



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ELEKTİF ABDOMİNAL CERRAHİ GİRİŞİM
UYGULANAN OLGULARDA, ABDOMENDEKİ
YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE %4
ICODEXTRİN İLE HYALURONIC ASİT'İN
ETKİNLİK VE MALİYET YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hüseyin AĞTAŞ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Göktürk MARALCAN**

Mart-2010

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ELEKTİF ABDOMİNAL CERRAHİ GİRİŞİM
UYGULANAN OLGULARDA, ABDOMENDEKİ
YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE %4
ICODEXTRİN İLE HYALURONİK ASİT'İN
ETKİNLİK VE MALİYET YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hüseyin AĞTAŞ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Göktürk MARALCAN**

Mart-2010

I. ÖNSÖZ

Cerrahi bilgi, görgü ve deneyimlerimi borçlu olduğum Gaziantep Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Avni GÖKALP'e ve uzmanlık eğitimim süresince, tezimin planlanması ve sürdürülmesinde tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, benden her türlü ilgisini, yardımını esirgemeyen, sabır ve titizlikle yanımda olan değerli tez hocam Doç. Dr. Göktürk MARALCAN'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince geniş bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım; Prof. Dr. Necdet AYBASTI, Prof. Dr. Ahmet BALIK, Yrd. Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ, Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜLER, Yrd. Doç. Dr. Sacit ÇOBAN ve Yrd. Doç. Dr. Ünal AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Beş yıl boyunca birçok şeyi paylaştığımız genel cerrahi araştırma görevlisi sevgili arkadaşlarıma ve tüm sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımın çeşitli aşamalarında bana yardımcı olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İbrahim SARI'ya ve İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Tuba DİREKÇİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Denek hayvanlarının temini, bakımı ve tez çalışmalarımda büyük desteğini gördüğüm, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Beyhan CENGİZ ve Uzm. Dr. Tuncer DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Başta rahmetli babam olmak üzere; hayat boyu destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen her şeyimi borçlu olduğum aileme ve tüm güçlükleri ve güzellikleri paylaştığım sevgili eşime sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin AĞTAŞ

Gaziantep, 2010

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TABLO LİSTESİ	VI
GRAFİK LİSTESİ	VII
RESİM LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yapışıklık Oluşumu ve Bunu Etkileyen Faktörler	4
2.2. Yapışıklıkta Rol Oynayan Faktörler	10
2.2.1. İskemi	10
2.2.2. Peritoneal Fibrinolitik Sistem	10
2.2.3. Büyüme Faktörleri	11
2.2.4. Doku Hasarı	11
2.2.5. Peritoneal Sütür	11
2.2.6. Yabancı Materyaller	12
2.3. Yapışıklıkları Önlemede Kullanılan Yöntemler	12
2.3.1. Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi	12
2.3.2. Farmakolojik Ajanlar	13
2.3.2.1. Kortikosteroid ve Antihistaminikler	14
2.3.2.2. Non-Steroid Antiinflamatuvarlar	14
2.3.2.3. Heparin	14
2.3.2.4. Fibrinolitik Ajanlar	15
2.3.2.5. E vitamini	15
2.3.2.6. Kalsiyum Antagonistleri	16
2.3.2.7. İnterferon	16
2.3.2.8. Disodyum Kromoglikat	16
2.3.2.9. Doku Plazminojen Aktivatörü	16

2.3.2.10. Progesteron-Östrojen	17
2.3.2.11. Taurolidin	17
2.3.2.12. Diğer İlaçlar	17
2.3.3. Fizik Bariyerler	18
2.3.3.1. Sentetik Solid Bariyerler	19
2.3.3.1.1. Otolog Peritoneal Transplantlar	19
2.3.3.1.2. Politetrafluoroetilen	19
2.3.3.1.3. Oksidize-Rejenere Sellüloz	19
2.3.3.1.4. Seprafilm	19
2.3.3.2. Bariyer Solüsyonları ve Jeller	20
2.3.3.2.1. Kristaloidler	20
2.3.3.2.2. %32 Dextran 70	21
2.3.3.2.3. Karboksimetilsellüloz	21
2.3.3.2.4. Hyaluronic Asit	21
2.3.3.2.5. Hyaluronic Asit-Fosfat Tamponlu Salin	21
2.3.3.2.6. Auto-Crosslink Hyaluronic Asit Jel	21
2.3.3.2.7. Icodextrin %4	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Preoperatif Hazırlık ve Anestezi	24
3.2. Ameliyat Tekniği ve Operasyonlar	25
3.2.1. Birinci Operasyon (Yapışıklık Oluşturma)	25
3.2.2. İkinci Operasyon ve Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması	27
3.3. Histopatolojik Değerlendirme	30
4. BULGULAR	33
4.1. Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması Sonuçları	33
4.2. İnflamasyon Skorlaması Sonuçları	35
4.3. Fibrozis Skorlaması Sonuçları	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	46

III. ÖZET

ELEKTİF ABDOMİNAL CERRAHİ GİRİŞİM UYGULANAN OLGULARDA, ABDOMENDEKİ YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE %4 ICODEXTRİN İLE HYALURONIC ASİT'İN ETKİNLİK VE MALİYET YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hüseyin AĞTAŞ
Uzmanlık Tezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Göktürk MARALCAN
Mart 2010, 60 Sayfa

Postoperatif intraabdominal yapışıklıklara sıklıkla rastlanılmaktadır. Birçok morbiditeye sebep olan intraabdominal yapışıklıkların, sebeplerine ve önlenmesine yönelik çalışmalar çok sayıda araştırmacı tarafından ele alınmıştır. Postoperatif intraabdominal yapışıklıkların önlenmesinde uygun cerrahi tekniğin öneminin vurgulanmasının yanısıra, farmakolojik ajanlar ve fizik bariyerler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada; postoperatif intraabdominal yapışıklıkların önlenmesinde, her ikisi de fizik bariyer oluşturarak etkili olan %4 icodextrin ile auto-crosslink hyaluronic asit'in etkinlik ve maliyet yönünden karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmada 250-300 gram ağırlığında, Wistar Albino cinsi 30 adet sağlıklı sıçan kullanıldı. Her birinde 10 adet sıçan olan 3 eşit gruba ayrıldı. Her gruptaki sıçanlara çekal-ileal abrazyonu takiben, sham grubuna 5 cc SF, icodextrin grubuna 5 cc %4 icodextrin solüsyonu ve hyaluronic asit grubuna 1 cc auto-crosslink hyaluronic asit jel uygulandı. Ondört gün sonra ikinci operasyon yapılarak, yapışıklık yoğunluk skorlaması ve histopatolojik (inflamasyon, fibrozis) inceleme yapıldı.

Postoperatif en düşük yapışıklık yoğunluk skoru hyaluronic asit grubunda bulunurken, en yüksek yapışıklık yoğunluk skoru sham grubunda bulundu. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, aralarında anlamlı istatistiksel fark bulundu. Hyaluronic asit ve icodextrin grupları ayrı ayrı sham grubu ile karşılaştırıldıklarında ise, yine istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü. Hyaluronic asit, icodextrin'e göre daha düşük yapışıklık yoğunluk skoruna sahip olmasına rağmen, aralarında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü. İnflamasyon ve fibrozis açısından; sham grubuna göre hyaluronic asit ve icodextrin grupları daha düşük skorlara sahip olmalarına rağmen, aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Çalışmamızda, auto-crosslink hyaluronic asit jel ve %4 icodextrin solüsyonunun postoperatif intraabdominal yapışıklıkların azaltılmasında etkili oldukları ve bu etkilerinin benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada; icodextrin %4 solüsyonunun maliyete olumlu katkısının olduğu ve bu durumun klinik uygulamalarda bir avantaj olarak değerlendirilebileceği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak; var olan bu kadar çalışmaya rağmen ideal yapışıklık önleyici bariyerlerin bulunabilmesi için, daha çok çalışma yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Yapışıklık, Hyaluronic asit, Icodextrin %4, Etkinlik, Maliyet.

IV. ABSTRACT

THE COMPARISON OF ICODEXTRIN 4% AND HYALURONIC ACID BY EFFICACY AND COST-EFFECTIVITY, PREVENTING POSTOPERATIVE ABDOMINAL ADHESIONS IN THE ELECTIVE ABDOMINAL SURGERY CASES

Dr. Hüseyin AĞTAŞ

Residency Thesis; Department of General Surgery

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Göktürk MARALCAN

March 2010, 60 pages

Postoperative intraabdominal adhesions are frequently seen. Studies about the reasons and prevention of the intraabdominal adhesions that cause so many morbidities, have been processed by many researchers. Besides, expression of the significance of the suitable surgical technique to prevent postoperative adhesions, there are so many studies on pharmacological agents and physical barriers.

In this study: it is aimed to compare the efficacy and cost-effectivity of the icodextrin 4% and auto-crosslink hyaluronic acid, which are both effective as a physical barrier on preventing postoperative intraabdominal adhesions.

In this study 30 healthy rats were used which were 250-300 gram weighted and kind of Wistar Albino. Each group included 10 rats. Following cecal-ileal abrasion to rats in per group, to sham group 5 cc SP, to icodextrin group 5 cc icodextrin 4% solution and to hyaluronic acid group 1 cc auto-crosslink hyaluronic acid gel was applied. After 14 days, following a second operation, adhesion intensity scoring and histopathological (inflammation, fibrosis) investigation was performed.

While the lowest postoperative adhesion intensity score was found on hyaluronic acid group, the highest score was found on sham group. When the groups were compared between themselves, significant statistical difference was found. When both hyaluronic acid and icodextrin groups were compared with sham group, again statistical significant difference was found. Although hyaluronic acid had lower adhesion intensity score against icodextrin it was seen that there was no significant statistical difference. In the aspect of inflammation and fibrosis, although hyaluronic acid and icodextrin groups had lower scores against sham group; there were no significant statistical difference between.

In our study it's understood that both auto-crosslink hyaluronic acid gel and icodextrin 4% solution are effective on reducing postoperative intraabdominal adhesions and their effects are similar. In addition; we suggest that icodextrin 4% solution has a positive addition on cost-effectivity and so this can be an advantage for clinical studies.

As a result; despite of all, there should be much more studies for finding the most suitable anti-adhesive barriers.

Key words: Adhesion, Hyaluronic acid, Icodextrin 4%, Efficacy, Cost.

V. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yapışıklıklara Bağlı İntestinal Obstrüksiyon Oranları

Tablo 2: Yapışıklık Patogenezinin Modifiye Edilmiş Hali

Tablo 3: Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması

Tablo 4: İnflamasyon Skorlaması

Tablo 5: Fibrozis Skorlaması

Tablo 6: Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması Sonuçları

Tablo 7: İnflamasyon Skorlaması Sonuçları

Tablo 8: Fibrozis Skorlaması Sonuçları

VI. GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması Grafiği (x ekseni: Gruplar.)

Grafik 2: Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması Grafiği (x ekseni: Evreler.)

Grafik 3: İnflamasyon Skorlaması Grafiği (x ekseni: Gruplar.)

Grafik 4: İnflamasyon Skorlaması Grafiği (x ekseni: Skorlar.)

Grafik 5: Fibrozis Skorlaması Grafiği (x ekseni: Gruplar.)

Grafik 6: Fibrozis Skorlaması Grafiği (x ekseni: Skorlar.)

VII. RESİM LİSTESİ

- Resim 1:** Karın Traşı
Resim 2: İnsizyon
Resim 3: Çekal-İleal Abrazyon
Resim 4: İnsizyonun Kapatılmış Hali
Resim 5: Evre "0" Yapışıklık
Resim 6: Evre "1" Yapışıklık
Resim 7: Evre "2" Yapışıklık
Resim 8: Evre "3" Yapışıklık
Resim 9: Evre "4" Yapışıklık
Resim 10: Hafif İnflamasyon
Resim 11: Şiddetli İnflamasyon
Resim 12: Hafif Fibrozis
Resim 13: Şiddetli Fibrozis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif intraabdominal yapışıklıklara sıklıkla rastlanılmaktadır. Başta intestinal obstrüksiyon ve infertilite olmak üzere birçok morbiditeye sebep olan intraabdominal yapışıklıkların, nedenlerine ve önlenmesine yönelik çalışmalar birçok araştırmacı tarafından ele alınmıştır.

Abdominal operasyonlardan sonra, intraabdominal yapışıklık gelişme olasılığı %67-93 arasında değişmektedir (1-4). Genel cerrahide tüm girişimlerin %1'i ve tüm laparatomilerin %3'ünün, peritoneal yapışıklıklar nedeniyle olduğu ifade edilmektedir (5). Jinekolojik ve pelvik operasyonlarda bu oran daha yüksektir (6). İntraabdominal operasyon geçiren hastalarda bağırsak obstrüksiyonu oranı %0.3-10.7 arasında değişmektedir. Batı ülkelerinde ileusun en sık nedeni postoperatif yapışıklıklardır. İntraabdominal yapışıklıkların diğer sonuçları ise infertilite (%15-20), kronik pelvik ağrı, dispareni ve ektopik gebeliktir. Ayrıca re-operasyonlarda operasyon süresinde uzama, kanama artışı, komşu organ yaralanması gibi etkileri de mevcuttur (6,7). Laparatomilerden sonra oluşan intraabdominal yapışıklıklara bağlı ikincil problemler de ciddi bir ekonomik yüke neden olmaktadır (8,9).

Karın içi girişimlerde uygun cerrahi teknik, minimal invaziv cerrahi, cerrahi sırasında dokulara az travma, aşırı kuruma ve ısınmayı önleme ve mümkün olduğunca az sütür kullanmak oluşabilecek yapışıklıkları önlemede etkili olabilir. Bunların dışında, intraabdominal yapışıklıkları önlemede farmakolojik ajanlar ve fizik bariyerler üzerinde yoğun çalışmalar mevcuttur. Kullanılan ajanlar arasında pepsin, steroidler, heparin, aprotinin, dekstran, tripsin, povidon, nonsteroid antiinflamatuvarlar, streptokinaz, ürokinaz, vitamin E, kalsiyum kanal blokörleri, kolşisin, antihistaminikler, sellüloz, jelatin, amnios mayi, sıvı parafin, gümüş ve altın tabakalar, silikon sayılabilir. Tüm bu çalışmalara rağmen, postoperatif intraabdominal yapışıklıkları önlemede herkes tarafından kabul görmüş bir yöntem yoktur (3).

Yapışıklık bariyerleri konusunda yoğun çalışmalar yapılmış olup bu gruptaki yeni ürünlerden olan auto-crosslink (molekülleri birbirleri ile etkinleştirilmiş) %100 saf

hyaluronic asit jel (Hyalobarrier® gel) (Fidia Advanced Biopolymers srl, 35031 Abano Terme, İtalya), bir yapışıklık önleyici bariyerdir. Bu jel uygulandıktan sonra, peritoneal iyileşme fazı esnasında hasarlı dokuların fizik ayrımını sağlayarak yapışıklık oluşumunu önlediği, 7. gün peritoneal kaviteden reabsorbsiyonla emildiği ve 28. gün vücuttan tamamen atıldığı bildirilmiştir (10). Auto-crosslink hyaluronic asit jelin karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkinliği, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (10-14). Pahalı bir üründür.

Bir glikoz polimer solüsyonu olan %4 icodextrin (ADEPT®) (Baxter Healthcare S.A. Hertistrasse 2 CH-8304 Wallisellen-İsviçre) ise, yapışıklık önleyici bariyer solüsyonudur. Icodextrin'in bu fonksiyonunu; peritoneal iyileşme fazında, hasarlı dokuları hidrofotasyon ile ayırarak yaptığı ve karın içine uygulandıktan sonra 4 güne kadar periton boşluğunda kaldığı bildirilmiştir. Icodextrin'in dört gün periton boşluğunda kaldıktan sonra, lenfatik sistem aracılığıyla yavaşça sistemik dolaşıma absorbe edildiği ve orada amilaz ile parçalanarak glukozla metabolize olduğu belirtilmiştir (15). Icodextrin %4 solüsyonunun postoperatif intraabdominal yapışıklıkları önlemede etkinliği, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (15-19). Bu olumlu bulguların yanısıra, diğer ürünlere göre daha ucuz olması avantaj gibi görünmektedir.

Avantajlarına rağmen, ülkemiz koşullarında Hyalobarrier® gel ve diğer hyaluronic asit içeren yapışıklık bariyerlerinin en önemli dezavantajları pahalı olmalarıdır. Bu nedenle daha az maliyetli bir ürün kullanmak, özellikle ülkemiz için çok daha büyük bir önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı; postoperatif intraabdominal yapışıklıkları önlemede, %4 icodextrin solüsyonu ile auto-crosslink hyaluronic asit jelin etkinlik ve maliyetlerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

İntraabdominal yapışıklıklar en sık operasyonlara ikincil olarak oluşurlar (6,20) ve başta intestinal obstrüksiyon olmak üzere, atipik karın ağrıları, intestinal disfonksiyon, infertilite gibi birçok klinik probleme sebep olurlar. Genel cerrahi yönünden ele alındığında ise, intraabdominal yapışıklıkların sebep olduğu en önemli morbidite intestinal obstrüksiyonlardır. Batı ülkelerinde intestinal obstrüksiyonun en sık sebebi postoperatif intraabdominal yapışıklıklardır (21-24). Karın ameliyatlarından sonra %50-80 oranında yapışıklık oluşur. Ancak bunların sadece %20-30'u klinik bulgu verir (25).

ABD'de 1988 yılında adezyolizis nedeniyle 281.982 hasta, hastaneye yatırılmıştır (115.5/100.000 kişi). Hospitalizasyon oranlarının yaşa göre analizinde; en sık hastaneye yatırılan yaş gruplarının 26-50 ve 65 yaş üstü olduğu görülmüştür. Kadınlar erkeklerden 6 kat daha fazla oranda hastaneye kabul edilirken, beyaz ırkta oranın biraz daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaneye yatışların indirekt maliyetler hariç, hastane ve cerrahi maliyetleri 1.179.900.000 USD olarak saptanmıştır (26). Bu rakamlar, intraabdominal yapışıklıkların sebep olduğu morbiditelerin ekonomik maliyetini göstermek bakımından oldukça önemlidir.

Literatürde; yapışıklıkların sebep olduğu direkt ve indirekt maliyetler açısından ülkemizde yapılmış çalışmaya rastlanılmamıştır.

Yüzyılın ilk yarısındaki çalışmalarda; intestinal obstrüksiyonların %7'si postoperatif yapışıklıklara bağlı iken, günümüzde gelişen cerrahi ve anestezi teknikleri nedeniyle abdominal operasyonların sayısının artması da bu oranın artmasına katkıda bulunmuş olabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, intraabdominal yapışıklığa bağlı intestinal obstrüksiyon oranı %16 olarak bulunmuştur (27). Bu oran, gelişmiş ülkelerde çok daha yüksek olarak bildirilmiştir. Çeşitli yazarlar tarafından bildirilen oranlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Yapışıklıklara Bağlı İntestinal Obstrüksiyon Oranları

Yazar Adı	Yıl	Total vaka sayısı	Yapışıklık (%)
John F.Perry	1955	1252	31
Stewardson	1978	238	64
Peter Mucha	1987	289	49
Chanvit Tanhiphat	1987	605	53
G. Mc. Entee	1987	238	32
Abut Kebudi	1995	100	16

Apendektomi ve jinekolojik operasyonlar, postoperatif yapışıklıklara sebep olan cerrahi işlemler içinde en sık neden olarak gösterilirken, bazı yazarlar kolorektal cerrahinin en sık sebep olduğunu bildirmektedir (21-23).

Postoperatif intraabdominal yapışıklıklar en sık omentum, ince bağırsaklar, karın duvarı ve kadın üreme organlarında görülmelerine rağmen, obstrüksiyona sebep olan yapışıklıklar en sık ince bağırsaklarda ve özellikle ileumda görülürler (24). Miller ve Winfield (23) 43 postoperatif yapışıklığa bağlı intestinal obstrüksiyon olgusunda, obstrüksiyona sebep olan yapışıklığın 32 olguda ileum, 4 olguda jejunum, 6 olguda yeri tam olarak belirtilmeyen ince bağırsak ansı ve bir olguda sigmoid kolonda olduğunu bildirmişlerdir. Yapışıklıkların karakteri göz önüne alındığında; %48 olguda tek bant, %40 olguda multipl bant, %10'unda bölgesel dens yapışıklıklar ve %2'sinde omental bant olduğu görülmüştür.

Akut kolesistit, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi tedavi edilmemiş intraabdominal hastalığı veya multipl laparotomi hikayesi olanlarda, daha önceki operasyonunda intraabdominal komplikasyon (apse, hematoma, anastomoz kaçağı gibi) ve yapışıklık hikayesi olanlarda yapışıklıkların miktarı önemli derecede fazla bulunmaktadır (8,22,24).

2.1. Yapışıklık Oluşumu ve Bunu Etkileyen Faktörler

Yapışıklık oluşumunun patofizyolojisini anlayabilmek için, peritonun yapısını ve iyileşmesini anlamak gerekir. İntrauterin hayatın 4. haftasında, "coelom" transvers bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diafragmayı meydana getirecektir. Böylece göğüs ve karın boşluğu olmak üzere iki boşluk meydana gelmiş olur. Her iki boşluk seröz birer zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplayan seröz zara periton adı

verilir. Periton vücudun en büyük seröz membranıdır. Yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 1.8-2 m² olup, deri yüzeyine yakındır. Peritonun iki tabakası vardır. Normalde az miktarda fizyolojik sıvı içeren potansiyel bir boşluktur. Erkeklerde bu boşluk dış ortama kapalıdır, kadınlarda fallop tüpleri peritoneal kaviteyi dış ortama bağlar (28,29).

Peritonun yüzeyini iyi diferansiye mezotel hücreleri kaplar. Mezotelyal hücreler, çok gevşek desmozomlar veya interselüler bağlarla birbirine bağlanmış bir tabaka oluşturur. Mezotelin altındaki derin tabakada; kollajen ve elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ile makrofajları içeren gevşek bağ dokusu vardır. Elastik lifler peritonun hareketliliğini sağlar (30). Periton boşluğunda, normal dansitesi 1010'dan düşük, protein konsantrasyonu 3 g/dl'nin altında, mm³'te hücre sayısı 3000'den az, transüda karakterinde yaklaşık 50 ml kadar serbest sıvı bulunmaktadır. Hücrelerin çoğunu deskuame olmuş mezotel hücreleri ile makrofaj ve lenfositler oluşturur. Enfeksiyon olduğunda polimorf nötrofiller ve eozinofiller artar. Periton yarı geçirgen bir membran yapısındadır. Fizyolojik olarak hücre dışı sıvı ile yakından ilişkilidir.

Peritonun salgılama ve emilim özelliği devamlılık göstermektedir (31). Periton boşluğunun plevra ile bağlantısı vardır. Peritoneal sıvının dolaşımı, diafragmanın alt yüzünde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanmaktadır. Yirmi mikrondan daha büyük bakteriler ile partiküllü oluşumlar, diafragmatik mezotelyumdaki orifisler ve lenfatik filtreler aracılığıyla temizlenmekte ve duktus torasikusa drene olmaktadır (32).

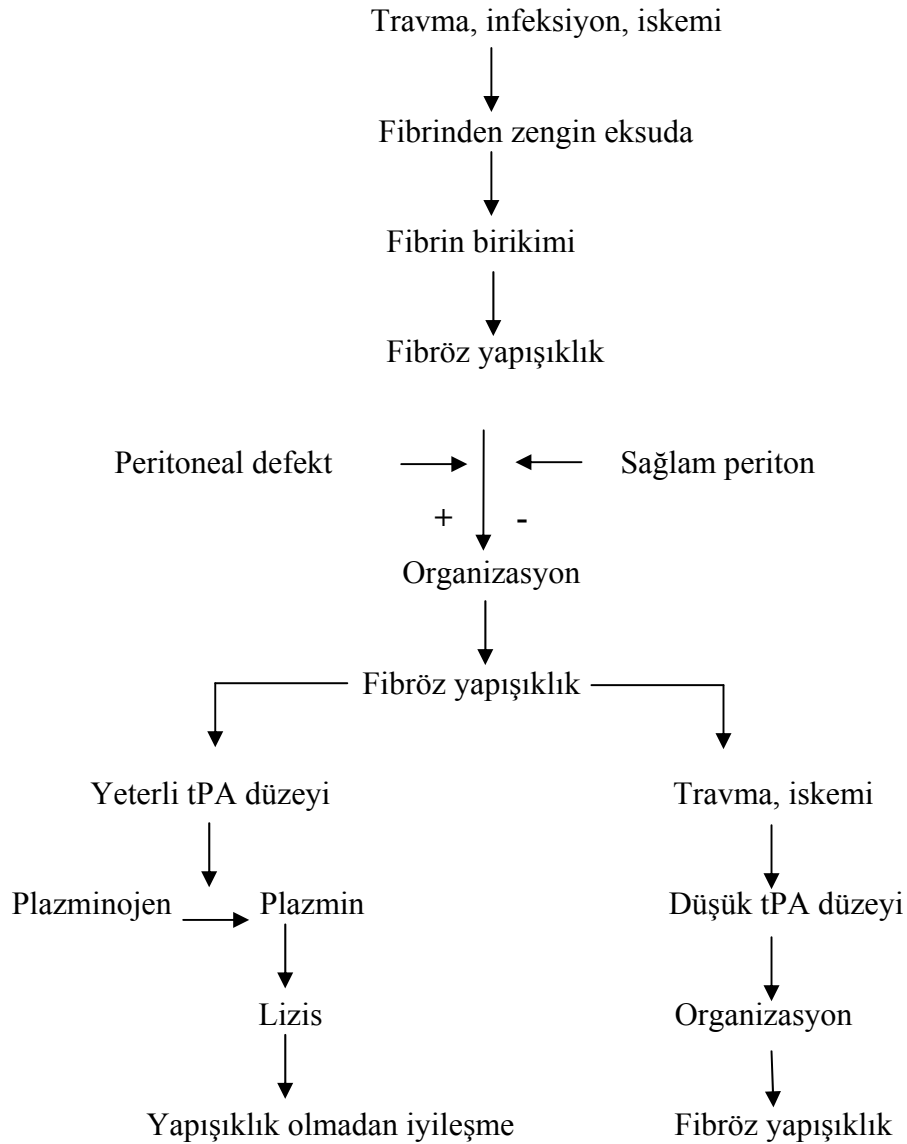
Yapışıklık oluşması veya engellenmesinde büyük rol oynayan peritonun iki özelliği vardır. Birincisi; peritonun çok ince bir yapıya sahip olması, diğeri ise; uniform şekilde ve hızla epitelizasyona uğramasıdır. İnce ve narin yapısı, travmalara karşı periton yüzeyinin çok duyarlı olmasına yol açar. İkinci özelliği olan, uniform ve hızla reepitelizasyona uğramasında travmanın büyüklüğünün önemi yoktur (21). Hertzler (33), peritonda bir defekt oluştuğunda tüm yüzeyin aynı anda epitelize olmaya başladığını, deri yaralarında olduğu gibi kenarlardan derece derece epitelize olmadığını ortaya koymuştur.

Yapışıklık oluşumunun patofizyolojisi geniş olarak araştırılmış ve bu sürecin kanama olgusundan bağımsız olarak, doku faktörü tarafından aktive edilmiş fibrinojenden kaynaklanan fibrin pıhtısı veya daha spesifik olarak "fibrin gel matriks" ile başlatıldığı anlaşılmıştır (34). Fibrinojen; çözülebilir bir protein olup, dokular ve

kan ürünleri arasında bulunur. Trombin ile reaksiyona girerek fibrin monomerlerini oluşturur ve polimerize olur. Fibrin polimerleri, başlangıçta çözülebilir durumdadır ve cerrahi sırasında yaralanan yüzeylerden açığa çıkar. Bu fibrin polimerleri görüldükleri zaman temizlenmelidirler. Eğer uzun süre kalırlarsa, Faktör XIIIa gibi bazı koagülasyon faktörleri ile temas ederek, insolubl hale geçerler ve fibrin-jel matriksi oluştururlar (35).

Peritonun travma ve iskemiye cevabı çok hızlıdır. Peritoneal travma ve iskemi, doku faktörü serbestleştirilmesi ile yapışıklık oluşumunun başlangıç noktasıdır. Peritonda oluşan hasar dört saatte nötrofiller tarafından kaplanır. Tam iyileşme ise, yaklaşık bir haftada gerçekleşir (34-36). Nötrofillerin mezotelyuma dönüşen submezotelyal makrofaj veya fibroblastlardan mı, yoksa yaralanma bölgesinin yakınındaki mezotelyal hücrelerden mi kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Mezotelyal hücreler doku plazminojen aktivatörlerinden (tPA) zengin oldukları için, periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Bu fibrinolitik etkisiyle peritonitin engellenmesinde de rol oynar. Peritoneal hasar; inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olarak hasarlı mezotelyal ve mast hücrelerinden açığa çıkan histamin ve serotonin gibi vazoaktif aminler sayesinde, damar geçirgenliğini arttırıp intraabdominal bölgedeki sıvı alışverişini hızlandırır (34-36).

Doku tromboplastini, protrombini trombine çevirir. Trombin ise intraabdominal bölgedeki fibrinojeni fibrine dönüştürerek bakteriyemiyi engeller ya da geciktirir. Fibrin ayrıca, peritoneal hasarlı alanları ve gastrointestinal yırtıkları omentum ve çevre organların yardımı ile bir şekilde kapatabilir. Fibrin, sağlıklı intraabdominal ortamda plazmin gibi fibrinolitik enzimler tarafından parçalanır. Ancak inflamasyon varlığında, bu fibrinolitik enzimler inaktif hale geldiği için fibrin birikintileri ve fibroblastlar bölgesel olarak çoğalır ve kalıcı yapışıklıklar meydana gelir (34-36). Fibrinolitik aktivitenin azalması ile yapışıklığın artması arasında doğrudan ilişki bulunduğu, deneysel olarak da gösterilmiştir (37,38). Fibrin jel matriks, peritoneal yaralanma yerinde beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir. Daha sonra da lökositler, eritrositler, trombosit, endotel, mast hücreleri ve hücre artıkları ile birleşirler. İki periton yüzeyi fibrin jel matriks ile kaplanınca, birbirlerine doğru bandlar ve köprüler halinde uzanırlar. Bu band ve köprüler de yapışıklığın aslımı oluşturur (Tablo 2).

Tablo 2: Yapışıklık Patogenezinin Modifiye Edilmiş Hali

Milligan ve Raftery (39), ışık ve elektron mikroskopik teknikleri kullanarak, ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun histolojik ve morfolojik componentlerini tanımlamışlardır. Yapışıklık oluşumu, koagülasyon sırasında tipik olarak oluşan fibrin matrisi ile başlar (40). Yapışıklıklar 1-3. günde, fibrin matrisi ile sarılmış çeşitli hücreler elementlerinden oluşmaktadır. Bu matris, makrofaj, fibroblast ve dev hücre içeren vasküler bir granülasyon dokusu ile yer değiştirmiştir. Erken dönemde, yapışıklıkların yüzeyine tutunan mezotelyal hücrelere ait hiçbir kanıt yoktur. Dördüncü

gün civarında, fibrinin çoğu ortadan kaybolur ve bunun yerine büyük sayıda fibroblast ve kollajen bulunur. Dört gün sonra, makrofajlar fibrin ağdaki lökositler içinde predominant hücre durumundadır ve az sayıda fibroblast vardır. Beşinci günde, fibrin genel anlamda organize olmakla birlikte, net çizgilerle ayrılabilen kollajen paketleri, fibroblastlar ve mast hücreleri içermektedir. Kollajen depolaması ve organizasyonu 5-10. günler arasında gelişirken, fibroblastlar yapışıklıklar içinde sıraya dizilirler ve ikinci haftada predominant hücre fibroblastlardır. Yaralanmadan 1-2 ay sonra kollajen fibriller, aralarında iç şekilli halinde organize olur. Sonuçta yapışıklık, fibröz band yapısına olgunlaşır. Geniş ve iyi organize olmuş yapışıklıklar, içlerinde sıkça kan damarları, konnektif doku fibrilleri içerir ve yine sıkça mezotel tarafından sarıldıkları görülür.

Peritoneal iyileşme, derideki iyileşmeden farklı olarak gelişir. Deri reepitelizasyonu, epitelyal hücrelerin periferden derideki yaranın merkezine doğru proliferasyonu ile oluşur. Bunun aksine periton; mezotelyal hücre adalarından gelişen ve daha sonra hücre katmanlarına proliferen olan yaranın büyüklüğü önemli olmaksızın, yeni mezotelyum ile aynı anda mezotelize olur. Sonuçta; büyük deri yaraları, küçük peritoneal yaralardan daha uzun sürede reepitelize olurlar. Bu süre; parietal periton için 5-6 gün, terminal ileumu saran visseral mezotelyum ve parietal peritonun visseral tabakası için 5-8 gündür (38,40).

Yapışıklık oluşumunda önemli olan, peritonu örten yüzeysel katmandır. Peritoneal yüzeyin travma ve hasara karşı duyarlı olması ve aynı zamanda 5-8 günde iyileşmenin hızlı seyri, yapışıklık formasyonunda önemli faktörlerdir. Periton hasarlanması ve inflamasyonu, cerrahi sonrası peritoneal onarımın başlangıcında koagülatif bir mekanizmanın tetiğini çeker ve bununla birlikte yara bölgesinde bir seri olaya yol açan çok sayıda mediatör salınır. Lökositler, mezotelyal hücreler ve fibrin bu olaylar dizisinde rol oynarlar (30,35,40).

Cerrahi sonrasında makrofajlar sayıca artarlar ve fonksiyonlarını farklılaştırırlar. Bu makrofajlar; siklooksijenaz ve lipooksijenaz metabolitleri, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ), kollajenaz, elastaz, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF), lökotrien-B4 (LB4), prostaglandin-E2 (PgE2) gibi çeşitli mediatörleri salar. Operasyon sonrasında intraperitoneal makrofajlar, yara yüzeyinde yeni mezotelyal hücreleri oluştururlar. Bu mezotelyal hücreler,

sitokinler ve diğ er makrofajlar tarafından salınmış mediatörlere cevap olarak küçük kümeler oluştururlar ve bu kümeler yaralanma bölgesinde peritoneal remezotelizasyona yol açacak mezotelyal hücre katmanlarını oluştururlar (41-44).

Fibrin matriksin organizasyonu yapışıklık oluşumunda büyük önem taşır. Bu matriks birkaç adımdan sonra oluşur; ilk adım fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümüyle başlar, daha sonra çözünür fibrin polimeri oluşur. Bu en son ürün, fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşir. Fibrin jel matriksi; lökositleri, eritrositleri, trombositleri, endotel, epitel ve mast hücrelerini, hücrel ve cerrahi debrisleri içerir. Biraraya gelen iki hasarlı peritoneal yüzey, fibrin jel matriksi ile kaplanırken yapışıklık oluşturabilirler. Bu durum sadece cerrahi yaralanma sırasında oluşmaz, ayrıca takip eden 3-5 gün içinde de oluşabilir (45).

Yapışıklıkların çözülmesinin patofizyolojisinde, peritoneal fibrinolitik aktivitenin önemli bir rol oynadığı hipotezi öne sürülmüştür. Mezotelyal hücrelerde bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA), cerrahi sonrası yapışıklık formasyonuna karşı önemli bir doğal savunmadır. İnaktif plazminojenden doku plazminojen aktivatörü (veya ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü) aracılığı ile meydana gelen aktif enzim; plazmin, fibrin jel matriksini yapışıklık formasyonu üzerine bir etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür (34). Eğer lokal fibrinolizis yeterliyse, fibrinöz yapışıklıklar lizise uğrarlar. Yeterli değilse, konnektif doku formasyonuna ve yapışıklık gelişimine yol açabilirler (34,36).

Travma ve inflamasyon alanlarında plazminojen aktivatör inhibitörün (PAI) yükselmiş seviyeleri, doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörün etkisini engeller. Sonuçta doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörün aktifleştirdiği plazminin, fibrin jel matriksini ortadan kaldırma özelliği engellenmiş olacaktır (34,36).

Cerrahi yaralanma ile birlikte sıkça görülen yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu, fibrinolizisi önlemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu da, fibrinoproliferatif yapının sürekli hale gelmesine izin vermekte ve fibrovasküler yapışıklıkların gelişimine yol açmaktadır (30,36).

Yapışıklık oluşturmaya eğilim hastaya özgü bir durumdur. Beslenme durumu, diyabet, lökosit ve fibroblast aktivitesini değiştiren hastalıklar gibi çeşitli bireysel faktörler yapışıklık oluşumunu etkilerler. Yapışıklıklardan korunmak için çeşitli

metodlar araştırılmış, operasyon sonrası yapışıklık oluşumunu engellemek için çeşitli klinik tekniklerin ve ilaçların kullanımı ön plana çıkmıştır. Yapışıklıkları engellemek için başlıca şu yaklaşımlar vardır: Cerrahi tekniği iyileştirme, karın içi yapılara karşı travmayı azaltma ve yapışıklık oluşumunu engellemektir (4).

Cerrahi sonrası yapışıklıklar, karşılıklı peritoneal yüzeylerin travmatize olmasıyla meydana gelir. Peritoneal travmayı en aza indiren ve yabancı maddeleri abdominal kaviteden uzaklaştıran yöntemler daha az yapışıklığa neden olurlar. Dokuya nazik yaklaşım ve titiz hemostaz uygulanması yapışıklık oluşumunu engeller. Diğer etkili yöntemler ise; bağırsakların şiddetli travmaya uğramasını önleyecek işlemler, dokuları yıkayarak ıslak tutma, geniş cerrahi kesilerden ve gereksiz disseksiyonlardan kaçınma, serozal hasarlanmayı azaltan mikro ve atravmatik suture materyallerinin kullanımınıdır (4,9,28).

2.2.Yapışıklıkta Rol Oynayan Faktörler

2.2.1. İskemi

İskemik dokuların yapışıklık formasyonuna yol açtığı, ilk kez Ellis (46) tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada; peritoneal defektin kendisinin değil, reperitonealizasyonunun iskemiye yol açarak yapışıklık oluşumuna sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Myllarniemi ve Karppinen (47) ise; başta omentum olmak üzere çevre organların, bu iskemik bölgeye ilk 3 saat içinde yaklaşım fibrinöz yapışıklıklar geliştirdiğini ve birer vasküler greft gibi davranarak, yeni oluşan damarlanma yoluyla iskemik bölgeyi beslediğini mikroanjiyografik çalışmalarında göstermişlerdir. İskemi oluştuktan sonra gelişen yapışıklıklar içinde, altıncı saatte yeni damarlanmalar belirlemekte, iskemik organ nekroza gitmeden beslenmeye başlamaktadır.

2.2.2. Peritoneal Fibrinolitik Sistem

İlk kez Von Benzer ve arkadaşları (48) tarafından ortaya atılmış ve yapışıklık oluşumunun engellenmesinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Fibrinolitik aktivitenin yetersizliğinde yapışıklık formasyonu olur. Nitekim, inflame peritonun plazminojen aktivatör inhibitörü içerdiği ve normal peritona göre önemli ölçüde daha az plazminojen aktivatörüne sahip olduğu gösterilmiştir (49,50).

2.2.3. Büyüme Faktörleri

Mezotel onarımı sırasında makrofaj ve lenfositler, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu modüle eden büyüme faktörlerini sentezlerler. Bunlar arasında; “Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)”, “Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β)”, “Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)”, IL-1 ve TNF vardır. Prostaglandinler (özellikle PGE 2), normal ve anormal mezotel onarımında rol oynarlar (51,52). IL-1 postoperatif yapışıklık oluşumunun kısa süreli önemli bir mediatörü olabilir (46). TGF- β , en yoğun olarak trombositlerde bulunur ve fibrozisi uyardığı gösterilmiştir (53). Makrofaj ve fibroblastları ortama çekerek ve fibroblastların hücre dışı matriks proteinleri üretmesini sağlayarak, ince yapışıklıkları kalın yapışıklıklara dönüştürürler ve yara kontraksiyonuna neden olurlar (53).

2.2.4. Doku Hasarı

Cerrahi uygulama esnasında periton; termal, elektriksel, laser, mekanik ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Bu hasarlanmalar yüzeysel mezotelyal tabakanın kaybına neden olur. Mezotelyal tabakanın altındaki bağ dokusunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapı, inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp yapışıklık oluşumunu hızlandırır (34,36). Cerrahlar, atravmatik, nazik ve iyi hemostaz sağlanan cerrahi teknikleri hem laparotomide hem de laparoskopik girişimlerde mutlaka uygulamalıdır.

2.2.5. Peritoneal Sütür

Kantı değeri yüksek deneysel veriler, peritoneal sütürlerin yapışıklık oluşumunu arttırdığını göstermiştir. Peritoneal defektlerin greftlenmesi ya da sütüre edilmesi; iskemi, devaskularizasyon ve nekrozu artırmakta, bunun sonucu olarak azalmış fibrinolitik aktivite ile yapışıklıklar meydana gelmektedir. Sütür materyalleri çeşitli derecelerde yabancı cisim tipi inflamatuvar reaksiyonlara neden olurlar. Poliflaman sütürler, bakterilerin yerleşimini sağlayan mikroskopik porlar içerir ve infeksiyonlara neden olabilir (54). Güncel veriler peritonun uç-uca getirilmemesi yönündedir; çünkü peritoneal yaklaştırma, iskemiye ve buna bağlı yapışıklık oluşumunu indükler. Mezotelyal hücrelerden tekrar periton gelişimi 48-72 saat içinde olur. İnsizyon

kapatılmadan önce yapışıklık gelişme riskinin yüksek olduğu bölgeler, omentum ve peritoneal flepler ile örtülmelidir.

2.2.6. Yabancı Materyaller

Postoperatif yapışıklıkların incelenmesinde değişik oranlarda yabancı cisim bulunmuştur. Sıklıkla bulunanlar cerrahi eldivenlerdeki yüzey pudraları, tampon lifleri ve sütür materyalleridir. Son zamanlardaki veriler, ek peritoneal hasar yok ise yabancı cisimlerin nadiren yapışıklık oluşumuna neden olduğu şeklindedir. Ellis (55)'in çalışmasında; karın içine bırakılan serbest ipek sütür materyalinin yapışıklık oluşumuna neden olmadığı gösterilmiştir.

Yapışıklık önlenmesi ya da azaltılması için ileri sürülen iki temel yaklaşım; cerrahi tekniğin geliştirilmesi ve adjuvan maddelerin kullanılmasıdır. Bütün cerrahların uygulaması gereken temel cerrahi ilkeler; cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması, gereksiz ve aşırı manipulasyonlardan kaçınma, yabancı cisimlerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, dokuda iskemi ve dehidratasyona bağlı kurumunun önlenmesi, minimal invaziv girişimlerin uygulanması gibi uygun bir cerrahi teknikteki önemli noktalardır (56). Yapılan çalışmalarda; peritoneal tamirin organizmayı korumaya yönelik yapışıklık oluşturuca doğası gözönüne alındığında, cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojinin ilerlemesiyle elde edilecek gelişmelerin yapışıklık oluşumunu azalttığı ancak önleyemediği ileri sürülmektedir (3).

2.3. Yapışıklıkları Önlemede Kullanılan Yöntemler

Üç başlık altında incelenebilir:

1. Cerrahi teknik; peritoneal yaralanmanın azaltılması.
2. Farmakolojik engelleme; inflamatuvar cevabın azaltılması, koagülasyonun inhibisyonu veya fibrinolizisin teşviki.
3. Doku ayrılması ve korunması; normal iyileşme oluşuyorken, adezyojenik yüzeylerin ayrılması.

2.3.1. Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi

Cerrahi travmanın en aza indirilmesi ve karın boşluğuna yabancı madde girmesinden kaçınılmasıdır (3). Laparoskopik yöntemlerin yaygınlaşması ile karın içi

cerrahinin daha az travmatik olacağı ve daha az yapışıklık oluşturacağı düşünülmüştür. Her ne kadar laparoskopi kesileri yapışıklığı azaltmışsa da, kullanılan aletler bir cerrahın parmakları gibi intraabdominal travmaya neden olabilmektedir. Laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda, yapışıklık oluşması ve bunun komplikasyonlarıyla karşılaşılabilir (45,57). Bir diğer konu da, yapışıklıkların ayrılması uygulamasıdır. Bağırsak tıkanıklığı yapan veya peritona girişi engelleyen yapışıklıkta eksizyon uygulanır. Deneysel çalışmalarda, ayrılmış yapışıklıkların yeniden oluşumu %90-100 arasındadır. Genel olarak tam tersi düşünülse de bu özellik nedeniyle bazı yayınlarda sadece tıkanıklığa neden olan yapışıklıkların ayrılması uygun görülmektedir (58,59).

Cerrahi ile oluşan travmayı en aza indirmek, diğer önemli faktördür. Bu amaçla; dokuları çok dikkatli tutmak, yüzeylerin kurummasını önlemek, aşırı sıcak yıkama sıvılarından kaçınmak, ekartör, koter ve laseri uygun olarak kullanmak gerekir. İskemiye azaltmak ve bu amaçla da mümkün olduğunca peritoneal açıklıkları dikiş ile kapatmamak gerekir (45,60). Cerrahi tekniğin iyileştirilmesinde çok önemli bir aşama olan bu durum, uzun bir süredir bilinmesine rağmen İsveç'te yapılan bir araştırma, cerrahların hala %85'inin peritona dikiş koyduğunu göstermiştir (3). Gazlı bez, talk veya nişasta eldiven pudrası, emilmeyen dikişlerin yapışıklığı arttırdığı eskiden beri bilinmektedir. Yapılan bir çalışma; nişasta granülomasının, bu pudranın giyildiği eldiven kullanıldığı zaman %5 oranında görüldüğünü göstermiştir. Eldivenlerin yıkanması, pudranın kontaminasyonunu önlememektedir. Ellis (56), iki kez yıkanan eldivenlerdeki nişasta pudrasının tamamen yok olmadığını göstermiştir.

2.3.2. Farmakolojik Ajanlar

Farmakolojik ajanlar yapışıklık oluşumunda ve inflamatuvar sürecin çeşitli dönemlerinde kullanılabilirler. Bu ajanların kullanımında göz önüne alınması gereken bazı engeller ve zorluklar vardır. Öncelikle; farmakolojik olarak yapışıklık alanına ulaşmak kolay ve başarılı olmayabilir, ilaçların sistemik dağılımından fayda görülmeyebilir. Hasarlı ve iskemik peritoneal alanlar yapışıklık oluşumuna yatkın ancak yeterli kanlanmadan yoksundurlar. İkinci olarak; peritoneal membranın çok hızlı bir absorpsiyon mekanizması olduğundan, intraperitoneal yolla verilen maddenin etkinliğini ve yarılanma süresini azaltmaktadır.

2.3.2.1. Kortikosteroid ve Antihistaminikler

Teorik olarak travma geçirmiş peritoneal bölgede; vasküler geçirgenliği azaltıp, sitokin ve kemotaktik faktörlerin salınımını engeller ve inflamatuvar cevabı düşürürler. Ayrıca, fibrin ve kollajen birikimini engelleyerek yapışıklık oluşumunu azaltırlar. İntraperitoneal cerrahide glikokortikoidlerin klinik kullanımı farklı sonuçlar vermiştir (61-63).

Kortikosteroidlerle istenilen oranda yapışıklık önlemede başarılı olunamamıştır. Peritoneal cerrahinin sürekli kullanılan dozlardaki kortikosteroidde verilen terapötik cevabı yenecek bir inflamatuvar süreci başlatması, bunun sebebi olarak gösterilmiştir. Daha yüksek dozlarda kullanımı ise, diğer organ ve sistemlerindeki etkileri nedeniyle klinik endişe doğurmaktadır. Steroidlerle birlikte sıklıkla kullanılan antihistaminikler fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Klinik çalışmalar özel bir yararı olmadığını göstermiştir. Üstelik immünsupresif ve yara iyileşmesini geciktirici etkileri vardır (64).

2.3.2.2. Non-Steroid Antiinflamatuvarlar

Siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek araşidonik asit metabolizmasını değiştirirler. Bu mekanizma ile tromboksanlar ve prostaglandinler gibi son ürünlerin oluşumuna engel olurlar. Oxyphenbutazon'un perioperatif olarak hayvanlar üzerinde uygulandığında postoperatif yapışıklığı azalttığı görülmüştür (65). İbuprofenin, perioperatif dönemde sistemik uygulanması sonucu yapışıklıkta azalma olduğu saptanmıştır (60). Piroksikam'ın fibrinopürülan peritonitte uygulanmasıyla karın içinde postoperatif oluşan yapışıklıklarda anlamlı bir azalma olmamasına rağmen, subkutan kullanılan heparinin etkinliği gösterilmiştir (66).

2.3.2.3. Heparin

Heparin fibrinoliz etkisi nedeni ile, karın içinde fibrin oluşumu sonucu oluşan yapışıklıkları teorik olarak önleyebilir. Bu konuda 1950'li yıllardan itibaren yapılan çalışmalar olmasına rağmen, herkes tarafından kabul gören bir çalışma yoktur. Heparinin ucuz olması diğer antiadezivlere göre bir avantaj olabilir. Heparin sülfat içeren izotonik irrigasyon solüsyonları, fibrin koagülasyonunu inhibe ederek intraperitoneal yapışıklıkları engeller. Fakat heparinin bu kullanımı hemorajiye ve

gecikmiş yara iyileşmesine yol açabilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalar; bu komplikasyonlara yol açmamak için, düşük doz intraperitoneal heparin irrigasyonunun (2500-5000 IU/litre) yapışıklıkları önlemede bir yararının olmadığını göstermiştir (67).

2.3.2.4. Fibrinolitik Ajanlar

Fibrinolitik ajanlar hemorajik komplikasyonlara yol açabilirler. Bununla birlikte deneysel hayvan modellerinde rekombinant doku plazminojen aktivatörünün (rtPA) lokal olarak kullanıldığında, hemorajik komplikasyonlara yol açmadan yapışıklıkları engellediği gösterilmiştir (68). Azalmış doku plazminojen aktivatör (tPA) aktivitesi, yapışıklık oluşumunda olası patolojik bir faktördür. Deneysel modellerde bu aktivitenin termal hasar, mekanik travma, iskemi ve inflamatuvar faktörlerin varlığında azaldığı gösterilmiştir. Klinik ve hayvan deneylerindeki kanıtlar, bütün bu yaklaşımların başarısının sınırlı olduğunu, yüksek oranda komplikasyon gelişme riskinin bulunduğunu ve tam olarak yararlı olmadığını göstermiştir (69).

2.3.2.5. E Vitamin

Antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuvar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlamakta ve böylece hücre hasarına engel olabilmektedir (70-72). Yüksek doz E vitamini uygulanan sıçanlarda; daha az intraperitoneal yapışıklık geliştiği, postoperatif peritoneal yapışıklığın sıklık ve şiddetinin de anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (71-74).

Moleküler düzeyde incelendiğinde, E vitamininin hücre membranlarında yoğunlaştığı ve serbest oksijen radikallerinin okside edici etkisine karşı koyduğu, postoperatif peritoneal yapışıklık profilaksisinde bu özelliğinin rol oynadığı öne sürülmektedir (70,71,74,75). E vitamini, serbest oksijen radikallerinin rol oynadığı araşidonik asit metabolizmasında inhibisyon etkisi ile tromboksan ve prostoglandin sentezini önlemektedir (76). En potent trombosit agrege edici faktör olan tromboksanın inhibisyonu, trombüs oluşumunu önleyerek fibroblast miktarını azaltmakta ve fibrin oluşumunu engellemektedir (77).

2.3.2.6. Kalsiyum Antagonistleri

Yapışıklık önleyici etkisine ilişkin klinik ve deneysel çalışmalar, fazla olmamakla beraber bu yönde oldukça etkili olduğu vurgulanmaktadır (78,79). Holtz (7), kalsiyum antagonistleri ile kalsiyum bloke edildiğinden, peritoneal hasar sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin özellikle histamin ve lökotrien'in sekresyonunu inhibe ederek, peritoneal yapışıklığın engellendiğini belirtmektedir.

2.3.2.7. İnterferon

Antiviral, antitümoral, antiprotozoal ve antibakteriyel etkileri olan, sitokinlerin etki mekanizmasında rol oynayan, üç ayrı tip (α , β , γ) içeren multigen proteindir (80,81). İnterferon'un fibroblast ve kollajen sentezini inhibe ettiği, keloid ve hipertrofik skarlarda lezyonu küçülttüğüne dair çalışmalar mevcuttur (82,83). Yapışıklık; kollajen yapımıyla birlikte olan inflamatuvar bir olgu olduğundan, kollajen yapımının engellenmesi ile yapışıklık gelişiminin önlenmesi arasında ilişki vardır. Nitekim, interferon postoperatif yapışıklık proflaksisinde denenmiş ve yapışıklıkları azalttığı görülmüştür (84).

2.3.2.8. Disodyum Kromoglikat

Doku travmasını takiben fibroproliferatif inflamatuvar cevap olarak, stromal mast hücrelerinden salınan histamin ve vazoaktif kininlerin etkisi ile peritoneal onarım gerçekleşmektedir (70). Bir mast hücre stabilizatörü olan disodyum kromoglikat, mast hücrelerinden inflamatuvar mediatörlerin salınımını önler (85). Disodyum kromoglikatın kullanımı, intestinal duvardaki mast hücrelerinde degranülasyonu önleyerek yapışıklık oluşumunu azalttığı ve yara üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

2.3.2.9. Doku Plazminojen Aktivatörü

Karın içi yapışıklık oluşumunun ilk basamağı fibrin birikimidir (86-88). Fibrin oluşuktan sonra fibrinolitik sistem çalışmaya başlar ve plazminojen, proteolitik bir enzim olan plazmine dönüştürülür. Bu işlemde katalizör madde plazminojen aktivatörüdür. Doku plazminojen aktivatörünün (tPA) lokal intraperitoneal uygulanmasıyla karın içi yapışıklık proflaksisinde etkili olduğu, yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisinin gözlenmediği, kanama komplikasyonuna rastlanmadığı

bildirilmektedir (50,87,89-91). Fibrinolitik maddelerin ve tPA'nın sistemik kullanımında kanama gibi olumsuz etkiler bildirilmiştir (92).

2.3.2.10. Progesteron - Östrojen

Deneysel hayvan modellerinde, progesteronun yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (92,93). İnsan çalışmalarında; medroksiprogesteronasetatin intramuskuler ya da intraperitoneal uygulanmasının bu bulguları desteklemediği, aksine yapışıklık oluşumunu arttırdığı izlenmiştir (44). Deneysel hayvan çalışmalarında östrojenik ajanlar kullanıldığında, yağ nekrozu ve fibrotik değişiklikler daha sıklıkla izlenmiştir. Maymunlarda GnRH agonistleri kullanıldığında, kontrol grubuna göre daha az yapışıklık oluşumu saptanmıştır. Bu da, östrojenin yapışıklık oluşumunu artırdığını göstermektedir (44). İnsanlarda hipooestrojenik durumun yapışıklık oluşumunu azaltmadaki rolü halen belirsizliğini korumaktadır.

2.3.2.11. Taurolidin(Taurolin®)

Taurolidin, organizmada bulunan doğal bir aminoasit olan taurinden üretilen bir antibiyotiktir. Serum fizyolojik içine %1 veya %2'lik taurolidinin intraperitoneal uygulanmasının, hayvan deneylerinde peritoneal yapışıklıkları büyük oranda azalttığı gösterilmiştir (94). Taurolidin bakteri hücre duvarı ile kimyasal bir etkileşime girerek etkili olur. Küçük bir molekül olan taurolidinin aktif bileşikleri insan hücre membranı ve peritondan geçer. Etkinliği, taurultam ve taurinamidin N- metilol gruplarına dayanır. Endotoksin (lipopolisakkarit) ve eksotoksinlerin (polipeptid yapılı) taurolidinin primer amino grupları ile özgün ve geri dönüşsüz şekilde yok edildiği, "C" işaretli taurolidin ile gösterilmiştir (95-97).

2.3.2.12. Diğer İlaçlar

Fosfotidilkolin; yapışıklık oluşumunda peritoneal yüzey fosfolipid tabaka kaybında görev alabilir. Bu tabaka, peritoneal yüzeylerde lübriköz olarak görev yapar ve deneysel olarak eriyebilen fosfotidilkolin kullanımının, postoperatif yapışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.

Sfingolipid ve galaktolipid kullanımının da cerrahi sonrası yapışıklığı önlediği gösterilmiştir. Postoperatif bağırsak motilitesini arttıran ilaçların, hayvanlarda yapışıklık

oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiyi; karın içi erken peristaltizm ile erken oluşacak fibröz yapışıklıkların engellenmesi şeklinde göstermiştir (98).

Halofujinon: Kollajen tip 1 sentez inhibitörü olan halofujinon hayvan modeli üzerinde kullanılmış ve yapışıklıkları önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (99).

L-arjinin ve pentoxfylline, peritoneal defekt oluşturan hayvan modelinde, postoperatif yapışıklıkları önlemede, kontrol grubuna göre anlamlı olarak etkindir (100).

İnterlökün-10 kullanımının, postoperatif yapışıklığı efektif olarak azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir (101).

Aprotinin'in, intraabdominal yapışıklık şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiyi, lokal fibrinolitik aktivitenin erken depresyonunu önleyerek yaptığı düşünülmektedir (102).

2.3.3. Fizik Bariyerler

İdeal bariyerler aşağıdaki özellikleri taşımalıdır:

- Nonreaktif olmalı
- İyileşmenin klinik aşamalarında etkisi devam etmeli
- Yara iyileşmesine olumsuz etki yapmamalı
- Kolay emilebilir olmalı
- Bakteriyel üremeyi artırmamalı
- Kullanımı kolay olmalı

Anti-adeziv fizik bariyerler temel olarak ikiye ayrılırlar. Makromoleküler solüsyonlar ve mekanik bariyerler. İdeal bariyer, güvenli ve etkili olması gerekliliğinin yanısıra inflamasyona neden olmamalı, non-immünojenik olmalı, kritik remezotelizasyon safhasında dayanıklı olmalı ve biyolojik olarak yıkılabilmelidir. Ayrıca yara iyileşmesini olumsuz etkilememeli, yapışıklık ve enfeksiyona neden olmamalıdır (44,54).

2.3.3.1 Sentetik Solid Bariyerler:

1. Otolog peritoneal transplantlar
2. Politetrafluoroetilen
3. Oksidize-rejenere Sellüloz
4. Seprafilm

2.3.3.2 Bariyer Solüsyonları ve Jeller:

1. Kristaloidler
2. %32 Dextran 70
3. Karboksimetilselüloz
4. Hyaluronic asit
5. Hyaluronic asit-fosfat tamponlu Salin
6. Auto-crosslink Hyaluronic asit jel (Hyalobarrier® gel)
7. Icodextrin %4 (Adept®)

2.3.3.1 Sentetik Solid Bariyerler

2.3.3.1.1. Otolog Peritoneal Transplantlar

Visseral periton cerrahi sonrasında otolog peritoneal greft ya da sentetik bir fizik bariyer ile tamamen kaplanmalıdır. Sentetik bariyerin avantajı ise, istenilen boyutta kesilebilmesi ve sütür konulmadan uygulanabilir olmasıdır (103).

2.3.3.1.2. Politetrafluoroetilen

Küçük porlar ile hücrel transmigasyonu ve doku adherensini inhibe eden nonreaktif, antitrombojenik ve nontoksik sentetik bir materyaldir. Travmatize dokuların üzerine yerleştirildiğinde yapışıklık formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (104).

2.3.3.1.3. Oksidize-Rejenere Sellüloz

Hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda; bir bariyer meydana getirerek komşu travmatize peritoneal yüzeyleri fiziksel olarak ayırdığı ve bu yüzeyler arasında yapışıklık gelişimini önleyerek, yapışıklık formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (44). Yeni travmatize olmuş bir peritoneal yüzeye uygulandığında, 8 saat içinde jel haline gelir (45). Oksidize-rejenere sellüloz postoperatif yapışıklıkların insidansını, yaygınlığını ve şiddetini azaltır, fakat yapışıklıkların oluşumunu tam olarak önlemez (104).

2.3.3.1.4. Seprafilm

Hyaluronic asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioresorbable membran (Seprafilm®) (Genzyme Corp. Cambridge, Massachusetts, ABD) steril, translüent bir

membrandır. Hyaluronic asit; bağı dokusunda doğal olarak bulunan, antiadeziv özellikleri olan, yara iyileşmesini hızlandıran bir yapıdır. Karboksimetilselülozun yapışıklık oluşumunu azaltma mekanizması açık değildir. İntraperitoneal olarak yerleştirilen karboksimetilselülozun çevresine sıvı toplandığı, bu yolla hidroflotasyon etkisiyle seroza ile seroza ve seroza ile peritonun doğrudan temasını önlediği görülmüştür. Ayrıca sikonizasyon etkisiyle de intraperitoneal yüzeyleri kapladığı ve travmatize olan yapıların karşılıklı gelmesini önlediği yönünde bilgiler mevcuttur (105). Karboksimetilselüloz mekanik bariyer olarak çalışır. Abdominal kavitede peritoneal iyileşme sırasında, karın içerisinde organlar arasında emilmeden kalır. İntraperitoneal kullanımını takiben hızla jel formuna dönüşür. Yedinci günde periton tarafından absorbe edilir, 28. günde vücuttan tamamen atılır. Karboksimetilselülozun serozal fibroblastik aktivite üzerinde supresyon oluşturması, diğer bir mekanizmadır. Plateletler, endotelial ve inflamatuvar hücrelerden fibroblast aktive edici sitokinlerin salınımını baskılayarak, ya da makrofajlardan salınan fibroblast büyüme inhibitörlerini indükleyerek bu etkisini gösteriyor olabilir (105-109). Karboksimetilselülozun yara iyileşmesi üzerindeki doza bağımlı olumsuz etkisinin, bu yolla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hyaluronic asit ve Karboksimetilselüloz içeren Bioresorbable Membran (Septrafilm®)'in postoperatif karın içi yapışıklıkları azalttığı, hayvan modelleri ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (110-114).

2.3.3.2. Bariyer Solüsyonları ve Jeller

2.3.3.2.1. Kristaloidler

NaCl'ün 500 ml izozmolar miktarı 24 saatten daha az sürede emilir. Peritondan su ve elektrolit emilimi ise daha hızlıdır. İntraperitoneal kristaloid uygulamanın yapışıklık oluşumunu engelleyeceği umulmamalıdır. Yapılan klinik çalışmalarda; hastaların yaklaşık % 80'inde, kristaloid uygulaması sonrasında yapışıklık geliştiği gözlenmiştir (28,115). Ringer Laktat solüsyonunun ise deneysel hayvan modellerinde intraperitoneal uygulanmasının, yapışıklığı önlediği gözlenmiştir (116).

2.3.3.2.2. %32 Dextran 70

Uygulama sırasında lokal fibrin konsantrasyonunu azaltan %32 Dextran 70' in (Hysko®, Pharmacia, Uppsala, İsveç) izlem çalışmalarında yapışıklıkları önlediği kanıtlanamamıştır (93,117).

2.3.3.2.3. Karboksimetilsellüloz

Hasarlı peritoneal yüzeyleri birbirinden ayırır, aynı zamanda travmatize peritoneal yüzeylerin serbestçe iyileşmesini sağlar ve yapışıklık oluşumuna engel olur (28).

2.3.3.2.4. Hyaluronic Asit

Hyaluronic asit, serozal yüzeyleri kaplar ve çeşitli derecelerde olabilen serozal sıyrılma ve benzeri hasarlardan korur (28). Araştırmacılar; çeşitli çalışmalarda ve klinik deneyimlerde, hyaluronic asit uygulanan cerrahi alanlarda postoperatif yapışıklığın azaldığını gözlemlemişlerdir (10).

2.3.3.2.5. Hyaluronic Asit - Fosfat Tamponlu Salin

Hyaluronic Asit, Fosfat Tamponlu Salin ile kombine edilerek makromoleküler bir solüsyon (Sepracoat®, Genzym, Cambridge, Massachusetts, ABD) elde edilmiştir. Bu solüsyon; peritoneal yüzeylere intraoperatif uygulandığında, peritoneal yüzeyleri direkt travmalardan korur. Deneysel hayvan modellerinde, bu solüsyonun etkin olarak serozal hasarı, inflamasyonu ve postoperatif yapışıklıkları azalttığı gösterilmiştir (118).

2.3.3.2.6. Auto-Crosslink Hyaluronic Asit Jel (Hyalobarrier® Gel)

Auto-crosslink (molekülleri birbirleri ile etkinleştirilmiş) %100 saf hyaluronic asit jel (Hyalobarrier® gel) (Fidia Advanced Biopolymers srl, 35031 Abano Terme, İtalya), bir yapışıklık önleyici bariyerdir. Hyaluronic asit, doğal olarak oluşan anyonik bir polisakkarittir (44). Hyaluronic asit konnektif doku, deri, kıkırdak ve sinovyal sıvıda bulunur. Hücre dışı matriksin ana bileşenidir. Oldukça yüksek moleküler ağırlığa sahip, hidrofilik yapıdadır. Serozal yüzeyleri kaplama ve yağlama özelliğine sahip viskoelastik bir yapıya sahiptir (44). Araştırmacılar; çeşitli çalışmalarda ve klinik deneyimlerde, hyaluronic asit uygulanan cerrahi alanlarda postoperatif yapışıklığın azaldığını

gözlemlenmişlerdir. Doğal hyaluronik asit, yüksek oranda güvenilir profil aralığına sahiptir. Yüksek viskoziteye sahip jel hyaluronik asit derivesi, yabancı bağlar oluşmasını engelleyen oto çapraz bağlar yapar. Bu oto çapraz bağlar; inter ve intramoleküler yapıya sahiptirler (Karboksil ve Hidroksil bağları) (10). Auto-crosslink hyaluronik asit jel uygulandıktan sonra, peritoneal iyileşme fazı esnasında hasarlı dokuların fizik ayrımını sağlayarak yapışıklık oluşumunu önlediği, 7. gün peritoneal kaviteden reabsorpsiyonla emildiği ve 28. gün vücuttan tamamen atıldığı bildirilmiştir (10,113,119). Auto-crosslink hyaluronik asit jel karın içerisine uygulandığında, 10 mililitresinin yaklaşık 100-150 cm² lik bir alanı kapladığı ve yapışıklık gelişmesi olası bölgelere, 1-2 mm kalınlığında uygulanmasının yeterli olacağı belirtilmektedir (10). Auto-crosslink hyaluronik asit jelin karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkinliği, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (10-14). Hyaluronik asit'ten elde edilmiş bariyerler kullanılarak yapılan klinik çalışmalar, abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşabilecek yapışıklıkların kantitatif olarak %50'ye varan oranlarda azaldığını göstermiştir (113). Pahalı bir üründür.

Avantajlarına rağmen, ülkemiz koşullarında Hyalobarrier® gel ve diğer hyaluronik asit içeren yapışıklık bariyerlerinin en önemli dezavantajları pahalı olmalarıdır. Bir hastada kullanılacak 3-4 adet Hyalobarrier® gel toplam operasyon maliyeti kadar ek bir yük getirmektedir. Bu nedenle; daha az maliyetli bir ürün kullanmak, özellikle ülkemiz için çok daha büyük bir önem arz etmektedir.

2.3.3.2.7. Icodextrin %4 (Adept®)

Visköz olmayan, izoozmolar alfa 1,4 glikoz polimer solüsyonu olan %4 icodextrin (ADEPT®) (Baxter Healthcare S. A. Hertistrasse 2 CH-8304 Wallisellen-İsviçre), yapışıklık önleyici bariyer solüsyonudur (15). Icodextrin %4 bu fonksiyonunu; peritoneal iyileşme fazında, hasarlı dokuları hidrofotasyon ile ayırarak yapar. Icodextrin karın içine uygulandıktan sonra, 4 güne kadar periton boşluğunda kalır. Icodextrin, amilaz ile metabolize edilir (Amilaz peritoneal boşlukta olmadığından etki süresi uzar). Dört gün periton boşluğunda kaldıktan sonra, lenfatik sistem aracılığıyla yavaşça sistemik dolaşıma absorbe edilir ve orada amilaz ile parçalanarak glukoz metabolize olur (15). Icodextrin %4 solüsyonunun maksimum etkisi için; intraoperatif lavaj yapılması ve cerrahi sonrası 20 ml/kg intraperitoneal olarak verilmesi

önerilmektedir (120). Food Drug Administration (FDA) tarafından 2006 yılında %4 icodextrin (ADEPT®) yapışıklık azaltıcı solüsyon olarak onaylanmıştır. Postoperatif intraabdominal yapışıklıkları önlemedeki etkinliği, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (15-19). Seprafilm® ile yapılan bir deneysel karşılaştırmalı çalışmada; icodextrin solüsyonunun yapışıklık oluşumunu engellemede daha etkin olduğu görülmüştür (19). Yapılan başka bir klinik çalışmada; peritonit hastalarında %4 icodextrin solüsyonu kullanımının güvenilir olduğu izlenimine varıldığı belirtilmiştir (17). Başka bir deneysel çalışmada ise; %4 icodextrin solüsyonunun adezyolizis yapılan hayvanlarda yeniden adezyon oluşumunu da etkin olarak önlediği belirtilmiştir (18). Bu olumlu bulguların yanısıra diğer ürünlere göre daha ucuz olması, avantaj gibi görünmektedir.

Bu çalışmada; elektif abdominal cerrahi girişim uygulanan olgularda, abdomendeki yapışıklıkların önlenmesinde, %4 icodextrin solüsyonu ile auto-crosslink hyaluronic asit jelin etkinlik ve maliyet yönünden karşılaştırılması planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından planlandı. Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' nun 07.12.2009 tarih ve 12.2009-14 no'lu kararı ile onay alındı. Çalışma, Aralık 2009' da Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Prof. Dr. Sabri Güngör Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Laboratuvarları'nda gerçekleştirildi. Histopatolojik preparatlar, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda hazırlandı ve incelendi. Çalışmada “Hayvan Deneyi Yapabilme Sertifikası” bulunan araştırmacılar yer aldılar.

Çalışmaya 250-300 gram ağırlığında, sağlıklı, erkek, 30 adet Wistar-Albino cinsi sıçan alındı. Sıçanlar ikisi deney grubu ve biri sham grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Her bir grup ayrı ayrı, sıcaklığı 20-25 derece, nem oranı %50-60 olan kafeslere konuldu; 12 saat aydınlık ve 12 saatte karanlıkta tutuldu. Standart sıçan yemi ve temiz, taze çeşme suyu ile ihtiyaçları giderildi.

Çalışmada; 14 gün sonra grupların yapışıklık, inflamasyon ve fibrozis skorları yönünden karşılaştırılması planlandı.

Gruplar arası istatistiksel değerlendirmede, yapışıklık yoğunluk skorlamasında tek etken ANOVA (Analysis of Variance) yöntemi kullanıldı; $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. İnflamasyon ve fibrozis skorlamasında ise, Fisher Ki-Kare testine göre değerlendirme yapıldı. Yine $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Önce tüm gruplar birlikte, daha sonra kendi aralarında ayrı ayrı karşılaştırıldılar.

3.1. Preoperatif Hazırlık ve Anestezi

Tüm cerrahi prosedürler ve girişimler yarı steril ortamlarda gerçekleştirildi. 30 mg/kg Ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı İlaç San. Türkiye) intraperitoneal+ 10 mg/kg Xylasine hydrochloride (Rompun®, Bayer Türkiye) intramusküler uygulandı. Sıçanlar, sırt üstü yatar pozisyonda ayaklarından ameliyat masasına tespit edildiler.

Karın traşları ameliyattan hemen önce yapıldı (Resim 1). Bunu takiben karın ciltleri Povidon İyot (Isosol®, Merkez Lab. İlaç San. Türkiye) ile temizlendi.



Resim 1: Karın Traşı

3.2. Ameliyat Tekniği ve Operasyonlar

3.2.1. Birinci Operasyon (Yapışıklık Oluşturma)

Bu operasyonun amacı, geniş bir spekturumda yapışıklık oluşturmaktır. Karın ön duvarında 3 cm uzunluğunda orta hat insizyonu ile, deri ve muskuloperitoneal tabaka geçilerek karna girildi (Resim 2). Çekum-ileum segmenti bulunarak karın dışına alındı. Islak bir gaz üzerine çekum ve ince bağırsaklar dikkatlice konularak, diş fırçası ile çekum ve ileumun ön duvarına yaklaşık 5 cm²'lik bir alana abrazyon uygulandı. Bu işlem yapılırken sadece serozal yaralanma oluşturuldu. Bu yöntemle, tüm deneklerde çekum ön duvarı ve ileum bağırsak segmentinin çekuma yakın kısımlarına abrazyon yapıldı (Resim 3). Çekum ve ince bağırsak segmentleri ilk yerine yerleştirildikten sonra karın duvarı çift kat, 3/0 poliprolen ile tek tek kapatıldı (Resim 4). Bu işlemler sırasında pudrasız eldiven kullanıldı. Bu aşamada deney hayvanları aşağıda bahsedilen 3 ayrı gruba randomize edildiler.

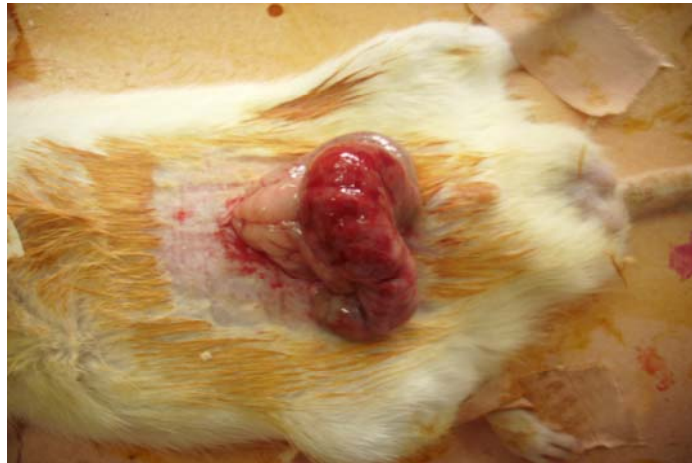
1- Grup 1' de (n=10) çekal-ileal abrazyonu takiben 5 ml Serum Fizyolojik intraperitoneal olarak uygulandı (Sham grubu).

2- Grup 2' de (n=10) çekal-ileal abrazyonu takiben 5 ml %4 icodextrin solüsyonu (ADEPT®) intraperitoneal olarak uygulandı (Icodextrin grubu).

3- Grup 3' de (n=10) çekal-ileal abrazyonu takiben 1 ml hyaluronic asit jel (Hyalobarrier® gel) intraperitoneal olarak uygulandı (Hyaluronic asit grubu).



Resim 2: İnsizyon



Resim 3: Çekal-İleal Abrazyon



Resim 4: İnsizyonun Kapatılmış Hali

3.2.2. İkinci Operasyon ve Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması

İlk operasyondan 14 gün sonra ikinci operasyon yapıldı. Hayvanlar intraperitoneal yüksek doz ketamin anestezisi altında servikal dislokasyon ile öldürüldü. Daha sonra karın duvarı U şeklinde bir insizyonla açılarak, meydana gelmiş yapışıklıklar daha önce de kullanılmış olan evreleme sistemine göre 2 bağımsız gözlemci tarafından kaydedildi (Resim 5-9). Yapışıklık yoğunluk skorlaması için Mazuji sınıflaması (Tablo 3) kullanıldı (121). Elde edilen tüm veriler aynı anda her denek için hazırlanan özel kartlara kaydedildi.

Tablo 3: Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması (121)

Evre	Tanımlama
0	Yapışıklık yok
1	Künt diseksiyonla ayrılabilen ince yapışıklıklar
2	Ayırmak için %50' den az keskin diseksiyon gerektiren yapışıklıklar
3	Ayırmak için %50'den fazla keskin diseksiyon gerektiren yapışıklıklar
4	Serozal yaralanma
5	Tam kat yaralanma



Resim 5: Evre "0" Yapışıklık



Resim 6 : Evre "1" Yapışıklık



Resim 7 : Evre "2" Yapışıklık



Resim 8 : Evre "3" Yapışıklık



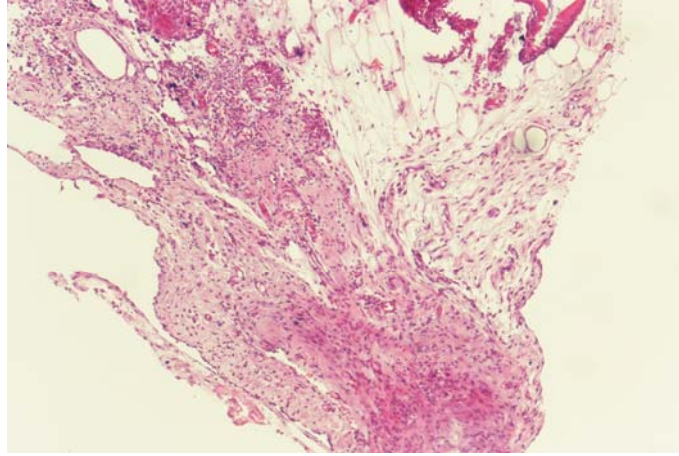
Resim 9 : Evre "4" Yapışıklık

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

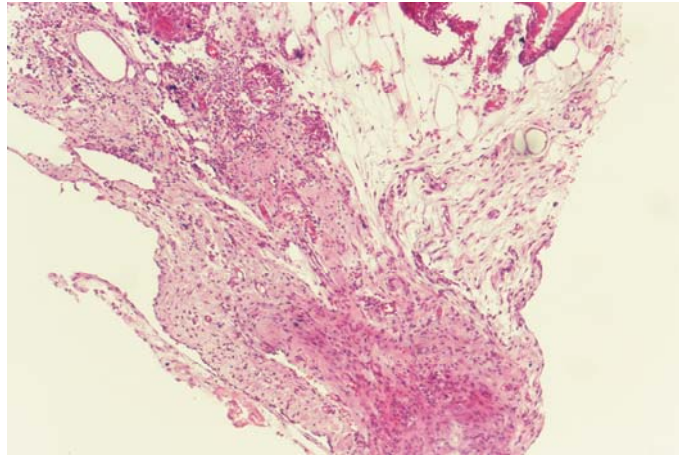
İlk operasyonda serozal defekt oluşturulan çekum-ileum duvarından ve oluşan adeziv filmsi-fibrotik yapılardan alınan doku örnekleri, %10 formaldehit solüsyonunda tespit edildikten sonra parafin kesitler hazırlandı. Parafin bloklardan hazırlanan 5 mikrometre kalınlığındaki kesitler, hematoksilin-eozin (HE) boyası ile boyanarak ışık mikroskobu ile incelendi. Hazırlanan preparatlarda inflamasyon Tablo 4'de gösterilen inflamasyon skorlamasına göre (Resim 10,11), fibrozis ise Tablo 5'de gösterilen fibrozis skorlamasına göre (Resim 12,13) değerlendirildi. Gruplar, inflamasyon ve fibrozis skorları yönünden karşılaştırıldılar. İncelemeyi yapan patoloğa preparatların hangi gruba ait olduğu konusunda bilgi verilmedi.

Tablo 4 : İnflamasyon Skorlaması (Resim 10,11)

Skor	İnflamasyon
0	Yok-Hafif
1	Orta-Ağır



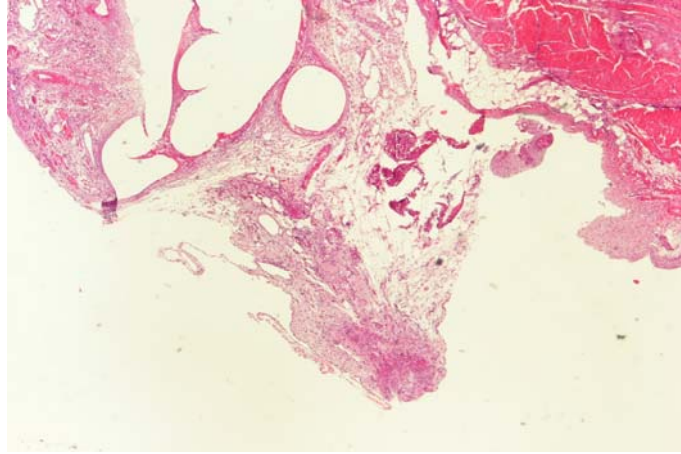
Resim 10 : Hafif İnflamasyon



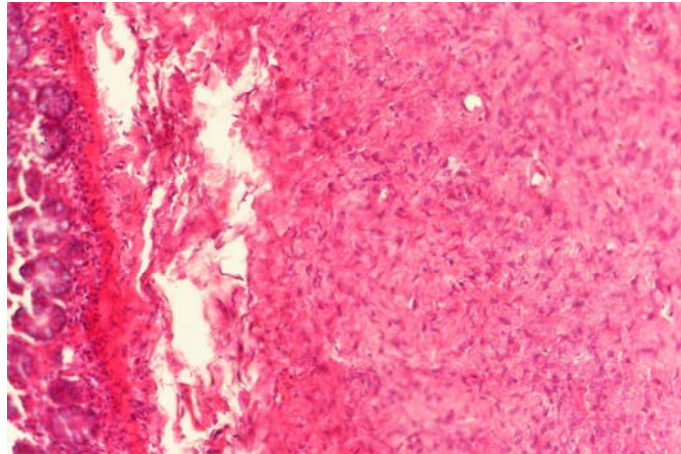
Resim 11 : Şiddetli İnflamasyon

Tablo 5 : Fibrozis Skorlaması (Resim 12,13)

Skor	Fibrozis
0	Yok-Hafif
1	Orta-Ağır



Resim 12 : Hafif Fibrozis



Resim 13 : Şiddetli Fibrozis

4. BULGULAR

Gruplarda sıçan kaybı olmadı ve hiçbir hayvanda karın içi apse gözlenmedi.

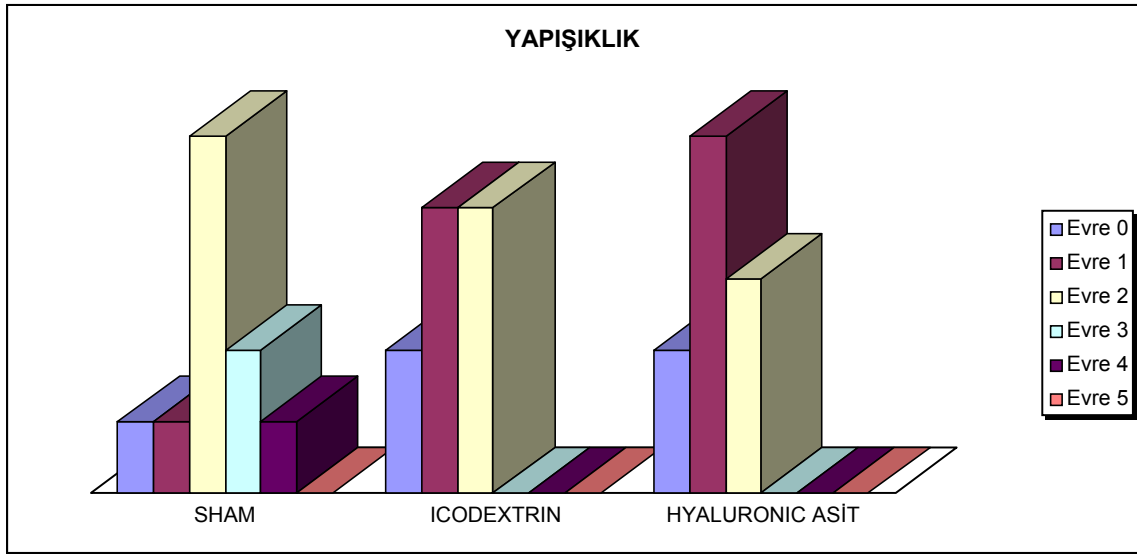
4.1. Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması Sonuçları (Tablo 6)

Tablo 6: Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması Sonuçları

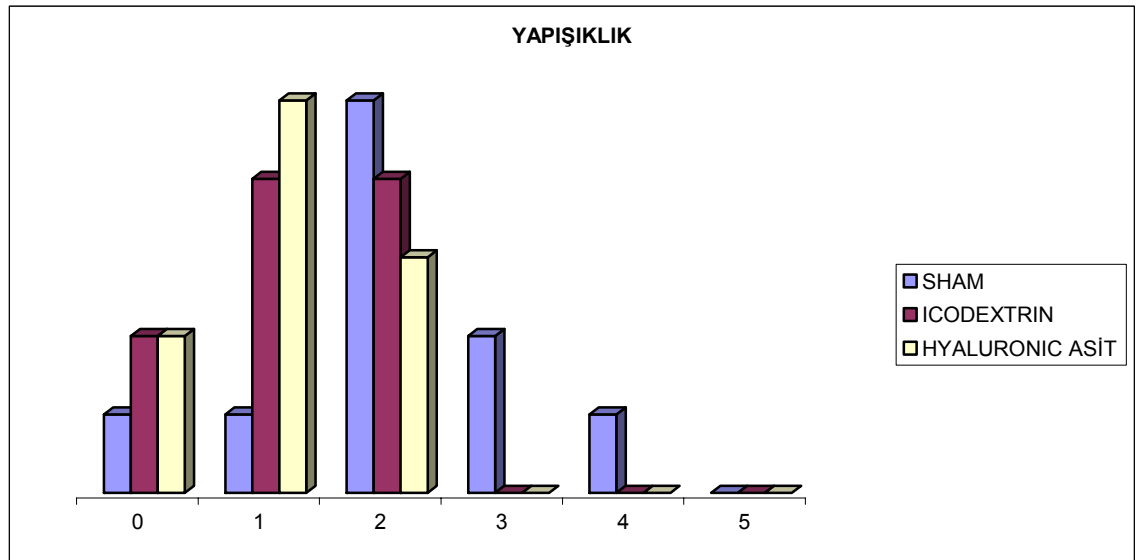
Evre	Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Icodextrin)	Grup3 (Hyaluronic asit)
0	1	2	2
1	1	4	5
2	5	4	3
3	2	0	0
4	1	0	0
5	0	0	0

Makroskopik inceleme sonucunda; sham grubuna göre, icodextrin ve hyaluronic asit gruplarında daha az yapışıklık gözlemlendi. Sham grubunda en yüksek yapışıklık yoğunluk skoru bulunurken, hyaluronic asit grubunda en düşük yapışıklık yoğunluk skoru bulundu (Grafik 1,2). Yapışıklıkların çoğu, daha önce abrazyon oluşturulan çekum-ileum duvarı ile omentum ve insizyon hattı arasında idi. Daha az kısmı ise, yine çekum-ileum duvarı ile ince barsaklar ve karaciğer arasında idi.

Yapışıklık yoğunluk skorlamasında tek etken ANOVA (Analysis of Variance) yöntemi kullanıldı; $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Üç grup yapışıklık yönünden karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p=0.034$, $p<0.05$). Yapışıklık yoğunluk skoru en yüksek olan sham grubu ile en düşük olan hyaluroic asit grubu karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0.028$, $p<0.05$). Yine yapışıklık yoğunluk skoru düşük olan icodextrin grubu, sham grubu ile karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p=0.049$, $p<0.05$). Son olarak, icodextrin grubu hyaluronic asit grubuna göre daha yüksek yapışıklık yoğunluk skoruna sahip olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



Grafik 1: Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması Grafiği (x eksen: Gruplar.)



Grafik 2: Yapışıklık Yoğunluk Skorlaması Grafiği (x eksen: Evreler.)

4.2. İnflamasyon Skorlaması Sonuçları (Tablo 7)

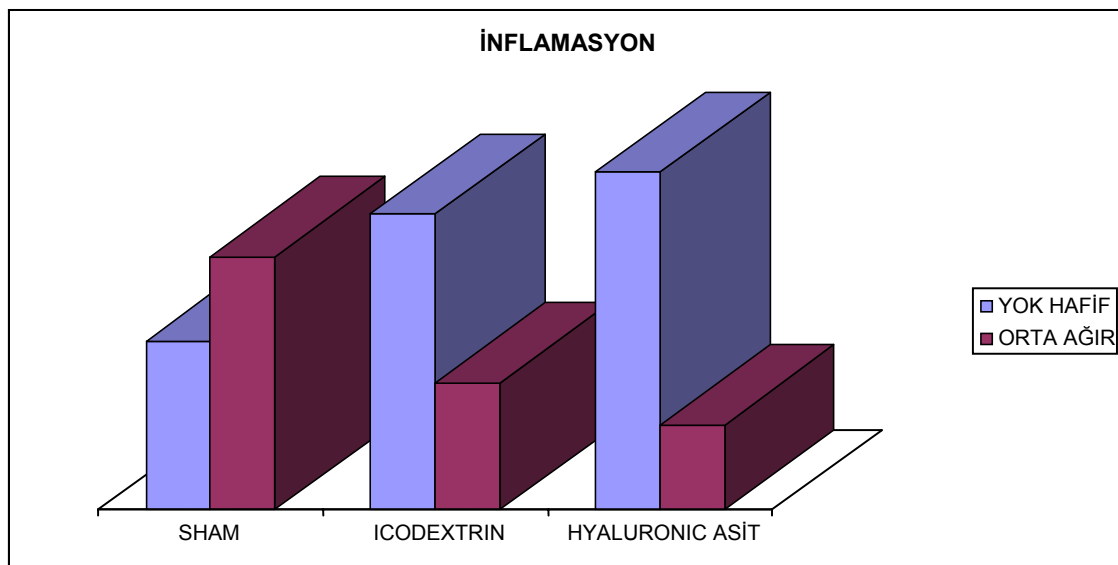
Tablo 7: İnflamasyon Skorlaması Sonuçları

Skor	Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Icodextrin)	Grup 3 (Hyaluronic asit)
0 (Yok-Hafif)	4	7	8
1 (Orta-Ağır)	6	3	2

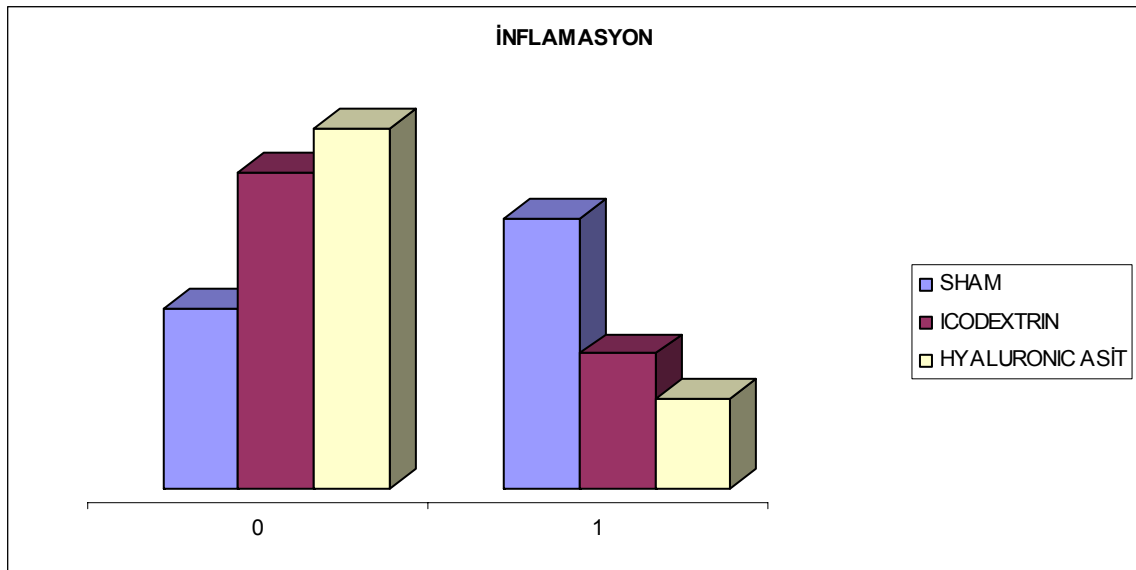
Sham grubuna göre, icodextrin ve hyaluronic asit gruplarının orta ve ağır inflamasyon skorlarının düşük olduğu görüldü. En yüksek inflamasyon skorunun sham grubunda, en düşük inflamasyon skorunun ise hyaluronic asit grubunda olduğu görüldü (Grafik 3,4).

İnflamasyon ve fibrozis skorlaması Fisher Ki-Kare testine göre değerlendirildi; $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Üç grup inflamasyon açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). En yüksek inflamasyon skoruna sahip sham grubu ile, en düşük inflamasyon skoruna sahip hyaluronic asit grubu karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Yine en yüksek inflamasyon skoruna sahip olan sham grubu ile düşük inflamasyon skoruna sahip icodextrin grubu karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$). Son olarak icodextrin ile hyaluronic asit grupları arasında yapılan değerlendirmede, her iki grup arasında inflamasyon açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Grafik 3: İnflamasyon Grafiği (x eksen: Gruplar.)



Grafik 4: İnflamasyon Grafiği (x eksen: Skorlar.)

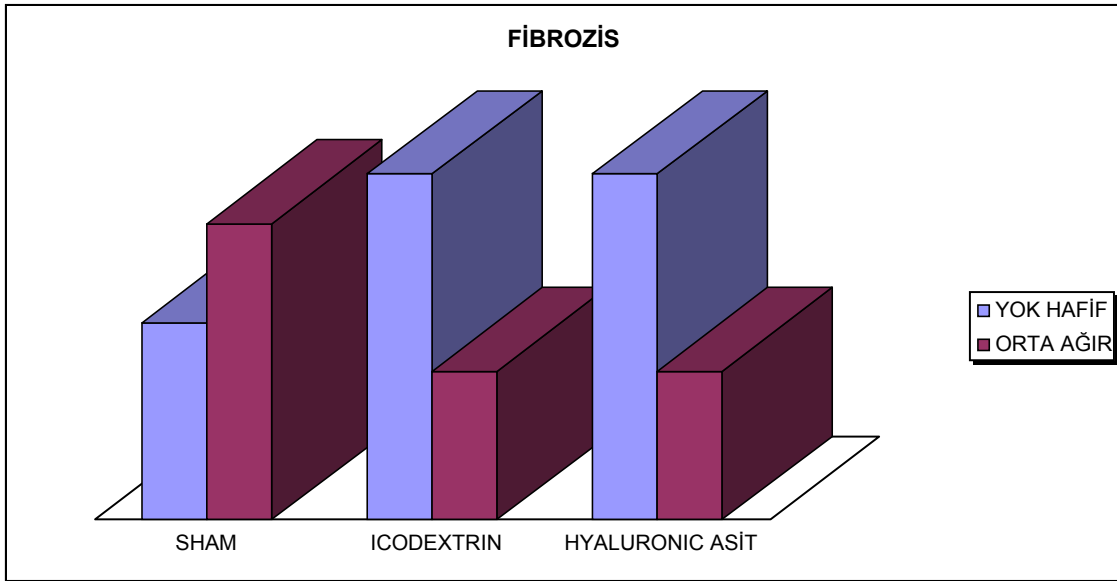
4.3. Fibrozis Skorlaması Sonuçları (Tablo 8)

Tablo 8: Fibrozis Skorlaması Sonuçları

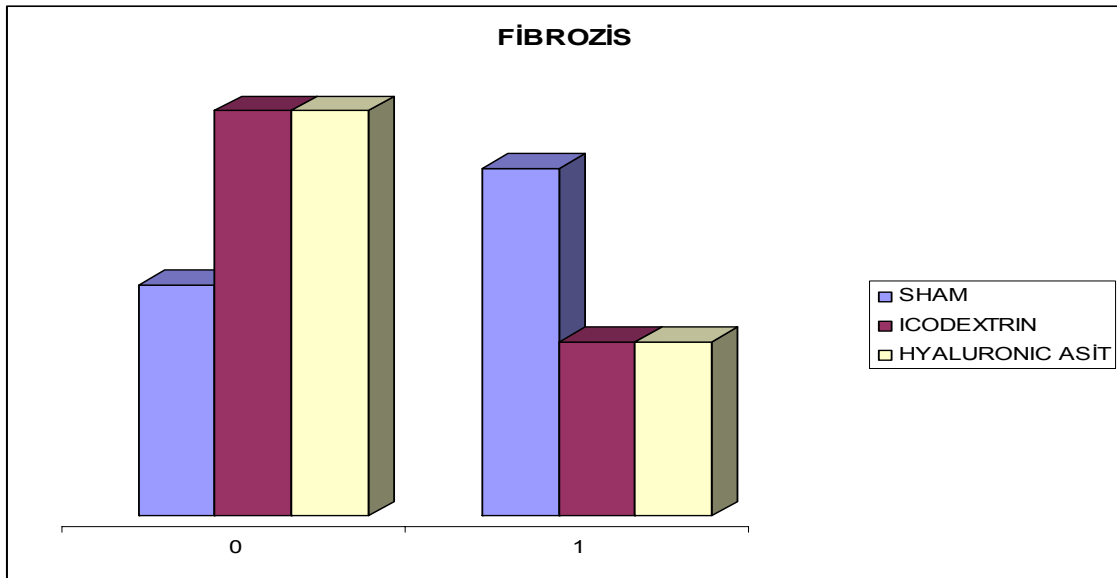
Skor	Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Icodextrin)	Grup 3 (Hyaluronic asit)
0 (Yok-Hafif)	4	7	7
1 (Orta-Ağır)	6	3	3

Sham grubunun orta ve ağır fibrozis skorunun, icodextrin ve hyaluronic asit gruplarına göre daha yüksek olduğu görüldü. Icodextrin ve hyaluronic asit gruplarının fibrozis skorları aynıydı (Grafik 5,6).

Üç grup, fibrozis açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). En yüksek fibrozis skoruna sahip sham grubu ile, düşük fibrozis skoruna sahip hyaluronic asit grubu karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Yine en yüksek fibrozis skoruna sahip olan sham grubu ile düşük fibrozis skoruna sahip icodextrin grubu karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Son olarak icodextrin ile hyaluronic asit grupları arasında yapılan değerlendirmede, her iki grup arasında fibrozis skorları açısından fark yoktu ($p>0.05$).



Grafik 5: Fibrozis Grafiği (x ekseni: Gruplar.)



Grafik 6: Fibrozis Grafiği (x ekseni: Skorlar.)

5. TARTIŞMA

Postoperatif intraabdominal yapışıklıklar; pelvik ağrı, infertilite, bağırsak ve üreter obstrüksiyonları gibi ciddi morbiditeye neden olan klinik durumlardır (7,51). Bu ciddi problemlerin bir kısmı hastalarda re-operasyonları gerektirebilir, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilirler. Ayrıca yapışıklıkların, planlı veya acil re-laparotomilerde karın içine giriş süresini uzattığı, eksplorasyonu güçleştirdiği ve iyatrojenik bağırsak yaralanması olasılığını arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8,9). Yapışıklıklar, yol açtıkları ikincil problemler nedeniyle hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmakla birlikte, maddi bir yük de oluşturmaktadır. Bir araştırmada, 1988 yılında ABD’de yapışıklıklara ikincil hospitalizasyon ve operasyonların toplam 1.2 milyar dolar maddi kayba neden olduğu saptanmıştır (26).

Bu problemleri önlemek için yapılan araştırmalar devam etmektedir. Cerrahi tekniğin öneminin vurgulanmasının yanı sıra, bazı materyaller bu amaçla denenmekte ve kullanılmaktadır. Yapılan tüm çalışmalara rağmen; postoperatif intraabdominal yapışıklıkları önlemede, herkes tarafından kabul görmüş bir yöntem yoktur (3). Peritonun iyileşmesi sırasında en kritik zaman olan ilk 5-7 gün içerisinde travmatize yüzeyleri birbirinden ayırarak etkili olabilecek maddeler, makromoleküler solüsyonlar ve mekanik araçlardır (31). Dekstran, çok çalışılan bir solüsyon olmasına rağmen kalıcı klinik yararı gösterilememiştir (54). Yeni geliştirilen hyaluronic asit-fosfat tamponlu serum fizyolojik solüsyonu, özellikle jinekolojik girişimlerde intraoperatif olarak kullanılmış, çok merkezli çalışmalarda araştırılmış ve ilk sonuçlara göre yapışıklık önlemede etkili olabileceği bildirilmiştir (64,118). Mekanik bir bariyer olan ve hyaluronic asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioresorbable membran (Seprafilm®), son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuş ve değişik cerrahi girişimleri takiben yapışıklık gelişimini güvenle ve etkili bir biçimde önlediği ileri sürülmüştür (122,123).

Yeni ürünlerden olan auto-crosslink (molekülleri birbirleri ile etkinleştirilmiş) %100 saf hyaluronic asit jel (Hyalobarrier® gel), bir yapışıklık önleyici bariyerdir.

Doğal hyaluronic asit yüksek oranda güvenilir profil aralığına sahiptir (10). Auto-crosslink hyaluronic asit jel uygulandıktan sonra, peritoneal iyileşme fazı esnasında hasarlı dokuların fizik ayrımını sağlayarak yapışıklık oluşumunu önlediği, 7. gün peritoneal kaviteden reabsorpsiyonla emildiği ve 28. gün vücuttan tamamen atıldığı bildirilmiştir (10,112,119). Auto-crosslink hyaluronic asit jelin karın içerisine uygulandığında, 10 mililitresinin yaklaşık 100-150 cm² lik bir alanı kapladığı ve yapışıklık gelişmesi olası bölgelere, 1-2 mm kalınlığında uygulanmasının yeterli olacağı belirtilmektedir. Auto-crosslink hyaluronic asit jelin karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkinliği, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (10-14). Hyaluronic asit'ten elde edilmiş bariyerler kullanılarak yapılan klinik çalışmalar, abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşabilecek yapışıklıkların kantitatif olarak %50'ye varan oranlarda azaldığını göstermiştir (112).

Tüm bu avantajlarına rağmen, ülkemiz koşullarında Hyalobarrier® gel ve diğer hyaluronic asit içeren yapışıklık bariyerlerinin en önemli dezavantajları pahalı olmalarıdır. Bu konuda bir çalışma olmamasına karşın bir hastada 3-4 adet Hyalobarrier® gel kullanılabileceği dikkate alınır, toplam operasyon maliyeti kadar ek bir yük oluşturmaktadır.

Icodextrin %4 ise; visköz olmayan, izozmolar alfa 1,4 glikoz polimer solüsyonu ve yapışıklık önleyici bariyerdir. Icodextrin %4 (Adept®) bu fonksiyonunu peritoneal iyileşme fazında, hasarlı dokuları hidrofotasyon ile ayırarak yapar. Icodextrin %4 karın içine uygulandıktan sonra 4 güne kadar periton boşluğunda kalır. Dört gün periton boşluğunda kaldıktan sonra, lenfatik sistem aracılığıyla yavaşça sistemik dolaşıma absorbe edilir ve orada amilaz ile parçalanarak glukoz metabolize olur (15). Icodextrin %4 solüsyonunun maksimum etkisi için, intraoperatif lavaj ve cerrahi sonrası 20 ml/kg intraperitoneal olarak verilmesi önerilmektedir (120). Icodextrin %4 solüsyonunun postoperatif intraabdominal yapışıklıkları önlemedeki etkinliği, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (15-19). Bütün bunlara ek olarak başka bir avantajı da, daha ucuz olması ve kolay uygulanabilirliğidir.

Çalışmamızda kullanılan yapışıklık oluşturma yöntemi, birçok deneyde uygulanmış ve güvenilirliği gösterilmiş bir tekniktir (18,124,125). Çekal-ileal abrazyon tekniği yapışıklık çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır ve bizde bu yöntemi tercih

ettik. Yine yapışıklık seviyelerini değerlendirmede Mazuji sınıflaması sıkça kullanılmaktadır ve bu çalışmada da tercih edildi (121,124).

Çalışmamızda, ilk operasyondan 14 gün sonra ikinci operasyon yapılmıştır. Bunun nedeni yara gerilimidir. Yara iyileşmesindeki en önemli sonuç, yara gerilimini normal doku yüzey gerilimine eşitlemektir. Erken dönemde bu gerilim kuvvetini epitelyal hücreler, fibroblastlar, endotelyal hücreler ve fibrin-fibronektin kompleksi oluşturur. Yaranın gerilim kuvveti kollajen fiberlerin ve fiberlerin arasındaki bağların artışı ile artmaktadır (14 ve 16. günlerde en yüksek). Bu yöntem daha önceki birçok deneyde kullanılmış ve güvenilirliği gösterilmiştir (12,126).

Baca ve ark (19) sıçanlarda yaptıkları çalışmada; kolon anastomozu yaptıkları hayvanlarda icodextrin ve Seprafilm®'i, 4. ve 21. günlerde anastomotik iyileşme, yapışıklık ve histopatolojik yönden karşılaştırmışlar. Anastomoz iyileşmesi yönünden; icodextrin ve Seprafilm® gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu belirtilmiştir. Yapışıklık yönünden ise Seprafilm® ile kontrol grubu arasında 4. günde anlamlı fark yokken, 21. günde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. Icodextrin ile kontrol grubu arasında ise, 4. ve 21. günde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. Histopatolojik değerlendirmede ise; nötrofil infiltrasyonu, epitelyal rejenerasyon, ülser oluşumu, fibrozis ve peritonit açısından değerlendirme yapılmış ve bu parametreler açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak; Seprafilm®'in icodextrin kadar yapışıklık oluşumunu engellemediğini ve kolonik anastomoz iyileşmesinde her ikisinin de güvenilir olduğunu belirtmişlerdir. Müller ve ark (18) tavşanlarda yaptıkları çalışmada; ventral karın duvarı, çekum ve ileumda belirli yerlere serozal abrazyonlar oluşturulmuş. On gün sonra açık adezyolizis yapılan ve 3 gruba randomize edilen hayvanlara sırasıyla %5 fosfolipid, %4 icodextrin ve ringer laktat solüsyonlarının, intraperitoneal olarak uygulandığı belirtilmiştir. Her gruptaki hayvanlar, 10. ve 20. günlerde yapışıklık gelişimi açısından, bilgisayar komutalı alan ölçümü ve histopatolojik olarak incelenmiş. Sonuç olarak; fosfolipidler ve icodextrin, ringer laktat ile karşılaştırıldığında, yapışıklıkları azalttıklarının istatistiksel olarak saptandığı belirtilmiştir. Histopatolojik değerlendirmede ise; her 3 grup arasında anlamlı bir fark saptanmadığını belirtmişlerdir. Rodgers ve ark (120) tavşanlarda yaptıkları çalışmada; bağırsak anastomozu yaptıkları hayvanlarda %4 icodextrin ve ringer laktat solüsyonunu, 7. ve 21. günlerde karşılaştırdıklarını belirtmişler. Apse ve yapışıklık

oluşumu, kolonun patlama gücü ve karın duvarı insizyonunun yırtılma gücü açısından karşılaştırılan hayvanlarda, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir. Ayrıca yara iyileşmesinde histopatolojik değerlendirmede; inflamasyon, fibroblast yoğunluğu, kan damarı oluşumu ve kollajen matürasyonu çalışılmış, aralarında istatistiksel fark saptanmadığı bildirilmiştir.

Shamiyehi ve ark (12) domuzlarda yaptıkları bir çalışmada; karın içerisinde dört ayrı bölgede serozal defekt oluşturulduğu ve kontrol grubu ile hyalobarrier® gel uygulanan grubu 14 gün sonra yapışıklık yönünden karşılaştırıldığı belirtilmiştir. Auto-crosslink hyaluronic asit jel (Hyalobarrier® gel) uygulanan grubun, kontrol grubuna göre belirgin olarak yapışıklıkları azalttığı saptanmıştır. Sonuç olarak; auto-crosslink hyaluronic asit jelin, laparoskopik peritoneal cerrahi sonrası karında gelişen yapışıklıkların sayı ve genişliğinin azaltılmasında yüksek oranda etkili olduğu belirtilmiştir. Binda ve ark (13) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada; hiperoksi ile yapışıklık oluşturdukları modelde hipotermi, fosfolipidler, Hyalobarrier® gel, süperoksit dizmutaz, askorbik asit, deksametazon, nimesulid, diltizem ve r-PA'nü yapışıklık yönünden karşılaştırdıkları belirtilmiş. Sonuçta; bu modelde yapışıklıkların hipotermi, fosfolipid, Hyalobarrier® gel, deksametazon, ve diltizem ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır. Anlamlı ancak nispeten sınırdaki etkenler ise, askorbik asit ve r-PA için bulunmuştur. Süperoksit dizmutaz ve nimesulidin etkisiz olduğu tespit edilmiştir. Binda ve ark (14) fareler üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada; hücre hipoksisi ve mekanik lezyonla yapışıklık oluşturdukları pnömoperitoneum modelinde, %3-4 oksijen eklenmiş pnömoperitoneum, hipotermi, nimesulid, deksametazon, diltizem, fosfolipidler, Hyalobarrier® gel, süperoksit dizmutaz, askorbik asit ve r-PA'nü yapışıklık yönünden karşılaştırdıkları belirtilmiştir. Sonuçta; %3-4 oksijen eklenmiş pnömoperitoneum ve hipotermi yapışıklıkları azalttığı bulunmuştur. Deksametazon ve Hyalobarrier® gel'in ise, belirgin şekilde yapışıklıkları azalttığını rapor etmişlerdir. Literatürde yaptığımız taramada; Hyalobarrier® gel ile yapılan çalışmalarda, histopatolojik incelemeye rastlanılmadı.

Bizim çalışmamızda ise; makroskopik inceleme sonucunda, sham grubuna göre icodextrin ve hyaluronic asit gruplarında daha az yapışıklık olduğu gözlemlendi. Sham grubunda en yüksek yapışıklık yoğunluk skoru bulunurken, hyaluronic asit grubunda en düşük yapışıklık yoğunluk skoru bulundu. Üç grup yapışıklık yönünden

karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı istatistiksel fark bulundu. Yapışıklık yoğunluk skoru en yüksek olan sham grubu ile en düşük olan hyaluroic asit grubu karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Yapışıklık yoğunluk skoru düşük olan icodextrin grubu, sham grubu ile karşılaştırıldığında; aralarında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü. Son olarak, icodextrin grubu hyaluronic asit grubuna göre daha yüksek yapışıklık yoğunluk skoruna sahip olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bizim çalışmamızda, histopatolojik olarak inflamasyon ve fibrozis incelendi. İnflamasyon açısından; sham grubuna göre, icodextrin ve hyaluronic asit gruplarının inflamasyon skorlarının düşük olduğu görüldü. En yüksek inflamasyon skorunun sham grubunda, en düşük inflamasyon skorunun ise hyaluronic asit grubunda olduğu görüldü. Gruplar önce birlikte, sonra kendi aralarında karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Fibrozis açısından; sham grubunun fibrozis skorunun, icodextrin ve hyaluronic asit gruplarına göre daha yüksek olduğu görüldü. Icodextrin ve hyaluronic asit gruplarının fibrozis skorları aynıydı. Gruplar önce birlikte, sonra kendi aralarında karşılaştırıldığında ise; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Yapışıklık oluşumunda kritik dönem, yaklaşık bir hafta süren peritoneal iyileşme dönemidir (31,34-36). Auto-crosslink hyaluronic asit jel bu dönemde 7 gün peritoneal kavitede bulunurken, icodextrin %4 solüsyonu ise bu dönemde ancak 4 gün peritoneal kavitede bulunmaktadır (10,15).

Bizim çalışmamızda; istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, icodextrin grubunda, hyaluronic asit grubuna göre daha yüksek yapışıklık yoğunluk skoru bulundu. Bunun nedeni; ikisi de peritoneal iyileşme döneminde etkili olan bu yapışıklık önleyici bariyerlerden % 4 icodextrin solüsyonunun, bu dönemde daha kısa süre peritoneal kavitede bulunması olabilir.

Icodextrin %4 solüsyonu (Adept®)'nun klinik kullanımı için; operasyon sırasında her 30 dakikada 100 ml peritoneal lavaj yapılması ve operasyon sonrasında ise 1.000 ml peritoneal kaviteye verilmesi önerilmektedir (15-17). Buna göre, postoperatif intraabdominal yapışıklıkları önlemek için; abdominal cerrahi yapılan erişkin bir insanda ortalama 1.500 ml %4 icodextrin solüsyonu kullanılması gerekecektir. Icodextrin %4 solüsyonu (Adept®)'nun 1.500 ml'sinin Mart-2010 fiyatı 300 TL'dir.

Auto-crosslink hyaluronic asit jel (Hyalobarrier® gel)'in klinik kullanımı için; her 10 ml'sinin yaklaşık 100-150 cm² lik alanı kapladığı ve yapışıklık oluşması muhtemel yerlere 1-2 mm kalınlığında uygulanmasının yeterli olacağı belirtilmektedir (10). Daha önce yapılan klinik çalışmalarda; histeroskopik cerrahi yapılan hastalarda postoperatif yapışıklıkları önlemek için, uterin kavite içerisine ortalama 10 ml Hyalobarrier® gel uygulanmıştır (11). Domuzlarda yapılan bir deneysel çalışmada ise; yaklaşık 32 kg ağırlığındaki hayvanlara 4 ayrı bölgede peritoneal defekt oluşturulmuş ve postoperatif yapışıklıkları önlemek için, her birine 20 ml Hyalobarrier® gel uygulanmıştır (12). Auto-crosslink hyaluronic asit jel (Hyalobarrier® gel), 10 ml olarak satılmaktadır ve Mart-2010 fiyatı 500 TL'dir.

Erişkin bir insanda, abdominal kavite alanını hesaplamak gerekirse; aynı olmamakla birlikte, abdominal kavite bir silindire benzetilebilir ve yarıçapı 12,5 cm yüksekliği 25 cm olarak alınan bu silindirin alanı yaklaşık 3.000 cm² olarak bulunur. Bu bilgilere göre; erişkin bir insanda abdominal cerrahide, abdominal kavitenin her yerini kapsayacak şekilde yapışıklık önleyici bariyer olarak auto-crosslink hyaluronic asit jel kullanılacaksa, her 150 cm²'ye 10 ml hesabıyla 20 adet 10 ml auto-crosslink hyaluronic asit jel kullanılması gerekecektir. Oysa yine literatür bilgilerine göre; aynı operasyonda 1.500 ml %4 icodextrin solüsyonundan bir adet kullanılması genellikle yeterli olacaktır.

Bu örnekteki maliyet hesaplandığında, auto crosslink hyaluronic asit jel (Hyalobarrier® gel) 10 ml için; 20 adet x 500 TL=10.000 TL, icodextrin %4 solüsyonu (Adept®) 1.500 ml için; 1 adet x 300 TL=300 TL şeklinde, aralarında belirgin fark olan bir sonuç ortaya çıkmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Mekanik yapışıklık önleyici bariyerler konusunda yoğun çalışmalar yapılmış olup, bu gruptaki yeni ürünlerden olan auto-crosslink hyaluronic asit jel (Hyalobarrier® gel) bir yapışıklık önleyici bariyerdir. Bu jel uygulandıktan sonra, peritoneal iyileşme fazı esnasında hasarlı dokuların fizik ayrımını sağlayarak yapışıklık oluşumunu önlediği belirtilmektedir (10). Auto-crosslink hyaluronic asit jelin karın içi yapışıklıkları önlemedeki etkinliği, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (10-14). Ancak pahalıdır.

Bir glikoz polimer solüsyonu olan %4 icodextrin (ADEPT®) ise, yapışıklık önleyici bariyer solüsyonudur. Icodextrin %4 bu fonksiyonunu, peritoneal iyileşme fazında, hasarlı dokuları hidrofotasyon ile ayırarak yapar (15). Icodextrin %4 solüsyonunun postoperatif intraabdominal yapışıklıkları önlemede etkinliği, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (15-19). Icodextrin %4 solüsyonunun başka bir avantajı da daha ucuz olmasıdır.

Avantajlarına rağmen, Hyalobarrier® gel ve diğer hyaluronic asit içeren yapışıklık bariyerlerinin en önemli dezavantajları, pahalı olmalarıdır. Bu nedenle daha az maliyetli bir ürün kullanmak, özellikle ülkemiz için çok daha büyük bir önem arz etmektedir.

Bizim çalışmamızın sonuçlarında; sham grubuna göre, icodextrin ve hyaluronic asit gruplarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde postoperatif intraabdominal yapışıklıkları azalttıkları bulunmuştur. Hyaluronic asit grubu, icodextrin grubuna göre yapışıklığı daha fazla azaltıyor gibi görünse de, aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda; auto-crosslink hyaluroic asit jel ve %4 icodextrin solüsyonunun, postoperatif intraabdominal yapışıklıkların azaltılmasında etkili oldukları ve bu etkilerinin benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuç, literatür ile uyumludur. Ayrıca bu çalışma da; icodextrin %4 solüsyonunun maliyete olumlu katkısının da olduğu, bu durumun klinik uygulamalarda bir avantaj olarak değerlendirilebileceği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak; var olan bu kadar çalışmaya rağmen ideal yapışıklık önleyici bariyerlerin bulunabilmesi için, daha çok çalışma yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1.Li TC, Cooke ID. The value of an absorbable adhesions barrier, interceed in the prevention of adhesions reformation following microsurgical adhesiolysis. Br J Obstet Gyneacol. 1994;101:335-9.
- 2.Fuzun M, Kaymak E, Harmanciođlu O, Astarciođlu K. Principal causes of mechanical bowel obstruction in surgically treated adults in western Turkey. Br J Surg. 1991;78(2):202-3.
- 3.Risberg B. Adhesions: preventive strategies. Eur J Surg (Suppl). 1997;577:32-9.
- 4.Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adesions: etiology, pathophysiology, and clinical significanse. Recent advences in prevention and management. Dig Surg. 2001;18(4):260-73.
- 5.Kalaycı G. Bağırsak Tıkanmaları Genel Cerrahi. Saray Yayınevi. 2002;1311-15.
- 6.Tito WA, Sarr MG. Intestinal obstructions. In: Zuidema GD, Nyhus LM, editors. Schakelford's surgery of alimentary tract. WB Saunders. 1996;5:375-416.
- 7.Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. Fertility Sterility. 1984;41:497-507.
- 8.Coleman MG, McLain AD, Moran BJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. Dis Colon Rectum. 2000;43(9):1297-9.
- 9.Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M,

Van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg.* 2000;87:467-71.

10.Mais V, Bracco GL, Litta P, Gargiulo T, Melis GB. Reduction of postoperative adhesions with an auto-crosslinked hyaluronan gel in gynaecological laparoscopic surgery: a blinded, controlled, randomized, multicentre study. *Hum Reprod.* 2006;21(5):1248-54.

11.Guida M, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, Bifulco G, Piccoli R, Pellicano M, et al. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1461-4.

12.Shamiyehı A, Danis J, Benkő L, Vattay P, Röth E, Tulipan L, et al. Effect of hyaluron derivate gel in prevention of postsurgical peritoneal adhesions-an experimental study in pigs. *HepatoGastroenterology.* 2007;54(76):1121-4.

13.Binda MM, Koninckx PR. Hyperoxia and prevention of adhesion formation: a laparoscopic mouse model for open surgery. *BJOG.* 2010;117(3):333-9.

14.Binda MM, Koninckx PR. Prevention of adhesion formation in a laparoscopic mouse model should combine local treatment with peritoneal cavity conditioning. *Hum Reprod.* 2009;24(6):1473-9.

15.Brown CB, Lucianoo AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS; Adept Adhesion Reduction Group. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2007;88(5):1413-26.

16.Menzies D, Pascual MH, Walz MK, Duron JJ, Tonelli F, Crowe A, et al. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006;88:375-82.

- 17.Kössi J, Grönlund S, Uotila-Nieminen M, Crowe A, Knight A, Keranen U. The effect of 4% icodextrin solution on adhesiolysis surgery time at the Hartmann's reversal: a pilot, multicentre, randomized control trial vs lactated Ringer's solution. *Colorectal Dis.* 2009;11(2):168-72.
- 18.Müller SA, Treutner KH, Anurov M, Titkova S, Oettinger AP, Schumpelick V. Experimental evaluation of phospholipids and icodextrin in re-formation of peritoneal adhesions. *Br J Surg.* 2003;90(12):1604-7.
- 19.Baca B, Boler DE, Onur E, Akca O, Hamzaoglu I, Karahasanoglu T, et al. Icodextrin and Seprafilm do not interfere with colonic anastomosis in rats. *Eur Surg Res.* 2007;39:318-23.
- 20.Ellis H. Acute intestinal obstruction. In Schwartz SI, Ellis H, ed. *Maingot's Abdominal Operations.* 9 th Edition. Volume 1, Chapter 39, Norwalk, CT. Appleton and Lange. 1989;pp:885-904.
- 21.Tanphiphat C, Chittmittrapap S, Prasopsunti K. Adhesive Small bowel obstruction. A review of 321 cases in a Thai hospital. *Am J Surg.* 1987;154:283-7.
- 22.Fabri PJ, Rosemurgy A. Reoperation for small bowel obstruction. *Surg Clin North Am.* 1991;71:131-46.
- 23.Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg.* 1982;69:241-3.
- 24.Perry JF, Smith GA, Yonehiro EG. Intestinal Obstruction caused by adhesions: a review of 388 cases. *Ann Surg.* 1955;142(5):810-6.
- 25.Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Serosal Hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. *Am J Surg.* 1973;125:80-8.

- 26.Ray NF, Larsen JW, Stillman RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176:271-6.
- 27.Kebudi A, İşgör A, Kaya A, Yetkin G. Akut mekanik intestinal obstrüksiyon. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi.* 1995;1(1):110-2.
- 28.De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am.* 1997;77:671-88.
- 29.Coakley FV, Hricak H. Imaging of peritoneal and mesenteric disease: key concepts for the clinical radiologist. *Clin Radiol.* 1999;54(9):563-74.
- 30.Di Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg (Suppl).* 1997;577:10-6.
- 31.Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum a light microscopical study. *Br J Surg.* 1973;60:293-9.
- 32.Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animal. A light and electron microscopical study. *Br J Surg.* 1973;60:969-75.
- 33.Hertzler AE. *The peritoneum.* St. Louis: DV Mosby. 1919:20-69.
- 34.Holmdahl L, Eriksson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery.* 1996;119:701-5.
- 35.Rodgers KE, di Zerega GS. Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *J Invest Surg.* 1993;6(1):9-23.

- 36.Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery*. 1998;123(5):539-44.
- 37.Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res*. 1976;20:1-5.
- 38.Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur Surg Res*. 1981;13:397-401.
- 39.Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *Br J Surg*. 1974;61:274-80.
- 40.Montz FS, Shimanuki T, di Zerega GS. Postsurgical mesothelial re-epitelization. In: De Cherney AH, Polon ML. Editors. *Reproductive Surgery Chicago: year Book Medical Publishers*. 1983;31-47.
- 41.Kaidi AA, Gurchumelidze T, Nazzal M, Figert P, Vanterpool C, Silva Y. Tumor Necrosis Factor- α : A marker for peritoneal adhesion formation. *J Surg Res*. 1995;58:516-8.
- 42.Saba AA, Godziachvili V, Mavani AK, Silva YJ. Serum levels of interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- α correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery. *Am Surg*. 1998;64:734-7.
- 43.Kaidi AA, Nazzal M, Gurchumelidze T, Ali MA, Dawe EJ, Silva Y. Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and Interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation. *Am Surg*. 1995;61:569-72.

44. Burns JW, Cold MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of seprafilm bioresorbable membrane. *Eur J Surg.* 1997;577:40-8.
45. Di Zerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril.* 1994;61:219-35.
46. Ellis H. The aetiology of postoperative abdominal adhesions. An experimental study. *Br J Surg.* 1962;50:10-6.
47. Myllarniemi H, Karppinen V. Vascular pattern of peritoneal adhesions. *Br J Surg.* 1968;55:605-8.
48. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl.* 1993;75(3):147-53.
49. Thompson JN, Patterson-Brown S, Horbourne T, Whawell SA, Kalodiki E, Dudley HAF. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg.* 1989;76:382-4.
50. Vipond MN, Whawell SA, Thomson JN, Dudley HAF. Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdominal adhesions. *Lancet.* 1990;335:1120-2.
51. Hershlag A, Otterness IG, Bliven ML, Diamond MP, Polan ML. The effect of interleukin-1 adhesion formation in the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(3):771-4.
52. Kovacs EJ, Brook B, Silber IA, Neuman JE. Production of fibrogenic cytokines by interleukin-2 treated peripheral leukocytes: expression of transforming growth factor- β chain genes. *Obstet Gynecol.* 1993;82:29-36.
53. Montesano R, Orci L. Transforming growth factor- β stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85:4894-7.

- 54.Luijendijk RW, Lange DCD de, Wauters CCAP, Hop WCJ, Duron JJ, Pailler JL, et al. Foreign materials in postoperative adhesions. *Ann Surg.* 1996;223:242-8.
- 55.Ellis H. The hazards of surgical glove dusting powders. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;171(6):521-7.
- 56.Ellis H. The magnitude of adhesion related problems. *Ann Chir Gynaecol.* 1998;87:9-11.
- 57.Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause and prevention. *Ann Surg.* 1992;24:29-45.
- 58.Diamond MP. Prevention of adhesions. In Greshenson DM, De Cherney AH, Curry SL (eds). *Operative Gynecology-Philadelphia.* WB Saunders. 1995;147-58.
- 59.Operative Laparoscopy Study Group. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures. *Fertil Steril.* 1991;55:700-4.
- 60.Bateman BG, Nunley WC Jr, Kitchin JD 111. Prevention of postoperative peritoneal adhesions with ibuprofen. *Fertil Steril.* 1982;38:107-8.
- 61.Grosfeld JL, Berman IR, Schiller M, Morse TS. Excessive morbidity resulting from the prevention of intestinal adhesions with steroids and antihistamines. *J Pediatr Surg.* 1973;8(2):221-6.
- 62.Replogle RL, Johnson R, Gross RE. Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: experimental and clinical studies. *Ann Surg.* 1966;163:580-8.

- 63.Horne HW Jr, Clyman M, Debrouner C, Gripps G. The prevention of postoperative pelvic adhesions following consertative operative treatment for human infertility. *Int J Fertil.* 1973;18:109-15.
- 64.Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine mymectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Fertil Steril.* 1996;66:904-10.
- 65.Kapur BML, Gulait SM, Talwar JR. Prevention of reformation of peritoneal adhesions. Effect of oxyphenbutazone, proteolytic enzymes for carcia papaya and dextran. *Arch Surg.* 1972;105:761-4.
- 66.Kunt N, Yıldırım M, Küçük HF, Kuroğlu E, Topaloğlu İ, Gül Ö, ve ark. Sıçanlarda oluşturulan Fibrinopürülan Peritonitin tedavisinde Heparin ve Piroksikam'ın Etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi.* 2000;14:131-5.
- 67.Gutmann JN, Diamond MP. Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention. In: Azziz R, Murphy AA (eds). *Practical Manual of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy.* New York: Springer. 1992;pp:55-64.
- 68.Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM, Sporn MB. Transforming growth factor β ; in human platelets. Identification of a major storage site, purification and characterization. *J Biol Chem.* 1983;258:7155-60.
- 69.Luchtefeld MA. What's new in colon and rectal surgery. *J Am Coll Surg.* 1997;184:109-14.
- 70.Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet.* 1971;133(3):497-511.
- 71.Erdener A, Çetinkurşun S, İlhan H, Ulman İ. Postoperatif intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamininin yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi.* 1989;5:29-31.

72.Pryor WA. Free radical biology: xenobiotics, cancer and aging. Ann N Y Acad Sci. 1982;393:1-22.

73.Çağlıkülekcı M, Özarmağan S, Günay K. Postoperatif adezyonların önlenmesinde povidon, hyskon, Ca, vitamin E'nin yeri. Çağdaş Cerrahi Dergisi. 1993;7:31-3.

74.Kagoma P, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA. The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. Arch Surg. 1985;120:949-51.

75.Tokmak H, Tibet HB, Balkanlı M, Öner K, Aydın R. Postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde vitamin E'nin sinerjistik etkileri. Ulusal Cerrahi Dergisi. 1995;11(3): 162-7.

76.Steiner M. Alpha-tocopherol: a potent inhibitor of platelet adhesion. J Nutr Vitaminol Sci. 1992;Spec No:191-5.

77.Steiner M, Glantz M, Lekos A. Vitamin E plus aspirin compared with aspirin alone in patients with transient ischemic attacks. Am J Clin Nutr. 1995;62:1381-4.

78.Azzarone B, Krief P, Soria J, Boucheix C. Modulation of Fibroblast-induced clot retraction by calcium channel blocking drugs and the monoclonal antibody. J Cell Physiol. 1985;125:420-6.

79.Chand N, Diamantis W, Pillar J, Sofia RD. Inhibition of allergic and non-allergic histamine secretion from rat peritoneal mast cells by calcium antagonists. Br J Pharmacol. 1984;83(4):899-902.

80.Baron S, Tying SK, Fleishmann WR Jr, Coppanhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. JAMA. 1991;266(10):1375-83.

- 81.Philip R, Epstein LB. Tumour necrosis factor as immunomodulator and mediator of monocyte cytotoxicity induced by itself, gamma-interferon and interleukin-1. *Nature*. 1986;323:86-9.
- 82.Berman B, Duncon MR. Short-term keloid treatment invivo with human interferon alpa-2b results in a selective and persistant normalization of keloid fibroblast collagen, glycosaminoglycan and collagenase production vitro. *J Am Acad Dermatol*. 1986;21:694-702.
- 83.Boissier MC, Chiocchia G, Bessis N, Hajnal J, Garotta G, Nicoletti F, et al. Biplasic effect interferon-gamma in murine collagen-induced arthritis. *Eur J Immunol*. 1995;25:1184-90.
- 84.Erenoğlu C, Akın M, Aydın S. Postoperatif peritoneal adezyon profilaksisinde E vitamini ve interferonun etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*. 1997;11:195-8.
- 85.Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair. Implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol*. 1987;70:225-8.
- 86.Mayer M, Yedgar S, Hurwitz A, Palti Z, Finzi Z, Milwidsky A. Effect of viscous macromolecules on peritoneal plaminogen activator activity: A potential mechanism for their ability to reduce postoperative adhesion formation. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(4):957-63.
- 87.Mohler M, Hollenback S, Nguyen T, Reger V, Hotch-kiss A. Effect of recombinant tissue-type plasminogen activator(r-tpa) on the prevention of intraabdominal adhesion formation. *Thromb Haemost*. 1987;58(1):270.
- 88.Rosenthal GA, Quinto J, Kao J, Rotstein OD. Prevention of intraabdominal abscesses with fibrinolytic agents. *Can J Surg*. 1988;31(2):98-100.

89. Door PJ, Vemmer HM, Brommer EJP, Willemsen WNP, Veldhuizen RW, Roland R. Prevention of postoperative adhesions by tissue-type plasminogen activator (t-PA) in the rabbit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990;37:287-91.
90. Genç FA, Ercan E, Bilgiç L, Dilege Ş. Intraperitoneal adezyon oluşumunun engellenmesinde (r-tPA) nın yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi.* 1994;10:26-30.
91. Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;172(5):362-6.
92. Crabbe SJ, Cloninger CC. Tissue plasminogen activator: a new thrombolytic agent. *Clin Pharm.* 1987;6(5):373-86.
93. Holtz G, Baker E, Tsai E. Effect of thirty-two per cent dextran 70 on peritoneal adhesion formation and re-formation after lysis. *Fertil Steril.* 1980; 33(6):660-2.
94. Holtz G, Baker ER. Inhibition of peritoneal adhesion re-formation after lysis with 32% dextran 70. *Fertil Steril.* 1980;34:394-5.
95. Leaper DJ. Prevention of peritoneal adhesion after thermal injury using oxytocin and taurolidin. In: Brückner und Pfirrmann (hsg). *Taurolin. Ein neues Konzept zu antimikrobiellen Chemoterapie chirurgische infektionen.* Urban-Schwarzenberg. 1985;115-9.
96. Erb F, Imbenotte M, Huvenne JP, Vankemmel M, Scherpereel P, Pfirrmann RW. Structural investigation of a new organic antiseptic-Taurolidin. Analytical study and application to identification and quantitation in biological fluids. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1983;8(2):163-73.
97. Wicki O, Pfirrmann RW. Taurolin bei peritonitis. In: *Lokalbehandlung chirurgischer infektionen.* 1979;12:42-8.

98. Treutner KH, Bertram P, Lerch MM, Klimaszewski M, Petrovic-Kallholm S, Sobesky J, et al. Prevention of postoperative adhesions by single intraperitoneal medication. *J Surg Res.* 1995;59(6):764-71.
99. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J, Levi-Schaffer F, Genina O, Lavelin I, et al. Halofuginone-an inhibitor of collagen type I synthesis-prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Ann Surg.* 1998;227(4):575-82.
100. Kaleli B, Özden A, Aybek Z, Bostancı B. The effect of L-arginine and pentoxifylline on postoperative adhesion formation. *Acta Obstet gynecol Scand.* 1998;77(4):377-80.
101. Holschneider CH, Cristoforoni PM, Ghosh K, Punyasavatsut M, Abed E, Montz FJ. Endogenous versus exogenous IL-10 in postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *J Surg Res.* 1997;70(2):138-43.
102. Özoğul Y, Baykal A, Onat D, Renda N, Sayek I. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *Am J Surg.* 1998;175(2):137-41.
103. Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritonium. An explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers. *Fertil Steril.* 1998;69:132-7.
104. Haney AF, Doty ED. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose but not expanded polytetrafluoroethylene. *Fertil Steril.* 1992;57:20-8.
105. Alponat A, Lakshminarasappa SR, The M, Rojnakova A, Mochhala S, Goh PMY, et al. Effects of physical barriers in prevention of adhesions: An incisional hernia model in rats. *J Surg Res.* 1997;68:126-32.

106. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Yavuz N, Goh PMY. Prevention of adhesions by seprafilm, an absorbable adhesion barrier: an incisional hernia model in rats. *Am Surg.* 1997;63:818-9.
107. Reijnen MM, Meis JF, Postma VA, van Goor H. Prevention of intraabdominal abscesses and adhesions using a hyaluronic acid solution in a rat peritonitis model. *Arch Surg.* 1999;134:997-1001.
108. Suzuki Y, Yamaguchi T. Effects of hyaluronic acid on macrophage phagocytosis and active oxygen release. *Agents Actions.* 1993;38(1-2):32-7.
109. Urman B, Gomel V, Jetha N. Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril.* 1991;56:563-7.
110. Buckenmaier CC, Pusateri AE, Harris RA, Hetz SP. Comparison of antiadhesive treatments using an object rat model. *Am Surg.* 1999;65:274-82.
111. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat: evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery.* 1995;117:663-9.
112. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg.* 1996;183(4):297-306.
113. Heidrick GW, Pippitt CH, Morgan MA, Thurnau GR. Efficacy of intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose in preventing postoperative adhesion formation. *J Reprod Med.* 1994;39(8):575-8.

- 114.Hamadeh O, Chilukuri S, Bonet V, Hussein S, Chaudry IH. Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethyl cellulose and oral vitamin E. *Surgery*. 1993;114(5):907-10.
- 115.Fayez JA, Schneider PJ. Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;57:1184-8.
- 116.Di Zerega GS, Campeau JD. Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions; crystalloid and dextran. *Infertil Reprod Med Clin North Am*. 1994;5:463-78.
- 117.Rozga J, Ahren B, Bengmark S. Prevention of adhesions by high molecular weight dextran in rats. *Acta Chir Scand*. 1990;156:763-9.
- 118.Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. The Sepracoat Adhesion Study Group. *Fertil Steril*. 1998;69(6):1067-74.
- 119.Salum MR, Lam DT, Wexter SD, Pikarsky A, Baig MK, Weiss EG, et al. Does limited placement of bioresorbable membrane of modified sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose (Seprafilm®) have possible short-term beneficial impact? *Dis Colon Rectum*. 2001;44(5):706-12.
- 120.Rodgers KE, Verco SJS, di Zerega GS. Effects of intraperitoneal 4% icodextrin solution on the healing of bowel anastomoses and laparotomy incisions in rabbits. *Colorectal Disease*. 2003;5:324-30.
- 121.Mazuji MK, Kalambahati K, Powar B. Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone. *Arch Surg*. 1964;89:1011-5.
- 122.Ryan GB, Groberty J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. *Am J Pathol*. 1971;65:117-48.

123. Baptista ML, Bonsack ME, Delaney JP. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh. *Surgery*. 2000;128:86-92.

124. Oncel M, Remzi FH, Senagore AJ, Connor JT, Fazio VW. Comparison of a novel liquid (Adcon-P) and a sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose membrane (Seprafilm) in postsurgical adhesion formation in a murine model. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(2):187-91.

125. Emre A, Akin M, Isikgonul I, Yuksel O, Anadol AZ, Cifter C. Comparison of intraperitoneal honey and sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (SEPRAFILM) for the prevention of postoperative intra-abdominal adhesions. *Clinics*. 2009;64(4):363-8.

126. Uzunkoy A, Akinci OF, Coskun A, Aslan O, Kocyigit A. Effects of antiadhesive agents on the healing of intestinal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:370-5.