

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OLARAK BEYİN OMİRİLİK SIVISI KAÇAĞI
OLUŞTURULAN RATLARDA LOKAL TACHOSİL
KULLANIMININ DURA İYİLEŞMESİ VE BOS KAÇAĞI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. BURHAN YAŞAR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ŞÜKRÜ AYKOL**

**ARALIK 2011
ANKARA**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve ihtisasım süresince bilgisi ve tecrübesi ile bana her konuda desteklerini esirgemeyen anabilim dalı başkanı ve tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Şükrü AYKOL' a teşekkürlerimi sunarım. Yine bu tezin hazırlanması esnasında emeği geçen Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. İpek Işık GÖNÜL'e ve GÜDAM Veteriner Hekimlerine teşekkür ederim.

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimimde hedeflerime ulaşmamda büyük emekleri olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Aydın PAŞAOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Kemal BAYKANER'e, Sayın Prof. Dr. Necdet ÇEVİKER'e, Sayın Prof. Dr. Fikret DOĞULU'ya, Sayın Doç.Dr. Memduh KAYMAZ'a, Sayın Doç.Dr. Gökhan KURT'a, Sayın Yrd.Doç.Dr. Hakan EMMEZ'e ve Sayın Uzm.Dr. Alp BÖRCEK'e sonsuz minnet, hürmet ve şükranlarımı sunarım.

Her zaman ve her konuda bana destek olup, benimle beraber uzmanlık eğitimi alan eş-kıdemlim Dr. Mustafa GÖLEN ve diğer doktor arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Benimle beraber sıkıntılara göğüs geren ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim savgılı eşim Nilüfer'e ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTAMLAR LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
RESİMLER LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ventriküler Sistem Embriolojisi ve Anatomisi	3
2.2. BOS Fizyolojisi	6
2.3. BOS'un Kimyasal Bileşimi	11
2.4. BOS Elektroforezi.....	12
2.5. BOS Fistülleri	12
2.5.1. Tanım	12
2.5.2. Tarihçe.....	12
2.5.3. Teşhis ve Tedavi	13
2.5.4. Komplikasyonlar	14
2.6. Yara İyileşmesi.....	15
2.6.1. İnflamasyon Evresi	16
2.6.2. Hücresel Proliferasyon Evresi	19
2.6.2.1. Granülasyon Dokusunun Oluşumu	19
2.6.2.2. Anjiogenezis.....	21
2.6.2.3. Epitelizasyon.....	22
2.6.2.4. Yara Kontraksiyonu.....	23
2.6.3. Maturasyon Evresi.....	24

2.6.3.1. Kollajen	25
2.6.3.2. Yara Gerilim Direncinin Gelişimi	26
2.7. Duramater'in Histolojik Yapısı	28
2.7.1. Duramater'in Arter ve Venleri	32
2.7.2. Duramater'in Sinirleri	32
2.7.3. Kranial ve Spinal Duramater Arasındaki Farklar	32
3. TACHOSİL	33
3.1. Arka Plan.....	33
3.1.1. Ameliyatta Hemostaz.....	33
3.1.2. Destekleyici Cerrahi Tedavi.....	33
3.1.3. Güncel Tedavi Seçenekleri.....	34
3.1.3.1. Sıvı Doku Kapatıcıları (Biyolojik Fibrin Yapıştırıcıları ve Sentetik Yapıştırıcılar).....	34
3.1.3.2. Hemostiptikler (Kollajen, Selüloz, Jelatin Yapraklar Yada Tozlar).....	35
3.1.3.3. Termal Koagülasyon Yöntemleri (Argon Plazma Koagülasyonu Yada Diatermi)	35
3.1.3.4. TachoSil®'in Geliştirilme Gerekçesi	36
3.2. Farmasötik Bilgi.....	36
3.2.1. Tanım	36
3.2.2. Sunum	38
3.3. Farmakoloji.....	39
3.3.1. Klinik olmayan veriler.....	39
3.3.2. Yapı	39
3.3.3. Etki Mekanizması	40
3.3.4. Uzatılabilirlik	41
3.3.5. Yapışma kuvveti	42
3.4. Farmakokinetik.....	43

3.4.1. Toksikoloji.....	44
3.4.2. İlaçlarla etkileşimler	44
3.5. Klinik Etkinlik	44
3.5.1. Karaciğer Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda TachoSil® Etkinliği	45
3.5.1.1. Karaciğer Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda Argon Lazer Tedavisine Karşı TachoSil®.....	45
3.5.1.2. Çalışma Tasarımı.....	46
3.5.1.3. Etkinliğin Değerlendirilmesi.....	46
3.5.1.4. Birincil Sonlanım Noktalarının Sonuçları.....	47
3.5.1.5. Destekleyici Sonlanım Noktası Sonuçları	49
3.5.1.6. Karaciğer Rezeksiyonunda Destekleyici Veriler.....	50
3.5.2. Kısmi Böbrek Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda TachoSil® Etkinliği ..	50
3.5.2.1. Yüzeysel Renal Tümör Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda Standart Cerrahi Tedavilere Karşılık TachoSil®.....	50
3.5.2.2. Çalışma Tasarımı.....	51
3.5.2.3. Etkinliğin Değerlendirilmesi.....	52
3.5.2.4. Etkinlik Sonuçları	52
3.5.3. Pulmoner Lobektomi Yapılan Hastalarda TachoSil® Etkinliği	54
3.5.3.1. Pulmoner Lobektomi Yapılan Hastalarda Standart Cerrahi Tedavilere Karşılık TachoSil® Etkinliği	54
3.5.3.2. Çalışma Tasarımı.....	54
3.5.3.3. Etkinlik Değişkenlerinin Değerlendirilmesi	56
3.5.3.4. Sonuçlar: Birincil Zımbalama Sonrasında Rezidüel Hava Sızıntısı Olan Hasta Grubu	56
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
4.1. Denek Hayvanları.....	58
4.2. Cerrahi İşlem.....	58
4.3. Deney Grupları.....	60

5. BULGULAR.....	62
5.1. Makroskopik Bulgular.....	62
5.2. Patolojik Bulgular	65
5.3. İstatistiki Bulgular	71
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	76
7. KAYNAKLAR	85
8. ÖZET	100
9. SUMMARY	102

KISALTAMLAR LİSTESİ

BBT:	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
DBC:	Dural Border Cells
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü
FD:	Fibröz Duramater
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
İL-1:	İnterlökin-1
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
PDGF:	Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
RİSA:	Radyoizotop Sisternografi
SF:	Serum Fizyolojik
TGF:	Tümör Büyüme Faktörü
TNF:	Tümör Nekroz Faktörü

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: BOS'un Biyokimyasal Analizi	11
Tablo 2: BOS Elektroforezi	12
Tablo 3: Yapıştırma Gücü İçin Temel Basınç Testleri(97)	43
Tablo 4a: Hematom, İnflamatuar Cevap, Baskın İnflamatuar Hücre Tipi ve Granülasyon Dokusu Oluşumu Açısından Grupların Karşılaştırılması. 66	
Tablo 4b: Dev Hücre, Granülaom, Sütür Reaksiyonu, Fibroblastik Reaksiyon, Neo- Dura Oluşumu Ve Tachosil Rezorbsiyonu Açısından Gruplar Karşılaştırılmıştır.	67
Tablo 5 : Grupların Hematom Bakımından Karşılaştırılması	72
Tablo 6: Grupların İnflamatuar Cevap Bakımından Karşılaştırılması.....	72
Tablo 7: Grupların Baskın İnflamatuar Hücre Tipi Bakımından Karşılaştırması ..	73
Tablo 8: Grupların Granülasyon Dokusu Oluşumu Bakımından Karşılaştırılması	73
Tablo 9: Grupların Dev Hücre Bakımından Karşılaştırılması	74
Tablo 10: Grupların Sütür Reaksiyonu Bakımından Karşılaştırması	74
Tablo 11: Grupların Fibroplastik Reaksiyon Bakımından Karşılaştırılması.....	75
Tablo 12: Grupların Neo- Dura Oluşumu Bakımından Karşılaştırılması	75

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1a: Medulla Spinalis'in Embriolojik Gelişimi	4
Şekil 1b: İnsan Sinir Sisteminin Embriolojik Gelişiminde Erken Evreler Şematik Olarak Gösterilmiştir.(112)	5
Şekil 2: Embriolojik Nöral Tüp Beyin Vezikülleri ve Medulla Spinalisi Oluşturur.(112).....	6
Şekil 3: BOS'un Dolaşımı	8
Şekil 4: BOS'un Salgılanması.....	10
Şekil 5: İyileşmenin Evreleri (114)	16
Şekil 6: Vasküler Yaralanmayı Takiben Trombosit Tıkacın Oluşması	18
Şekil 7: Kollajenin Fibriler Yapısı	27
Şekil 8: Kollajenin Üçlü Helix Yapısı	27
Şekil 9: Beyni Çevreleyen Meninksler ve Kafatası.(71)	28
Şekil 10: Duramaterin Histolojik Yapısı	29
Şekil 11: FD (Fibroz Duramater) DBC (Dural Border Cells) ve Ekstrasellüler Yapı (Oklar) Görülüyor.(74).....	30
Şekil 12: Fibroz Duramater. Kollajen Lifler, Elastik Lifler (Ok Başları) ve Fibroblastlar (F) İçerir.(74,75)	31
Şekil 13: TachoSil® Flaster, Aktif Yüzü Gösteren Riboflavin (Sarı Renk)	37
Şekil 14: TachoSil® Bal Peteği Yapısının Taramalı Elektron Mikroskop Görüntüsü(x150)	38
Şekil 15: Kollajen Süngerini Kaplayan Kurumuş Koagülasyon Faktörlerinin Taramalı Elektron Mikroskop Görüntüsü (x 1000)	38
Şekil 16: TachoSil® Yamanın Taramalı Elektron Mikroskop Görüntüsü	39
Şekil 17: TachoSil®'in Etki Mekanizması.....	40
Şekil 18: Traksiyon Testi: Bir Kollajen Taşıyıcı İçin Gerginlik/Uzatılabilirlik Grafiği. TachoSil®'in Normal* ve Islak** Halde Deformasyonu(86).....	41

Şekil 19: TC-014-IN(115,116) ve TC-016-IN(102,117) Çalışmalarında Hastaların Randomizasyonu	46
Şekil 20: TC-014-IN(115,116) Çalışmasında Hemostaza Kadar Geçen Zaman İçin Yaşam Tablosu Tahmin Grafiği	48
Şekil 21: TC-016-IN(117) Çalışmasında Hemostaza Kadar Geçen Zaman İçin Yaşam Tablosu Tahmin Grafiği.....	48
Şekil 22: TC-016-IN(117) Çalışmasında, Kan Substitüsyonuna İhtiyaç Duyan Hasta Sayısı.....	49
Şekil 23: TC - 015 - IN(103,104) Çalışmasında Hasta Randomizasyonu	52
Şekil 24: TC-015-IN(103,104) Çalışmasında Hemostaza Geçen Zaman İçin Yaşam Tablosu Tahminleri	53
Şekil 25: İki Tedavi İçin Cerrahın Derecelendirmesi(104).....	54
Şekil 26: TC-013-IN(105) Çalışmasında Hasta Randomizasyonu.....	55
Şekil 27: Çalışmaya Sınıf 1-2 Hava Kaçakları İle Giren Hastalar İçin İntra-Operatif Hava Kaçağı Yoğunluk Skorundaki Düşüş(105).....	57

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Ratın Sağ Frontoparietal Bölgesine Yapılan Kranientomi ve Dura Defekti	59
Resim 2: 2a-2b: 2a; Defekt İçin Uygun Boyuta Getirilmiş TachoSil, 2b;TachoSil'in Defekt Üzerine Yerleştirilmesi.....	60
Resim 3: 3a-3b: 3a;TachoSil'in SF İle Islatılması, 3b;Defekt Üzerine Yapışan TachoSil	61
Resim 4 a: Erken Kontrol Grubunda Cildin Açılması İle Cilt-Atı BOS Koleksiyonunun Sızması	62
Resim 4 b: Erken Kontrol Grubunda Laterallere Sıyrılan Cilt Flebi Altında BOS Koleksiyonunun Görülmesi.....	73
Resim 5: Defekt Üzerinde Tachosil Mevcut Olup Bos Koleksiyonuna Dair Bir Bulguya Rastlanmadı.	63
Resim 6: Geç Kontrol Grubu. Defekt Üstünde Minimal Bos Koleksiyonu	64
Resim 7: Geç Deney Grubu. Tachosil'in Rezorbe Olduğu Ve Bos Koleksiyonu Olmadığı Görülüyor.....	65
Resim 8: (Grup 1) Dural Defekt Alanında Kanama, Fibrinöz Eksuda ve Çevresinde Kronik İltihabi Granülasyon Dokusu Oluşumu,	68
Resim 9: (Grup 2) TakoSil İle Kapatılmış Dural Defekt Alanında Belirgin Polimorf nükleer Lökositik Hücre İnfiltrasyonu İle Karakterli Aktif İnflamatuar Süreç.....	69
Resim 10: (Grup 3) Dural Defekt Alanında Neodura Oluşumu, H&EX40 (inset: H&EX100)	70
Resim 11: (Grup 4)Dural Defekt Alanında Neodura Oluşumu, H&EX100 (İnset: H&EX200)	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin ve spinal kord; kranyum, vertebral kolon, meninksler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tarafından sarılmıştır. Meninksler üç ayrı katmandan oluşmuş menbranöz yapılardır. Bu katmanlar içten dışa pia mater, araknoid, dura mater olarak sıralanır.(1) Dura, travma sonucu zedelenebilir veya cerrahi sırasında insize edilebilir ve tam olmayan dura kapanması BOS fistülü , hayatı tehdit eden menenjit veya birçok diğer komplikasyonlar ile sonuçlanabilir.Bu durum dural tamirin BOS basıncını karşılayabilecek şekilde yapılmasının önemini arttırmaktadır.Supratentoryal girişimlerde muhtemelen supin pozisyonda düşük intradural hidrostatik basınca bağlı olarak nadiren persistan BOS kaçağına rastlanırken; yüksek intradural hidrostatik basıncın olduğu infratentoryal veya spinal cerrahide daha yüksek BOS kaçağı oluşma riski vardır.

Kranyal ve spinal cerrahi sonrası BOS kaçağının önlenmesi amacıyla birçok farklı yöntem geliştirilmiştir.(2)

Standart dura kapama yöntemleri suture atmak ve duraplasti materyalleri kullanmayı içerir. Bazı durumlarda konvansiyonel suture tekniği yetersiz kalabilir. Örneğin suture yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak iyileşme sürecini yavaşlatabilir ve BOS suture arasından veya iğne deliklerinden kaçabilir, bu durum özellikle yaşlılar ve radyoterapi görenlerde belirgindir.(3) Suture edilmiş duranın su geçirmez olacak şekilde sağlamlaştırılması amacıyla çoğunlukla fibrin yapıştırıcılar veya absorbe olabilen jelatin maddeler kullanılmaktadır. Fakat bu maddeler de çoğu zaman yetersiz kalır. Dura tamiri için ideal doku yapıştırıcısı halen bulunamamıştır.(4) Sentetik cerrahi membranların kullanımı ise duradaki adezyon eksikliğine bağlı olarak yüksek postoperatif BOS kaçağı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(5-6)

Spinal cerrahi sonrası fibrozis başlıca kaslardan salınan ve epidural aralığa göç eden fibroblastlar tarafından sağlanmaktadır.(7) Lomber disk cerrahisi sırasında küçük dural yırtıklar oluşabilir ve bunlar farkedilip onarılmazsa kendiliğinden fibroblast ve fibrositlerin yardımıyla kapanabilir.(8) Antiadezyon jellerin lokal uygulanması fibroblast migrasyonunu inhibe etmekte ve duradaki küçük yırtıkların spontan iyileşmesini bozmaktadır.(9)

Bu amaçla insan fibrinojen ve insan trombini katmanı ile kaplı kollojen bir süngerden oluşan TachoSil kullanılarak dural hemoztazı teşvik etmek, BOS kaçağına karşı mekanik bir bariyer oluşturmak ve dural rejenerasyonu sağlamak mümkün olacaktır.

Hemostatik etki TachoSil®'in özel yapısı ile desteklenmiş ve güçlenmiştir. Kollajen sünger hedef alandaki sıvıları emer ve böylelikle TachoSil® yamanın ilk yapışmasına katkıda bulunur. Aktive edilen koagülasyon faktörlerinden bırakılan fibrin ağı, sıvı ve hava geçirmeyen kapatma sağlamak için yapıyı güçlendirir ve korur.

Aktif bileşenler, fibrinojen ve trombin, homojen olarak dağılmış ve kollajen süngere gömülü durumdadırlar. Kanamalı ya da sızıntılı bir doku (kan veya lenf) ile temas, kaplamanın erimesine ve serbest kalan koagülasyon faktörlerinin kan koagülasyon kaskadının son basamaklarının başlamasına neden olmaktadır.

Fibrinojen kendiliğinden polimerleşen fibrin monomerlerine dönüşmektedir. Bunu takiben, fibrinpolimerleri, sıkı ve mekanik olarak sabit bir ağ oluşturmak üzere endojen faktör XIII ile çapraz-bağlar kurar. Oluşan fibrin pıhtı, lokal hemorajinin etkili kontrolünü garanti altına alır ve yüksek yapışkan ve kapatıcı özellikler sağlar.(10-11) (Şekil17)

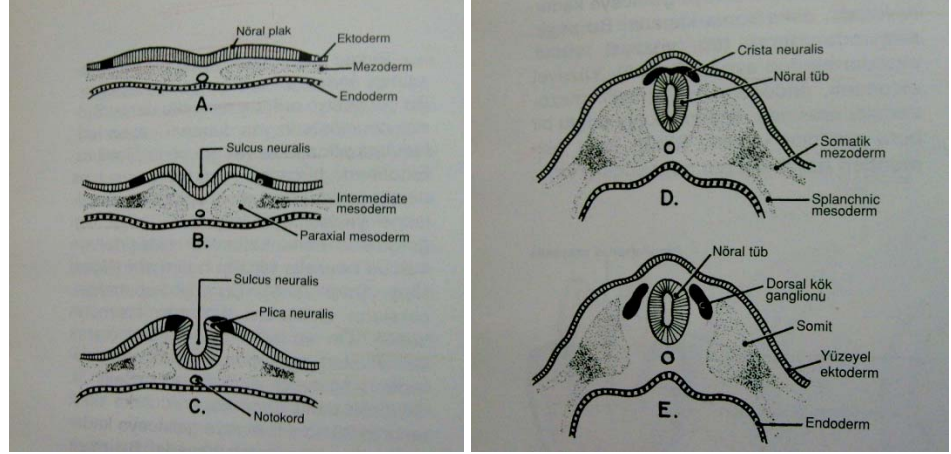
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ventriküler Sistem Embriolojisi ve Anatomisi

Üçüncü haftanın başında ektoderm germ yaprağı sefalik bölgede geniş, kaudalde daha dar, yassı bir disk biçimindedir. Notokordun gelişmesi ve indüktif etkisiyle, notokordun üzerinde bulunan kısımda ektoderm kalınlaşıp nöral plağı oluşturur. Terlik biçimindeki nöral plak zamanla genişleyip primitif çizgiye doğru uzanır. Üçüncü haftanın sonlarına doğru nöral plağın lateral kenarları daha fazla büyüyüp yükselerek nöral katlantıları oluşturur. Nöral katlantıların arasında kalan çukur bölge ise nöral oluk olarak adlandırılır. Nöral katlantılar daha sonra birbirlerine doğru yaklaşarak orta hatta birbirleriyle kaynaşırlar. Kaynaşma gelecekte boynun oluşacağı dördüncü somit bölgesinden başlar, sefalik ve kaudal yönde devam eder. Bu olayların sonucunda nöral tüp oluşur. Ancak embriyonun kaudal ve kraniyal uçlarında kaynaşma daha geç meydana geldiğinden kraniyal ve kaudal nöroporlar yoluyla amniyon boşluğu ile nöral tüp arasında geçici bir ilişki kurulur. Kraniyal nöropor 25. gün dolaylarında ve kaudal nöropor da 27. gün dolaylarında kapanır. (12) (Şekil 1 a-b)

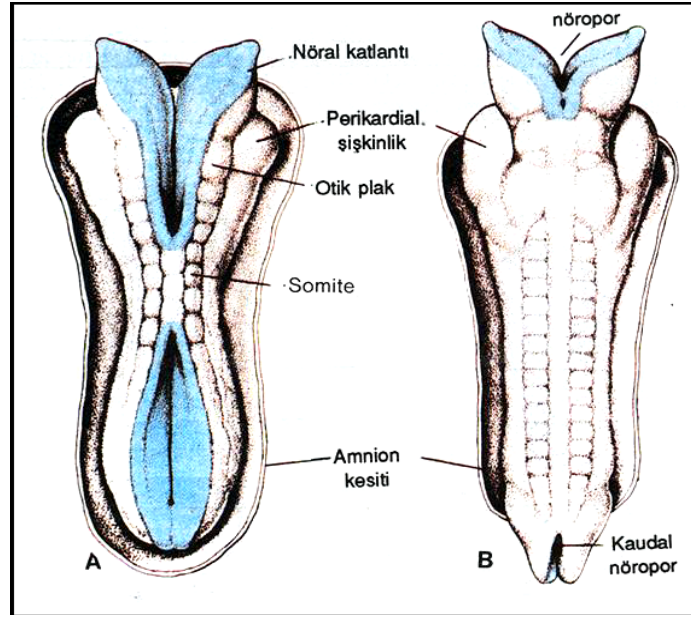
Nöral tüpün sefalik ucunda primer beyin vezikülleri adı verilen üç dilatasyon ortaya çıkar: (a) prozensefalon veya önbeyin, (b) mezensefalon veya orta beyin, (c) rombensefalon veya arka beyin. Embriyo 5 haftalık olduğunda prozensefalon, telensefalon ve diensefalon olmak üzere iki parçadan ibarettir. Rombensefalon da metensefalon ve myelensefalon olmak üzere iki parçadan oluşur.(Şekil 2) Beyin hemisferleri içindeki boşluklar lateral ventriküller, diensefalon boşluğu 3. ventrikül, rombensefalon boşluğu da 4. ventrikül adıyla bilinir. Üçüncü ve dördüncü ventriküller birbirlerine mezensefalonun lümeni

aracılığı ile bağlanırlar. Bu lümen daha sonra giderek daralır ve bundan sonra akuaduktus serebri (Sylvii) adını alır. Lateral ventriküller de 3. ventriküle foramen Monro ile bağlanırlar.(12)



Şekil 1a: Medulla Spinalis'in Embriolojik Gelişimi

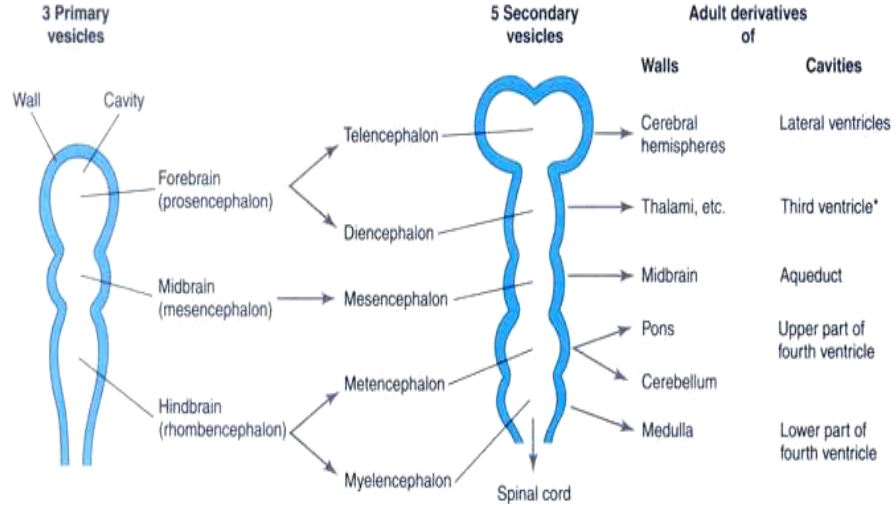
Medulla Spinalis'in gelişimini göstermek üzere , farklı dönemlerdeki embrionun transvers kesitleri şematize edilmiştir. Döllenmeden sonraki 3. Haftanın sonunda, embrionun dıştan içe, ektoderm, mezoderm ve endoderm olmak üzere 3 tabakası vardır. Ektoderm hücreleri çoğalarak nöral plağı oluştururlar. Birkaç gün içinde nöral pılağın ortasında bir çöküntü oluşur. Buna sulkus nöralis denir. Sulkus nöralisin yan duvarlarını yapan katlantılara plika nöralis denir. Daha ileri dönemlerde nöral plikalar birleşir ve sulkus nöralis nöral tüp halini alır. Nöral plak gelişirken, bu plağın dış kenarları ile yüzeyel ektoderm arasında şerit şeklinde bir grup hücre daha farklılaşır. Bu şeritler nöral plikaların hareketleri ile birbirine yaklaşırlar. Bunlara Crista nöralis denir. Crista nöralisteki hücre kümeleri daha sonra spinal ganglionların ilkel sensitif pseudounipolar hücrelerine dönüşürler.(112)



Şekil 1b: İnsan Sinir Sisteminin Embriolojik Gelişiminde Erken Evreler Şematik Olarak Gösterilmiştir.(112)

Nöral tübün kapanmasından kısa bir süre sonra koroid pleksus mezenşimal kökenli epitelyal dokunun serebral ventrikül oluşma noktalarında, nöral tüp içerisine doğru invajinasyonu şeklinde oluşmaya başlar. Koroid pleksus öncelikle 4. ventrikülde daha sonra da sırasıyla lateral ventriküllerde ve 3. ventrikülde oluşur (13). Hemisfer duvarının diensefalon tavanına bitişik olduğu bölgede nöroblast gelişimi olmaz ve bu bölge oldukça ince kalır. Burada hemisferin duvarı, üzeri vasküler mezenşimle kaplı tek sıralı bir endodermal hücre tabakasından oluşur ve bu iki yapı birlikte koroid pleksusu meydana getirir. Koroid pleksusun aslında hemisfer tavanını oluşturması gerekirken, hemisferin değişik bölümlerinin orantısız olarak büyümeleri sonucu bu gerçekleşmez ve koroid pleksus, koroidal fissür olarak adlandırılan bir çizgiyi izleyerek lateral ventrikül içerisine girer. Diensefalon ve myelensefalon tavan plaklarının üzeri de

vasküler mezenşimle kaplı tek sıralı bir endotelial hücre tabakasından oluşur. Bu iki yapı bir araya gelerek 3. ve 4. ventrikülün koroid pleksusunu yapar (12).



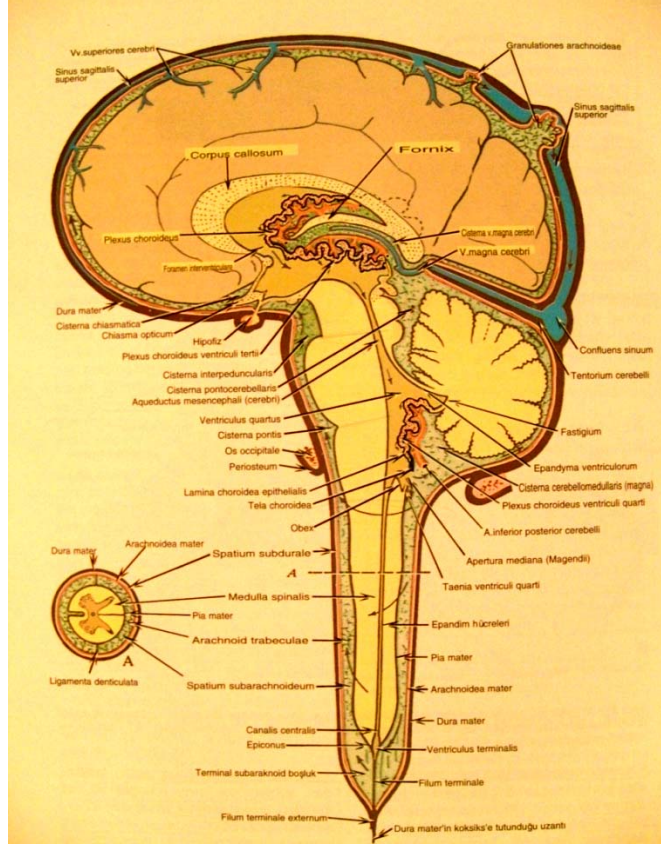
Şekil 2: Embriolojik Nöral Tüp Beyin Vezikülleri ve Medulla Spinalisi Oluşturur.(112)

2.2. BOS Fizyolojisi

BOS, koroid pleksus sekresyonları ile birlikte parankimal kapillerlerden ve hücrel metabolik işlemler sonucu oluşan intersitisyel sıvının karışımıdır. Erişkinde toplam 150 cc BOS bulunmaktadır. Bunun 75 ml'si spinal kord çevresinde, 25 ml'si ventriküler sistem içerisinde, 50 ml'si ise kortikal sulkuslar çevresinde ve sisternler içerisinde bulunmaktadır. Yaşlılarda intrakraniyal BOS miktarı bayanlarda 75 ml'den 150 ml'ye, erkeklerde ise 190 ml'ye çıkmaktadır (14). Erişkinde BOS dakikada 0,3–0,4 ml salgılanmakta olup günlük BOS üretiminin sabit ve yaklaşık 500 ml kadar olduğu düşünülmektedir. Ancak kantitatif manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri BOS üretiminin sirkadiyen ritim gösterdiğini, üretimin sabaha karşı saat 02.00'da maksimum, öğleden sonra saat 18.00'da ise en az olduğunu ve günlük BOS üretiminin

yaklaşık 650 ml olduğunu göstermektedir.(15) Lateral ventriküller içerisinde oluşan BOS foramen Monro aracılığıyla 3. ventriküle ve buradan da akuaduktus Sylvii aracılığıyla 4. ventriküle ulaşmaktadır. Foramen Magendi ve Luschka'lar ile BOS 4. ventrikülden sisternlere ve servikal subaraknoid aralığa geçmektedir.(şekil 3) BOS'un ventrikülosisternal hareketi ilk yapılan çalışmalarda "bulkflow" teorisi ile açıklanmıştır. "Bulk flow" teorisi 1960'lı yıllarda Welch ve Friedman'in araknoid granülasyonların mekanik valf görevi gördüklerini ortaya atmasıyla çıkmıştır.(16) Bu teoriye göre BOS koroid pleksuslarda yapılmakta ve araknoid granülasyonlarda emilmektedir ve BOS'un ventriküler sistemden araknoid granülasyonlara hareketini ve emilimini sağlayan güç BOS'un üretildiği yerdeki basıncın emildiği yerdeki basınçtan hafifçe yüksek olmasıdır. (17) Ancak akıma duyarlı MRG çalışmaları BOS akımının pulsatil özellikte olduğunu, sistolde arteriyel kan akımı ile birlikte BOS'un kraniyokaudal yönde, diastolde ise kaudokraniyal yönde hareket ettiğini göstermektedir.(15,18) Kardiyak siklus boyunca net akım kraniyokaudal yönde olmaktadır.(19)

BOS'un %60'ı koroid pleksus tarafından üretilmektedir. BOS'un % 40'ının ise beyin kapillerleri veya ependim tarafından üretildiği tahmin edilmektedir. Koroid pleksus başlıca lateral ventriküllerin atrial duvarlarının ependimal yüzeyleri boyunca, 3. ventrikül tavanında ve 4. ventrikülün posterior-inferior duvarı boyunca yerleşim göstermektedir.(17) Üretim fenestre koroid pleksus kapiller endotelinden ultrafiltrasyon ve koroid pleksus epiteli tarafından regüle edilen aktif sekresyon ile olmaktadır.(15,20)

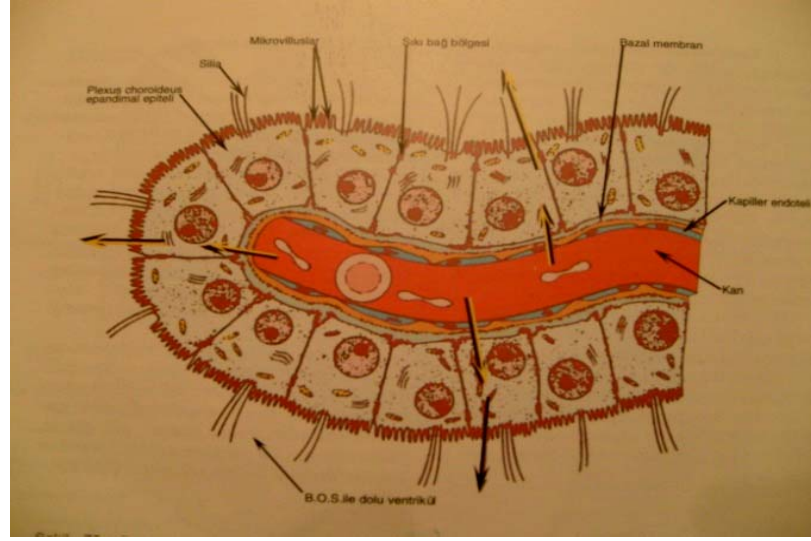


Şekil 3: BOS'un Dolaşımı

BOS plexus choroideus'lardan ventriküllere devamlı salgılanır. Yan ventriküllerden 3. Ventriküle, oradan da aqueductus mesencephali yoluyla 4. Ventriküle geçer. Apertura lateralis ve apertura mediana yoluyla subaraknoid boşluklara geçerek boşluğu tamamen doldurur ve merkezi sinir sistemi (M.S.S.)'nin çevresini sarar. Sinüs sagittalis superior bölgesinde, villi arachnoidale'lerden venöz kana boşalır.(113)

BOS sekresyonu primer olarak aktif sodyum (Na^+) transportuna bağlıdır.(şekil 4) Epitelin ventriküler BOS ile temas halindeki yüzeyinde (apikal membran) $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompası bulunmaktadır. Pompa sodyumu hücre dışına atarak hücre içi sodyum seviyesini düşürür ki bu da epitelin plazmaya bakan yüzünde (bazolateral membran) aktif $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ değişimi ile sonuçlanmaktadır. Aynı zamanda bazolateral membranda $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ değişimi olur. Koroid pleksus içine alınan Cl^- apikal membrandan kanallar aracılığı ile salgılanır. Apikal membrandan

sodyumun atılması ile BOS hipertonic özellik kazanır. Ancak suyun koroid epitelinden aquaporin kanalları ile veya beyin parankiminden ventriküler ependim aracılığı ile ventriküle geçmesi ile BOS izotonik özellik kazanır. $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompa inhibitörü olan kardiyak glikozidler, HCO_3^- üzerine etkili olan karbonik anhidraz BOS üretimini azaltmaktadır.(15) Ayrıca BOS basıncındaki uzun süre artış ve yaşlanma BOS üretimini etkileyebilmektedir.(21) Yapılan çalışmalar BOS üretiminin yaşlanmayla birlikte %50 azaldığını göstermektedir.(22) Klasik bilgilere göre BOS' un emilim yeri olarak araknoid granülasyonlar gösterilse de BOS başlıca koroid pleksuslar olmak üzere santral sinir sisteminin kapiller sisteminde üretilmekte ve araknoid granülasyonlarla birlikte diffüz olarak santral sinir sisteminin kapiller yatağında emilmektedir.(16,18,23,24) Yapılan çalışmalarda fetus döneminde araknoid villus veya granülasyonlar izlenmemiştir. Doğumla birlikte araknoid projeksiyonlar durada görülmeye başlar ve bunlardan bazıları venler ile ilişkilidir. İnfant dönemde araknoid villus ve granülasyonların sayısı artmaya başlar.(23) Bu nedenle gelişimin erken dönemlerinde BOS emilimini araknoid granülasyonlarla açıklamak mümkün değildir. Ayrıca araknoid granülasyonlarda hiçbir mekanik valf gösterilememiştir. Lomber subaraknoid aralığa verilen radyoaktif işaretli albumin birkaç dakika içerisinde kanda saptanır. Enjekte edilen radyoizotopun %80-90' ı spinal kanaldan emilir ki spinal kanalda araknoid granülasyon bulunmamaktadır. 24 saatlik ölçümlerde radyoizotop maksimum konveksitede ve lumbosakral bölgede saptanmıştır ve bu da bu alanlarda BOS döngüsünün azalmış olduğunu düşündürmektedir (18).



Şekil 4: BOS'un Salgılanması.

BOS'un komponentleri kandan ventriküllere kapiller endoteli, extrasellüler marix ve tek sıralı plexus choroideus epitelini geçerek salgılanır.(113)

Neonatal dönemde araknoid granülasyonların yeni oluşmaya başlaması BOS emiliminde alternatif yolların olduğunu düşündürmektedir. Papoiconomou ve arkadaşlarının koyunlar üzerinde yaptığı çalışma neonatal dönemde BOS emiliminde ekstrakraniyal lenfatiklerin rolü olabileceğini göstermektedir. Santral sinir sistemi parankimi lenfatik damar içermemektedir. Ancak hayvan deneylerinde BOS'a enjekte edilen işaretlenmiş radyoaktif proteinler ekstrakraniyal lenfatiklerde saptanmıştır. Enjekte edilen moleküller kranyumu bazı sinirlerin etrafındaki subaraknoid aralık aracılığıyla terk etmektedir. En önemli yol olarak ise kribriform tabakayı geçen olfaktör sinir gözükmektedir. Olfaktör sinir aracılığıyla nazal mukozaya gelen BOS burada lenfatik damarlar tarafından emilmekte ve boyundak lenf nodları aracılığı ile plazmaya dönmektedir. Ayrıca BOS'un kranyumu başka sinirler aracılığı ile de terk ettiği düşünülmektedir. Bu görüş radyoaktif maddenin optik sinir ve vagus sinirinde de saptanmasıyla da desteklenmektedir.(23) Beynin BOS içerisinde yüzüyor olması

onun ağırlığını %97 oranında azaltmakta ve beyni mekanik hasarlardan korumaktadır. BOS ayrıca mikrobisleyicilerin, elektrolitlerin ve moleküllerin beyin parankimine taşınmasında görev almaktadır.(15,21) BOS beyin volüm regülasyonu için ozmolit kaynağıdır ve ekstrasellüler aralıkta iyon değişimi için tampon görevi görmektedir. Ayrıca BOS'un temizleme fonksiyonu olduğu da bildirilmiştir. Buna örnek olarak serotonin ve dopamin yıkım ürünleri olan 5-OH-indolik asetik asit ve homovalinik asitin koroid pleksus tarafından absorbe edilmesi ve araknoid villuslar tarafından temizlenmesi gösterilebilir.(15)

2.3. BOS'un Kimyasal Bileşimi

Tablo 1: BOS'un Biyokimyasal Analizi

Parametre	Değer
Albumin	<10-30 mgr/dL
Hücre sayısı	<5 hücre/uL
Glukoz	40-80 mgr/dL
LDH	Yaklaşık %10
Protein	12-60 mg/dL
Ksantokromi	Negatif
Klor	118-132 mEq/L
Sodyum	136-145 mEq/L
Potasyum	2.5-3.2 mEq/L

2.4. BOS Elektroforezi

Tablo 2: BOS Elektroforezi

Prealbumin	% 2,2	7,1 mg/dl
Albumin	% 56,8	76,4 mg/dl
Alfa1 globulin	%1,1	6,6 mg/dl
Alfa2 globulin	%3,0	12,6 mg/dl
β globulin	%7,3	17,9 mg/dl
Gama globulin	%3,0	13,0 mg/dl

2.5. BOS Fistülleri

2.5.1. Tanım

Beyin omurilik sıvısı(BOS) fistülü, BOS'nın araknoid, dura, kemik yada epitel dokuda defekt olduğu zaman sub araknoid mesafeden ekstra araknoid mesafeye kaçıdır.Serebrospinal aks boyunca herhangi bir yerden olabilir. Ancak sıklıkla rinore yada otore şeklinde görülür.

2.5.2. Tarihçe

BOS fistüllerinin ilk sınıflamasını 1937 'de Cairns, akut,gecikmiş, travmatik, operatif ve spontan olmak üzere 5 guruba ayırarak yapmıştır. 1960'da ise Ommaya BOS fistüllerini travmatik ve nontravmatik olarak 2 majör kategoriye ayırmıştır.(25) Ommaya travmatik fistülleri ayrıca akut(ilk bir hafta içinde) ve gecikmiş(aylar ve yıllar sonra) olmak üzere iki alt guruba ayırmıştır.

BOS fistüllerinin ilk başarılı operasyonunu 1926'da Dandy yapmıştır. (26) Dandy frontal sinüs üzerindeki fraktür ve dural yırtığı kas ve fasias grefti ile kapatmıştır. 1927'de Cushing travmatik BOS fistülü 3 olgunun cerrahi olarak

tedavi edildiğini yayınlamıştır.(26) 1937'de Cushing fistüllerin onarımı için transkranial ekstadural yaklaşımı önermiştir.(25) 1948'de ise Dolman ilk olarak eksra kranial (transnazal- transetmoidal) yaklaşımı tarif etmiştir.(25) İntrakranial-intradural onarım tekniği ilk olarak Taylor tarafından uygulanmış ve 1941'de Eden tarafından yayınlandıktan sonra yaygın olarak kullanılmıştır.(25)

2.5.3. Teşhis ve Tedavi

Özellikle son 20 yılda BOS fistüllerinin teşhisi ve tedavisi konusundaki görüşler BOS sirkülasyonunun dinamik karakteride gözönünde bulundurularak yeniden incelenmiştir. Sızıntı bölgesinin lokalizasyonu çeşitli radyoizotop Sisternografi (RİSA), Bilgisayarlı Beyin Tomografisi(BBT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi radyolojik tetkiklerin kullanılmasıyla büyük oranda kolaylaşmıştır. Özellikle metrizamitli BBT sisternografi teşhiste en önemli tetkiktir.

BOS fistülleri konservatif veya cerrahi olarak tedavi edilir. Konservatif tedavide ganal olarak şunlar uygulanır.(26,27):

***Genel önlemler:** - Kesin yatak istirahati

- Yatak başının 30-45 derece yükseltilmesi

- Öksürme , ıkınma ve gerginliğin önlenmesi

***BOS yapımını azaltan ilaçlar:** - Deksametazon (4x4 mg)

- Asetazolamid (4x250 mg)

*** Sıvı kısıtlaması**

***BOS dırenajı :** - Günlük tekrarlayıcı lomber ponksiyon (LP 2x1 / gün)

- Kalıcı lomber drenaj

- Ekstraventriküler drenaj

Kalıcı lomber drenaj ve ektraventriküler drenaj gibi sürekli kateter konulacak hastalara enfeksiyon riski açısından profilaktik antibiyotik önerilmektedir. Drenajın diğer komplikasyonları ise aşırı drenaja bağlı herniasyon, pnömosefalus ve intrakranial kanamadır.(26,28)

BOS sızıntısı konservatif tedaviyle 10 – 14 gün içinde kontrol altına alınamadığı takdirde cerrahi yaklaşım önerilmektedir.(27,29,30) Cerrahi olarak 2 majör yaklaşım vardır. 1) İntrakranial , 2) Ekstrakranial yaklaşım. Her iki tekniğinde avantajları ve dezavantajları vardır.

Literatürde her iki yaklaşımında başarısızlık oranı %6-27 ve %6-33 olarak bildirilmiştir. Ancak ekstrakranial endoskopik sinüs cerrahisi ile paranasal sinüslerin direkt görülmesi gibi avantajları ve %86'ya varan başarılı sonuçlar nedeniyle ekstrakranial yaklaşımın tercih edildiğine dair birçok yayın mevcuttur. (27,31-35) Son yıllarda her iki yöntemde de doku yapıştırıcılarının kullanılması başarıyı arttırdığı bildirilmiştir.(27,36)

2.5.4. Komplikasyonlar

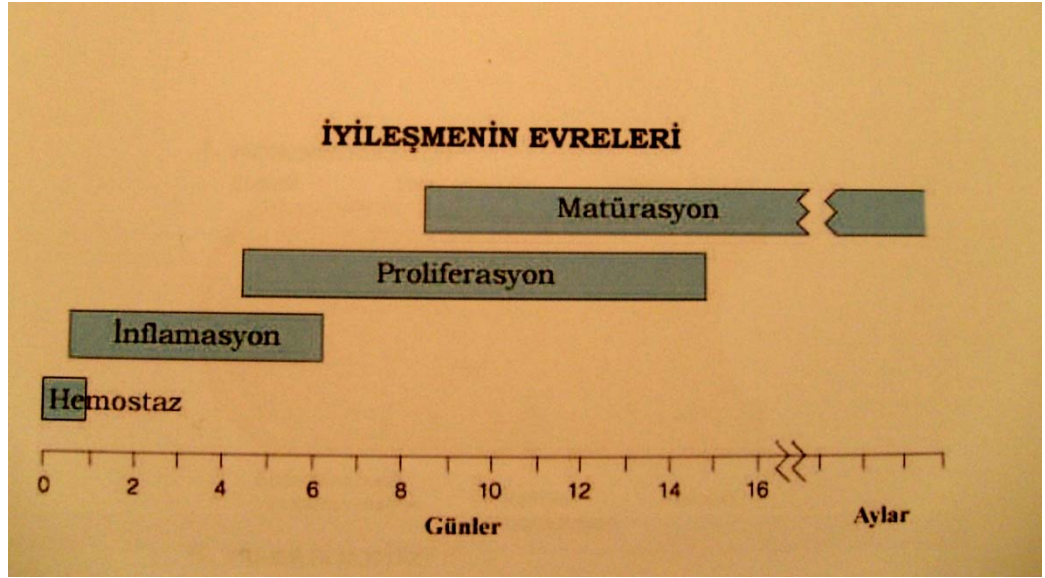
Ensefalit , menenjit , beyin apsesi gibi enfeksiyöz tablar mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan komplikasyonlardır. En sık etken patojenler S.Aureus, S. Epidermitis ve Aerob Gram(-) Basillerdir.(37) Bir başka komplikasyon olarak pnömosefali görülebilir. İntrakranial hava koleksiyonu subdural, subaraknoid, intraserebral veya intraventriküler olabilir. İntrakranial hava basınç oluşturursa kitle gibi davranır ve “tansiyon pnömosefalus” olarak da bilinen ciddi nörolojik komplikasyonlara neden olur.(38)

2.6. Yara İyileşmesi

Yara, yumuşak dokuların normal anatomik yapı ve fonksiyonun bozulmasıdır.(39) Yara iyileşmesi travma ile başlayan ve yeni doku oluşumu ile sonuçlanan hücresel ve biyokimyasal olaylar sürecidir.(40) Operatif veya travmatik olarak dokunun hasar görmesini takiben, her organizmanın öncelikli görevi; kanamayı durdurma, enfeksiyonu önleme, bozulan anatomik bütünlük ile fonksiyonel yapıyı onarmaktır.(41, 42)

Lokal yaralanmaya karşı organizmanın cevabı ilk olarak inflamasyon süreciyle başlar ve rejenerasyon ve reparasyon ile sonuçlanır.(43) Rejenerasyon ve reparasyon, doku ve hücre bütünlüğünün yeniden tesis edilmesinde iki temel süreçtir.(44)

Rejenerasyon, orijinal yapıdan hem yapı, hem de fonksiyon olarak ayırt edilemeyen yeni dokunun meydana gelmesidir. **Reparasyon** ise ekstrasellüler matriksin yeniden sentezlenip birikmesiyle, yani bağ doku oluşumu ile doku devamlılığının sağlanmasıdır.(43,44) Dermal doku iyileşmesi , hücre çoğalması, hücre göçü ve kollajen sentezi gibi komponentlerden oluşan dinamik bir olaydır. Tam kalınlıktaki dermal yaralar dermis ve epidermisi kapsar. Epidermis damarsız bir yapıya sahiptir ve epitelizasyon ile iyileşirken, dermis ise granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen sentezi ile iyileşir.(44) Bununla birlikte yaranın özelliği ve çevresel faktörler yaranın iyileşmesini etkiler . Yara iyileşmesinde tüm olayların iç içe geçmiş ve eş zamanlı olmasına rağmen, daha kolay anlaşılabilmesi amacıyla yara iyileşmesi; 1) inflamasyon, 2) hücresel proliferasyon ve 3) maturasyon olmak üzere üç evreye ayrılabilir.(42-45) (Şekil 5)



Şekil 5: İyileşmenin Evreleri (114)

2.6.1. İnflamasyon Evresi

İnflamasyon evresi: Cerrahi müdahale veya travma sonucu oluşan doku hasarına karşı organizmanın cevabı, inflamasyonla başlar. **İnflamasyon;** organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı maddelerin invazyonunu önlemek ve yarayı onarım için hazır hale getirmek için gelişen , organizmanın gösterdiği vasküler, humoral ve hücrel bir reaksiyondur.(44,46)

İnflamasyon vazodilatasyon ve permeabilite artışıyla sonuçlanır.(46) Yaralanma sonrası kan damarlarının bütünlüğü bozularak kanama meydana gelir.(46-48) Kanama ile eş zamanlı başlayan hemostazisle yara iyileşmesinin ilk aşaması başlamış olur.(44,46,48) Yara meydana geldikten sonra hücre membranları tromboksan A2 ve prostaglandin F2 α gibi vazoaktif komponentler salgılayarak (45), hasar gören damarlarda 5 ila 10 dakikalık geçici bir vazokonstrüksiyona neden olurlar.(44, 49-51) Şekillenen vazokonstrüksiyon, kan

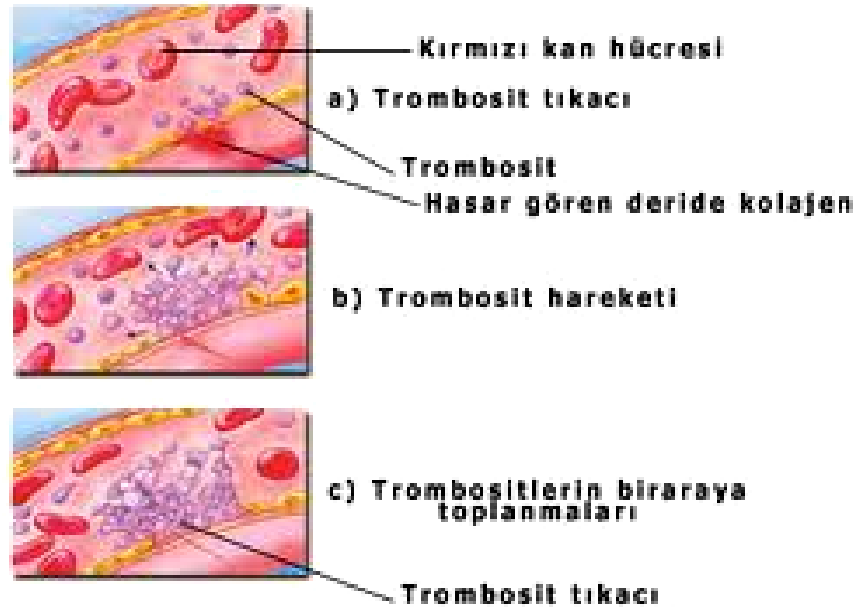
kaybını önlemek için kan akım miktarını azaltarak hemostazın sekilenmesine katkıda bulunur.(51-54)

Vazokontrüksiyonla eş zamanlı olarak damardan çıkan trombositlerin endotel altı kollajen ile teması sonucu trombositlerin kümeleşmesi , kümeleşen trombositlerin damarı tıkaması ve hageman faktörün aktivasyonuna yol açmasıyla pıhtılaşma mekanizması harekete geçer.(41,42,48,50, 55,56) (resim 6)

Vazokontraksiyonu takiben yaklaşık 20 dk sonra (51) histamin, serotonin, prostaglandin E1, prostaglandin E2 aracılığı ile şekillenen (41,42,50) vazodilatasyon ve permeabilite artışı sonucu, kan hücrelerinin diapedezi, sıvı ve proteinlerin damar dışına çıkışı şekillenir.(41, 42, 50, 51) Fibrinojen, trombin ve diğer pıhtılaşma faktörleri yardımı ile pıhtılaşma meydana gelir ve kanama durur. Oluşan pıhtı; fibrin, fibronektin, trombin, trombosit , vitronektin, von Willebrand faktör ve trombozpondin gibi kan proteinleri ile eritrosit ve lökosit gibi şekilli elementlerden oluşur.(49) Pıhtıyı oluşturan bu faktörler ise inflamatuvar reaksiyonu başlatan sitokin ve büyüme faktörlerini salgırlarlar.(45, 49) Bu pıhtı ile kontaminasyon ve vücut sıvısı kaybı önlendiği gibi (46,47) yara iyileşmesi için de geçici bir matriks sağlanmış olur.(48,49, 55)

Pıhtılaşma sürecinde aktive olan komponentlerden, mast hücrelerinden, yaralı ve aktive olmuş mezenşimal hücrelerden (44), fibrinojen ve fibrin yıkımlanma ürünlerinden (57) salgılanan çeşitli vazoaktif mediatörler ve kemoatraktanlar aracılığı ile kan dolaşımından yara bölgesine ilk olarak inflamatuvar lökositler gelirler.(44, 57) Travmayı takiben ilk birkaç saat ile 6 saat içinde yara bölgesine gelen ilk lökositler nötrofillerdir ve kısa sürede sayıları artar.

(42,57) Nötrofiller yaralanma boyunca yara bölgesine giren bakterileri (42,47,48, 55- 58), ölü dokuları (55) ve yabancı cisimleri fagosit ederler.(55, 58)



Şekil 6: Vasküler Yaralanmayı Takiben Trombosit Tıkacının Oluşması

Pıhtılaşma sürecinde aktive olan komponentlerden, mast hücrelerinden, yaralı ve aktive olmuş mezenşimal hücrelerden (44), fibrinojen ve fibrin yıkımlanma ürünlerinden (57) salgılanan çeşitli vazoaktif mediatörler ve şemootraktanlar aracılığı ile kan dolaşımından yara bölgesine ilk olarak inflamatuvar lökositler gelirler.(44, 57) Travmayı takiben ilk birkaç saat ile 6 saat içinde yara bölgesine gelen ilk lökositler nötrofillerdir ve kısa sürede sayıları artar.(42,57) Nötrofiller yaralanma boyunca yara bölgesine giren bakterileri (42,47,48, 55-58), ölü dokuları (55) ve yabancı cisimleri fagosit ederler.(55, 58)

Yara iyileşmesinde yara bölgesine gelen immun hücrelerinden biri de makrofajlardır (42,57). Yara bölgesine 48–96. saat içinde ulaşan makrofajlar (42,56) sistemik dolaşımdaki monositlerden kaynaklanan mononükleer fagositik

hücrelerdir (42, 49, 52, 55, 59). Aktive olan makrofajların en önemli görevleri; inflamatuvar evre ile onarım evresi arasında geçiş görevi üstlenir (54) ve epitelizasyon, anjiogenezis, fibroplaziyı kapsayan mezenşimal hücrelerin aktivasyonunu (40,42) ve yara iyileşmesi için gerekli tümör growth faktör - β (TGF- β), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) (42, 52, 58) platelet derived growth faktör (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) (57,58,60) gibi faktörleri sentezleyerek salgılamalarıdır (40, 42, 60). Yapılan deneysel çalışmalarda, makrofajların ve yaralara lokal olarak uygulanan TGF- β 'nın yarada kollajen sentezini ve kopma direncini artırdığı ortaya konmuştur. (42)

2.6.2. Hücresel Proliferasyon Evresi

Hücresel proliferasyon evresi: Bu evre inflamasyonu takiben yaklaşık yaralanmadan sonraki 3–5. günlerde (42, 44) yaradaki kan pıhtısı, nekrotik doku, yabancı cisimler ve enfeksiyon gibi bariyerler kalktıktan sonra başlar.(42) Proliferatif dönem, fibroblastların hakim olmasıyla (60) yaradaki granülasyon dokusunun oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu ile karakterizedir.(44)

2.6.2.1. Granülasyon Dokusunun Oluşumu

Normal yara iyileşmesi sürecinde en belirgin gösterge, düzenli biçimde granülasyon dokusu gelişimidir.(57) Granülasyon dokusu oluşumu tüm yaralarda meydana gelmekle birlikte, özellikle açık yara iyileşmesinde daha belirgindir ve yaralanmadan sonraki 3–6. Günlerde başlar.(47) Granülasyon dokusu; kollajen, fibronektin ve hyaluronik asidin hücre dışı matriks içine gömülmesi, yeni kapillar tomurcuklanma ile fibroblast ve inflamasyon hücrelerinin birleşiminden oluşur. (42,44, 52,57) Granülasyon deyimi, yara yüzeyindeki dokunun parlak kırmızı granüler görünümünden ileri gelmektedir. Her bir granül yeni bir kapillar

tomurcuğu temsil eder. Granülasyon dokusu açık yaraların iyileşmesinde, sistemik bir enfeksiyona karşı bariyer görevi üstlenir. Ayrıca granülasyon dokusu epitel hücrelerinin göç etmesi için bir zemin oluşturur. Granülasyon dokusunun gelişimi, fibroplazia olarak tanımlanan, fibroblastların aktivasyonu ile yeni damar oluşum süreci olan angiogenezis ile karakterizedir.

Fibroplazia:Yara iyileşmesi, ekstrasellüler matriks komponentlerinin sentezi ve birikiminde anahtar rol oynayan fibroblastların proliferasyonunu kapsar. Fibroplazia, kollajen üreten fibroblastların yara kenarından köken alarak yaraya göç ederek proliferasyon olmaları, böylece kollajen üretilmesi ve kollajenin yara bölgesinde birikim süreci olarak tanımlanır ve yara bölgesinde granülasyon dokusunun oluşumu ile başlar.(61) Ekstrasellüler fragmentlerden ve inflamatuvar hücrelerden salınan IL-1, TNF- α , PDGF, epidermal büyüme faktörü, EGF, FGF özellikle TGF- β 1 ve TGF- β 2 gibi bir çok kemoatraktanlar, fibroblastların yara bölgesine göç etmesinde ve proliferasyonunda rol oynarlar. Fibroblastlar bağ dokuyu çevreleyen farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden ve perivasküler adventisyadan köken alarak, önceden şekillenen fibrin pıhtısı içindeki lifler ve yeni gelişen kapillalar boyunca stoplazmik uzantılar oluşturarak yaranın içine doğru hareket ederler.(51) Fibroblastlar yaralanmadan sonraki 3–4. günlerde görülürler (42) ve 7. günde pik seviyeye ulaşarak (42,45) 15–21. Güne kadar yarada aktif olarak kalırlar. Fibroblastlar onarım sürecinin esas elementidir ve dokuların yeniden yapılanması sürecinde kullanılan yapısal proteinlerin büyük bir bölümünün üretilmesinden sorumludurlar.(42) Fibroblastlar fibrin pıhtısını geçici matriks olarak kullanırlar.

Yara bölgesine ulaşan fibroblastlar, yara olgunlaşmasında önemli olan elastin, fibronektin ve glikozaminoglikan gibi geçici matriksin yerini alacak şekilsiz

temel madde komponentleri ile kollajenaz gibi proteazların senteziyle, eş zamanlı olarak yaraya gerilim kuvveti kazandıran glikoprotein yapısında olan kollajen sentezini de yaparlar.(47) Kollajenin yapısı ağırlıklı olarak hidroksiprolin ve hidroksilizin aminoasitlerinden oluşur. Kollajen oluşumu yara onarım sürecinin 4–5. günlerde tropokollajen moleküllerinin ekstrasellüler matrikse bırakılmasıyla şekillenmeye başlar. Ensizyon yaralarının oluşumundan 3–4 gün sonra yara içindeki pıhtının fibrin iplikleri yara yüzeyine dikey olarak yönelirler. Yaklaşık 6 gün sonra ise, ensizyonel yara arasındaki kapıllarlar, fibroblastlar ve kollajen lifleri yara yüzeyine paralel bir yapı alarak yara dudaklarını birbirine bağlar. Yara merkezindeki asidik ortam ve düşük oksijen seviyesi, fibroblast proliferasyonunu stimüle eder.(48,59) Anjiogenezis sürecinde şekillenen yeni damar oluşumu, yara merkezinde oksijen seviyesini artırarak fibroblast proliferasyonu azaltır.

2.6.2.2. Anjiogenezis

Anjiogenezis yara bölgesinde var olan endotel hücrelerden yeni kan damarları oluşumunu kapsar.(44, 57) Anjiogenezis, yara iyileşmesinde fibroblastların proliferasyon süreci ile paralel olarak gelişir.(42,51) Yara onarımında mezenşimal hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu ve sentez işlemini gerçekleştirebilmeleri için gerekli oksijen ve enerji, yeni oluşan kan damarları ile sağlanır.(44, 51) Endotel hücreleri anjiogenezisi oluşturmak üzere göç ederken salgıladıkları kollajenaz, plazminojen aktivatörü (47, 51) ve stromelizin gibi mediatörlerle venül bazal membranı parçalarlar.(44) Bu parçalanmış bazal membran aralıklarından endotel hücreleri psödopodlar oluşturarak perivasküler alana çıkar ve proteolitik enzimler salgılayarak göçlerine devam ederler.(44, 47) Anjiogenezis, serum ve ekstrasellüler ortamdan kaynaklanan bir çok faktör tarafından aktive edilir. Yaralanma, dokuda yıkımlanmaya ve hipoksiye yol

açarak makrofaj ve trombosit gibi aktive hücrelerden inflamasyon mediatörlerinin salgılanmasına neden olur . Özellikle bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) (42), onarım sürecinin ilk 3. günü aktive olarak, mikropillerlerin bazal membranlarını parçalayıp serbest endotel hücrelerin meydana gelmesini sağlayan proteazların sentezini stimüle ederek, endotel hücrelerinin migrasyonunu destekler . Böylece anjiogenik uyarımlara cevap olarak yaralanmadan sonraki ikinci günde kapillerlerin ucunda bulunan endotel hücreler yara içine doğru hareket eder ve ardı ardına dizilerek kapiller tomurcuklanmayı ve diğer yönlerden gelen tomurcuklarla birleşip kapiller dallanma oluşturarak kapiller ağı şekillendirirler.(44)

2.6.2.3. Epitelizasyon

Epidermin görevi iç ve dış ortam arasında bariyer oluşturmaktır . Dış ortamdan zararlı maddelerin girişini önlerken, iç ortamdan ise elektrolit ve sıvı kaybına engel olur . Epitelizasyon, yaralanmadan sonra derinin bariyer özelliğinin yeniden kazandırılması amacıyla epitel hücrelerinin ayrılmasını, göç etmesini, çoğalmasını, organize ve keratinize olmasını kapsayan bir süreçtir (44). Bazal membranın zarar görmediği yüzeysel kısmı kalınlıktaki epidermal yaralarda epitelizasyon, yara periferinde kalan epitel kalıntıları kıl folikülü ve ter bezi gibi epidermal oluşumlardan meydana gelir.(44-47,57) Tam kalınlıktaki açık yaralarda bazal membran hasar görmüştür ve epitelizasyon sadece yara kenarlarındaki sağlam epitel hücrelerinden köken alır.(44, 45) Yaralanmadan sonraki ilk saatler içinde, epitel migrasyonla eş zamanlı olarak, bazal epidermal hücrelerin sitoplazmalarında aktin filamentlerin şekillenmesi, hücre içi tonofilamentlerin kısalması (46) ve psödopod benzeri çıkıntıların şekillenmesi (57) gibi belirgin fenotipik değişime uğrarlar.(46,57) Bu değişim, epitel hücrelerin birbirleriyle ve

bazal membranla olan bağlantılarını kaybetmelerine neden olur.(42,46,57) Yaranın meydana gelmesinden sonraki ilk dakikalarda meydana gelen pıhtı epitelizasyon için geçici bir engel oluşturur.(40) Keratinositler, tip V kollajen, nötral proteazlar, plazminojen aktivatörü, kollajenaz ve fibronektin üreterek epitelizasyon sürecine katkı sağlarlar. Fibronektin, epitel hücrelerinin yara tabanına doğru hareket etmelerinde kılavuzluk eder.(47) Kollajenaz ve diğer proteazlar ise; (epitel hücreler yalnızca canlı yüzeyler üzerinde göç ettikleri için) pıhtı ile canlı yüzey arasındaki bağlantıyı ayırarak epitelium hücrelerine göç edecek zemini oluştururlar.(47) Dikiş ile karşı karşıya getirilen yaralarda epitelizasyon hemen başlar ve 24–48 saat içinde yaranın iki dudağı arasında periferden merkeze tek katlı epitelyal bir köprü oluşur.

2.6.2.4. Yara Kontraksiyonu

Defektin kapatılmasını kolaylaştırmak için yarayı çevreleyen tam kalınlıktaki yara dudaklarının merkeze doğru hareketi sonucu gelişen bir küçülmedir.(40, 42) Granülasyon dokusu deri kenarlarını içe doğru çeker ve böylece epitelizasyon ile kapatılacak alan azalır. Yaralanmadan hemen sonra derideki normal elastik gerilmenin açığa çıkmasına bağlı olarak yara kenarlarında hafif bir geri çekilme vardır ve bu durum yara alanının artışına neden olur.(42) Bu yaklaşık 72 saat sürer. Ardından doku kontraksiyonu yaranın orijinal çapına döner ve yara kontraksiyonu ile yara büyüklüğü yavaş yavaş azalır. Kontraksiyon yaralanmadan sonra 5–15. Günlerde maksimum düzeydedir.(47) Granülasyon dokusundaki fibroblastlar, yapısal ve fonksiyonel olarak farklılaşarak kontraktil yeteneğine sahip miyofibroblast olarak isimlendirilen düz kas hücrelerine benzer bir yapı kazanırlar.(56) Bu hücreler sadece yara dokusunda bulunur, sağlam bağ dokuda ise bulunmazlar ve aktin-miyozin içerdiği sanılmaktadır . Bu hücreler

yara yatağında birbirlerine, kas tabakasına ve yara dudaklarındaki dermise bağlanırlar . Böylece bu miyofibroblastların kontraksiyonu yara kenarlarını yara merkezine doğru çekerek, yara alanının küçülmesini sağlar.

2.6.3. Maturasyon Evresi

Maturasyon evresi: Epitelizasyon tamamlandığında yaranın iyileştiği kabul edilir. Ancak daha pek çok olay devam etmektedir. Yara onarım sürecinin son evresi olan maturasyon, granülasyon dokusunun skar dokusuna dönüşmesini ve ekstrasellüler matriksin olgunlaşmasını kapsayan yara iyileşmesinin en uzun evresidir.(57) Maturasyon evresi, yara bölgesindeki fibroblastların sayısının azaldığı , kollajen üretiminin dengeye ulaştığı (50), epitelizasyonun tamamlandığı yara renginin soluklaştığı , yara gerilim direncinin arttığı , skar dokusunun hacminin azaldığı ve sonuçta iyileşmiş skar dokusunun olduğu evredir.(47) Bu evre sürecinde, fazla miktarda hücresel ve vasküler yapıya sahip granülasyon dokusu (57) yavaş yavaş şekil ve yapı değiştirerek daha az hücre ve damara sahip skar dokusu ile yer değiştirir.(56) Bu hücresel azalma, hücrelerin yara dışına göç etmeleri veya programlı hücre ölümü olarak adlandırılan apoptozis ile gerçekleşmektedir.(57) Fibroblastlardan sentezlenen kollajen molekülleri, hidroksilasyondan sonra prokollajen olarak isimlendirilir. Prokollajenin yapısından amino ve karboksil terminal peptitler kaldırıldıktan sonra kollajen yapısı şekillenir. Bu ilk kollajen molekülü, yara direncini sağlayan fibriller birbirleri ile çapraz olarak bağlanırlar.(47) Kollajen yara boşluğuna yerleştiği zaman, fibronektin yavaş yavaş kaybolur. Nonsülfat glikozaminoglikanlar ve hyaluronik asit daha elastik yapıya sahip kondroitin-4-sülfat gibi proteoglikanlar ile yer değiştirir.(47) Daha sonra skar dokusundaki su

ve glikozaminoglikanların yavaş yavaş rezorbe olarak, kollajen fiberlerin ve diğer matriks komponentlerinin birbirlerine daha yakınlaşmasını sağlar.(47,57)

Liziloksidaz ise, yara direncinin artmasına neden olan kollajen fibrillerin çapraz bağlanmasına aracılık eder.(47) Kollajen fibrillerin birbirine bağlanmasıyla şekillenen kollajen demetleri gelişerek deri yüzeyine paralel bir şekilde yeniden düzenlenir. Granülasyon dokusundaki tip III kollajen yerini skar dokusunda tip I kollajene bırakır.(47, 52, 57) Bu evrede kollajen sentezi ısrarlı biçimde devam ederse hipertrofik nedbe olarak adlandırılan kabarık ve sert bir doku oluşur.

2.6.3.1. Kollajen

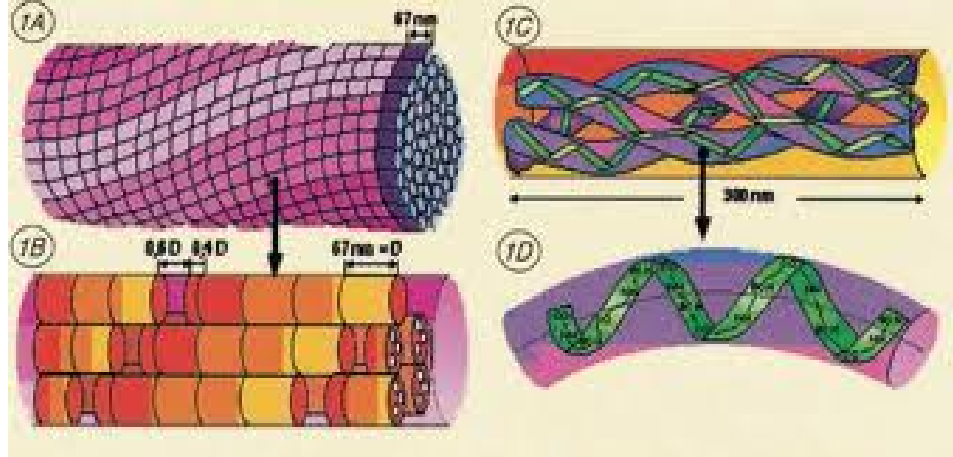
Memeli hücrelerinin çoğu dokulara yerleşmiş olup çoğunlukla bağ dokusu adı verilen karmaşık bir hücre dışı yatakla çevrelenmiştir.(62) Bağ dokusu, hücrelerin aralarını doldurmak suretiyle dokuların şekillenmelerini sağlar. Diğer önemli bir görevi ise organizmadaki doku kayıplarının önlenmesidir. Doku kayıplarının önlenmesinde bağ dokusu hücreleri çoğalıp yeni hücrelerarası madde yaparak, hem bağ dokunun hem de rejenere olamayan dokuların kayıplarını kapatır.(63) Bağ dokusunu oluşturan ekstrasellüler makromoleküler ara madde kollajen, retikülin, elastin ve proteoglikanlardan meydana gelir.(40) Kollajen deri, kemik, kıkırdak, tendo ve ligament başta olmak üzere bir çok dokuda bulunan, bağ dokunun en önemli yapısal proteindir.(64) Kollajenin ana görevi, dokuları deformasyona karşı dirençli kılmak ve dokuların şekil almasını sağlamaktır.(60) Kollajen fibriller daha büyük fiberleri oluşturmak üzere birleşerek halat gibi bir yapı kazanırlar.(65) (şekil 7) Kollajen fiberler mekanik basınç ve çekilmeler etkisiyle uzamazlar ve bu tür etkilere karşı büyük direnç gösterirler. Buna karşılık eğilip bükülebilme özellikleri vardır.(63) Kollajen

molekölü (tropokollajen), α - zincir olarak isimlendirilen birbiri etrafına sarılı iplik yapısına benzer üç polipeptidden oluşmuş üçlü heliks yapısındadır.(48,66) Kollajenin yapısında %35 oranında glisin ve %11 oranında ise alanin bulunmaktadır. Kollajen diğer proteinlerden farklı olarak ayrıca %12 oranında prolin ve %9 oranında ise hidroksiprolin ihtiva etmektedir. Bu aminoasitlere diğer proteinlerde nadir olarak rastlanmaktadır.(40, 51,66) Özellikle hidroksiprolin kollajenin üçlü heliks yapısının stabilizasyonunda önemlidir.(66) (şekil 8) Zincirlerin biyokimyasal yapılarına göre birçok kollajen tipi bulunmaktadır . Bunlardan en çok bilinen beş tip kollajen vardır.(51) Ancak yara onarımında tip I ve tip III kollajen rol oynar.(56) Organ ve dokuların bütünlüğü ile dayanıklılığını sağlayan tip I kollajen, vücuttaki kollajenin %90'ını oluşturur (44, 51,64) ve başlıca deri, kemik ve tendoda bulunur. Tip III kollajen ise deri, kan damarları ve iç organlarda bulunur ve dokulara esneklik sağlar.(51,77) Kollajen, fibroblastların ribozomlarında üretildikten sonra endoplazmik retikuluma geçerek heliks yapısını alır.

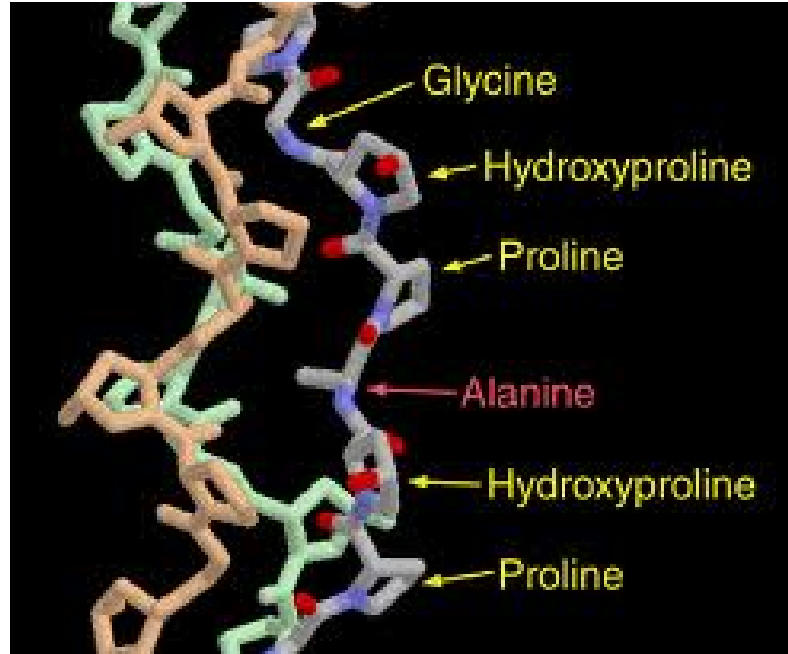
2.6.3.2. Yara Gerilim Direncinin Gelişimi

Cerrahi biyoloji açısından yara iyileşmesinde meydana gelen bütün morfolojik ve kimyasal olayların en önemli sonucu, yara gerilim kuvvetinin normal doku düzeyine gelmesidir. Yara gerilim kuvveti, yara kenarlarında santimetre kare alana kilogram olarak uygulanan kuvvetle (kg/cm^2) ölçülür. Gerilim kuvvetinin sabit olmasına karşın, yara kenarının ayrılmaya direnci aynı uzunlukta deri yaralarında ve vücudun muhtelif bölgelerinde farklıdır.(40) Yara direnci, iyileşme esnasında ekstraselüler ortamda salgılanan hücresel ürünler arasındaki biyokimyasal etkileşim ile kazanılmaktadır . Yara direnci yavaş bir şekilde gelişir ve ilk 5 günde yara önemli bir direnç kazanmaz.(44) Yara iyileşmesinin erken

döneminde, gerilim kuvvetine katkıda bulunan en önemli faktörler, fibrin-fibronektin kompleksinin arasındaki kohezyon kuvveti , hücresel migrasyon ve hücresel ürünlerdir.(40)



Şekil 7: Kollajenin Fibriler Yapısı

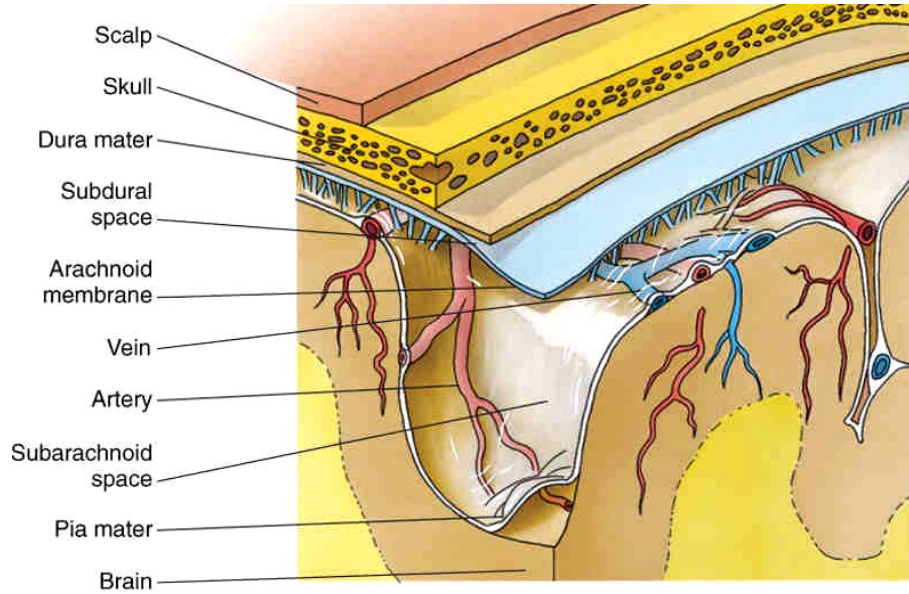


Şekil 8: Kollajenin Üçlü Helix Yapısı

2.7. Duramater'in Histolojik Yapısı

Merkezi sinir sistemi, mezenkimal kökenli 3 tabaka zar ile çevrelenmiştir. Birbiri üzerine sarılmış bu zarlar en dışta duramater, ortada araknoidea ve en içte piamaterdir.(67) (Şekil 9) Duramater (pakimeninks) en dışta bulunur ve çok sağlam bir yapıdır. Duramater'in histolojik yapısı genel olarak, birbirine koştur kollajen lifler, fibroblastlar ve az miktarda elastik lifler içeren kompakt (sağlam) bir kollajenöz bağ dokusudur.(68,69) (Şekil 10)

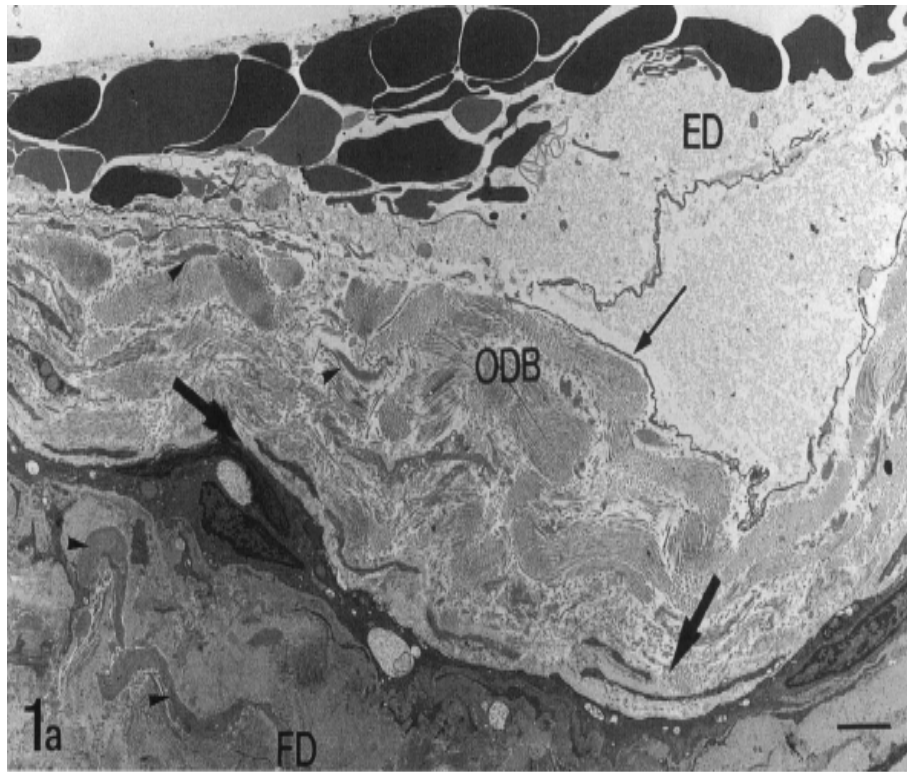
Duramater'in beyini saran bölümüne Duramater kranialis, medulla spinalisi saran bölümüne ise Duramater spinalis denir. Beynin duramateri foramen magnum aracılığı ile spinal duramater olarak devam eder.(70)



Şekil 9: Beyni Çevreleyen Meninksler ve Kafatası.(71)

Duramater kranialis: 2 tabaka halinde incelenir; duramater periostalis (lamina externa,endosteum), duramater encephalis (lamina interna, meningealis). Vandenberg F. ve ark. yaptığı çalışmada ise 3 tabaka olarak tanımlanmıştır.

(74) Dış tabaka olan duramater periostalis, osteoprogenitor hücreler, fibroblastlar ve çok sayıda düzenli kollajen lifleri içerir. Aynı zamanda damardan zengindir. Bu tabaka kafatası kemiğinin periosteumuna yapışıktır. Arada epidural aralık bulunmaz. Duramater kafatasından çekip ayrılırsa, dış tabaka periosteum'a yapışık kalır.(67,71-73)



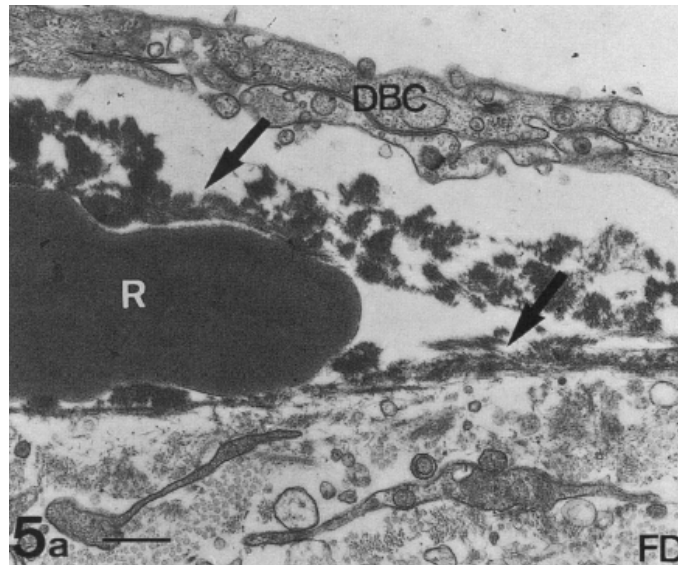
Şekil 10: Duramaterin Histolojik Yapısı

ODB (duramaterin en dış tabakası), FD (fibroz duramater), Genis oklar (fibroelastik tabaka), ok basları (elastik lifler) gösteriyor.(74)

İç tabaka olan duramater encephalis ise esas duramater tabakasıdır. Önce kollajen lifleri ve fibroblastları içerir. Kollajen lifler çarsaf benzeri tabakalar şeklinde dizilim gösterirler. İç ve dış duramaterde kollajen demetlerin yönü birbirinden farklıdır. Fibroblastlar, koyu boyanan sitoplazma, oval çekirdek ve

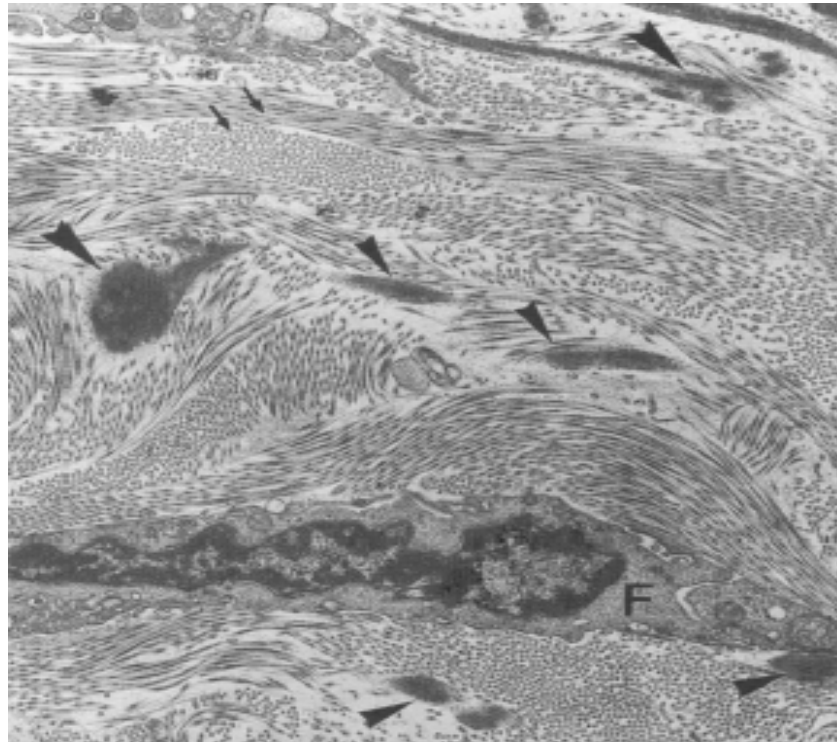
uzamış şekile sahiptir. Duramaterin bu yüzü iç tarafta mezenkimal kökenli mezotel hücreleri ile döşelidir. Ayrıca meningeal duramater tabakasına, içerdiği dural border hücreler'den (DBC) dolayı border hücre tabakası da denmektedir. Bu hücreler ile fibroz duramater arasında ekstrasellüler, amorf ve proteoglikan yapıda bir yapı da izlenmektedir.(69, 71)

Duramater kranialis'i oluşturan iki tabaka birbirlerine sıkıca yapışıktır. Ancak bu tabakalar belirli yerlerde birbirlerinden ayrılarak, içerisinde beyin venöz kanının bulunduğu ve endotel ile döşeli beyin venöz sinusleri (sinüs duramater matris) oluşturur. Bu venöz sinüsler, duramaterin lamina externa ve lamina interna'sı arasında yer alır. Beyin venöz sinüslerinin iç yüzü endotel ile kaplıdır, ancak duvarlarında kas tabakası yoktur. Serebral venler aracılığı ile beyinden gelen venöz kan ve granulationes arachnoidea aracılığı ile subaraknoid aralıktan gelen beyin-omurilik sıvısı venöz sinüsler aracılığı ile drene olur. Beyin venöz sinuslerindeki kan V.jugularis interna'ya drene olarak sistemik dolaşıma katılır.(70)



Şekil 11: FD (Fibroz Duramater) DBC (Dural Border Cells) ve Ekstrasellüler Yapı (Oklar) Görülüyor.(74)

Duramater kranialis'in lamina interna'sı cavum cranii'yi kompartmanlara ayıran, beyin bölümleri arasına bazı uzantılar gönderir. Bu uzantılar Falx cerebri, Tentorium cerebelli, Falx cerebelli ve Diaphragma sellae'dir. Bu yapılar beyinin cavum cranii içerisinde daha stabil bir pozisyonda kalmasını sağlayarak başın hareketleri esnasında beyin zarar görmesini engeller.



Şekil 12: Fibroz Duramater. Kollajen Lifler, Elastik Lifler (Ok Basları) ve Fibroblastlar (F) İcerir.(74,75)

Duramater spinalis: Duramater kranialisin lamina internasının kaudale doğru uzantısı olup, foramen magnum altında duramater spinalis olarak devam eder. Duramater spinalis yukarıda foramen magnumdan başlayan ve aşağıda 2. sakral vertebra düzeyinde kapanan bir kese şeklindedir. Duramater spinalisin kaudal ucu, 2.sakral düzeyden itibaren lig. Coccygeum (filum terminale duralis) adını alarak fibröz bir bant seklinde koksiks'e kadar uzanır. Kanalis Vertebralis'i oluşturan vertebraların periosteumu ise duramater kranialis'in lamina externasına karşılık gelir. Duramater spinalis ile periosteum arasındaki aralığa epidural aralık (spatium epidurale) denir. Epidural aralık adı verilen bu boşlukta gevşek bağ

dokusu, yağ dokusu ve plexus venosus internus bulunur. Duramater spinalis'in hem iç, hem dış yüzü mezotel ile döşelidir.(70)

2.7.1. Duramater'in Arter ve Venleri

Duramater kranialis'in arteri esas olarak A.maxillaris'in dalı olan a.meningea media'dır. Bu artere ek olarak duramaterin ön bölümüne a.ophtalmica, arka bölümüne ise a. occipitalis ve a. Vertebralis'ten meningeal dallar gelir. Duramater spinalis'in arteriyel kanlanması ise rr. spinalis ile sağlanır.(70) Duramater'in venoz drenajı ise genel olarak arterlere eşlik eden venler aracılığı ile olur. (76)

2.7.2. Duramater'in Sinirleri

Duramater kranialis'in tentorium cerebelli'nin üzerinde kalan supratentorial bölümü n. Trigemini'nin dallarından çıkan r. meningeus (n.maxillaris'in dalı) ve n.spinosus (n.mandibularis'in dalı), infratentorial bölümü üst 2-3 servikal spinal sinirler ve n.vagus'un dalları, son olarak tentorium cerebelli ise n.ophtalmicus dalı olan r.meningeus recurrens tarafından innerve edilir.(70)

2.7.3. Kranial ve Spinal Duramater Arasındaki Farklar

Duramater kranialis kafatası kemiği periosteumuna sıkıca yapışıktır. Epidural aralık ve duramaterin dış tabakasında mezotel hücreleri bulunmaz. Duramater kranialis, kafatasından çıkan sinirlerin çevresinde bir kılıf şeklinde uzanır. Son olarak, iç tabaka uzantılar göndererek kraniyel boşluğu kompartmanlara ayırır (falx cerebri, tentorium cerebelli, falx cerebelli ve diaphragma sellae).(70) Duramater spinaliste ise vertebral kemiğin periosteumu ile duramater lamina internası arasında epidural aralık yer alır. Duramater vertebral kemiğe küçük lateral ligamentlerle asılı durumdadır. Duramater spinalis'in hem iç hem dış yüzü mezotel ile döşelidir.

3. TACHOSİL

3.1. Arka Plan

3.1.1. Ameliyatta Hemostaz

Yetersiz hemostaz, kan kaybını artırır ve ameliyat sonrası morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabilir. Yüksek frekanslı modern insizyon teknikleri ve piezo-elektrik ultrason sistemlerinin etkili hemostatik özellikleri vardır. Bununla beraber, kesit yapılan parenkimatöz organlardan yaygın kanamanın, kompresyon, zımbalama, dikiş, damar ligasyonu ve diatermi gibi cerrahi tekniklerle kontrolü halen zor ve zaman alıcı olarak kabul edilmektedir.

3.1.2. Destekleyici Cerrahi Tedavi

Alışıldık cerrahi tekniklerin yetersiz ya da kullanışsız olduğu durumlarda, çeşitli destekleyici tedaviler mevcuttur. Bu destekleyici tedaviler, hemostazı teşvik etmektedir ve bir ölçüde doku kapatma ile doku bütünlüğüne destek sağlarlar. Şunları içermektedirler:

- * Sıvı doku kapatıcıları (biyolojik fibrin yapıştırıcıları ve sentetik yapıştırıcılar)
- * Hemostiptikler (kollajen, selüloz, jelatin yapraklar ya da tozlar, sentetik materyaller)
- * Termal koagülasyon yöntemleri (temel diatermi, kızılötesi, argon koagülasyon ya da lazerleri)

Güncel destekleyici tedavilerinin klinik faydalarına karşın, bu ürünlerle ilişkili birkaç kısıtlama söz konusudur.

3.1.3. Güncel Tedavi Seçenekleri

3.1.3.1. Sıvı Doku Kapatıcıları (Biyolojik Fibrin Yapıştırıcıları ve Sentetik Yapıştırıcılar)

Sıvı doku kapatıcıları, 1970ler'den beri ameliyatlarda rutin olarak kullanılmıştır. Biyolojik fibrin yapıştırıcıları, kandaki pıhtılaşma faktörleri (fibrinojen ve trombin) ve bazı ürünlerde yardımcı bileşiklerden (yani kofaktörlerden) oluşmaktadır. Bu kapatıcılar, dokuya endoskopik işlemler için kanüller, damlatıcı/sprey aletler ya da kateterler ile uygulanabilirler. Terapötik endikasyonlar, dikiş desteği, dikiş deliğinde kanama, boşlukların kapatılması ve yara iyileşmesine desteği içermektedir. Fibrin yapıştırıcının avantajları arasında yüksek etkinlik, değişkenlik, yüksek doku uyumu ve hızlı emilim bulunmaktadır.(78) Sıvı fibrin yapıştırıcılar özellikle özel cerrahi durumlarda kullanışlıdır, örneğin bir yamanın kolaylıkla uygulanamayacağı hassas dikişlerin tedavisi gibi durumlarda.

Ana sınırlama mekanik bir taşıyıcı olmaması ile ilgili, dolayısıyla fibrin yapıştırıcı fibrin polimerizasyonu oluşmasından önce kanayan diffüz tarafından yıkanabilir.(79-80) Bunun ötesinde, fibrin yapıştırıcıların çözülmesi gerekmektedir veya kullanılmadan önce karıştırılmalıdır.(81-82) Ayrıca, bir doku yapıştırıcısının uygulama esnasında alan kompresyonu sağlanması her zaman mümkün olmayabilir.(83) Son olarak, bazı fibrin kapatıcı ürünlerdeki bovin bileşenlere karşı bir immün reaksiyon olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır.(84-85) Sıvı yapıştırıcıların dezavantajlarının üstesinden gelebilmek için, cerrahlar fibrin yapıştırıcısını bir yaprak materyale uygulamışlardır, ancak bu tip “ameliyathane üretimi” preparatlar yeterli derecede yapışkan olmayabilir.(86) Siyanoakrilatlar ve çeşitli polimerlerin dahil olduğu sentetik yapıştırıcılar da vardır; ancak bu ürünler

problemlı biyolojik geimlilikleri ve bozunma profilleri nedeniyle yaygın kullanıma geçememiştir.(10)

3.1.3.2. Hemostiptikler (Kollajen, Selüloz, Jelatin Yapraklar Yada Tozlar)

Hemostiptikler trombositleri aktive ederler ve hemostaza destek olurlar. Vücut tarafından emilmek üzere yerlerinde bırakılabilirler. Örnek olarak oksitlenmiş selüloz, jelatin (hidrolize kollajen), kollajen ve sentetik ürünler verilebilir.

Safılaştırılmış kollajen yaprak hemostatik etkiye sahiptir; kanın üzerinde pıhtılaşabileceği bir fiziksel engel sağlar ve kollajen intrinsik koagölasyon yolağını aktive eder. Kollajen, yüksek gerilim kuvveti, esneklik ve yavaş bozunma hızından dolayı (3-6 hafta) ideal bir hemostiptik ajandır.(87) Kollajen yaprağın etkinliği kompresyona bağlıdır; bu nedenle kullanımı yeterli basıncın uygulanabileceği sınırlı alanlar dâhilinde kalabilmektedir.(81-88) Bunlara ek olarak, kollajen – TachoSil®’de işlendiği hali ile – immünolojik olarak güvenli kabul edilebilmektedir.(89)

3.1.3.3.Termal Koagölasyon Yöntemleri (Argon Plazma Koagölasyonu Yada Diatermi)

Termal koagölasyon teknikleri, yarayı koterize etmek için ısı enerjisi kullanır ve ameliyatlarda sıkça kullanılmaktadır.(90) Bununla birlikte, termal pıhtılaştırma sinirler de dahil olmak üzere bitişik yapılarda istenmeyen travmalara neden olabilmektedir(90) ve ameliyat sonrası bağlantılı enfeksiyon riskiyle birlikte her zaman belirli bir aşamaya kadar doku nekrozuna yol açarlar.(91-92)

3.1.3.4. TachoSil®'in Geliştirilme Gerekçesi

Klinik çalışmalar, kollajen yaprak ve fibrin kapatıcıların bir arada kullanımının, herhangi birinin tek başına kullanımından daha üstün olduğunu kanıtlamıştır.(88) TachoSil®, bu kombinasyon tedavisini daha da geliştirmek için ve lokal hemostaz ile doku kapanmasına destek olan kullanıma hazır, etkili ve güvenli bir ürüne olan önemli, karşılanmamış ihtiyacı cevaplamak üzere tasarlanmıştır.

3.2. Farmasötik Bilgi

3.2.1. Tanım

TachoSil®, özgün hemostatik ve atravmatik bir doku kontrol yardımcısıdır. TachoSil® cerrahi yama (Şekil 13), ameliyat sırasında, standart tekniklerin yetersiz kaldığı durumlarda, hemostazı iyileştirmek için kullanılan bir destekleyici tedavi olarak endikedir. TachoSil® yamanın zarar görmüş dokuya güçlü bir şekilde yapışması ile doku yüzeyinin bütünlüğü yenilenmiş ve korunmuştur.

TachoSil®, bir kollajen yamanın yalnızca insan plazma bileşenleri, fibrinojen ve trombin koagülasyon faktörleri ile kaplı olduğu, tek kullanıma-hazır sabit kombinasyondur. Böylelikle, TachoSil®, kollajen yaprak materyalinin mekanik desteği ile koagülasyon faktörleri I ve IIa'nın hemostatik ve yapışkan özelliklerini bir araya getirerek, hemostaza destek vermek için kanama yüzeyinde sağlam bir fibrin pıhtı yaratır. TachoSil® erişimin zor olduğu cerrahi alanlara uygulanabilir ve dokuya kompresyon yapılmasına izin verir.(88)



Şekil 13: TachoSil® Flaster, Aktif Yüzü Gösteren Riboflavin (Sarı Renk)

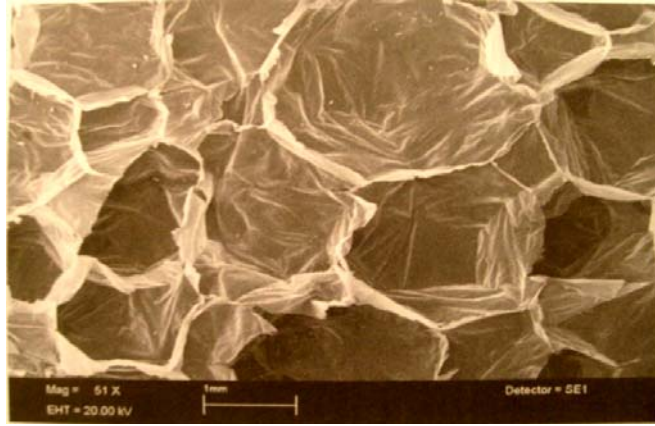
Her sünger cm² başına 5.5mg insan fibrinojeni, 2.0IU insan trombini ve at kollajeni, insan albümini, riboflavin (E101), sodyum klorür, sodyum sitrat (E331), L-arjinin-hidroklorür içermektedir.

Sıvı doku kapatıcıları, yaprak materyaller ve termal koagülasyon ile karşılaştırıldığında, TachoSil®'in çeşitli avantajları vardır; çünkü:

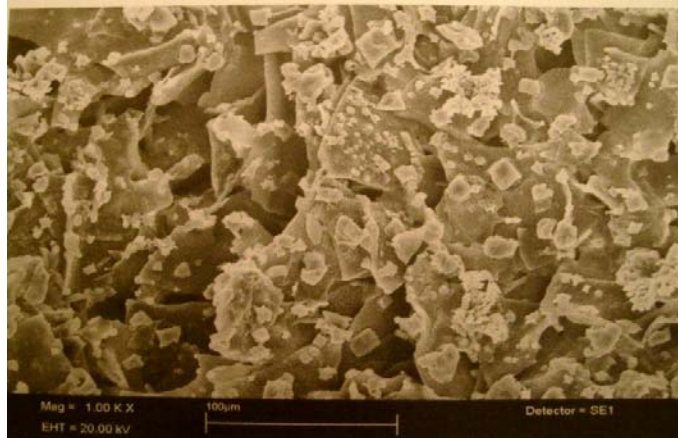
- * Kullanıma hazırdır
- * Hassas ve zarar görmüş dokulara atravmatik ve güvenilir destek sağlamaktadır, örn. Dalak yırtığı tedavisinde(88)
- * Organ hareketlerini takip edebilmelerine izin veren uzatılabilirlik ve bükülebilirlik özellikler sergilemektedir.(86)
- * Açık ve minimal invazif cerrahide kullanılabilir.(93)
- * Vücut sıvılarının varlığında kuvvetli biçimde yapışabilir.(86,88)
- * Uygulanmalarından sonra birkaç hafta içinde enzimatik olarak bozulurlar ve vücut tarafından güvenli bir biçimde emilir.(94)
- * Oda sıcaklığında saklanabilirler; ürünü korumak için buzdolabında saklamaya gerek yoktur ve ürünün donmasından kaçınılmalıdır.

3.2.2. Sunum

TachoSil®, BO2B-C ATC kodlu lokal bir hemostatik olarak sınıflandırılmıştır. TachoSil® beyazımsı ilaçlı bir sünger olarak tedarik edilmektedir. Aktif yüzünde kurutulmuş insan fibrinojen ve insan trombin katmanı bulunan ve daha sonra yüzeyi riboflavin ile sarıya boyanan ekuin kollajen süngerinden oluşmaktadır. Kollajen sünger, at tendonlarından (kollajen tip 1) yapılmıştır ve özel altıgen, bal peteği- benzeri bir yapısı vardır (Şekil 14). Klinik olmayan, in vivo çalışmalar, optimal etkin madde içeriğinin 5,5 mg fibrinojen ve 2,0 IU trombin/cm² TachoSil®'den oluştuğunu saptamıştır (Şekil 15).



Şekil 14: TachoSil® Bal Peteği Yapısının Taramalı Elektron Mikroskop Görüntüsü(x150)



Şekil 15: Kollajen Süngeri Kaplayan Kurumuş Koagülasyon Faktörlerinin Taramalı Elektron Mikroskop Görüntüsü (x 1000)

3.3. Farmakoloji

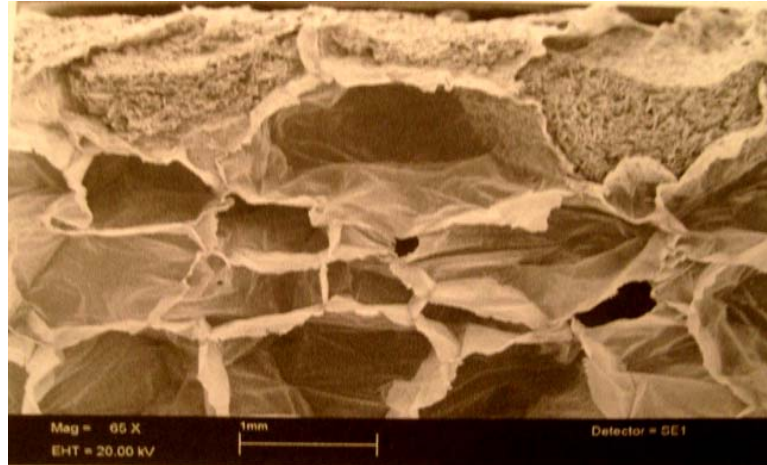
3.3.1. Klinik olmayan veriler

TachoSil®, hemostazı teşvik etmek için, bir kollajen süngerin mekanik destek ve trombosit aktive edici özelliği ile koagülasyon faktörlerinin hemostatik ve yapışkan özelliklerini bir araya getirmektedir.

3.3.2. Yapı

TachoSil®'in taramalı elektron mikroskop görüntüleri, kollajen süngerin altıgen, bal peteğine-benzer bir kapalı hücre ağından oluştuğunu göstermiştir. Süngerin yüzeyi açık girintiler içermektedir, aktif (kaplı) yüzde, bu girintilerde doku kapatıcı bileşenleri gömülü durumdadır (Şekil 16).(86)

Bu yapısal özellikler, TachoSil®'in emilim kapasitesi, sıklık ve mükemmel yapışkan özellikleri gibi pek çok özgün özelliğinden sorumludur.(86)

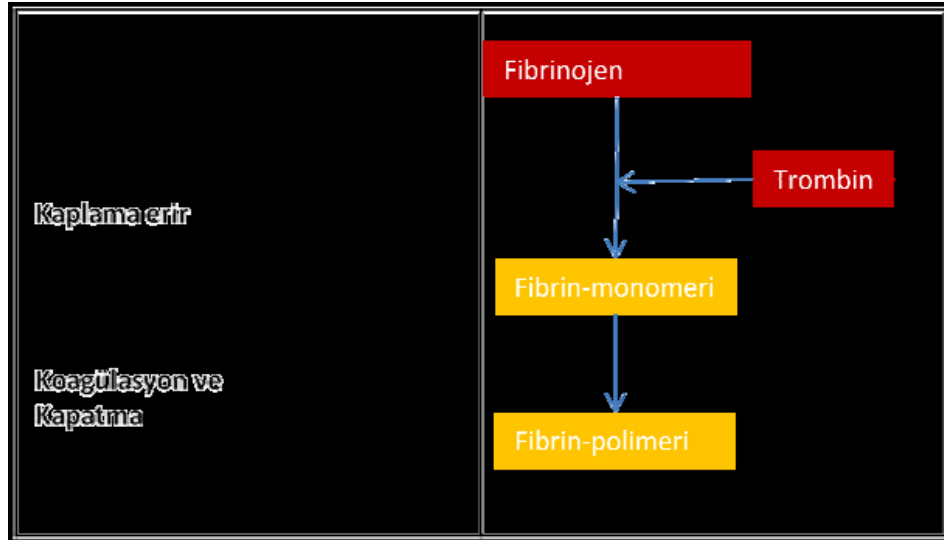


Şekil 16: TachoSil® Yamanın Taramalı Elektron Mikroskop Görüntüsü

Yandan görünüş (x 100). Üst katman, kurumuş koagülasyon faktörleri ile kaplı, kollajen süngerin kapalı hücre yapısıdır.

3.3.3. Etki Mekanizması

Aktif bileşenler, fibrinojen ve trombin, homojen olarak dağılmış ve kollajen süngere gömülü durumdadırlar. Kanamalı ya da sızıntılı bir doku (kan veya lenf) ile temas, kaplamanın erimesine ve serbest kalan koagülasyon faktörlerinin kan koagülasyon kaskadının son basamaklarının başlamasına neden olmaktadır. Fibrinojen kendiliğinden polimerleşen fibrin monomerlerine dönüşmektedir. Bunu takiben, fibrin polimerleri, sıkı ve mekanik olarak sabit bir ağ oluşturmak üzere endojen faktör XIII ile çapraz-bağlar kurar. Oluşan fibrin pıhtı, lokal hemorajinin etkili kontrolünü garanti altına alır ve yüksek yapışkan ve kapatıcı özellikler sağlar.(10,11) (Şekil 17)



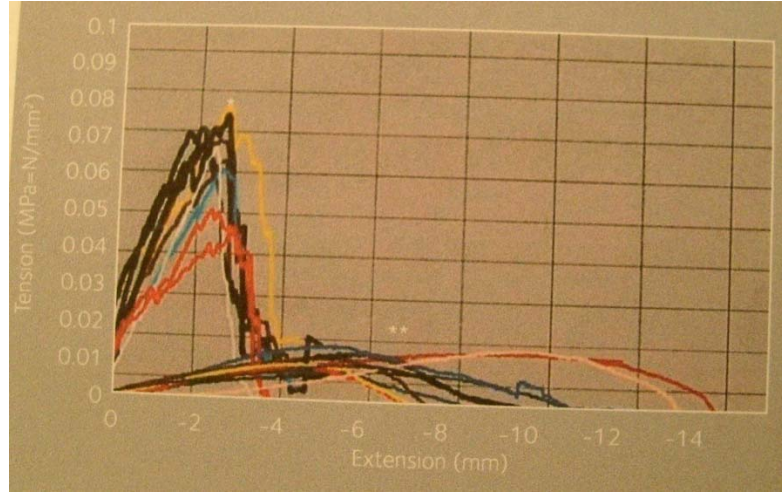
Şekil 17: TachoSil®'in Etki Mekanizması

(NB: TachoSil®'in Aktif Bileşenleri Kırmızı Kutularla Gösterilmiştir.)

Hemostatik etki TachoSil®'in özel yapısı ile desteklenmiş ve güçlenmiştir. Kollajen sünger hedef alandaki sıvıları emer ve böylelikle TachoSil® yamanın ilk yapışmasına katkıda bulunur, fakat gerektiğinde konumlandırma yine de düzeltilebilir. Aktive edilen koagülasyon faktörlerinden bırakılan fibrin ağı, sıvı ve hava geçirmeyen kapatma sağlamak için yapıyı güçlendirir ve korur.

3.3.4. Uzatılabilirlik

Traksiyon testleri sırasında, TachoSil®'in normal halde ve ıslak halde, uzatılabilirlik ve tensil kuvveti araştırılmıştır. TachoSil®'i fiziksel deformasyona uğratmak için bir traksiyon test cihazı (Instron 4500) kullanılmıştır. Materyalin deformasyona nasıl yanıt verdiğini göstermek için, güce karşılık uzatılabilirliği tanımlayan bir gerginlik/uzatılabilirlik grafiği oluşturulmuştur (Şekil 18).(86)



Şekil 18: Traksiyon Testi: Bir Kollajen Taşıyıcı İçin Gerginlik/Uzatılabilirlik Grafiği.
TachoSil®'in Normal* ve Islak** Halde Deformasyonu(86)

Grafik, TachoSil® kuru halde olduğunda gerginlik ve uzatılabilirlik safhasının kısa olduğunu göstermiştir. En yüksek tensil kuvvete ulaşıldığında, materyal kolaylıkla yırtılmıştır ve bu yanıt testeredişi- tipi eğri ile ifade edilmiştir. Bununla birlikte, TachoSil® ıslak olduğunda, gerginlik ve uzatılabilirlik safhası uzamıştır. En yüksek tensil kuvvete ulaşıldığında, uzun bir bel yeri fazı söz konusudur. Çalışmalar, tensil kuvvette düşüşün kuru/ıslak %71 olduğunu ve TachoSil® uzatılabilirliğinin ıslak olduğunda 2,5 oranında arttığını öne sürmüştür.(86) TachoSil®'in yüksek uzatılabilirliği, doku ve organların doğal

hareketlerini sürdürmelerine izin vermektedir. Bu nedenle, TachoSil®, yalnızca benzer uzatılabilirlik özellikleri taşıyan parankimatöz dokuların kontrolünde faydalı olmakla kalmayıp, ayrıca hareketli alanların yüzeylerinde, örn. Diyaframda hemostaz sağlamada da faydalı olmuştur.

3.3.5. Yapışma kuvveti

TachoSil®'in yapışma kuvvetini incelemek için basınç testleri yapılmıştır. İn vitro standart biyomekanik deneylerin yapılması için, domuz viseral plevrası monte edilmiş bir Carnot-Carbon difüzörü ile bir sızıntı kapatma modeli kullanılmıştır . Birkaç diğer dairesel yaprak materyali (3 cm çapında), birim başına TachoSil® ile aynı miktarda fibrinojen içeren fibrin yapıştırıcısı tarafından eşit şekilde kaplanmıştır (Beriplast® HS). Bunu hemen takiben, preparatlar, plevra örneğinde indüklenen standart dairesel sızıntıyı (1 cm çapında) kapatmak üzere, her 1 cm'lik sınırdaki birbirinin üzerine gelecek şekilde uygulanmıştır. Benzer şekilde, TachoSil® de serum fizyolojik ile ıslatıldıktan hemen sonra uygulanmıştır. Yapışma kuvveti, bir basınç rampası uygulayarak ve yaprak materyalinin biyomembrandan ayrıldığı basınç ölçülerek belirlenmiştir.(86,95,96) Çalışma, TachoSil®'in kullanıma hazırlanacak tedavilerinden anlamlı oranda daha yüksek bir yapışma kuvvetine sahip olduğunu saptamıştır.(Tablo 3) TachoSil®, diğer yapışkan fibrin preparatları ya da tek başına fibrin yapıştırıcıdan aşağı yukarı iki kat daha kuvvetli bir yapıştırıcı güce sahiptir.(86,93,97) Basınca dayanma kapasitesi ve mükemmel yapışma gücü, TachoSil®'in yapısına atfedilmektedir. Doku kapatıcı kollajen süngerin mağara-benzeri birimleri içinde gömülü durumdadır ve bir kez fizyolojik sıvı ile aktive edildiği zaman, sünger, hava ve sıvı geçirmeyen bir mühür oluşturmak üzere hedef doku ile kaynaşır.(86,93,97)

Tablo 3: Yapıştırma Gücü İçin Temel Basınç Testleri(97)

	Tolere edilen maksimum basınç (ortalama hPa değeri)
Sadece sıvı yapıştırma	
Beriplast®HS (Aventis- Behring)	8.2
Beriplast®HS (Aventis-Behring) ile kullanıma hazırlanacak yapıştırma	
Soft PGA Felt® (Aventis-Behring)	14.4
Tachotop® (Nycomed)	19.2
TissueFleece®E (Baxter)	30.7
Kullanıma-hazır yapıştırma	
TachoComb® (Nycomed)	59.7
TachoComb®H (Nycomed)	57.5
TachoSil® (Nycomed)	61.4

Referans: Travma, Şok, Enflamasyon ve Sepsis-Fizyopatoloji Dünya Kongresi'nden yeni baskı, Immune Consequences and Therapy, Munich (Germany), March 2-6, 2004, p. 263-264.

3.4. Farmakokinetik

Hayvan çalışmaları, pıhtılaşmış kaplamanın, fibrinoliz ve fagositoz ile metabolize edildiğini Göstermiştir.(98,99) Kollajen sünger, emici granülasyon dokusu tarafından devamlı bozunmakta ve bağ dokusundan oluşan bir yalancı-kapsüle dönüşmektedir.(98-101) Kaplanan alanın boyutuna, araştırılan organ sistemi ve hayvan türüne bağlı olarak, yaklaşık 12-24 hafta sonra, yalnızca birkaç kollajen süngerin kalıntıları bulunmuştur ve hiçbir tahriş bulgusuna rastlanmamıştır.(99)

3.4.1. Toksikoloji

Klinik alışmalarda, 6-7 TachoSil® yamaya kadar advers sonuçlar oluşmadan uygulanabilmiştir.(102)

3.4.2. İlaçlarla etkileşimler

Ürünün doğası nedeniyle, TachoSil® ile hiç resmi ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Öte yandan, TachoSil®'in güvenilirliği, anestezi altında çok sayıda eşzamanlı ilaç alan hastalarda yapılan klinik çalışmalar ile değerlendirilmiştir ve TachoSil® ile ilgili hiçbir ilaç-ilaç etkileşimine kanıt bulunmamıştır.

3.5. Klinik Etkinlik

TachoSil®'in hemostazı desteklemede gösterdiği klinik etkinlik, karaciğer rezeksiyonu geçiren hastalarda TachoSil®'in diğer cerrahi standartlar ile karşılaştırıldığı iki klinik çalışma(102) ile ve böbrek tümörlerinin ameliyatla alımında hastalarda standart dikiş ile TachoSil®'in karşılaştırıldığı bir çalışma ile ortaya konmuştur.(103,104) Pulmoner lobektomi geçirmekte olan hastalarda yapılan bir çalışma, intraoperatif hava kaçaklarına sahip hasalarda TachoSil®'in doku kapatıcı özelliklerini ortaya koymuştur.(105) TachoSil®'in çok çeşitli işlemde görülen klinik faydaları, önceki nesil ürünler olan TachoComb® ve TachoComb® H üzerinde yürütölen çalışmalar ve bu ürünlerden elde edilen derinlemesine klinik deneyimler ile desteklenmiştir. (80,81,88,106-109) TachoSil® önceki nesil ürünler ile aynı aktif bileşenleri, fibrinojen ve trombin, içermektedir ve klinik olmayan çalışmalarda ürün serilerinin biyoeşdeğerliğinin kanıtlanmasıyla, TachoComb® ve TachoComb® H'e ilişkin verilerin TachoSil® ile de ilgili olduğu kabul edilmiştir.(97)

3.5.1. Karaciğer Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda TachoSil® Etkinliği

Karaciğer, TachoSil® etkinliğini araştırmak için bir model olarak seçilmiştir. Karaciğer oldukça vasküler bir organdır ve hepatik sinüsoidal yapısı kan kaybını azaltmak için vazokonstriksiyonu indükleyen düz kasları içermemektedir. Bu nedenle, travmatik bir hasar sonucunda çok sayıda kanamalı bölge oluşumuna ya da, aynı zamanda biliyer ve seröz sızıntı bölgelerinin açığa çıktığı ameliyatlar sırasında oluşabilecek aşırı hemorajiye doğal bir yatkınlığı vardır. TachoSil®'in karaciğer kadar zorlayıcı bir organda elde ettiği başarı, TachoSil®'in başka bölgelerde de kullanılabilecek potansiyele sahip olduğuna işaret etmektedir. Bu klinik model, genel anlamda, TachoSil®'in hemostatik bir destekleyici tedavi olarak etkinlik ve güvenilirliğini ortaya koymuştur.

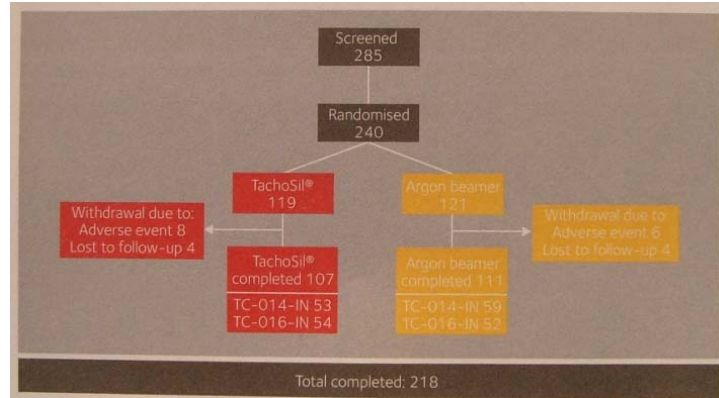
3.5.1.1.Karaciğer Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda Argon Lazer Tedavisine Karşı TachoSil®

En azından segmental karaciğer rezeksiyonu geçirmekte olan hastalarda yürütülen iki çalışmanın tasarımı, yeterli derecede benzerdir, bu da onların tek araştırma olarak bildirilmelerine yol açmıştır Her iki çalışma da, rezeksiyon yarısında ana damarlarda ameliyat ile birincil hemostaz sağlandıktan sonra minör sızıntı ya da hafif hemoraji için gerçekleştirilecek ikincil hemostatik tedavi olarak TachoSil® ve argon lazeri karşılaştırmayı amaçlamıştır. Karşılaştırmacı tedavi olan argon lazerinden, hepatik rezeksiyonlarda hemorajinin kontrolünü sağlamada yüksek etkili bir yöntem olarak bahsedilmektedir.(110,111) Bu ürünün doğası ve tedavi bölgesi gereği, klinik çalışmalar sırasında körleme ya da bir plasebo kullanımı söz konusu olmamıştır.

3.5.1.2. Çalışma Tasarımı

Herhangi bir tıbbi nedenden dolayı en az segmental karaciğer rezeksiyonu geçirmekte olan toplam 240 hasta, iki prospektif, açık-etiketli, çok-merkezli, faz III çalışmasında, ya TachoSil® ya da argon lazer tedavisine randomize olmuştur. 135 erkek (%56,2) ve 105 kadın (%43,7) bulunmaktadır ve hastaların %99'u beyazdır.

Tedavi grupları arasında demografikler, başlangıçtaki fiziksel durum, önceki tedaviler ya da rezekte edilen karaciğer segmentlerinin anatomik konumları bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.(102,115) (Şekil 19)



Şekil 19: TC-014-IN(115,116) ve TC-016-IN(102,117) Çalışmalarında Hastaların Randomizasyonu

3.5.1.3. Etkinliğin Değerlendirilmesi

Etkinliğin değerlendirilmesinde klinik sonlanım noktaları, nesnellik, ölçülebilirlik ve düzenleme şartları kriterlerine göre seçilmiştir.

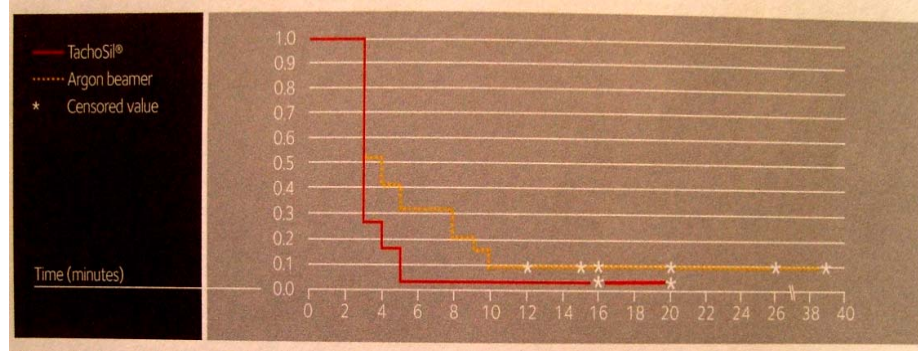
Her iki çalışmada da birincil etkinlik sonlanım noktası, TachoSil® ya da argon lazeri uygulanmasından sonra dakika bazında (dk.) intra-operatif hemostaza kadar geçen zaman olarak belirlenmiştir. Bu sonuç değişkeni, hemostatik tedavilerin klinik etkinliğini açıkça yansıtmaktadır ve nesnellik ve ölçülebilirlik kriterlerini karşılamaktadır. Hemostaza kadar geçen zaman, klinik

Çalışmalarda bir etkinlik sonlanım noktası olarak sıkça kullanılmakta ve düzenleyici makamlar tarafından fibrin kapatıcı ürünlerin hemostatik etkinliğinin nesnel değerlendirmesi için “altın standart” olarak önerilmektedir.(118)

İkincil etkinlik sonlanım noktası, drenaj hacmi, drenaj sıvısındaki hemoglobın konsantrasyonu, drenaj süresi ve kan substitsyonuna ihtiyaı içermektedir. Karaciğer çalışmalarından hiç biri, ikincil sonlanım noktaları için istatistiksel bakımdan anlamlı farklar gösterme gücüne sahip olmamıştır.(115,116)

3.5.1.4. Birincil Sonlanım Noktalarının Sonuçları

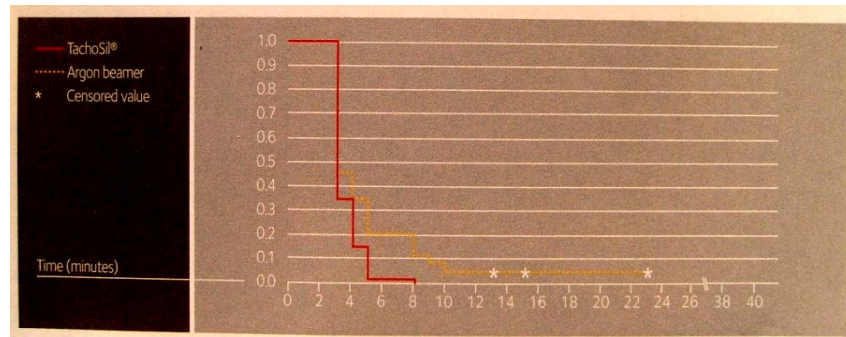
Her iki çalışmada, TachoSil®'in, hızlı ve etkili intra-operatif hemostaz elde etme bakımından, argon lazer tedavisi üzerinde anlamlı derecede üstünlük sağladığı gösterilmiştir. TC-014-IN çalışmasında ortalama hemostaza kadar geçen zaman, TachoSil®-tedavi grubunda 3,9 dakikadır (medyan 3.0, aralık 3-20 dk.), argon lazeri grubunda ise 6,3 dakikadır (medyan 4,0, aralık 3-39 dk.) ($p=0.0007$). Hemostaza kadar geçen zaman için yaşam tablosu tahminleri, yani belirli bir zamanda hala kanaması olan hasta fraksiyonu aşağıda verilmiştir (şekil 20). Grafik, tedavi uygulandıktan yalnızca 3 dakika sonra halen kanaması devam eden hastalardan oluşan fraksiyon, TachoSil® tedavisi alanlarda, argon lazer tedavisi alanlara kıyaslandığında daha düşüktür.(115)



Şekil 20: TC-014-IN(115,116) Çalışmasında Hemostaza Kadar Geçen Zaman İçin Yaşam Tablosu Tahmin Grafiği

Destekleyici parametrik analizler, argon lazerine kıyasla TachoSil® için tahmini ortalama hemostaza kadar geçen zaman oranının 0,38 olduğunu belirlemiştir (%95 CI: 0,22-0,68, $p=0,0009$). Bu oran, o anki çalışma koşullarında, TachoSil®'in, argon lazeri tarafından gerek duyulan zamanın (%100) %38'i kadarında hemostaz elde ettiğine işaret etmektedir.(115)

Benzer şekilde, TC-016-IN çalışmasında, TachoSil® ve argon lazeri tedavi grupları içinde ortalama hemostaza kadar geçen zaman, sırasıyla 3,6 (medyan 3,0, aralık 3-8 dk.) ve 5,0 dakikadır (medyan 3,0, aralık 3-23 dk.)($p=0,0018$). Hemostaza kadar geçen zaman için yaşam tablosu tahminleri aşağıda verilmiştir.(102,117) (Şekil 21)

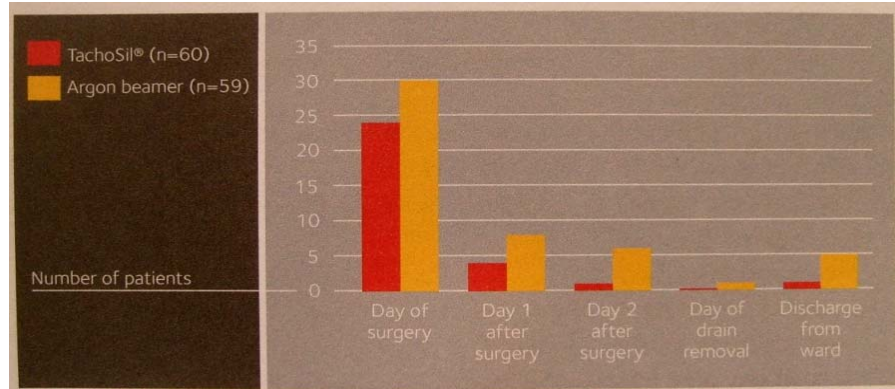


Şekil 21: TC-016-IN(117) Çalışmasında Hemostaza Kadar Geçen Zaman İçin Yaşam Tablosu Tahmin Grafiği

Argon lazeriyle kıyaslandığında, TachoSil® için tahmini ortalama hemostaza kadar geçen zaman oranı 0,61'dir (%95 CI: 0,47-0,80, p=0,0003), bu da TachoSil®'in, argon lazeri tarafından gerek duyulan zamanın (%100) %61'i kadarında hemostaz elde ettiğine işaret etmektedir.

3.5.1.5. Destekleyici Sonlanım Noktası Sonuçları

Yalnızca TC-016-IN çalışmasında, tam kan, taze dondurulmuş plazma ve paketlenmiş eritrosit hücreleri dâhil olmak üzere kan transfüzyonu ihtiyacı söz konusu olmuştur. Ameliyat öncesinde tedavi grupları arasında benzer hemoglobin konsantrasyonları ve hematokrit değerleri söz konusu olmasında karşın, ameliyat gününde ve ameliyat sonrasında, kan substitüsyonuna ihtiyaç duyan hasta sayısı, argon lazer tedavisi alan hastalar ile karşılaştırıldığında TachoSil® alan hastalar arasında daha düşük olma eğilimindedir (Şekil 22). Diğer hiçbir destekleyici sonlanım noktası, tedavi grupları arasında tutarlı farklar ortaya koymamıştır.



Şekil 22: TC-016-IN(117) Çalışmasında, Kan Substitüsyonuna İhtiyaç Duyan Hasta Sayısı

3.5.1.6. Karaciğer Rezeksiyonunda Destekleyici Veriler

TachoSil®'in argon lazer tedavisi üzerindeki üstünlüğü, TachoComb® H çalışma sonuçları ile desteklenmiştir.(119) Bu çalışmanın tasarımı yukarıda tanımlanan çalışmalar ile neredeyse aynıdır. Hastalar TachoComb® H (n=93) ya argon lazer (n=99) almak üzere ya da gözlem yapılacak şekilde (n=100) randomize edilmiştir; gözlem grubu rezeksiyon yarasının ilağı bezlerle kaplanması/basınç uygulamadan kompresyonunun yapılması ile ilgilidir.

Birincil sonlanım noktası, hemostaz ve doku kapanmasının elde edilmesi için gerekli ek cerrahi önlemlere olan ihtiyaçlar temel alınarak etkinliğin, cerrah tarafından değerlendirmesidir. Tedavi, TachoComb® H grubu hastalarında %91, argon lazer grubunda %79, gözlem grubunda ise %49 oranında etkili bulunmuştur. TachoComb® H grubu istatistiksel olarak argon lazer grubu ($p=0,0065$) ve gözlem grubundan ($p<0,0001$) üstündür.

Tacho Comb® H almak üzere kaydedilen hastalarda, diğer sonlanım noktaları da ayrıca anlamlı biçimde iyileşmiştir. Örneğin, medyan hemostaza kadar geçen zaman, argon lazer grubu ve gözlem grubu ile karşılaştırıldığında (her ikisi için 5 dk.), TachoComb® H grubunda (3 dk.) anlamlı oranda daha kısadır ($p<0,0001$). (119)

3.5.2. Kısmi Böbrek Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda TachoSil®

Etkinliğı

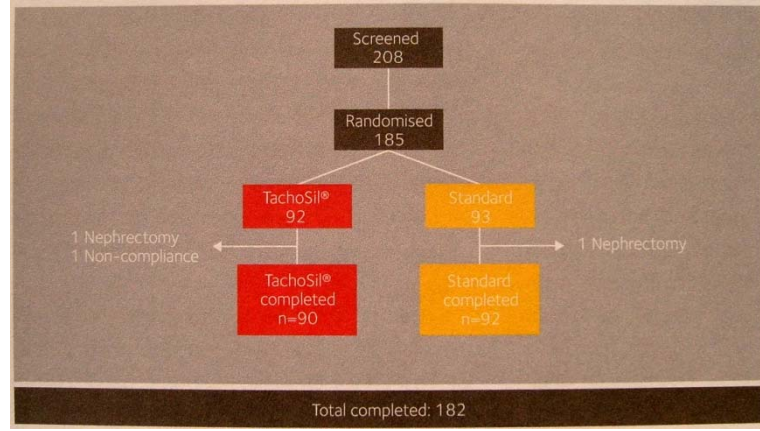
3.5.2.1. Yüzeysel Renal Tümör Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda Standart Cerrahi Tedavilere Karşılık TachoSil®

Bu çalışma, karaciğerden farklı olarak parenkimal organ sistemlerinde, TachoSil®'in hemostatik etkinlik ve güvenilirliğı için kanıt elde etme adına

başlatılmıştır. Modern tanı tekniklerinin ortaya çıkması ile renal tümörler, nefron-koruyucu cerrahinin artan bir rol oynadığı, daha erken, daha iyileştirilebilir bir aşamada saptanmaktadır. Nefron-koruyucu cerrahiden sonra uzun-vadeli kansersiz sağkalımın, özellikle bölgesel, kortikal tümörlü düşük evreli renal karsinom vakalarında, radikal nefrektomi ile benzer olduğu kanıtlanmıştır.(120,121) Karaciğer ve böbrek gibi farklı organlarda ameliyat sırasında hemostatik etkinliğin kanıtlanması, TachoSil®'in, hafiften sızıntıya kadar genel olarak hemoraji kontrolü için faydalı kabul edilebileceğine işaret etmektedir.

3.5.2.2. Çalışma Tasarımı

Çalışma, açık-etiketli, randomize, prospektif, çok-merkezli, paralel-grup çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmada, yüzeysel renal tümör rezeksiyonu geçirmekte olan toplam 185 hasta, yani idrar yoluna infiltre olmamış ve majör böbrek rezeksiyonu ya da ekstirpasyon gerektirmeyen tümörler kullanılmıştır. Tamamı beyaz olmak üzere, 119 erkek (%64) ve 66 kadın (%36) hasta bulunmaktadır. Tedavi grupları arasında başlangıç verileri, demografikler, fiziksel durum, eşlik eden hastalık bakımından anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte TachoSil® kullanan hastaların daha genç olması (61,5'e karşı 64,3 yaş) ve daha fazla sigara kullanması (haftalık 91'e karşı 62 adet) nedeniyle yaş ve sigara kullanım alışkanlıkları bakımından farklar söz konusu olmuştur.(Şekil 23)



Şekil 23: TC-015-IN(103,104) Çalışmasında Hasta Randomizasyonu

TachoSil® ya da standart dikiş randomizasyon, tümörün cerrahi rezeksiyondan sonra ve ana damarlarda kanamanın kontrolü için birincil standart tedaviler, örn. dikiş ve ligasyonlar uygulandıktan sonra yapılmıştır. Rezeksiyon yarasının ortalama alanı (sırasıyla, TachoSil® için 8,2 cm² ve standart hastalar için 8,1 cm²) ve birincil hemostaz için gereken zaman (sırasıyla, 8,5'e karşılık 8,4 dakika) bakımından bir farklılık bulunmamaktadır.

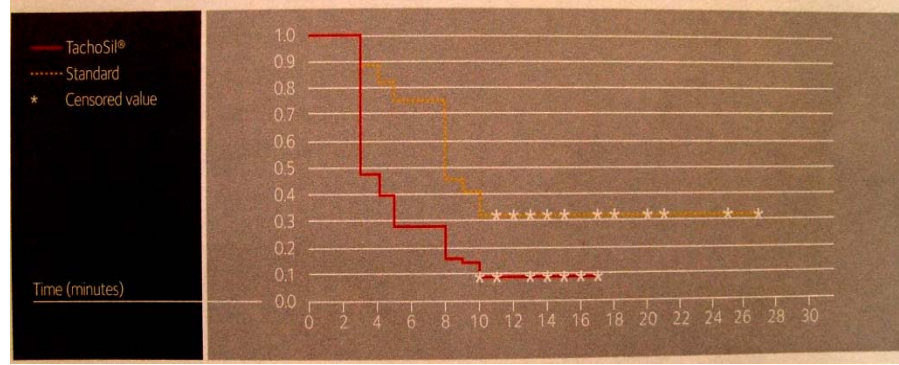
3.5.2.3. Etkinliğin Değerlendirilmesi

Birincil etkinlik noktası, intra-operatif olarak ölçülen hemostaza kadar geçen zamandır. İkincil etkinlik noktaları, randomize tedavinin uygulanmasından 10 dk. sonra hemostazlı hasta oranı ve ameliyattan sonraki ikinci gün ultrason ile ölçülen hematoma oluşumudur.

3.5.2.4. Etkinlik Sonuçları

Birincil sonlanım noktası olarak ortalama hemostaza kadar geçen zaman TachoSil® için 5,3 (3,0) dk, buna karşın standart tedavi için 9,5 dk.'dır (8,0). TachoSil®'in, standart dikiş üzerinde, rezeksiyon yarasında hızlı hemoraji

kontrolünün sağlanması konusunda anlamlı bir üstünlük sağladığını göstermektedir ($p<0,0001$, log-sıra testi).(Şekil 24)



Şekil 24: TC-015-IN(103,104) Çalışmasında Hemostaza Geçen Zaman İçin Yaşam Tablosu Tahminleri

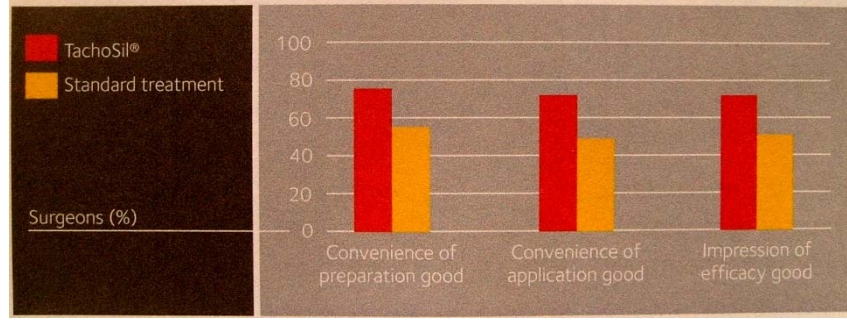
İkincil sonlanım noktası, 84 TachoSil® hastasına (%92) karşılık 62 standart hastada (%67) hemostazın 10. dakikada/dakika öncesinde elde edildiğini kanıtlamıştır. Yalnızca 7 TachoSil® hastasına (%8) karşılık 30 standart hastada (%33) 10. dk.'dan sonra hemostaz elde edilmiştir ($p<0,0001$, Cochran-Mantel-Haenszel testi). Ameliyat sonrasında hematoma oluşum olaylarında anlamlı bir fark bulunmamıştır: TachoSil® hastalarında 20/89 ve standart tedavi hastalarında 22/89.

Çalışma tedavi grupları arasında, ortalama boşaltım hacmi, ameliyattan sonraki birinci günde drenaj sıvısının hemoglobin konsantrasyonu, ortalama drenaj süresi ile ameliyattan sonraki 1. ve 2. günlerde kan ve sıvı substitüsyonu bakımlarından herhangi bir istatistiksel fark bulunmamıştır.

5 puanlık bir değerlendirme skalası kullanıldığında (1 [kötü], 5 [iyi]), standart tedaviyle kıyaslandığında, hazırlık uygunluğu, uygulama uygunluğu ve

etkinlik izlenimi bakımından TachoSil® sürekli daha yüksek skorlar elde etmiştir.

(Şekil 25) skor 5 için sonuçları göstermektedir.



Şekil 25: İki Tedavi İçin Cerrahin Derecelendirmesi(104)

3.5.3. Pulmoner Lobektomi Yapılan Hastalarda TachoSil® Etkinliği

3.5.3.1. Pulmoner Lobektomi Yapılan Hastalarda Standart Cerrahi Tedavilere Karşılık TachoSil® Etkinliği

Bu çalışmanın amacı, birincil zımbalamayı takiben intra-operatif kalıntı hava kaçaklarının ikincil kontrolünde, TachoSil® etkinliğini, standart cerrahi tedaviler (dikiş ya da zımbalama) ile karşılaştırmaktır.(105,122)

3.5.3.2. Çalışma Tasarımı

Bu açık-etiketli, randomize, prospektif, çok-merkezli, paralel-grup faz III çalışması, akciğer kanseri için pulmoner rezeksiyon geçirmekte olan 189 hastadan oluşmaktadır. 124 erkek (%66) ve 65 kadın (%34) hasta bulunmaktadır. Demografik başlangıç verileri, fiziksel koşullar ve pulmoner fonksiyon açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir.(105)

TachoSil® (n=96) ve standart tedavi (n=93) gruplarına randomizasyon sırasında hastalar ya hiç hava kaçağı sergilememeli (sınıf 0) ya da hafif ila orta

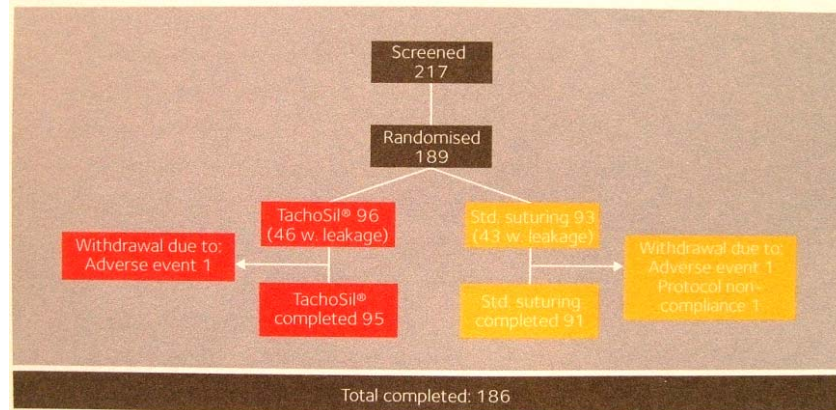
hava kaçağı (sınıf 1 ve 2) sergilemeliydiler; bu 20-25 cm H₂O standart hava-yolu basıncı altında suya batırma testi ile değerlendirilerek belirlenmiştir.

Şiddetli hava kaçağına sahip hastalar (sınıf 3), takip eden suya batırma testlerinde sınıf 0, 1 ya da 2 elde edilene kadar ileri dikiş ve zımbalamaya tabi tutulmuşlardır.

Hava kaçakları, aşağıda yer alan Macchiarini ve meslektaşlarının puanlandırma sistemi ile intra-operatif olarak değerlendirilmiştir.(123)

- * Sınıf 0/yok: hiç görünen kaçak bulunmamakta
- *Sınıf 1/hafif: sayılabilir kabarcıklar
- *Sınıf 2/orta: akım halinde kabarcıklar
- *Sınıf 3/şiddetli: birleşmiş kabarcıklar.

Hastalar randomizasyon sırasında hava kaçaklarının derecelerine göre sınıflandırılmışlardır; yani sınıf 0, ya da sınıflar 1-2. Akciğer şişirildiğinde, TachoSil® tedavisine randomize olan hastalarda, tüm akciğer rezeksiyon alanı ve özellikle hilar alan TachoSil® yamaları ile kaplanmıştır. Karşılaştırma grubunda ise cerrahın tercihinine göre hastalar ya ileri tedavi almamışlar ya da alışıldık yöntemler kullanılarak ek tedavi almışlardır. Her iki tedavi, hava kaçaklarının intra-operatif kontrolü sağlanana dek uygulanmıştır (Şekil 26).



Şekil 26: TC-013-IN(105) Çalışmasında Hasta Randomizasyonu

Randomizasyon sırasında ve hemen tedaviden önce kaçak bulunmayan hastalar (sınıf 0) 98 adettir (%52); bu rakam tedavi grupları arasında eşit şekilde dağılmıştır (TachoSil® ve standart tedavi için, sırasıyla 48'e karşılık 50 hasta).

3.5.3.3. Etkinlik Değişkenlerinin Değerlendirilmesi

Birincil sonlanım noktası ameliyattan 48 (± 6) saat sonra hava kaçağı insidansıdır. Hava kaçağı, standart bir göğüs drenaj sisteminde (Pleur-Evac® A-6000/6002, Deknatel Snowden Pencer/Genzyme), devamlı 10-15 cm H₂O emiş gücü ile, oluşan hava kabarcıklarının yokluğu/varlığı ile değerlendirilmiştir. Post-operatif hava kaçağı yoğunluğu yarı-nicel olarak Pleur-Evac® sisteminin yaptığı okumalar ile ölçülmüştür.

İkincil sonlanım noktaları:

*İlk test tedavisinden sonra intra-operatif hava kaçağı yoğunluğunda düşüş

*Post-operatif kaçağın yoğunluk ve süresi

*Ameliyattan 9 gün sonrasına kadar post-operatif göğüs tüpü drenajının süresi

3.5.3.4. Sonuçlar: Birincil Zımbalama Sonrasında Rezidüel Hava Sızıntısı Olan Hasta Grubu

Randomizasyonda sınıf 1-2 hava kaçağı olduğu belirlenen hastalarda (n=98) gerçekleştirilen destekleyici analizi bu grupta TachoSil®'in standart tedaviler üzerindeki üstünlüğünü kanıtlamıştır.

Özet olarak sonuçlar:

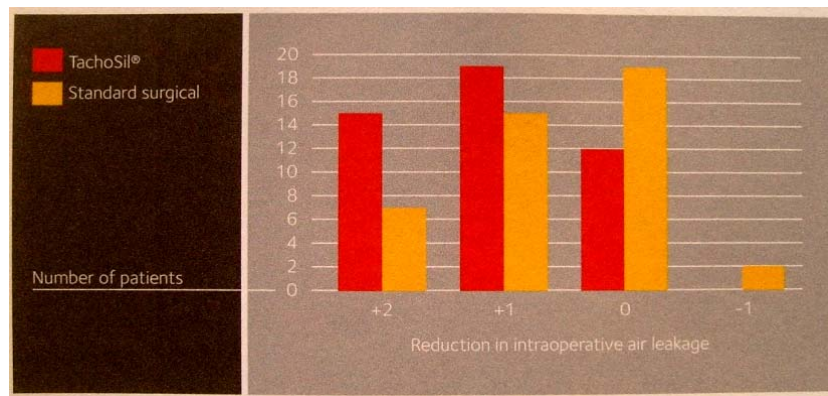
*Persistan hava kaçağı, TachoSil® ve standart tedavi gruplarında, sırasıyla %39 ve %49 olmak üzere ($p=0,29$), 48. saatte varlığını sürdürmüştür

($p=0,29$). Standart tedavi ile karşılaştırıldığında, TachoSil®'in OR'si 0,61 olarak bulunmuştur (%95 CI: 0,24-1,56). Randomizasyon sırasında düşük miktarda hava kaçağı sahibi hasta bulunması nedeni ile, bu tercih edilen trend istatistiksel olarak bir anlam oluşturmamıştır.

*İlk test tedavisinden sonra intra-operatif hava kaçağı yoğunluğundaki düşüş, standart tedavi ile kıyaslandığında, TachoSil® grubunda daha belirgindir ($p=0,015$). (105) (Şekil 27)

*Post-operatif hava kaçağı yoğunluğu için eğimin altında kalan ortalama alan (AUC), standart tedavi ile karşılaştırıldığında TachoSil® için anlamlı oranda daha düşüktür ($p=0,047$). (105)

*TachoSil® grubunda post-operatif hava kaçağı azalırken, iki tedavi grubu arasında göğüs tüpü ile drenaj süresi (1,9'a karşı 2,7 gün, $p=0,015$) farklılık göstermemiştir. (105) Göğüs tüpü ile drenaj için daha önceden belirlenmiş kriterlerin olmayışının, bu çelişkinin oluşumuna katkıda bulunmuş olabileceği akla yatkındır.



Şekil 27: Çalışmaya Sınıf 1-2 Hava Kaçakları İle Giren Hastalar İçin İntra-Operatif Hava Kaçağı Yoğunluk Skorundaki Düşüş(105)

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Denek Hayvanları

Bu çalışma,Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylandıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Labaratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde yürütülmüştür.

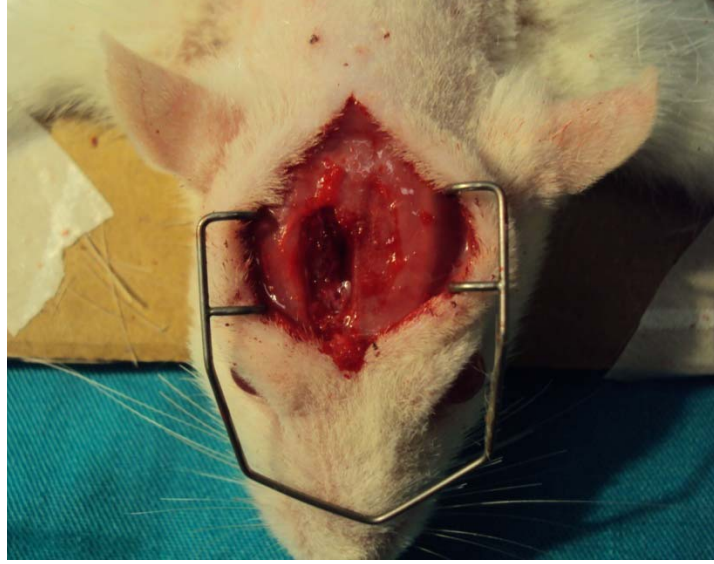
Çalışmada ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen toplam 24 adet wistar cinsi erişkin erkek rat kullanılmıştır.Ratlar altışarlı gruplara ayrıştırılıp toplam 4 grup oluşturuldu.Denekler oda sıcaklığında,besin ve su kısıtlaması olmadan en çok dörderli,en az ikişerli gruplar halinde uygun büyüklükteki kafeslerde tutuldular.Standart rat yemi ve musluk suyu ile beslenen hayvanlar çalışma öncesi adaptasyon için barınacakları ortamda 1 hafta tutıldılar.

4.2. Cerrahi İşlem

Tüm cerrahi işlemler steril koşullar altında temel cerrahi aletler,elektrikli drill ve cerrahi mikroskop yardımı ile gerçekleştirildi.

Genel anestezi kas içine enjekte edilen 35 mg /kg ketamin (Ketalar,Pfizer,İstanbul)ve 15mg/kg xylazine (Rompun,Bayer,İstanbul)karışımı ile sağlandıktan sonra , her ratın frontol ve paryetal bölgeleri traş edildi. Hayvanlar cerrahi masa üzerine ayakları ve kuyruklarından sabitlenerek prone pozisyonunda yerleştirildi. Operasyon sahası % 10' luk polivinilpirolidon-iyot ile sterilize edildi. Her ratın frontoparyetal bölgesine vertikal ekseninde orta hatta 15 numara bistüri ile cilt insizyonu yapıldı. Cilt flebi iki yana doğru disseke edilerek ekörtör yerleştirildi.Mikroskop altında her ratın sağ frontoparyetal bölgesinde kemik ince tur ile turlanarak yaklaşık 0.5x0.7cm ebadında dikdörtgen kraniektomi

yapıldı. Dura vertikal insizyon ile açılıp iki yana doğru genişletildi. Yaklaşık 0.5 cm lik dura defekti oluşturuldu ve BOS gelişi izlendi.(Resim 1)



Resim 1: Ratın Sağ Frontoparietal Bölgesine Yapılan Kranientomi ve Dura Defekti

İşlemler sırasında hemostaz amacı ile serum fizyolojik (SF) ile irrigasyon ve geride pamuk bırakmayan küçük kumaş parçacıkları (pedi) ile kompresyon uygulandı. İyileşme sürecini engelleyebilecek bipolar koagülasyon, sugicell, pamuk ve bonewax kullanılmadı.cerrahi işlemin sonunda cilt 5/0 vicryl kullanılarak primer kapatıldı.

Cerrahi işlemden sonra ratlar uyanana kadar ayrı ayrı kafeslerde tutuldu. Uyandıktan sonra herhangi bir nörolojik hasar ve genel sağlık durumları açısından gölendi. Hayvanlar üçlü gruplar halinde ortak kafeslere alınarak bakımları sürdürüldü.

4.3. Deney Grupları

I.Grup: ilk 6 rat erken kontrol grubu olarak seçildi ve dura defekti oluşturulup BOS gelişi görüldükten sonra cilt primer kapatıldı.

II.Grup: İkinci gruptaki 6 rat erken deney grubu olarak seçildi. Bu gruptaki ratlarda dura defekti oluşturulup BOS gelişi izlendikten sonra defakt üzerine yaklaşık boyutları 7x10 mm ebadında TachaSil konuldu. Belirtilen boyuttaki TachoSil defekt üzerine konulmadan önce steril SF'de 5dakika bekletildi. Fibrinojen ve trombinden oluşan sarı yüzey defekt üzeini örtecek, kollajen kısmı yukarıda kalacak şekilde yerleştirildi.(Resim 2a-2b) Cilt primer kapatıldı.

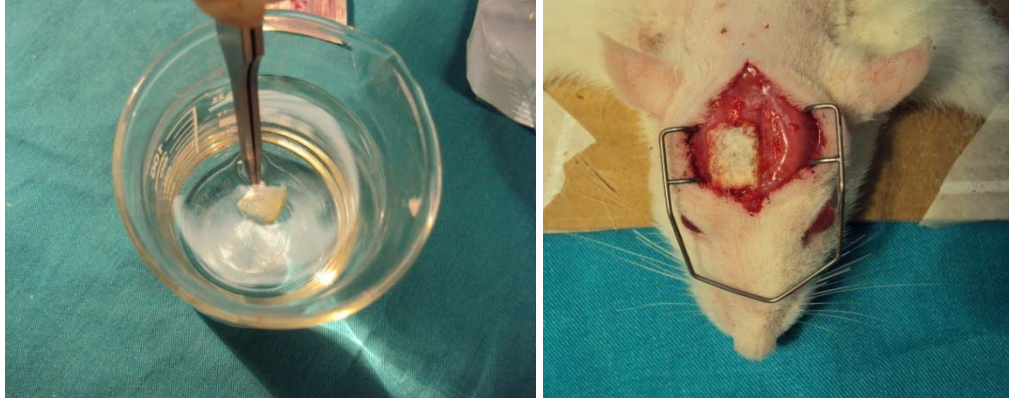


Resim 2: 2a-2b: 2a; Defekt için Uygun Boyuta Getirilmiş TachoSil, 2b;TachoSil'in Defekt Üzerine Yerleştirilmesi.

III.Grup: Üçüncü gruptaki 6 rat geç kontrol grubu olarak seçildi. Bu grupta dura da defekti oluşturulup BOS gelişi izlendikten sonra cilt primer kapatıldı.

IV.Grup: Bu grup taki 6 rat geç deney grubu olarak seçildi. Bu gruptaki ratlarda da dura defekti oluşturulup BOS gelişi izlendikten sonra defakt üzerine yaklaşık boyutları 7 x 10 mm ebadında TachaSil konuldu. Belirtilen boyuttaki TachoSil defekt üzerine konulmadan önce steril SF'de 5dakika bekletildi.

Fibrinojen ve trombinden oluşan sarı yüzey defekt üzeini örtecek, kollajen kısmı yukarıda kalacak şekilde yerleştirildi.(Resim 3a-3b) Cilt primer kapatıldı.



Resim 3: 3a-3b: 3a;TachoSil'in SF İle Islatılması, 3b;Defekt Üzerine Yapışan TachoSil

5. BULGULAR

5.1. Makroskopik Bulgular

Çalışmanın birinci haftasında erken kontrol ve erken deney grupları (I. ve II. Gruplar) sakrifiye edildi. Altıncı haftada ise geç kontrol ve geç deney grupları (III.ve IV. Gruplar)sakrifiye edildi. Ratlara 35 mg /kg ketamin ve 15mg/kg xylazine İ.M. yoldan verilerek genel anestezi altında ötenazi yapıldı.

I.Gruptaki ratların frontoparyetal orta hat eski cilt insizyonundan girildi.

Cilt altında BOS kolleksiyonu ile karşılaşıldı.(Resim 4a-4b)



Resim 4: 4-a: Erken Kontrol Grubunda Cildin Açılması İle Cilt-Atı BOS Kolleksiyonunun Sızması



Resim 4: 4-b: Erken Kontrol Grubunda Laterallere Sıyrılan Cilt Flebi Altında BOS Koleksiyonunun Görülmesi

II. Gruptaki ratların frontoparyetal orta hat eski cilt insizyonundan girildi. Cilt flebi laterallere sıyrıldı. 1 hafta önce konulan TachoSil'in şeklini ve bütünlüğünü koruduğu görüldü. Dokuya yapışık halde ve traksiyona dirençli idi. Cilt altında BOS koleksiyonuna dair herhangi bir bulguya rastlanmadı.(resim 5)



Resim 5: Defekt Üzerinde Tachosil Mevcut Olup Bos Koleksiyonuna Dair Bir Bulguya Rastlanmadı.

Her iki grup da histopatolojik inceleme için kafa derileri soyulduktan sonra , kafaları %10'luk tamponlu formalin solusyonu içerisinde patolojiye gönderildi.

III. Gruptaki ratlarda yine eski frontoparyetal orta hat cilt insizyonundan girildi. Cilt flebi iki yana doğru devrildi. Kemik defekt ve dural defektin üzerinde membranöz bir yapı ile karşılaşıldı. Erken kontrol grubuna göre cilt altı BOS kolleksiyonu daha az olmakla birlikte minimal BOS kolleksiyonuna rastlandı.(Resim6)



Resim 6: Geç Kontrol Grubu. Defekt Üstünde Minimal Bos Kolleksiyonu

IV. Gruptaki ratların da eski frontoparyetal orta hat cilt insizyonundan girildi. Cilt flebi her iki yana doğru devrildi. İlk operasyonda kemik ve dural defekt üzerine yerleştirilen TachoSil'in makroskopik olarak tamamen rezorbe olduğu görüldü. Cilt altında BOS kolleksiyonuna rastlanmadı.(resim 7)



Resim 7: Geç Deney Grubu. Tachosil'in Rezorbe Olduğu Ve Bos Koleksiyonu Olmadığı Görülüyor.

III. ve IV. grup da histopatolojik inceleme için kafa derileri soyulduktan sonra , kafaları %10'luk tamponlu formalin solusyonu içerisinde patolojiye gönderildi.

5.2. Patolojik Bulgular

Sakrifiye edilen hayvanların kafaları %10 luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde fiksasyon amacı ile 5 gün bekletildi. De-kalsifikasyon sonrası beyin bıçağı ile meningeal defektin oluşturulup takosil ile kapatılan bölgeleri antero-posterior düzlemde, önden arkaya doğru, dilimlenerek örnekledi. Her bir grup için kapatılmış defekt alanının tümü incelemeye alındı. Her bir hayvan için alınan örnekler birden (1) beşe (5) kadar numaralandırıldı. Tüm örnekler fiksasyon sonrası rutin parafin doku takibi işleminden geçirildi ve parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesit alınarak, hematoksilen-eozin boyama yapıldı. Işık mikroskopik olarak defekt oluşturulan alanda aşağıdaki parametreler değerlendirildi:

- 1)Hematom olup olmadığı, 2)İnflamatuar yanıt olup olmadığı,
- 3)İnflamatuar yanıt (+) ise, hücre tipi (akut / kronik – polimorfonükleer

lökosit/monosit/makrofaj), 4)Granülasyon dokusu oluşumu, 5)Sutür varlığı, 6)Yabancı cisim reaksiyonu olup olmadığı (multinükleer dev hücreler ve granülom formasyonu), 7)Fibroblastik sellüler reaksiyon, 8)Neo-dura oluşumu olup olmadığı (normal duraya benzeyen kollajenöz doku oluşumu, 9)TachoSil olup olmadığı. Bu parametreler her bir rat için ayrı ayrı bakılıp aşağıdaki tablo oluşturuldu.(Tablo 4a- 4b)

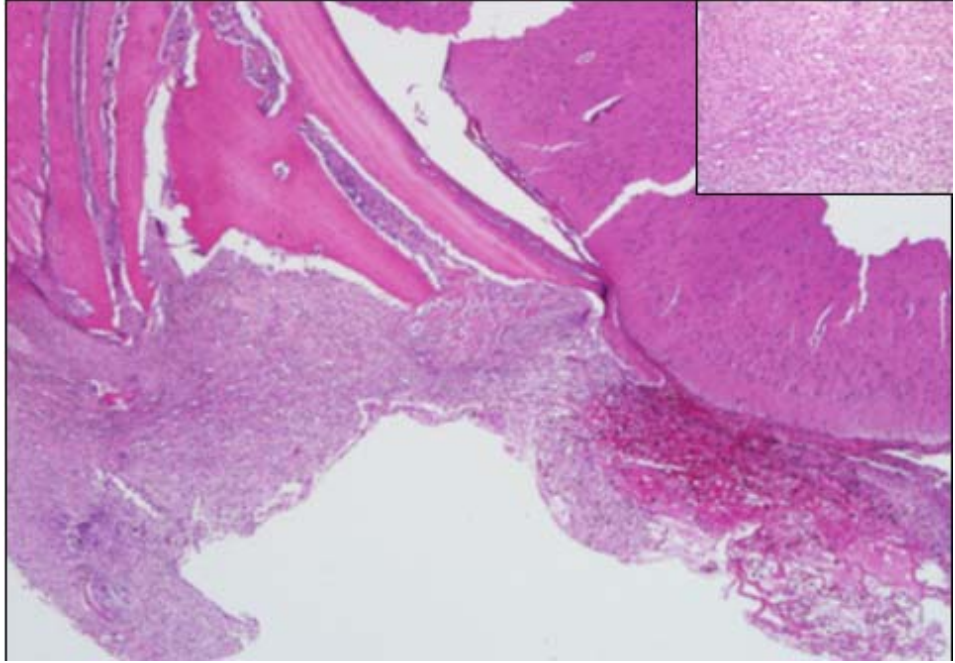
Tablo 4a: Hematom, İnflamatuar Cevap, Baskın İnflamatuar Hücre Tipi ve Granülasyon Dokusu Oluşumu Açısından Grupların Karşılaştırılması.

Sütun1	Hema- tom	İnflamatuar cevap	Baskın inflammatuar hücre tipi	Granülasyon dokusu oluşumu
BİRİNCİ GRUP				
1.hayvan	0	1	mononükleer	3
2.hayvan	0	1	mononükleer	3
3.hayvan	0	1	mononükleer	3
4.hayvan	0	1	mononükleer	3
5.hayvan	0	1	mononükleer	3
6.hayvan	0	1	mononükleer	3
İKİNCİ GRUP				
1.hayvan	0	3	PMNL	3
2.hayvan	0	3	PMNL	3
3.hayvan	1	3	PMNL	3
4.hayvan	0	3	PMNL	3
5.hayvan	1	3	PMNL	3
6.hayvan	0	3	PMNL	3
ÜÇÜNCÜ GRUP				
1.hayvan	0	0	0	0
2.hayvan	0	1	mononükleer	1
3.hayvan	0	0	0	0
4.hayvan	0	0	0	0
5.hayvan	1	1	mononükleer	1
6.hayvan	1	1	mikst, mononükleer+PMNL	1
DÖRDÜNCÜ GRUP				
1.hayvan	0	0	0	0
2.hayvan	0	0	0	0
3.hayvan	0	0	0	0
4.hayvan	0	0	0	0
5.hayvan	0	0	0	0
6.hayvan	0	0	0	0

Tablo 4b: Dev Hücre, Granülaom, Sütür Reaksiyonu, Fibroblastik Reaksiyon, Neo-Dura Oluşumu Ve Tachosil Rezorbsiyonu Açısından Gruplar Karşılaştırılmıştır.

Sütun1	Dev hücre	Granü-lom	Sü-tür	Fibroblastik reaksiyon	Neo-dura oluşumu	TachoSil olup olmadığı
BİRİNCİ GRUP						
1.hayvan	0	0	0	1	0	0
2.hayvan	0	0	0	1	0	0
3.hayvan	1	0	1	1	0	0
4.hayvan	1	0	1	1	0	0
5.hayvan	1	0	1	1	0	0
6.hayvan	2	0	1	1	0	0
İKİNCİ GRUP						
1.hayvan	3	0	1	1	0	1
2.hayvan	3	0	1	1	0	1
3.hayvan	3	0	2	2	0	1
4.hayvan	3	0	2	2	0	1
5.hayvan	3	0	1	2	0	1
6.hayvan	3	0	1	1	0	1
ÜÇÜNCÜ GRUP						
1.hayvan	1	0	3	1	1	0
2.hayvan	1	0	1	1	1	0
3.hayvan	0	0	0	1	1	0
4.hayvan	0	0	0	1	1	0
5.hayvan	1	0	1	1	1	0
6.hayvan	1	0	1	1	1	0
DÖRDÜNCÜ GRUP						
1.hayvan	1	0	1	1	1	0
2.hayvan	0	0	2	1	1	0
3.hayvan	1	0	1	1	1	0
4.hayvan	0	0	1	1	1	1
5.hayvan	0	0	0	1	1	0
6.hayvan	0	0	0	2	1	0

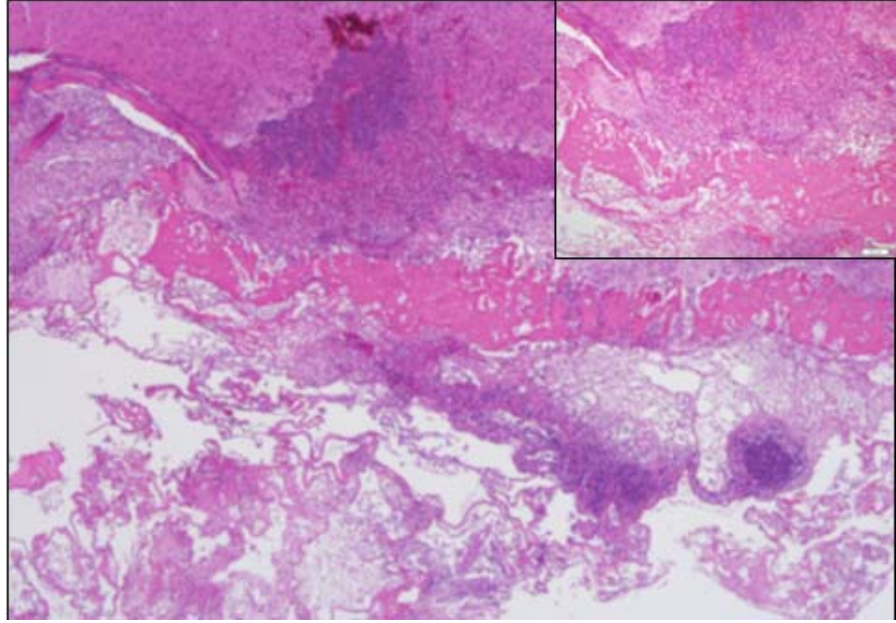
I. Grupta Defekt alanında mononukleer hücrelerin baskın olduğu minimal bir inflamatuvar yanıt ile karşılaşıldı. Semikantitatif gözlem ile granülasyon dokusunun üst düzeyde olduğu görüldü. Bugrupta dura rejenerasyonuna rastlanmadı. (Resim 8)



Resim 8: (Grup 1) Dural Defekt Alanında Kanama, Fibrinöz Eksuda ve Çevresinde Kronik İltihabi Granülasyon Dokusu Oluşumu,

H&EX40 (inset: Kronik İltihabi Granülasyon Dokusu Oluşumu, H&EX100).

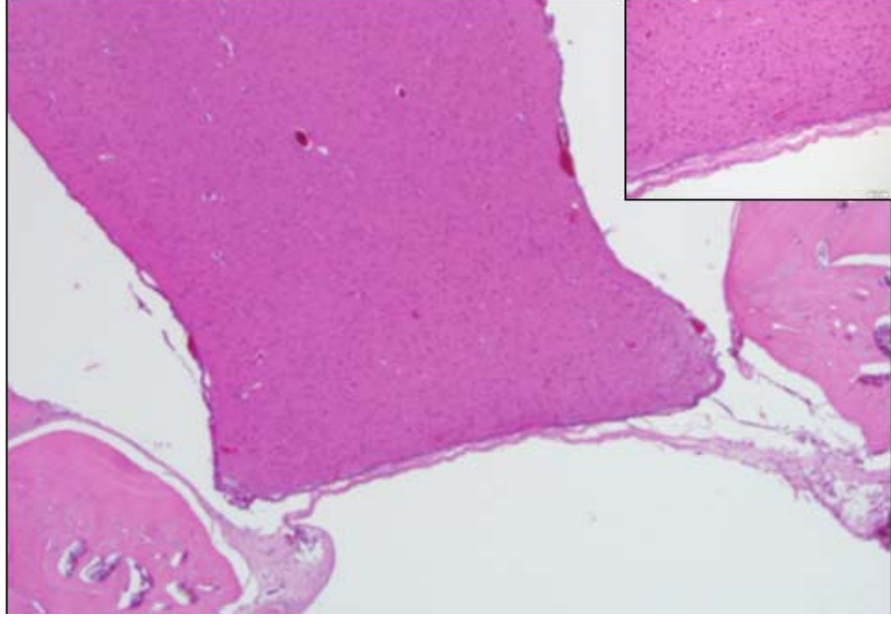
II. Grupta TachoSil'e karşı güçlü bir inflamatuvar yanıtın olduğu ve PMNL hücre hakimiyeti görüldü. Üst düzey bir granülasyon oluşumu ve orta düzeyde fibroblastik reaksiyon ile karşılaşıldı. Dura rejenerasyonu (Neo-Dura oluşumu) yoktu.(Resim 9)



Resim 9: (Grup 2) TakoSil İle Kapatılmış Dural Defekt Alanında Belirgin Polimorfonükleer Lökositik Hücre İnfiltrasyonu İle Karakterli Aktif İnflamatuvar Süreç

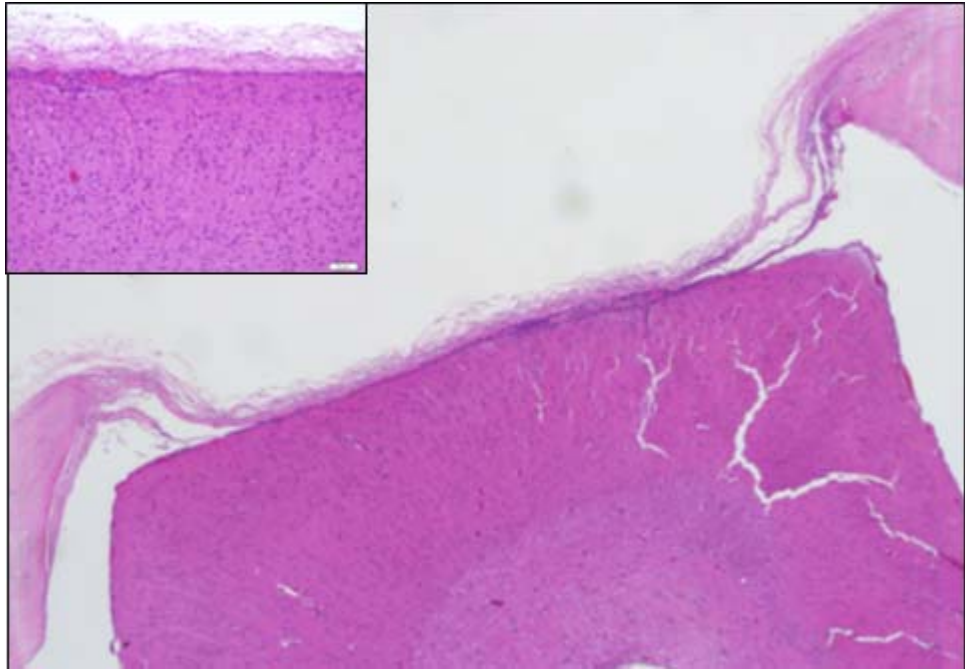
H&EX40 (inset:kortikal pararnkim içine uzanan akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu, H&EX100).

III. Grupta histopatolojik incelemede inflamatuvar yanıtın ve granülasyon oluşumunun I. Gruba göre az olduğu görüldü. Fibroblastik reaksiyonun ve neodura oluşumunun mevcut olduğu görüldü.(Resim 10)



Resim 10: (Grup 3) Dural Defekt Alanında Neodura Oluşumu, H&EX40 (inset: H&EX100)

IV. Grupta Histopatolojik incelemede II.grupta görülen güçlü inflamatuvar yanıtın ortadan kalktığı, granülasyon oluşumunun görülmediği ve zayıf bir fibroblastik reaksiyon olduğu görüldü. Bu grupta dura rejenerasyonunun tam olması dikkati çekti.Grubun sadece 1 olgusunda fokal rezüdü TachoSil alanı mevcut olup diğer olgularda komplet rezobsion izlendi.(Resim 11)



Resim 11: (Grup 4)Dural Defekt Alanında Neodura Oluşumu, H&EX100 (İnset: H&EX200)

5.3. İstatistiki Bulgular

İstatistiksel Yöntem:İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapıldı. Değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, median ve min-maks değerler, sayı ve yüzde ile özetlendi. Gruplar arası farklılıklar Kruskal Wallis testi ve ki kare testi ile araştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Grupların ikili karşılaştırmalarda p değeri üzerinde Bonferroni düzeltilmesi yapıldı.

Tablo 5 : Grupların Hematom Bakımından Karşılaştırılması

		Hematom			
		Negatif		Pozitif	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Grup	1	6	100,0	0	0,0
	2	4	66,7	2	33,3
	3	4	66,7	2	33,3
	4	6	100,0	0	0,0
Toplam		20	83,3	4	16,7

Gruplar arasında hematom pozitifliği bakımından farklılık yok (p=0,096)

Tablo 6: Grupların İnflamatuvar Cevap Bakımından Karşılaştırılması

		İnflamatuvar cevap								
		0		1		3		Ortalama ± Standart sapma	Median [Min- Maks]	P
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde			
Grup	1	0	0,0	6	100,0	0	0,0	1±0	1 [1-1]	<0,001
	2	0	0,0	0	0,0	6	100,0	3±0	3 [3-3]	
	3	3	50,0	3	50,0	0	0,0	0,5±0,6	0,5 [0-1]	
	4	6	100,0	0	0,0	0	0,0	0±0	0 [0-0]	
Toplam		9	37,5	9	37,5	6	25,0	1,1±1,2	1 [0-3]	

Gruplar arasında inflamatuvar cevap bakımından farklılık var (p<0,001).

Gruplar arası farklılıklar (p değerleri):

Grup 1 – Grup 2: 0,002*

Grup 1 – Grup 3: 0,180

Grup 1 – Grup 4: 0,002*

Grup 2 – Grup 3: 0,002*

Grup 2 – Grup 4: 0,002*

Grup 3 – Grup 4: 0,180

Tablo 7: Grupların Baskın İnflamatuar Hücre Tipi Bakımından Karşılaştırması

		Baskın inflammatuar hücre tipi								P
		0		Mikst, mononükleer+PMNL		Mononükleer		PMNL		
				Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
		Grup		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Grup	1	0	0,0	0	0,0	6	100,0	0	0,0	<0,001
	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	100,0	
	3	3	50,0	1	16,7	2	33,3	0	0,0	
	4	6	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Total		9	37,5	1	4,2	8	33,3	6	25,0	

Gruplar arasında baskın inflammatuar hücre tipi bakımından farklılık var ($p < 0,001$).

Gruplar arası farklılıklar (p değerleri):

Grup 1 – Grup 2: 0,004*

Grup 1 – Grup 3: 0,050

Grup 1 – Grup 4: 0,002*

Grup 2 – Grup 3: 0,001*

Grup 2 – Grup 4: 0,002*

Grup 3 – Grup 4: 0,075

Tablo 8: Grupların Granülasyon Dokusu Oluşumu Bakımından Karşılaştırılması

		Granülasyon dokusu oluşumu						Ortalama ± Standart sapma	Median [Min- Maks]	P
		0		1		3				
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde			
Grup	1	0	0,0	0	0,0	6	100,0	3±0	3 [3-3]	<0,001
	2	0	0,0	0	0,0	6	100,0	3±0	3 [3-3]	
	3	3	50,0	3	50,0	0	0,0	0,5±0,6	0,5 [0-1]	
	4	6	100,0	0	0,0	0	0,0	0±0	0 [0-0]	
Toplam		9	37,5	3	12,5	12	50,0	1,6±1,4	2 [0-3]	

Gruplar arasında granülasyon dokusu oluşumu bakımından farklılık var ($p < 0,001$).

Gruplar arası farklılıklar (p değerleri):

Grup 1 – Grup 2: 1,000

Grup 1 – Grup 3: 0,002*

Grup 1 – Grup 4: 0,002*

Grup 2 – Grup 3: 0,002*

Grup 2 – Grup 4: 0,002*

Grup 3 – Grup 4: 0,180

Tablo 9: Grupların Dev Hücre Bakımından Karşılaştırılması

		Dev hücre										
		0		1		2		3		Ortalama ± Standart sapma	Median [Min- Maks]	P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%			
Grup	1	2	33,3	3	50,0	1	16,7	0	0,0	0,8±0,8	1 [0-2]	0,001
	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	100,0	3±0	3 [3-3]	
	3	2	33,3	4	66,7	0	0,0	0	0,0	0,7±0,5	1 [0-1]	
	4	4	66,7	2	33,3	0	0,0	0	0,0	0,3±0,5	0 [0-1]	
Toplam		8	33,3	9	37,5	1	4,2	6	25,0	1,2±1,2	1 [0-3]	

Gruplar arasında dev hücre bakımından farklılık var (p=0,001).

Gruplar arası farklılıklar (p değerleri):

Grup 1 – Grup 2: 0,002*

Grup 1 – Grup 3: 0,818

Grup 1 – Grup 4: 0,310

Grup 2 – Grup 3: 0,002*

Grup 2 – Grup 4: 0,002*

Grup 3 – Grup 4: 0,394

Tablo 10: Grupların Sütür Reaksiyonu Bakımından Karşılaştırması

		Sütür										
		0		1		2		3				
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Ortalama ± Standart sapma	Median [Min- Maks]	P
Grup	1	2	33,3	4	66,7	0	0,0	0	0,0	0,7±0,5	1 [0-1]	0,354
	2	0	0,0	4	66,7	2	33,3	0	0,0	1,3±0,5	1 [1-2]	
	3	2	33,3	3	50,0	0	0,0	1	16,7	1±1,1	1 [0-3]	
	4	2	33,3	3	50,0	1	16,7	0	0,0	0,8±0,8	1 [0-2]	
Toplam		6	25,0	14	58,3	3	12,5	1	4,2	1±0,8	1 [0-3]	

Gruplar arasında sütür reaksiyonu bakımından farklılık yok (p=0,354)

Tablo 11: Grupların Fibroplastik Reaksiyon Bakımından Karşılaştırılması

		Fibroplastik reaksiyon			
		1		2	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Grup	1	6	100,0	0	0,0
	2	3	50,0	3	50,0
	3	6	100,0	0	0,0
	4	5	83,3	1	16,7
Toplam		20	83,3	4	16,7

Gruplar arasında fibroplastik reaksiyon bakımından farklılık yok ($p=0,066$).

Tablo 12: Grupların Neo- Dura Oluşumu Bakımından Karşılaştırılması

		Neo- dura oluşumu								Ortalama ± Standart sapma			Median [Min- Maks]	P
		0		1		2		3						
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%					
Grup	1	6	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0±0	0 [0-0]	<0,001		
	2	6	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0±0	0 [0-0]			
	3	0	0,0	6	100,0	0	0,0	0	0,0	1±0	1 [1-1]			
	4	0	0,0	2	33,3	2	33,3	2	33,3	2±0,9	2 [1-3]			
Toplam		12	50,0	8	33,3	2	8,3	2	8,3	0,8±0,9	0,5 [0-3]			

Gruplar arasında neo dura oluşumu bakımından farklılık var ($p<0,001$).

Gruplar arası farklılıklar (p değerleri):

Grup 1 – Grup 2: 1,000

Grup 1 – Grup 3: 0,002*

Grup 1 – Grup 4: 0,002*

Grup 2 – Grup 3: 0,002*

Grup 2 – Grup 4: 0,002*

Grup 3 – Grup 4: 0,065

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Beyin ve spinal kord; kranyum, vertebral kolon, meninksler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tarafından sarılmıştır. Meninksler üç ayrı katmandan oluşmuş membranöz yapılardır. Bu katmanlar içten dışa pia mater, araknoid, dura mater olarak sıralanır.(1) Dura, travma sonucu zedelenebilir veya cerrahi sırasında insize edilebilir ve tam olmayan dura kapanması BOS fistülü , hayatı tehdit eden menenjit veya birçok diğer komplikasyonlar ile sonuçlanabilir.Bu durum dural tamirin BOS basıncını karşılayabilecek şekilde yapılmasının önemini arttırmaktadır.Supratentoryal girişimlerde muhtemelen supin pozisyonda düşük intradural hidrostatik basınca bağlı olarak nadiren persistan BOS kaçanağına rastlanırken; yüksek intradural hidrostatik basıncın olduğu infratentoryal veya spinal cerrahide daha yüksek BOS kaçağı oluşma riski vardır.

Kranyal ve spinal cerrahi sonrası BOS kaçağının önlenmesi amacıyla birçok farklı yöntem geliştirilmiştir.(2)

Standart dura kapama yöntemleri suture atmak ve duraplasti materyalleri kullanmayı içerir. Bazı durumlarda konvansiyonel suture tekniği yetersiz kalabilir. Örneğin suture yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak iyileşme sürecini yavaşlatabilir ve BOS suture arasından veya iğne deliklerinden kaçabilir, bu durum özellikle yaşlılar ve radyoterapi görenlerde belirgindir.(3) Suture edilmiş duranın su geçirmez olacak şekilde sağlamlaştırılması amacıyla çoğunlukla fibrin yapıştırıcılar veya absorbe olabilen jelatin maddeler kullanılmaktadır. Fakat bu maddeler de çoğu zaman yetersiz kalır. Dura tamiri için ideal doku yapıştırıcısı halen bulunamamıştır.(4) Sentetik cerrahi membranların kullanımı ise duradaki

adezyon eksikliğine bağlı olarak yüksek postoperatif BOS kaçağı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(5-6)

Spinal cerrahi sonrası fibrozis başlıca kaslardan salınan ve epidural aralığa göç eden fibroblastlar tarafından sağlanmaktadır(7). Lomber disk cerrahisi sırasında küçük dural yırtıklar oluşabilir ve bunlar farkedilip onarılmazsa kendiliğinden fibroblast ve fibrositlerin yardımıyla kapanabilir(8).Antiaezyon jellerin lokal uygulanması fibroblast migrasyonunu inhibe etmekte ve duradaki küçük yırtıkların spontan iyileşmesini bozmaktadır(9).

Bu amaçla insan fibrinojen ve insan trombini katmanı ile kaplı kollajen bir süngerden oluşan TachoSil kullanılarak dural hemostazı teşvik etmek, BOS kaçağına karşı mekanik bir bariyer oluşturmak ve dural rejenerasyonu sağlamak mümkün olacaktır.

Hemostatik etki TachoSil®'in özel yapısı ile desteklenmiş ve güçlenmiştir. Kollajen sünger hedef alandaki sıvıları emer ve böylelikle TachoSil® yamanın ilk yapışmasına katkıda bulunur. Aktive edilen koagülasyon faktörlerinden bırakılan fibrin ağı, sıvı- ve hava-geçirmeyen kapatma sağlamak için yapıyı güçlendirir ve korur

Aktif bileşenler, fibrinojen ve trombin, homojen olarak dağılmış ve kollajen süngere gömülü durumdadırlar. Kanamalı ya da sızıntılı bir doku (kan veya lenf) ile temas, kaplamanın erimesine ve serbest kalan koagülasyon faktörlerinin kan koagülasyon kaskadının son basamaklarının başlamasına neden olmaktadır.

Fibrinojen kendiliğinden polimerleşen fibrin monomerlerine dönüşmektedir. Bunu takiben, fibrinpolimerleri, sıkı ve mekanik olarak sabit bir ağ

oluşturmak üzere endojen faktör XIII ile çapraz-bağlar kurar. Oluşan fibrin pıhtı, lokal hemorajinin etkili kontrolünü garanti altına alır ve yüksek yapışkan ve kapatıcı özellikler sağlar. (Şekil17) (10-11)

TachoSil®, ameliyat sırasında hemostaza topikal destek için geliştirilmiş, tek kullanıma-hazır sabit kombinasyon ve emilebilir bir tıbbi üründür. Optimum etkinlik için, TachoSil® yeterli miktarda ıslatılmalıdır ve hemostaz ile yapışma sağlanana dek (3-5 dakika) nazıkçe kompresyon uygulanmalıdır. Bazı durumlarda, nemlendirme işlemi ıslak cerrahi bir pedle de yapılabilir. TachoSil®'in birincil kullanım alanı açık ameliyatlardır ancak, TachoSil® ayrıca minimal invazif cerrahide de uygulanabilir. Klinik olmayan testlerden elde edilen veriler, TachoSil®'in hemostatik ve doku kapatıcı özellikleri için geniş çapta kanıt sağlamıştır.

Literatürde TachoSil®'in diğer standart tedavilerin üzerinde sağladığı klinik faydalar, karaciğer, böbrek ve akciğerde yapılan dört adet kontrollü klinik çalışma aracılığıyla ispatlanmıştır.(105)

TachoSil®'in, karaciğer rezeksiyonunda hemostazı, yüksek etkili olarak bilinen bir tedavi seçeneği olan standart argon lazer tedavisinden daha hızlı desteklediği gösterilmiştir.(102,115)

TachoSil®, böbrekte bulunan yüzeysel tümörlerin çıkarılması için gerçekleştirilen nefron-koruyucu cerrahide, standart dikişle kıyaslandığında daha üstün hemostatik etkililik sergilemiştir.(103,104)

Pulmoner lobektomide, birincil zımbalamayı takiben uygulanan standart cerrahi tedaviler (dikiş ya da zımba) ile karşılaştırıldığında, TachoSil®'in doku kapatma özelliklerinin kalıntı hava kaçakları olan hastalarda ameliyat sonrası oluşan hava kaçaklarının yoğunluğu ve süresini azalttığı gösterilmiştir.(105)

Anegg U. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, pulmoner lobektomi yapılan hastaların post-operatif hava kaçağının neden olduğu hastanede kalış süresinin maliyeti ile TachoSil maliyeti karşılaştırılmıştır. Avusturya ekonomik perspektifi baz alınarak yapılan hesaplamada TachoSil kullanımının daha ekonomik olduğu tespit edilmiştir.(124)

Carbon RT. ve arkadaşları, biyomateryallerin in vitro şartlarda dokuya yapışma gücünü test etmek için bir basınç odası modeli (Biosimulatör) geliştirmişlerdir.(Cornat-Carbon Diafizörü). Bu diafizörde çeşitli doku yapıştırıcılarının yapışma kuvveti karşılaştırılmıştır. Tolere edilen maksimum basınç (ortalama hPa değeri) uygulandığında TachoSil'in, diğer yapışkan fibrin preparatları ya da tek başına fibrin yapıştırıcıdan aşağı yukarı iki kat daha kuvvetli bir yapıştırıcı güce sahip olduğu gösterilmiştir (86,93,97)

TachoSil®'in ekuin ve insan bileşenleri teorik olarak bir hastalık bulaştırma riski taşımaktadırlar, ancak valide edilmiş virüs inaktivasyon basamakları içeren imalat süreci, büyük bir güvenilirlik aralığı sağlamaktadır. Genel olarak bu ürünün fayda/risk oranı değerlendirilirken, TachoSil® bileşenlerinin iyi anlaşılmış olduğu ve uzun yıllar boyunca tıbbi ürünlerde ve bileşenlerde kullanıldıklarına dikkat çekilmelidir.

Sonuç olarak, etkinlik ve güvenilirliğe ilişkin klinik veriler, standart teknikler elverişsiz olduğunda ya da kanama kontrolünde yetersiz kaldığı durumlarda, destekleyici bir hemostatik tedavi olarak TachoSil® kullanımının haklılığına işaret etmektedir. TachoSil®, özenli cerrahi tekniklerin yerine geçemez ancak alışlageldik tedavilere ek olarak kullanıldığında, anlamlı klinik faydalar sunar.

Bu çalışmada biz, Tachosil'in hemostatik etkinliğinin yanında BOS kaçağına karşı mekanik bir bariyer oluşturmayı ve dura rejenerasyonuna etkilerini göstermeyi amaçladık.

Çalışma, her biri altışar rattan oluşan 4 grupla yapıldı.

I.Grup,erken kontrol grubu olarak seçildi. Sağ frontoparyetal kraniektomi ardından dura defekti oluşturulup cilt primer kapatıldı. 1 hafta sonra bu gruptaki ratlar sakrifiye edildi. Cilt altında belirgin BOS kolleksiyonuna rastlandı (Resim 4a-4b). Ratlar histopatolojik incelemeye alındı. Birçok parametre değerlendirildi (Tablo 4a-4b). Defekt alanında mononukleer hücrelerin baskın olduğu minimal bir inflamatuvar yanıt ile karşılaşıldı. Semikantitatif gözlem ile granülasyon dokusunun üst düzeyde olduğu görüldü. Bu grupta dura rejenerasyonuna rastlanmadı. Minimal bir fibroblastik reaksiyon mevcuttu.(Resim 8)

II.Grup, erken deney grubu olarak seçildi. Sağ frontoparyetal kraniektomi ardından oluşturulan dura defekti üzerine TachoSil yerleştirilerek cilt primer kapatıldı. 1 hafta sonra bu gruptaki ratlar sakrifiye edildi. Cilt altında BOS kolleksiyonuna rastlanmadı (Resim 5). TachoSil'in şeklini ve bütünlüğünü koruduğu görüldü. Dokuya yapışık ve traksiyona dirençli idi. Ratların histopatolojik incelemesinde birçok parametre değerlendirildi (Tablo 4a-34). Burada TachoSil'e karşı güçlü bir inflamatuvar yanıtın olduğu ve PMNL hücre hakimiyeti görüldü. Üst düzey bir granülasyon oluşumu ve orta düzeyde fibroblastik reaksiyon ile karşılaşıldı. Dura rejenerasyonu (Neo-Dura oluşumu) yoktu.(Resim 9) Neo-Dura oluşumu görülmemesine rağmen ortamda BOS kolleksiyonu olmaması TachoSil'in lokal bariyer etkisi ve duraya güçlü bir şekilde yapışmasının bir neticesi olduğu düşünüldü.

III.Grup, geç kontrol grubu olarak seçildi. Sağ frontoparyetal kraniektomi ardından dura defekti oluşturulup cilt primer kapatıldı. Ratlar 6 hafta sonra sakrifiye edildi. Erken kontrol grubuna göre daha az olmakla birlikte minimal BOS kolleksiyonu izlendi (Resim 6). Histopatolojik incelemede (Tablo 4a-4b) inflamatuvar yanıtın ve granülasyon oluşumunun 1. Gruba göre az olduğu görüldü. Fibroblastik reaksiyonun ve neo-dura oluşumunun mevcut olduğu görüldü. (Resim 10) Geç dönemde neo-dura oluşumuna rağmen cilt altında minimal BOS kolleksiyonuna rastlanması, BOS un erken dönemde cilt altına sızarak burada birikmesi ve emilememesine bağlı olduğu düşünüldü.

IV.Grup, geç deney grubu olarak seçildi. Sağ frontoparyetal cilt insizyonunu takiben oluşturulan dura defekti zerine TachoSil yerleştirildi. Ratlar 6 hafta sonra sakrifiye edildi. İlk operasyonda yerleştirilen TachoSil'in tamamen rezorbe olduğu ve cilt altında BOS kolleksiyonu olmadığı görüldü (Resim 7). Histopatolojik incelemede II.grupta görülen güçlü inflamatuvar yanıtın ortadan kalktığı, granülasyon oluşumunun görülmediği ve zayıf bir fibroblastik reaksiyon olduğu görüldü. Bu grupta dura rejenerasyonunun tam olması dikkati çekti (Tablo 4a-4b).Grubun sadece 1 olgusunda fokal rezüdü TachoSil alanı mevcut olup diğer olgularda komplet rezorbsiyon izlendi. (Resim 11) Ortamda TachoSil olmadığı halde BOS kolleksiyonuna rastlanmaması, erken evrede lokal bariyer etkisi oluştıran ve dokuya sıkıca yapışan TachoSil'in altta dura rejenerasyonuna imkan sağlayacak ortamı sağladığına işaret etmektedir.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapıldı. Değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, median ve min-maks değerler, sayı ve yüzde ile özetlendi. Gruplar arası farklılıklar Kruskal Wallis testi ve ki kare

testi ile araştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Grupların ikili karşılaştırmalarda p değeri üzerinde Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Gruplar serebral hematom bakımından karşılaştırıldığında, olgularda serebral hematoma rastlanmadığı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü(Tablo 5).

Gruplar inflamatuvar cevap bakımından karşılaştırıldığında, I.ve II. gruplarda akut inflamatuvar yanıtın olduğu, III. ve IV. gruplarda inflamatuvar yanıtın gerilediği anlaşılmaktadır. Gruplar arasında inflamatuvar yanıtın istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu görüldü (Tablo 6)

Gruplar baskın inflamatuvar hüce tipi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (Tablo 7).

Gruplar granülasyon oluşumu açısından karşılaştırıldığında, I. ve II. gruplarda ileri derecede oluşan granülasyonun, III. ve IV. gruplarda azalıp yerini neo-dura oluşumuna bıraktığı dikkati çekmektedir. Gruplar arasında granülasyon oluşumunun istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü(Tablo 8).

Gruplar defekt alanında bulunan dev hücre bakımından karşılaştırıldığında, II. grupta dev hücre yoğunluğunun fazla olduğu diğer gruplarda daha az olduğu görüldü. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu farklılık anlamlı kabul edildi (Tablo 9).

Gruplar stür reaksiyonu bakımından karşılaştırıldığında, her grupta bir miktar reaksiyon geliştiği ve bu reaksiyonların istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark yaratmadığı görülmektedir(Tablo 10).

Gruplar fibroblastik reaksiyon bakımından karşılaştırıldığında, her grupta bir miktar reaksiyon geliştiği ve bu reaksiyonların istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark yaratmadığı görülmektedir(Tablo 11).

Gruplar dura rejenerasyonu (neo-dura oluşumu) açısından karşılaştırıldığında, I. ve II.grupta neo-dura oluşumunun görülmediği, III. ve IV. grupta neo-dura oluşumunun mevcut olduğu görüldü. Neo-dura oluşumu açısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur(Tablo 12).

Dural rejenerasyonun arttırılarak BOS kaçağının engellenmesine yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Doğulu F. ve arkadaşları fibroblast growth factor-2' nin ratlarda dura iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmış ve postoperatif 3. günde dura iyileşmesinin anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir.(125) Kurt G. ve arkadaşları lokal ve sistemik fenitoinin dura iyileşmesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Sistemik fenitoin kullanımının dura iyileşmesi üzerine olumlu etkileri anlamlı kabul edilmiştir. Dura rejenerasyonu 1. Haftada başlamıştır.(126) Bu her iki çalışmada da dura rejenerasyonu operasyondan günler sonra meydana gelmiş, ancak rejenerasyon tamamlanıncaya kadar duradan BOS kaçağı olmadığına dair bir bulgu mevcut değil. Bizim alışmamızda kullandığımız TachoSil, dura üzerine sıkıca yapıştığından uygulamadan hemen sonra BOS kaçağı durmakta ve dura rejenerasyonu kesintisiz bir şekilde devam etmektedir.

Travama ya da nöroşirürjikal girişimler sonrası hasta morbidite ve mortalitesini olumsuz yönde etkileyen BOS kaçağının engellenmesi amacıyla birçok çalışma yapılmış ve birçok ürün geliştirilmiştir. Dura iyileşmesinin hızlı ve sorunsuz gerçekleşmesi için duradan BOS kaçağının önlenmesi ve BOS kolleksiyonunun engellenmesi önem arzetmektedir.Bu çalışmada; insan fibrinajen ve insan trombin katmanı ile kaplı kollojen bir süngerden oluşan TachoSil kullanılarak dural hemostaz teşvik edilmiş, BOS kaçağına karşı mekanik bir bariyer oluşturulmuş ve dural rejenerasyonun sorunsuz bir şekilde tamamlanması mümkün olmuştur. BOS kaçağı, mevut komplikasyonları da göz önünde

bulundurulduğunda, nöroşirürjiyenlerin mesayisini alan bir konu olmaya devam ettiği sürece bu konudaki çalışmalar da devam edecektir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Hamanni MCJ, Sacksi MS, Malinin TI: Quantification of the collagen fibre architecture of human cranial dura mater. J. Anat 192:99-106, 1998
- 2) Sugawara T, Itoh Y, Hirano Y, Higashiyama N, Shimada Y, Kinouchi H, Mizoi K: Novel dural closure technique using polyglactin acid sheet prevents cerebrospinal fluid leakage after spinal surgery. Neurosurgery 57(4 Suppl): 290-294, 2005
- 3) Forer B, Vesilyev T, Brosh T, Kariv N, Trejo LL, Gil Z, Katzir A, Fliss DM: Dural defect repair with fascia by a CO2 laser system in a porcine model. Laryngoscop 116(6): 1002-1007 2006
- 4) Preul MC, Bichart WD, Muench TR, Spetzler RF: Toward optimal tissue sealants for neurosurgery: Use of a novel hydrogel sealant in a canine durotomy repair model. Neurosurgery 53: 1189-1199, 2003
- 5) Nagata K, Kawamoto S, Sashida J, Abe T, Mukasa A, Imaizumi Y: Mashend-glue technique to prevent leakage of cerebrospinal fluid after implantation of expanded polytetrafluoroethylene dura substitute: Technical note. Neurol Med Chir 39: 316-319, 1999
- 6) Nakajima S, Fukuda T, Hasue M, Sengoku Y, Haraoka J, Uchida T: New technique for application of fibrin sealant: Rubbing method devised to prevent cerebrospinal fluid leakage from dura mater sites repaired with expanded polytetrafluoroethylene surgical membranes. Neurosurgery 49(1): 117-23, 2001
- 7) Robertson JT, Smith JS, Powers N, Nelson PA: Prevention of cerebrospinal fistulae and reduction of epidural scar with new surgical hemostat device in a porcine laminectomy model. Spine 28(19): 2298-2303, 2003

- 8) Le AX, Rogers DE, Dawson EG, Kropf MA, De Grange DA, Delamarter RB: Unrecognized durotomy after lumbar discectomy: A report of four cases associated with the use of ADCON-L. *Spine* 26(1): 115-118 , 2001
- 9) Kuhn J, Hofmann B, Knitelius HO, Coenen HH, Bevermeyer H: Bilateral subdural hematoma and lumbar pseudomeningocele due to a chronic leakage of liquor cerebrospinalis after a lumbar discectomy with the application of ADCON-L gel . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1031-1033.2005
- 10) Sierra DH. Fibrin sealant adhesive systems : a review of their chemistry, material properties and clinical applications. *J Biomater Appl* 7: 309-352, 1993
- 11) Bloom AL. Physiology of blood coagulation. *Haemostasis*; 20 Suppl 1: 14-29, 1990
- 12) Sadler TW. Santral sinir sistemi. In: Sadler TW, ed. *Langman's medical embrioloji*. 7th.ed. Williams and Wilkins: 358-396,1995
- 13) Dziegielewska KM, Ek J, Habgood MD, Saunders NR. Development of the choroid plexus. *Microscopy Research and Technique* 2001; 52:5-20
- 14) Grossman RI, Yousem DM. Cranial anatomy. In: Grossman RI, Yousem DM, ed. *Neuroradiology*. 2nd ed. Elsevier Inc, 2003;37–96
- 15) Begsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurgery Clinics of North America* 2001;36:631–638
- 16) McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J Neurosurg* 1983;59:369–383
- 17) McComb JG. Cerebrospinal fluid physiology of the developing fetus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:595–599

- 18)** Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications of therapy. *Neurosurg Rev* 2004;27:145–165
- 19)** Bradley WG, Scalzo D, Queralt J, Nitz WN, Atkinson DJ, Wong P: Normal pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology* 1996;198:523–529
- 20)** Men S. BOS akım hastalıkları ve hidrosefali. *Nöroradyoloji manyetik rezonans uygulamaları*. 2006;80–96
- 21)** Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *The Lancet Neurology* 2003;2:506-511
- 22)** May C, Kaye JA, Atack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapoport SI. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology* 1990;40:500–503
- 23)** Papaiconomou C, Bozanovic-Sosic R, Zakharov A, Johnston M. Does neonatal cerebrospinal fluid absorption occur via arachnoid projections or extracranial lymphatics? *Am J Physiol* 2002;283:869–876
- 24)** Greitz D, Greitz T. The pathogenesis and hemodynamics of hydrocephalus. A proposal for a new understanding. *Int J Neuroradiol* 1997;3:367–375
- 25)** Ommaya AK: Cerebrospinal fluid Fistula in: Wilkins RH, Rengachary SS. *Neurosurgery*. New York, McGraw Hill Book Company, 1985, pp 1637-1647
- 26)** Spetzler RF, Zabranski JM: Cerebrospinal fluid fistula: their management and repair. Youmans JR: *Neurological Surgery*. Third edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990, pp 2269-2289
- 27)** Couldwell MLJ. *Brain Surgery*. New York, Churchill Livingstone Inc. 1993. Pp 2329-2342

- 28)** Maylar CG, Archer NH, Lamb VA. Ventriculostomy-related infections. A prospektive epidemiologic study. N Eng J Med 310: 553, 1984
- 29)** Alintadi J, Martin W, Harvey J: Evaluation of cerebrospinal fluid rhinorrhea by metrizamide computed tomographic cisternography. Neurosurgery 16: 54-60, 1985
- 30)** Okada J, Tsuda T, Takasgi S: Unusually late onset of cerebrospinal fluid rhinorrhea after head trauma. Surg Neurol 35: 213-217,1991
- 31)** Mc Cormack B, Cooper PR, Persky M: Extracranial repair of cerebrospinal fluid fistulas: Technique and results in 37 patients. Neurosurgery27: 412-417,1990
- 32)** Persky MS, Rothstein SG, Breda SD: Extracranial repair of cerebrospinal fluid otorhinorrhea. Laryngoscop 101: 134- 136, 1991
- 33)** Daly DT, Lydiatt WM, Ogren FP: Extracranial approaches to the repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea. ENT 71: 311-313, 1991
- 34)** Dodson EE, Gross CW, Swerdloff JL: Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea and skull bone defects: A review of twenty-nine cases. Otolaryngol. Head surg.111: 600-605, 1994
- 35)** Mattox DE, Kennedy DW: Endoscopic management of cerebrospinal fluid leaks and cephaloceles. Laryngoscope100: 857,1990
- 36)** Dagi TF, George ED: Surgical management of cranial cerebrospinal fluid fistulas. İn: Schidek HH, Sweet WH. Operative Neurosurgical Techniques. Third edition. Philadelphia, WB Saunders Company.1995,pp 117-131
- 37)** *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN. ANKEM Derg 2005;19(Ek 2):137-141.*

- 38) Mendelsohn DB, Hertzanu Y, Friedman R. Frontal osteoma with spontaneous subdural and intracerebral pneumatocele. *J Laryngol Otol* 1984; 98:543-545
- 39) Diegelmann, R.F., Evans, M.C. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing, *Front Biosci*, 2004. 9: 283-289.
- 40) Engin, A. Yara iyileşmesi In: Temel Cerrahi. Edited by Sayek, İ., 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara. 2004.pp: 266-277,
- 41) Govindarajan, R., Vijayakumar, M., Rao, C.V., Shirwaikar, A., Mehrotra, S., Pushpangadan, PHealing potential of anogeissus latifolia for dermal wounds in rats, *Acta Pharm*, .2004. 54: 331-338.
- 42) Regan, M.C., Barbul, A. 1994. The cellular biology of wound healing. In: Wound Healing . Edited by Schlag, G., Redl, H. Vol:1 pp: 3-17 Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Printed in Germany.
- 43) Vindinky, B., Gal, P., Toporcer, T., Langauer, F., Lenhardt, L., Borbov, N., Sabo, J. Histological study of the first seven day of skin wound healing in rats, *Acta Vet Brno*, 2006; 75: 197-202.
- 44) Calvin, M. Cutaneous wound healing, *Wounds*, 1998: 10, 1.pp.: 12-32.
- 45) Broughton II, G., Janis, J.E., Attinger, C.E. Wound healing: An overview, *Plast Reconstr Surg* 117 (Suppl.) 2006.: 1eS-32eS.
- 46) Singer, A.J., Clark, R.A.F. Cutaneous wound healing, *N Engl J Med*, 341,10: 738-746. 1999
- 47) Deodhar, A.K., Rana, R.E. Surgical physiology of wound healing: a review, *Postgrad Med*, 43, 2: 52-56. 1997
- 48) Li, J., Chen, J., Kirsner, R. Pathophysiology of acute wound healing, *Clin Dermatol*, 25: 9-18 2007

- 49)** Broughton II, G., Janis, J.E., Attinger, C.E. The basic science of wound healing, *Plast Reconstr Surg* 117 (Suppl.) 2006: 12S-34S.
- 50)** Erbil, Y. Yara iyileşmesi In: Genel Cerrahi. Edited by Kalaycı, G., pp:51-59 Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002
- 51)** Stadelmann, W.K., Digenis, A.G., Tobin, G.R: Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds, *Surg.* 176 (Suppl 2A) . 1998 : 26–38.
- 52)** Mutsaers, S.E., Bishop, J.E., Mcgrouter, G., Laurent, G.J. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis, *Int J Biochem Cell Biol*, 29, 1:1997: 5-17.
- 53)** Steven, J.P. Physiology of wound healing and surgical wound care, *ASAIO*, 46. 2000: S2-S5.
- 54)** Strodbeck, F. Physiology of wound healing, *Newborn Infant Nurs Rev*, 1, 1: 2001: 43–52.
- 55)** Aukhil, I. Biology of wound healing, *Periodontol*, 22 :2000: 44-50.
- 56)** Brunicardi, F.C, Andersen, D.A., Billiar, T.R., Dunn, D.L., Hunter, J.G., Matthews, J.B., Pollock, R.E., Schwartz, I.S. Wound healing. In: *Schwartz's Principles of Surgery*, 8th Ed, 2005. pp: 310-325, The McGraw-Hill Companies.
- 57)** Kirsner, R.S., Eaglsterin, W.H. The wound healing process, *Dermatol Clin*, 11, 4:1993: 629-640
- 58)** Gregory, S.S. The physiology of wound bed preparation. In: *Surgical Wound Healing and Management*, Edited by Granick, M.S., Gamelli RL, 2007. pp: 1-16, Informa, USA.

- 59) Anderson, D. Wound management in small animal practice, In Pract, 18: . 1996. 115-128.
- 60) Beanes, S.R., Dang. C., Soo, C., Ting, K. Skin repair and scar formation: the central role of TGF- β , Expert Rev Mol Med, 5, 21:2003.: 1-11.
- 61) Rigler D.J. Inflammation and repair. In Veterinary Pathology, 6nd Ed., Edited by Jones, T.C., Hunt, R.D., King, N.W., 1997 pp: 150-157, Williams & Wilkins, Pennsylvania.
- 62) Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, W.W. Hücre dışı yatak In: Harper'ınBiyokimyası, 2004. pp: 695-700, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- 63) Sağlam, M. Bağ dokusu. In: Genel Histoloji, 1987. pp: 127-151, 3. Baskı, Emel Matbacılık Sanayi, Ankara.
- 64) Diegelmann, R.F. Collagen metabolism, Wounds, 13, 5.2001.: 177-182.
- 65) Smith, E.L., Hill, R.L., Lehman, R.I., Lefkowitz, R.J., Handler, P., White, A. Connective tissue. In: Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry, 7nd Ed., 1983. pp: 211-239, McGraw-Hill, Tokyo.
- 66) Champe, P.C., Harvey, R.A. Globular and fibrous proteins. In: Lippincott's Lustrated Reviews: Biochemistry, 2nd Ed., 2005. pp: 25-44, Lippincott-Raven.
- 67) Erdoğan D: Özel Histoloji. Ankara: SBAP Yayınları, 1996
- 68) Erkocak A: Özel Histoloji, ed 4. Ankara: A.U Tıp Fakultesi Basımevi, 1982
- 69) Dickman CA, Rosenthal D, Regan JJ: Reoperation for herniated thoracic discs. J Neurosurg 91:157-162, 1999
- 70) Taner D: Fonksiyonel Anatomi, ed 6. Ankara: ODTU Yayıncılık, 2007
- 71) Gartner L: Color Textbook of Histology, ed 3: Saunders Elsevier, 2007

- 72)** Ross M: Histology AText and Atlas, ed 5: Lippincott Williams & Wilkins, 2006
- 73)** Dagi TF, Meyer FB, Poletti CA: The incidence and prevention of meningitis after basilar skull fracture. Am J Emerg Med 1:295-298, 1983
- 74)** Vandenabeele F, Creemers J, Lambrichts I: Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and duramater mater. J Anat 189 (Pt 2):417-430, 1996
- 75)** DiGiovanni AJ, Galbert MW, Wahle WM: Epiduramaterl injection of autologous blood for postlumbar-puncture headache. II. Additional clinical experiences and laboratory investigation. Anesth Analg 51:226-232, 1972
- 76)** Dingman RO: Factors of clinical significance affecting wound healing. Laryngoscope 83:1540-1555, 1973
- 77)** Natori, J., Shimizu, K., Nagahama, M., Tanaka, S. The influence of hypothyroidism on wound healing, J Nippon Med Sch, 66 ,3 :1999.: 176-180.
- 78)** Wozniak G. Fibrin in supporting surgical techniques: The importance of individual components. Cardiovasc Surg.2003; 11 Suppl 1 : 17-21
- 79)** Jackson MR. New and potential uses of fibrin sealants as an adjunct to surgical hemostasis. Am J Surg 2001; 182: 36-39
- 80)** Hollaus P, Pridun N. The use of TachoComb in thotacic surgery. Cardiovasc Surg (Torino) 1994; 35: 169-170

- 81) Schiele U, Kuntz G, Reigler A. Fixed combination of fibrin glue with a sheet of collagen. A'ready –to-use' local heamostyptic agent . Surgical Technology International 1991; 1: 120-124
- 82) Albala DM. Fibrin sealants in clinical practice. Cardiovasc Surg 2003; 11(S1): 5-11
- 83) Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealand ? Transfusion 1990; 30: 741-747
- 84) Beierlein W, Scheule AM, Antoniadis G, Braun C, Schosser R. An immediate allergic skin reaction to aprotinin after re-exposure to fibrin sealand. Transfusion 2000; 40: 302-305
- 85) Lawson, J.H.; K.A. Lynn; R.M. Vanmare; T. Dornzalski; K.F. Klemp; T.L. Ortel; L.E. Niklason; W. Parker. Antihuman Factor V Antibodies After Use of Relatively Pure Bovine Thrombin. Annals of Toracic Surgery 2005; 97:1037-1038
- 86) Carbon RT. Evaluation of biodegradeble fleece- bound sealing: history, material science and clinical application. In: Lewndrowski K, Wise DL, Trantolo DJ, Gresser JD, Yaszemski MJ, Altobelli DE,eds. Scientific and Clinical Applications.Marcel Dekker Inc, 2002: 587-650
- 87) Remberger K, Hubner G. (Experimental study on tissue and cell reaction after implantation of xenogeneic collagen sponges (author's transl)). Res Exp Med (Berl) 1979; 175: 67-79
- 88) Schiele U, Kuntz G, Reigler A. Haemostyptic preparations on the basis of collagen alone and as fixed combination with fibrin glue. Clin Mater 1992; 9: 169-177

- 89) Adelman-Grill, B.C.; K. Otto. Immunological Safety Evaluation of a Haemostytic Agent and Wound Dressing Made of Horse Collagen Fibrils. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 37(II), 1987; 7: 802-805
- 90) Massone PPB, Magnani B, Conti B, Lequaglie C, Cataldo I. Cauterization versus fibrin glue for aerostasis in precision resections for secondary long tumors. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 441-446
- 91) Steiniger JR, Fee WE, Nowels KW, Lusted HS, Wilkinson AH. The electrophysiologic and histologic effects of the Argon Beam Coagulator on peripheral nerves. *Laryngoscop* 1992; 102: 1263-1267
- 92) Postema RR, ten Cate FJW, Terpstra OT. Less hepatic tissue necrosis after argon beam coagulation than after conventional electrocoagulation. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 172(2): 177-180
- 93) Carbon RT, Baer K, Simon S, Huemmer HP. AMISA: innovative tissue management in MIS. *Min Invas Ther Allied Technol* 1999; 8: 347.
- 94) Osada A, Fuji TK, Tanaka H, Tsubata K, Yoshida T, Satoh KP. The clinical significance of TachoComb, a fibrin adhesive in sheet form. *Surg Technol Int* 1998; VII : 31-35.
- 95) Carbon RT, Schmind A, Baar S, Kriegelstein S. Tissue management with fleece-bound sealing. In: E Faist(editor):6th World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis: Pathophysiology, immune consequences and therapy. Munich, March 2-6, 2004. Medimond, Bologna; 257-267.
- 96) Carbon RT, Baar S, Kriegelstein S, Huammer HP, Baar K, Simon S-I. Evaluating the in vitro adhesive strength of biomaterials. Biosimulator for selective leak closure. *Biomaterials* 2003; 24; 1469-1475.

- 97)** Carbon RT, Kriegelstein S, Baar S, Schmind A, Weber P, Huammer HP. Tissue management with fleece-bound sealing: materials, material science and clinical implementation. 6th World Congress of Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis , 2-6 March 2004.
- 98)** Braun F, Holla J, Knapp W, Kovac W, Passl R, Spangler HP. Heterologous fibrinogen for tissue adhesion. Immunological and histological investigations (author's translation). Wien Klin Wochenschr 1975; 87: 815-819.
- 99)** Rolle U, Schneider A, Weib J, Schmind W, Bennek J. Histological findings of TachoComb applied on serosal defects in a rabbit model. 2000; 5th World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis .655-659.
- 100)** Schelling G, Block T, Blanke E, Hmmer C, Brendel W, Gokel M. The effectiveness of a fibrinogen-thrombin- collagen-based hemostatic agent in an experimental arterial bleeding model .Ann Surg 1987; 205: 432-435.
- 101)** Martis G, Miko I, Szendroi T, Kathi S, Kovaks J, Hazdu Z. Results with collagen fleece coated with fibrin glue (TachoComb). A macroscopical and histological experimental study. Acta Chir Hung 1997; 36: 221-222
- 102)** Broelsch CE, Frühaus NR, de HemptinneB, Klempnauer J, Mischinger HJ, Bücler M. TachoSil as haemostatic treatment in hepatic surgery. HPB 7(Suppl 1): 28. 2005
- 103)** Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID –TC– 015–IN . An open, randomised, prospective, multi-centre, parallel-group trial to compare

efficacy and safety of TachoComb S versus standart surgical treatment in patients undergoig surgical resection of superficial renal tumour. 2005.

- 104)** Van Poppel H, Siemer S, Lahme S, altziebler S, Machtens S, Strohmaier W, Wechsel H-W, Goebell P, Schmeller N, Oberneder R, Stolzenburg J-U, Becker H, Lüftenegger W, Tetens V, Joniau S. Kidney tumour resection with use of TachoSil as haemostatic treatment. Abstract no. 630, Annual congress of the European Association of Urology, Paris, 5-8 April 2006.
- 105)** Lang G, Csekeo A, Stamatis G, Lampl L, Hagman L, Marta GM, Mueller MR, Klepetko W. Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoComb) for treatment of air leakage after standard lobectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25: 160-166.
- 106)** Nistor RF, Chiari FM, Maier H, Hehl K. The fixed combination of collagen with components of fibrin adhesive - a new hemostyptic agent in skull base procedures. Skull Base Surgery 1997; 7: 23-30.
- 107)** Osada H, Tanaka H, Fujii TK, Tsunoda I, Yoshida T, Satoh K. Clinical evaluation of a haemostatic and anti-adhesion preparation used to prevent post-surgical adhesion. J Int Med Res 1999; 27: 247-252.
- 108)** Lorenz D, Scheele J. (The use of collagen fleece (TachoComb) in pancreatic surgery). Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe 1990; 23: 93-94.
- 109)** Matula CW, Steiger CN. Haemostasis and fleece-bound sealing in neurosurgery. 94pp. Thieme, Stuttgart-New York.2005

- 110)** Postema RR, Plaisier PW, ten Kate FJ, Terpstra OT. Haemostasis after partial hepatectomy using argon beam coagulation. Br J Surg 1993; 80: 1563-1565
- 111)** Papadimitriou JD, Fotopoulos AC, Prahalias AA, Vassiliou JG, Papadimitriou LJ. The impact of new technology on hepatic resection for malignancy. Arch Surg 2001; 136: 1307-1313
- 112)** Dere F. Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı. 2000; 3: 11-13
- 113)** Dere F. Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı. 2000; 3: 96-97
- 114)** Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Tissue renewal and repair: Regeneration healing and fibrosis. In : Robbins SL, Cotran RS, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 87-118
- 115)** Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID – TC-014 -IN. An open, randomized, prospective, multicentre, parallel-group phase III trial to compare efficacy and safety of TachoComb S and argon beamer in patients undergoing liver resection. 2002
- 116)** Frilling A, Stavrou G, Mischinger HJ, de Hemptinne B, Rokkjaer M, Klempnauer J et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as hemostatic agent during liver resection: a randomized prospective trial. Langenbeck's Arch Surg 2005; 390(2): 114-120

- 117)** Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID – TC-016- IN. An open, randomized, prospective, multicentre, parallel-group trial to compare efficacy and safety of TachoComb S versus argon beam coagulator treatment in subject undergoing liver resection (II). 2003
- 118)** Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Efficacy studies to support marketing of fibrin sealant products manufactured for commercial use.1999
- 119)** Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID–PHTC-009. A randomized, three parallel-group, open, multicentre study to evaluate efficacy and safety of the hemostatic and tissue sealant TachoComb H versus argon beamer versus no immediate secondary hemostatic treatment in patients undergoing liver resection. 2004
- 120)** Russo P: Evolving understanding and surgical management of renal cortical tumors. Mayo Clin. Proc. 200; 75: 1233-1235
- 121)** Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indication, techniques and outcomes. J Urol 2001; 166(1):6-18
- 122)** Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID – TC-013- IN. An open, randomized, prospective, multicentre, parallel-group phase III trial to compare efficacy and safety of TachoComb S versus standard surgical treatment in patients undergoing lung lobectomy for lung cancer and requiring treatment for air leakage after primary stapling.2004
- 123)** Macchiarini P, Wain J, Almy S, Darteville P. Experimental and clinical evaluation of a new synthetic, absorbable sealant to reduce air leaks in thoracic operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 751-758

- 124)** Anegg U, Rychlik R, Smolle-Jüttner F. Do the benefits of shorter hospital stay associated with the use of fleece-bound sealing outweigh the cost of the materials?. Interact CardioVasc Thorac Surg 2008;7:292-296
- 125)** Doğulu F, Nurata H. Deneysel olarak beyin omurilik sıvısı kaçağı oluşturulan sıçanlarda lokal fibroblast growth factor-2 kullanımının dura iyileşmesi üzerine etkileri. Gazi Üni.Tıp Fak. Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD. Tez 2007
- 126)** Kurt G, Ergün E.Deneysel olarak beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı oluşturulan sıçanlarda fenitoin sodyum kullanımının duramater iyileşmesi üzerine etkileri. Gazi Üni.Tıp Fak. Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD. Tez 2007

8. ÖZET

Travma veya cerrahi sonrası oluşan duramater kapanma defektleri, hastaların morbidite ve mortaliteleri üzerinde fatal sonuçlanabilecek kadar ciddi öneme sahiptir. Su ana kadar yapılan birçok araştırma ve uygulamalara rağmen tam bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Dura iyileşmesinin hızlı ve sorunsuz gerçekleşmesi için duradan BOS kaçağının önlenmesi ve BOS kolleksiyonunun engellenmesi önem arz etmektedir.

Bu amaçla insan fibrinajen ve insan trombini katmanı ile kaplı kollojen bir süngerden oluşan TachoSil kullanılarak dural hemoztazı teşvik etmek, BOS kaçağına karşı mekanik bir bariyer oluşturmak ve dural rejenerasyonu sağlamak mümkün olacaktır.

Çalışmada ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen toplam 24 adet wistar cinsi erişkin erkek rat kullanıldı. Ratlar altışarlı gruplara ayrıştırılıp toplam 4 grup oluşturuldu.

Her ratın frontoparyetal bölgesine vertikal ekseninde orta hatta 15 numara bistüri ile cilt insizyonu yapıldı. Cilt flebi iki yana doğru disseke edilerek ekertör yerleştirildi. Mikroskop altında her ratın sağ frontoparyetal bölgesinde kemik ince tur ile turlanarak yaklaşık 0.5x0.7cm ebadında dikdörtgen kraniektomi yapıldı. Dura vertikal insizyon ile açılıp iki yana doğru genişletildi. Yaklaşık 0.5 cm lik dura defekti oluşturuldu ve BOS gelişi izlendi.

I. ve III. gruplar, erken ve geç kontrol grubu olarak seçildi. Bu gruplara dura insizyonu yapıp cilt primer onarıldı. II. ve IV. gruplar ise erken geç deney grupları olarak seçildi. Bu gruptaki ratlarda dura defekti üzerine TachoSil yerleştirildi.

1. ve 6. haftaların sonunda ratlar sakrifiye edilip makroskopik olarak bakıldığında TachoSil konulan ratlarda BOS sızıntısına rastlanmazken, TachoSil konulmayan ratlarda belirgin BOS sızıntısına rastlandı. Histopatolojik incelemelerin neticesinde TachoSil'in neo-dura oluşumunu olumlu yönde etkilediği ve bu etkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

9. SUMMARY

Problems in watertight closure of dura-mater after a surgical intervention may lead to serious morbidity even mortality. Various attempts have been proposed for a perfect dural closure however CSF leakage in the postoperative period continues to be a serious problem. CSF leakage should be prevented for a fast and healthy dural healing.

This study aims to investigate the effects of a sponge – TachoSil® – containing human fibrinogen and thrombin in dural hemostasis, dural healing and CSF leakage. For this purpose we 24 Wistar male rats are divided into 4 different groups randomly. Each rat received a dural defect of 0.5 cm in diameter after a frontal craniectomy and CSF leakage was observed. Animals in groups I and III received no further treatment and their skin incision was closed in layer. TachoSil® was applied to the dural defects of the animals in groups II and IV. Animals in Group I and II were sacrificed at the end of the 1st week while animals in Group III and IV were sacrificed at the end of the 6th week.

At the end of the follow up period animals in the groups that did not receive TachoSil® demonstrated significant CSF leakage while animals treated with TachoSil® were intact. Positive effects of TachoSil® in formation of neo-dura was proved.



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 109-9170
KONU :

16.05/2011

Sayın

Prof.Dr.Şükrü AYKOL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Şükrü AYKOL, Burhan YAŞAR ve İpek Işık GÖNÜL'den oluşan, G.Ü.ET-11.046 kod numaralı ve "*Deneyisel Olarak Beyin Omurilik Sıvısı Kaçağı Oluşturulan Ratlarda Lokal TachoSil Kullanımının Dura İyileşmesi ve BOS Kaçağı Üzerine Etkileri*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-11.046 and entitled "*Effects of local TachoSil usage on CSF leakage and dura mater healing in an experimental rat model*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste


Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı