TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

LAPAROSKOPİK TÜMÖR CERRAHİSİNDE PORT SAYISININ TÜMÖR BÜYÜMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Dr. Ebru ESEN

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülent ERKEK

ANKARA
2012

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

LAPARASKOPİK TÜMÖR CERRAHİSİNDE PORT SAYISININ TÜMÖR BÜYÜMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ
başlıklı,

Dr. Ebru Esen'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05.09.2012

Prof. Dr. Semih Baskan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Erdal Anadol
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Üye

Doç. Dr. Bülent Erkek
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Üye/Tez Danışmanı

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, tezimin gerçekleşmesinde büyük yardım ve katkıları olan, değerli hocam Prof. Dr. İ. Ethem Geçim'e,

Uzmanlık eğitimimi aldığım kliniğimizi daha güzel ve daha verimli hale getirmeyi kendine görev edinen, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, akademik ve insani yönleri ile yol gösterici olan değerli hocam, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M.Semih Baskan'a,

Eğitimime katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı' ndaki tüm hocalarıma,

Asistanlık sürem boyunca her konuda yardımlarını gördüğüm ve bir cerrah olarak yetişmemde büyük katkıları olan Doç. Dr. Bülent Erkek, Doç. Dr. İlknur Kepenekçi Bayram, Doç. Dr. Atıl Çakmak, Doç. Dr.Volkan Genç, Op. Dr. Cihangir Akyol, Op. Dr. Erkinbek Orozokunov, Op. Dr. Bülent Aksel'e;

Tümör hücrelerinin çoğaltılmasını sağlayan AÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Fikret Şahin'e,

PET çekimlerinin gerçekleşmesinde yardımlarını esirgemeyen AÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Özlem Küçük ve Dr. Mustafa Filik' e,

İstatistiksel değerlendirmeyi gerçekleştiren AÜTF Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Atilla H. Elhan'a,

Deneyler sırasında yardımlarını esirgemeyen sevgili mesai arkadaşlarım Op. Dr. Gökçe Aylaz, Dr. Salim İ. Başçeken, Dr. Tevfik Eker, AÜTF Biyoteknoloji Enstitüsü' nden biyolog Özge Cumaoğulları' na

Beş yıllık asistanlık yaşantımı güzelleştiren, birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kliniğimiz ve ameliyathane hemşire ve tüm personeline,

Hayatım boyunca sonsuz desteklerini benden esirgemeyen, her türlü fedakarlığı ve özveriyi gösteren, varlıklarıyla bana her zaman güç veren aileme ve tüm dostlarıma,

en içten teşekkürlerimle

Dr. Ebru ESEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAYTEŞEKKÜR i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vii
RESİMLER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. İMMÜN SİSTEM 3
2.1.1. İmmün Sistem Hücreleri 3
2.1.2. Sitokinler 5
2.1.3. Histokompatibilite Genleri (Antijenleri) 9
2.1.4. Doku Hasarının İmmün Komponentleri 10
2.2. CERRAHİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ 11
2.3. İNFLAMASYON VE KANSER İLİŞKİSİ 16
2.4. KANSERDE CERRAHİNİN YERİ 19
2.4.1. Tarihçe 19
2.4.2. Cerrahi Tedavi 20
2.4.3. Laparoskopik Cerrahi 21
2.5. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ (PET) 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. DENEY HAYVANLARI VE DENEY ORTAMI 26
3.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI 26

3.3. TÜMÖR HÜCRELERİNİN HAZIRLANMASI 27
3.4. TÜMÖR HÜCRELERİNİN ENJEKSİYONU 27
3.5. AMELİYAT PROSEDÜRÜ 28
3.6. TÜMÖR BOYUTLARININ ÖLÇÜLMESİ 32
3.7. PET ÇEKİMİ 33
3.8. TÜMÖR AĞIRLIKLARININ ÖLÇÜLMESİ 34
3.9. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 35
4. BULGULAR 36
4.1. TÜMÖR BOYUTLARI 36
4.2. PET SONUÇLARI 36
4.3. TÜMÖR AĞIRLIKLARI 37
4.4. GRUPLARIN İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRMASI 37
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 42
ÖZET 43
SUMMARY 44
9. KAYNAKLAR 45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

IGFBP- 3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein- 3
PET	: Pozitron emisyon tomografi
TCR	: T hücre reseptörü
CD	: Yüzey farklılaşma antijeni
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
NK	: Doğal öldürücü
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
G- CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
IFN	: İnterferon
LT	: Lenfokin
Th	: Yardımcı T hücre
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekrozis faktör
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
NADPH	: Nikotin amid adenin dinuleotit fosfat
IL- 1 RA	: IL-1 reseptör antagonisti
ICE	: Pro IL-1β' yı IL-1β'ya çeviren enzim
TLR	: Toll benzeri reseptör
HSP	: Isı şok proteini
LPS	: Lipopolisakkarit
Fas L	: Fas ligand
RANKL	: NF-κB ligandının reseptör aktivatörü
GM- CSF	: Granülosit/ makrofaj koloni stimüle edici faktör
HMGB- 1	: Yüksek hareketli grup B1
HLA	: İnsan lökosit antijeni
PMN	: Polimorfonükleer nötrofil
CRP	: C reaktif protein
sFas	: Çözünür Fas
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
TAM	: Tümör ilişkili makrofaj
PDGF	: Platelet türevi büyüme faktörü
İGF- 1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
mmHg	: Milimetre civa

APR	: Abdominoperineal rezeksiyon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonanslı görüntüleme
18 FDG	: F-18 fluorodeoksiglukoz
SUV max	: Maksimum standart uptake değer
ROI	: İlgi alanı
mCi	: Miliküri
mlt	: Mililitre
kg	: Kilogram
gr	: Gram
cm	: Santimetre
SS	: Standart Sapma
CT- 26	: Fare kolon karsinomu- 26
ATCC	: American Tissue and Cell Cultures
MMC	: Mouse mammary carsinom
CC- 531	: Kolon adenokanser- 531

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Cerrahinin İmmün Sistem Üzerine Etkisi 12

Tablo 2. Deney Gruplarının Oluşturulması 27

Tablo 3. Tümör uzun ve kısa çaplarının ortalama ve ortanca değerleri 36

Tablo 4. SUVmax değerlerinin ortalama ve ortanca sonuçları 36

Tablo 5. Tümör ağırlıklarının ortalama ve ortanca değerleri 37

Tablo 6. Guplar arası değerlendirme 37

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1. Tümör Hücre Enjeksiyonu 28

Resim 2. Laparotomi yapılması..... 29

Resim 3. Laparotomi sonrası devamlı sütürlerle cilt ve fasya kapatılması 29

Resim 4. 18 gauge iğnelerin yerleştirilmesi ve pnömoperiton oluşturulması 30

Resim 5. İnsüflatör ile intraabdominal basınç ayarlanması..... 30

Resim 6. 15. dakikada orta delikten yapılan 5 mm' lik mini kesi 31

Resim 7. Laparoskopi sonrası cilt ve fasya kapatılması..... 31

Resim 8. 14. günde gözle görülür tümör nodülleri..... 32

Resim 9. 14. günde gözle görülür tümör nodülleri..... 32

Resim 10. Verniyeli kumpas 33

Resim 11. 10'arlı gruplar halinde PET çekimi..... 34

Resim 12. PET görüntüleri..... 34

Resim 13. Tümörlerin en- block çıkarılması..... 35

1. GİRİŞ

Tümör nedeniyle yapılan açık ve laparoskopik cerrahi girişimler kıyaslandığında, laparoskopik cerrahi sonrası organizmanın bağışıklık sisteminin daha az baskılandığı, bu nedenle ameliyat sonrasında kalan tümör hücrelerinin daha yavaş büyüdüğüne inananlar vardır.

İnsanlarda major açık abdominal cerrahi sonrasında geçici immünsupresyon döneminin olduğu bilinmektedir (1). Major açık cerrahi sonrasında geçici olarak etkilenen immün fonksiyonlar; natural killer hücrelerinin aktivitesi, lenfosit ve makrofaj etkileşimleri, lenfosit ve nötrofil kemotaksisi ve gecikmiş tip hipersensitivite cevaplarıdır (2, 3, 4, 5, 6).

Laparoskopik cerrahide oluşan immünsüpresyonun daha az olmasının, travma düzeyini düşüren küçük insizyonlara ve özellikle CO2 insüflasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (7). Dokuların CO2 ile temasının normal oda havasıyla temasına oranla daha olumlu immün cevaba neden olduğu düşünülmektedir.

Laparoskopik genel cerrahi ameliyatları yapılmaya başlandıktan sonra birçok araştırmacı minimal invaziv tekniklerin immünolojik etkilerini incelemeye başlamıştır. Hayvan deneylerinde hücresel immün fonksiyonların, sham laparotomi ve açık barsak rezeksiyonu gruplarına göre laparoskopik barsak rezeksiyonu gruplarında daha iyi korunduğu gösterilmiştir (8, 9). İnsanlarda yapılan bir çalışmada açık ve laparoskopik kolesistektomi sonrası gecikmiş tip hipersensitivite yanıtları incelendiğinde laparoskopi grubunda açık cerrahi grubuna gecikmiş tip hipersensitivite yanıtlarında daha az bozulma olduğu tespit edilmiştir (10).

Cerrahi travmanın immün sistem üzerine olan etkilerinden yola çıkılarak cerrahinin tümör uyarıcı etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Kanser cerrahisinde; hastalık ve cerrahi girişim immünsupresyonu tetikler ve mikrometastazların oluşup büyümesine olanak sağlar (11). Birçok deneysel çalışmada laparotomi ve açık barsak rezeksiyonunun bir süreliğine artmış büyüme faktörü salınımında geçici süreyle artış ve bunun da metastatik yayılımla ilişkisi olduğu bildirilmiştir (12- 24). Cerrahi travma sonrası serumda hücre büyüme supresyonunu sağlayan faktörlerin azaldığı ve premalign periyot oluşturduğu önermesi yapılmıştır (25- 27). Bilindiği gibi büyüme inhibisyon etkisi olan proteinlerden biri de insülin like growth factor binding protein-

3 (IGFBP-3)'tür. Yapılan çalışmalarda IGFBP- 3'ün açık abdominal cerrahi sonrasında dramatik olarak azaldığı tespit edilmiştir, ancak bu azalma laparoskopik abdominal cerrahi sonrasında tespit edilmemiştir (25, 26).

Bouvy ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir çalışmada, açık cerrahiye oranla laparoskopik cerrahi sonrası tümör hücrelerinde büyümenin yavaşladığı yönünde bulgulara ulaşılmıştır (28).

Günümüze kadar laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye üstünlüğünü göstermek üzere pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar erken taburculuk, postoperatif ağrı değerlendirmesi, maliyet hesapları, tümör büyümesi üzerine olan etkilerinin makroskobik, mikroskobik olarak incelenmesi vb. kapsamaktadır. Genelde tümör cerrahisi açısından en yaygın kullanım kolorektal alandadır. Bu alanda yapılan çalışmalarda ise, tümör cerrahisinin kısa ve uzun dönem sonuçları, açık ve laparoskopik gruplarda fark göstermemektedir (29, 30). Halen araştırmaya ve gelişmeye açık olan bu konuda tümör aktivitesi genel olarak postoperatif dönemde mikroskobik olarak değerlendirilmiştir (16, 17, 31).

Aynı genetik yapıya sahip tümör hücrelerinin farklı PET değerleri göstermesi, tümör aktivitesinin direkt ölçütü olarak kabul edilebilir. Aradaki farklılığın ise tümörün hücresel özelliklerinden ziyade, konak organizmaya ait faktörlerden olagelmesi, deney modelimizin temelini teşkil etmektedir.

Bu çalışmada amacımız; farelere tümör hücreleri inokülasyonunu takiben önceden belirlenen cerrahi modellerde oluşan tümörlerin boyutlarını belirlemek, tümör aktivitesini pozitron emisyon tomografi ile değerlendirmek ve tümör ağırlıklarını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İMMÜN SİSTEM

2.1.1. İmmün Sistem Hücreleri

T Lenfositler: Selüler immünite mediatörüdürler ve karşılaşılan tabii antijenlerin çoğuna humoral immünite gelişmesi için temeldirler. Periferik lenfositlerin %60- 70' ini oluşturmak üzere kanda dolaşırlar. Lenf nodüllerinin parakortikal alanları ve dalağın periarteriolar tabakasında bulunurlar. Her T hücresi, antijen- spesifik T- hücre reseptörü (TCR) vasıtasıyla hücreye bağlı antijeni tanımaya genetik olarak programlanmıştır. TCR, her biri bir değişken (antijen bağlayan) ve bir sabit bölüme sahip αβ polipeptitten meydana gelen, disülfidle bağlı bir heterodimerden oluşur. Periferik kan hücrelerinin az bir kısmında αβ polipeptit zincirlerinden oluşan diğer bir TCR bulunur. TCR γδ hücreleri çeşitli epitelyal yüzeylerde gruplaşma eğilimindedir. αβ ve γδ TCR' ler CD (yüzey farklılaşma antijeni) 3 moleküler komplekse bağlıdır. CD3 proteinleri değişken değildir. T hücreleri CD3 proteinlerine ek olarak CD4 ve CD8 dahil olmak üzere çeşitli moleküller eksprese eder. CD8 %30 kadar T hücrede eksprese edilirken, CD4 yaklaşık olarak %60 kadar CD3+ matür T hücrede eksprese edilir. Antijen sunumu sırasında T hücrelerdeki CD4 molekülleri sınıf II major histokompatibilite kompleks (MHC) moleküllerine bağlanır. CD8 molekülleri sınıf I MHC moleküllerine bağlanır. CD4+ yardımcı T hücreler, antijeni sadece sınıf II MHC antijenleri birlikteliğinde, CD8+ sitotoksik T hücreler ise hücreye bağlı antijenleri sadece sınıf I MHC antijenlerle birliktelikte tanıyabilir.

CD4+ ve CD8+ T hücreler bazen çakışan fonksiyonlar da yaparlar. CD4+ hücreler genel olarak yardımcı olarak adlandırılır çünkü salgıladıkları moleküller B hücreleri, tabii öldürücü hücreler (NK) ve makrofajlar dahil olmak üzere immün sistemin tüm diğer hücrelerini etkiler. CD8+ hücreler, CD4+ hücreler gibi sitokin salgılayabilirler fakat bunlar en iyi virüsle enfekte olmuş veya tümöral hücreleri direkt sitotoksisite ile öldürme yetenekleriyle bilinirler (32).

B Lenfositler: Dolaşan periferik lenfositlerin yaklaşık %10- 20' sini oluştururlar. Antijenik uyarı ile immünglobulinleri salgılayan plazma hücrelerini oluştururlar. T hücrelerde olduğu gibi, B hücre reseptörü kısmen immünglobulin genlerinin somatik rearanjmanından gelişen özgün bir antijen spesifitesine sahiptir. B hücrelerle sınırlı CD19 ve CD20' yi içerir. Bu, malignitelerin sınıflandırılmasında pratik öneme sahiptir.

Makrofajlar: Mononükleer fagosit sistemin bir parçasıdır. Sınıf II MHC antijeninin olması antijen sunumu fonksiyonlarının temeli olarak kabul edilir. T hücreleri, B hücrelerinden farklı olarak serbest antijenlerden etkilenmez. T hücrelere antijenleri makrofajlar ve langerhans hücreleri vb. sunar. T ve B hücreleri ve aynı zamanda endotel hücreleri ve fibroblastlar dahil diğer hücreleri etkileyen bir dizi sitokin meydana getirirler. Tümör hücrelerini toksik metabolitler ve proteolitik enzimler salgılayarak eriterek yok ederler. Geç tip hipersensitivite gibi bazı hücresel immünite tiplerinde önemli effektör hücrelerdir.

Tabii Öldürücü (NK) Hücreler: Periferik lenfositlerin yaklaşık %10- 15'ini oluştururlar. T hücre reseptörleri veya yüzey immünglobulinleri yoktur. Önceden duyarlı olmalarına gerek olmadan çeşitli tümör hücrelerini, virusla enfekte hücreleri ve bazı normal hücreleri lizise uğratma yeteneğine sahiptirler. Neoplastik veya virusla enfekte hücrelere karşı defansta ilk sırayı oluşturabilirler. NK hücreleri diğerlerinden ayırt etmede CD16 ve CD56 önemli role sahiptir. CD16, Ig G için Fc reseptörünü temsil eder bu sayede Ig G kaplı hedef hücreleri lizise uğratabilir. Bu fenomen, antikor bağımlı sitotoksisite olarak bilinir. Membranlarında iki tip reseptör bulundururlar. Biri hedef hücrelerde iyi tanımlanmamış molekülleri tanıyarak NK hücrelerin öldürmesini sağlar. Diğeri ise sınıf I MHC molekülleri tanıyarak lizis yolunu inhibe eder. Sınıf I tanıyan resöpterleri T hücre reseptörlerinden farklıdır. Tüm normal nükleuslu hücreler sınıf I MHC molekülü içerdiğinden NK hücrelerin normal hücreleri öldürmesini önlediği düşünülmektedir. Eğer virus enfeksiyonu veya neoplastik dönüşüm normal sınıf I moleküllerin ekspresyonunu azaltırsa, NK hücrelere gelen inhibitör sinyaller kesilir ve lizis olur. NK hücrelerin önemli bir IFN-γ kaynağı olduğu düşünülür.

Dendritik ve Langerhans Hücreleri: Yüzeylerinde sınıf II molekülleri bulundururlar. Dendritik hücreler lenfoid dokularda, langerhans hücreleri epidermiste

olur. Zayıf fagositiktirler ve bu nedenle de antimikrobik veya temizleyici hücre aktivitesi göstermezler. Diğer bir tip dendritik hücrede bulunan Fc reseptörleri, antikorların Fc kısmına bağlanarak kendi antikorlarıyla kompleksleşmiş antikorları yakalar. Bu sayede başlangıç antikor cevabından sonra antijenler lenfoid dokuda kalır ve immünolojik hafıza devamı kolaylaşır (33).

2.1.2. Sitokinler

Sitokinler, hedef hücrelerin fonksiyonunu endokrin, parakrin veya otokrin olarak değiştirme amacıyla sagılanan küçük proteinler veya glikoproteinlerdir. Lenfositler veya makrofajlar gibi bireysel hareket eden hücrelerden ya da barsak epiteli gibi bir dokunun parçalarından salgılanırlar. Sitokinler sentezlendikleri hücrelerin çeşidine göre monokinler (makrofaj veya monositlerden) ve lenfokinler (lenfositlerden) olarak sınıflandırılabilir. Diğer bir sınıflandırma şekli ise yapılarına göredir: Tip I [interlökin (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-13, IL-15 ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF)] ve Tip II sitokinler [interferon (IFN)- α, IFN-β, IFN-γ ve IL-10]. Diğer bir sitokin sınıflandırması ise yardımcı T hücrelerin Th (yardımcı T hücre) 1 ve Th2 olarak iki alt gruba ayrılmasına dayanır. Hücre içi patojenlerin eradikasyonu için gerekli olan hücresel immün yanıtları yönetmekten sorumlu olan Th1 hücreleri, makrofaj aktivasyonuna ve opsonize edici antikorların üretimine yardımcı olurlar. Th1 hücreleri, IFN-γ ve lenfotoksin (LT)- α gibi potent proinflamatuar sitokinlerin dışında IL-2 de üretirler. Th2 hücreleri, atopi patogenezinde ve alerjik inflamasyonda yer alır ve B hücresi büyüme ve farklılaşmasına yardımcı olurlar. Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 üretirler. IL-4, IL-10, IL-13 ve bir yere kadar da IL-6 antiinflamatuar etkilidirler.

Lökositler veya fibroblastlar için kimyasal çekici olarak davranan sitokinlerin özel bir ailesi kemokinlerdir. Bir başka sitokin alt grubu ise hematopoietik öncül hücrelerin büyümesi ve/ veya farklılaşmasını uyaran koloni- stimule edici faktörlerdir. Çeşitli platelet derive büyüme faktörleri, epidermal büyüme faktörü ve keratinosit büyüme faktörü gibi diğer büyüme ve farklılaşma faktörleri de sitokinler kategorisi içinde yer alırlar.

İnterferon- γ: Enfeksiyonda immün cevabın iki genel unsuru vardır: Erken dönemde görülen ve antijen spesifik olmayan *doğuştan olan cevaplar* (monositler, makrofajlar, nötrofiller, NK hücreler), antijenin işlenmesi, T ve B hücre alt gruplarının klonal genişlemesinden sonra gelişen *kazanılmış cevaplar*. Transforme eden büyüme faktörü (TGF)- β, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 ve tümör nekrozis faktör (TNF) doğuştan olan immün sistemin hücreleri tarafından sentezlenirler ve konağın enfeksiyona doğuştan immün cevabının artmasına katkıda bulunurlar. İnterferonlar doğuştan olan immün yanıtın kilit elemanlarındandır. Viral enfeksiyona karşı immün cevapta önemli olmasına rağmen, proinflamatuar mediatör olarak daha geniş aktiviteye sahiptir. Üç çeşit hücre tarafından üretilir: CD4+ Th1, CD8+ Th1, NK hücreleri. Makrofajları aktive eder, CD4+ T hücrelerin Th1' e farklılaşmasını indükler, CD4+ T hücrelerin Th2' ye farklılaşmasını inhibe eder. TNF, IL-1 gibi sitokinler, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi enzimler ve oksidaz kompleksinden redükte edilmiş nikotin amid adenin dinuleotit fosfat (NADPH) aktivasyonunu indükler. IFN-γ tarafından indüklenen sinyal transdüksiyonu, JAK-STAT yolu olarak bilinen bir protein tirozin fosforilasyon yolunun aktivasyonu vasıtasıyla oluşur. Doğuştan ve edinilmiş immün baskıya sahip hastalarda, konağın enfeksiyona direncini arttırmak amacıyla kullanımı ile ilgilenilmiştir. Çoklu travma (34, 35) ve major termal yaralanmaya (36) sahip hastalarda profilaktik çalışmalar yapılmış ancak enfeksiyon ve ölüm oranları sitokin ve plasebo ile tedavi edilmişlerde benzer olmuştur.

İnterlökin-1: Humoral ve hücresel immün cevapların hemen hemen bütün tiplerini destekler. IL-1 tek bir bileşik değildir. Farklı genlerin ürünleri olan IL-1α, IL-1β ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1 RA)' nin bir ailesidir. IL-1α ve IL-1β, reseptörlere bağlanmakta yarışırken IL-1 RA bu yarışta inhibitör olarak görev alır. Pro IL-1β, IL-1β çeviren enzim (ICE) veya caspaz-1 tarafından aktif formuna bölünür (37). ICE eksikliği olan fareler endotoksik şoka karşı dirençlidirler (38). ICE' ye benzeyen çeşitli enzimler, kaspazlar, programlanmış hücre ölümü veya apoptoz işlevinin önemli mediatörleri olarak tanımlanmışlardır (39). IL-1β' nın proinflamatuar ve IL-1 RA' nin antiinflamatuar olarak önemi çifte genleri çıkarılmış " knock- out" farelerle yapılan deneylerle gösterilmiştir. IL-1α geni çıkarılmış " knock- out" fareler normal inflamatuar yanıt, IL-1β geni çıkarılmış " knock- out"

fareler zayıf inflamatuar yanıt vermişlerdir. Bunun aksine IL-1 RA eksik olan fareler aşırı inflamatuar yanıt oluşturmuşlardır. Memeli hücrelerinde Toll ile homolog olan ailenin büyük bir grubu, IL-1R/ Toll benzeri reseptör (TLR) süper ailesi, inflamatuar cevapta uyarılan endojen ligandlar kadar mikrobiyel bileşenlerin tanınmasında da görev alırlar (40, 41). TLR' ler enfeksiyon olmasa bile doku hasarına karşı oluşan doğal immün cevabın aktivasyonunda da rol alabilmektedirler. Bu yolun aktivasyonu ısı şok proteini (HSP) 60 ve 70 ile gerçekleşir (42- 44). Hücreler nekroza uğradıklarında bu hücre içi proteinler salınırlar ve makrofaj üzerindeki TLR' lere bağlanarak inflamatuar cevabı uyarırlar. Yabancı antijen olmadığı durumlarda bile immün sistemin tehlikeye nasıl yanıt verebildiğini bu şekilde anlamış oluruz (45). *Genel anlamda bu özelliklerinden dolayı IL- 1 düzeyleri, açık ve laparoskopik cerrahiye verilen lokal yanıtın ölçütü olarak kullanılır.*

Tümör Nekrozis Faktör: Başlangıçta LPS (lipopolisakkarit) uygulanmış hayvanlardan elde edilmiş ve in vitro tümör hücrelerini öldürme ve farelerdeki transplante edilebilir tümörlerin nekrozuna yol açma yetisine sahip bir serum faktörü olarak tanımlanmıştır (46). TNF, bazen TNF-α olarak kullanılır çünkü orijinal olarak TNF-β olarak adlandırılan fakat şimdi genellikle LT-α olarak bahsedilen başka bir proteinle yapısal olarak benzerdir. TNF ailesinin diğer üyeleri Fas ligand (FasL), NF-κB ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), CD40 ligandı, TNF bağlantılı apoptozisi uyaran liganddır (47). TNF ligand ailesinin çoğu elemanı primer olarak hücresel proliferasyonun düzenlenmesi ya da programlanmış hücre ölümü ile ilişkilidir. TNF hem apoptozun güçlü bir şekilde başlatıcısıdır hem de güçlü bir proinflamatuar mediatördür.

İnterlökin-6 ve İnterlökin-11: IL-6; immünositler, endotel hücreleri ve barsak epitelyum hücrelerini de içeren çok sayıda hücre tipi tarafından üretilir. IL-6' nın hücresel ve biyolojik etkileri çeşitli ve farklıdır: ateşin indüklenmesini, B hücre olgunlaşması ve farklılaşmasının promosyonunu, T hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının uyarılmasını, sinir hücrelerinin farklılaşmasının teşvikini, hipotalamik- pituitar- adrenal eksenin uyarılmasını ve akut faz proteinlerinin hepatositler tarafından sentezlenmesinin indüklenmesini içerir. IL-6' nın dolaşımdaki konsantrasyonları; elektif cerrahi prosedürler (48, 49), kaza travmaları (50) veya yanıklar (51, 52) gibi doku yaralanmalarından sonra dramatik olarak artar. *Bu*

nedenledir ki açık ve laparoskopik cerrahinin kıyaslandığı, klinik ve deneysel çalışmalarda IL- 6 düzeyleri sistemik yanıtın bir ölçütü olarak kullanılmaktadır. IL-11 platelet üretimini arttırır, enterositlerin proliferasyonunu inhibe eder.

İnterlökin 8: Dolaşımdaki artmış konsantrasyonları, enfeksiyon veya endotoksemili (53, 54) deney hayvan modellerinde ve sepsisli hastalarda araştırılmıştır. IL-8' in dolaşımdaki yüksek konsantrasyonları sepsisli hastada ölümcül sonuçla ilişkilendirilmiştir (55, 56). Deney hayvanlarında IL-8' e karşı antikorlar ile tedavinin, sepsis ve iskemi/ reperfüzyon yaralanmalarındaki yaşam süresini arttırdığı veya pulmoner hasarı önlediği gösterilmiştir (57).

İnterlökin-12: Th1; yanıtlarını, yardımcı T hücreleri vasıtasıyla arttırır. İnflamatuar barsak hastalıklarının patogenezinde yer alır. Çekal ligasyon ve perforasyon tarafından indüklenmiş fekal peritonitis olan farelere IL-12' ye karşı antikorlar uygulandığında, ölüm oranı artar ve bakteriyel yükün temizlenmesi zarar görür (58).

İnterlökin-18: Yapısal olarak IL-1β' ya benzeyen ve işlevsel olarak Th1' i indükleyen sitokin ailesinin bir üyesidir (59). T hücreleri ve NK hücreleri tarafından IFN-γ üretimini uyarır. En güçlü uyarıcı etkisini IL-12 ile birlikte yapar.

İnterlökin-4, İnterlökin-10 ve İnterlökin-13: Th2 hücreleri tarafından üretilirler. IL-4, proinflamatuar ve hücresel immün yanıtların düzenlenmesinin azaltılması ve humoral immün yanıtın düzenlenmesinin arttırılması ile karakterize edilen Th2 fenotipinin ifadesini teşvik eden pek çok biyolojik etkiye sahiptir. IL-10; IL-1, TNF, IL-6, IL-8, IL-12 ve GM-CSF gibi birçok proinflamatuar sitokinin üretimini monositler ve makrofajlar vasıtasıyla inhibe eder, IFN-γ ve IL-2' nin proliferasyon ve salgılanmasının düzenlenmesini azaltır. IL-10 bakımından eksik fareler insanlardaki inflamatuar barsak hastalığını anımsatan bir çeşit enterokolit geliştirirler (60). Travma hastalarında IL-10' un periferik kan mononükleer hücreleri ve CD4+ T hücreleri tarafından üretimi artmıştır (61). IL-13 Th2 hücreleri ve aynı zamanda farklılaşmamış CD4+ T hücreleri ve CD8+ T hücreleri tarafından üretilir. IL-13, proinflamatuar sitokinlerin ve PGE2 üretiminin düzenlenmesini, aktive monositler ve makrofajlar aracılığıyla azaltır ve aynı şekilde IL-1RA dahil olmak üzere antiinflamatuar proteinlerin bu hücrelerden üretimini arttırır.

Granülosit/ Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM- CSF): Hematopoietik bir faktördür. Makrofaj ve nötrofillerin apoptozisinin gecikmesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Sentezini IL-2 ve endotoksin indükler. Lökosit aktivasyonu ile yara iyileşmesi ve inflamasyonu arttırır (33).

Yüksek Hareketli Grup B1 (HMGB-1): LPS tarafından uyarılan öldürücülüğün, TNF veya IL-1β' dan çok sonra salınan, daha önceden tiplendirilmemiş bir faktör tarafından yönlendirildiği düşünülmektedir (62). HMGB-1' i LPS' ce uyarılan öldürücülük mediatörü olarak belirlemişlerdir. Travmadan sonra 24- 48 saat içinde sentezlenen bir DNA transkripsiyon faktörüdür. Sepsiste organ disfonksiyonunun gelişmesine karıştığı düşünülmektedir.

2.1.3. Histokompatibilite Genleri (Antijenleri)

Histokompatibilite antijenlerini birçok gen kodlar ancak en önemli transplantasyon antijenlerini kodlayanlar 6. Kromozomun küçük bir segmentinde toplanır (63). Bu küme " major histocompatibility complex- MHC" den meydana gelir ve HLA kompleks olarak bilinir. HLA kısaltması, MHC ile kodlanan antijenler ilk lökositlerde tarif edildiğinden, insan lökosit antijenlerine (Human Leukocyte Antigens) karşılık gelir (64).

Kimyasal yapıları, doku dağılımları ve fonksiyonlarının temelinde MHC gen ürünleri üç sınıfa ayrılır:

- ***Sınıf I Antijenler:*** HLA-A, HLA-B, HLA-C denilen üç yakın bağlı lokülsle kodlanırlar (64). İntraselüler olarak sentezlenen peptitlere bağlanır ve bunları CD8+ sitotoksik lenfositlere takdim ederler. CD8+ sitotoksik T hücreler viral veya diğer peptitleri sadece sınıf I self antijenlerle prezente edilirse tanırlar (33)
- ***Sınıf II Antijenler:*** HLA-D olarak bilinen bölgede kodlanırlar. DP, DR, DQ olarak en az üç bölgesi vardır (64). Sınıf I antijenlerden farklı olarak doku dağılımları daha kısıtlıdır. Antijen prezente eden hücreler, B hücreler ve bazı aktive T hücrelerde bulunurlar. Antijenlerin CD4+ Th hücrelere sunumu için önemlidirler.

- ***Sınıf III Antijenler:*** MHC' de kodlanan kompleman sistemi (C2, C3, Pf) komponentleridir (64).

2.1.4. Doku Hasarının İmmün Komponentleri

İster endojen ister eksojen kaynaklı antijenlere karşı immün cevaplar, hipersensitivite reaksiyonları olarak adlandırılırlar.

- ***Tip I Hipersensitivite (Anaflaktik Tip):*** Antijenin önceden mast hücreleri veya bazofillere bağlanmış antikorla birleşmesini takip eden, süratli oluşan bir reaksiyondur. İki fazı vardır. Başlangıç cevabı, vazodilatasyon, vasküler sızma ve düz kas spazmı ile karakterlidir, alerjene maruz kalmayı takiben dakikalar içinde belirir ve yaklaşık bir saatte yatışır. Geç faz reaksiyonu, antijene ilave bir maruz kalma olmaksızın 2- 8 saat sonra ortaya çıkar ve günlerce sürer.
- ***Tip II Hipersensitivite (Antikor Bağımlı):*** Antikorlar, normal veya değişmiş hücre membran komponentleri olan hedef antijenlere karşı gelişir. Antijenler, hasarlanan doku veya hücre için intrensektir. Üç farklı antikor bağımlı mekanizma vardır: kompleman- bağımlı reaksiyonlar, antikor- bağımlı selüler sitotoksisite, antikor- bağımlı selüler disfonksiyon.
- ***Tip III Hipersensitivite (İmmun Kompleksle Bağımlı):*** Dokularda akut bir iltihabi reaksiyon başlatan antijen- antikor kompleksleriyle oluşur. İmmun komplekslerle gelişen iki hasar tipi vardır. Birinde; kompleksler, organizmanın çeşitli dokularında depolanır ve sistemik hasara neden olur (sistemik immün kompleks hastalığı). Diğerinde; hasar, bir doku veya organın kompleks gelişen alanına lokalizedir (lokal immün kompleks hastalığı).
- ***Tip IV Hipersensitivite (Hücre Bağımlı):*** Antikorlar yerine T hücrelerce meydana gelir. İki tip reaksiyon oluşur: 1- CD4+ T hücrelerin başlattığı geç tip, 2- CD8+ T hücrelerin yaptığı selüler sitotoksisite

- ✓ Geç tip hipersensitivitede makrofajlar tarafından oluşturulan IL-2 erken etkilidir. Bu, Th1' lerin diferansiasyonu için kritiktir. IL-12 de, T hücreler ve NK hücreler tarafından salınan IFN-γ' nın potent stimulatörüdür. Bu hipersensitivite tipi transplant reddi ve tumor immünitesine de katılır.
- ✓ T hücreli sitotoksisite greft reddinde önemli rol oynar.

2.2. CERRAHİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

Patojenlerle karşılaşan bir organizma için immün sistem fonksiyonu çok önemlidir. Doğuştan olan immünite konak savunmasında ilk basamağı oluşturan makrofaj, monosit, nötrofil ve dendritik hücreleri kapsar. Sitokin bağımlı olarak fagositoz oluştururlar ve kazanılmış bağışıklık sistemini aktive ederler (65).

Doğuştan olan immün sistem sadece patojenler aracılığıyla uyarılmaz, aynı zamanda cerrahi stres ve travma ile de aktive olur (66, 67).

Patojenik olmayan inflamatuar reaksiyon geçici olarak travma veya cerrahi sonrası immünsupresyon oluşmasına, bu da septik komplikasyonlara neden olur (68). Cerrahi sonrası immünsupresyon, monositler üzerindeki HLA- DR' nin ekspresyonunun azalmasına bağlanmıştır. Bu durumda monositlerin lipopolisakkaritlerle baş edebilme yeteneği ve uyarılmış T- lenfositler tarafından olan proliferasyonları azalır (69, 70, 71).

Cerrahinin neden yapıldığına bakılmaksızın tüm hastalar postoperatif monosit disfonksiyonuna maruz kalırlar (72). Laparoskopik ve açık cerrahiyi karşılaştırmalı olarak inceleyen birçok çalışmada travmanın yaygınlığı ile postoperatif immünsupresyon derecesi arasında direkt korelasyon olduğu tespit edilmiştir (73, 74). Cerrahi sonrası immün sistemdeki değişiklikler tablo 1' de özetlenmiştir (75).

Tablo 1. Cerrahinin İmmün Sistem Üzerine Etkisi

Sistemin Bağışıklık Tepkisinin Belirtileri	Açık Cerrahiyi Takip Eden Değişiklikler	Laparoskopiyi Takip Eden Değişiklikler
CRP	↑	↑
IL-1	↑↑	↑
IL-6	↑↑↑	↑
IL-8	↑↑	↑
IL-10	Belirgin veriler yok	Belirgin veriler yok
TNF	Belirgin veriler yok	Belirgin veriler yok
Fibrinojen, transferrin	Belirgin veriler yok	Belirgin veriler yok
Elastaz	↑	↑
Albümin	Belirgin veriler yok	Belirgin veriler yok
PMN sayısı	↑↑	↑
PMN fonksiyonu	↓↓	↓
Geç tip hipersensitivite	↓↓↓	↓
Th1, Th2	↓↓	↓
CD4+/ CD8+	↓↓	↓
HLA-DR ekspresyonu	↓↓↓	↓
Monosit aracılı sitotoksisite	↓↓	↓
Kupffer hücre aktivitesi	Belirgin veriler yok	Belirgin veriler yok
NK hücre sayısı ve fonksiyonu	↓	↓

PMN: Polimorfo Nükleer Nötrofil

Cerrahi sonrası gelişen immünsupresyon cerrahiden sonraki bir gün içerisinde ölçülebilmektedir. Postoperatif dönemde eğer komplikasyon gelişmemiş ise cerrahinin büyüklüğüne ve şiddetine bağlı olarak birkaç gün içerisinde normal immün sistem tekrar oluşturulur (72, 76, 77).

Postoperatif dönemde hipotalamik- pituiter- adrenal aksın aktivasyonunun ardından kortizol gibi glukokortikoidlerin salınımı (cerrahi stres şiddetiyle doğru orantılı olarak) postoperatif immün disfonksiyon gelişiminde önemli bir faktördür. Glukokortikoidler, T hücre proliferasyon hızını azaltır, lenfositopeniye neden olur ve antiinflamatuar gen ürünlerinin ekspresyonunu arttırır (78).

Stresin immünsupresif etkileri geniş olarak araştırılmaktadır. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu katekolamin salınımına neden olur. Bu da immünolojik hücrelerin üzerindeki adrenerjik bağlanma yerlerini etkiler. β2 reseptörlerinin aktivasyonu ile T hücre proliferasyonu ve NK hücre sitotoksisitesi inhibe olur (79, 80).

Monositler üzerindeki HLA-DR ekspresyonu kullanılarak major cerrahi sonrasında minör cerrahiye göre monosit fonksiyonlarının daha fazla suprese olduğu gösterilmiştir. Bu da travma genişliği ile postoperatif immünsupresyon derecesi arasında direkt korelasyon olduğunu doğrular (65). Açık cerrahiyi takiben monositlerdeki HLA-DR ekspresyonunun laparoskopik cerrahiye göre anlamlı olarak daha az olduğu ve açık cerrahi sonrası immünsupresyon derecesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (81). Benzer şekilde Evans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolorektal cerrahide geniş cerrahi travma sonrası immün supresyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir (82).

Cerrahi süresi de postoperatif immünsupresyonu anlamlı şekilde etkileyen bir diğer faktördür. Cerrahi travma derecesini göz önünde bulundurmayarak 2,5 saatten daha uzun süren ameliyatlarda daha kısa sürenlere göre monosit HLA-DR ekspresyonu anlamlı olarak daha azdır.

Yapılan çalışmalardan yola çıkarak monositlerdeki HLA-DR ekspresyonu ile hastanın immün durumu arasında ters ilişki mevcuttur (83).

Postoperatif immünsupresyon enfeksiyon komplikasyonları ve tümör metastazları ile ilişkilendirilmiştir (4, 23, 84).

Travma, cerrahi sonrası dönemde yarattığı immün supresyonun yanı sıra immün hücrelerde başka değişikliklere de neden olmaktadır. Bu konu halen araştırılmakta ve araştırmaya açıktır.

Rosenberger ve arkadaşları cerrahi sırasında yaşanan stresin klinik olarak savaş ya da kaç stres cevabı ile ilişkili olarak yara iyileşmesi ve hasta iyileşmesinde faydalı olan immün gelişmede yararlı olduğunu belirtmişlerdir (85).

Akut stres cevabının erken döneminde (10- 30 dakika) dalak ve kemik iliği gibi organlardan kana salınan lenfosit ve monosit sayıları artmaktadır (86, 78, 87, 88, 89). Sonra (0,5- 4 saat içerisinde) kandaki lenfosit ve monositlerin sayısı azalır. Bunun nedeni bu hücre tiplerinin cilt, subkutanöz dokular ve sentinel lenf nodlarına doğru hareket etmesidir (90, 78, 87, 88, 89, 91). Kısa dönem fizyolojik stres cevabı, immün hücrelerin barakalarından (dalak, kemik iliği vb.) çıkıp bulvarlara (kan akımı) ulaşmasını sağlamakta ve bu da tekrar dağılıma neden olmaktadır. Bu durum kan lökosit sayılarında artmaya (daha çok norepinefrin ve epinefrinle ilişkili) ve cerrahi saha da dahil olmak üzere potansiyel bölgelerde immün aktivite artışını mevcut kılacak daha fazla lökosit sayısını sağlamaktadır Fizyolojik stres cevabı devam ettikçe kandaki immün hücreler azalır (epinefrin ve kortizolle ilişkili), potansiyel (cilt, subkutan doku, sentinel lenf nodları vb.) ve gerçek (cerrahi alan vb.) savaş istasyonlarına geçerler (88, 89, 92).

Optimize olmuş bir immün cevap cerrahiyi takiben haftalar ve aylar boyunca doku proliferasyonu ve yeniden şekillenmesini teşvik eder. Sonradan işe karışan lenfositler, postoperatif iyileşme ve anjiyogenezisi regüle eder (93- 99).

Laparoskopik yaklaşımların uygulanmaya başlanması ile minimal invaziv cerrahinin stres cevabı ve immünolojik yeterlilik açısından kısa dönem faydalarını açıklamak için giderek artan şekilde yayınlar yapılmaktadır (100- 104).

CRP seviyeleri, ameliyattan sonra 4- 12 saat artar, en fazla 24- 72. saat artar ve 2 hafta kadar aynı seviyelerde kalır. Kolesistektomi, kasık fıtığı tedavisi, kolektomi ve gastrik bypass' ı içeren laparoskopik prosedürlerden sonra, ameliyat sonrası CRP seviyeleri, açık cerrahiye oranla daha düşüktür ama mini- laparotomi yapılan hastalarda daha farklı değildir ki bu da, karın duvarı travmasının immünolojik fonksiyonu etkilediği hipotezini destekler.

Laparoskopik ve açık cerrahiyi immünolojik açıdan kıyaslayan çalışmalarda en çok IL-6 ile çalışılmıştır. IL-6, cerrahi travmayı göstermek ve postoperatif komplikasyonları tahmin etmede kullanılır. İlk olarak Harmon ve arkadaşları (105)

laparoskopik ve açık kolektomiyi kıyasladıkları çalışmalarında IL-6 seviyelerindeki farklılığı tanımlamışlardır.

Kolesistektomi (104) ve Nissen fundoplikasyonu (101) muhtemelen daha iyi korunmuş immün sisteme sahip olduklarından kıyaslamada laparoskopinin klinik avantajları daha açık gösterilmiştir.

Sheen ve arkadaşları laparoskopik ve açık kolesistektomiyi çözünür Fas (sFas), çözünür L- selektin (sL- selektin) ve transforme edici büyüme faktörü- β1 (TGF- β1) serum düzeylerine bakarak immünolojik açıdan kıyaslamışlardır. sL-selektin, lökosit- endotel adezyonunda önemli rol oynar. TGF- β1 anjiyogenezis gibi doku tamirinde (106), inflamatuar hücrelerin kemotaksisinde ve fibrozisde gereklidir. Çalışmanın sonucunda bu parametreler açısından iki grup arasında fark bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır (107).

Veenhof ve arkadaşları (108) rektal kanserlerde laparoskopik ve açık total mezorektal eksizyonun immün sistem üzerine etkilerini kanda beyaz küre ve monosit sayımı, C- reaktif protein (CRP), IL-6, IL-8, monositlerde HLA-DR ekspresyonu, büyüme hormonu, prolaktin ve kortizol seviyelerine bakarak karşılaştırmıştır. Sonuç olarak laparoskopik cerrahide açık cerrahiye göre monositlerdeki HLA-DR ekspresyonunun anlamlı olarak yüksek ve IL-6 seviyelerindeki yükselmedeki azlığının anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Ancak diğer parametreler arasında anlamlı fark bulamamışlardır.

Peritoneal sıvıdaki sitokin seviyelerini kıyaslayan bir çalışmada laparoskopi grubunda IL- 6 seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (100).

Wind ve arkadaşları (109) cerrahiyi takiben dolaşımdaki tümör hücrelerinde önemli yükseliş olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle iyi korunmuş immün sistemin tümör yerleşmesinden ve uzak metastazlardan koruyacağı kanaatine varabiliriz.

Luo ve arkadaşları (110) gastrik kanserli fareleri 4 gruba ayırarak (sadece anestezi, laparotomi, mini laparotomi ve CO2 insuflasyon) peritoneal makrofaj fonksiyonlarını, nitrik oksit (NO), TNF-α, IL-10, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeylerini ve peritoneal metastazlarını incelemişlerdir. 12 saatlik kültür sonucunda anestezi grubuna göre laparotomi ve mini- laparotomi gruplarında makrofaj fonksiyonlarının, NO, TNF-α, IL-10, VEGF düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, CO2 insuflasyon grubunda tüm bu değerlerin anestezi grubuna

göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuş. 24, 48 ve 72. saat sonraki kültürlerde tüm gruplar arasında fark bulunamamış. Laparotomi, mini- laparotomi ve CO2 insuflasyon grupları arasında peritoneal metastaz ve tümör ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış.

Allendorf ve arkadaşları (23) T hücre fonksiyonlarındaki değişikliklerin tümör büyümesine etkisi hipoteziyle immünkompetan (1. çalışma) ve T hücre eksikliği olan atimik (2. çalışma) farelerde postoperatif T hücre fonksiyonlarına bakarak laparoskopik ve açık cerrahideki tümör büyümesini karşılaştırmışlardır. 1. çalışmada, laparotomi grubunda pnömoperitonyum grubuna göre tümör büyümesi iki kat fazla olarak bulunmuş. 2. çalışmada, tümör büyümesi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamış. İmmünkompetan farelerde daha iyi korunmuş T hücre fonksiyonları sayesinde tümör büyümesinin daha az olduğu sonucuna varmışlardır.

2.3. İNFLAMASYON VE KANSER İLİŞKİSİ

İnflamasyon ve kanser arasındaki fonksiyonel ilişki 1863 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır (111). Günümüzde kanser oluşumu için hücre proliferasyonuna ek olarak, inflamatuar hücrelerden zengin çevre, büyüme faktörleri, aktive olmuş stroma, DNA hasarını başlatan ajanların gerekli olduğu bilinmektedir.

İnflamasyonun kanser gelişimindeki rolünü anlayabilmek için inflamasyonun yara iyileşmesi ve infeksiyon gibi durumlardaki patolojik ve fizyolojik sürecini bilmek gerekir. Doku yaralanmasına cevap olarak kimyasal sinyallerin başlattığı multifaktöriyel bir ağ yara iyileşmesini organize eder. Lökositler aktive olur ve venöz sistemden hasar bölgesine doğru migrate olurlar. Nötrofiller, doku yaralanması alanına doğru ilerleyen inflamatuar hücreleri dört basamakta koordine eder. Bu basamaklar: vasküler endotel boyunca yuvarlanma hareketini sağlayan selektin ailesine mensup adezyon moleküllerinin (L-, P-, E- selektin) aktivasyonu, lökosit integrinlerini aktive eden lökosit aktive eden moleküller ve sitokinler aracılı faktörlerin tetiklenmesi, vasküler endotel yüzeyindeki lökositlerin immobilizasyonu, endotelden hasar bölgesine doğru transmigrasyon (112).

Tümör hücreleri, lökositleri etkileyen çeşitli sitokinler ve kemokinler salgılar. Gelişmekte olan neoplazm çeşitli lökosit populasyonu- örneğin nötrofiller, dendritik

hücreler, makrofajlar, eozinofiller, mast hücreleri- içerir. Bunların tümü; sitokin, reaktif oksijen radikalleri içeren sitotoksik mediatörler, serin ve sistein proteaz, matriks metallopreteinaz, membran parçalayıcı ajan, TNF- α, interlökin ve interferon salgılayabilme özelliklerine sahiptir (113, 114).

Monositler; granülosit makrofaj- koloni stimüle edici faktör (GM- CSF), IL-4 varlığında immatür dendritik hücrelere dönüşebilirler (115). Dendritik hücreler antijenleri tuttukları inflame periferal dokulara migrate olurlar, mature olduktan sonra T lenfosit aktivasyonunu uyarmak üzere lenf nodlarına doğru hareket ederler. Neoplastik hücrelerin salgıladığı IL-6 ve koloni stimüle edici faktör (CSF) -1 myeloid prekürsörleri makrofaj benzeri fenotipe doğru değişmeye iter (116). İlginç olarak neoplastik infiltratlarda bulunan dendritik hücreler genellikle immatürdür ve T hücre aktivasyon kapasiteleri bozuktur.

Neoplastik dokulardaki inflamatuar infiltratların önemli bir komponenti monositlerden elde edilen tümör ilişkili makrofajlardır (TAM). TAM' ların neoplazide ikili etkileri söz konusudur – IL-2, interferonlar ve IL-12 tarafından aktivasyonu takiben neoplastik hücreleri öldürebilirler, TAM' lar bazı anjiyojenik ve lenfanjiyojenik büyüme faktörlerini üreterek tümör progresyonunu hızlandırabilirler (117). TAM' lar ve tümör hücreleri aynı zamanda IL-10 üreterek sitotoksik T hücreleri tarafından oluşturulan anti- tümör cevabını körleştirebilirler. TAM' ların mezotelyal hücrelerdeki VCAM- 1'i uyararak tümör hücrelerinin peritona yayılmasında anahtar rol oynadığına da inanılmaktadır (118).

Neoplastik alanlarda makrofajların birikmesinin klinik olarak önemi CSF- 1 geni mutasyona uğratılmış farelerle yapılan deneylerle araştırılmıştır. CSF- 1' in olmaması erken tümör gelişiminde etkili olmasa da invaziv karsinom oluşumunu ve pulmoner metastazları arttırdığı tespit edilmiştir (119).

Günümüzde inflamatuar hücrelerin tümör gelişimi üzerine kuvvetli etkileri olduğu bilinmektedir. Neoplastik sürecin erken evrelerinde bu hücreler kuvvetli tümör destekçileridir, tümör büyümesi için uygun çevresel faktörleri hazırlarlar, anjiyogenezi ve genomik dengesizliği desteklerler. İnflamatuar hücreler salgıladıkları kemokin ve sitokinler aracılığıyla tümörün büyümesini, yayılmasını ve tümör etrafındaki tüm hücrelerin (neoplastik hücreler, fibroblastlar, endotelyal hücreler) diferansiasyonunu etkilerler. Tümörojenik sürecin ilerleyen safhalarında, tümör

hücreleri inflamatuar hücreleri metastaz ve yayılım için kullanmaya başlarlar. Ancak belki de inflamatuar hücrelerin birikmesinin asıl nedeni konağın tümör büyümesini sınırlandırmak istemesidir.

İnflamatuar hücrelerin kanser yanlısı hareketleri; büyüme faktörleri salgılamak, anjiyogenez ve lenfanjiyogenezi desteklemek, DNA hasarını uyarmak, invazyon için ekstraselüler matriksi tekrar düzenlemek, tümör hücrelerini kaplayarak lenfatik ve kapillerlerden geçmelerini sağlamak, konak savunma mekanizmalarından tümör hücrelerini kaçırmaktır. Tüm bunlara rağmen inflamatuar yanıtlar aynı zamanda anti- tümör olmalıdır ancak kanser hastalarının inflamatuar cevapları bozuktur (112).

Kanserde hücrelerden salınan büyüme ve büyümeyi inhibe eden faktörlerin de önemli bir yeri vardır. *Epidermal büyüme faktörü;* bazı epitel hücreleri ve fibroblastlar için mitojeniktir. Hücre membranındaki tirozinkinaz reseptörüne bağlanarak hücrelerde bölünmeyi stimüle eder. *Transforme edici büyüme faktörü- α;* epidermel büyüme faktörü reseptörüne bağlanır ve benzer biyolojik aktivitelere neden olur. *Platelet- türevi büyüme faktörü;* platelet granüllerinden, aktive makrofaj, endotelyal, düz kas hücrelerinden ve bazı tümörlerden salınır. *Fibroblast büyüme faktörleri;* anjiyogenezisteki tüm basamaklarda uyarıcı etkiye sahiptir. *Vasküler endotelyal büyüme faktörü;* aktivitesi ilk olarak tümörlerde gösterilmiştir. Reseptörleri sadece endotelyal hücrelerde bulunur, diğer hücreleri dolaylı yoldan etkiler. Tümörlerde yeni damar oluşumu için merkezi rol üstlenir. *Transforme edici büyüme faktörü- β;* platelet, T hücreleri, makrofajlar, endotel hücrelerinden üretilir. Düşük konsantrasyonlarda platelet türevi büyüme faktörü salınım ve yapımını uyarır ancak yüksek konsantrasyonalrda PDGF' nün reseptörlerinin ekspresyonunu bloke eder (120). *İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)- 1 ve İGFBP- 3;* IGF' ler, hücre proliferasyonu ve apopitotik uyarılara karşı koruma fonksiyonlarını gerçekleştirmesinin yanı sıra malign büyümenin gelişimine katkıda bulunabilir (121). IGFBP-3, potansiyel bir hücre büyüme inhibitörüdür. Bu etkisini hem IGF' ün sekestre edilmesini önleyerek hem de hücreler üzerine direkt etki ederek gerçekleştirir. Serumdaki yüksek IGF- 1 ve düşük IGFBP- 3 seviyelerinin meme, prostat, kolon ve akciğer gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (122).

2.4. KANSERDE CERRAHİNİN YERİ

2.4.1. Tarihçe

Cerrahi, kanser tedavisinde uygulanan en eski yöntemdir. Son yıllarda kanserde cerrahi tedavi oldukça değişmiştir. Kanser biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve cerrahideki gelişmeler, cerrahların değişik organ kanserli hastlarda daha başarılı rezeksiyonlar yapmasına imkan sağlamıştır. Cerrahi dışındaki tedavi yöntemlerinin mikroskopik yayılımı kontrol altına alması, bazı kanser türlerinde (over, meme, rektum) cerrahi girişimin büyüklüğünün yeniden değerlendirilmesine neden olmuştur. Bu nedenle, uygun olan hastalarda, mastektominin yerini meme koruyucu cerrahi, rektum kanserlerinde ise abdominoperineal rezeksiyonun yerini sfinkter koruyucu cerrahi almıştır.

Cerrahlar; kanserden korunma, tanı, kesin ve palyatif tedavide önemli rollere sahiptirler.

Kanser tedavisinde cerrahinin yerini anlamak için tarihçesine bakmak gerekir. Meme kanserinin cerrahi tedavisi ile ilgili en eski belge M.Ö. 3000- 2000 arasında yazılan ve 1862 yılında, Mısır' da bulunan Edwith Smith Papirüsü' dür. 1846 yılında John Collins Warren; ilk defa eter anestezisini kullanarak submaksiller bezi ve dilin bir kısmını eksize etmiştir. Joseph Lister' in 1867 yılında Pasteur' den esinlenerek geliştirdiği antisepsi kavramı ve karbolik asidin sterilizasyon amacıyla uygulanması, cerrahi girişimlere bağlı enfeksiyonları ve mortalite oranını önemli derecede azaltmıştır. Ameliyat sonrasında ağrının azaltılması, Theodore Billroth tarafından ilk gastrektomi, larenjektomi ve özofajektominin yapılmasını sağlamıştır. 1890'lı yıllarda William Stewart Halsted, meme kanserinin yerel bir hastalık olduğu teorisini geliştirmiş ve radikal mastektomi prensiplerini açıklamıştır. Daha sonra diğer organ kanserlerinde radikal rezeksiyonlar yapılmıştır. 1904 yılında Hugh Young, prostat kanserinde radikal prostatektomiyi, 1906 yılında Ernest Wertheim serviks kanserinde radikal histerektomiyi, 1908 yılında Ernest Miles, rektum kanserinde abdominoperineal rezeksiyonu ve 1933 yılında Evants Guaham akiğer kanserinde ilk başarılı pnömonektomiyi yapmışlardır. 1910- 1930 yılları arasında Harvey Cushing, bipolar koteri kullanarak beyin tümörlerinde cerrahi girişimler uygulamış, 1935 yılında Whipple, pankreas kanserinde ilk pankreatikoduodenektomiyi başarı ile

yapmıştır. Hastaların ameliyat sonrası takipleri ve bakımları için yoğun bakım ünitelerinin kurulması, bu büyük cerrahi girişimlere ait komplikasyon ve mortalite oranlarını da kabul edilebilir düzeylere indirmiştir. Mikrocerrahi teknikler gelişmiş ve bu sayede serbest greftler, çıkarılan deri ve dokuların rekonstrüksiyonunda kullanılmış, geliştirilmiş mekanik anastomoz aletleri (stapler), endoskopik ve laparoskopik sistemler kanser tedavisinde mini- invaziv girişimlerin uygulanmasını sağlamıştır.

2.4.2. Cerrahi Tedavi

Kanser, kaynaklandığı organla anatomik olarak sınırlı ise, cerrahi basit ve güvenli bir tedavi olabilir. Ancak solid tümörülü hastalarda tanı konulduğunda yaklaşık %70 oranında mikrometastazlar mevcuttur. Bölgesel yayılım alanlarını içeren geniş cerrahi rezeksiyonlar kanserli hastalarda kesin tedavi sağlayabilir, ancak bölgesel yayılımın varlığı sıklıkla fark edilemeyen uzak metastazların olacağını gösterir. Cerrahinin primer tedavi olarak uygulandığı erken evre tümörlerde bile, prognozu belirleyen faktörlere bakılarak, kötü prognozu olan hastalarda adjuvan olarak kemoterapi cerrahiye eklenmektedir. Cerrahi, lokal kontrolü sağlayan en önemli tedavi olarak yerini uzun süre koruyacaktır.

Kanser ameliyatlarına genel olarak bakmak gerekirse;

Lokal Eksizyon: Tümörün etrafındaki az miktarda normal doku ile çıkarılmasıdır. Çevre dokulara invazyon eğilimi az olan tümörlerde uygulanabilir.

Radikal Lokal Eksizyon: Bazı organ kanserleri ve sarkomlar, komşu dokulara doğru infiltrasyon gösterir. Etkin tedavi, etrafındaki normal dokuların geniş olarak çıkartılmasını gerektirir. Geniş rezeksiyon daha az lokal nüks sağlar.

En Block Rezeksiyon: Tümörlerin büyük bir çoğunluğu lenf kanalları aracılığıyla bölgesel lenf gangliyonlarına yayıldığı için, tümörün lenf kanalları ve lenf gangliyonları ile birlikte çıkarılması gerekir.

Genişletilmiş Cerrahi Girişim: Bazı kanserler ve sarkomlar, uzak metastaz yapmak yerine lokal kalmayı tercih ederler. Bu tip tümörlerin geniş olarak çıkartılması gerekir

Pelvik Ekzenterasyon: Pelvis içindeki organların ve yumuşak dokuların çıkartılmasıdır.

Hemipelvektomi: Bir ekstremitenin ve iliyak kemiğin, sakroilyak eklem ve simpizis pubisten ayrılmasıdır.

Forequarter Amputasyon: Üst ekstremiteden birinin kürek kemiği ile birlikte çıkarılmasıdır.

2.4.3. Laparoskopik Cerrahi

İlk olarak 1805'de Frankfurt' ta Bozzini tarafından geliştirilen yansıtıcı ayna, çift lümenli ventral kanül ve mumdan oluşan "Lichtleiter" adı verilen alet tıpta kullanılmıştır. Bu alet yardımı ile mesane taşları ve neoplazmlar endoskopik yöntemle, indrekt olarak görülebilmiştir.

Yüzyılımızın başından itibaren sistoskopi, özofagoskopi, proktoskopi, laringoskopi gibi açık kavite endoskopik cihazlar, tıpta kullanılabilir hale gelmiştir. Laparoskopi, ilk kez 1901 yılında Kelling (123) tarafından bir köpeğin internal organlarını görmek için, bir sistoskobu abdominal kaviteye sokmak suretiyle yaptığı çalışma ile ortaya çıkmıştır ve bu tekniğe "çölyoskopi" adını vermiştir. 1911 yılında ise İsveçli cerrah Jacobaeus (124) bu yöntemi insanlarda uygulamış ve laparoskopi terimini ilk defa olarak kullanmıştır. 1918' de Goetie, 1938' de Veress karın içerisine basınçlı hava veren ve bugün hala kullanılan insüflasyon iğnesini geliştirmişlerdir. Genel cerrah Fervers 1933'de ilk laparoskopik adezyolizisi, 1936' da Boesch ilk tubal sterilizasyonu tanımlamışlardır. 1934 yılında Ruddock, kendi geliştirdiği aletlerle laparoskopik uygulamayı ilk defa başlatan kişi olmuştur. 1937'de laparoskopi ile ilgili 500' ü aşkın olgu Ruddock tarafından bildirilmiştir. 1944'de Palmer, pnömoperitonyum sırasında intraabdominal basıncın 25 mmHg' yı geçmemesi gerektiğini ifade etmiş ve intraabdominal basınç monitörünü geliştirmiştir. 1952'de Fourestier ışık kaynağının ısısını daha düşük tutan fiberglas soğuk ışık kaynağını bulmuş ve böylece hastanın potansiyel yanıklardan korunmasını sağlamıştır. 1953' de İngiltere' den Hopkins bir rod- lens sistemi geliştirerek daha net ve keskin bir görüntü elde edebilmiştir (125).

Laparoskopik enstrümantasyon ve teknikteki asıl dramatik gelişmeler Kurt Semm' in 1960' lı yılların ikinci yarısından sonra yaptığı çalışmalar sayesinde olmuştur. Pelvioskopi adını verdiği işlem esnasında Semm, termokoagulasyon kancalı makas, uterus vakum mobilizatörü, endoloop uygulayıcısı, irrigasyon-aspirasyon aygıtı gibi alet ve cihazlar kullanmıştır. 1960' lı yılların ikinci yarısından sonra laparoskopi uygulaması hızla yayılmaya başlamıştır (125).

Optik ve ışık sistemindeki gelişmelerin yanısıra, laparoskopik girişim enstrümanlarının da geliştirilmesi ile uzun yıllar sadece diagnostik amaçla yapılan laparaskopik uygulamaların, tedavi edici amaçla da uygulanabileceği fikri doğmaya başlamıştır. Laparoskopinin tedavi edici amaçlı kullanımı, 1970'li yıllarda ilk defa jinekologlar tarafından başlanmıştır. Genel cerrahide laparoskopik yöntemle cerrahi girişimlerin başlanması daha geç olmuştur. Genel cerrahlar, atipik sağ alt kadran ağrısı olan genç kadınların değerlendirilmesine jinekologlara yardımları esnasında laparoskopi ile tanışmışlardır. Diagnostik laparoskopiyi kullanmaya başlayan cerrahlar, biopsi, tümör evreleme aşamalarından sonra tedavi edici laparoskopik cerrahi gerçeğini irdelemeye başlamışlardır. 1978' de Frimdberg (126) tarafından, domuzlarda safra kesesi taşlarını çıkarmak amacı ile laparoskopik kolesistektomi uygulandığı bildirilse de laparoskopik kolesistektomi hayvan modellerinde Mail ve Roosma (127) tarafından ilk kez 1985 yayınlanmıştır. 1986 yılında computer-chip-TV kamerasının gelişmesi ile karın boşluğunun laparoskopi ile direkt görüntüsü, karmaşık ameliyatları yapabilmeyi kolaylaştırmıştır. 1987'de Lyon' da P. Mouret (128) tarafından ilk defa insanda, jinekolojik bir laparoskopik cerrahi esnasında, laparoskopik kolesistektomi uygulanmıştır. Mayıs 1988’ de Fransa' da Dubois (129), haziran 1988'de, ABD'de Mc Kernan ve Saye, eylül 1988' de Reddick ve Olsen tarafından bu işlem rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır. Minnepolis' ten Schultz laparoskopik kolesistokolanjiografi geliştirdi, Reddick ve Olsen laparoskopik kolanjiografi metodunu tanımladılar ve çalışmalarını "Laser Medicine and Surgery News and Advance" dergisinde, literatürdeki ilk klinik yayını bildirmişlerdir.

Laparoskopinin cerrahide yaygın kullanılmaya başlanması laparoskopinin avantajları ve dezavantajları incelenmeye başlanmıştır. Minimal invaziv cerrahilerin immün sistem üzerine olan etkileri incelenmiş, kanser cerrahisinde kullanılmasının uygun olduğuna karar verilmiştir. 1992 yılında Sackier ve Coller (130) ilk defa bir

rektum tümörlü hastaya laparoskopik abdominoperineal rektum amputasyonu (APR) yapmışlardır. Günümüzde laparoskopi, açık cerrahide uygulanan tüm onkolojik cerrahi prosedürlere uyularak yapılmaktadır. Kanser cerrahisinde, hastaya uygulunan cerrahi stres ne kadar az olursa immün sistem o kadar az etkilenmekte ve geride kalan tümör hücrelerinin büyüme hızı o kadar yavaşlamaktadır hipotezinden yola çıkılarak günümüzde laparoskopik cerrahide port sayıları azaltılmaya çalışılmaktadır.

2.5. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ (PET)

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG) teknikleri potansiyel tümörleri belirlemek için kullanılan yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemleridir. Ancak bu görüntüleme yöntemleri küçük kitleleri belirlemede ve skar dokusu ile aktif tümör arasında ayrım yapmada yetersiz kalmaktadır. PET, dokunun metabolik ve fonksiyonel aktivitesini gösteren ve aktif tümörü daha iyi ayırt edebilen bir görüntüleme yöntemidir.

Hasta vücudu içine intravenöz yolla verilen radyofarmasötiğin, vücuttaki dağılımı PET tarayıcı adı verilen sistemlerle belirlenir. Yatar pozisyonda hastanın içinden geçebileceği bir boşluk ve bunun etrafında hasta vücudundan gelen radyoaktif ışınları tespit eden bir ‘gantri’ ünitesi (hastanın içine girdiği sistem) ile gelen bilgilerin aktarıldığı ve işlemlendiği bir bilgisayar kısmından oluşur.

PET görüntülemede diğer nükleer tıp görüntüleme yöntemlerine ek olarak, görüntü alanındaki doku katmanlarının ışın geçirgenlik özelliklerini belirleyen “transmisyon görüntüleme” mevcuttur. Transmisyon görüntülemedeki bilgiler, emisyon görüntüleme esnasında fotonların değişik doku katmanlarından geçerken kaybettiği enerjileri hesaplamak ve düzeltmek için kullanılmaktadır. Bu işleme “attenüasyon düzeltme” adı verilir. Attenüasyon düzeltme ile PET görüntülemede, birim dokudaki radyoaktivite konsantrasyonunun hesap edilmesi mümkün olmaktadır (131).

Sadece PET görüntülerine bakarak lezyonların yerinin tam olarak belirlenmesi zordur. Bu nedenle PET görüntüleri daima BT veya MRG gibi morfolojik görüntüler eşliğinde değerlendirilir. PET görüntüleri ile morfolojik görüntüleri aynı bilgisayar ortamına aktararak birbirine çakıştıran füzyon yazılımlar

geliştirilmiştir. Son yıllarda entegre PET/BT tarayıcıları geliştirilmiştir. Böylece bu sistemlerde, X-ışın transmisyon süresi çok kısa olduğu için PET görüntüleme süresi belirgin azalmakta ve aynı pozisyonda elde edilen yüksek çözünürlüklü morfolojik görüntülerin PET görüntülerine mükemmel uyumu mümkün olmaktadır (131).

PET görüntülemesinde kullanılan F-18 fluorodeoksiglukoz (18 FDG) metabolizması glukoz ile benzerlik gösterir. Glukoz hücre içine doğrudan difüzyon ile girmeyip, kolaylaştırılmış taşıma veya aktif taşıma ile girer. FDG intravenöz olarak enjekte edildikten sonra F-18 ile işaretli fluoro-2-19 dezoksi-D-glukoz, glukoz gibi hücre zarından geçer ve hekzokinaz enzimi tarafından fosforile edilir. Kimyasal yapısının farkı olduğundan sonraki aşama- glikoliz- glukoz metabolizması ile aynı şekilde gerçekleşmez. Bu da FDG' nin dokularda birikmesine neden olur. Malign hücreler normal hücrelerden daha yüksek metabolik aktiviteye sahip oldukları için daha fazla FDG bu hücrelere metabolize olmakta ve bu alanlar radyasyona duyarlı alanlar oluşturmaktadır (132). Bu alanlar PET kamera (gama kamerası) ile tespit edilir. FDG tümöre özel bir ajan olmadığından glikoz metabolizmasının arttığı diğer olaylar ve dokularda da tutulur. Örneğin, beyin fazla glikoz kullandığı için yoğun FDG tutar.

PET görüntüleri öncelikle görsel (kalitatif) olarak daha sonra semikantitatif olarak değerlendirilir. Görsel değerlendirmede, normal biyodağılım dışında geri plan ve çevre doku aktivitesine göre artmış tutulum gösteren odaklar malignite şüpheli olarak değerlendirilir. Semikantitatif değerlendirmede ise maksimum standart uptake değer (SUV max) adı verilen bir parametre kullanılır. Bir lezyonun artmış 18 FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/ benign ayırımını değerlendirmede kullanılan kantitatif bir kriterdir. SUV değerinin belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümülasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır. SUV değeri, seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ ml) enjekte edilen doza (mCi/ kg) bölünmesi ile elde edilir (133, 134). SUV' un 2.5 üzerinde olması anormal olarak tanımlanmaktadır. SUV değerinin doğru hesaplanması için; hem atenüasyon, bozunma, rastlantısal saçılma ve ölü zaman için; hem de kan şekeri düzeyi, vücut ağırlığı, vücut yağ içeriği, enjeksiyondan sonra geçen zaman, ilgi

alanının büyüklüğü ile PET kamerasının rezolüsyonu için düzeltme yapılması gerekir.

PET’ de yanlış pozitif sonuç doğurabilecek bazı durumlar bulunmaktadır. Yanlış pozitiflik enfeksiyöz etyolojilere ya da inflamatuar lenf nodlarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Artmış FDG tutulumunun nedeninin bu bölgelerde biriken lenfosit ve makrofajlardaki artmış metabolik aktivite olduğu düşünülmektedir (135, 136). Bu nedenle PET sonuçları ciddi olarak değerlendirilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI VE DENEY ORTAMI

Bu çalışma Türkiye Cumhuriyeti Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik kurul yönergelerine uygun görülerek onaylandı. Ameliyatlar 20 Eylül 1985' te Strasbourg' da kabul edilen "Omurgalı Hayvanların Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlarla Kullanılması" kılavuzunun doğrultusunda, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi- Gölbaşı' nda yapıldı.

Çalışmada 30 adet, 5- 6 haftalık BALB/C soyuna ait dişi fare kullanıldı. Canlı tümör hücrelerinin enjeksiyonunu takiben tamamen rastlantısal olarak her biri 10' ar adet hayvan içeren 3 grup oluşturuldu. Deney sürecinde hayvanlar 21±3º C oda ısısında, nem oranı %60 olan ve 12 saatlik gece-gündüz döngüsüne sahip laboratuvarda takip edildi. Deney hayvanlarının beslenmesi için standart yem ve musluk suyu kullanıldı.

3.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

30 adet fare, canlı tümör hücrelerinin dorsal ciltaltına verilmesini takiben her biri 10' ar hayvandan oluşan 3 gruba ayrıldı.

1. grup: 10 adet BALB/C fare, canlı tümör hücrelerinin deri altına enjeksiyonunu takiben sadece anestezi verilen kontrol grubu.

2. grup: 10 adet BALB/C fare, canlı tümör hücrelerinin deri altına verilmesini takiben 1 saat içerisinde genel anestezi altında 3 cm.' lik laparotomi yapılıp 20 dakika beklendikten sonra kapatılan açık cerrahi senaryosu grubu

3. grup: 10 adet BALB/C fare, canlı tümör hücrelerinin deri altına verilmesini takiben 1 saat içerisinde genel anestezi altında pnömoperiton oluşturulmasını takiben 3 delik ve 15. dakikada orta delikten 5 mm mini kesi yapılıp kapatılan 3 port laparoskopi yardımlı senaryosu grubu (Tablo 2).

Tablo 2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Gruplar	**Gruptaki hayvan sayısı**
Kontrol	10
Açık cerrahi	10
3 port laparoskopi	10

3.3. TÜMÖR HÜCRELERİNİN HAZIRLANMASI

Bu çalışmada CT- 26 (fare kolon karsinomu) tümör hücre soyları kullanıldı. Tümör hücreleri ATCC' den (American Tissue and Cell Cultures) temin edildi. CT-26 hücreleri BALB/C fareler için singeneiktir. Bu fareler immünokompetandır (16).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı' nda, CT- 26 hücreleri; içinde 2 mmol/L L- glutamin, %10 fetal calf serumu, 150 U/ml penisilin, 150 mg/ml streptomisin ve 0.25 µg/ml amfoterisin B bulunan Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 çözeltisinde tek tabakalı plastik doku kültürü kaplarında çoğaltıldı. Deney öncesi hücreler bir kere yıkandı, tripsinize (%2.5) edildi, $1x10^7$ hücre/ml olacak şekilde daha önceden bahsedilen kültür solüsyonu içinde çözelti haline getirildi. Hücrelerin canlılığı hayvanlara enjekte edilmeden önce " tripan mavisi hariç tutma testi" yapılarak değerlendirildi. Bu yöntemle canlılığın her zaman %95' i fazlasıyla geçtiği görüldü (16).

Deneylerde kullanılmadan önce 5 fareye $1x10^7$, 5 fareye de $5x10^7$ tümör hücresi enjekte edildi. $1x10^7$ hücre enjekte edilenlerde tümör büyümesinin yavaş, $5x10^7$ hücre enjekte edilenlerde tümör büyümesinin çok hızlı olduğu görülerek deneklere $2.5x10^7$ tümör hücresi enjekte edilmesine karar verildi.

3.4. TÜMÖR HÜCRELERİNİN ENJEKSİYONU

Her bir farenin dorsal ciltaltına 2.5×10^7 CT- 26 hücresi enjekte edildi (Resim 1).



Resim 1. Tümör Hücre Enjeksiyonu

3.5. AMELİYAT PROSEDÜRÜ

Deney hayvanlarına, 12 saat açlığı takiben, Xylazine (10 mg/kg- Rompun ®) ve Ketamine (30 mg/kg- Ketalar®) karışımı tek ciltaltı enjeksiyonla uygulanarak anestezileri sağlandı.

Anestezi altındaki hayvanlar deney masasına supin pozisyonunda ön ve arka ayaklarından tesbit edilerek yatırıldı. Kontrol grubu hariç diğer hayvanların cilt temizliğini sağlamak için karın bölgesi derisi traş edildi ve %10' luk povidone iodine ile cilt temizliği yapıldı.

Birinci grup (kontrol grubu) anestezi verilmesini takiben cerrahi işlem yapılmadan tekrar kafeslerine alındılar.

İkinci grup (açık cerrahi grubu) anestezi verilmesini takiben 3 cm laparotomi yapıldı. 20 dakika boyunca karınları açık olarak bekletildiler (Resim 2). Cilt ve fasyaları 4/0 monofilaman sütürlerle devamlı olarak kapatıldı (Resim 3).



Resim 2. Laparotomi yapılması



Resim 3. Laparotomi sonrası devamlı sütürlerle cilt ve fasya kapatılması

Üçüncü grup (3 port laparoskopi yardımlı grubu) anestezi verilmesini takiben abdomene yerleştirilen 18- gauge iğne yardımıyla CO_2 pnömoperiton oluşturuldu ve hemen ardından iki adet daha 18- gauge iğne yerleştirildi (Resim 4). 15 dakika boyunca insüflatör kullanılarak 2- 4 mmHg intraabdominal basınç sağlandı (Resim

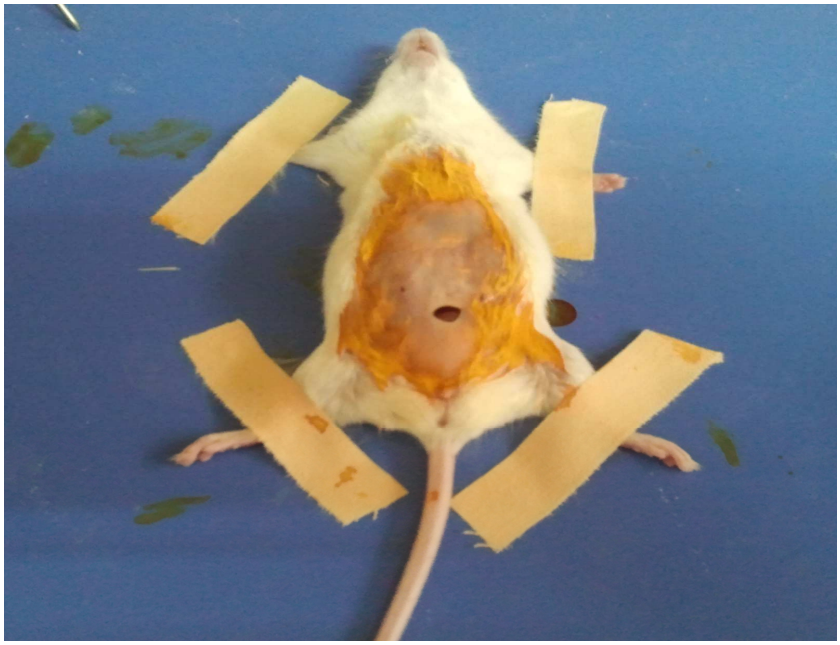
5). 15. dakikada orta delikten 5 mm’ lik mini kesi yapıldı (Resim 6). 5 dakika beklendikten sonra hayvanların cilt ve fasyaları 4/0 monofilaman sütürle kapatıldı (Resim 7).



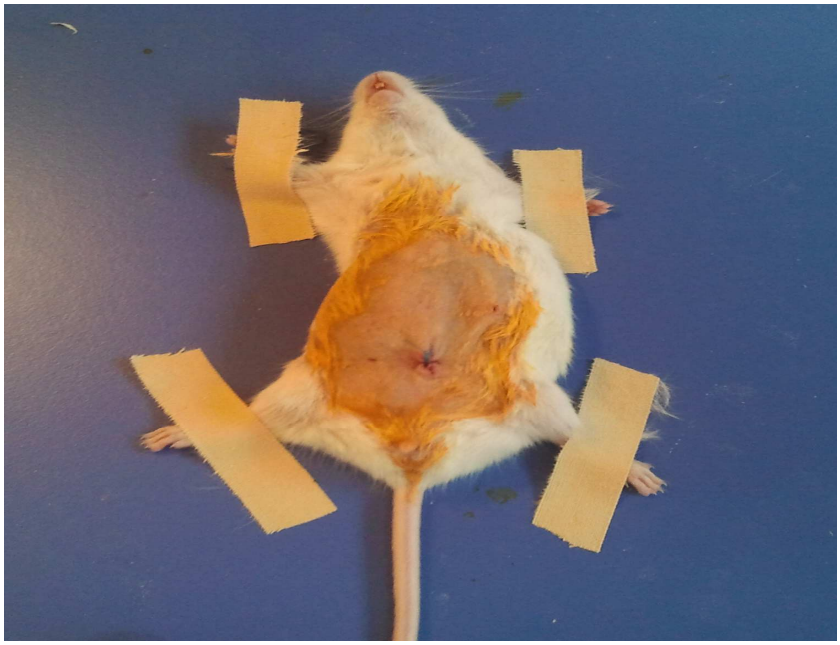
Resim 4. 18 gauge iğnelerin yerleştirilmesi ve pnömoperiton oluşturulması



Resim 5. İnsüflatör ile intraabdominal basınç ayarlanması



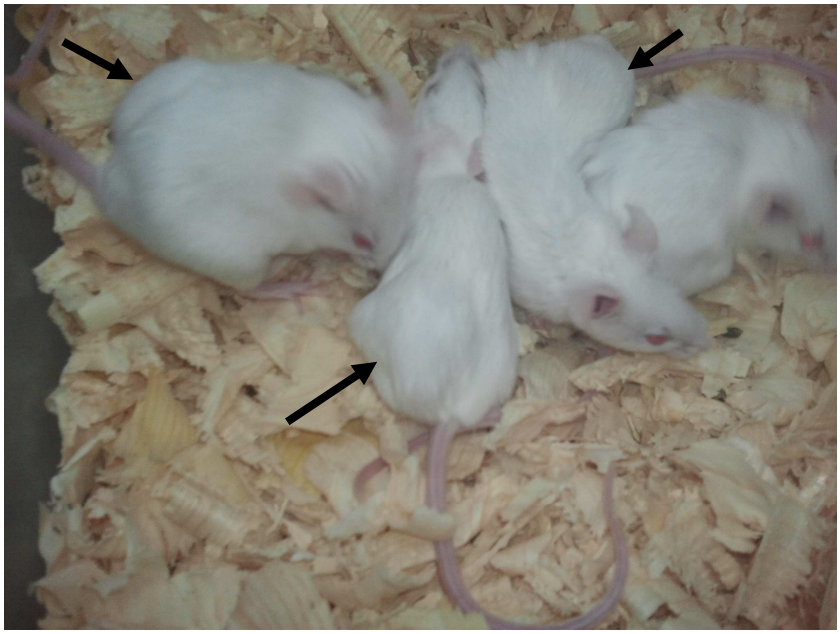
Resim 6. 15. dakikada orta delikten yapılan 5 mm’ lik mini kesi



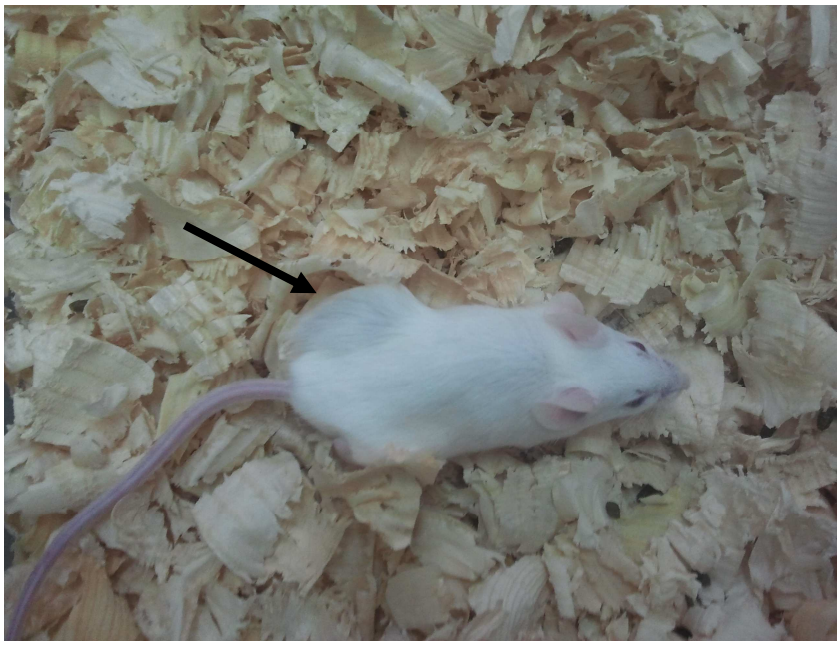
Resim 7. Laparoskopi sonrası cilt ve fasya kapatılması

3.6. TÜMÖR BOYUTLARININ ÖLÇÜLMESİ

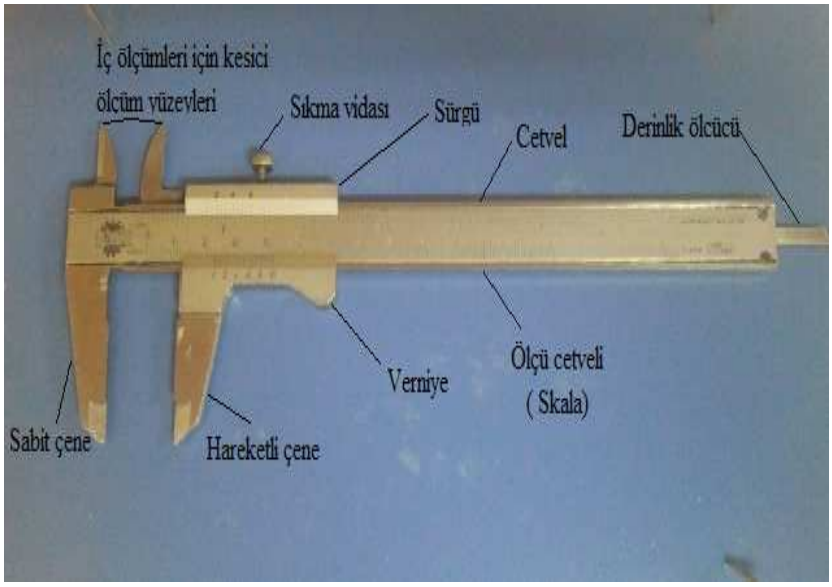
Canlı tümör hücrelerinin enjeksiyonunu takiben 14. günde tümör nodülleri gözle görülür düzeye ulaştı (Resim 8, 9). Verniyeli kumpas ile tümör uzun ve kısa çapları milimetrik olarak ölçüldü (Resim 10).



Resim 8. 14. günde gözle görülür tümör nodülleri



Resim 9. 14. günde gözle görülür tümör nodülleri



Resim 10. Verniyeli kumpas

3.7. PET ÇEKİMİ

PET çekimleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı' nda yapıldı. Hayvanlara 10' arlı gruplar halinde anestezi verildi. Kuyruk venlerinin ısıtılmasının ardından insülin enjektörü ile her bir hayvana 0.2 mCi dozunda FDG verildi. 10' arlı gruplar halinde PET (GE Discovery ST PET, 8 slice BT) çekildi (Resim 11, 12).



Resim 11. 10’arlı gruplar halinde PET çekimi



Resim 12. PET görüntüleri

3.8. TÜMÖR AĞIRLIKLARININ ÖLÇÜLMESİ

15. günde PET çekimini takiben hayvanlar sakrifiye edilerek tümörleri en-block olarak çıkarıldı (Resim 13). Çıkarılan tümör dokuları hassas cep terazisi (Neck EPS05) kullanılarak tartıldı.



Resim 13. Tümörlerin en- block çıkarılması

3.9. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmanın istatistiksel analizi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı' nda yapıldı.

Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin üç grup arasındaki karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapılmıştır. Kruskal-Wallis test istatistiğinden elde edilen p- değeri anlamlı olduğunda, hangi grupların hangisinden farklı olduğunu belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır (137). İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows 11.5 kullanılmıştır. p-değeri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Deneylerin başlamasından bitimine kadar 15 günlük sürede hayvanlardan ölen veya deney dışı bırakılan olmadı.

4.1. TÜMÖR BOYUTLARI

Tümör boyutlarının uzun ve kısa çapları verniyeli kumpas ile ölçüldü (Tablo 2).

Tablo 3. Tümör uzun ve kısa çaplarının ortalama ve ortanca değerleri

Grup (n= 10)	Uzun çap (cm)		Kısa çap (cm)	
	Ortalama±SS	Ortanca (min- max)	Ortalama±SS	Ortanca (min- max)
Kontrol	1,54± 0,4	1,45 (1- 2,3)	0,94± 0,2	0,9 (0,7- 1,3)
Açık cerrahi	2,25± 0,32	2,20 (1,9- 3)	1,26± 0,46	1,15 (0,7- 2)
3 port laparoskopi	1,93± 0,41	1,90 (1- 2,4)	1,32± 0,24	1,35 (0,9- 1,6)

Ölçüm değerleri santimetre olarak verilmiştir. SS: standart sapma, min: en küçük değer, max: en büyük değer

4.2. PET SONUÇLARI

PET çekimi sonrası hayvanların SUVmax değerleri hesaplandı (Tablo 3).

Tablo 4. SUVmax değerlerinin ortalama ve ortanca sonuçları

Grup (n= 10)	SUVmax	
	Ortalama±SS	Ortanca (min- max)
Kontrol	4,46± 1	4,15 (3,3- 7)
Açık cerrahi	7,4± 2,35	7,05 (5- 13)
3 port laparoskopi	8,02± 2,04	7,8 (5,6- 12,3)

SS: standart sapma, min: en küçük değer, max: en büyük değer

4.3. TÜMÖR AĞIRLIKLARI

En-block olarak çıkarılan tümörler hassas terazi ile tartıldı (Tablo 4).

Tablo 5. Tümör ağırlıklarının ortalama ve ortanca değerleri

Grup (n= 10)	Ağırlık (gr.)	
	Ortalama±SS	Ortanca (min- max)
Kontrol	6,3± 1,6	5,59 (3,7- 9,2)
Açık cerrahi	4,89± 1,9	5,06 (1,7- 8,6)
3 port laparoskopi	4,81± 1,74	4,93 (2,2- 8)

Ölçüm değerleri gram olarak verilmiştir. SS: standart sapma, min: en küçük değer, max: en büyük değer

4.4. GRUPLARIN İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRMASI

Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin üç grup arasındaki karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapılmıştır. Kruskal-Wallis test istatistiğinden elde edilen p- değeri anlamlı olduğunda (Tablo 5), hangi grupların hangisinden farklı olduğunu belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır (137). p-değeri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 6. Guplar arası değerlendirme

	GRUPLAR			
	Kontrol	Açık cerrahi	3 port laparoskopi	p (K W)
	$\overline{x}$ ± SS Ortanca (min-max)	$\overline{x}$ ± SS Ortanca (min-max)	$\overline{x}$ ± SS Ortanca (min-max)	
Uzun çap (cm)	1.54± 0.4 1.45 (1- 2.3)	2.25± 0.32 2.20 (1.9- 3)	1.93± 0.41 1.90 (1- 2.40)	0.004
Kısa (cm)	0.94±0.2 0.9 (0.7- 1.3)	1.26± 0.46 1.15 (0.7- 2)	1.32± 0.24 1.35 (0.9- 1.6)	0.019
Ağırlık (gram)	6.3± 1.6 5.59 (3.7- 9.2)	4.89± 1.9 5.06 (1.7- 8.6)	4.81± 1.74 4.93 (2.2- 8)	0.212
SUVmax	4.46± 1.0 4.15 (3.3- 7)	7.4± 2.35 7.05 (5- 13)	8.02± 2.04 7.8 (5.6- 12.3)	< 0.001

$\overline{x}$: ortalama değer, SS: standart sapma, min: en küçük değer, max: en büyük değer, KW: Kruskal Wallis

Tümörlerin uzun çapları açısından karşılaştırma yapıldığında kontrol grubundaki tümör uzun çapları; açık cerrahi ve 3 port laparoskopi gruplarınınkilerden istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla $p< 0,001$, $p= 0,033$). Açık cerrahi ve 3 port laparoskopi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p= 0,094$).

Tümörlerin kısa çapları açısından karşılaştırma yapıldığında kontrol grubundaki tümör kısa çapları; açık cerrahi ve 3 port laparoskopi gruplarınınkilerden istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla $p= 0,0044$, $p= 0,004$). Açık cerrahi ve 3 port laparoskopi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p= 0,330$).

Tümörlerin ağırlıkları açısından karşılaştırma yapıldığında kontrol, açık cerrahi, 3 port laparoskopi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p= 0,212$).

Tümörlerin SUVmax değerleri açısından karşılaştırma yapıldığında kontrol grubundaki değerler; açık cerrahi ve 3 port laparoskopi gruplarınınkilerden istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Açık cerrahi ve 3 port laparoskopi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p= 0,360$).

5. TARTIŞMA

Laparoskopik cerrahinin; yüksek maliyet, ameliyat süresinde uzama gibi dezavantajlarının yanı sıra açık majör cerrahiye göre pek çok avantajı bulunmaktadır. Bunlar; erken iyileşme, hastanede kısa yatış süresi ve normal aktivitelere daha hızlı dönmedir. Ayrıca laparoskopik cerrahi; daha iyi kozmetik sonuç, daha çok hasta memnuniyeti ve hastanın yeni prosedürlere olan güveninin artmasını sağlayabilir.

Laparoskopik cerrahi sonrası, IL- 6 düzeyinin anlamlı derecede düşük olması (105, 108) gibi deliller, postoperatif sistemik inflamatuar değişikliklerin, açık cerrahiye göre daha az olduğunu düşündürmektedir. Bununla ilişkili olarak, daha düşük inflamatuar cevap, daha az immünsupresyon, rezidüel tümör büyümesine acaba daha yavaş mı yol açar? İşte çalışmamızın esas cevaplamak istediği soru budur.

Ratlarda yapılan çalışmalarda laparoskopik cerrahi doku travmasını ve tümör rekürrensini azalttığı için umut vadeden bir cerrahi modeli olmuştur (138, 139).

2007 yılında tümör- immün sistem- cerrahi ilişkisini araştıran ve 3 deneyi kapsayan bir çalışma yapılmıştır (140). 1. deney sonucunda hücresel ve supernetant faktörlerin tümör büyümesini anlamlı olarak arttırdığı, 2. deney sonucunda antinötrofil serum verilenlerde kanda ve peritonda inflamatuar yanıtın anlamlı olarak azaldığı, 3. deneyde tek doz antinötrofil serum uygulanmasının tümör yükünü anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur.

Yapılan çalışmalara bakıldığında laparoskopik ve açık cerrahi karşılaştırmalarında tümör aktivitesi genel olarak apoptozis, mitoz indeksi ve/ veya nekroz düzeyine bakılarak değerlendirilmiştir (16, 17, 31). Bizim çalışmamızda tümör aktivitesi literatürde ilk defa tümör, deneklerden çıkarılmadan PET ile değerlendirilmiştir. PET, yukarıda prensipleri anlatıldığı üzere, tümör hücre aktivitesinin iyi bir ölçütüdür. Aynı genetik yapıya sahip tümör hücrelerinin farklı PET değerleri göstermesi, tümör aktivitesinin direkt ölçütü olarak kabul edilebilir. Aradaki farklılığın ise tümörün hücresel özelliklerinden ziyade, konak organizmaya ait faktörlerden olagelmesi, deney modelimizin temelini teşkil etmektedir.

Luo ve arkadaşlarının (110) gastrik kanserli fareleri 4 gruba ayırarak (sadece anestezi, laparotomi, mini laparotomi, CO_2 insüflasyon) immün fonksiyonları

(peritoneal makrofaj fonksiyonları, NO, TNF- α, IL- 10, VEGF) ve peritoneal metastazları inceledikleri çalışmalarında sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdir. Çalışmalarının sonucunda laparotomi, mini laparotomi, CO_2 insüflasyon grupları arasında peritoneal metastaz ve tümör ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tümör ağırlıkları açısından kontrol, açık cerrahi ve 3 port laparoskopi grupları arasında anlamlı fark bulunamadı.

Lee ve arkadaşları (141) tümör ekilmiş olan fareleri 3 gruba ayırmışlar – laparotomi, kontrol, insüflasyon- ve bu farelerden aldıkları tümör hücrelerini in vitro ortamda büyüttüklerinde laparotomi grubundan alınanların daha hızlı büyüdüğünü görmüşlerdir. Çalışmamızda tümör hücreleri ekildikten sonra, tümör boyutları gözle görülür değerlendirme yapılacak boyuta 2. haftada ulaştılar.

Allendorf ve arkadaşları (142) farelerde açık ve laparoskopik çekektomi modelinde tümör büyümesini yüksek doz MMC (Mouse mammary carsinom) hücrelerini intradermal olarak vererek kıyaslamışlardır. Açık cerrahi grubundaki tümör büyüklüğü laparoskopi ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı büyük bulunmuştur. Aynı deney modelini düşük doz tümör hücreleri ile yaptıklarında gene benzer istatistiksel sonuçlara ulaşmışlardır. Çalışmamızda, tümör çapları açısından yapılan değerlendirmede açık cerrahi ve 3 port laparoskopi grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ancak her iki gruptaki tümör çapları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyüktü.

Bir çalışmada CC- 531 (kolon adenokarsinom- 531) tümör suşları kullanılarak açık ve laparoskopik yardımlı ince barsak rezeksiyonu sonrası tümör büyümesi araştırılmıştır (28). Bizim karın içinde cerrahi girişim yapmama mantığımız ise iki nedene dayanmaktaydı. Birincisi; zaten tümör için yapılacak cerrahi girişimin her hasta için standart olması, ikincisi ise; bunun açık veya laparoskopik yöntemler açısından herhangi bir fark göstermemesi gerektiği idi. O halde, iki cerrahi model arasında hastanın tedavisine direkt etki yapmadan manipüle edilebilecek tek faktör, cerrahinin açık veya laparoskopik olmasıydı. Ayrıca, uygulayıcıya bağlı cerrahi teknik farklılıklar ve bunların sonuca etkisi de bizim modelimizde bertaraf edilmiş oldu.

2006 yılında kolorektal kanser nedeniyle açık ve laparoskopik cerrahi yapılan hastaları kapsayan bir meta analiz yayınlanmıştır (143). Bunun sonucunda laporoskopik grupta hastaların genel durumunun daha hızlı düzeldiği ancak tümör rekürrensleri açısından fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgu da, hem bizim sonuçlarımızı destekler nitelikte idi, hem de bizce, tümör tedavisinde esas olanın, ne şekilde olursa olsun organizmanın tümörden tamamen temizlenmesi esasına dayandığını, hastanın erken ayağa kalkmasının ve laparoskopinin avantajları olarak belirlenen diğer faktörlerin, cerrahinin esas amacı olan, tümörün yok edilmesi prensibine katkısı olmayabileceğini düşündürmektedir.

Laparoskopik cerrahide travma derecesi daha düşük olduğundan immün sistem üzerine daha az etki yaptığı konusunda görüş birliği sağlanmış olsa da West ve arkadaşları bu etkileşime değişik bir bakış açısı ile yaklaşmışlardır (144). Makrofaj fonksiyonlarının ekstraselüler pH' daki düşme ile azaldığı zaten bilinmektedir (145, 146). Bu nedenle CO_2 ile yapılan pnömoperitonyumda – helyum ve havayla kıyaslandığında- makrofajlardan salınan inflamatuar mediatörlerin azaldığını ileri sürmüşlerdir. Ancak, bu bulguların da uzun dönem tümör tedavisine etkisi konusu belirtilmemiştir.

Laparoskopik ve açık cerrahiyi postoperatif tümör büyümesi üzerine olan etkileri açısından karşılaştıran çalışmaların çoğunlukla deneysel olması, postoperatif kısa dönemi yansıtması, yetersiz meta analizler ve klinik çalışmalar olması, genel olarak elde edilen sonuçlarda inflamatuar sistem üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklarının olmaması nedeniyle; laparoskopi, tümör cerrahisinde açık cerrahiye göre tümör büyümesi açısından daha avantajlıdır önermesini kanıtlamak mümkün olmamaktadır.

İlerleyen dönemlerde daha geniş denek gruplarıyla, inflamatuar faktörlere kanda ve peritonda bakılarak, değişik laparoskopi modelleri (kullanılan gaz ve/ veya port sayısı) ve/ veya gerçek cerrahi modelleri oluşturularak yapılacak olan deneylerin ve prospektif randomize çalışmaların daha faydalı ve kesin sonuçlar vereceğine inanmaktayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Uyduladığımız deney modelinde, daha düşük düzeyli cerrahi travmanın, rezidüel tümör hücrelerinin postoperatif dönemde büyümeleri üzerine olumlu katkı yapmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Yapılmış olan deneylerde açık ve laparoskopik cerrahi karşılaştırılmış olsa da değişik laparoskopi modelleri oluşturularak laparoskopinin immün sistem ve tümör büyümesi üzerine olan etkileri ve immün sistem- tümör büyümesi arasındaki ilişki daha net ortaya konmalıdır.

Laparoskopik cerrahinin tümör büyümesi üzerine olan etkilerini araştırmak için daha fazla deneysel ve klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Laparoskopik Tümör Cerrahisinde Port Sayısının Tümör Büyümesi Üzerine Olan Etkisi

Laparoskopik cerrahi sayesinde erken iyileşme, hastanede kısa yatış süresi ve normal aktivitelere daha hızlı dönme, daha iyi kozmetik sonuç, daha çok hasta memnuniyeti ve hastanın yeni prosedürlere olan güveninin artması sağlanmaktadır. Laparoskopik cerrahi kolelitiyazis, gastroözefageal reflü, herni gibi çeşitli benign hastalıkların tedavisinde kullanılmasının yanı sıra başta kolorektal karsinom olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavisinde de kullanılmaktadır.

Tümörlü organizmalarda yapılan açık ve laparoskopik cerrahi girişimleri arasında, organizmanın bağışıklık sisteminin laparoskopik cerrahi sonrası daha az baskılandığı, bu nedenle ameliyat sonrasında kalan tümör hücrelerinin daha yavaş büyüdüğüne inanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı laparoskopik ve açık cerrahinin tümör büyümesi ve aktivitesi üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Çalışmada 30 adet, 5- 6 haftalık BALB/ C soyuna ait dişi fare kullanıldı. Deneylerde kullanılacak olan CT-26 tümör hücreleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı' nda içinde 2 mmol/L L- glutamin, %10 fetal calf serumu, 150 U/ml penisilin, 150 mg/ml streptomisin ve 0.25 µg/ml amfoterisin B bulunan Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 çözeltisinde tek tabakalı plastik doku kültürü kaplarında çoğaltıldı. Deney öncesi hücreler bir kere yıkandı, tripsinize (%2.5) edildi, $1x10^7$ hücre/ml olacak şekilde daha önceden bahsedilen kültür solüsyonu içinde çözelti haline getirildi. Hücrelerin canlılığı hayvanlara enjekte edilmeden önce " tripan mavisi hariç tutma testi" yapılarak değerlendirildi. Bu yöntemle canlılığın her zaman %95' i fazlasıyla geçtiği görüldü. Deney hayvanlarının dorsal ciltaltına $2.5x10^7$ tümör hücre suşları enjekte edildi. Her biri 10' ar hayvan bulunduran 3 adet grup oluşturuldu. 1. grup; kontrol grubu, 2. grup; açık cerrahi modeli, 3. grup; 3 port laparoskopi modeli olarak belirlendi. 1. gruba anestezi verilmesini takiben hiçbir işlem yapılmadı. 2. gruba anestezi verilmesini takiben 3 cm laparotomi yapılarak 20 dakika beklendi, cilt ve faysa monofilaman sütürlerle devamlı olarak kapatıldı. 3. gruba anestezi verilmesini takiben abdomene yerleştirilen 18- gauge iğne yardımıyla CO_2 pnömoperiton oluşturuldu ve hemen ardından 2 adet daha 18- gauge iğne yerleştirildi, 15 dakika boyunca insüflatör yardımıyla 2- 4 mmHg intrabdominal basınç sağlandı, 15. dakikada orta delikten 5 mm kesi yapıldı, 5 dakika beklendikten sonra cilt ve faysa monofilaman sütürlerle devamlı olarak kapatıldı. 14. günde tümör nodülleri tüm gruplarda gözle görülür olarak büyüdü. Tümör kısa ve uzun çapları verniyeli kumpas ile milimetrik olarak ölçüldü. 15. günde hayvanların hepsine anestezi altında kuyruk venlerinden 0.2 mCu FDG verilerek PET çekildi. 15. günde hayvanlar sakrifiye edilerek tümörleri en- block olarak çıkartıldı ve hassas cep terazisi kullanılarak tartıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı' nda yapıldı. Tümör ağırlıkları açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Laparoskopi ve laparotomi grupları arasında tümör uzun ve kısa çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, iki grubun çapları da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzundu. Laparoskopi ve laparotomi grupları arasında SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, iki grubun SUVmax değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti.

Sonuç olarak laparotomi ve laparoskopi grupları arasında tümör büyüklüğü, ağırlığı, SUVmax değerleri açısından fark bulunmadı. İlerleyen dönemlerde daha geniş gruplarla ve daha çok parametre kullanılarak deney yapılması daha net ve güvenilir sonuçlar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: tümör büyümesi, laparoskopi, laparotomi

SUMMARY

Effect Of Port Number To Tumor Growth At Laparoscopic Tumor Surgery

Laparoscopic surgery provides benefits to patients, including faster recovery, shorter hospital stay, and prompt return to normal activities, better cosmesis, greater patient satisfaction, and result in greater demand for new procedures. Laparoscopic surgery is using for some benign diseases' treatment like; cholelitiasis, gastroeosophageal reflux, hernia as well as it is using for some cancers' tretment like; colorectal carsinoma.

Between laparoscopic and open surgery for tumoral organisms, after laparoscopic surgery immune system of organism supresses lesser, for this reason, by some, it is believed that after surgery the remaining tumor cells grow more slowly. The aim of this study is to investigate the effects of laparoscopic and open surgery to tumor growth and activity.

Five- to six- weeks- old female, thirty, BALB/C mice were used fort his study. CT-26 tumor cells were prepared at Ankara University Medicine Faculty Microbiology Department. Tumor is grown as a monolayer in plastic tissue culture flasks in RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640 medium supplemented with 2mmol/L of L-glutamine, %10 fetal calf serum, 150 U/ml of penicilin, 150 mg/ml of streptomycin, and 0.25 µg/ml of amphotericin B. Before the experiment, cells were washed once, trypsinized (%2.5), and then resuspended in the aformentioned culture media at a final concentration of 1x 10^7 cells/ml. Viability of cells was verified using the trypan blue exclusion test before injection of the cell suspension into the study animals. Within this method, viability always exceeded 95%. 2.5x10^7 tumor cells were inoculated intradermally in the dorsal skin of mice. The mice were randomised in three groups, every group included ten animals. Groups defined as, 1. group; control group, 2. group; open surgery model, 3. group; three port laparoscopy model. After administration of anestesia to 1. group, no operation was made. After administration of anesthesia to 2. group, 3cm laparotomy was made and waited for 20 minutes then skin and fascia closed by monoflament continue sutures. After administration of anesthesia to 3. group, 18 gauge needle inserted to abdomen and CO_2 pneumoperitoneum was created, then 2 more 18 gauge needles were inserted. For 15 minutes a pressure of 2 to 4 mmHg was maintained. At fifteenth minute 5 mm mini insicion was made, wait for 5 minutes and then skin and fascia closed by monoflament continue sutures. At fourteenth day visible tumor nodules grew up. Long and short tumor diameters milimetrically measured by vernier caliper. At fifteenth day, under anesthesia, 0.2 mCi FDG was given to all animals tail vein and PET was taken. Same day all animals were sacrifised and tumors en- block resected and weighed by using precision pocket scale.

There was no staticallay significant difference for 3 group's tumor weights. There was no statically significant difference in tumor long and short diameters for laparoscopic and laparotomy groups. Diameters of the two groups were statistically significantly longer than the control group. There was no statically significant difference in SUVmax values for laparoscopic and laparotomy groups. SUVmax values of the two groups were statistically significantly higher than the control group.

In coclusion, there was no significant difference for SUVmax values, weight and tumor size between laparoscopy and laparotomy groups. In later periods, with larger groups and more parameters, experiments will provide clearer and more reliable results.

Keywords: tumor growth, laparoscopy, laparotomy

9. KAYNAKLAR

1. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD, Donahue J, Fowler R, Munger C, Doorman J, Balli JE, Glass J, Gonzalez JJ, Bessler M, Xie H, Treat M. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. Surg Endosc. 2003 Jun;17 (6):972-8. Epub 2003 Mar 19.

2. Christou NV, Superina R, Broadhead M, Meakins JL. Postoperative depression of host resistance: determinants and effect of peripheral protein-sparing therapy. Surgery. 1982 Oct;92 (4):786-92.

3. Hjortsø NC, Kehlet H. Influence of surgery, age and serum albumin on delayed hypersensitivity. Acta Chir Scand. 1986 Mar;152:175-9.

4. Lennard TW, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM, Proud G, Taylor RM. The influence of surgical operations on components of the human immune system. Br J Surg. 1985 Oct;72 (10):771-6.

5. Nielsen HJ, Witt K, Moesgaard F, Kehlet H. Ranitidine for improvement of delayed hypersensitivity response in patients with sepsis. Acta Chir Scand. 1989 Sep;155 (9):445-9.

6. Nielsen HJ, Pedersen BK, Moesgaard F, Haahr PM, Kehlet H. Effect of ranitidine on postoperative suppression of natural killer cell activity and delayed hypersensitivity. Acta Chir Scand. 1989 Aug;155 (8):377-82.

7. Grabowski JE, Talamini MA. Physiological effects of pneumoperitoneum. J Gastrointest Surg 2009;13:1009-16

8. Allendorf JD, Bessler M, Whelan RL, Trokel M, Laird DA, Terry MB, Treat MR. Better preservation of immune function after laparoscopic-assisted vs. open bowel resection in a murine model. Dis Colon Rectum. 1996 Oct;39 (10 Suppl):S67-72.

9. Trokel MJ, Bessler M, Treat MR, Whelan RL, Nowygrod R. Preservation of immune response after laparoscopy. Surg Endosc. 1994 Dec;8 (12):1385-7; discussion 1387-8.

10. Kloosterman T, von Blomberg BM, Borgstein P, Cuesta MA, Scheper RJ, Meijer S. Unimpaired immune functions after laparoscopic cholecystectomy. Surgery. 1994 Apr;115 (4):424-8.

11. Pollock RE, Lotzová E. Surgical-stress-related suppression of natural killer cell activity: a possible role in tumor metastasis. Nat Immun Cell Growth Regul. 1987;6 (6):269-78.

12. Weese JL, Ottery FD, Emoto SE. Do operations facilitate tumor growth? An experimental model in rats. Surgery. 1986 Aug;100 (2):273-7.

13. Eggermont AM, Steller EP, Marquet RL, Jeekel J, Sugarbaker PH. Local regional promotion of tumor growth after abdominal surgery is dominant over immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. Cancer Detect Prev. 1988;12 (1-6):421-9.

14. Goshima H, Saji S, Furuta T, Taneumura H, Takao H, Kida H, Takahashi H. [Experimental study on preventive effects of lung metastases using LAK cells induced from various lymphocytes--special references to enhancement of lung metastasis after laparotomy stress]. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1989 Aug;90 (8):1245-50.

15. Wildbrett P, Oh A, Carter JJ, Schuster H, Bessler M, Jaboci CA, Whelan RL. Increased rates of pulmonary metastases following sham laparotomy compared to CO2 pneumoperitoneum and the inhibition of metastases utilizing perioperative immunomodulation and a tumor vaccine. Surg Endosc. 2002 Aug;16 (8):1162-9. Epub 2002 May 3.

16. Lee SW, Gleason N, Blanco I, Asi ZK, Whelan RL. Higher colon cancer tumor proliferative index and lower tumor cell death rate in mice undergoing

laparotomy versus insufflation. Surg Endosc. 2002 Jan;16 (1):36-9. Epub 2001 Oct 19.

17. Lee SW, Southall JC, Allendorf JD, Bessler M, Whelan RL. Tumor proliferative index is higher in mice undergoing laparotomy vs. CO2 pneumoperitoneum. Dis Colon Rectum. 1999 Apr;42 (4):477-81.

18. Allendorf JD, Bessler M, Kayton ML, Oesterling SD, Treat MR, Nowygrod R, Whelan RL. Increased tumor establishment and growth after laparotomy vs laparoscopy in a murine model. Arch Surg. 1995 Jun;130 (6):649-53.

19. Da Costa ML, Redmond HP, Finnegan N, Flynn M, Bouchier-Hayes D. Laparotomy and laparoscopy differentially accelerate experimental flank tumour growth. Br J Surg. 1998 Oct;85 (10):1439-42.

20. Da Costa ML, Redmond P, Bouchier-Hayes DJ. The effect of laparotomy and laparoscopy on the establishment of spontaneous tumor metastases. Surgery. 1998 Sep;124 (3):516-25.

21. Southall JC, Lee SW, Allendorf JD, Bessler M, Whelan RL. Colon adenocarcinoma and B-16 melanoma grow larger following laparotomy vs. pneumoperitoneum in a murine model. Dis Colon Rectum. 1998 May;41 (5):564-9.

22. Allendorf JD, Bessler M, Horvath KD, Marvin MR, Laird DA, Whelan RL. Increased tumor establishment and growth after open vs laparoscopic bowel resection in mice. Surg Endosc. 1998 Aug;12 (8):1035-8.

23. Allendorf JD, Bessler M, Horvath KD, Marvin MR, Laird DA, Whelan RL. Increased tumor establishment and growth after open vs laparoscopic surgery in mice may be related to differences in postoperative T-cell function. Surg Endosc. 1999 Mar;13 (3):233-5.

24. Balague C, Braumann C, Führer K, Guski H, Jacobi CA. Validation of a new experimental model of colon cancer. Surg Endosc. 2001 Aug;15 (8):833-6. Epub 2001 May 7.

25. Kirman I, Cekic V, Poltaratskaia N, Asi Z, Bessler M, Huang EH, Forde KA, Whelan RL. Plasma from patients undergoing major open surgery stimulates in vitro tumor growth: Lower insulin-like growth factor binding protein 3 levels may, in part, account for this change. Surgery. 2002 Aug;132 (2):186-92.

26. Kirman I, Cekic V, Poltoratskaia N, Sylla P, Jain S, Forde KA, Whelan RL. Open surgery induces a dramatic decrease in circulating intact IGFBP-3 in patients with colorectal cancer not seen with laparoscopic surgery. Surg Endosc. 2005 Jan;19 (1):55-9. Epub 2004 Nov 11.

27. Kirman I, Jain S, Cekic V, Belizon A, Balik E, Sylla P, Arnell T, Forde KA, Whelan RL. Altered plasma matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of matrix [corrected] metalloproteinase-1 concentration during the early postoperative period in patients with colorectal cancer. Surg Endosc. 2006 Mar;20 (3):482-6. Epub 2006 Jan 21. Erratum in: Surg Endosc. 2006 Apr;20 (4):706.

28. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel J, Bonjer HJ. Laparoscopic surgery is associated with less tumour growth stimulation than conventional surgery: an experimental study. Br J Surg. 1997 Mar;84 (3):358-61.

29. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW Jr, Hellinger M, Flanagan R Jr, Peters W, Nelson H; for The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. Ann Surg. 2007 Oct;246 (4):655-62; discussion 662-4.

30. Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. J Clin Pathol. 2007 Aug;60 (8):849-55. Epub 2006 Oct 17.

31. Mathews MB, Bernstein RM, Franza BR Jr, Garrels JI. Identity of the proliferating cell nuclear antigen and cyclin. Nature. 1984 May 24-30;309 (5966):374-6.

32. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. Nature. 1996 Oct 31;383 (6603):787-93.

33. Ö. Tulunay İmmun Sistem Bozuklukları Çeviri Ed: U. Çevikbaş (Robins and Cotran Basic Pathology), 6. Edit Bölüm 5, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul:2000,s.81-132

34. Dries DJ, Jurkovich GJ, Maier RV, Clemmer TP, Struve SN, Weigelt JA, Stanford GG, Herr DL, Champion HR, Lewis FR, et al. Effect of interferon gamma on infection-related death in patients with severe injuries. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Surg. 1994 Oct;129 (10):1031-41; discussion 1042.

35. Polk HC Jr, Cheadle WG, Livingston DH, Rodriguez JL, Starko KM, Izu AE, Jaffe HS, Sonnenfeld G. A randomized prospective clinical trial to determine the efficacy of interferon-gamma in severely injured patients. Am J Surg. 1992 Feb;163 (2):191-6.

36. Wasserman D, Ioannovich JD, Hinzmann RD, Deichsel G, Steinmann GG. Interferon-gamma in the prevention of severe burn-related infections: a European phase III multicenter trial. The Severe Burns Study Group. Crit Care Med. 1998 Mar;26 (3):434-9.

37. Thornberry NA, Bull HG, Calaycay JR, Chapman KT, Howard AD, Kostura MJ, Miller DK, Molineaux SM, Weidner JR, Aunins J, et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. Nature. 1992 Apr 30;356 (6372):768-74.

38. Li P, Allen H, Banerjee S, Franklin S, Herzog L, Johnston C, McDowell J, Paskind M, Rodman L, Salfeld J, et al. Mice deficient in IL-1 beta-converting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock. Cell. 1995 Feb 10;80 (3):401-11.

39. Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. Science. 1998 Aug 28;281 (5381):1312-6.

40. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol. 2001 Aug;2 (8):675-80.

41. Bowie A, O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products. J Leukoc Biol. 2000 Apr;67 (4):508-14.

42. Asea A, Rehli M, Kabingu E, Boch JA, Bare O, Auron PE, Stevenson MA, Calderwood SK. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. J Biol Chem. 2002 Apr 26;277 (17):15028-34. Epub 2002 Feb 8.

43. Ohashi K, Burkart V, Flohé S, Kolb H. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex. J Immunol. 2000 Jan 15;164 (2):558-61.

44. Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, Ghose S, Kirschning CJ, Issels RD, Wagner H. HSP70 as endogenous stimulus of the Toll/interleukin-1 receptor signal pathway. J Biol Chem. 2002 Apr 26;277 (17):15107-12. Epub 2002 Feb 12.

45. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. Science. 2002 Apr 12;296 (5566):301-5.

46. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie HR, Stanford GG, van der Meer JW, Endres S, Lonnemann G, Corsetti J, Chernow B, et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. J Infect Dis. 1990 Jan;161 (1):79-84.

47. Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. Trends Cell Biol. 2001 Sep;11 (9):372-7.

48. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. Clin Sci (Lond). 1990 Aug;79 (2):161-5.

49. Shenkin A, Fraser WD, Series J, Winstanley FP, McCartney AC, Burns HJ, Van Damme J. The serum interleukin 6 response to elective surgery. Lymphokine Res. 1989 Summer;8 (2):123-7.

50. Ertel W, Faist E, Nestle C, Hueltner L, Storck M, Schildberg FW. Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. J Surg Res. 1990 Jun;48 (6):622-8.

51. Guo Y, Dickerson C, Chrest FJ, Adler WH, Munster AM, Winchurch RA. Increased levels of circulating interleukin 6 in burn patients. Clin Immunol Immunopathol. 1990 Mar;54 (3):361-71.

52. Nijsten MW, Hack CE, Helle M, ten Duis HJ, Klasen HJ, Aarden LA. Interleukin-6 and its relation to the humoral immune response and clinical parameters in burned patients. Surgery. 1991 Jun;109 (6):761-7.

53. Jansen PM, van der Pouw Kraan TC, de Jong IW, van Mierlo G, Wijdenes J, Chang AA, Aarden LA, Taylor FB Jr, Hack CE. Release of interleukin-12 in experimental Escherichia coli septic shock in baboons: relation to plasma levels of interleukin-10 and interferon-gamma. Blood. 1996 Jun 15;87 (12):5144-51.

54. Van Zee KJ, DeForge LE, Fischer E, Marano MA, Kenney JS, Remick DG, Lowry SF, Moldawer LL. IL-8 in septic shock, endotoxemia, and after IL-1 administration. J Immunol. 1991 May 15;146 (10):3478-82.

55. Hack CE, Hart M, van Schijndel RJ, Eerenberg AJ, Nuijens JH, Thijs LG, Aarden LA. Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. Infect Immun. 1992 Jul;60 (7):2835-42.

56. Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavaillon JM. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. Crit Care Med. 1994 Apr;22 (4):673-9.

57. Carvalho GL, Wakabayashi G, Shimazu M, Karahashi T, Yoshida M, Yamamoto S, Matsushima K, Mukaida N, Clark BD, Takabayashi T, Brandt CT, Kitajima M. Anti-interleukin-8 monoclonal antibody reduces free radical

production and improves hemodynamics and survival rate in endotoxic shock in rabbits. Surgery. 1997 Jul;122 (1):60-8.

58. Steinhauser ML, Hogaboam CM, Lukacs NW, Strieter RM, Kunkel SL. Multiple roles for IL-12 in a model of acute septic peritonitis. J Immunol. 1999 May 1;162 (9):5437-43.

59. Dinarello CA. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. J Allergy Clin Immunol. 1999 Jan;103 (1 Pt 1):11-24.

60. Berg DJ, Davidson N, Kühn R, Müller W, Menon S, Holland G, Thompson-Snipes L, Leach MW, Rennick D. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4 (+) TH1-like responses. J Clin Invest. 1996 Aug 15;98 (4):1010-20.

61. Lyons A, Kelly JL, Rodrick ML, Mannick JA, Lederer JA. Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. Ann Surg. 1997 Oct;226 (4):450-8; discussion 458-60.

62. Yang H, Wang H, Tracey KJ. HMG-1 rediscovered as a cytokine. Shock. 2001 Apr;15 (4):247-53.

63. Kuby J. Major histocompatibility complex. İmmünology. 3th ed. New York: Van Hoffman Press; 1997. p.223-48.

64. Oguz FS, Çarin M. MHC genlerinin organizasyonu. Sendom 1999;11:126-7.

65. Menges P, Kessler W, Kloecker C, Feuerherd M, Gaubert S, Diedrich S, van der Linde J, Hegenbart A, Busemann A, Traeger T, Cziupka K, Heidecke CD, Maier S. Surgical trauma and postoperative immune dysfunction. Eur Surg Res. 2012;48 (4):180-6. Epub 2012 May 25.

66. Stahel PF, Smith WR, Moore EE: Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. Injury 2007; 38: 1409– 1422.

67. Neher MD, Weckbach S, Flierl MA, Huber- Lang MS, Stahel PF: Molecular mechanisms of inflammation and tissue injury after major trauma – is complement the 'bad guy'? J Biomed Sci 2011; 18: 90.

68. Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, Guignant C, Poitevin F, Malcus C, et al: Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. Crit Care 2010; 14:R208.

69. Faist E, Kupper TS, Baker CC, Chaudry IH, Dwyer J, Baue AE: Depression of cellular immunity after major injury: its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. Arch Surg 1986; 121: 1000–1005.

70. Faist E, Schinkel C, Zimmer S, Kremer JP, Von Donnersmarck GH, Schildberg FW: Inadequate interleukin-2 synthesis and interleukin- 2 messenger expression following thermal and mechanical trauma in humans is caused by defective transmembrane signalling. J Trauma 1993; 34: 846–853.

71. Horgan AF, Mendez MV, O'Riordain DS, Holzheimer RG, Mannick JA, Rodrick ML: Altered gene transcription after burn injury results in depressed T-lymphocyte activation. Ann Surg 1994; 220: 342–351.

72. Heidecke CD, Weighardt H, Hensler T, Bartels H, Holzmann B: Immune paralysis of T lymphocytes and monocytes in postoperative abdominal sepsis. Correlation of immune function with survival (in German). Chirurg 2000; 71: 159–165.

73. Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P: A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. J Am Coll Surg 1998; 187: 46–54.

74. Stage JG, Schulze S, Moller P, Overgaard H, Andersen M, Rebsdorf-Pedersen VB, et al: Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. Br J Surg 1997; 84: 391–396.

75. Gupta A, Watson DI. Effect of laparoscopy on immune function. Br J Surg. 2001 Oct;88 (10):1296-306.

76. Hensler T, Hecker H, Heeg K, Heidecke CD, Bartels H, Barthlen W, et al: Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. Infect Immun 1997; 65: 2283–2291.

77. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250–1256.

78. Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL: Stress-induced changes in blood leukocyte distribution: role of adrenal steroid hormones. J Immunol 1996; 157: 1638–1644.

79. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES: The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol Rev 2000; 52: 595–638.

80. Gan X, Zhang L, Solomon GF, Bonavida B: Mechanism of norepinephrine-mediated inhibition of human NK cytotoxic functions: inhibition of cytokine secretion, target binding, and programming for cytotoxicity. Brain Behav Immun 2002; 16: 227–246.

81. Handy JM, Scott AJ, Cross AM, Sinha P, O'Dea KP, Takata M: HLA-DR expression and differential trafficking of monocyte subsets following low to intermediate risk surgery. Anaesthesia 2010; 65: 27–35.

82. Evans C, Galustian C, Kumar D, Hagger R, Melville DM, Bodman-Smith M, et al: Impact of surgery on immunologic function: comparison between minimally invasive techniques and conventional laparotomy for surgical resection of colorectal tumors. Am J Surg 2009; 197: 238–245.

83. Hershman MJ, Cheadle WG, Wellhausen SR, Davidson PF, Polk HC Jr: Monocyte HLADR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient. Br J Surg 1990; 77: 204–207.

84. Wakefield CH, Carey PD, Foulds S, Monson JR, Guillou PJ (1993) Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T-cells of patients developing infection after surgery. Br J Surg 80:205–209

85. Rosenberger PH, Ickovics JR, Epel E, Nadler E, Jokl P, Fulkerson JP, Tillie JM, Dhabhar FS. Surgical stress-induced immune cell redistribution profiles predict short-term and long-term postsurgical recovery. A prospective study. J Bone Joint Surg Am. 2009 Dec;91 (12):2783-94.

86. Dhabhar FS, McEwen BS. Bidirectional effects of stress on immune function: possible explanations for salubrious as well as harmful effects. In: Ader R, editor. Psychoneuroimmunology. 4th ed. Boston: Elsevier; 2007. p 723-60.

87. Dhabhar FS, McEwen BS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses immune function in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. Brain Behav Immun. 1997;11:286-306.

88. Dhabhar FS. Stress-induced enhancement of cell-mediated immunity. Ann N Y Acad Sci. 1998;840:359-72.

89. Dhabhar FS, McEwen BS. Bidirectional effects of stress and glucocorticoid hormones on immune function: possible explanations for paradoxical observations. In: Ader R, Felten DL, Cohen N, editors. Psychoneuroimmunology. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 2001. p 301-38.

90. Viswanathan K, Dhabhar FS. Stress-induced enhancement of leukocyte trafficking into sites of surgery or immune activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:5808-13.

91. Dhabhar FS, McEwen BS, Spencer RL. Adaptation to prolonged or repeated stress—comparison between rat strains showing intrinsic differences in reactivity to acute stress. Neuroendocrinology. 1997;65:360-8.

92. Dhabhar FS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity. The role of stress hormones and leukocyte trafficking. Ann N Y Acad Sci. 2000;917:876-93.

93. Fishel RS, Barbul A, Beschorner WE, Wasserkrug HL, Efron G. Lymphocyte participation in wound healing. Morphologic assessment using monoclonal antibodies. Ann Surg. 1987;206:25-9.

94. Sch¨affer M, Barbul A. Lymphocyte function in wound healing and following injury. Br J Surg. 1998;85:444-60.

95. Shimaoka M, Hosotsubo K, Sugimoto M, Sakaue G, Taenaka N, Yoshiya I, Kiyono H. The influence of surgical stress on T cells: enhancement of early phase lymphocyte activation. Anesth Analg. 1998;87:1431-5.

96. Stabile E, Kinnaird T, la Sala A, Hanson SK, Watkins C, Campia U, Shou M, Zbinden S, Fuchs S, Kornfeld H, Epstein SE, Burnett MS. CD81 T lymphocytes regulate the arteriogenic response to ischemia by infiltrating the site of collateral vessel development and recruiting CD41 mononuclear cells through the expression of interleukin-16. Circulation. 2006;113:118-24. Erratum in: Circulation. 2006;113:e711.

97. Efron JE, Frankel HL, Lazarou SA, Wasserkrug HL, Barbul A. Wound healing and T-lymphocytes. J Surg Res. 1990;48:460-3.

98. Kloth LC, McCulloch JM. Wound healing: alternatives in management. 3rd ed. Philadelphia: FA Davis; 2002. p 568.

99. Boyce DE, Jones WD, Ruge F, Harding KG, Moore K. The role of lymphocytes in human dermal wound healing. Br J Dermatol. 2000;143:59-65.

100. Wu FPK, Sietses C, von Blomberg BME, van Leeuwen PAM, Meijer S, Cuesta MA (2003) Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients: a prospective, randomized trial. Dis Colon Rectum 46:147–155

101. Sietses C, Wiezer MJ, Eijsbouts QAJ, Beelen RHJ, van Leeuwen PAM, von Blomberg BME, Meijer S, Cuesta MA (1999) A prospective randomized study of the systemic immune response after laparoscopic and conventional Nissen fundoplication. Surgery 126:5–9

102. Ordemann J, Jacobi CA, SchwenkW, Stosslein R,Muller JM (2001) Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. Surg Endosc 15:600–608

103. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, Bohm B, Muller JM (2000) Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections—results of a prospective randomized trial. Langenbeck's Arch Surg 385:2–9

104. Targorona EM, Pons MJ, Balague C, Espert JJ,Moral A, Martinez J, Gaya J, Filella X, Rivera F, Ballesta A, TriasM (1996) Acute phase is the only significantly reduced component of the injury response after laparoscopic cholecystectomy. World J Surg 20:528–534

105. Harmon GD, Senagore AJ, Kilbride MJ, Warzynski MJ (1994) Interleukin-6 response to laparoscopic and open colectomy. Dis Colon Rectum 37:754–759

106. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, Smith JM, Roche NS, Wakefield LM, Heine UI, Liotta LA, Falanga V, Kehrl JH, et al. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986 Jun;83 (12):4167-71.

107. Sheen-Chen SM, Chen HS, Eng HL, Chen WJ, Jawan B. Systemic immune response after laparoscopic and open cholecystectomy. World J Surg. 2002 Dec;26 (12):1418-22. Epub 2002 Sep 26.

108. Veenhof AA, Sietses C, von Blomberg BM, van Hoogstraten IM, vd Pas MH, Meijerink WJ, vd Peet DL, vd Tol MP, Bonjer HJ, Cuesta MA. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or

conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial. Int J Colorectal Dis. 2011 Jan;26 (1):53-9. Epub 2010 Oct 5.

109. Wind J, Tuynman JB, Tibbe AGJ, Swennenhuis JF, Richel DJ, van Berge Henegouwen MI, Bemelman WA (2009) Circulating tumour cells during laparoscopic and open surgery for primary colonic cancer in portal and peripheral blood. EJSO 35:942–950

110. Luo HX, Yu PW, Hao YX, Zhao YL, Shi Y, Tang B. Effects of CO (2) pneumoperitoneum on peritoneal macrophage function and peritoneal metastasis in mice with gastric cancer. Eur Surg Res. 2012;48 (1):40-7. doi: 10.1159/000334282. Epub 2011 Dec 22.

111. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet 2001;357:539–545. [PubMed: 11229684]

112. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002 Dec 19-26;420 (6917):860-7.

113. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. J Intern Med 2000;248:171–183. [PubMed: 10971784]

114. Wahl LM, Kleinman HK. Tumor-associated macrophages as targets for cancer therapy. J Natl Cancer Inst 1998;90:1583–1584. [PubMed: 9811301]

115. Talmor M, et al. Generation of large numbers of immature and mature dendritic cells from rat bone marrow cultures. Eur J Immunol 1998;28:811–817. [PubMed: 9541575]

116. Allavena P, et al. The chemokine receptor switch paradigm and dendritic cell migration: its significance in tumor tissues. Immunol Rev 2000;177:141–149. [PubMed: 11138772]

117. Schoppmann S, et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. Am J Pathol 2002;161:947–956. [PubMed:12213723]

118. Jonjic N, et al. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. J Exp Med 1992;176:1165–1174. [PubMed: 1383376]

119. Lin EY, Nguyen AV, Russell RG, Pollard JW. Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy. J Exp Med 2001;193:727–740. [PubMed: 11257139]

120. Y. Özoran Onarım: Hücre Rejenerasyonu, Fibrozis, ve Yara İyileşmesi Çeviri Ed: U. Çevikbaş (Robins and Cotran Basic Pathology), 6. Edit Bölüm 3, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul:2000,s.47- 60

121. Jerome L, Shiry L, Leyland-Jones B. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. Endocr Relat Cancer. 2003 Dec;10 (4):561-78.

122. Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. Lancet Oncol. 2002 May;3 (5):298-302.

123. Erkan M, Tekant Y: Laparoskopik cerrahi. Sayek İ (editör). Temel Cerrahi. 3. baskı. Güneş Kitabevi; 2004: 1651-1672.

124. Hatzinger M, Hacker A, Langbein S, Kwon S, Hoang-Böhm J, Alken P. Hans Christian Jacobeaus (1879-1937): The inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. Urologe A 2006; 45:1184-6.

125. Vecchio R, MacFayden BV, Palazzo F. History of laparoscopic surgery. Panminerva Med 2000; 47:87-90.

126. Frimberger E, Kührer W, Ottenjann R. Surgical laparoscopy-new possibilities and perspectives. MMW Much Med Wochenschr 1979;121:957-8.

127. Leonard G. Gomella, Stephen E. Strup.Special Article History of Laparoscopy: Urology's Perspective Journal of Endourology. February 1993, 7 (1): 1-5. doi:10.1089/end.1993.7.1. Volume: 7 Issue 1: March 31, 2009

128. Mouret P. Celioscopic surgery. Evolution or revolution? Chirurgie 1990;116:829-32.

129. Dubois F, Berthelot G, Levard H. Cholecystectomy by coelioscopy. Presse Med 1989; 13:980-2.

130. Sackier JM. Laparoscopic abdominoperineal resection. Br J Surg 1992; 79:1207-8.

131. Sönmezoğlu K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2005; 53 (1): 94–112.

132. Lowe VJ, Naunheim KS. Pozitron emission tomography in lung cancer. Ann Thorac Surg 1998; 65: 1821-9.

133. Dhital K, Saunders CAB, Seed PT et al. (18F) Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 18: 425- 428.

134. Prof. Dr. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakultesi. İstanbul 2008. 47- 53

135. Vansteenkiste JF, Stroobants SG. The role of positron emission tomography with 18Ffluoro- 2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology. Eur Respir J 2001;17:802–20. 46 52. Schuster DP. The evaluation of lung function with PET. Semin Nucl Med 1998; 28: 341-51.

136. Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M, Iwa T. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastases in lung cancer. Chest 1990; 97 (5): 1059–65.

137. W.J. Conover, John Wiley & Sons Practical Nonparametric Statistics 2nd Ed., 1980 Chapter 5 Some methods based on ranks, Section 5.2 Several independent samples Pages 229-239

138. van den Tol PM, van Rossen EE, van Eijck CH, Bonthuis F, Marquet RL, Jeekel H. Reduction of peritoneal trauma by using nonsurgical gauze leads to less implantation metastasis of spilled tumor cells. Ann Surg. 1998 Feb;227 (2):242-8.

139. Natoli G, Ianni A, Costanzo A, De Petrillo G, Ilari I, Chirillo P, Balsano C, Levrero M. Resistance to Fas-mediated apoptosis in human hepatoma cells. Oncogene. 1995 Sep 21;11 (6):1157-64.

140. van den Tol MP, ten Raa S, van Grevenstein WM, van Rossen ME, Jeekel J, van Eijck CH. The post-surgical inflammatory response provokes enhanced tumour recurrence: a crucial role for neutrophils. Dig Surg. 2007;24 (5):388-94. Epub 2007 Aug 29.

141. Lee SW, Gleason NR, Southall JC, Allendorf JD, Blanco I, Huang EH, Bessler M, Whelan RL. A serum-soluble factor (s) stimulates tumor growth following laparotomy in a murine model. Surg Endosc. 2000 May;14 (5):490-4.

142. Allendorf JD, Bessler M, Whelan RL, Laird DA, Bertram A, Marvin M, Kim L, Horvarth KA, Treat MR (1996) Differences in tumor growth after open vs. laparoscopic surgery are lost in an athymic model anda re associated with differences in tumor proliferative index. Surgical Forum 47: 150- 152.

143. Reza MM, Blasco JA, Andradas E, Cantero R, Mayol J. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 2006 Aug;93 (8):921-8.

144. West MA, Belligham J. Carbon dioxide inhibits peritoneal macrophage cytokine production: A mechanism fort he lack of host inflammatory symptoms after laparoscopic surgery. Surgical Forum 1995; 46:147-150.

145. Carozzi S, Caviglia PM, Nasini MG, Schelotto C, Santoni O, Pietrucci A. Peritoneal dialysis solution pH and Ca2+ concentration regulate peritoneal macrophage and mesothelial cell activation. ASAIO J. 1994 Jan-Mar;40 (1):20-3.

146. Mahiout A, Brunkhorst R. Pyruvate anions neutralize peritoneal dialysate cytotoxicity. Nephrol Dial Transplant. 1995;10 (3):391-4.