruksiyonu insidansı artmaktadır (7, 9, 13, 17).

Yapışıklıklarla ilgili morbidite ve maliyet üzerindeki etkisi nedeniyle yapışıklık oluşumunu azaltmak için çalışmalar yapılmaktadır (9, 11, 13, 27, 29).

Peritoneal tamir üzerindeki ilginin multidisipliner olarak ele alınması yapışıklık formasyonunun daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (29).

Yapışıklıklar edinsel veya konjenital (%2-5) olabilir. Edinsel olanlar da inflamatuvar (%5-20) veya postoperatif (%80-90) olabilir (13, 32).

Yapışıklık oluşması ve önlenmesinde büyük rol oynayan peritonun iki önemli özelliği vardır. Birincisi peritonun çok ince ve narin bir yapıya sahiptir bu nedenle travmalara karşı periton yüzeyi çok duyarlıdır ikincisi ise üniform şekilde ve hızla epitelizasyona uğramasıdır, travmanın büyüklüğünün önemi yoktur.

Cerrahi sonrası yapışıklık oluşumu peritoneal doku tamirinin erken fazındaki fibrin birikimi ve yıkımı arasındaki denge bağlıdır (18).

Yapışıklıklar artık normal mezotelyum ile kaplı olmayan hasar görmüş peritoneal yüzeyler gibi defektler arasında oluşur. Bu yapışıklıklar konnektif dokunun ince bir filminden damarlanması olan kalın fibröz köprülere veya iki organın direkt teması şeklinde olabilir (8, 25).

Yapışıklık oluşumunda cerrahi travma, enfeksiyon, inflamatuvar patojenler, sürekli ambulator periton diyalizi sırasında oluşan kimyasal irritasyon ve endometriozis gibi nedenler yer alır (25).

Yapışıklıklar bulundukları yere göre sessiz kalabilirler veya komplikasyonlara neden olabilirler. Bu komplikasyonlar barsak obstruksiyonu, pelvik ağrı, kadınlarda infertilite olabilir (25).

Yapışıklıkları önlemek için yapılması gerekenler ilk kez Boys tarafından 1942’de tanımlanmıştır. Bunlar; (25, 36)

1. İlk oluşacak peritoneal hasarı önlemek ya da sınırlamak
2. Oluşan seröz eksudanın koagüle olmasını engellemek
3. Hasarlanmış alanda oluşan fibrini çözmek yada ortadan kaldırmak
4. Fibrinle kaplanmış peritoneal yüzeyleri mezotelizasyon oluşana kadar birbirinden uzak tutmak
5. Fibroblastik proliferasyonu inhibe etmektir.

Yapışıklık Oluşumunun Patogenezi:

Milligan ve Raftery farelerde postoperatif yapışıklık formasyonunun histolojik ve morfolojik özelliklerini ışık ve elektron mikroskop kullanarak tanımlamışlardır (29).

Yapışıklık oluşumunda en önemli etken fibrindir. Yapışıklıklar pariyetal ya da visseral periton hasarını takiben mezotelyal tabakanın etraf komşu dokularla direkt temasa geçmesiyle oluşur. Cerrahi travma, enfeksiyon ya da peritoneal irritasyon sonucu peritonda oluşan hasar lokal bir iltihabi reaksiyona neden olur ve hasarlanan peritondan sızan plazma proteinleri abdominal boşluk içinde fibrinden zengin seroanginöz bir eksuda oluşumu ile sonuçlanır. Bu fibrinöz eksuda hemostatik sürecin bir parçasıdır ve ortama gelen fibroblastlar ve yeni kan damarları için matriks görevi yaparak doku tamirine yardımcı olur. 1.ve 3. günlerde yapışıklık fibrin matriks içine yerleşmiş çeşitli hücreler içerir. Bu matriks yerini yavaş yavaş makrofaj, fibroblast ve dev hücreler içeren vasküler granülasyon dokusuna bırakır. Erken evrede yapışıklık yüzeyi üzerinde mezotelyal hücre olduğuna dair kanıt yoktur. 4. gün fibrinin yerine fibroblastlar ve kollajen yer alır. Hasardan sonraki ilk birkaç günde bu yapışıklıklar kısmen reversibldir ve oluşan eksuda lokal olarak salgılanan fibrinolitik faktörlerce enzimatik degradasyona uğrar. Yara iyileşmesi cevabının bir parçası olarak fibrin birikimi adeta bir yapı iskelesi görevi yaparak doku tamir sürecini tetikler. Hasardan sonraki 5 gün içinde fibrin örtüsü çoğalan fibroblastlar tarafından istila edilir böylece fibrin yerini ekstrasellüler matriksin daha kalıcı elemanları olan kollajene bırakır. Bu olaydan sonra artık yapışıklıkların irreversibl hale geliş olduğuna inanılırsa da hasarı takip eden ilk günlerdeki fibrin depolanması ve yıkımı arasındaki denge yapışıklık oluşumu için kritiktir. Fibrin yıkımı

fibrinolitik sistem tarafından gerçekleştirilir. Bu sistemde inaktif halde bulunan plasminojen doku plasminojen aktivatörü veya ürokinaz plasminojen aktivatörü tarafından plasmine çevrilir. Oluşan plasmin fibrini parçalar. Fibrinolitik kapasitenin yetersiz kaldığı durumlarda ortamda varlığını sürdüren fibrin fibrinöz yapışıklıkların oluşmasına neden olur. Bu yapışıklıklar kollajen birikimi ve eşlik eden vasküler invazyon ile organize olarak kalıcı fibröz yapışıklıklara dönüşürler. İnsanlarda operasyon sırasında yapılan gözlemler cerrahinin peritoneal fibrin yıkım kapasitesini azalttığını ortaya koymaktadır. Bu azalma bir ölçüde fibrinolitik stimülatör olan doku tipi plasminojen aktivatörünün azalmış yapımına bir ölçüde de esas inhibitör olan plasminojen aktivatör inhibitör tip 1 artışına bağlıdır. Peritoneal plasminojen aktivasyonu peritonitte de azalmakta, bu durumda yapışıklık oluşumuna neden olmaktadır (7, 8, 10, 13, 17, 18, 25, 26, 29, 32, 36, 56).

Yapışıklık oluşumuna duyarlılık ilk 36 saatten sonra önemli ölçüde azalmakta veya yok olmaktadır (40).

Deneyssel olarak hayvanlarda fibrinolitik aktivitenin azalması yapışıklık formasyonu ile koreledir (18).

Yapışıklık Nedenleri:

Mekanik travma, venöz staz, bakteriyel kontaminasyon ve iskemi, radyasyon, alerjik reaksiyon ve kimyasal hasar yapışıklığa neden olurlar. Bu faktörlerden en önemlisi iskemidir. Gazlı bez, eldiven pudrası, emilmeyen dikişler gibi yabancı maddeler ve perioperatif kanama da yapışıklık gelişiminde etkilidir (13, 26).

Yapışıklığın önlenmesi için ilk basamak dokulara nazik davranmak, doku travmasını ve iskemisini engellemek ve ameliyat sahası içinde yabancı cisimlerin olmasını engellemektir. Bunun yanında ek olarak bir çok kimyasal ve mekanik method yapışıklıkların engellenmesi için denenmiştir. İdeal method cerrahi ile başlayan ve en az 7 gün süren etkiye sahip olmalıdır (9, 31, 32).

Yapışıklık oluşumu çeşitli mekanizmalarla azaltılabilir; başlayan inflamatuvar cevabın ve daha sonra oluşan eksudasyonu azaltarak, koagülasyonun inhibisyonu, fibrinolizisin artırılması, peritoneal yüzeylerin mekanik olarak ayrılması ve fibroblastik proliferasyonun inhibisyonu (32).

Yapışıklık oluşumunu tamamen önleyen bir yöntem mevcut değildir (13, 26, 31, 32).

Yapışıklıkları önlemek için povidon-iodine, heparin, streptokinaz, dextran, prostoglandinler, kortikosteroidler, Ca kanal blokerleri, antihistaminikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, doku plasminojen aktivatörü ve selektif immünosupresörler (TNF α ve IL-1 antikorları) uygulamak gibi çeşitli kimyasal yöntemler uygulanmış ve hepsinin etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmuştur (9, 13, 14, 27, 32).

1911'de Charles H. Mayo bazı vakalarda zedelenmiş periton dokusunun üzerine steril vazelin uygulanmasının ileri derecede yapışıklık oluşumunu engellediğini belirtmiştir (9).

Barsak segmentlerinin sırayla düzenlenmesi ile ilgili bazı mekanik yöntemler ve değişik derecelerde başarı oranları bildirilmiştir. Bu yöntemler plikasyon ve içeriden stentlemedir (9).

Kontrollü yapışıklıklar oluşturmak için barsak plikasyonunu ilk kez Wichmann önermiş ve Noble tarafından modifiye edilmiştir. Bu yöntem komşu barsak segmentleri arasında yüksek oranda fistül oluşumuna neden olduğu için kabul edilmedi (5, 9, 13).

Childs ve Philips mezenterik plikasyonu önerdi. 1956'da White tüm incebarsak lümeni boyunca uzanan bir tüp geçirilmesini önerdi (5, 9, 13).

Ameliyat sonrası oluşan yapışıklığın önlenmesi için;

1. Cerrahi tekniğin geliştirilmesi: Cerrahi travmanın en aza indirilmesi ve ameliyat sahasına yabancı madde girmesinden kaçınmak gerekir. Cerrahi travmayı azaltmak için dokulara nazik davranmak, yüzeylerin kurummasını önlemek, aşırı sıcak yıkama sıvılarından kaçınmak, ekartör, koter ve laseri uygun kullanmak gerekir. Gereksiz disseksiyondan kaçınılmalı, batında çalışılıyorsa omentum korunmalı mümkünse omentum cerrahi uygulanan bölgeye yerleştirilmelidir. Yapışıklıklar için daha önemli olan diğer bir konu ise mevcut yapışıklıklar bir soruna yol açmıyorsa müdahale edilmemelidir çünkü bu yapışıklığın yeniden oluşması %90-100 arasındadır (13, 36).
2. Yapışıklığı önleyici maddeler: Ameliyat sonrası yapışıklığın önlenmesindeki temel prensipler fibrin oluşumunun önlenmesi, oluşan fibrinin ortadan kaldırılması, visseral yüzlerin mekanik olarak ayrılması ve fibroblastik proliferasyon ile kollajen sentezinin inhibisyonudur. (65)

Antiadeziv ajanların yapışıklık önleyici etkileri ajanların hasar yerinde yapışıklık oluşumunun kritik süreci boyunca kalma yeteneği ile orantılıdır (40).

İdeal yapışıklık koruma ürünü enfeksiyon potansiyeli oluşturmamalı, kan varlığında da etkili olabilmeli, kendisi yapışıklık oluşturmamalı ve iyileşme sürecini etkilememeli, yüksek biyouyumluluk göstermeli, travmatize yüzeye uygulanabilmeli, laparoskopik olarak uygulanabilmeli, pahalı olmamalı, iyileşmenin kritik evreleri boyunca kalıcı olmalı ve eriyebilir olmalıdır (14, 27, 29, 32, 38).

Hasarlı, fibrinle kaplanmış peritoneal yüzeylerin bir solüsyonla mezotelyal tamir tamamlanıncaya kadar birbirinden ayrı tutulmaları sağlanabilir ve böylece yapışıklıklar önlenabilir. İki tip solüsyon kullanılabilir; fazla miktarda izotonik solüsyon veya az miktarda hipertonic solüsyon. 1902 de Vogel hipertonic saline veya glukoz kullandı. Bu girişimden sonra zeytin yağı, sıvı parafin ve amniyotik sıvı gibi çeşitli maddeler kullanılmış fakat birçoğu yapışıklık oluşumunu azaltmak yerine arttırmışlardır (36).

Yapışıklığı önlemek için ilaçlar veya engelleyici koruyucular kullanılabilir.

1. İlaçlar

- a. Yapışıklık oluşumunu önlemek için yapılan ilk girişimlerden biri birikmiş fibrinle ilgilidir. Denenen ilk fibrinolitik madde fibrolizindir. 1982 yılında tanımlanmıştır fibrin ve skar dokusunun absorpsiyonuna etkilidir. Deneysel ve klinik çalışmalar yapılmış fakat sonuçlar yeterli bulunmamıştır (25).
- b. 1911 yılında Kuhn hipertonic glukozun in vitro fibrinolitik etkisi olduğunu göstermiş ve intraperitoneal kullanımının yararlı olabileceğini öne sürmüştür. Bunun üzerine yapılan çalışmalarda doyurucu sonuçlar alınmamıştır (25).
- c. İlk araştırmacılar pepsin ve tripsini denemişler fakat bunların kullanımından kısa sürede vazgeçilmiştir. Pratik kullanım için çok unstabildirler ve yan etki olarak peritonit oluştururlar (25).
- d. Bitkisel bir ürün olan papain büyük ilgi çekmiş fakat yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur (25).
- e. Amniyotik sıvı konsantresi: Fibrinin pü içinde oluşmadığının gözlenmesi fibrinin lökositler tarafından yok edildiğini düşündürmüştür. Bu mekanizma

kullanılarak yapışıklık varlığında fibrini yok etmek için amniyotik sıvı konsantresi kullanılmıştır. Bu teori aynı zamanda sezaryen girişimlerinin ardından diğer laparotomilere göre daha az yapışıklık oranı görülmesi ve amniyotik kese ile fetus arasında yapışıklık gözlenmemesine dayanır. Klinik çalışmalar için destek bulunamaması ve sonuçların beklendiği gibi olmaması sebebiyle bu teknik de kullanılmamıştır. (25)

- f. Kortikosteroidler: Kortikosteroidler hem inflamatuvar süreci erken fazını (fibrin depolanmasını) hem de geç belirtilerini (Kapiller ve fibroblast proliferasyonu, kollajen birikimi) inhibe ederler. İntraperitoneal yapışıklık oluşumunda deneysel sonuçlar cesaret verici bulunmamıştır. Ayrıca bu ilaçların immunosupressif ve yara iyileştirmesini geciktirici etkisi mevcuttur. Cohen ve arkadaşları steroid içeren intraperitoneal solüsyonların kullanılması ile yapışıklık oluşumunun önemli ölçüde azaldığını belirtmelerine rağmen diğer araştırmacılar böyle bir azalma tespit etmemişlerdir. Dekzametazonun eriyebilen mikropartiküller kullanılarak peritoneal boşlukta yavaş salınımı sıçanlarda hem yapışıklık insidensini hem de şiddetini azaltmıştır. (29, 36)
- g. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: İnflamatuvar cevabı azaltmada kortikosteroidlere alternatif olarak ele alınmışlardır. Siklooksijenaz enzim aktivitesini değiştirerek birçok dokuda araşidonik asid metabolizması üzerine yaptıkları değişikliklerle etki ederler. Araşidonik asit metabolitleri postoperatif inflamatuvar cevabın birçok komponentinden sorumludur. Bu ilaçların sistemik olarak veya intraperitoneal kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmış ve ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunu azalttıkları bulunmuştur (29, 36).

En sık oksifenbutazon ve ibuprofen kullanılmıştır. Siegler intravenöz ibuprofen kullanımının deney hayvanlarında oluşturulan yapışıklıkları azalttığını göstermiştir (62).

Nishimura cerrahi sonrası 2 doz postoperatif uygulamanın yetersiz olduğunu, intraoperatif 5 dozluk bir uygulamanın yapışıklık oluşumunu azalttığını göstermiştir (63).

Holtz ise tavşanlarla yaptığı çalışmada ibuprofenin koruyucu etkisinin olmadığını belirtmiştir (64).

- h. Histamin Antagonistleri: Kortikosteroidlerle birlikte kullanılırlar. Doku hasarı olduğunda mast hücrelerinden serbestleşen histamin permeabilityi artırır, lizozomlar parçalanır ve kapiller membranlar dışına sıvı kaçıışı olur. diZegera antihistaminik ajanların fibrin içeren sıvının transüstasyonu sınırladığını ve bu şekilde yapışıklık oluşumunu önlediğini belirtmiştir (61). En sık kullanılan antihistaminik ajan promethazine'dir. Tek başına bu ajanların kullanıldığı çalışmalarda anlamlı sonuç bulunmamıştır (36).
- i. E vitamini: Yüksek doz E vitamini ile yapılan deneysel çalışmalarda intraperitoneal yapışıklıkların azaldığı tespit edilmiştir. E vitamini tromboksan inhibisyonu yaparak trombüs oluşumunu önleyerek fibroblast miktarını azaltmakta ve fibrin oluşumunu engellemektedir (66).
- j. Ca antagonistleri: Yapışıklık gelişimini azaltmaktadır. Etkilerini nasıl gösterdikleri açık değildir. Yapılan hayvan deneylerinde yapışıklık oluşumunu azaltmalarına rağmen insanlarla yapılmış bir çalışma yoktur (36).
- k. İnterferon: Antiviral, antitümöral, antiprotozoal ve antibakteriyel etkileri olan, sitokinlerin etki mekanizmasında rol oynayan ve üç ayrı tipi olan multigen proteindir. İnterferonun fibroblast ve kollajen sentezini inhibe ettiği, keloid ve hipertrofik skarlarda lezyonu küçülttüğüne dair çalışmalar mevcuttur. Postoperatif yapışıklığı azalttığı görülmüştür (66).
- l. Disodyum kromoglikat: İntestinal duvardaki mast hücrelerinde degranülasyonu önleyerek yapışıklık oluşumunu azalttığı ve yara üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (55).
- m. Antikoagulanlar: Fibrin birikimini önlemek için kullanılırlar. Heparin sistematik veya intraperitoneal olarak kullanılabilir. Eski çalışmalar yapışıklık oluşumunu önlediği yönünde olmasına rağmen Jansen tarafından yapılan çalışmada bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (36).
Bir çalışmada Seprafilm®, düşük molekül ağırlıklı heparin ve aprotinin birbirleriyle karşılaştırılmış. Seprafilm® uygulanması ile düşük molekül ağırlıklı heparin aprotinine göre daha etkili bulunmuştur (47).

- n. Streptokinaz: Yapışıklık oluşumu için kullanılan ilk trombolitik ajanlar streptokinazın değişik formlarıydı. İlk kez 1950 yılında Wright tavşan yapışıklık modelinde streptokokal metabolitleri kullanmış ve fibrinin erimesini sağlayan fibrinolitik sistemin aktivasyonu tavşanda yapışıklık oluşumunu önlemede etkili bulunmuştur. Yapılan klinik çalışmalarda lokal intrapertoneal uygulanmasının yapışıklık önleyici etkisi olduğu görülmüştür. Yara iyileşmesine bir etkisi yoktur ve kanamaya eğilimi arttırmamaktadır. Sadece yüksek dozlarda sistemik etkileri görülür (25).
- o. Plasmin preparatları: ilk kez Gustavsson tarafından 1955 yılında tavşanda kullanılmış ve postoperaif yapışıklığı önlediği gösterilmiştir. Fibrinolisin gibi aktive plasmin formları çeşitli çalışmalarda kullanılmış ve değişik derecelerde sonuçlar alınmıştır (25).
- p. Ürokinaz: Yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar alınmıştır (25).
- q. Rekombinant İnsan Doku Plasminojen Aktivatörü(Alteplase): Streptokinaz ve ürokinaza göre bazı avantajları vardır. Antijenik değildirler bu nedenle immünojenik reaksiyonlara yol açmazlar. Fibrin pıhtı tarafından absorbe edilirler ve etkilerini sadece burada gösterirler. Lokal intraperitoneal uygulanmasıyla intraperitoneal yapışıklık profilaksisinde etkili olduğu, yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisinin gözlenmediği, kanama komplikasyonuna rastlanmadığı bildirilmektedir. Sistemik dolaşıma geçmesi durumunda hemostase etkisi ya çok az olur ya da olmaz (25).
- r. Üçüncü kuşak Plasminojen Aktivatör(Reteplase): Plasma yarı ömrü Alteplase'a göre daha uzundur. Yapışıklık önleyici özellikleri çalışılmamış olmasına rağmen kullanılmasının alteplase'a göre avantajları vardır. Uzun yarı ömrü intraperitoneal uygulanmasının ardından daha yavaş elimine olmasına neden olacaktır (25).
- s. Progesteron: Yapılan çalışmalar yapışıklıkları belirgin olarak önlediği gösterilmiştir. Özellikle medroksiprogesteron asetat'ın (Farlutal,Deva) önemli ölçüde antiinflamatuvar ve immunosupresif özellikleri vardır. Vasküler permeabilityi azalttığı ve oluşacak reaksiyonu başlangıç aşamasında bloke ettiği bildirilmiştir. Hem intramusküler hem de intraperitoneal kullanımı yapışıklık formasyonunu azaltır (32, 36).

- t. Kolşisin: Antiinflamatuvar bir ajandır. Mast hücrelerinden histamin içeren granüllerin salınımını inhibe eder aynı zamanda antimitotik özellikleri vardır. Yapılan bir çalışmada Granat ve arkadaşları sıçanlarda kolşisini intramuskuler olarak uygulamışlar, tedavi edilmeyen grup ve dekametazon kullanılarak tedavi edilen gruplarla karşılaştırıldığında adezon oluşumunun önemli ölçüde azalmış olduğunu görmüşlerdir. İnsanlarla yapılmış bir çalışma yoktur (36).
- u. Leuprolide Asetat (Lucrin,Abbott): Gonadotropin releasing hormon agonistidir. Uzun süre kullanımda antiöstrojenik etkileri vardır ve yapışıklık formasyonunu azalttığı gösterlmıştır (32).
- v. Kristalloid Solüsyonlar: Yapışıklık oluşumunda en sık kullanılan yöntemlerdendir. Ringer laktat, serum fizyolojik, fosfatla tamponlanmış serum fizyolojik cerrahinin sonunda instilasyonla uygulanmıştır. Ringer laktat'ın hangi mekanizma ile yapışıklık önlediği bilinmemektedir. Çok erken postoperatif dönemde etkili olabilirler fakat periton tamiri,fibrin birikimi ve yapışıklık oluşumu bu sürenin sonunda da devam etmektedir. Bu nedenle kristalloid solüsyonların cerrahi bitiminde kullanılmalarının yapışıklık oluşumunu engellemeyeceği düşünülmekte ve yapılan klinik çalışmalar da bu fikri doğrulamaktadır.Ayrıca batın içinde büyük hacimde sıvının olması mevcut bakterilerin temizlenmesini engelleyebileceği için postoperatif dönemde hastanın prognozunu olumsuz etkiler (27, 29, 36, 56).

2. Engelleyici Koruyucular

a. Makromoleküler solüsyonlar

Dextran: Plazma genişleticisidir. Suda çözünür. Glikoz polimeridir. Yapışıklık engellenmesinde %32'lik dextran 70 solüsyonu uygun bulunmaktadır. (Hyskon®) Dextran peritoneal kaviteden 5-7 gün boyunca yavaşça absorbe edilir. Schwartzkopff insanda peritoneal membranlardan dextran 70'in transfer hızının suyun %1,2'si olduğunu bulmuştur. Bu nedenle Hyskon® peritoneal kavitede osmotik yük oluşturarak geçici asite neden olur. Böylece fibrin kaplı yüzeylerde mekanik ayrılmaya yol açar. Sonuçta hem fibrin oluşumunu azaltarak hem de fibrini plazmin aktivatörlerine karşı duyarlı

hale getirerek etkisini sağlar.Hyskon® asit, vulvar ödem, geçici kilo alma, plevral effüzyon, koagulopati, hipotansiyon, geçici karaciğer fonksiyon bozuklukları, infeksiyon gibi yan etkileri olabilir. Bazı hastalarda alerjik semptomlar ve anaflaktik şok oluşmuştur (36, 60).

b. Mekanik Engelleyiciler:

Postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde bugüne kadar birçok farkı mekanik bariyer denenmesine rağmen iskemiye yol açması, inflamatuvar veya yabancı cisim reaksiyonuna yol açması nedeniyle uygun bir madde bulunamamıştır.

- i. Amnion, omentum, periton gibi doğal membranlar genellikle yapışıklığı önlemek yerine daha da arttırmaktadırlar (36).
- ii. Gore-tex Cerrahi Membranı (PRECLUDE Peritoneal Membran W.L.Gore & Associates,b.v.,’s Hertogebosh, The Neetherlands): Politetrafloroetilen’den oluşmuştur. İlk olarak perikard yerine kullanılmıştır. 0,1 mm kalınlığındadır. Doku yapışması bariyerin gözeneklerinin çok küçük olmasına (<1 µm) ve absorbe edilemeyen yapısı ile inhibe edilir. Boyers ve arkadaşları bu membranın kullanılmasıyla primer yapışıklık oluşumunda belirgin azalma olduğu saptamışlardır.Materyale doku yapışması görülmez ayrıca yabancı cisim reaksiyonuna neden olmaz (29).

Antitrombojeniktir, reaksiyona girmez, uygulaması kolaydır, esnekliğini korur ve temas eden dokular arasında yapışıklık gelişimini önler. Erimeğinden dolayı çıkarmak için ikinci bir operasyona gerek vardır. Kalıcı bariyerler en iyi antiadeziv etki sağlamaktadırlar fakat ideal ajan olduklarına inanılmamaktadır çünkü kritik süreçten sonra da yara yerinde kalmaya devam etmektedirler (27, 40).

- iii. Okside Rejenere Selüloz(İnterceed®): Hemostatik ajan olarak kullanılan Surgicel’den geliştirilmiştir. Okside rejenere olmuş selüloz yapısındadır. Yapışıklık oluşumunu önleyici etkisi olması sebebi ile kullanıma girmiştir. İntraperitoneal kalma süresi Surgicel’e göre daha uzundur. Nonreaktiftir ve uyguladıktan 10-14 gün sonra absorbe edilir. Ayrıca antibakteriyel özelliği mevcuttur. Larson ve arkadaşları okside rejenere edilmiş selülozun

jelatinöz bir kitleye dönüşerek yapışıklık oluşumunu engellediğini öne sürmüştür. Bu kitle zarar görmüş peritonu kaplayarak yapışıklık oluşmasını engellemektedir. Bu jelatinöz yapı postoperatif iyileşmekte olan doku üzerinde koruyucu bir tabaka olarak görev alır. Daha sonra okside rejenere selüloz hidrolize uğramakta ve periton boşluğundan temizlenmektedir. Bu süre boyunca hasarlı periton yüzeyinin reepitelizasyonu tamamlanmaktadır. Kuru, kanamayan yüzeylere uygulanabilir (27, 29, 32, 56).

- iv. Hyaluronik asid karboksimetilselüloz (Seprafilm®): Sodyum hyaluronat ve karboksimetil selüloz'dan oluşan bioresorbabl membrandır. İki anyonik polisakkarid bariyerden oluşur. Sodyum hyaluronate ve karboksimetilselüloz 2/1 oranında mevcuttur. Hyaluronik asit beta 1-3 bağlı N-asetil D-glukozamin ve beta 1-4 bağlı D-glukuronik asidin tekrarından oluşan doğal bir glikozaminoglikandır. Bağ dokusu, deri, kıkırdak, vitröz ve sinovyal sıvılarda mevcut, ekstrasellüler matriksin önemli bir komponentidir. Hyaluronik asid non-immunojenik, non toksik ve doğal olarak bioabsorbabldır. Karboksimetil selüloz bir selüloz türevidir. Glikozidik hidroksil grupları karboksimetilendiğinden polimer daha hidrofiliktir. Hem hyaluronik asid hem de karboksimetil selüloz polimerleri fizyolojik pH da (-) yüklüdür. Oranların iyonik yapısı polimeri kolayca çözünür hale getirir. Modifiye hyaluronik asid ve karboksimetil selüloz işlenerek bioabsorbabl membran (Seprafilm®) oluşturulmuştur. Seprafilm® dokuya iyi tutunur, ilk 24 saatten sonra hidrofilik jel kıvamına dönüşür. Bu ise peritoneal yüzeylerin toparlanmasına zaman tanır. Travmatize dokudan sıvı sızıntısını önler böylece adhezyon formasyonunu önler. Yara iyileşmesini etkilemez. Uygulamadan 7 gün sonra Seprafilm® uygulama yerinde bulunmaz. Bariyer olarak kullanılan diğer maddelerden farklı olarak kanamalı olan bölgelerde kullanılabilir. İntraabdominal enfeksiyon riskini arttırmaz Seprafilm® nonmutajen, nonpirojen ve non-toksik özellik taşımaktadır. Antijenik ve alerjik etkiye sahip değildir. İmplantasyonu takiben fagositik hücre infiltrasyonu olabilir ama bu oran İnterceed®'e göre daha azdır. Seprafilm®'in tamamen nemlenmesi 1 dakikadan daha kısa bir zaman

almakta ve kendi ağırlığının 8 katı kadar su absorbe edebilmektedir. Atılımı böbreklerden olur ve 28 günde tüm vücuttan atılır (26, 27, 31, 32, 39, 45, 56).

Yapılan bir çalışmada Seprafilm® kullanıldığında yapışıklık insidensi değişmemesine rağmen şiddetinde azalma olmuştur. Araştırmacılar Seprafilm®'in relaparotomi veya second-look yapılacağı zaman kullanılmasını önermektedirler. Maliyeti ve barsak obstruksiyonu, kronik abdominal ağrı ve infertilite gibi komplikasyonların önlenmesinde Seprafilm®'in etkinliğinin belirlenmesi için uzun dönem çalışmalarına ihtiyaç vardır (42).

Bir diğer çalışmada Seprafilm® insizyon bölgesine olan yapışıklıkların insidensini ve şiddetini önemli ölçüde azaltmıştır (43).

- v. Poloxamer 407: Oda ısısında sıvı halde bulunan bir polimerdir. Vücut ısısında jel formuna dönüşür. Kuru, kanamayan yüzeylere uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda hem yapışıklık oluşumunu hem de tekrarlamasını önler (27, 36).
- vi. Polyactive(1000 Polyactive™60/40): Polybuthyleneterephthalate ve polietilenglikol'den oluşur. Gözenekli ve yoğun iki tabakalı ve 230 µm kalınlığındadır. Eriyebilir ve dikişsiz olarak uygulanabilir. Yoğun tabakası bariyer olarak fonksiyon görür ve mezotelyal gelişimine olanak sağlarken, gözenekli kısım vaskülarize fibröz dokunun gelişimini sağlayarak bariyerin yerinde kalmasını sağlar (27).
- vii. Tissucol (Immuno,b.v., Raamsdonkveer, The Netherlands): İki komponentli biyolojik bir yapıştırıcıdır. Bir komponenti 75-115mg/ml koagülasyon proteinleri (70-110 mg/ml si fibrinojendir) içerir. İkinci komponenti 40 mmol/l kalsiyum klorid solusyonu içinde 500IU/ml trombin içerir. Klinik olarak hemostazisi aktive etmek, dokuyu yapıştırmak ve yara iyileştirmesini desteklemek için kullanılır. Endikasyonları; lokal ve diffüz kanama kontrolü, dikiş hattı kanamasını durdurmak, hepatik ve splenik travmada kanama kontrolüdür. Son çalışmalar intraabdominal yapışıklık gelişimini azaltabileceğini belirtmektedir (27).

- viii. Adcon-P: Yapılan çalışmalarda Adcon-P'nin yapışıklık gelişimini engellemede etkili olduğu bulunmuştur. Yapışıklık gelişimini önlemede Adcon-P'nin etkinliğinin orta hat insizyonu dışında Seprafilm®'den daha fazla olduğu bulunmuştur (37).
- ix. N, O-carboxymethyl chitosan (NOCC): Yapılan bir çalışmada yapışıklık oluşumunu ve tekrarlamasını azaltmıştır. Fibroblastların NOCC ile kaplanmış yüzeylere yapışma yeteneklerinin olmaması bu maddenin bariyer olarak kullanılabileceğini göstermektedir (41).
- x. Polilaktik asit (SurgiWrap): Abdominal cerrahide kullanıldığında postoperatif yapışıklıkları önlemede etkili (44).



4. GEREÇ VE YÖNEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda ilgili İstanbul Üniversitesi etik kurulundan alınan izinle gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanı olarak 200-250 gr. ağırlığında 4-5 aylık dişi Spraque Dawley cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Çalışma için 10'ar sıçan içeren 4 grup oluşturulmuştur. Sıçanlar oda sıcaklığında ve her kafesde 5 sıçan olacak şekilde metalik kafeslerde muhafaza edildi. Sıçanlar çalışma boyunca standart sıçan yemi ve şehir suyu ile beslendi.

Sıçanlar ameliyat öncesinde iki gruba ayrıldı. Birinci gruba tiroid lojuna disseksiyon yapıldıktan sonra Seprafilm® yerleştirildi. İkinci gruba sadece disseksiyon yapıldı.

Ameliyat sonrasında sıçanlar iki gruba daha ayrılarak toplam dört grup oluşturuldu. Bir gruba radyoterapi verilirken diğer gruba verilmedi.

Böylelikle dört grup oluşturuldu.

A grubu: Seprafilm® yerleştirildi ve radyoterapi uygulandı

B grubu : Sadece radyoterapi uygulanan grup

C grubu: Sadece Seprafilm® uygulanan grup

D grubu: Kontrol grubu. Sadece disseksiyon uygulanan grup

Ameliyatlar temiz ancak steril olamayan koşullarda gerçekleştirildi. Tüm sıçanların anestezisi için 50mg/kg ketamin (Ketalar® Eczacıbaşı İlaç San.Türkiye) intraperitoneal olarak verildi. İdame anestezisi eter ile sağlandı. Boyun bölgesindeki tüyler temizlendikten sonra povidon iyot ile temizlendi. Boyun orta hat üzerinde yaklaşık 2 cm'lik kesi yapıldı. Tükrük bezleri ve tiroid önü kasları disseke edilerek tiroid lojuna ulaşıldı. Bu bölge ortaya konulduktan sonra tiroid loju serum fizyolojik ile yıkandı, tampona edildi. 20 sıçana 1*1 cm'lik Seprafilm® yerleştirildi. Diğer 20 sıçana başka bir işlem yapılmadı. Kaslar 5/0 krome katgüt(Ethicon) ile yaklaştırıldı. Cilt 5/0 prolene (Ethicon) ile kapatıldı (Şekil 1-2-3).



Şekil 1: Tespit edilmiş anestezi altındaki sıçan kaslar



Şekil 2: Sıçan Tükrük bezleri ve Strap



Şekil 3: Trakea ve Tiroid loju

Sıçanlar 30 gün boyunca standart sıçan yemi ve şehir suyu ile beslendi. 30 gün sonunda Seprafilm® yerleştirilen 10 sıçan ile Seprafilm® yerleştirilmeyen 10 sıçan rasgele seçilerek T.C. S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Bölümü'nde radyoterapi uygulandı. Radyoterapi için Picker ATC C9 Cobalt cihazı kullanıldı. Sıçanlar aynı doz ketalar ile anestezi altına alındıktan sonra supin pozisyonda tespit edildi. Radyasyon kaynağı ciltten 80 cm uzaklıkta ve 4*4 cm'lik bir alan ışınlanacak şekilde cihaz ayarlandı. Sıçanlara tek tek 2 Gray/gün radyoterapi verildi. Konvansiyonel fraksiyon şeklinde radyoterapiye 5 gün devam edildi. Radyoterapi uygulamak için verilen anestezi sırasında her iki gruptan ikişer sıçan öldü. Radyoterapiden sonra tüm sıçanlar aynı koşullarda 90 gün muhafaza edildi. 90 gün sonunda sıçanlar yüksek doz eter anestezisi ile sakrifiye edildi. Sıçanların tiroid loju tekrar açıldı mevcut yapışıklık makroskopik olarak incelendi ve tespit edilen yapışıklığa ve disseksiyon gücüne göre Grade 0,1,2 şeklinde değerlendirildi.

Grade 0 → Yapışıklık yok

Grade 1 → Hafif yapışıklık

Grade 2 → Şiddetli yapışıklık

Histopatolojik inceleme için trakea, tiroid ve tiroid önü kasları birlikte çıkarılarak %10'luk formaldehit ile tespit edildi. Parafinde bloklanarak 4 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Hematokilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskobu ile incelendi. Histopatolojik değerlendirme T.C. S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde yapıldı. Alınan örneklerde çeşitli büyültmeler kullanılarak histiosit, fibroblast, fibrozis, kollajen, vaskülarizasyon, granülosit, dev hücre ve yağ nekrozu incelendi. Derecelendirme yoktan, minimum, orta ve maksimuma doğru 0'dan 3'e kadar skor verilerek yapılmıştır.

5. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Elde edilen değerler Kruskal-Wallis One Way Anova ve Dunn testi ile karşılaştırıldı. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Makroskopik ve mikroskopik incelemeler sonucunda elde edilen verilerin tümü aşağıdaki tablodadır (Tablo 1).

Tablo 1

	Histiosit	Fibroblast	Fibrozis	Kollajen	Vaskülarizasyon	Granukosit	Dev Hc	Yağ Nekrozu	Yapışıklık
A1	1	1	0	0	0	0	1	0	1
A2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
A3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
A4	1	1	1	0	1	0	1	0	1
A5	0	1	0	0	0	0	0	0	0
A6	0	1	0	0	0	0	0	0	0
A7	1	1	1	0	1	0	1	0	1
A8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
B2	1	1	0	0	1	0	0	0	2
B3	1	1	0	0	1	0	1	0	1
B4	1	1	1	1	1	1	1	0	2
B5	0	1	1	0	0	0	0	0	0
B6	0	2	2	1	1	0	1	0	2
B7	1	1	1	0	1	0	2	0	1
B8	0	1	0	0	0	0	0	0	2
C1	1	1	0	0	1	0	0	0	1
C2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C3	1	1	0	1	1	1	2	0	0
C4	2	1	2	1	1	2	2	0	2
C5	0	1	0	0	1	0	1	0	1
C6	0	1	0	0	1	0	0	0	0
C7	1	1	1	1	1	0	1	0	1
C8	1	1	1	0	1	0	0	0	1
C9	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C10	1	1	1	0	1	1	1	0	1
D1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
D2	1	1	1	0	1	0	1	0	1
D3	1	1	1	0	1	0	1	0	0
D4	1	1	1	0	1	0	0	0	2
D5	0	1	1	0	1	0	1	0	1
D6	1	1	1	0	1	0	1	0	1
D7	0	1	0	0	1	0	1	0	2
D8	1	2	1	1	1	0	1	0	2
D9	0	1	1	0	0	0	0	0	1
D10	1	1	1	0	0	1	2	0	1

Buna göre A grubunda 8 sıçandan makroskopik olarak 3'ünde hafif derecede yapışıklık görülürken 5'inde hiç yapışıklık görülmemiştir.

B grubunda yine 8 sıçandan 4'ünde şiddetli, 3'ünde hafif yapışıklık görülürken 1'inde yapışıklık görülmemiştir.

C grubunda 10 sıçandan 1'inde şiddetli, 5'inde hafif yapışıklık tespit edilmiş, 4'ünde yapışıklık bulunmamıştır.

D grubunda 10 sıçandan 3'ünde şiddetli, 6'sında hafif yapışıklık görülmüş, 1'inde yapışıklık görülmemiştir.

İstatiksel olarak değerlendirildiğinde $P=0,0477$ bulunmuş ve kısmen de olsa anlamlı bulunmuştur.

Grupların makroskopik özellikleri birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı p değeri bulunamamıştır (Tablo 2).

Tablo 2

Gruplar	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
p Değeri	0,1299	1,0000	0,1108	0,8258	1,0000	0,7920

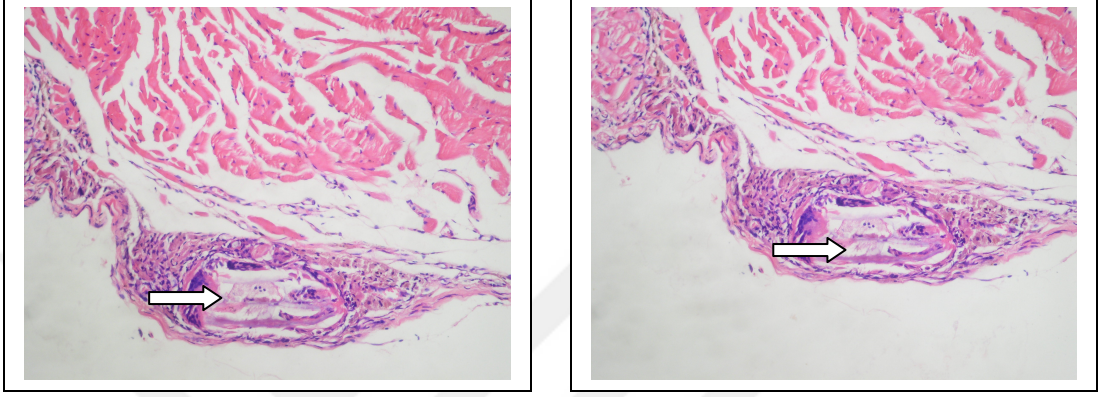
Histopatolojik inceleme sonuçları karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bu nedenle gruplar arasında karşılaştırılma yapılmamıştır. (Tablo 3) Yapılan incelemede preparatlarda sadece grade 0, 1 ve 2 reaksiyon tespit edilmiş. Grade 3 reaksiyon tespit edilmemiştir

Tablo 3

	Histiosit	Fibroblast	Fibrozis	Kollajen	Vaskülarizasyon	Granülosit	Dev hücre
p Değeri	0,5744	0,2879	0,0819	0,4361	0,0631	0,3744	0,3872

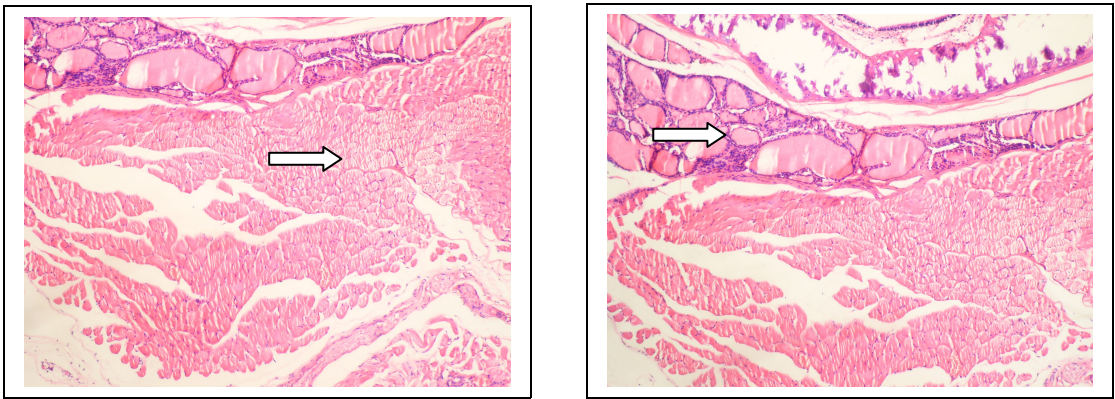
Gruplara ait histopatolojik örnekler aşağıda sunulmuştur (Şekil 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

A. Seprafilm® ve radyoterapi uygulanan grup (Şekil 4 ve 5)



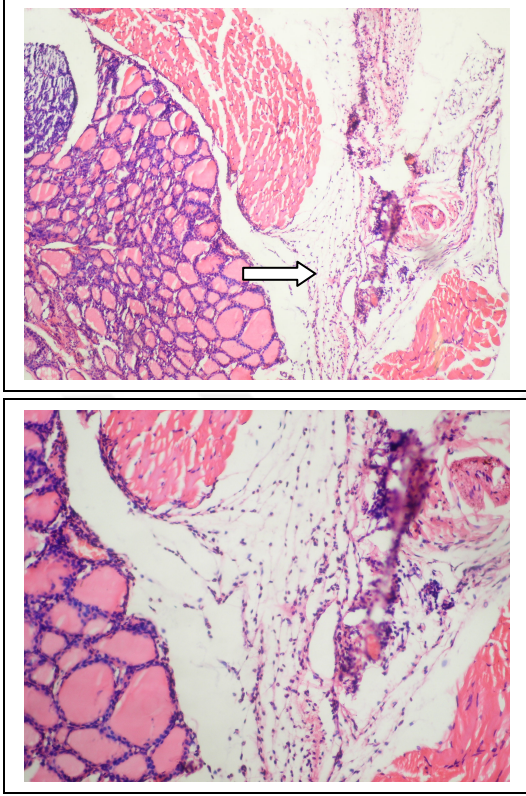
Şekil 4-5: Kas tabakası kenarında sitoplazmada yabancı cisim içeren dev hücre ve iltihabi granülasyon dokusu

B. Sadece radyoterapi uygulanan grup (Şekil 6 ve 7)



Şekil 6-7: Ödemli kas ve tiroid dokusu

C. Sadece Seprafilm® uygulanan grup (Şekil 8 ve 9)

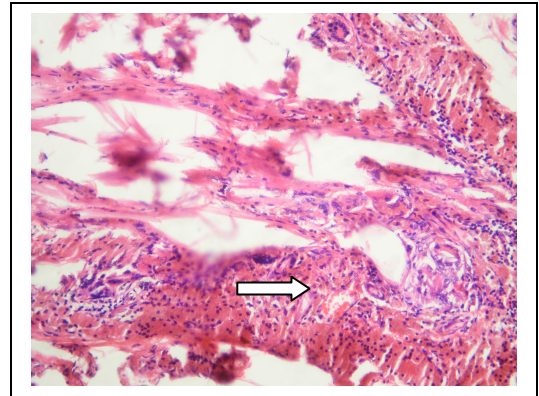


Şekil 8-9: Kas ve troid dokusunda iltihabi hücreler

D. Kontrol grubu (Şekil 10 ve 11)



Şekil 10: Mukoza ve kas arasında ödem ve iltihap



Şekil 11: Hemosiderin yüklü makrofajlar

7. TARTIŞMA

Radyoterapi ve cerrahinin kanser tedavisinde birlikte kullanımı baş ve boyun kanserlerinde fonksiyonel ve kozmetik sonuçların düzelmesini sağlamıştır. Radyoterapinin kullanılması ile kür oranları artmış, hastaların sağkalım süresi uzamıştır (5, 6, 11, 20, 49).

Kanser tedavisinde multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin birbirleriyle etkileşimi, yan etkileri ve zamanlaması iyi bilinmelidir. Radyoterapinin amacı kanserli dokuyu yok etmek bu sırada uygulandığı organın anatomisini, işlevlerini ve kozmetik görünüşünü korumaktır.

Ameliyat sonrası meydana gelen yapışıklıklar cerrahinin her alanında zaman zaman çeşitli sorunlara yol açmaktadır. Özellikle batin ameliyatlarından sonra ortaya çıkan yapışıklıklar barsak obstrüksiyonu, infertilite ve kronik ağrıya yol açmakta, ikinci ameliyatı zorlaştırmakta, ikinci ameliyata bağlı morbiditeyi arttırmakta ve buna bağlı olarak hem yaşam kalitesini bozmakta hem de maliyetleri arttırmaktadır.

Tiroid cerrahisindeki morbiditenin kabul edilebilir oranda olmasına karşılık tümör, nüks, rezidü doku veya rekürren hipertiroidi nedeniyle ikinci kez tiroid cerrahisi uygulandığında morbidite riski artmaktadır. Özellikle hastanın yaşam kalitesini etkileyen hipoparatiroidizm ve rekürren laringeal sinir hasarı riski ikinci kez tiroid cerrahisi uygulanmak zorunda kalındığında artmaktadır.

X ışınlarının bulunması ve radyoterapinin kanser tedavisinde yer bulması ile radyasyona bağlı erken ve geç reaksiyonlar ortaya çıkmaya başlamıştır. Radyoterapi tekniğindeki gelişmeler ile bu reaksiyonların önüne geçilmeye çalışılmıştır.

Sekonder tiroidektomi skara bağlı normal doku planlarının kaybolması nedeniyle yüksek morbiditeye sahip bir cerrahi girişimdir (1, 5, 6, 14, 16).

Sekonder tiroidektomi endikasyonları tiroid kanseri varlığında bakiye doku kalması, rekürren tiroid kanseri, kanser dışı tiroid hastalığı tanısı ile ameliyat olmuş kişilerde patoloji sonrası tanı konan hallerde bakiye dokuda kanser olasılığı, semptomatik rekürren nodüler veya multinodüler guatr ve rekürren tirotoksikozdur (1, 5, 6, 14, 15).

Sekonder tiroidektomi geçiren hastalardaki komplikasyon oranı ilk kez cerrahi uygulananlara göre oldukça yüksektir (1, 5, 6, 14, 15).

Tiroid lojundaki skar, inflamasyon ve kanama bu olgularda disseksiyonu ve önemli yapıların belirlenmesini güçleştirmektedir. Yapışıklıklar operasyon zamanını uzatmakta, teknik zorluğu arttırmakta ve komplikasyonlara yol açmaktadır (14, 15).

Sekonder tiroidektominin zamanı tartışmalıdır. Hastaneye ilk yatışta veya ilk ameliyattan 3 ay sonra yapılması önerilmektedir. 3 aydan önce yapılan ameliyatlarda cerrahi travmanın neden olduğu inflamatuvar cevap dolayısıyla teknik olarak daha zor olmaktadır (14).

Cerrahi ve radyoterapinin birlikte kullanımı sağladığı büyük avantajların yanında beraberinde çeşitli sorunların gelişmesine de sebep olmuştur. Özellikle yara iyileşmesini kötü yönde etkilediği için radyoterapi ile cerrahi arasındaki süreye dikkat edilmesi önemlidir. Bunun yanında radyoterapi fibroze neden olmakta ve cerrahi sonrası oluşan fibrozisi arttırmaktadır. Bu durum hem ilk ameliyata bağlı olarak gelişen yapışıklıkları arttırmakta hem de ikinci ameliyatı daha da zorlaştırmaktadır. Böylece zaten artmış olan morbidite riski daha da artmakta hem cerrahi hem de hastayı sıkıntıya sokmaktadır.

İnflamasyon döneminde radyasyon, inflamatuvar hücre sayısının azalması dışında çok az değişikliğe yol açar. Granülasyon dokusunun oluştuğu dönemde hem kapiller hem de fibroblastik proliferasyonda azalma meydana gelir. Açık yarada doza bağlı olarak hücre sayısında azalma, kollajen sentezinde gecikme ve kollajen maturasyonunun bozulması gibi etkileri olur. 300 rad altındaki dozun etkisi belirlenemez. 1000 rad altında gerilim kuvvetinde minimal azalma, daha yüksek dozlar ise gerilme kuvvetinin normale ulaşmasında gecikme meydana gelir. Yaranın oluşma zamanı ile radyasyonun uygulama zamanı arasındaki ilişki iyileşmenin gecikme derecesinin saptanmasında önemli bir faktördür. İyileşmede en fazla gecikme radyasyona en yüksek duyarlılığın bulunduğu proliferasyon döneminde olur. Yara oluşumundan önceki dönemde iyileşmenin bozulması doz ve uygulama alanı ile doğru orantılıdır. Orta dozda bir radyasyonda 2-3 hafta üzerindeki sürelerde olan yaralanmalarda iyileşme durur. 4-6 ay gibi kronik dönemde ise iyileşme radyasyonun hipoksi ve fibrozis etkisi nedeniyle sürekli olarak azalır. Neoadjuvan radyoterapi daha yüksek bir komplikasyon oranı göstermektedir. Orta dozda ışınlama cerrahi morbiditede fazla etkili değildir. Aylar veya yıllar önce orta veya yüksek dozda radyoterapi uygulandığında irreversibl radyasyon etkisine bağlı olarak iyileşme süreci bozulmaktadır. Ameliyat sonrasında uygulanan radyoterapinin en

önemli etkisi iyileşmenin gecikmesidir. Radyoterapi için en uygun zaman ameliyattan sonraki üçüncü haftadır (5, 6, 11, 20, 35).

Ameliyat sonrası oluşan yapışıklıklar ve bunların komplikasyonları için yapılan çalışmalar çoğunlukla peritonla ilgilidir. Peritonun batin içi patolojilerde aktif rol alması ve gelişen yapışıklıklara bağlı morbiditenin yüksek olmasından dolayı batin ameliyatlarından sonra gelişen yapışıklıklar önemli bir çalışma alanı oluşturmıştır. Bu yapışıklıkları önlemek için çeşitli yöntemler önerilmiş ve yıllardır kullanılagelmıştır. Ancak bununla birlikte, yapışıklıkları özellikle de batin içinde olanları önlemek veya azalmak için araştırmacıların bir çok çalışmalar yapmalarına rağmen ideal bir yöntem henüz bulunamamıştır.

Antiadeziv ajanların yapışıklık önleyici etkileri ajanların hasar yerinde yapışıklık oluşumunun kritik süreci boyunca kalma yeteneği ile orantılıdır (40).

İdeal yapışıklık koruma ürünü enfeksiyon potansiyeli oluşturmamalı, kan varlığında da etkili olabilmeli, kendisi yapışıklık oluşturmamalı ve iyileşme sürecini etkilememeli, yüksek biyouyumluluk göstermeli, travmatize yüzeye uygulanabilmeli, laparoskopik olarak uygulanabilmeli, pahalı olmamalı, iyileşmenin kritik evreleri boyunca kalıcı olmalı ve eriyebilir olmalıdır (14, 27, 29, 32, 38).

Yapışıklığı önlemek için ilaçlar veya engelleyici koruyucular kullanılabilir.

Yapışıklıkları önlemek için çeşitli cerrahi teknikler, birtakım ilaçlar veya koruyucular önerilmiştir. Dokuları fiziksel olarak ayırmaya dayalı yeni yöntemlerle yapılan çalışmalarda iyi sonuçlar alınmaktadır .Bu amaçla Hyskon (%32 Dextran 70) ve Ringer Laktat gibi sıvılar kullanılabileceği gibi İnterceed, Poloxamer 407, Polyactive, fibrin yapıştırıcı (Tissicol) ve Seprafilm® gibi solid materyaller de kullanılabilir. Bariyerlerin kullanımı ile cerrahi olarak travmatize olan yüzeyler mezotelyal rejenerasyon süresince örtülü kalır, böylece komşu yapıların teması önlenerek yapışıklık oluşumu azaltılır. Yapışıklıkların lokal oluşumunu önlemek için kullanılan bariyerlerden Seprafilm® ve interceed özellikle jinekolojik ve abdominal operasyonlardan sonra oluşan yapışıklıkların insidensini, yaygınlığını ve şiddetini azalttıkları gösterilmiştir (9, 14, 27, 29, 32, 37).

Postoperatf yapışıklıkların önlenmesinde bugüne kadar birçok farkı mekanik bariyer denenmesine rağmen iskemiye yol açması, inflamatuvar veya yabancı cisim reaksiyonuna yol açması nedeniyle uygun bir madde bulunamamıştır.

Yapılan bir çalışmada postoperatif yapışıklıkları önlemek için hem sıvı hem de membran bariyerler birlikte kullanılmış, oluşan yapışıklıklar ultrason ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak bu iki tip bariyerin birlikte kullanımı yapışıklıkları azaltmada etkili bulunmuş ve ayrıca ultrason yapışıklıkları değerlendirmede yararlı bulunmuştur. Bu iki uygulamanın klinik kullanımının faydalı olabileceği belirtilmiştir (46).

Yapışıklıkları önlemek için kullanılan ilaçlarla yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur.

Koruyucu olarak kullanılan maddelerin faydalı olduklarına ilişkin bir çok yayın olmasına rağmen yapışıklık gelişimini önlemediği veya şiddetini azaltmadığına ilişkin sonuçlar da bulunmuştur.

Örnek olarak Özgür Yiğit ve ark. (14), A Eroğlu ve ark. (26), B.W.J.Hellebekers ve ark. (27), H. Osada ve ark. (31), Tevfik Yoldemir ve ark. (32), Buckenmaier CC ve ark. (39), Vrijland ve ark. (42), Beck DE (43), Bulbuller N ve ark. (45), el-Ghoul W ve ark. (46), Kutlay J. ve ark. yaptıkları çalışmalarda Seprafilm®'in yapışıklık oluşumunu önlemede etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer bir çalışma yapan Özgür Yiğit ve ark. tiroid bölgesinde Seprafilm® ve İnterceed® kullanmışlar, yapışıklık oluşumunu her ikisinin de engellediğini tespit etmişlerdir. Biz çalışmamıza radyoterapi ekledik.Elde ettiğimiz sonuç diğer çalışmadan farklı olarak Seprafilm® 'in tiroid lojunda yapışıklık oluşumunu engellemediği yönünde oldu.

Bununla birlikte Deborah Bowers ve arkının (28) yaptığı çalışmada preoperatif radyoterapi gören sıçanlarda Seprafilm® kullanılması ile perianastomostik apse oluşumunda artma görülmüştür.Öncel M ve arkının (37) yaptığı çalışmada yapışıklık oluşumunu önlemede Adcon-P Seprafilm® ' den daha etkili bulunmuştur.

Çalışmamızda ikinci tipteki yapışıklıkları ele aldık.

Çalışmada iki önleyici yöntemi ele aldık

1. Cerrahi tekniğin geliştirilmesi: Cerrahi travmanın en aza indirilmesi ve ameliyat sahasına yabancı madde girmesinden kaçınılması, cerrahi travmayı azaltmak için dokulara nazik davranmak, yüzeylerin kurummasını önlemek, aşırı sıcak yıkama sıvılarından kaçınmak, ekartör, koter ve laseri uygun kullanmak gereklidir. Boyun bölgesinde anatomiye sadık kalarak ve sabırla çalışmak tiroide ulaşmak için

geçilecek katları özenle ve sırayla geçmek önemlidir. Günlük pratiğimizde olduğu gibi deneklerde de buna özen gösterdik.

2. Yapışıklığı önleyici maddeler: Ameliyat sonrası yapışıklığın önlenmesindeki temel prensipler fibrin oluşumunun önlenmesi, oluşan fibrinin ortadan kaldırılması, visseral yüzlerin mekanik olarak ayrılması ve fibroblastik proliferasyon ile kollajen sentezinin inhibisyonudur (65).

Çalışmamızda.. deneklerin ameliyatı ve disseksiyonu sırasında keskin disseksiyonu tercih ettik ve hemostazı önemsedik.

Biz bu çalışmada Seprafilm® kullandık. Koruyucu olarak kullanılan Seprafilm® ile yapılan birçok çalışmada yapışıklığı önlemede veya yapışıklık şiddetini azaltmada başarılı olduğu tespit edilmiştir. Biz de yaptığımız bu çalışmada yapışıklık gelişimi önlemekle ilgili çalışmalarda kendine çok fazla yer bulamamış olan tiroid cerrahisini ele aldık.

Bu çalışmayı planlarken klinik çalışmalarımızda özellikle güçlük arz eden bu tabloya oluşacak yapışıklığı arttırmak için radyoterapi uygulanan bir dizaynı tercih ettik. Yapışıklığı önlemek için Seprafilm® kullandık aynı zamanda Seprafilm®'in radyoterapi varlığındaki etkisini de araştırmış olduk. Çalışmamız sonucunda Seprafilm®'in boyun bölgesinde yapılan cerrahi girişim sonrası radyoterapi olsun olmasın yapışıklığı önlemede şimdilik yeterli ve anlamlı etkisi olmadığı yönünde verilere ulaştık.

8. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda Seprafilm®'in boyun bölgesinde yapılan cerrahi girişim sonrası radyoterapi olsun olmasın yapışıklığı önlemede anlamlı etkisi olmadığı kanısına vardık. Bu ürün ile yapılan diğer çalışmaların özellikle batin cerrahisinde çok iyi sonuçlar verdiği bildirildiğinden boyun bölgesinde daha çok deneyime gereksinim olduğu ve denek sayısının az oluşunun da bu çalışmanın yeterliliğini etkilediği görüşündeyiz.

Daha kapsamlı ve denek sayısı fazla olan benzer çalışmalar yapılarak daha sağlıklı sonuçlar elde edebilmek mümkündür.

Araştırmalar ilerledikçe yapışıklığı önlemek için ideal ürüne ulaşılabileceği ve hastalar ve cerrahlar için büyük sıkıntılara yol açan bu sorunun aşılabileceği kanısındayız.

9. KAYNAKLAR

1. İşgör A, **Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi**, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000
2. Değerli Ü, Bozfakioğlu Y, **Genel Cerrahi**, 7.Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, 2002
3. Çimen A, **Anatomi**, 3.Baskı, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1992
4. Yıldırım M, **Tıp Fakültesi Öğrencileri için Klinik Anatomi**, Çeviri Editörü, Richard S. Snell, Clinical Anatomy for Medical Students, 5th Edition, Nobel Tıp Kitapevi, 1998
5. Sayek İ, **Temel Cerrahi**, Güneş Kitapevi, 2004
6. Kalaycı G, **Genel Cerrahi**, Cilt I-II, Nobel Tıp Kitapevi, 2002
7. John D Corson, Richard CN Williamson, **Surgery**, Mosby, 2001
8. Seymour I. Schwartz, Editör-in-Chief, **Principles of Surgery I-II**, 7th Edition, International Editions, 1999, Mc-Graw-Hill Companies,
9. Erbil Y, Değerli Ü, **Mayo Kliniği Gastrointestinal Sistem Cerrahisi**, Çeviri Editörleri, Keith A.Kelly, Michael G.Sarr, Ronald A.Hinder, Mayo Clinic Gastrointestinal Surgery, Nobel Tıp Kitapevi, 2004
10. Ergüney S, Çiçek Y, **Güncel Cerrahi Tedavi**, Çeviri Editörleri, John L.Cameron, Current Surgical Therapy, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2001
11. Ozbek N, Guneren E, Yildiz L, Meydan D, Cakir S, Coskun M., “The effect of pre-operative conventional and hyperfractionated radiotherapy schedules on wound healing and tensile strength in rats: an experimental study”, **Int J Oral Maxillofac Surg**. 2005 Mar;34(2):185-92
12. Çevikbaş U, **Temel Patoloji**, Çeviri Editörü, Vinay Kumar, Ramzi S.Cotran, Stanley L.Robbins, Basic Pathology, 5th Edition, Nobel Tıp Kitabevi, 1994
13. Menzies D, “Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice”, **Annals of the Royal Collage of Surgens of England**(1993)vol.75, 147-153
14. Yigit O, Uslu Coskun B, Coskun H, Yilmaz B, Alkan S, Cinar U, Dadas B., “Efficacy of anti-adhesive barriers in secondary thyroidectomy: an experimental study”, **Laryngoscope**. 2004 Sep;114(9):1668-73.
15. Tzu-Chieh Chao , Long-Bin Jeng , Jen-Der Lin , Miin-Fu Chen, “Reoperative Thyroid Surgery”, **World J. Surg** Volume 21, Number 6 July 1997 (644 – 647)
16. Fabrice Menegaux, Gérard Turpin, Moucef Dahman, Laurence Leenhardt, Rita Chadarevian, André Aurengo, Laurence du Pasquier and Jean-Paul Chigot, “Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: A study of 203 cases”, **Surgery**, Vol 126, 3, 479-483

17. M I Ivarsson, M. Bergström, E. Eriksson, B. Risberg, I. Holmdahl, "Tissue markers as predictors of postoperative adhesions", **British Journal of Surgery** 1998, 85, 1549-1554
18. K. Falk, P. Björquist, M. Strömqvist, L. Holmdahl, "Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1", **British Journal of Surgery**, 2001, 88, 286-289
19. Jean-Louis Lefaix Ph.D., Sylvie Delanian M.D., Ph.D., Jean-Jacques Leplat, Yves Tricaud, Michèle Martin Ph.D., Abraham Nimrod Ph.D., François Baillet Pr. M.D. and François Daburon D.V.M, "Successful treatment of radiation-induced fibrosis using Cu/Zn-SOD and Mn-SOD: An experimental study", **Int. J.Radiation Oncology Biol.Phys.**, 1996, Vol 35, No.2, 305-312
20. Ferguson, Peter C.; Boynton, Erin L.; Wunder, Jay S.; Hill, Richard P.; O'Sullivan, Brian; et. al., "Intradermal Injection of Autologous Dermal Fibroblasts Improves Wound Healing in Irradiated Skin", **Journal of Surgical Research** Volume:85, Issue:2 August, 1999, 331-338
21. Saeko Hirota M.D., Kayoko Tsujino M.D., Takashi Oshitani M.D., Yoshio Hishikawa M.D., Yoshiki Takada M.D., Michio Kono M.D.and Mitsuyuki Abe M.D., "Subcutaneous fibrosis after whole neck irradiation", **Int. J.Radiation Oncology Biol.Phys.**, 2002, Vol 52, No.4, 937-943
22. Michèle Martin Ph.D., Jean-Louis Lefaix Ph.D.and Sylvie Delanian M.D., Ph.D., "TGF- β 1 and radiation fibrosis:a master switch and a specific therapeutic target?", **Int. J.Radiation Oncology Biol.Phys.**, 2000, Vol 47, No.2, 227-290
23. Cem Terzi, Ali İbrahim Sevinç, Hilal Koçdor, Gülgün Oktay, Hilmi Alanyalı, Ali Küpelioglu, Gül Ergör, Mehmet Füzün, "Improvement of Colonic Healing by Preoperative Rectal Irrigation With Short-Chain Fatty Acids in Rats Given Radiotherapy", **Diseases of the Colon & Rectum**, Volume 47, Number 12, December 2004, 2184-2194
24. El-Malt, Mohamed; Ceelen, Wim; De Meerleer, Gert; Verstraete, Alain; Boterberg, Tom; Van Belle, Simon; et. al., "Influence of preoperative combined radiochemotherapy on surgical outcome and colonic anastomotic healing: experimental study in the rat", **Int. J.Radiation Oncology Biol.Phys.**, 2001, Vol 50, No.4, 1073-1078
25. Bart W. J. Hellebrekers, Trudy C. M. Trimbo-Kemper, J. Baptist M. Z. Trimbo, Jef J. Emeis and Teake Kooistra, "Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation", **Fertility and Sterility**, Volume 74, Issue 2, Pages 203-426(August2000)
26. Eroglu A, Demirci S, Kurtman C, Akbay A, Eroglu N., "Prevention of intra-abdominal adhesions by using Seprafilm in rats undergoing bowel resection and radiation therapy", **Colorectal Dis.** 2001 Jan;3(1):33-7
27. Hellebrekers BW, Trimbo-Kemper GC, van Blitterswijk CA, Bakkum EA, Trimbo JB, "Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat.", **Hum Reprod.** 2000 Jun; 15(6):1358-63.

28. Bowers D, Raybon RB, Wheelless CR Jr., "Hyaluronic acid-carboxymethylcellulose film and perianastomotic adhesions in previously irradiated rats.", **Am J Obstet Gynecol.** 1999 Dec;181(6):1335-7
29. diZegera Gere S., "Contemporary Adhesion Prevention", **Fertility and Sterility**, Vol 61, No:2, February 1994, 219-234
30. R. V. Mantravadi; E. M. Skolnik; E. L. Applebaum, "Complications of postoperative and preoperative radiation therapy in head and neck cancers. A comparative study", **Arch Otolaryngol.** 1981;107:690-693.
31. Osada H, Minal M, Tsunoda I, Fujii TK, Tsubata K, Satoh K, "The Effect of Hyaluronic Acid-Carboxymethylcellulose in Reducing Adhesion Reformation in Rabbits", **The Journal of International Medical Research**, 1999, 27, 292-296
32. Tevfik Yoldemir, Sermet Sagol, Saban Adakan, Kemal Oztekin, Serdar Ozsener and Nedim Karadadas, "Comparison of the reduction of postoperative adhesions by two barriers, one solution, and two pharmacologic agents in the rat uterine model", **Fertility and Sterility**, Vol 78, No:2, August 2002, 335-339
33. Cox, J.D.; Stetz, J.; Pajak, T.F., "Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC)", **Int. J.Radiation Oncology Biol.Phys.**, 1995, Vol 31, No.5, 1341-1346
34. Ran X, Cheng T, Shi C, Xu H, Qu J, Yan G, Su Y, Wang W, Xu R, "The effects of total-body irradiation on the survival and skin wound healing of rats with combined radiation-wound injury", **J Trauma.** 2004 Nov;57(5):1087-93
35. Gorodetsky R, McBride W.H., Withers H.R., "Assay of Radiation Effects in Mouse Skin as Expressed in Wound Healing", **Radiation Research**, 1988, 116, 135-144
36. B. M. Pijlman, P. J. Dörr, E. J. P. Brommer and H. M. Vemer, "Prevention of adhesions", **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, 1994, Volume 53, Issue 3, Pages 155-163
37. Oncel M, Remzi FH, Senagore AJ, Connor JT, Fazio VW., "Application of Adcon-P or Seprafilm in consecutive laparotomies using a murine model.", **Am J Surg.** 2004 Feb;187(2):304-8.
38. [Matsuda S](#), [Se N](#), [Iwata H](#), [Ikada Y](#)., "Evaluation of the antiadhesion potential of UV cross-linked gelatin films in a rat abdominal model", **Biomaterials.**, 2002 Jul;23(14):2901-8.
39. [Buckenmaier CC 3rd](#), [Pusateri AE](#), [Harris RA](#), [Hetz SP](#), "Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model", **Am Surg.** 1999 Mar;65(3):274-82.
40. [Harris ES](#), [Morgan RF](#), [Rodeheaver GT](#)., "Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents.", **Surgery.** 1995 Jun;117(6):663-9.

41. [Zhou J](#), [Elson C](#), [Lee TD](#)., “Reduction in postoperative adhesion formation and re-formation after an abdominal operation with the use of N, O - carboxymethyl chitosan”. **Surgery**. 2004 Mar;135(3):307-12.
42. [Vrijland WW](#), [Tseng LN](#), [Eijkman HJ](#), [Hop WC](#), [Jakimowicz JJ](#), [Leguit P](#), [Stassen LP](#), [Swank DJ](#), [Haverlag R](#), [Bonjer HJ](#), [Jeekel H](#), “Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomized clinical trial”. **Ann Surg**. 2002 Feb;235(2):193-9.
43. [Beck DE](#), “The role of Seprafilm bioresorbable membrane in adhesion prevention”, **Eur J Surg Suppl**. 1997;(577):49-55.
44. [Avital S](#), [Bollinger TJ](#), [Wilkinson JD](#), [Marchetti F](#), [Hellinger MD](#), [Sands LR](#), “Preventing intra-abdominal adhesions with polylactic acid film: an animal study.”, **Dis Colon Rectum**. 2005 Jan;48(1):153-7.
45. [Bulbuler N](#), [Sapmaz E](#), [Akpolat N](#), [Ustundag B](#), [Kirkil C](#)., “Effect of a bioresorbable membrane on postoperative adhesions and wound healing”, **J Reprod Med**. 2003 Jul;48(7):547-50.
46. [el-Ghoul W](#), “The effects of combined liquid and membrane barriers in prevention of post-operative intra-abdominal adhesions after experimental jejunal anastomosis in dogs.”, **Dtsch Tierarztl Wochenschr**. 2005 Jan;112(1):3-10.
47. [Kutlay J](#), [Ozer Y](#), [Isik B](#), [Kargici H](#), “Comparative effectiveness of several agents for preventing postoperative adhesions.”, **World J Surg**. 2004 Jul;28(7):662-5.Jun 8.
48. Dominguez JM, Jakate SM, Speziale NJ, Savin MH, Altringer WE, Saclarides TJ., “Intestinal anastomotic healing at varying times after irradiation.”, **J Surg Res**. 1996 Feb 15;61(1):293-9.
49. Daila S. Gridley, Jerry R. Williams and James M. Slater, “Low-dose/low-dose-rate radiation: a feasible strategy to improve cancer radiotherapy? Review Article”, **Cancer Therapy** Vol 3, 105-130, 2005
50. Karataş E, **Baş ve Boyun Tümörlerinde Radyoterapi**, 2000, İnönü Üniversitesi KBB Anabilim Dalı Seminer Notları
51. Bernstein EF, Sullivan FJ, Mitchell JB, Salomon GD, Glatstein E., “Biology of chronic radiation effect on tissues and wound healing.”, **Clin Plast Surg**. 1993 Jul;20(3):435-53.
52. Mustoe TA, Porras-Reyes BH,” Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues.”, **Clin Plast Surg**. 1993 Jul;20(3):465-72.
53. Martha K. Tibbs, “Wound healing following radiation therapy: a review”, **Radiotherapy and Oncology** 42 (1997) 99-106
54. Felicia A. Mendelsohn, BA; Celia M. Divino, MD; Ernane D. Reis, MD; Morris D. Kerstein, “Wound Care After Radiation Therapy.”, **Advances in Skin and Wound Care**, Vol 15, No:5, 216-224

55. Liebman et al. "Role of mast cells in peritoneal adhesion formation" .**The Am. J. Surg.** 165:127-130, 1993
56. Barbul A, "Wound Healing", **The Surgical Clinics of North America**, 1997, vol 77, 3
57. Michael Schaffer, Wiebke Weimer, Susanne Wider, Christina Stülten, Martina Bongartz, Wilfried Budach, Horst-Dieter Becker, "Differential Expression of Inflammatory Mediators in Radiation-Impaired Wound Healing", **Journal of Surgical Research**, 2002, 107, 93-100
58. Rodemann H.P., Bamberg M., "Cellular Basis of Radiation-Induced Fibrosis", **Radiotherapy and Oncology** 35(1995), 83-90
59. Trojanowska M., LeRoy E.C., Eckes B., Krieg T., "Pathogenesis of fibrosis: type 1 collagen and the skin", **J Mol Med**, 1998, 76, 266-274
60. Adhesion Study Group, "Reduction of Postoperative Pelvic Adhesions With Intraperitoneal 32% Dextran 70: a prospective, randomized clinical trial", **Fertility and Sterility**, 1993, Vol 40, No.5, 612-619
61. diZerega G.S., Holtz G., "The Cause and Prevention of postsurgical Adhesions", **Advances in Clinical Obstetrics and Gynecology**, Edited by h.Osofsky, Baltimore, Williams and Wilkins, 277, 1982
62. Siegler A.M., Kontopoulos V., Wang C.F., "Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a non-steroidal anti-inflammatory agent", **Fertility and Sterility**, 3446, 1980
63. Cade D., Ellis H., "The peritoneal reaction to starch and its modification by prednisone", **Eur Surg Res** 8, 471, 1976
64. Holtz G, "Failure of a nonsteroidal anti-inflammatory agent(ibuprofen) to inhibit peritoneal adhesion reformation after lysis", **Fertility and Sterility**, 37, 582, 1982
65. Skrabut EM et al. "Seprafilm bioresorbable membrane and seprafilm II adhesion barrier: an evaluation of their effect on normal wound healing". **4th international conference on postoperative healing & adhesions**. Ford lauderdale, abstract, 1999
66. Erenolu C, Akın ML, Aydın S, Filiz E, Batkın A, : "Postoperatif peritoneal adhezyon profilaksisinde E vitamini ve interferonun etkileri". **Çağdaş Cerrahi Dergisi** 11:195-198, 1997