

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

İNTRAABDOMİNAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE
5-AMİNOSALİSİLİK ASİD (MESALAMİNE) İLE TENOKSİKAM'IN
KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. FİKRET EZBERCİ

DR.ABDULKADİR CİĞER
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ/2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen ve her zaman olduğu gibi bu çalışma sırasında desteklerini eksik etmeyen hocalarım Prof. Dr. İlhami Taner KALE'ye, Doç. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Fatih YÜZBAŐIOĐLU'na teşekkür ederim.

Bu çalışmanın her aŐamasında sabırla destek olan, yol gösteren değerli hocam ve tez danıŐmanım Prof. Dr. Fikret EZBERCİ'ye teşekkür ederim.

Yine bu çalışma sırasında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Harun IRALIK'a, Öğr. Gör. Dr. Ergül Belge KURUTAŐ'a ve Dr. Yalım ATLI'ya teşekkür ederim.

Ayrıca çalıŐmalarım ve uzmanlık eğitimim süresi boyunca beraber çalıŐtıđımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman desteklerini yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük emek ve pay sahibi olan değerli aileme, sevgili eŐime ve çocuklarıma teşekkür ederim.

Dr. Abdulkadir CİĞER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ.....	VII
ÖZET, ANAHTAR KELİMELEr.....	VIII
ABSTRACT, KEYWORDS	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçesi	3
2.2. Peritonun Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi, Fizyolojisi	3
2.3. Yara İyileşmesi ve Fazları	5
2.3.1. Hemostaz ve Eksudasyon (Enflamasyon) Fazı	5
2.3.2. Proliferasyon Fazı.....	7
2.3.3. Maturasyon ve Yeniden Yapılanma Fazı	8
2.4. Yara İyileşmesinin Tipleri.....	8
2.4.1. Primer Yara İyileşmesi	8
2.4.2. Sekonder Yara İyileşmesi	9
2.4.3. Tersiyer Yara İyileşmesi.....	9
2.5. Adezyonların Sınıflandırılması.....	9
2.5.1. Konjenital Adezyonlar	9
2.5.2. Akkiz Adezyonlar	9
2.5.2.1. İnflamatuvar Adezyonlar	10

2.5.2.2. Postoperatif Adezyonlar	10
2.6. Adezyonların Fizyopatolojisi.....	10
2.7. Peritoneal Adezyonları Engelleme Prensipleri ve Kullanılan Maddeler	12
2.7.1. Cerrahi Teknik	12
2.7.2. Antiadheziv İlaç Uygulamaları	13
2.7.2.1. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)	13
2.7.2.2. Glukokortikoidler.....	14
2.7.2.3. Progesteron/Östrojen.....	14
2.7.2.4. Antikoagülanlar	14
2.7.2.5. Fibrin Eriticiler	15
2.7.2.6. Antibiyotikler	15
2.7.2.7. E Vitamini	15
2.7.2.8. Metilen Mavisi.....	15
2.7.2.9. Pentoksifilin.....	16
2.7.2.10. 3-Hidroksi-3-Metil Glutaril Koenzim A Redüktaz İnhibitörleri (HMG-CoA-I).....	16
2.7.3. Destekleyici Bariyer Tedavisi.....	16
2.7.3.1. Bariyer Solüsyonlar	16
2.7.3.2. Katı Bariyerler	17
2.7.4. Gen Tedavisi	18
2.7.5. Ameliyat Yöntemleri.....	18
2.8. Tenoksikam	19
2.9. 5-Aminosalisilik Asid (Mesalamin).....	20
2.9.1. Kimyası, Etki Mekanizması ve Farmakolojik Özellikleri.....	20
2.9.2. Farmakokinetik	23
2.9.3. Yan etkiler	23

3. MATERYAL METOD	25
3.1. Deney Hayvanları	25
3.2. Anestezi ve Cerrahi İşlem	25
3.3. Deney Grupları	30
3.4. Kullanılan İlaçlar	30
3.5. Biyokimyasal İnceleme İçin Doku Alımı Ve Muhafazası	31
3.5.1. Doku Malondialdehit (MDA) Analizi	31
3.5.2. Protein Analizi	31
3.5.3. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi.....	32
3.5.4. Doku Katalaz (CAT) Analizi	32
3.6. Histopatolojik İnceleme	33
3.7. İstatistik	33
4. BULGULAR	34
4.1. Peritoneal Adezyonların Değerlendirilmesi	34
4.2. MDA Değerleri Üzerine Etkiler	36
4.3. SOD Değerleri Üzerine Etkiler.....	38
4.4. CAT Değerleri Üzerine Etkiler.....	39
4.5. Histopatolojik Bulgular	40
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo I: Adezyonların Derecelendirilmesi	27
Tablo II: Kontrol Grubu Peritoneal Adezyonların Değerlendirilmesi	34
Tablo III: İzotonik Grubu Peritoneal Adezyonların Değerlendirilmesi	34
Tablo IV: Tenoksikam Grubu Peritoneal Adezyonların Değerlendirilmesi.....	35
Tablo V: 5-ASA(Mesalamin) Grubu Peritoneal Adezyonların Değerlendirilmesi.....	35
Tablo VI: Batın Yan Duvarı Dokusunda Tespit Edilen MDA Değerleri (nmol/ml protein).37	
Tablo VII: Batın Yan Duvarı Dokusunda Tespit Edilen SOD Değerleri (Ü/ml protein).....	38
Tablo VIII: Batın Yan Duvarı Dokusunda Tespit Edilen CAT Değerleri (Ü/ml protein)....	39
Tablo IX: Batın Yan Duvarında Tespit Edilen Histopatolojik Bulgular	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Yara İyileşmesi.....	7
Şekil 2: Adezyon Fیزیopatolojisi	11
Şekil 3: Tenoksikamın Kimyasal Yapısı	20
Şekil 4: 5-ASA(Mesalamin) 'nın Kimyasal Yapısı.....	21
Şekil 5: 5-ASA(Mesalamin) 'nin GİS 'den Emilimi.....	23
Şekil 6: Operasyona Hazırlık	26
Şekil 7: Çekum Serozasının Klemp Yardımıyla Travma Oluşturulması	26
Şekil 8: Laparotominin 3/0 İpekle Tam Kat Kapatılması.....	27
Şekil 9: Grade 0 Adezyon.....	28
Şekil 10: Grade 1 Adezyon.....	28
Şekil 11: Grade 2 Adezyon.....	29
Şekil 12: Grade 3 Adezyon.....	29
Şekil 13: Grade 4 Adezyon.....	30
Şekil 14: Ortalama Adezyon Skorlarının Değerlendirilmesi.....	36
Şekil 15: Gruplarda MDA Aktivitesi	37
Şekil 16: Gruplarda SOD Aktivitesi.....	39
Şekil 17: Gruplarda CAT Aktivitesi.....	40
Şekil 18: Batın Yan Duvarında Normal Doku.....	41
Şekil 19: Batın Yan Duvarında Hafif İnflamasyonlu Doku.....	41

KISALTIMA LİSTESİ

- IL-1: Interlökin-1
IL-6: Interlökin-6
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
tPA: Doku plazminojen aktivatörü
PAI: : Plazminojen aktivatör inhibitörleri
PGE2: Prostaglandin E2
PDGF: Platelet derived growth factor
PAF: Trombosit aktivatör faktörü
PF4: Trombosit faktör 4
PMNL: Polimorf nüveli lökosit
PGI2: Prostaglandin I2
NSAİİ: Non steroid antiinflamatuar ilaç
CMC: Karboksimetilselüloz
PTFE: Politetrafloroetilen
uPA: Urokinaz plazminojen aktivatörü
HGF: Hepatosit büyüme faktörü
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin
TGF: Transforming growth factor
PİD: Pelvic inflammatory disease
FMF: Familial mediterranean fever
NO: Nitröz oksit
Tx A2: Tromboksan A2
CSF: Cell stimulated factor
SOR: Serbest oksijen radikalleri

ÖZET

İNTRAABDOMİNAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE 5-AMİNOSALİSİLİK ASİD (MESALAMİNE) İLE TENOKSİKAM' IN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu deneysel çalışmada ciddi sorunlara yol açabilen postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde etki mekanizmaları benzer olan moleküler yapıları farklı olan, adezyonu azaltmada kısmi etkinliği tesbit edilmiş tenoksikam ile deneysel literatür çalışması yapılmamış 5-Aminosalisilik Asid (5-ASA)'in karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 40 adet Wistar Albino sıçan rastgele 4 gruba ayrıldı. Bütün sıçanlara orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı, çekum serozasına standart düz bir klemple 0.5cm mesafede klemp bir diş sıkılarak ve 5sn bekleyerek serozada yan yana 3 adet travma oluşturuldu. Kontrol Grubunda sıçanların batın içerisine herhangi bir ilaç verilmezken, İzotonik Grubunda 2ml %0.9'luk NaCl, Tenoksikam Grubunda 2ml 0.5mg/kg Tenoksikam ve 5-ASA Grubunda da 2ml 50mg/kg 5-ASA batın içerisine verildikten sonra batın kapatıldı. Postoperatif 14. günde sıçanlar sakrifiye edildi. Batın ters U şeklinde açıldı, oluşan adezyonlar makroskopik olarak sayıldı ve derecelendirildi. Batın yan duvarından biyokimyasal analiz (Malondialdehit (MDA), Süperoksit Dismutaz (SOD) ve Katalaz(CAT)) ve histopatolojik incelemeler için örnekler alındı. Sonuçlar Kruskal Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: 5-ASA Grubunun intraabdominal adezyon sayısı ve skoru, Kontrol Grubuna göre belirgin derecede daha azdı ($p<0.05$). Yine 5-ASA Grubunun adezyon sayısı Tenoksikam Grubuna göre de daha azdı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 5-ASA ve Tenosikam verilen Grupların MDA düzeyleri, Kontrol Grubu ve İzotonik Grubu düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). SOD ve CAT düzeyleri ise, yine 5-ASA ve Tenosikam verilen Gruplarda, Kontrol ve İzotonik Gruplarına göre anlamlı şekilde yükselmiştir ($p<0.05$). Histopatolojik incelemede ise 5-ASA ve Tenosikam verilen Grupların antiinflamatuvar etkisi, Kontrol ve İzotonik Gruplarına göre anlamlı derecede belirgindi (% 90–100).

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre 5-ASA ve Tenoksikam verilen sıçanlarda postoperatif adezyonlarda bir azalma olmaktadır. Bu etki, bu ilaçların antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden kaynaklanmış olabilir. 5-ASA'nın Tenoksikama göre daha az adezyona yolaçmış olması, bu ilaç ile daha geniş çalışmalar ve araştırmalar yapılması açısından yol göstericidir. 5-ASA, postoperatif peritoneal adezyonları önlemede iyi bir

alternatif olabilir. Ancak bu sonuçların kliniğe uygulanabilirliği açısından daha ayrıntılı ileri deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Antiinflamatuvar, Antioksidan, 5-ASA(Mesalamine), Peritoneal Adezyon, Tenoksikam,

ABSTRACT

COMPARISON OF 5-ASA WITH TENOXICAM IN PREVENTION OF INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS

Objectives: The aim of this study is to compare tenoxicam and 5-ASA in the inhibition of intraabdominal adhesions which can cause severe problems. The mechanisms of actions are similar but their molecular structures are different. The partial effect of tenoxicam on lessening intraperitoneal adhesions was proved, however there is no experimental study about 5-ASA.

Materials and Methods: In this study 40 wistar albino rats were divided into four groups randomly. Laparotomia with the midline incision were performed to all rats, on the caecal serosa 3 injuries side by side were done with a standardized clamp by clamping one degree, and waiting for 5 seconds. Without giving any medications into the control group rats' abdomen, in the isotonic group 2 ml %0,9 NaCl, in the tenoxicam group 2 ml 0,5 mg/kg tenoxicam and in the 5-ASA group 2 ml 50 mg/kg 5-ASA were given into the abdomen, then the abdomen was closed. The rats were sacrificed on the fourteenth day. Abdomen was opened in the downward U shape, the adhesions were counted macroscopically and staged. Specimens from the abdominal side wall were taken for the biochemical analyses malonil dialdehyde(MDA) Superoxide dismutase (SOD) and catalase(CAT)) and histological analyses. The results were compared with the Krushall Wallis variant analyse test and the Mann Whitney U test.

Results: The 5-ASA group's intraabdominal adhesion count and score were significantly less than the control groups ($p < 0,05$). And the adhesion count of the 5-ASA group was less than the group of tenoxicam and the difference was statistically significantly ($p < 0,05$). The MDA levels of the groups given 5-ASA and tenoxicam have been found significantly lower than the control group's and the isotonic group's levels ($p < 0,05$). SOD and CAT levels in the groups given 5-ASA and tenoxicam have been raised meaningfully than the control and isotonic group ($p < 0,05$). In the histopathologic evaluation, the antiinflammatory effects of the groups given 5-ASA and tenoxicam were significantly higher than the control and isotonic group (%90-%100).

Conclusion: According to our study results, there was a lowering at the postoperative adhesions in the rats given 5-ASA and tenoxicam. This effect may have originated from these drugs' antiinflammatory and antioxidant specialities. Causing less intraperitoneal adhesions than the tenoxicam is guiding as to be done new researches with this drug. 5-ASA may be

good alternative in the inhibition of intraperitoneal adhesions. We think that it is necessary more experimental and clinical studies to apply these results to the clinic.

Key Words: Antiinflammatory, Antioxidant, 5-ASA(Mesalamine), Peritoneal adhesion, Tenoxicam.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adezyon karın içi organların postoperatif ya da peritonit, endometriozis, kemoterapi, radyasyon ve kanser nedeni ile oluşan fibröz bantlarla, kendi aralarında ya da karın duvarına anormal yapışmalardır (1).

Batın ve pelvik cerrahi sonrası gelişen intraabdominal adezyonlar modern cerrahinin başlangıcından günümüze ciddi bir problem olmuştur ve halen ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. İntraabdominal adezyonlar; birçoğu asemptomatik kalırken bir kısmı; intestinal obstrüksiyon, kronik karın ağrısı, infertilite, mesane disfonksiyonu, üreteral tıkanıklığa, disparaneuya ve kronik pelvik ağrı gibi klinik problemlere neden olmaktadır. Tekrar abdominal laparotomi gerektiğinde intraabdominal adezyonlar nedeniyle organ yaralanmaları oluşabilmekte ve bu da morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Uzun süreden beri bu problemi çözmek ve adezyon gelişiminin patofizyolojisini anlamak için çalışılmış, bu bilgiler ışığında adezyon gelişimini önlemek için bir çok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır (2).

Postoperatif adezyonlar cerrahi sırasında travmatize olan serozal yüzeyler arasında olmaktadır. Doku yaralanması sonrası enflamasyon gelişmekte ve yara iyileşmesi süreci başlamaktadır. Yara iyileşmesi sırasında gelişen fibrin jel yapısı fibrinolitik aktivite ile parçalanmadığında kalıcı fibröz doku oluşmakta ve adezyonlar gelişmektedir (2).

Postoperatif peritoneal adezyonlar cerrahin, hastanın iş gücü ve zaman kaybına sebep olur. Dolayısıyla ameliyathane kaynaklarının israfına ve ameliyat ekibinin zamanının kaybolması nedeniyle ekonomik kayıplara neden olur. Ameliyat ve anestezi süresi uzar (3).

Dikkatli cerrahi teknik, dokuların cerrahi esnasında az travmatize edilmesi, iyi yapılmış olan kanama kontrolü ameliyat sonrası adezyonları önlemede ve insidansını azaltmada rolü önemlidir (4).

Postoperatif adezyonların önlenmesi veya insidansının azaltılması için bugüne kadar birçok ajan denenmiştir. Bunların başlıcaları; farmakolojik ajanlar (nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar-NSAİİ, kortikosteroidler, antihistaminikler, antikoagülanlar, barsaklar arasındaki teması önleyen maddeler, proteolitik ve fibrinolitik enzimler, progesteron/östrojen, antibiyotikler vs.) ve peritoneal bariyerlerdir. Fakat sınırlı bir başarı sağlanmıştır. Bazıları pahalı, bir kısmı uygulaması zor ve daha da önemlisi başarılarının sınırlı olması bu konulardaki klinik ve deneysel çalışmaların devam etmesine neden olmaktadır (5).

Bu deneysel çalışmada ciddi sorunlara yol açabilen postoperatif intraperitoneal

adezyonların önlenmesinde etki mekanizmaları benzer olan moleküler yapıları farklı olan, adezyonu azaltmada kısmi etkinliği tesbit edilmiş tenoksikam ile deneysel literatür çalışması yapılmamış 5-aminosalisilik asid (5-ASA)'in karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçesi:

Adezyonlar ilk defa peritonitli bir hastanın postmortem otopsisinde jejunal ansları ile enfeksiyon odakları arasında adezyonlar olduğunun belirtilmesiyle intraperitoneal adezyonlar konusu ilgi çekmeye başlamıştır (6).

İnce barsak obstrüksiyonları ile ilgili ilk önemli araştırma 1888–1898 yılları arasındaki 1000 olguluk bir seridir. Bu çalışmada boğulmuş fitiklar %35 ve intraperitoneal adezyonlar %18,6 oranında obstrüksiyon nedeni olarak saptanmıştır (7).

Yine Menzies'in çalışmasında, daha önce bir veya daha fazla abdominal operasyon geçiren 210 hastaya yaptığı laparatomilerde % 57-%94 oranında intraabdominal adezyonlara rastladığını bildirmiştir (8).

1925 ile 1930 yıllarında İngiltere'deki eğitim hastanelerinde akut intestinal obstrüksiyon nedeniyle başvuran 6892 hasta incelemiş ve %48'inde boğulmuş fitik ve ancak %7'sinde adezyon saptanmıştır (9).

Massachusetts General Hospital'a yapılan çalışmada 10 yıllık bir süre içerisinde intestinal obstrüksiyon nedeniyle başvuran 335 hastanın incelemesinde bunların %44'ünün nedeninin boğulmuş fitiklar, %30'unun nedeninin ise adezyonlar olduğunu ve bu adezyonların da %79'unun daha önce geçirilmiş abdominal operasyonlar olduğu belirtilmiştir (10).

Postoperatif adezyonların en sık nedenleri arasında apendektomi ve jinekolojik ameliyatlara sayılmaktadır (11).

2.2. Peritonun embriyolojisi, histolojisi, anatomisi, fizyolojisi:

İntrauterin hayatın 4. ayında Coeloma transvers bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diyafragmayı oluşturacak ve göğüs boşluğu ile karın boşluğunu birbirinden ayıracaktır. İki boşluk birer zarla kaplıdır. Göğüs boşluğunu saran zara plevra, karın boşluğunu saran zara ise periton denir. İlk defa James Douglas tarafından periton etrafıca tarif edilmiştir. Periton, batın içindeki tüm organları, batın içi duvarını, diafragmayı, retroperitonu ve pelvisi kaplayan, damardan zengin, gevşek bağ dokusu ile desteklenmiş tek sıra mezotelial hücrelerden oluşmuş bir zardır. Periton parietal ve visseral olmak üzere iki kısımda incelenir. Karın içi organları örten bölüme visseral periton (peritoneum viscerale), karın duvarının içini örten bölüme ise parietal periton (peritoneum parietale) denir. Bu periton abdomenin arka duvarındaki organların bulunmadığı yerleride kaplar. Bu iki periton yaprağı

arasında kalan kısma periton boşluğu (peritoneal cavity) denir. Visseral periton seröz bir sıvı salgılar bu sıvıya periton sıvısı denir. Bu boşlukta transuda karakterinde (dansitesi 1010, protein konsantrasyonu <3gr/dl, lökosit miktarı <3000/mm³) ve steril, yaklaşık 50-75ml serbest sıvı bulunmaktadır. Lenf sıvısının özelliklerini taşır. Sıvının absorpsiyonu da yine parietal periton tarafından olur. Periton boşluğu diğer vücut boşluklarından daha fazla sıvı ile dolma eğilimindedir. Karında bütün organlar bu iki yaprak üzerinde birbiriyle temas halindedir. Periton yaprakları kaygan, ıslak ve parlaktır. Bu özellik organların birbiri üzerinde kolayca kaymalarını sağlar (12).

Etimolojik olarak periton çepçevre sarmalamak anlamındadır. İnsan vücudunun en büyük seröz zarıdır. Yaklaşık 1,7- 2m²'lik yüzey alanıyla deri büyüklüğüne yakındır. Tek bir tabaka mezotelden ibarettir. Altında bazal membran, intersitium, kan ve lenfatik damarlar bulunur. Periton yarı geçirgen biyolojik bir membran özelliğindedir. Periton su üre, elektrolitli sıvı, küçük ve bazı makromoleküler gibi maddeler verildiğinde hızla kana geçer. Peritonun ileri derecede sekresyon ve absorpsiyon özelliği vardır. Transport işlemi daha çok pasif olmakla beraber, aktif transport yapabilme kapasitesi de vardır (13).

Periton hücrelerinin sitoplâzmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve çok gelişmiş golgi aparatına sahip olması peritonun önemli bir fonksiyonu olan sekresyon kabiliyetine işaret etmektedir. Sekresyonu olan temel yapı maddesi fosfolipidlerdir. Diğer komponentler albumin, globulin, lipoproteinler, kolesterol, asit fosfataz, beta-glukuronidaz, n-asetil ve hyolunurik asitten oluşmaktadır. Bu kimyasal yapıdaki periton sıvısı bol miktarda mast hücresi, lenfosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit içermektedir. Yapısında bulunan fosfolipidlerden en önemlileri dipalmitol fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelindir. Ortak olarak kayganlık oluşturma özellikleri vardır. Fosfolipidler prostoglandin ve lökotrien sentezi için substrat olabilmekle beraber cerrahi travma ve infeksiyon gibi stres oluşturu durumlarda fosfolipaz ve benzeri mekanizmalarla kolayca yıkılabilirler (14).

Periton sıvısı öncelikle diafragma tarafından emilir ve torasik lenfatikler yoluyla sistemik dolaşıma verilir. Proteinler gibi büyük çaplı moleküller, lacuna adı verilen diaframanın altındaki peritonun yapısında bulunan lenfatikler yoluyla absorbe edilirler. Peritonun diaframatik kısmı valf mekanizmasına sahiptir. Periton, burada çapları 4 -12 mikron arasında değişen stomatalar yoluyla diaframatik lenflere açılarak batın içinde biriken sıvıyı sistemik dolaşıma verir. Bu stomatalar diaframanın solunumsal hareketiyle açılıp kapanma özelliğine sahiptirler. Diaframanın solunumsal hareketleri negatif intratorasik basınç ve pozitif intraabdominal basınç sayesinde batın içindeki peritoneal sıvı ve partiküller torasik mesafeye

taşınırlar. Günde yaklaşık 1–3 litre arasında sıvı sol torasik duktus yoluyla sistemik dolaşıma verilir. Bu peritoneal klerens mekanizması peritonitte klinik tablonun erken ortaya çıkmasındaki temel etkindir. Peritoneal yoldan verilen ilaçların sistemik dolaşıma hızlı geçişinin sebebi de bu klerens mekanizmasıdır. Zedelenmeye peritonun verdiği yanıt çok hızlı ve efektiftir. İnfeksiyon ve iskemi gibi durumlarda diyafragma altı yüzeyindeki drenaj bozulur ve peritoneal reaksiyonel sekresyon ortaya çıkar (15).

Peritonun sinir inervasyonu, parietal periton sinirlerini 7–12 interkostal sinirlerden alır, ağrılara karşı çok duyarlıdır. Parietal peritonun irritasyonu patolojik bir olayın açıklamasıdır. Visseral periton afferent liflerini 7–12 torasik segmenten çıkan sempatik sinirlerden alır. Visseral periton herhangi bir organdaki patolojik bulguyu vermez (12).

2.3. Yara İyileşmesi ve Fazları:

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise travma ile başlatılan muntazam, sıralı hücrel ve biyokimyasal olayların yeni doku teşekkülü ile sonuçlanmasıdır (şekil 1).

Organizmanın travmaya normal cevabı yaralı yerin tam düzeltilmesi yani rejenerasyonu ile olur ya da üzeri yaralı bölgede üretilen epitelle örtülü skar dokusu oluşumu şeklinde olur. Vücudun doğal tepkisi yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal devamlılığını geri kazandırmak yönündedir. Travmanın tipine bağlı olmaksızın yaralı dokunun morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini tekrar kazanmasını sağlayacak dinamik ve oldukça karmaşık dönemleri başlatır. Bu dönemler dizisine yara iyileşmesinin fazları denilir. Fazlar hem katabolik hem anabolik süreçleri içerir. Süreçlerin pek çoğu aynı anda meydana gelebilir hatta içiçe geçebilir, ama bütün bunlara rağmen iyileşme sürecinde sabit bir düzen vardır. Son yıllarda büyüme faktörleri ve sitokinlerle ilgili çalışmalar, yara iyileşmesinin anlaşılmasını sağlamıştır (16).

Yara iyileşmesi fazları:

- 1-Hemostaz ve eksüdasyon (enflamasyon) fazı
- 2-Proliferasyon fazı
- 3-Matürasyon ve yeniden yapılanma fazı (16)

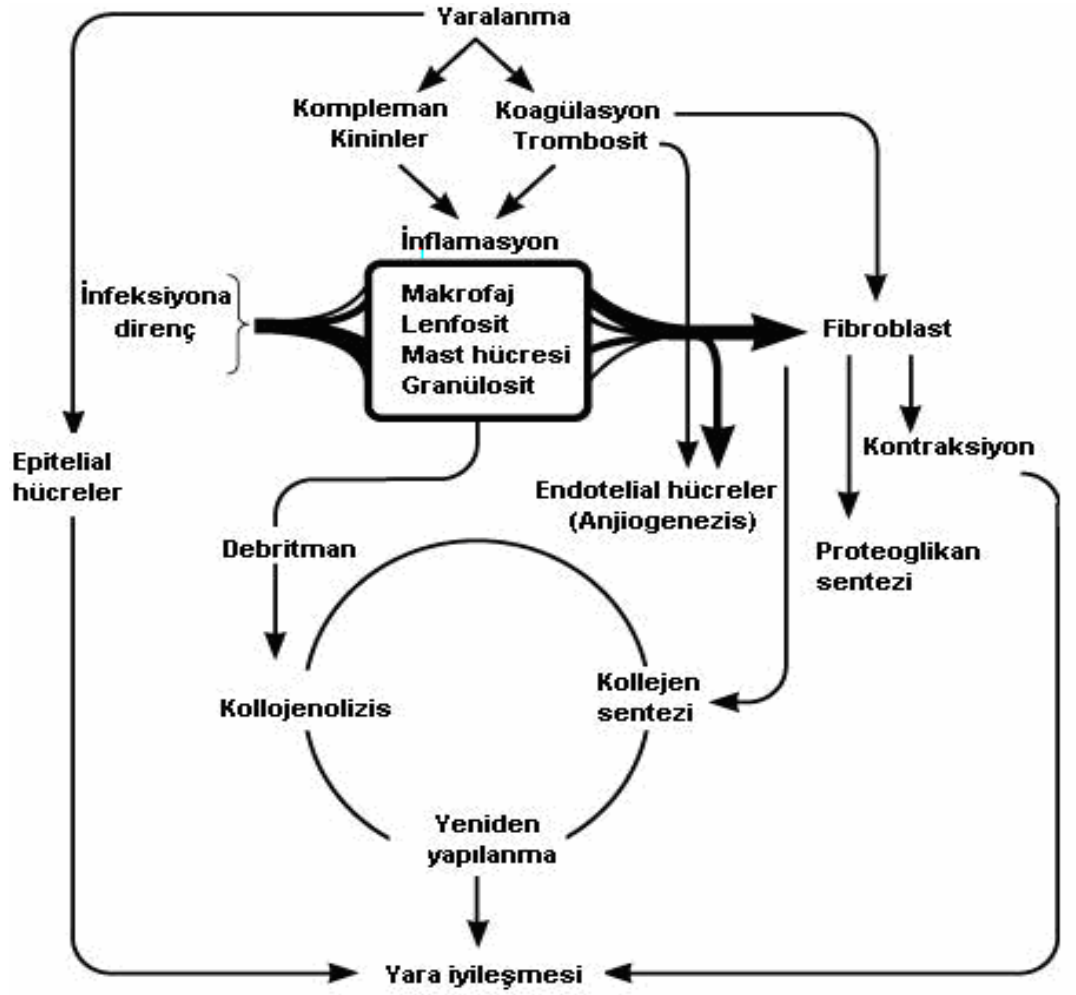
2.3.1. Hemostaz ve eksüdasyon (enflamasyon) fazı(1.-5 günler):

Travmanın tipi ve kaynağı ne olursa olsun ilk akut cevaptır. Ortalama 3–4 gün sürer. İlk olay yaralı damarların sinirsel kontraksiyonudur. Yaralanmadan hemen sonra görülen geçici vazokonstriksiyon, yaralanma bölgesinde katekolamin, tromboksan A2 (TxA2), prostaglandin F2 alfa (PGF2 alfa) salgılanımı ile gelişir, yaklaşık 5–10 dakika sürer. Küçük damarlarda vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu sonucu kesilen damar ağzında

primer hemostatik tıkaç meydana gelir. Endotel hücrelerden ve mast hücrelerden salgılanan histamin, prostaglandin E2 (PGE2), prostasiklin (PGI2), endotelyal büyüme faktörü (EGF) ile damar geçirgenliği artar ve vazodilatasyon gelişir. Doku imidazol dipeptidlerinin histamine dönüşmesi, trombosit ve makrofajlardan salınan serotonin ile vasküler permeabilite artar. Böylece plazma proteinleri, eritrosit, lökosit ve fibroblastlar extravasküler alana çıkar. Ayrıca histamin ve serotonin, norepinefrini parçalayarak lokal vazodilatasyonda rol oynarlar. Permeabilite artışı ile travma bölgesine göç eden trombositler, trombosit kökenli büyüme faktörü, serotonin, trombosit aktivatör faktörü (PAF), adenzin difosfat, TxA2 açığa çıkarırlar. Özellikle Platelet derived growth factor (PDGF) fibroblastlar için kemoatraktan olup, yeni damarlanma için uyarıcılık yapar. Trombositler böylece onarımı başlatacak mekanizmayı da harekete geçirirler. Vazoaktif maddelerin etkisiyle yara çevresinde lokal asidoz ve ödem gelişir. Doku sıvısının birikmesiyle oluşan akışkan ortamda fibrositler fibroblastlara dönüşür. Oksijen azlığı ve yüksek karbondioksit basıncıyla meydana gelen lokal asidoz katabolizmayı artırır. İnflamasyon fazında görülen kemotaksis sürecinde nötrofiller, yaralanma bölgesine ilk gelen hücrelerdir ve travmayı takiben 6 saat sonra yarada görülürler. İlk 3 gün boyunca yarada hakim olan nötrofillerin, nonspesifik savunma sistemi elemanı olarak yara yüzeyindeki ana görevleri bakterilerin fagositozu yoluyla yaranın sterilizasyonudur. Bu nötrofiller salgıladıkları proteazlar ile travmadan zarar görmüş hücre kalıntılarını, fagositozla yabancı cisimleri ve bakterileri temizlerler (16).

Lökositler fagositoz yaptıktan sonra ölürler, makrofajlar tarafından fagosit edilirler ve yara eksudasının bir parçası olurlar. Yara yüzeyinde 2-3. günlerde monosit hâkimiyeti başlar. Yarada 3-5. günlerde makrofajlar hakim hücreler olup, doku artıklarını temizler ve granülasyon dokusu oluşmaya başlar. Makrofajlar fagositik hücreler olup, yara temizliği yanında proliferatif fazda granülasyon dokusunun oluşumu ve yayılması için bazı aktif biyokimyasal madde salgırlar. Bunlar; kollajenaz, Tümör nekroz faktör(TNF), interlökin-1(IL-1), interlökin-6(IL-6), Cell sitümölated faktör(CSF), PAF, transforming growth faktör-alfa(TGF-alfa, beta), beta, araşidonik asit metabolitleri ve PDGF'dir. Monosit ve makrofajların azlığı veya kaybı fibroblast fonksiyonunda gecikme ve yetersiz anjiogenezis sebebiyle yara iyileşmesinde şiddetli değişikliğe yol açar (16,17).

Bu fazda yara gerilme gücüne dayanıklı değildir. Steroidler, anjiogenez, proliferasyon ve göçü engelleyerek, inflamatuvar fazı ve buna bağlı olarak yara iyileşmesini geciktirir (16,17).



Şekil 1: Yara İyileşmesi

2.3.2. Proliferasyon fazı (5–14.günler):

Ana hücreler fibroblast ve endotel hücreleridir. Fibroblast ve endotel hücrelerin proliferasyonundan, trombosit ve aktive makrofajlardan kaynaklanan sitokinler ve büyüme faktörleri sorumludur. Bu fazda fibroplazi, granülasyon, yara kontraksiyonu ve epitelizasyon ile karakterizedir. Fibroplazi safhasında kollajen sentezi ve anjiogenezis meydana gelir. Bu safhada etkin hücreler fibroblastlar, epitel ve endotel hücreleridir (16,17).

Büyüme faktörünün etkisiyle kollajen birikimi başlamıştır. Kollajen sentezi 17. günde maksimum olur. Buna paralel olarak yara gerilim kuvveti de artar. Yara bölgesindeki yeni kapiller oluşumu makrofajlardan salınan angiogenetik faktör uyarısıyla endotel hücrelerden tomurcuklanma ile olur. Kanlanma sağlanır. Bağ dokusunun yapısal ve fonksiyonel şeklini

almasında kollajenin yanında fibroblasttan salınan proteoglikan ve glikozaminoglikanlar da rol oynar. Bu peptidler kollajen fibrillerinin çapını ve büyüklüğünü etkiler. Vücutta bilinen 19 tip kollajen vardır. Yarada en fazla oranda bulunan kollajen Tip 1'dir. Skar dokusunda ise en çok Tip 1, daha az oranda Tip 4 kollajen bulunur. Yarada gerilim kuvvetinin normalin % 15'ine ulaşma zamanı, ortalama 3.haftadır. Yara dışardan gelecek travmalara karşı dayanıklılık kazanır. Keratinositlerin derinin alt katmanlarında bölünerek çoğalması ve granülasyon dokusunun üzerini örtmesine epitelizasyon denir. Yara kenarlarında ve deri eklerinde yaralanmadan birkaç gün sonra reepitelizasyon başlar. Yüzeysel yanık veya abrazyonlarda 10–14 günde tüm yara yüzeyi epitelize olur. Dermisin tam kat kaybolduğu yaralarda epitel hücreleri ancak yara kenarlarında çoğalarak göç edeceğinden bu epitelizasyon yavaş olur (16,17) .

2.3.3. Matürasyon ve yeniden yapılanma fazı:

Proliferasyon ve neovaskülarizasyonun sona ermesiyle yeniden yapılanma fazı başlar. Bu fazda hücreden yoğun yüksek vaskülaritesi olan granülasyon dokusu, daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusuna dönüşür. Fibroblastlar ve makrofajlar kaybolur. Kollajen yapımı ile yıkımı belirgin bir denge içinde seyrederek kollajenin optimum hal alması sağlanır. Derinin primer iyileşen yarasında 3. haftasında kollajen sentezi durur ve fazla kollajen kaybı başlar. Yeniden yapılanma kollajen değişimi, fibroblast, fibrin çekilmesi ve intermoleküler bağların artması safhalarından oluşur. Düzensiz yerleşimli kollajen lifleri organize olup düzenli hale gelmeye başlar. Böylece skar dokusu oluşturulur. Skar maturasyon dokusu birkaç ay sonra oluşur, ancak bazan yıllarca da sürebilir. Normal dokudan daha zayıf ve daha az elastiktir. Skar dokusunun epiteli hiç bir zaman normale dönmez ve daha incedir. Deri eklerine sahip değildir. Yara gerilim kuvveti matür skar oluşunca %80'e kadar çıkabilir, ortalama 3 ay içinde ulaşır ve daha fazla artmaz. Matur skar dokusu elastikiyet ve absorpsiyon gibi özellikler normale dönmez(16).

2.4. Yara iyileşmesinin tipleri:

1-Primer iyileşmesi

2-Sekonder iyileşmesi

3-Tersiyer iyileşme

2.4.1. Primer iyileşmesi:

Bütünlüğü bozulan temiz ve düzgün kesilmiş yara kenarlarının cerrahi dikiş, stapler veya yapışan bantlarla yara dudaklarının karşılıklı getirilerek en az skar dokusuyla komplikasyonsuz iyileşmesidir. Yaradaki sınırlı boşluk fibrin ile dolar. 24 saatte fibrinöz yapışma olur. Skar dokusunu 24–48 saatte epitel dokusu ile örtülerek iyileşir. Doku kaybı

yok ya da çok azdır, granülasyon pek olmaz, yara kontraksiyonu ön planda değildir(16,17).

2.4.2. Sekonder iyileşmesi:

Açık bırakılan yara kenarlarının, infarktüs, iltihabi reaksiyon, apse oluşumu, açık bırakılmış kirli yaralar ya da enfeksiyon, nekroz gibi nedenlerle sütürleri alınıp kenarları birbirlerinden ayrılmış cerrahi yaraların kontraksiyon ve granülasyon dokusu ile iyileşmesi bu gruba girer. Sekonder iyileşmede proliferasyon fazı fazla sürer, hücre ve doku kaybı daha fazladır. İyileşme süreleri yaranın derinliğine ve kenarların birbirine uzaklığına bağlıdır. 2–3 hafta sonra granülasyon dokusu, yara kenarları hizasına gelince üzeri epitelize olur ve skar epitelisi ile örtülür. Yaraların gerilme kuvveti düşüktür ve travmaya daha az dayanıklıdır. Sekonder iyileşmede daha fazla skar dokusu oluşur ve yara kontraksiyonu sonuçlanır(16,17).

2.4.3. Tersiyer iyileşme:

Geniş doku yaralanmalarında, hemen kapatıldığında yabancı cisim ve bakteri kontaminasyon riski yüksek olan yaralarda, yara enfeksiyonunu önlemek için yara birkaç gün (2–4 gün) sonra kapatılır. Bu yara iyileşmesi şekline bazen geciktirilmiş primer iyileşme de denir. Yara açık bırakılıp serum fizyolojik petlerle kapatılır. Yara da nekroz temizlenip, enfeksiyon kontrol altına alındıktan ve granülasyon dokusu geliştikten sonra suture edilerek kapatılır. Primer yara iyileşmesindeki gerilme kuvvetine eşit değerlere ulaşılır (16,17).

2.5. Adezyonların sınıflandırılması:

Adezyonlar batın organları arasında veya batın içi organlarla batın duvarı arasındaki fibröz bantlardır. Adezyonlar ince bir film şeklinde olabileceği gibi visseral yapı içeren kalın fibröz bağlar da olabilir. Adezyonlar mezotelyumun travmatize olmuş iki yüzey arasında olabileceği gibi, travmatize bir yüzeyle normal bir yüzey arasında da oluşabilmektedir (2).

İntraabdominal adezyonların nedenleri kongenital ve edinsel olmak üzere ikiye ayrılır.

2.5.1. Konjenital adezyonlar: Embriyolojik olarak doğumdan itibaren ortaya çıkan lateral bantlardır. Oluşan adezyonlar barsak lümenini tıkayarak intestinal obstrüksiyonlara, lümenli organlarda üzerini kordonvari yapışarak stenoza ve kadınlarda infertiliteye sebep olabilirler. Barsak obstrüksiyonuna %5 oranında neden olabilirler. Kongenital adezyonlar iki veya daha fazla organın birbirine yapışmasını sağlayarak organların fonksiyonlarında çeşitli bozukluklara neden olurlar (18).

2.5.2. Akkiz nedenler

Akkiz nedenler inflamatuvar ve postoperatif nedenler olmak üzere ikiye ayrılır.

2.5.2.1. İnflamatuvar adezyonlar:

Ameliyat edilmemiş akut apandisit, akut kolesistit, akut divertikülit, Pelvik inflamatuvar hastalık(PİD), Crohn hastalığı, endometriozis, ailevi Akdeniz ateşi(FMF) veya diğer batın içi inflamatuvar olaylardan sonra oluşabilirler. Barsak obstrüksiyona %10–20 arasında neden olurlar (19,20).

2.5.2.2. Postoperatif adezyonlar:

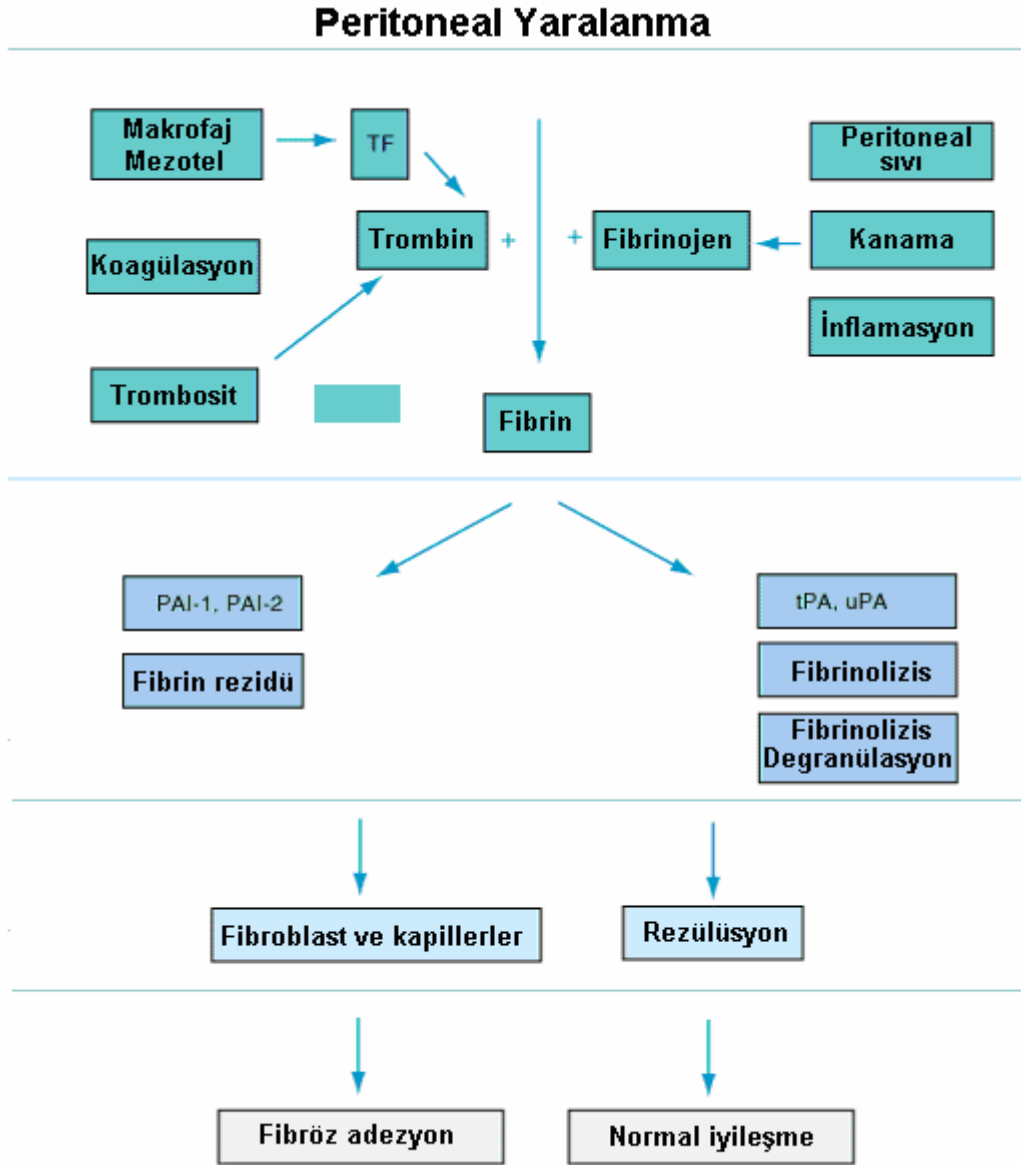
İntraabdominal ve pelvik yapılan operasyonlardan sonrası peritoneal inflamasyona cevap olarak gelişirler (19,20).

2.6. Adezyonların Fizyopatolojisi (şekil 2):

Adezyonlar, operasyona bağlı, termal veya iskemik yaralanma, inflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu sonucu peritoneal yüzeylere zarar verildiğinde oluşur. Yara, peritoneal boşluğu ve altındaki konnektif dokunun temelini oluşturan koruyucu mesothelial hücre tabakasını bozar. Hasarlanmış dokulardaki PGE2 ve histamin salınımının neden olduğu artmış kan damarları geçirgenliği nedeniyle iltihabi hücrelerden zengin serözanjinö bir geçişe sebep olur. Bu eksudal sıvı 3 saat gibi kısa bir zamanda pıhtılaşır. Normal olarak, oluşan bu fibrinöz adezyonların çoğu birkaç gün içinde erir. Eğer 3 gün veya daha fazla erimeden kalırsa içlerinde adezyon oluşumuna neden olan fibroblastik çoğalma gelişebilir. Yaralanmaya inflamatuvar cevapta peritoneal boşluğun, sıvı eksudasyonu, hiperemi, aktif lokositlerin ve trombositlerin gelmesiyle ortaya çıkar, inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ile kompleman ve koagülasyon kaskadı başlatılır (21).

Peritoneal kavitedeki fibrinolitik ve inflamatuvar kaskad üzerine peritonit ve cerrahinin etkisinde geniş araştırmalar yapıldı. Normal doku iyileşmesi, inaktif plazminojenin aktif hale gelmesi iki plazminojen aktivatörü (PA) ile oluşturulur; bunlar doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve urokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ile oluşan aktif plazmin fibrinolitik aktivite ile fibrini parçalayarak sağlar. Peritoneal sıvıdaki fibrinolitik aktivitenin azalması, abdominal cerrahi sonrası ilk olarak tPA seviyesinin azalması ve daha sonra plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) artması, bunlar çeşitli sitokinler tarafından etkilenir. Bu sitokinler; TNF, IL-1 ve IL-6 kapsar. Adezyonun önlenmesi veya azaltılması için iki büyük strateji vardır. Cerrahi travmanın etkisini azaltmak için dokunun dikkatli tutulması, gereksiz disseksiyon ve iskemiden kaçınılması, koter, lazer ve retraktör kullanımına dikkat edilmesi önemlidir. Laparoskopik cerrahi tekniklere bağlı doku travmasının azalması adezyonları azaltığı görülmüştür. Adezyonların önlenmesinde ikinci büyük ilerleme, normal iyileşmeyi (adezyonsuz) sağlamak için ayrılan ve zarar gören yüzeylerin arasına teması önleyen membran bariyeri ve jel kullanıldı. Jinekolojik hastalarda, modifiye oksitlenmiş sellüloz ve

hyalüronik asit membranları veya solusyonları adezyonlarının azalttığı gösterilmiştir (21).



Şekil 2: Adezyon Fیزیopatolojisi

Azalmış fibrinolitik kapasite adezyon oluşumunda temel bir düşünce olmuştur. Ancak deneysel çalışmalarda peritoneal fibrinolitik aktivite incelendiğinde postoperatif birinci günde total fibrinolitik aktivite ve tPA aktivitesi hafifçe artmış, üç ve sekizinci günlerde ve birinci ayda anlamlı artışlar bulunmuştur. Bu fibrinolitik kapasitedeki güçlü artış, peritoneal adezyonların sürekliliği ve yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Postoperatif birinci günden birinci yıla kadar, bu ilişki değişmemektedir. Temel mekanizma fibrinolitik aktivitedeki azalma değil fibrin oluşumundaki güçlü artış karşısında fibrinolitik aktivitenin yetersiz

kalması sonucu fibröz adezyonlar oluşmaktadır (22).

2.7. Peritoneal Adezyonları Engelleme Prensipleri ve Kullanılan Maddeler:

2.7.1. Cerrahi Teknik:

Cerrahi tekniğinin adezyon oluşumunda önemi bilinmektedir. Ryan ve ark. normal saline veya ringer solüsyonu ile yıkamanın (eğer yıkamadan hemen sonra periton içi taze kan damlamış olması halinde) eşit olarak etkisiz olduğunu bildirmiştir (23). Bununla birlikte serozanın basit bir şekilde ıslak tutulmasının fibrin eritme işlevinin azalmasını engellemediği görülmektedir (24). Polubinska ve ark. peritoneal mezotelyal hücrelerin % 0.9 NaCl, Hanks Earle'un tuz solüsyonu veya yüksek glukoz yıkım ürünleri peritoneal diyaliz sıvısı ile temasının bu hücrelerin canlılığını azalttığını veya fibrin eritme gücünü kaybettirdiğini bildirmiştir. Aynı zamanda düşük glukoz yıkım ürünlü peritoneal diyaliz sıvısının mezotelyal hücrelerde en az hasara yol açan ve bu nedenle peritoneal yıkama için en uygun solüsyon olduğunu bildirmişlerdir (25).

Postoperatif adezyonların büyük bir kısmında yabancı cisimler bulunmuştur. En sık bulunanlar; cerrahi eldivenlerdeki yüzey pudraları, eldiven paketlerindeki pudralar, örtüler, tek kullanımlık kâğıt malzemelerdeki odun lifleri ve dikiş malzemeleridir (26).

İskemik doku oluşumunu en aza indirmek cerrahın temel amacı olmalıdır. Periton, eğer gerekliyse, en az bağlama ve dikiş hattında belirgin bir gerilim oluşturmaksızın dikilmelidir. Mikrosütürler, düşük gerginlik sınırlarından dolayı iskemi gelişimi ihtimali düşük seviyede olduğundan faydalı olabilirler (27). Lokal kan durdurucu ajanların kullanımının cerrahi sonrası adezyonları arttırdığı gösterilmemiştir. Birçok çalışma oksitlenmiş selüloz (surgicel) kullanımının gerçekten sonradan adezyonu azalttığını göstermiştir (28,29). Tingstedt ve ark. farklı yüklü polipeptidlerin karın içi kullanımının cerrahi sonrası kanama ve cerrahi sonrası karın içi adezyon oluşumunu azalttığını farelerde göstermiştir. Bu polipeptidler pozitif yüklü poly-l-lysine ve negatif yüklü poly-l-glutamat kombinasyonlarını içerir (30).

Asgari hasarla dokuların kontrolü serozal sıyrıkları ve cerrahi sonrası fibrin eritme işlevini azalttığı tanımlanmıştır. Bazı mikrocerrahlar tarafından barsakların eldivenli parmaklarla manipule edilmesinin, cerrahi aletlerle temasından daha az hasar verici olduğu vurgulanmıştır. Bununla birlikte, elektron mikroskopik çalışmalar her ikisinin de mevcut serozal hasar oluşturduğuna işaret etmektedir (31).

Hayvan modellerinde, geniş pıhtılar adezyon oluşturmakta, fakat küçük pıhtılar peritoneal hasar yokluğunda adezyon oluşturmamaktadırlar (32). Jinekolojikmikrocerrahide CO₂ lazer kullanımının faydalı olduğu da bildirilmiştir (33,34). Sutton ve McDonald lazer laparoskopik adezyonolizis'in güvenli, etkin ve oldukça kolay olduğunu bildirmişlerdir (35).

Daha sonraki çalışmalar sıcak saline (45°C üzerinde) ile ıslatılmış kompreslerin belirgin bir şekilde karın içi adezyonları arttırdığını bildirmiştir (18).

Çalışmaların çoğunluğu, laparoskopik cerrahinin cerrahi sonrası adezyonları laparotomiye göre azalttığını göstermektedir. Brukelman, randomize bir çalışmada tPA antijeni, tPA aktivitesi veya PAI-1 antijen yoğunluklarında, cerrahinin başında ve sonunda alınan biyopsi örneklerinde fark olmadığını bulmuştur. Farklı karın içi basınçları, ışık yoğunlukları ve diseksiyon aletinin seçiminin ölçülen değerleri etkilememiştir. Kısa süreli laparoskopinin karın içi fibrin eritme işlevini etkilemediğini ifade etmişlerdir. Karın içi basınç, ışık yoğunluğu ve diseksiyon aletinin seçimi, kısa süreli laparoskopide, peritoneal aktiviteyi etkilememektedir (36).

Cerrahi önlemler (1,11);

1. Minimal invaziv cerrahi teknik özenli ve dikkatli seçilmeli,
2. Doku manipülasyonu minimale indirilmeli, batın içinde iskemik doku bırakılmamalı,
3. Çok dikkatli hemostaz yapılmalı(yetersizlik ve aşırıktan kaçınılmalı), batın içinde postoperatif kan bırakılmamasına özen gösterilmeli,
4. Batın içi organlara kibar davranılmalı, iri enstrümanlar veya gazlı bez ile tahriş edilmemeli,
5. Batın kapatılırken omentum koruyucu örtü olarak kullanılmalı,
6. Operasyon sırasında kullanılacak gaz ve batın kompresleri ıslatılmalı,
7. Batın içinde granülom oluşturabilecek sütür materyalleri kısa kesilmeli, talk ve nişasta gibi maddeler batından uzak tutulmalı,
8. İntraabdominal organların operasyon sırasında su kaybetmesi ve kurumaması için irrigasyon solüsyonları ile engel olunmalı,
9. Peritoneal defektler gerginlik oluşturmadan sütüre edilmeli, gerginlik oluşuyorsa zorla kapatılmamalı, açık bırakılmalı,
10. Enfeksiyon önlenmeli: Bakterilerin de etyolojik faktörler arasında olduğu gözönüne alınmalı,
11. Sütür materyali ince ve en az reaksiyon veren seçilmeli,
12. Doku iskemisine yol açılmamalı, batın içinde iskemik doku bırakılmamalıdır.

2.7.2. Antiadheziv İlaç Uygulamaları:

2.7.2.1. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ):

Araşidonik asit metabolitleri hem lipooksijenaz hem de siklooksijenaz yoluyla oluşur ve bu maddeler iltihabi cevapta rol alır. Araşidonik asit salınımı sonucu trombosit agregasyonu oluşur. NSAİİ'ler bu inhibisyonla damarsal geçirgenliği, plazmin inhibitörü, trombosit kümeleşmesi ve pıhtılaşmayı azaltır ve aynı zamanda makrofaj işlevlerini artırır.

PGE2 ve lökotrien sentezini düşürerek, trombositlerin agregasyonunu ve sekretuar aktivitesini, lökosit migrasyonunu, fagositozu ve de lizozom salgısını azaltarak adezyon oluşumunu azaltabilir. Bununla birlikte, NSAİİ'ler yara iyileşmesini azaltır ve kanama riskini arttırır (37).

Eksüda oluşumunu azaltan NSAİİ'lardan sık kullanılanları indometazin oksifenbutazon ve ibuprofendir. Prostaglandin sentezini baskılayan ilaçların cerrahi adezyon oluşumunu önleyebileceği gösterilmiştir. Beş dozluk rejimde sistemik olarak uygulanan ibuprofenin adezyon yaygınlığını ve şiddetini azalttığı saptanmıştır (38).

Tolmetin ve tenoksikamın intraperitoneal uygulamasının adezyon oluşumunu azalttığı saptanmıştır (37,38). Histerotomi yapılan domuzlara preoperatif ve postoperatif intramüsküler ketorolak uygulanmış ve kontrol grubuna göre adezyonlarda % 87 azalma tespit edilmiştir. Hayvan deneylerinde elde edilen başarılı sonuçlara karşın klinikte aynı başarı gösterilememiştir (38).

2.7.2.2. Glukokortikoidler:

Antiadheziv olarak ilk kullanılan ajanlardan biridir. Kortikosteroid tedavisi damar geçirgenliğini ve kemotaktik faktörlerin ve sitokinlerin salınımını azaltarak iltihabi yanıtı etki eder. Venöz yoldan, oral veya periton içine verilirler. Kortikosteroidler yalnız başına veya antihistaminiklerle birlikte çalışıldılar. Antihistaminikler fibroblast çoğalmasını engellerler ve genellikle kortikosteroidlerle birlikte kullanıldılar. Bununla birlikte kortikosteroidlerin, bağışıklık sistemini baskılanması(enfeksiyona meyil) ve yara iyileşmesini geciktirmek gibi yan etkilerinden dolayı günümüzde kullanım alanı bulamamıştır (39).

2.7.2.3. Progesteron/Östrojen:

Progesteron hayvan modellerinde adezyon oluşumunu engellemektedir, fakat insan çalışmaları bu bulguyu onaylamakta başarısız oldular veya medroxyprogesteron acetate'ın kas içi veya periton içi kullanımında adezyon oluşumunda artma oluşturduğu tespit edildi (19). Ne östrojen ne de gonadotropin releasing hormon (GnRH)'un adezyon oluşumunu engellemediği, fakat tedavi edilmemiş hayvanlarda daha az adezyon oluşturduğu gözlenmiştir.(40).

2.7.2.4. Antikoagülanlar:

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), hayvan modellerinde, serine esteraz aktivitesi sayesinde fibrin erimesini arttırarak peritoneal adezyonları azaltmaktadır (41). Birçok yazar DMAH'in operasyon esnasında periton içine veya cilt altına uygulandığında (standart dozlarda), cerrahi sonrası karın içi adezyonları azalttığını bildirmişlerdir (42).

2.7.2.5. Fibrin Eriticiler:

Fibrin eritici maddeler kanama komplikasyonlarına neden olmuşlardır. Bununla birlikte t-PA bölgesel olarak uygulandığında, hayvan modellerinde komplikasyon oranlarını arttırmaksızın adezyonları azaltmıştır. Cerrahi sonrası karın içi adezyonların önlenmesi konusunda t-PA kullanımı ile ilgili ümit vaat eden bir çalışma tanımlanmıştır. Tavşan modellerinde yapılan çalışmalarda rekombinan t-PA kullanımının adezyon oluşumunu azaltmada başarılı olunmuştur. Daha sonraki çalışmalar, güvenlik yokluğu, etkinlik ve cerrahi sonrası adezyon sorununu yok edememesi ve birçok yan etkiler olması nedeniyle sınırlı başarıları vardır (43,44).

2.7.2.6. Antibiyotikler:

Geniş spektrumlu antibiyotikler cerrahi sonrası infeksiyon ve adezyon oluşumunu engellemek için sıklıkla kullanılırlar. Daha az periton içi infeksiyon daha az adezyon oluşumu anlamına gelir. Ancak, karın içi uygulama adezyon oluşumuna neden olur. En sık tetrasiklinler ve sefalosporinler kullanılmıştır (45).

2.7.2.7. E Vitamini:

E vitaminin karın içi adezyonları önleme yönünden teorik olarak ilginç özellikleri ve etkileri vardır. Deneysel çalışmalar E vitamininin antioksidan, antiinflamatuvar, antikoagülan ve antifibroblastik etkilerinin olduğunu ve kollajen üretimini azalttığını göstermiştir. Hayvan modellerinde, zeytinyağında dilüe edilerek, periton içi ve oral yoldan başarılı bir şekilde kullanılmıştır. E vitamini, bazı yazarlar tarafından adezyon oluşumunu azaltmada etkili bulunmuştur (46,47).

2.7.2.8. Metilen Mavisi:

Metilen mavisi, esas olarak ksantin oksidaz gibi enzimlerden elektron taşınması için oksijenle yarışarak süperoksitler gibi oksijen radikallerinin oluşumunu engellediği biliniyor. Bu düşük ağırlıklı, özellikle yağda eriyebilen, canlı boya guanilat siklaz inhibitörü olarak da biliniyor. Guanilat siklaz'ın nitroz oksit (NO) bağlayıcı bölgelerini kapayarak, NO aktivasyonunu engelleyerek NO'in düz kas gevşemesi üzerindeki etkilerini düzenler (49).

Süperoksit oluşumunun engellenmesiyle ondan türeyen, doku hasarı ve kapiller permeabilite artışından en fazla sorumlu olan hidroksil radikali oluşmaz. Bu yolla adezyon oluşumunda ilk basamak olan doku hasarı ve eksuda birikimi büyük oranda önlenmiş olur. Methemoglobulinemi tedavisinde oldukça etkilidir (48).

Son çalışmalar metilen mavisinin periton içi uygulamasının, cerrahi sonrası adezyon oluşumunu engellemede etkin bir madde olduğunu öne sürmektedir (49). Dinc ve ark. metilen mavisinin cerrahi sonrası adezyonları azalttığı fakat NO yolundaki geçici inhibitör etkisi

nedeniyle yara iyileşmesinin erken fazında anastomozun ayrılma basıncında önemli bir azalma yaptıklarını iddia etmiştir (50).

2.7.2.9. Pentoksifilin:

Pentoksifilin, plazma fibrinolitik aktivitesini arttıran, plazma fibrinojen düzeylerini düşüren, trombosit kümeleşmesini azaltan, eritrosit ve lökosit fleksibilitesini arttıran bir metil ksantin bileşiğidir (51). Tarhan ve ark. pentoksifilin damar yolu veya periton içi kullanımının cerrahi sonrası peritoneal adezyonlarını azalttığını iddia etmiştir (52).

2.7.2.10. 3-Hidroksi-3-Metil Glutaril Koenzim A Redüktaz İnhibitörleri (HMG-CoA-I):

İnsan hücre kültürlerinde, hem lovastatin hem de atorvastatin t-PA' yı arttırıp, PAI-1' i azaltmaktadır (53). Aaron ve ark. lovastatin ve atorvastatinin (farelerde periton içi kullanımında), anastomoz ayrılma basıncını etkilemeksizin sırasıyla %26 ve %58 oranında periton içi adezyonları azalttığını iddia etmiştir (53).

2.7.3. Destekleyici Bariyer Tedavisi:

Peritoneal iyileşmenin kritik zamanında serozal yüzeyleri fiziksel olarak ayırırlar. Yaralanmış peritonun rejenerasyonu cerrahi travmadan sonra 7 gün içinde tamamlanır. Bu süre zarfında peritoneal yüzeylerin mekanik olarak ayrılması tekniğine dayanır. İdeal bir bariyer, güvenli ve etkin olmasının yanında, noninflamatuvar, nonimmunojenik, yeniden mezotel oluşumu sırasında stabil olmalı, dikiş veya stapler olmadan yerinde durmalı, kan varlığında aktif olmalı ve canlıda tamamıyla eriyebilir olmalıdır. Kullanımı kolay olmalıdır. Aynı zamanda, iyileşmeyi duraklatmamalı, infeksiyonu veya yapışıklığı uyarmamalıdır (54).

2.7.3.1. Bariyer Solüsyonlar:

Bunlar; Kristoloid solüsyonlar, karboksimetilselüloz (CMC), hyalüronik asit, poloxomerler, dextran, vazelin, sıvı parafin, poliglaktin esterleri ve fosfatları (Adcon-P), mineral yağlar, silikon, zeytinyağıdır. Kristoloid solüsyonlar yaralanmış peritoneal yüzeyleri ayırır, travmatize yüzeylerden salgılanan fibrinöz eksüdayı dilüe ederler (55).

Na-CMC yüksek moleküler ağırlıklı polisakkarittir, suda eriyebilir. Periton içine verilince çevresine su çekerek serozaları birbirinden uzak tutar buna hidroflotasyon etkisi denir. Peritoneal yüzeyleri kaplayarak travmatize dokuların direkt temasını önler, silikonizan etki oluşturur. CMC peritoneal adezyon formasyon ve reformasyonunu azaltır. Ancak yara iyileşmesini olumsuz etkiler (55).

Adept (Shire GmbH and Co. KG); glukozun %4 icodextrin solüsyonudur (glukozun alfa-1,4-linked dekstrin) ve hayvan modellerinde yapışıklığın şiddet ve miktarını azaltır (55). Yıllarca peritoneal diyaliz sıvısı olarak da kullanılmıştır. Adept, cerrahiden sonra karın içine

uygulanan akıcı olmayan bir adezyon bariyeridir. Polimerin varlığı peritoneal yüzeyler arasında sabit bir sıvı tabakası oluşturur ve karın içi boşluğunda günlerce hidroflotasyon'u uyararak adezyon oluşumunu azaltır. Lenfatik sistem tarafından yavaş bir şekilde absorbe edilir (56).

Hyalobariyer (Baxter GmbH); bir doku kaplama bariyeridir ve yüksek yoğunluğu, viskozitesi ve adezyon özellikleri ile saflaştırılmış hyaluronun yaptığı seçici bir bariyerdir. Karın içinde 3–7 gün kalır (57). Yağlanmayı sağlar. Cerrahi hasardan sonra, peritoneal bölge etkilenir ve yüzeye 3mm kalınlığında enjektörle uygulanır. Hyaluronidaz jel ayrıca ucuz olma avantajına da sahiptir. Ancak travma sonrası pıhtı ile kaplanmış yüzeylerde etkisiz bulunmuştur (58).

Fosforik asit diesterleri şeklindeki fosfolipidler ayrılan peritoneal diyaliz sıvısı içinde surfaktan benzeri bir madde olarak tanımlanmıştır ve güzel bir serbestleştirme ve yağlama özelliği vardır (59).

Adhesion control barrier solution-peritoneum (Adcon-P); salin solusyonu içindeki poliglaktin esterleri ve fosfatların karışımıdır. Şeffaf, hafif yapışkan, emilebilir bir solusyondur. Adcon-P'nin deneysel olarak intraabdominal olarak verilmesi postoperatif adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir, adezyolizisi kolaylaştırır ve relaparotomi sırasında barsak yaralanması riskini azaltır (60).

2.7.3.2. Katı Bariyerler:

Doğal ve suni membran bariyeri olarak ikiye ayrılır. Doğal bariyerler omentum ve amnion mayidir. Bunların adezyonu önlemekten ziyade arttırdığı gözlenmiştir.

Sentetik(suni) bariyerler:

Karboksimetilsellüloz; selülozun bir bileşiğidir. Glikozidik hidroksil gruplarının karboksimetilasyonu, karboksimetilsellüloz polimerini hidrofilik yapar. Fizyolojik PH' da negatif yüklü ve eriyebilir. Kendiliğinden yıkılabilir (61). Büyük moleküler ağırlığı vardır ve yavaş peritoneal emilime uğrar. Ne yazık ki, tüm vakalarda cerrahi sonrası yapışıklıkları tamamen engelleyemez (62). Mediana, karboksimetilsellülozun diğer modellerde adezyon oluşumunu azalttığını göstermesine rağmen, tavşandaki bir çalışma adezyon oluşumunu uyarıcı uyarılar, karboksimetilsellülozun adezyon engelleme özelliğine baskın gelebilmektedir (63).

Okside rejenere selüloz (surgicel); hemostatik bir ajan olarak kullanılmaktadır. Uygulamadan birkaç saat sonra jel haline gelir. Bazı deneysel çalışmalarda batın içi adezyonları azalttığı, bazılarında ise etkisiz olduğu gözlenmiştir (63).

Okside rejenere selüloz (interceed); bioresorbable membrandır, uygulandıktan 8 saat

sonra jel formuna dönüşür. 3–4 gün sonra tamamen parçalanarak uygulandığı alanda elimine olur. Çok titiz hemostaz gerekir, hemostazın tam sağlanamadığı durumlarda etkisizdir. FDA tarafından ilk onaylanan adezyon bariyeridir (63).

Modifiye interceed (nTC7); oksitlenmiş sellülozdur. Hâlen ilk kuşak adezyon önleyici olarak rutin klinik kullanımdadır (64). Kan bulunan ortamda da etkilidir. Uygulamadan sonra hızla yumuşak jelatinöz bir kitle oluşturan iyileşme bölgesinin etrafını 7–10 gün süresince koruyucu şekilde kaplayan mesh benzeri bir üründür. 2 hafta içinde emilir. Hayvan deneylerinde adezyonu azalttığı gösterilmiştir. Jinekolojik cerrahide etkili bulunmuştur (65).

Politetrafloroetilen (PTFE, gore-tex); hücre göçünü ve doku çekimini engelleyen, küçük delikli, antitrombojenik, nonabsorbable non-reaktif ve non-toksik olan sentetik bir kumaştır. Dezavantajları: Yerleştirilmesi için suture edilmesi gerekir, bioabsorbabil olmadığından ikinci bir operasyonla alınması gerekir. PTFE bariyeri, hasarın tipine ve kanama kontrolünün sağlanıp sağlanmadığına bakmaksızın adezyon oluşumunu ve adezyon reformasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Genişletilmiş PTFE' nin oksitlenmiş selülozdan daha az cerrahi sonrası yan duvar yapışıklığı oluşturduğu bulunmuştur (66).

Seprafilm; İki polisakaritten oluşur. Sodyum Hyalürinat (HA) ile karboksimetil Selüloz'un (CMC) birleşmesiyle oluşan steril, translüsent bir membrandır. Bioabsorbable membrandır. Doku yüzeylerini geçici olarak ayırır. Peritoneal yara iyileşmesinin erken fazında adezyon oluşumunu azaltır. Membran yerleştirildikten 24–48 saat sonra jel haline gelir, yavaş olarak 7 günde absorbe olur, vücuttan atılımı 28 günde gerçekleşir. Hyalurinidaz ve Karboksimetil Selüloz içeren Bioresorbabl Membran (Seprafilm®)'in postoperatif batın içi yapışıkları azalttığı hayvan modelleri ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (67).

TachoComb H; doku yapıştırıcısı kaplanmış kollajen süngeridir. Schneider tarafından tüm hayvan modellerinde, tüm adezyon kriterlerine göre istatistikî olarak belirgin azalma bulunmuştur (68).

2.7.4. Gen Tedavisi:

Düzenleyici faktörü olarak da bilinen hepatosit büyüme faktörü(HGF), mezotelyal hücreleri de içeren değişik hücreler üzerinde birçok etkileri vardır. Mezotelyal hücrelerin çoğalmasını ve göçünü uyarabilir, kollajen birikimini engelleyebilir ve fibrinolitik etkisi vardır (69). Liu, HGF genini taşıyan adenovirüs yerel uygulanmasının farelerde adezyon oluşumunu azalttığını göstermiştir (70).

2.7.5. Ameliyat Yöntemleri:

Yaygın ve tekrarlayan adezyonlarda kontrollü adezyon oluşturmak amacıyla geliştirilmiş cerrahi tekniklerdir.

Noble ameliyatı; İlk uygulanan tekniktir. 1934 Finli cerrah Wickmann tarafından yapılmıştır, noble tarafından popularize edilmiştir. Barsak anslarında açılanma yapmadan adezyon oluşturarak adeziv ileus önlenmeye çalışılmıştır. Noble ameliyatının mortalitesi yüksek, komplikasyonları çok(ince barsak fistülü, postop kramp tarzı karın ağrısı), nüksü sık, cerrahi girişim süresini uzatmasından dolayı günümüzde tercih edilmiyor(71).

Childs ve Phillips ameliyatı; 1960 larda uygulanmaya başlamıştır. Noble ameliyatının modifikasyonudur. Transmezenterik plikasyon yöntemidir, sütürler transmezenterik atılır. Sütürler barsak duvarına konulmadığından fistül riski noble ameliyatına göre daha azdır.

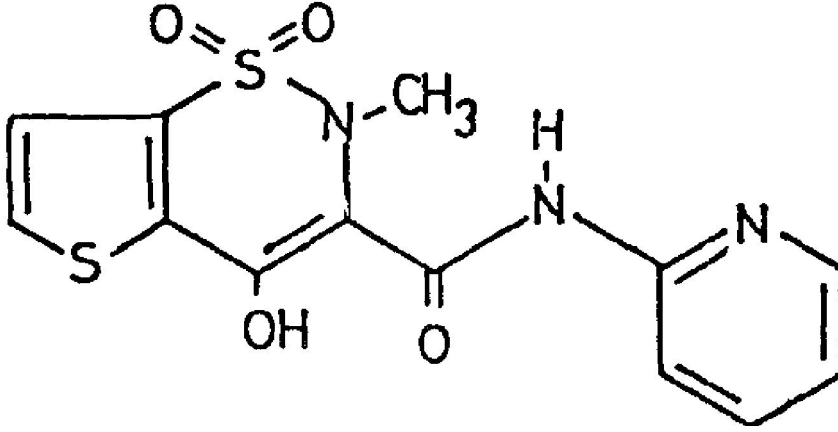
Ancak her iki prosedürde de mortalitenin yüksek olması, takiplerde yeni obstrüksiyonların oluşması, bu ameliyatlardan sonra gözlenen nükslerin basit adezyolizis işleminden daha az olduğunu gösteren bulgu yoktur (72).

Barsaklar içine tüp yerleştirilmesi, 1959'da Baker tarafından tanımlandı. İnce barsağın içine boydan boya tüp yerleştirilerek barsağın içerden fiksasyonudur, yarı sert tüple barsağın dar açılı yapması önlenmelidir (72).

2.8. Tenoksikam:

Tenoksikam, Oksikam grubundan tienotiazin türevi nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır. Yapısı; 4-hidroksi-2-metil-N-2-piridil-2 H-tieno(2,3-e)-1, 2-tiazin-3-karboksamid-1,1 dioksit formülüne sahip bir bileşiktir. Kapalı formülü C₁₃H₁₁N₃O₄S₂ şeklindedir (şekil 3) (73). Molekül ağırlığı 337,4 dür, erime noktası 209–213 santigrat derecedir. Hidrofilik asit karakterdedir. Suda, etanolde, metanolde, asidik çözeltilerde ve etil asetatda çok az çözünürlüğe sahipken, buna karşılık N,N-dimetilformamid, dimetilsülfoksit ve kuvvetli bazlarda daha kolay çözüldüğü gözlenmiştir. Zayıf lipofilik özelliğe sahiptir (74). Antiinflamatuvar etkisini diğer NSAİİ'ler gibi, siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle prostoglandin biyosentezini baskılayarak yapmaktadır. Tenoksikamın lökosit fonksiyonlarını inhibe etme yeteneği fagositoz ve histamin salınımını da içermekte, buna ek olarak aktif oksijen radikallerinin oluşmasının engellenmesi veya kaldırılması ile antiinflamatuvar etkinin artışı da ileri sürülmektedir. Tenoksikam analjezik ve antiinflamatuvar olarak kullanılan, ancak antipiretik etkisi çok güçlü olmayan bir ilaçtır. Romatroid artrit, osteoartrit, gut ve birçok kas-iskelet sistemi hastalığında diğer NSAİİ'lerle benzer etkinlikte olduğu düşünülmektedir (75). Oral yoldan günlük 10–20 mg'lık dozlarda, akut durumlarda ise 40 mg dozlarda verilir. Sıçanlar 10 mg/kg dozu tolere edebilmişlerdir. Vücuttan en yavaş elimine edilen en uzun etki süreli analjeziklerden biridir, ortalama eliminasyon yarı ömrü 70 saattir. Oral biyoyararlılığı % 99 olduğu, hemen hemen tümünün plazma proteinlerine bağlandığı oral, rektal ve parenteral formu mevcuttur (76). En sık görülen yan etkileri kusma, epigastrik

ağrı, dispepsi gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Tenoksikam vücuttan atılmadan önce oksidasyon ve konjugasyonla tamamen metabolize olur (77).



Şekil 3: Tenoksikamın Kimyasal Yapısı

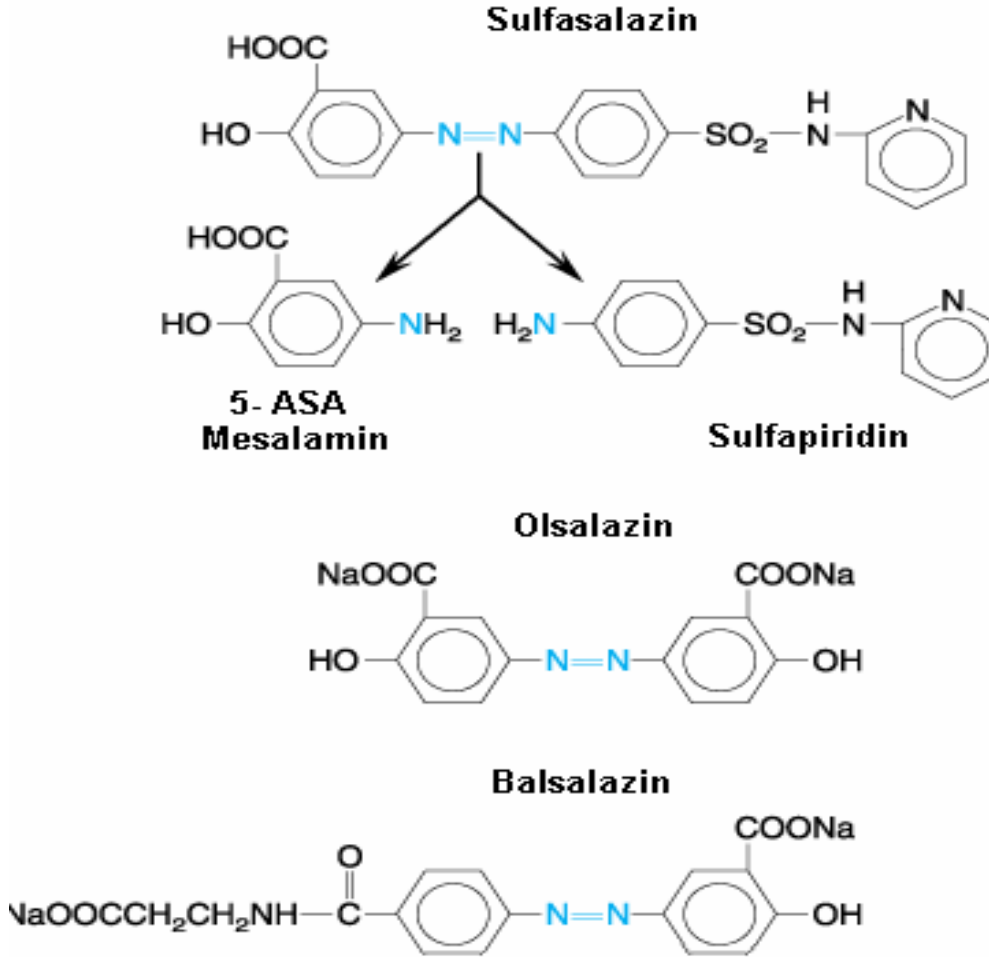
2.9. 5-Aminosalisilik Asid (5-ASA, Mesalamin):

2.9.1. Kimyası, Etki Mekanizması ve Farmakolojik Özellikleri:

Hafiften orta şiddetteki ülseratif kolit'in birinci basamak tedavisi genellikle 5-Aminosalisilik asid (5-ASA, Mesalamin)'i içerir. İlaçların bu sınıfı için prototipine bir azo bağı ile sulfapiridin'e bağlanmış 5-ASA içeren sulfasalazine (azulfidin)'dir (Şekil 4). Bu ilaç esas olarak romatoid artrit tedavisi için geliştirilmiş olmasına rağmen, klinik çalışmalar ülseratif kolitli hastaların gastrointestinal şikâyetleri üzerinde yararlı etkisi gösterildi. Sulfasalazin gastrointestinal yolun distaline etkin bir şekilde verilen oral ilaçların ilk örneğini temsil eder (78).

Tek tek verilen 5-ASA veya sulfapiridine üst gastrointestinal yoldan emilir; sulfasalazine'deki azo bağı mide ve ince barsaktan emilimi engeller ve kolon bakterileri bağı parçalayana kadar bileşenleri serbestleşmez. 5-ASA şimdi tedavi edici paya sahip olduğu kabul ediliyor (sulfapiridine' in katkısıyla). Mesalamine bir salisilate olmasına rağmen; tedavi edici etkisi siklooksijenaz inhibisyonuna bağlı görünmemektedir; aslında geleneksel NSAİİ'lar İnflamatuar barsak hastalığını alevlendirebilirler. Sulfasalazine veya 5-ASA için birçok potansiyel etkileri deneysel olarak gösterilmiştir; IL-1 ve TNF- α üretiminin

engellenmesi, lipoksijenaz yan yolunun engellenmesi, serbest radikaller ve oksidanların temizlenmesi ve inflamatuvar araçların üretiminde önemli bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B' nin engellenmesini sağlar. Bu ilaçların etkilerinin kendilerine özgü mekanizmaları tam olarak tanımlanmamıştır (78).



Şekil 4: 5-ASA(Mesalamin)'nın Kimyasal Yapısı

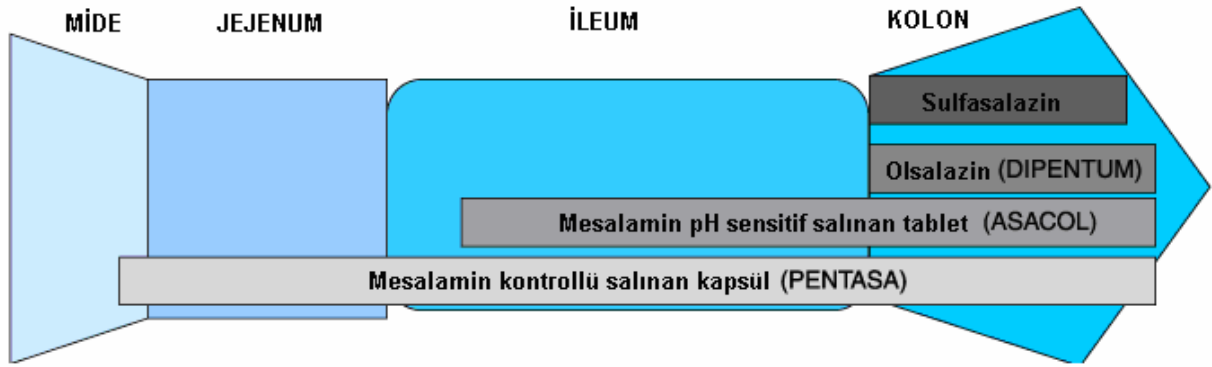
Sulfapiridine tedavi edici olarak aktif olmamasına rağmen, sulfasalazine alan hastalarda birçok yan etkileri gözlenmiştir. Sulfapiridine'in yan etkileri olmaksızın 5-ASA'nın tedavi edici etkilerini korumak amacıyla birçok ikinci kuşak bileşenleri geliştirildi. Bunlar 2 gruba ayrılır; proilaçlar ve kaplı ilaçlar. Proilaçlar sulfasalazine gibi aynı azo bağı içerirler, fakat bağlı bulunan sulfapiridine'in yerini başka bir 5-ASA (Olsalazine, DIPENTUM) veya inert bir bileşik (Balsalazide, COLAZIDE) alır. Bununla birlikte bu bileşikler gastrointestinal yol boyunca sulfasalazine' in yaptığı yerlere benzer yerlerde etki eder. Diğer alternatif yaklaşımlar gecikmiş serbestleşme (PENTASA) veya PH duyarlı

kaplama (ASACOL) formülasyonları üzerinde çalışır. Gecikmiş mesalamine salınımı kolon ve ince barsak boyunca meydana gelir, bununla birlikte PH duyarlı mesalamine terminal ileum ve kolonda salınır (Şekil 5) (78).

Oral sulfasalazine' in hafif ve orta aktif ülseratif kolitli hastalarda kanıtlanmış, %60–80 tedavi edici oranlarıyla önemi vardır. Rutin doz bölünmüş 4 doz halinde yemeklerle birlikte 4g/gün'dür; yan etkilerinden kaçınmak için günlük 2*500 mg'dan yavaş yavaş artırılarak 4 g'a çıkarılır. 6g/gün gibi yüksek dozlar kullanılabilir, fakat artmış yan etkilere neden olurlar. Sulfasalazine şiddetli kolitli hastalar için, sistemik kortikosteroidlere destek olarak sıklıkla eklenmelerine rağmen daha az değerlidir. Genel olarak, daha yeni 5-ASA ürünleri ülseratif kolitte daha az yan etkileriyle benzer etkilere sahiptirler. Çünkü sülfapiridin' in doz bağımlı yan etkileri yoktur, yeni formülasyonlar hastalığın kontrolünde daha yüksek mesalamine dozları elde etmek için kullanılabilirler. Aktif hastalığı tedavi etmek için olağan doz ASACOL için günde 3 kez 800 mg, PENTASA için günde 4 kez 1 g'dır (78).

5-ASA preparatlarının Crohn hastalığındaki etkinliği daha az etkileyicidir, kontrollü çalışmalarda orta derecede faydalıdır. Sulfasalazine'in remisyon sağlamada etkinliği gösterilememiştir ve yerine yeni tür 5-ASA ürünleri tarafından alınmıştır. Bazı çalışmalar Crohn' lu hastalarda remisyon sağlamada hem ASACOL hem de PENTASA' nın plasebodan daha etkin olduğunu bildirmiştir, bununla birlikte ülseratif kolitte kullanılan dozların üzerinde dozlar gerekir. Crohn hastalarının idame tedavisindeki rolü tartışmalıdır, medikal remisyon sağlanan hastalardaki devamlı 5-ASA tedavisinin faydası net değildir. Çünkü geniş bir oranda ince barsağı by-pass eder, olsalazine ve balsalazine gibi 5-ASA ön ilaçların ince barsağın Crohn hastalığında belirgin bir etkileri yoktur (78).

5-ASA'nın supozituar formu (CANASA) aktif proktit'te ve eneması (ROWASA) distal ülseratif kolit'te etkindir. %75–90 yanıt oranlarıyla, bu uygulamalarda topikal hidrokortizon uygulamalarından üstün görünmektedir. 5-ASA enemaları (4g/60 ml, geceleyin kullanılmalı ve en az 8 saat kalmalıdır); supozituar formu (500–1000 mg) günde 2–3 kez en az 3 saat kalacak şekilde kullanılmalıdır. Lokal 5-ASA tedavisine yanıt 3–21 gün arasında alınabilir; bununla birlikte genel tedavi süresi 3–6 haftadır. Remisyon sağlandığında, daha düşük dozlar idame tedavisi için kullanılır (78).



Şekil 5: 5-ASA'nın GIS'den Emilimi

2.9.2. Farmakokinetik:

Ağızdan alınan sulfasalazine' in ortalama %20–30'u ince barsaktan emilir. Emilen ilacın çoğu karaciğer tarafından alınır ve metabolize edilmeden safraya salgılanır; geri kalanı (yaklaşık %10'u) değişmeden idrara salgılanır. İlacın %70'i bakteriler tarafından tamamen yıkıldığı kolona ulaşır; ana bileşiğin her gramından 400 mg mesalamine ortaya çıkar. Daha sonra sulfasalazinin bileşenleri değişik metabolik yolları izler. Yağda oldukça erir olan sulfapiridin kolondan hızlı bir şekilde emilir. Asetilasyon, hidroksilasyon ve glukuronik asitle konjugasyonları içeren karaciğerde metabolize edilir ve idrara sekrete edilir. Hastanın asetilasyon şekli sulfapiridin plazma değerlerini ve yan etkilerinin olasılığını belirler; hızlı asetilleyiciler ilacın daha düşük sistemik değerlerine ve daha az yan etkilere sahiptir. Mesalamin' in sadece %25'i kolondan emilmesine rağmen ilacın çoğu gaytaya salgılanır. Emilen küçük kısım barsak mukozasında ve karaciğerde asetillenir ve sonra idrara salgılanır. Mesalamine' in barsak içi konsantrasyonları çok yüksektir, tipik olarak günde 3g alan hastalarda 1500 mcg/ml veya 10mM civarındadır (78).

ASACOL'un PH duyarlı kaplaması (EUDAGRIT-S), 5-ASA'nın gastrik ve ince barsak emilimini sınırlar. PENTASA'nın farmakokinetiği biraz değişir. Etilsellüloz kaplı mikrogranüller üst gastrointestinal yolda serbestlenir. Asetillenmiş mesalamine ağızdan alınımından 1 saat sonra dolaşımda tespit edilebilir, fakat sağlam mikrogranüller kolonda tespit edilebilir. Diğer 5-ASA ürünleri ile karşılaştırıldığında, ince barsakta serbestleştiğinden PENTASA'nın büyük bir çoğunluğu sistemik olarak emilir (78).

2.9.3. Yan etkiler:

Ülseratif kolitli hastaların %10–45'inde sulfasalazine'in yan etkileri ortaya çıkar ve birincil olarak 'sulfa' parçasıyla ilişkilidir. Baş ağrısı, bulantı ve halsizliği içeren yan etkileri

dozla ilişkilidir. Bu etkiler ilacın yemekler arasında verilmesi veya dozları azaltarak en aza indirilebilir. Allerjik reaksiyonlar; kızarıklık, ateş, Stevens-Johnson sendromu, hepatitis, pnömonitis, hemolitik anemi ve kemik iliği depresyonudur. Sulfasalazine spermlerin sayı ve hareketliliğini geçici olarak azaltır, fakat kadın fertilesini azaltmaz. Aynı zamanda barsak folat emilimini engeller, bu nedenle sulfasalazine'le birlikte genellikle folat verilir (78).

Yeni mesalamine formülasyonları genellikle iyi tolere edilirler ve yan etkileri oldukça az ve düşüktür. Baş ağrısı, hazımsızlık ve ciltte kızarıklık en sıkıdır. Olsalazine' le (hastaların %10–20' sinde) ishal özellikle sık olarak görülür; bu etki ince barsakta flor ve klor sekresyonunu uyarabilme yeteneğiyle ilişkili olabilir. Nefrotoksisite seyrek olmasına rağmen daha ciddi bir durumdur. Patojenik rolü tartışmalı olmasına rağmen mesalamine interstisyel nefritle birlikte; bu ilaçları alan tüm hastalarda böbrek fonksiyonları monitorize edilmelidir. Hem sulfasalazine hem de metabolitleri plasentayı geçer, fakat fetusa zararlı olduğu gösterilememiştir. Sıkı bir şekilde çalışılmamış olmasına rağmen, yeni formüller gebelikte güvenli görünmektedirler. Gebe kadınlardaki kontrolsüz inflamatuvar barsak hastalığı sonuçlarından, bu ilaçların tedavi edici kullanımlarıyla fetusa riski artırdığına inanılır (78).

3. MATERYAL METOD

3.1. Deney Hayvanları:

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından deney hayvanları ve araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı. Deneylerde kullanılan sıçanlar Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney hayvanları barınağından temin edildi. Sıçanlar 12 saat gece 12 saat gündüz siklusünde beşerli kafeslerde tutuldu. Çalışmada kullanılan tüm sıçanlar $25\pm 3^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında ve %30-70 nem ortamında saklandı. Hayvanlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslendiler. Deney hayvanlarının ağırlıkları 200-300g arasındaydı; deneylerde toplam olarak 40 adet Wistar albino sıçan kullanıldı.

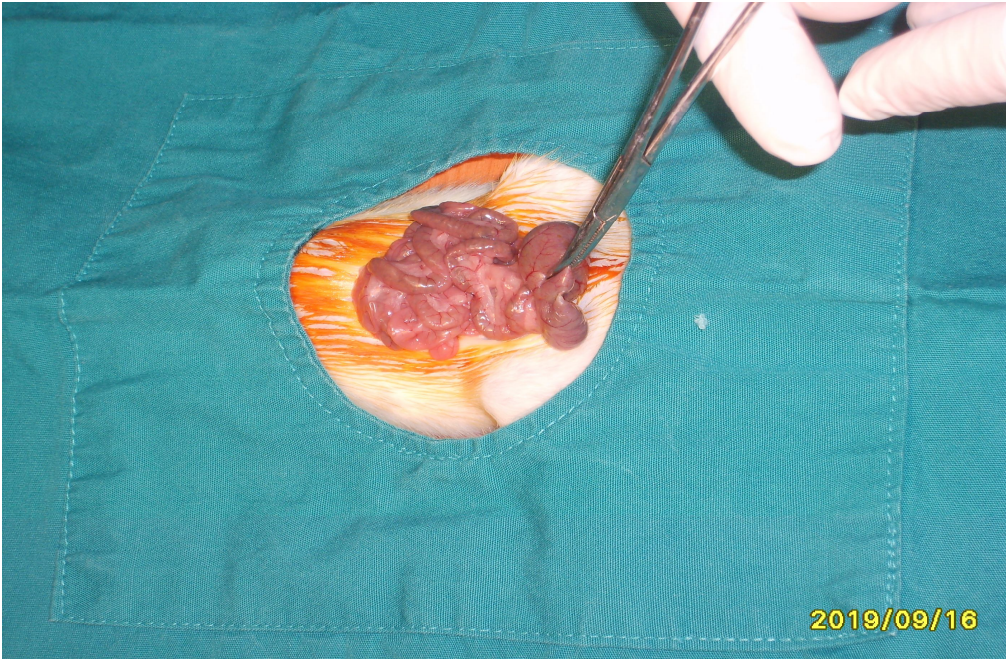
3.2. Anestezi ve cerrahi işlem:

Çalışmanın yapılacağı gün sıçanlar araştırma laboratuvarına getirildi ve tartıldılar. Sıçanlara intramusküler (İM) olarak 100 mg/kg ketamin hidrokloride (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) verilerek anestezi sağlandı. Sıçanlara anestezi uygulandıktan sonra, sırtüstü yatar pozisyonda karın polivinyl povidon ve steril gazlı bezle temizlendi (Şekil 6). Yaklaşık 25–30 mm'lik orta hat kesisi ile tabakalar geçilerek, laparotomi tamamlandı. Çekum bulundu, diğer organlara zarar vermeden insizyon dışına alındı. Swolin prosedürüne uygun olarak çekum uç kısmından standart düz bir klemple 5mm 'lik mesafelerle klemp bir diş sıkılarak ve 5 sn bekleyerek serozada yan yana 3 adet travma oluşturuldu (Şekil 7). İşlem sonrası çekum batına geri gönderildi, batın duvarı çift kat üzerinden 3/0 ipekle devamlı sütürlerle kapatıldı (Şekil 8). Sıçanlar operasyon günü sadece su ile ertesi günden itibaren standart laboratuvar yemi ve su ile beslendiler. Sıçanlara postoperatif dönemde antibiyotik verilmedi (79).

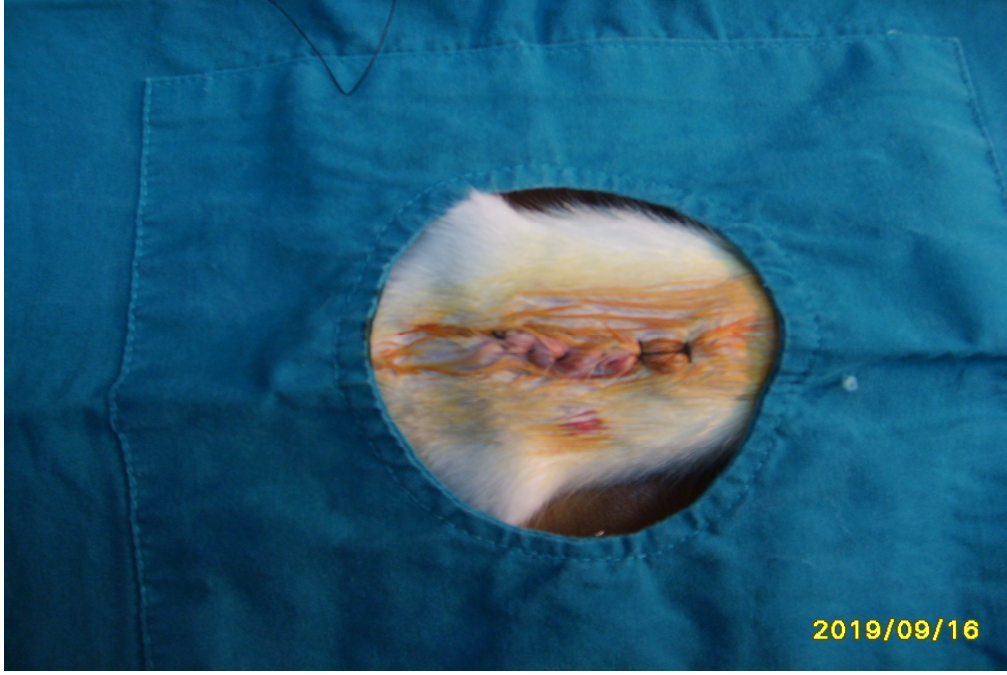
İlk operasyondan 14 gün sonra tüm sıçanlar yüksek doz intramusküler ketamin hidrokloride anestezisi ile sakrifiye edildi. Tüm sıçanların karın ön duvarı ters U şeklinde bir insizyonla açılarak batına girildi. Makroskopik düzeydeki adezyonlar, sayı ve şiddet skorlaması göz önüne alınarak, sıçanların hangi grubtan olduğunu bilmeyen bir gözlemci tarafından Tablo I ve Şekil 9-14'e göre sayıldı ve derecelendirildi (79,80).



Şekil 6: Operasyona Hazırlık



Şekil 7: Çekum Serozasının Klemp Yardımıyla Travma Oluşturulması



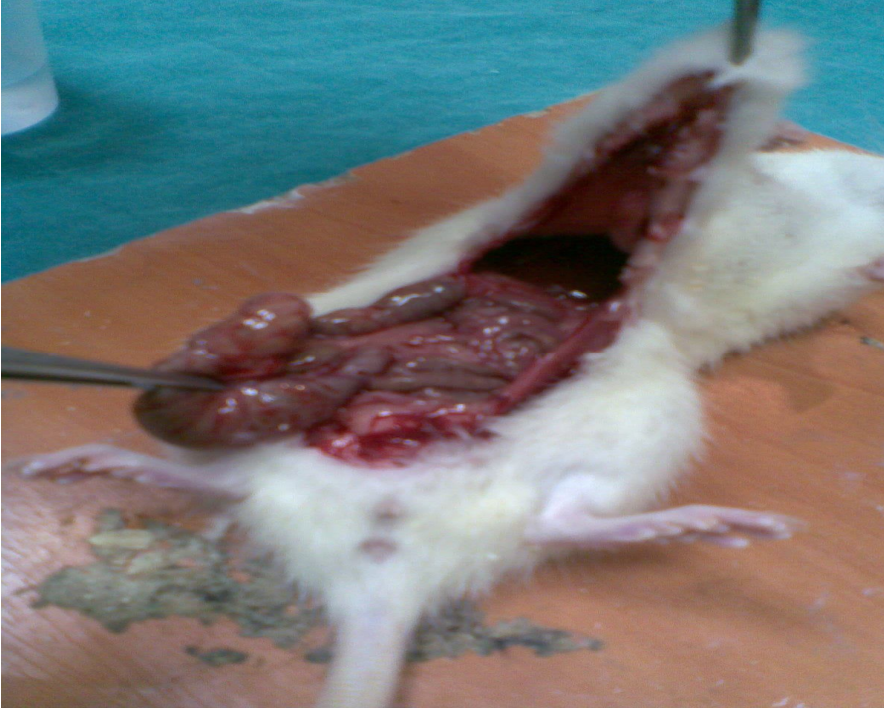
Şekil 8: Laparotominin 3/0 İpekle Tam Kat Kapatılması

Tablo I: Adezyonların Derecelendirilmesi (79)

Grade:0	Hiç adezyon yok
Grade:1	İnce, avasküler, kolay ayrılabilir adezyon
Grade:2	Orta kalınlıkta, sınırlı vasküler, küt diseksiyonla ayrılabilir adezyon
Grade:3	Yoğun, vasküler, sadece keskin diseksiyonla ayrılabilen adezyon
Grade:4	Hiçbir şekilde ayrılmayan ve sayılamayan adezyon

Adezyon Batın yan duvarından makas yardımıyla kesilerek alınan piyes histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler için doku örneği alındı. Batın yan duvarı histopatolojik ve biyokimyasal incelemeler için eşit iki parçaya ayrılarak saklandı.

Histopatolojik değerlendirme Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında, biyokimyasal değerlendirmeler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalında yapıldı.



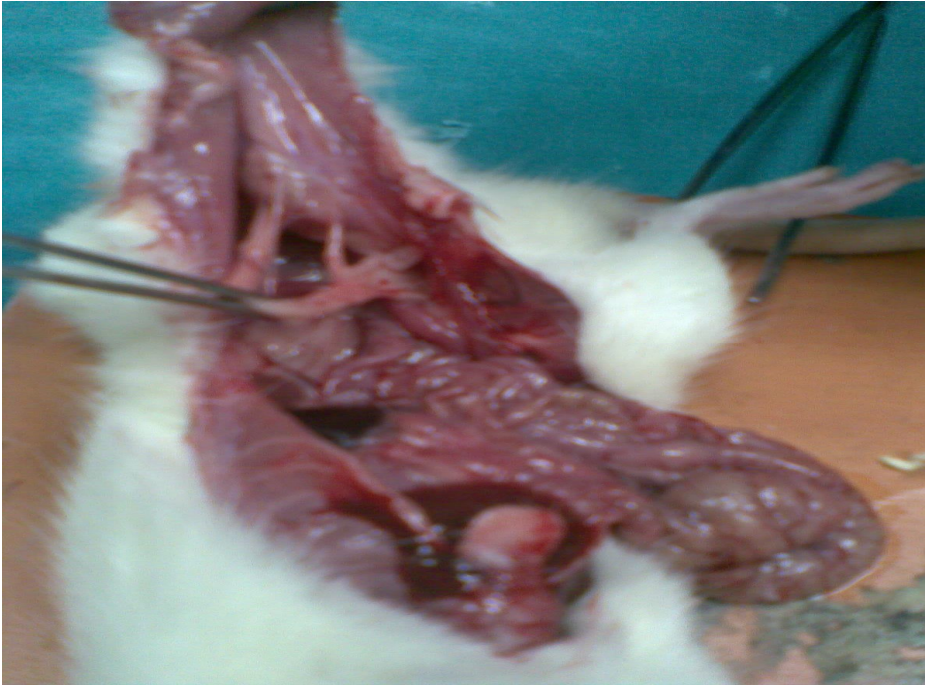
Şekil 9: Grade 0 Adezyon



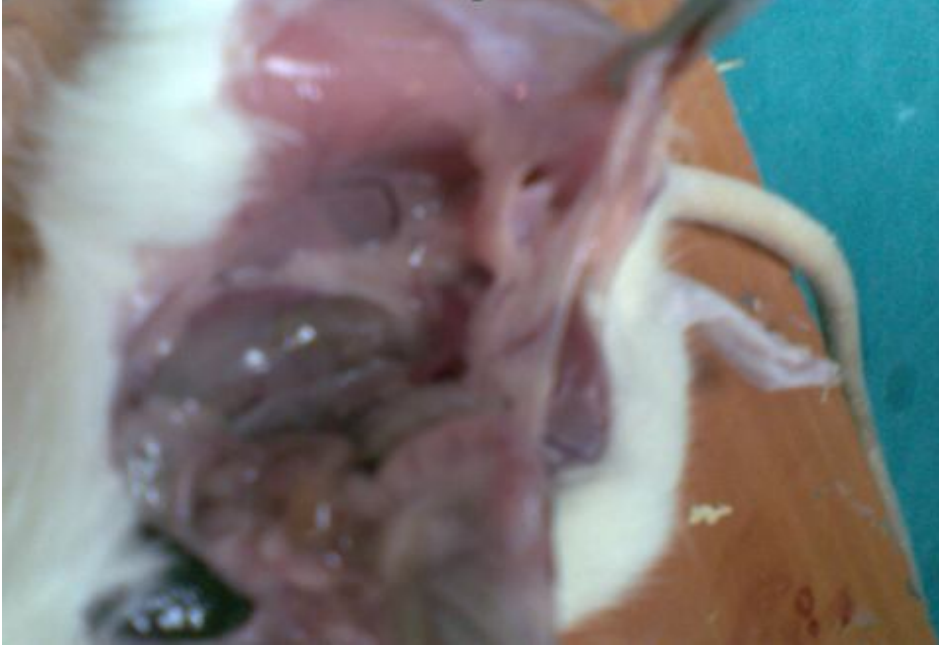
Şekil 10: Grade 1 Adezyon



Şekil 11: Grade 2 Adezyon



Şekil 12: Grade 3 Adezyon



Şekil 13: Grade 4 Adezyon

3.3. Deney Grupları:

Sıçanlar eşit sayıda (n=10) ve rastgele olarak 4 deney grubuna ayrıldı.

Grup 1 (Kontrol): Laparotomi yapıldı, Swolin prosedürüne uygun olarak çekumda travma oluşturuldu. Deney sırasında herhangi bir etken madde uygulanmadı. Batın duvarı çift kat 3/0 ipek ile kapatıldı.

Grup 2 (İzotonik): Laparotomi yapıldı, Swolin prosedürüne uygun olarak çekumda travma oluşturuldu. Batın içine 2 ml izotonik uygulandı. Batın duvarı çift kat 3/0 ipek ile kapatıldı.

Grup 3 (Tenoksikam): Laparotomi yapıldı, Swolin prosedürüne uygun olarak çekumda travma oluşturuldu. Batın içine 2 ml(0.5mg/kg) tenoksikam uygulandı. Batın duvarı çift kat 3/0 ipek ile kapatıldı.

Grup 4 (5-ASA): Laparotomi yapıldı, Swolin prosedürüne uygun olarak çekumda travma oluşturuldu. Batın içine 2 ml(50mg/kg) 5-ASA uygulandı. Batın duvarı çift kat 3/0 ipek ile kapatıldı.

3.4. Kullanılan İlaçlar:

Çalışmada kullanılan ilaçlar şunlardır; Tenoksikam (OKSAMEN-L 20 mg 1 Flakon,

Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş., Pak İş Merkezi Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok. No 5/1 34349 Gayrettepe/ İSTANBUL), Ketamin hidrokloride (KETALAR flakon, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Küçükkarıştıran/Lüleburgaz/KIRKLARELİ) ve 5-ASA (approx. 99% SİGMA A3537-25G, Hindistan).

5-ASA'nın toz formu temiz ve steriliteye dikkat edilerek çalışıldı. Serum fizyolojik içinde 1 ml'sinde 6.75mg olacak şekilde eriyik hazırlandı. Hazırlanan bu solüsyon RM5-220v 50 Hz karıştırıcısında bir gün bekletildi. Ertesi gün çalışma yapıldı.

3.5. Biyokimyasal İnceleme İçin Doku Alımı Ve Muhafazası:

Sıçanların batın yan duvarından alınan doku örnekleri, biyokimyasal değerlendirme yapılabildiği kadar serum fizyolojik içeren ependorflar içinde -20°C de çalışma zamanına kadar bekletildi ve işleme başlamadan hemen önce +4°C de erimeye bırakıldı. Eriyen doku örnekleri teker teker soğuklukları muhafaza edilerek tartıldı ve cam tüplere konuldu. Dokulara 1g doku 3 hacim (hacim/ağırlık) soğuk %1.15 M KCl eklendi. Homojenizatör ayarlandı ve dokular 16.000 devir/dakika hızda 3 dakika süreyle homojenize edildi. Enzim aktivite kaybı olmaması için kar dolu küvete homojenize edilen cam tüpler yerleştirildi. Daha sonra homojenatlar 14.000 xrpm'de +4°C 45 dakika soğuk santrifüj edilerek süpernatantları ependorflara ayrıldı. Bu ayrılan süpernatantlardan MDA ve protein düzeyleri ile SOD, CAT ve aktivite ölçümleri yapıldı.

3.5.1. Doku MDA (Malondialdehit) Analizi:

Aerobik şartlarda pH 3,4'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile örneğin 90–95°C'de inkübasyonu sonucu oluşan lipit peroksidasyonun sekonder ürünü olan MDA'nın TBA ile pembe renkli kompleks oluşturma esasına dayanır. Oluşan renk şiddeti ortamdaki MDA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır; 532 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirilir (81).

Çalışmada 50 mikrolitre süpernatant üzerine 750 mikrolitre % 20 lik asetik asit, 100 mikrolitre % 8,1 lik sodyum dodesil sülfat (SDS), 350 mikrolitre saf su ve 750 mikrolitre TBA (tiyobarbitrik asit) ekleyip karıştırdıktan sonra 45 dk kaynar suda tutuyoruz. Daha sonra 1/15 oranında hazırladığımız Pyridin-Butanol karışımından 2,5 mililitre ve deiyonize sudanda 0,5 mililitre ekledik. Soğutmalı santrifüjde (+4 santigrat derece 4000 rpm de 14 dakika) santrifüj edildikten sonra 532 nm de fotometrik olarak okutuldu. Değerler standart eğriden değerlendirilir (81).

3.5.2. Protein Analizi:

Bu metotta proteinlerin içerdiği tirozin ve triptofan rezidülerinin fosfotungustik-

fosfomolibdik asit ile verdiği renk reaksiyonunun 750 nm'deki absorbans ölçümüne dayanır (82).

Çalışmada %1 CuSo4 ve % 2 na-K tartarattan oluşan çözeltilerden 3 mililitre alınır üzerine 1/50 serum fizyolojikle sulandırılmış örnekten 300 mikrolitre süpernatant eklendikten sonra 300 mikrolitre saf su ekleyip karıştırdık 15 dakika bekledikten sonra 300 mikrolitre folin ceocalteu çözeltilisi ekleyip karıştırıyoruz. 30 dakika oda ısısında bekletip 750 nm köre karşı okutuyoruz (82).

3.5.3. Doku SOD (Süperoksit Dismutaz) Analizi:

SOD aktivitesi, hemolizatta Fridovich yöntemiyle saptanmıştır. SOD, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin (O_2^-) hidrojen peroksit ve moleküller oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Bu yöntem, ksantin ve ksantin oksidaz (XOD) kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin, 2-[4-iyodofenil]-3-[4-nitrofenol]-5-feniltetrazolium klorid (p-iyodonitrotetrazolium viyole: INT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazan boyasının 505 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin (OD) okunması esasına dayanmaktadır. Örnekte bulunan SOD, süperoksit radikallerini ortamdan uzaklaştırarak 2 numaralı formazan reaksiyonunu inhibe eder. Sonuçta oluşan kırmızı rengin OD'si SOD yokluğunda oluşan renge göre azalır. Bu aradaki farkın belirlenmesiyle SOD aktivitesi ölçülür (83).

Çalışmamızda 10 mikrolitre örneklerin süpernatantlarının üzerine 240 mikrolitre SOD fosfat tamponu ekledik ve bunun 25 mikrolitresi alınarak kuvars küvete koyduk, üzerine 125 mikrolitre hazırlanan ksantin oksidaz ve 850 mikrolitre hazırladığımız mixsubstrat karışımından ekleyerek Shimatsu UV.1601 spektrofotometresinde 505 nm kinetik olarak okuma yaparak çalıştık. Değerler standart eğriden değerlendirildi (83).

3.5.4. Doku CAT (Katalaz) Analizi:

CAT, H_2O_2 'nin yıkımını katalize eder. H_2O_2 'nin CAT tarafında yıkım hızı, H_2O_2 'nin 230 nm'de ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçülebilir (84).

CAT aktivitesi, hemolizatta Beutler yöntemiyle saptanmıştır. Çalışmada Süpernatantı 1/50 oranında distile su ile sulandırıyoruz. Dilüe edilen örnek 1 ml'sine 20 mikrolitre olacak şekilde etanol ekleyip tüplerin ağızlarını kapatıyoruz. 900 mikrolitre hazırlanan H_2O_2 (hidrojen peroksit), 50 mikrolitre Katalaz-tris tamponu ve 30 mikrolitre distile su ekleyerek 10 dakika inkubasyona tabi tutup üzerine üzerine hazırlanan süpernatant dan 20 mikrolitre ekleyerek 230nm de 2,5 dakika kinetik olarak okuma yapıyoruz (84).

3.6. Histopatolojik İnceleme:

Histopatolojik inceleme için doku örnekleri % 10'luk tamponlanmış formolde tesbit edildikten sonra, örneklerin tümü doku takip cihazında rutin takibe alınarak parafin bloklar hazırlandı. Bu parafin bloklardan mikrotom ile her doku örneği için 5 mikron kalınlığında seri kesitler hazırlanarak hemotoksilen eozin (HE) boyası ile boyandı. Işık mikroskobu ile histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Batın yan duvarındaki dokular; normal, inflamasyon, fibrin+inflamasyon, kollojen formasyon, kollojen+fibrin formasyonuna bakıldı (85).

Batın yan duvarındaki dokular normal, inflamasyon, fibrin+inflamasyon, kollojen formasyon, kollojen+fibrin formasyonu oluşumu yönünden bulgu yok [negatif (-)] ve bulgu var [pozitif(+)] olarak derecelendirildi (85).

3.7. İstatistik:

İstatistiksel açıdan değerlendirilmede, bilgisayar programı olarak SPSS for Windows istatistik programının release 9,05 versiyonu (SPSS Inc. ABD) kullanıldı. Gruplar adezyon sayısı, adezyon skoru, biyokimyasal ve histopatolojik veriler Kruskal-Wallis varyans analizi ile karşılaştırılmış ardından post-hoc test olarak iki grubun sayısal değişkenlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ve standart sapma şeklinde sunuldu. Mann-Whitney U testi için $p<0.05$, Kruskal-Wallis testi için $p<0.01$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Peritoneal Adezyonların Değerlendirilmesi:

Ondört günün sonunda ölen veya komplikasyon gelişen sıçan olmadı. 14. günde tüm sıçanlara ikinci laparotomi yapıldı. Gruplardaki hayvanların intraabdominal adezyon gradeleri, sayısı, skoru ve istatistiksel analiz sonuçları değerlendirildi (Tablo II, III, IV ve V).

Tablo II: Kontrol Grubu Peritoneal Adezyonların Değerlendirilmesi

Sıçan No	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Adezyon Sayısı	Toplam Skor	Adezyon Sayısı (Ortalama±SD)	Adezyon Skoru (Ortalama±SD)
1	0	0	1	0	0	1	2	2.3±0.94	4.7±2.58
2	0	0	0	1	1	2	9		
3	0	1	1	0	0	2	3		
4	0	1	2	1	0	4	8		
5	0	1	0	0	0	1	1		
6	0	1	2	0	0	3	5		
7	0	0	2	0	0	2	4		
8	0	0	3	0	0	3	6		
9	0	1	1	0	0	2	3		
10	0	1	1	1	0	3	6		
Ortalama						2.3	4.70		

Tablo III: İzotonik Grubu Peritoneal Adezyonların Değerlendirilmesi

Sıçan No	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Adezyon Sayısı	Toplam Skor	Adezyon Sayısı (Ortalama±SD)	Adezyon Skoru (Ortalama±SD)
1	0	1	1	0	0	2	3	1.9±0.73	3.4±1.77
2	0	1	0	0	0	1	1		
3	0	1	0	0	0	1	1		
4	0	1	1	0	0	2	3		
5	0	1	1	0	0	2	3		
6	0	0	2	0	0	2	4		
7	0	0	2	0	0	2	4		
8	0	0	0	1	0	1	3		
9	0	0	2	1	0	3	7		
10	0	1	2	0	0	3	5		
Ortalama						1.9	3.4		

Tablo IV: Tenoksikam Grubu Peritoneal Adezyonların Değerlendirilmesi

Sıçan No	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Adezyon Sayısı	Toplam Skor	Adezyon Sayısı (Ortalama±SD)	Adezyon Skoru (Ortalama±SD)
1	0	2	0	0	0	2	2	2.1±0.87	3.1±1.91
2	0	1	1	0	0	2	3		
3	0	1	1	0	0	2	3		
4	0	1	1	1	0	3	6		
5	0	1	0	0	0	1	1		
6	0	1	1	1	0	3	6		
7	0	1	1	0	0	2	3		
8	0	1	1	0	0	2	3		
9	0	0	0	0	0	0	0		
10	0	2	1	0	0	3	4		
Ortalama						2.1	3.10		

Tablo V: 5-ASA Grubu Peritoneal Adezyonların Değerlendirilmesi

Sıçan No	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Adezyon Sayısı	Toplam Skor	Adezyon Sayısı (Ortalama±SD)	Adezyon Skoru (Ortalama±SD)
1	0	0	0	0	0	0	0	1.2±0.78	2.2±1.75
2	0	0	1	0	0	1	2		
3	0	0	1	0	0	1	2		
4	0	0	1	1	0	2	5		
5	0	1	1	0	0	2	3		
6	0	0	0	0	0	0	0		
7	0	2	0	0	0	2	2		
8	0	1	0	0	0	1	1		
9	0	0	1	1	0	2	5		
10	0	0	1	0	0	1	2		
Ortalama						1.2	2.2		

Adezyon sayısı açısından Gruplar arasında hem sayısal, hemde istatistiksel farklılık varken ($p<0.05$), adezyon skoru açısından Gruplar arasında sayısal olarak önemli fark olmasına rağmen, Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Bu durum çalışmada kullanılan sıçan sayısının azlığından da kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda Kontrol Grubu sıçanların tamamında orta ve ileri derece adezyonlar saptanmıştır. Bu sonuç adezyon modelimizin etkili olduğunu göstermektedir.

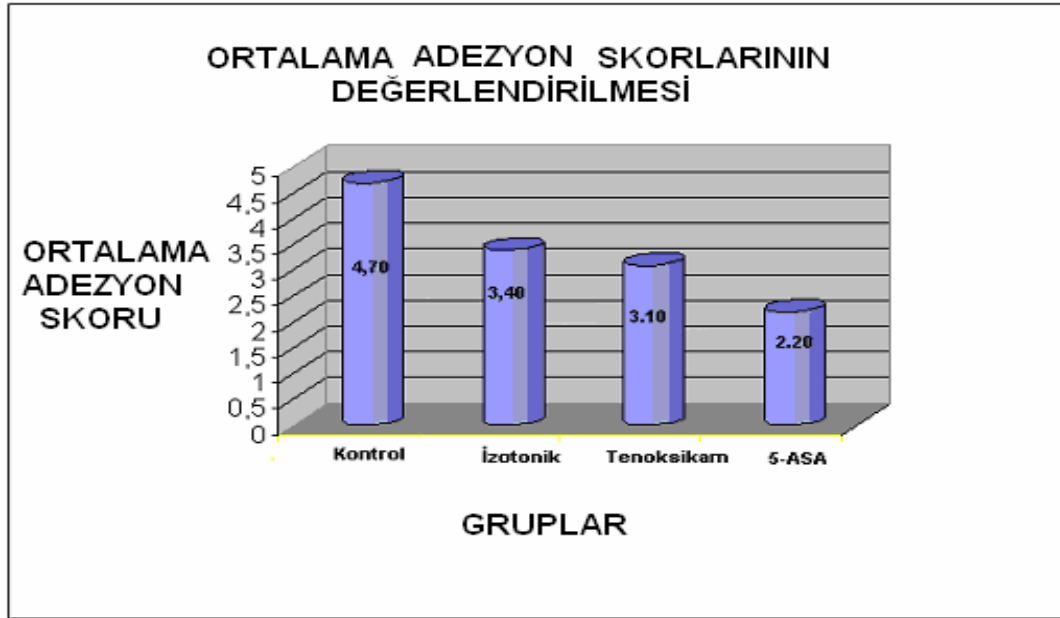
Gruplarda en az adezyon sayısı (1.2 ± 0.78) ve skoru (2.2 ± 1.75) 5-ASA Grubunda, en fazla adezyon sayısı (2.3 ± 0.94) ve skoru (4.7 ± 2.58) ise Kontrol Grubunda görülmüştür. Kontrol Grubunda bir sıçanda grade 4 adezyon tesbit edilmiştir.

Adezyon sayısı ve skoru açısından Kontrol Grubu ile İzotonik Grubunun değerlerinin benzer olduğu ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Kontrol Grubunun adezyon sayısı ve skorunun, 5-ASA Grubuna göre daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak da farkın anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

Tenoksikam Grubunun adezyon sayısı 5-ASA Grubuna göre daha fazla olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

Bunların dışındaki ikili Grup karşılaştırmalarında adezyon sayısı ve skoru açısından gruplararası anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo II, III, IV, V ve Şekil 14).



Şekil 14: Ortalama Adezyon skorlarının Değerlendirilmesi

4.2. MDA Değerleri Üzerine Etkiler:

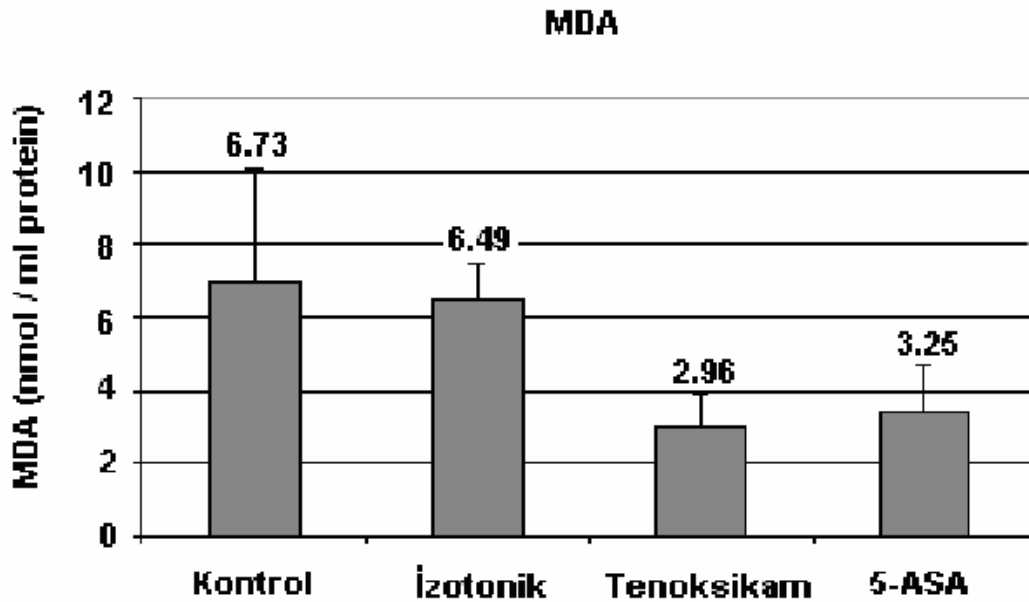
Batın yan duvarı dokusunda tespit edilen MDA değerleri incelendiğinde 1.51 nmol/ml protein ile 15.17 nmol/ml protein arasında değişen değerler elde edilmiştir. Kontrol ve İzotonik Grubunda MDA değerlerinin yüksek, Tenoksikam ve 5-ASA Grubunda ise düşük olduğu tespit edilmiştir. Ortalama MDA değerleri hesaplandığında en düşük MDA değerinin Tenoksikam Grubunda (2.96 ± 0.89 nmol/ml protein) olduğu, en yüksek değer ise Kontrol Grubunda (6.73 ± 3.35 nmol/ml protein) olduğu saptanmıştır (Tablo VI, Şekil 15).

Tablo VI: Batın Yan Duvarı Dokusunda Tespit Edilen MDA Değerleri (nmol/ml protein)

Gruplar	Sıçan 1	Sıçan 2	Sıçan 3	Sıçan 4	Sıçan 5	Sıçan 6	Sıçan 7	Sıçan 8	Sıçan 9	Sıçan 10	Ortalama±SD
Kontrol	7,28	2,98	4,26	6,58	7,16	3,68	15,17	6,81	6,74	6,73	6.73±3.35
İzotonik	6,04	4,88	6,54	5,69	7,78	6,00	6,11	6,42	7,31	8,17	6.49±0.99
Tenoksikam	2,28	1,51	3,41	1,74	2,63	3,99	3,72	3,44	2,98	3,95	2.96±0.89
5-ASA	3,75	1,90	2,59	2,24	3,37	4,10	3,83	3,52	3,25	3,99	3.25±0.76

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar arasındaki farkın nereden kaynaklandığı araştırıldığına;

Kontrol Grubu ile İzotonik Grubu arasında MDA değerlerinin benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). Kontrol Grubunun MDA değerleri, Tenoksikam Grubundan belirgin yüksekti ve bu iki Grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Kontrol Grubu MDA değerinin 5-ASA Grubundan daha yüksek olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). İzotonik Grubu MDA değerleri Tenoksikam ve 5-ASA Grubundan daha yüksekti ve aralarındaki fark anlamlı idi ($p<0.05$). 5-ASA ve Tenoksikam Grupları MDA değerleri birbirine yakındı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (tablo VI, Şekil 15).



Şekil 15: Gruplarda MDA Aktivitesi

4.3. SOD Değerleri Üzerine Etkiler

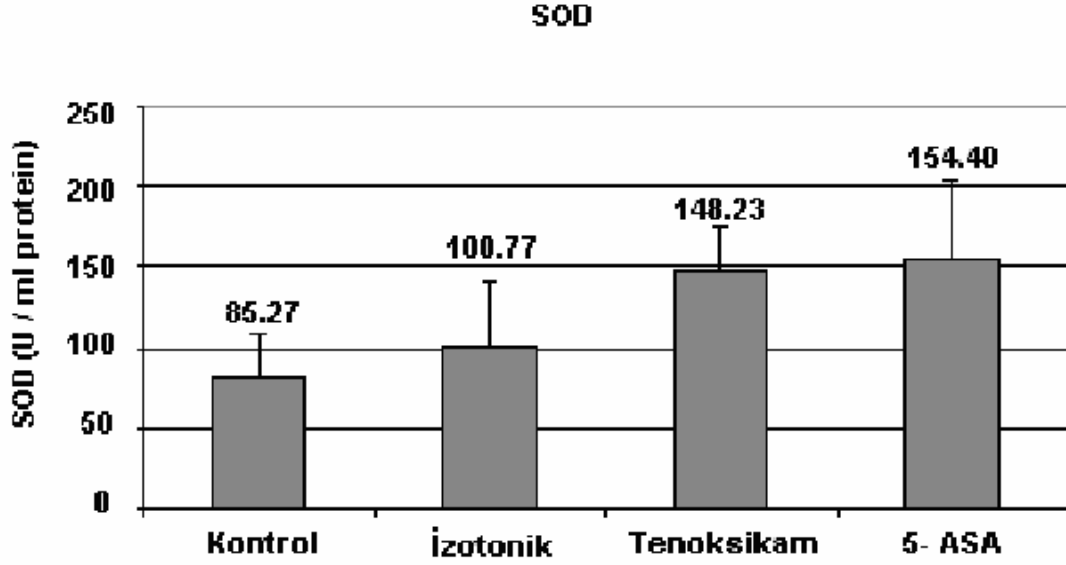
Batın yan duvarı dokusunda tespit edilen SOD değerleri incelendiğinde 66,5 Ü/ml protein ile 230,6 Ü/ml protein arasında değişen değerler elde edilmiştir. Ortalama SOD değerleri hesaplandığında en düşük SOD değerinin Kontrol Grubunda (85.27± 16.94 Ü/ml protein) olduğu ve en yüksek değer ise 5-ASA Grubunda (154.4±44.13 Ü/ml protein) olduğu saptanmıştır (Tablo VII, Şekil 16).

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar arasındaki farkın nereden kaynaklandığı araştırıldığında;

Kontrol Grubu ile İzotonik Grubu SOD değerleri birbirine oldukça yakındı ve aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Kontrol Grubunun SOD değerleri Tenoksikam Grubundan belirgin bir şekilde düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Kontrol Grubunun SOD değerleri 5-ASA Grubundan da belirgin bir şekilde düşüktü ve bu iki Grup arasında da anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). İzotonik Grubu SOD değerleri, Tenoksikam ve 5-ASA Gruplarına göre daha düşük olduğu görüldü ve aralarındaki fark anlamlı idi ($p<0.05$). 5-ASA ve Tenoksikam Grupları arasında SOD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo VII, Şekil 16).

Tablo VII: Batın Yan Duvarı Dokusunda Tespit Edilen SOD Değerleri (Ü/ml protein)

Gruplar	Sıçan 1	Sıçan 2	Sıçan 3	Sıçan 4	Sıçan 5	Sıçan 6	Sıçan 7	Sıçan 8	Sıçan 9	Sıçan 10	Ortalama±SD
Kontrol	100.7	81.8	81.8	76.4	121.0	71.3	69.6	98.4	85,2	66.5	85.27±16.94
İzotonik	113.0	96.1	71.3	210.3	85.7	68.1	98.4	80.0	103.0	81.8	100.77±41.00
Tenoksikam	205.5	135.8	167.1	115.6	152.4	167.1	135.8	148.9	118.3	135.8	148.23±26.73
5-ASA	167.1	148.9	230.6	196.3	118.3	145.5	179.0	135.8	154,4	68.1	154.40±44.13



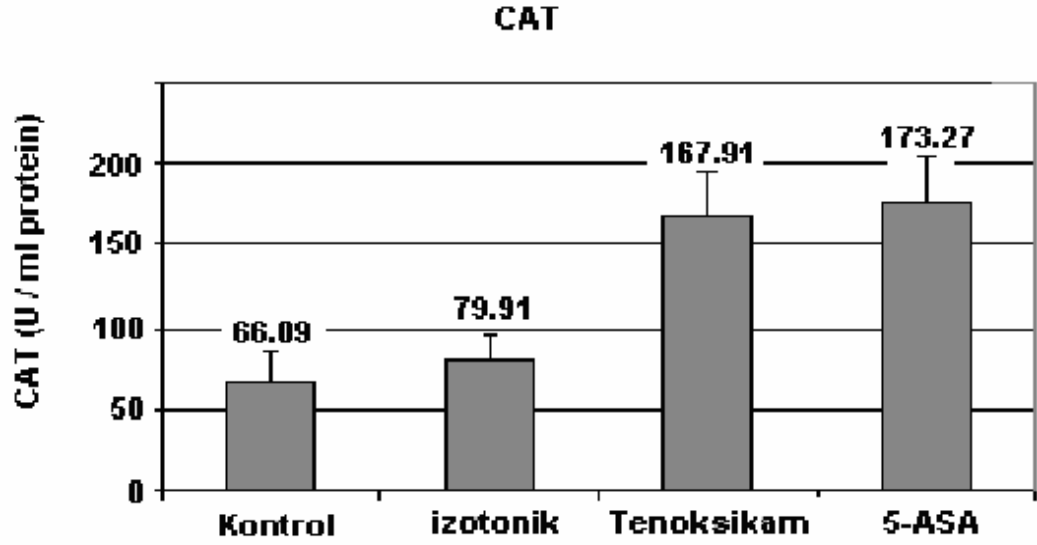
Şekil 16: Gruplarda SOD aktivitesi

4.4. CAT Değerleri Üzerine Etkiler

Batın yan duvarı dokusunda tespit edilen CAT değerleri incelendiğinde 28,2 Ü/ml protein ile 274,6 Ü/ml protein arasında değişen değerler elde edilmiştir. Kontrol ve İzotonik Gruplarında CAT değerlerinin düşük olduğu, 5-ASA ve Tenoksikam Gruplarında ise yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ortalama CAT değerleri hesaplandığında en düşük değer Kontrol Grubunda (66.09 ± 23.90 Ü/ml protein) olduğu ve en yüksek değer ise 5-ASA Grubunda (173.27 ± 44.49 Ü/ml protein) olduğu saptanmıştır (Tablo VIII, Şekil 17).

Tablo VIII: Batın Yan Duvarı Dokusunda Tespit Edilen CAT Değerleri (Ü/ml protein)

Gruplar	Sıçan 1	Sıçan 2	Sıçan 3	Sıçan 4	Sıçan 5	Sıçan 6	Sıçan 7	Sıçan 8	Sıçan 9	Sıçan 10	Ortalama±SD
Kontrol	81.0	77.4	31.7	59.8	28.2	77.4	109.1	56.3	66,1	73.9	66.09±23.90
İzotonik	63.4	66.9	84.5	66.9	95.0	116.2	98.6	88.0	77.4	42.2	79.91±21.13
Tenoksikam	204.2	214.7	137.3	158.4	109.1	274.6	165.4	102.1	186.6	126.7	167.91±53.49
5-ASA	154.9	105.6	172.5	207.7	214.7	221.8	102.1	221.8	173.2	158.4	173.27±44.49



Şekil 17: Gruplarda CAT aktivitesi

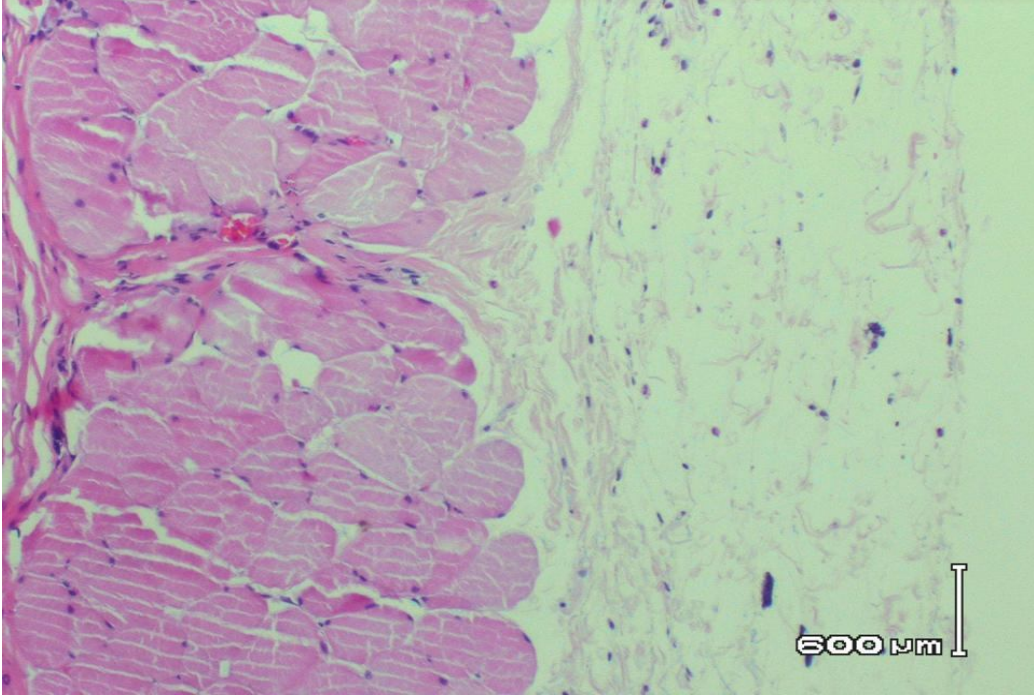
Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Gruplar arasındaki farkın nereden kaynaklandığı araştırıldığında;

Kontrol Grubu ile İzotonik Grubu arasında CAT değerleri birbirine yakın olduğundan aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Kontrol Grubunun CAT değerleri Tenoksikam Grubunun değerlerine göre daha düşük olduğu görüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Kontrol Grubu CAT değerleri 5-ASA Grubundan da belirgin bir şekilde düşüktü ve bu iki Grup arasında da anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). İzotonik Grubu CAT değerleri Tenoksikam ve 5-ASA Gruplarının değerlerinden daha düşüktü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). 5-ASA ve Tenoksikam Gruplarının CAT değerleri birbirine oldukça yakın olduğundan, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo VIII, Şekil 17).

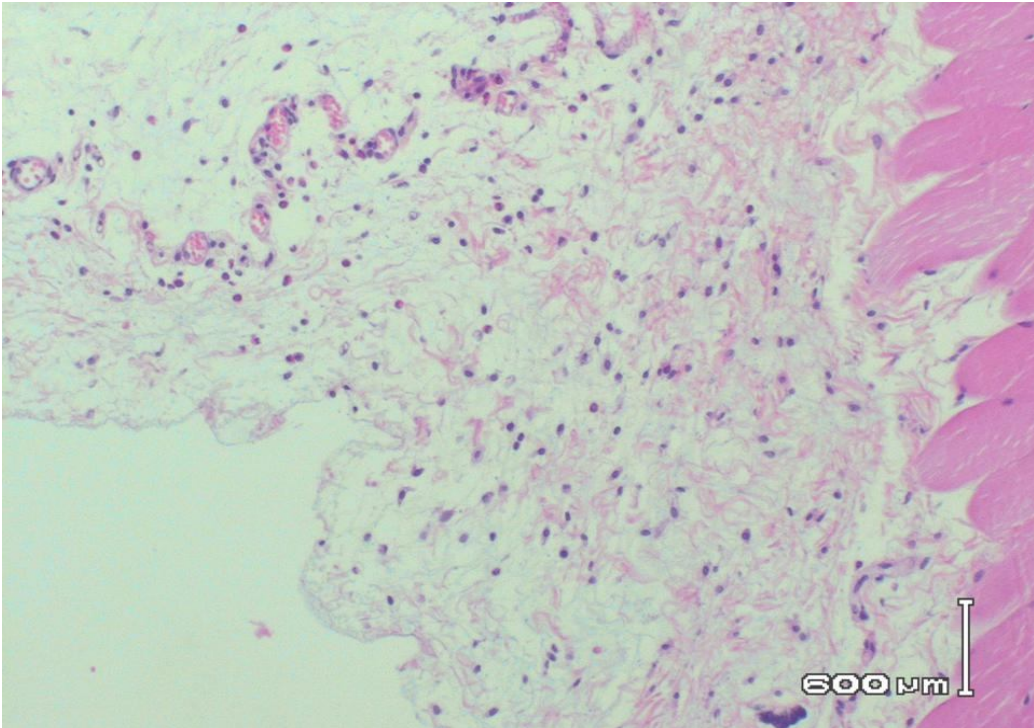
4.5. Histopatolojik Bulgular:

Hematoksilen-Eosin ile boyanmış olan batın yan duvarı dokularının ışık mikroskopuyla incelenmesinde; fibrin+inflamasyon, kollajen formasyon, kollajen+fibrin oluşumu hiçbir grupta izlenmemiştir. Kontrol Grubunda 9 sıçanda (% 90) inflamasyon görülürken, sadece 1 sıçanda (%10) inflamasyon izlenmemiştir. İzotonik Grubunda ise 10 sıçanda da (% 100) inflamasyon görülmüştür. Tenoksikam Grubunda ise sıçanların tamamı (%100) normal olarak değerlendirildi. 5-ASA Grubunda ise 9 sıçan (%90) normal iken 1

sıçanda (% 10) inflamasyon tespit edildi (Şekil 18 ve 19, Tablo IX). Bu sonuçlara göre Tenoksikam ve 5-ASA'nın antiinflamatuvar etkilerinin yeterli olduğu kanaatine varıldı.



Şekil 18: Batın Yan Duvarında Normal Doku H&E x 100



Şekil 19: Batın Yan Duvarında Hafif İnflamasyonlu Doku H&E x 100

Tablo IX: Batın Yan Duvarında Tespit Edilen Histopatolojik Bulgular

	Sıçan	Normal	İnflamasyon	Fibrin + İnflamasyon	Kollajen Formasyonu	Kollajen + Fibrin Formasyonu
KONTROL	1.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	2.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	3.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	4.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	5.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	6.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	7.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	8.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	9.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	10.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
İZOTONİK	11.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	12.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	13.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	14.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	15.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	16.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	17.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	18.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	19.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	20.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
TENOKSİKAM	21.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	22.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	23.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	24.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	25.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	26.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	27.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	28.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	29.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	30.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
5-ASA	31.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	32.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	33.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	34.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	35.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	36.	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
	37.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	38.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	39.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	40.	Var	Yok	Yok	Yok	Yok

5. TARTIŞMA

Ortalama yaşam süresinin artmasına bağlı abdominopelvik cerrahi girişim sayısı artmıştır. Adezyonlar insanlarda, abdominopelvik girişimlerin başlangıcından günümüze ameliyat sonrası adezyon gelişimi önemli bir sorun olmuştur. Adezyon gelişimini önlemek veya azaltmak için kullanılan çeşitli cerrahi sonrası araçlarının gelişimiyle birlikte cerrahi enstrumentasyon ve tekniklerindeki büyük ilerlemelere rağmen bu gün hala peritoneal postoperatif adezyonlar genel cerrahlar ve kadın doğum uzmanları tarafından büyük bir klinik problem olarak karşımızda durmaktadır (86).

Postoperatif adezyonlar; doğurganlık çağındaki kadınlarda sekonder infertilitenin oluşumunda, kronik abdominal ve pelvik ağrı, barsaklarda sıklıkla mekanik ileus gibi çok önemli sorunlara neden olabilir. Abdominopelvik organların fizyolojik fonksiyonlarını bozan ve çoğunlukla ameliyat sonrası oluşan bir morbidite sorunudur. Postoperatif peritoneal adezyon ile ilgili komplikasyonlara maruz olmayan hastalar için tekrar laparotomi gerekliliği durumunda adezyonların varlığı ameliyat süresini uzatabileceği ve barsak, mesane, kan damarları gibi abdominopelvik organlarda yatrogenik yaralanma riskini artırabileceği her zaman dikkat edilmesi gereken bir konudur (87).

Adezyonlar, hasta ve hekim açısından iş gücü kaybı ve hasta maliyetlerinin artması ulusların sosyal güvenlik kurumlarının aktüeryal dengesinin bozulmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesi ya da azaltılması araştırmacıların ilgisini çekmiş, birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır (88).

Adezyon oluşumu postoperatif peritoneal yüzeyler arasında inflamatuvar cevabın önemli rol oynadığı bildirilmiştir. İnflamatuvar sürecin baskılanması sonucu adezyonların önlenmesi ya da azaltılması söz konusu olabilir (89).

Travma sonucu ortaya çıkan inflamatuvar yanıt postoperatif peritoneal adezyon oluşmasına giden sürecin tetiğini çekmektedir. Peritoneal yüzeylerin yaralanması sonucu, mast hücrelerinden histamin ve vasoaktif kininler salgılanarak kapiller permeabilitede artışa ve seroanginöz vasıfta birikime neden olur. Bu eksuda özelliğindeki oluşum absorbe edilmediği zaman peritoneal yüzeyler ile komşu organlar veya batın ön duvarı arasında fibröz adezyonlar oluşur (90).

Oksifenbutazon, ibuprofen, indometasin ve tenoksikam gibi nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar birçok araştırmacı tarafından yapılan deneysel çalışmalarda postoperatif peritoneal adezyonu engel olduğu ya da azalttığı bildirilmektedir. Bu etkisini;

ödem oluşumu, lökosit migrasyonu ve trombosit agregasyonunda önemli rol oynayan prostoglandin sentezini araziidonik asit metabolizması üzerinden inhibe ederek eksuda salgısını azaltırlar. Endojen doku plazminojen aktivatörü salınımını artırıp fibrinolizise sebep olurlar. Bu ilaçlar ayrıca lizozomal membran stabilizasyonu ve trombosit agregasyonunu önleyici etkileri ile gösterirler. Ancak bu ilaçlar yara iyileşmesine olumsuz etkileri, kanama bozuklukları gibi sistemik komplikasyonları nedeniyle klinikte rutin kullanıma girememiştir (91).

5-Aminosalisilik asid (5-ASA), sulfasalazine and mesalamine 50 yıldır kullanılıyor, fakat 5-ASA etkisinin mekanizması halen açık değildir. 5-ASA bileşikleri, kolonu iltihap aracılı hasardan koruyabilen birçok yeteneğe sahiptir. 5-ASA'nın doğrudan serbest radikalleri temizlediği, lökotrien üretimini, lökotrien B4 (LTB4)'e kemotaktik cevabı ve ülseratif kolitli hastalardan elde edilen mukozal biyopsi kültürlerinde interlökin-1(IL-1)'in hücre salınımını engellediği ispatlandı. Distal kolitli hastalarda mesalaminin enema ya da supozituar şeklinde direkt olarak uygulaması da etkilidir. Lokal uygulamanın amacı maksimum mukozal antiinflamatuvar etkisini sağlamak ve minimal sistemik etki ile ilacın yan etkilerini azaltmaktır. Mesalamine'nin rektal kullanımı, distal kolon boyunca splenik fleksura seviyesine kadar etkilidir (92-97).

Mesalamine etkisinin kesin mekanizması açık değildir, fakat muhtemelen antiinflamatuvar özelliklerinin bir birleşiminden kaynaklanabilir. Mesalamine'nin IL-1 üretimini ve Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)'yı bloke ettiği gösterilmiştir. Sulfasalazin'in TNF- α 'nın reseptörüne bağlanmasını ve böylelikle takip eden inflamatuvar cevapları engellediği de bulunmuştur (12-14). Mesalamine, iltihaplı bağırsak örneklerindeki ProstaglandinE2 (PGE2) üretimini engelleyerek siklooksijenaz yolunun kuvvetli bir inhibitörüdür. Antiinflamatuvar etkinliğinin lökotrien metabolizması üzerine olan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Mesalamine bilinen en etkili serbest radikal temizleyicisi ve antioksidanlardan biridir (9-11). 5-ASA etkilerinin birçoğu Nuclear Factor-kB (NF-kB)'nin aktivasyonunun engellenmesi ile de açıklanabilir. Aktive edilmiş NF-kB, Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitlilerdeki iltihaplı mukozadaki makrofaj ve epitel hücrelerinde tesbit edildi. Mesalamine'nin, uyarılmış NF-kB aktivasyonu, NF-kB nükleer translokasyonu, İnhibe Edici kBa(IkBa) yıkılımını engellediği gösterilmiştir (97-100).

Yamada ve ark. ve diğer bazı araştırmacılar 5-ASA'nın güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ve O_2^- , OH^- ve peroksit radikallerini temizlediğini göstermişlerdir. Bu çalışmaların sonucunda 5-ASA'nın aktivitesinin daha çok antioksidan aktivitesine bağlı

olduğu düşünölmektedir. Sulfasalazin ve metabolitleri olan sulfapiridin ve 5-ASA aynı zamanda hidroksil radikallerini de çok etkili olarak uzaklaştırmaktadır (101).

Aslan ve ark. deneysel kolon anastomozunun iyileşmesine mesalamine'nin etkisi üzerine yaptıkları çalışmada, istatistiksel olarak patlama basıncı üzerine önemli bir etkisi olmamasına rağmen pozitif etkilere sahip olduğunu belirtmişler. Destekleme şekline dayanan hidroksiprolin seviyeleri üzerinde istatistiksel olarak önemli etkisi olduğunu ve deneysel anastomoz modelindeki histopatolojik anastomoz iyileşmesi üzerine istatistiksel olarak önemli pozitif etkileri olduğunu ifade etmişlerdir (102).

I.F. Sufiyarov'un deneysel olarak postoperatif peritoneal adezyonları önlemek için 5-ASA ile modifiye edilmiş hyaluronik asid'den oluşan film tabakalarını kullandığı çalışmasında; postoperatif peritoneal adezyonları istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalttığını tespit etmiştir. Bu etkisini, yara yüzeyinin sınırlandırılması, mezotelyal hücrelerin rejenerasyon hızının artması için optimal şartların oluşmasına bağlı olduğunu ifade etmektedir (103).

Postoperatif peritoneal adezyon patogeneğinde elde edilen bilgiler henüz istenen düzeyde olmasada řu temel sonuca ulaşılmıştır; adezyon gelişiminde iskemi ve inflamasyon en önemli rolü oynamaktadır.

Bu bilgiler ışığında, 5-ASA (Mesalamine) molekülünün tek başına olarak postoperatif peritoneal adezyonları önlemede yapılmış literatür çalışması olmadığını tespit ettik. Bizde çalışmamızda 5-ASA molekülünün intraperitoneal inflamatuvar olayları azaltarak, postoperatif peritoneal adezyonları azaltıp azaltmadığı ve benzer etkinliğe sahip tenoksikam molekülü ile karşılaştırılmasını araştırdık. Çalışmada oluşturduğumuz deneysel modelde künt çekum travması oluşturularak intraperitoneal adezyon mekanizması başlatılmış ve 5-ASA'in adezyona olan etkisi, tenoksikam, izotonik ve kontrol grubuna göre araştırılmıştır. Tüm gruplarda intraabdominal adezyonun sayı ile skoru değerlendirilmiş ve 5-ASA'nın diğer gruplara göre adezyonları anlamlı oranda azalttığını gözlenmiştir.

Deneklerde kontrol grubunda toplam 23 adet adezyon, izotonik grubunda toplam 19 adezyon, tenoksikam grubunda 21 adezyon sayılırken, 5-ASA grubunda sadece 12 adet adezyon olduğu görölmüştür. Önemli bir noktada 5-ASA grubunda genellikle 1. ve 2. derece adezyon görülmesi, 4. derece adezyondan hiç görölmemesidir. Diğer gruplarda adezyonun sayıca yüksek olması yanında, adezyon derecelerinin de yüksek olması (ortalama 2. ve 3. derece) dikkatimizi çekmektedir. Sıçanlarda yapmış olduğumuz bu çalışmamızda, 5-ASA'nın intraabdominal adezyonu azaltıcı bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Fakat bu etkisinin mekanizması, kliniğe uygulanabilirliği açısından değişik hayvan çalışmalarına ihtiyaç olduğu

muhakkaktır.

Aktive olmuş fagositler tarafından üretilen Serbest Oksijen Radikalleri (SOR), mikrobisidal olup, istenmeyen bir şekilde doku hasarına da neden olabilmektedirler. Fagositler, SOR'ini yabancı mikroorganizmalara karşı savunma sistemi olarak kullanmaktadırlar. Bununla birlikte savunma sistemi de zarar görmektedir. Gerçekte, birçok inflamatuvar hastalıklar SOR'nin neden olduğu doku hasarı neticesinde gelişmektedir (104). Benzer şekilde çalışmamızda da 5-ASA ve Tenoksikam verilen sıçanlarda, kontrol ve izotonik gruplarına göre CAT ve SOD seviyelerinin anlamlı bir şekilde yüksek olması, oksidatif strese karşı verilen kompensatuvar cevabı gösteriyor olabilir. Diğer bir ifade ile 5-ASA ve Tenoksikam, antioksidan olarak görev yapıyor ve oksidatif stresi azaltıyor olabilirler.

Çalışmamızda dikkatimizi çeken diğer bir sonuç ise, 5-ASA ve Tenoksikam gruplarında, kontrol ve izotonik gruplarına göre belirgin şekilde daha düşük tespit edilen MDA değerleridir. Bu da indirgenmiş oksidatif stresin daha az adezyon formasyonuna neden olabileceğini göstermektedir.

Elde etmiş olduğumuz bu sonuçlar, intraabdominal adezyon formasyonunda Oksidan/antioksidanlar arasındaki dengenin önemli olduğunu düşündürmektedir.

İnflamasyon, SOR'nin neden olduğu doku hasarı neticesinde geliştiğinden, 5-ASA ve tenoksikam antioksidan etki yaparak, kontrol ve izotonik gruplarına göre daha az inflamatuvar yanıtı neden olmuşlardır.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu deneysel çalışmada intraperitoneal uygulanan 5-ASA'nın, postoperatif intraabdominal adezyon formasyonunu azalttığını gözlemledik. Günümüzde insan sağlığında Crohn hastalığı, Ülseratif kolit gibi hastalıklarda yaygın olarak kullanılan 5-ASA (Mesalamine)'nin bu etkisinin mekanizmalarını aydınlatabilmek, başka ilaçlar ile kombine ederek etkisinin şiddetini değerlendirmek için daha ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

1. Adezyon modelimiz başarılı bir modeldir. Deneyimizde ölen sıçan olmamıştır, yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlar görülmemiştir.

2. Adezyon sayısı en az 5-ASA uygulanan Grupta, en fazla da Kontrol Grubunda görülmüştür. 5-ASA Grubu ile Kontrol ve Tenoksikam Grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0.05$). Diğer Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).

3. Adezyon Skoru açısından 5-ASA uygulanan Grup ile Kontrol Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ve 5-ASA Grubunda daha azdır ($p<0.05$). Diğer Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).

Kontrol Grubunda bir sıçanda grade 4 adezyon izlendi. 5-ASA Grubunda ise iki sıçanda hiç adezyon yoktu ve grade 4 adezyona rastlanmadı.

4. Kontrol Grubu ile İzotonik Grubu MDA değerleri birbirine yakın idi ($p>0.05$). 5-ASA ve Tenosikam verilen Grupların MDA düzeyleri, Kontrol Grubu ile İzotonik Grubuna göre daha düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 5-ASA ve Tenoksikam verilen Grupların MDA düzeyleri de birbirine yakındı ($p>0.05$).

5. Antioksidan enzimlerden SOD ve CAT düzeyleri, Kontrol ve İzotonik Gruplarına göre, 5-ASA ve Tenoksikam verilen Gruplarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

6. Histopatolojik incelemede 5-ASA ve Tenoksikam verilen Grupların antiinflamatuvar etkisi, Kontrol ve İzotonik Gruplarına göre belirgin derecede yüksekti (% 90 ve %100).

7. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının medikal tedavisinde kullanılan 5-ASA'nın, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri geniş çalışmalar ile araştırılmalıdır. Postoperatif peritoneal adezyonları önlemede iyi bir alternatif olabilir. Ancak bu sonuçların kliniğe uygulanabilirliği açısından daha ayrıntılı ileri deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg*. 1982;69:241–243.
2. Barbul A. Wound Healing. Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE(eds), In *Schwartz's Principles of Surgery* 8 th. Ed. McGraw-Hill, Philadelphia 2005; pp. 223–248.
3. Arıkan S, Adas G, and Barut G. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesion and wound healing. *Am J Surg* 2005;189:155–160.
4. Jansen RP. Prevention of pelvic peritoneal adhesions. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1991;3:369–374.
5. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M et al. Reduction of Surgey- Induced Peritoneal Adhesions by Methylene Blue. *Am J Surg* 1998;175:30–32.
6. Hodgkin T. *Lectures on the Morbid Anatomy of the Serous and Mucous Membranes*. Vol. 1 London, Simpkin Marshall and Co, 1836.
7. Gibson CL. A Study of 1000 Operations for Acute İntestinal Obstruction. *Ann Surg* 1900;32:486–514.
8. Menzies D, Ellis H. İntestinal Obstruction from Adhesions-How Big is the Problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60–63.
9. Vick RM. Statistics of Acute İntestinal Obstruction. *Br Med J*. 1932;2:546–548.
10. Karaca S. Metilen mavisinin postoperatif adezyonlar ve yara iyileşmesi üzerine etkisi (Uzm. Tezi), Ankara Onkoloji Hastanesi Gen Cerr. 2001.
11. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet*. 1971;133:497–511.
12. Bryant LR. An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1963;106:892–897.
13. Gotloib L, Oreopoulos DG. Transfer across the peritoneum: passive or active. *Nephron* 1981;29:201–202.
14. Graham GR, Tarchia MG, Dankevich KA, et al. Surface active material inperitoneal effluent of CAPD patients. *Perit Dial* 1985;5:109–111.

15. Solomkin JS, Wittmann DW, West MA, et al. Intraabdominal Infection. Principles of Surgery, (Ed) Schwartz SL, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, 7th Edition Vol 2, New York, St Louis, Mcgraw-Hill inc, 1999; 1515–1534.
16. Arslan MK. Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi engelleyen faktörler. Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı 1. Baskı. Nobel, İstanbul 2003; s. 9–34.
17. Mitchell RN. Wound Healing. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL(eds), In Robbins Basic Pathology 7 th ed. Philadelphia, W.B.S.C. 2003; pp: 61–78.
18. Erdoğan G. Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde metilen mavisi ve karboksimetil sellüloz + sodyum hyaluronik asidin etkileri (Uzm. Tezi). GATA, Genel Cerr. İstanbul: 1999.
19. Sarr MG, Tito WA. İntestinal Obstruction. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, (Ed) Zuidema GD, 4th Edition Vol 5, Philadelphia, London, Toronto, Montreal Sidney, Tokyo, WB Saunders Company, 1996; 387–389.
20. Welch JP. Adhesions: Bowel Obstruction, Diferential Diagnosis and Clinical Managemen 8 (Ed) Welch JP. Philadelphia WB Saunders Company, 1990; 154–165.
21. Cheong YC, Laird SM, Shellton JB, et al: The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: A pilot study. *Hum Reprod* 2002; 17:1039–1045.
22. Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, et al. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the sıçan model. *Fertil Steril* 1996; 66:1018–1022.
23. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996;41:35–41.
24. Ryan GB, Grobety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. *Am J Pathol* 1971; 65:117-148.
25. Polubinska A, Winckiewicz M, Staniszewski R, et al. Time to reconsider saline as the ideal rinsing solution during abdominal surgery. *Am J Surg* 2006; 192:281–285.
26. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. *Am J Surg* 1973; 126:345–353.
27. Sanfilippo JS, Barrows GH, Yussman MA. Comparison of Avitene, topical thrombin, and

- Gelfoam as sole haemostatic agents in tuboplasties. *Fertil Steril* 1980; 33(3):311–316.
28. Larsson B, Nisell H, Grandberg I. Surgicel-an absorbable haemostatic material in prevention of peritoneal adhesions in rats. *Acta Chir Scand* 1978; 134(6):375–378.
 29. Raftery A. Absorbable haemostatic materials and intraperitoneal adhesion formation. *Br J Surg* 1980; 67:57–66.
 30. Tingstedt B, Nehez L, Lindman B, et al. Efficacy of bioactive polypeptides on bleeding and intra-abdominal adhesions. *Eur Surg Res* 2007; 39(1):35–40.
 31. Goldberg EP, Sheets JW, Habal MB. Peritoneal adhesions: prevention with the use of hydrophilic polymer coatings. *Arch Surg* 1980; 115:776–780.
 32. Diamond MP, De Cherney AH. Pathogenesis of adhesion formation/reformation: application to reproductive pelvic surgery. *Microsurgery* 1987; 8:103–107.
 33. Choe JK, Dawood MY, Andrews AH. Conventional versus laser reanastomosis of rabbit ligated uterine horn. *Obstet Gynecol reanastomosis of rabbit ligated uterine horn. Obstet Gynecol* 1983; 61:689–694.
 34. Pittaway DE, Maxson WS, Daniell JF. A comparison of the CO₂ laser and electrocautery on postoperative intraperitoneal adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril* 1983; 40:366–368.
 35. Sutton C, MacDonald R. Laser laparoscopic adhesiolysis. *J Gynecol Surg* 1990; 6(3):155–159.
 36. Brokelman WJ, Holmdahl L, Bergstrom M, et al. Peritoneal fibrinolytic response to various aspects of laparoscopic surgery: a randomized trial. *J Surg Res* 2006; 136(2):309–313.
 37. Rodgers K, Girgis W, diZerega GS, et al. Intraperitoneal tolmetin prevents postsurgical adhesion formation in rabbits. *Int J Fertil* 1990; 35:40–45.
 38. Nishimura K, Nakamura RM, diZerega GS. Biochemical evaluation of postsurgical wound repair: prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *J Surg Res* 1983; 34:219–226.
 39. Risberg BO. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577:32–39.
 40. Blauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril* 1988; 49(1):144–149.
 41. Turkcapar AG, Ozarlan C, Erdem E, et al. The effectiveness of LMWH on adhesion

- formation in experimental rat model. *Int Surg* 1995; 80(1):92–94.
42. Sahin Y, Saglam A. Synergistic effects of carboxymethylcellulose a low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:70–73.
 43. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 147–153.
 44. Doody KJ, Dunn RC, Buttram Jr VC. Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1989; 51:509–512.
 45. Gutmann JN, Penzias AS, Diamond MP. Adhesions in reproductive surgery. In: Wallach EE, Zaccur HA, editors. *Reproductive medicine and surgery*. St. Louis: Mosby; 1995; p: 681–693.
 46. Sanfilippo JS, Booth RJ, Burns CD. Effect of vitamin E on adhesion formation. *J Repro Med* 1995; 40(4):278–282.
 47. Tokmak H, Tibet HB, Balkanli M, ve ark. Postoperatif yapisikliklerin onlenmesinde vitamin E'nin sinerjistik etkileri. *Turk J Surg* 1995; 11(3):162–167.
 48. Salaris SC, Babbs CF, Voorhees WD. III. Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase. A potential new drug for the attenuation of ischemial reperfusion injury. *Biochem Pharmacol*. 1991; 42(3):499–506.
 49. Cetin M, Ak D, Duran B, et al. Use of methylene blue and N, O-carboxymethylchitosan to prevent postoperative adhesions in rat uterine horn model. *Fertil Steril* 2003; 80:698–701.
 50. Dinc S, Ozaslan C, Kuru B, et al. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. *Can J Surg* 2006;49(5):321–328.
 51. Schroer RH. Antithrombotic potential of pentoxifylline. A hemorheologically active drug. *Angiology* 1985;36:387–398.
 52. Tarhan OR, Barut I, Sutcu R, et al. Pentoxifylline, a methyl xanthine derivative, reduces peritoneal adhesions and increases peritoneal fibrinolysis in rats. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209:249–255.
 53. Aarons CB, Cohen PA, Gower A, et al. Statins (HMG-CoA Reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Ann Surg*

2007;245(2):176–184.

54. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg* 2001; 18:260–273.
55. Holmdahl L. Making and covering of surgical footprints. *Lancet* 1999;353:1456–1457.
56. Davies D. Kinetics of icodextrin. *Perit Dial Int* 1994; 14(2): 45–50.
57. Carta G, Cerrone L, Iovenitti P. Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31:39–41.
58. Burns JW, Skinner K, Colt J, et al. Prevention of tissue injury and postoperative adhesion by precoating tissues with hyaluronic acid solution. *J Surg Res* 1995; 59:644–652.
59. Hills BA. Role of surfactant in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20:503–515.
60. Ar'Rajab A, Snoj M, Larsson K, et al. Exogenous phospholipid reduces postoperative peritoneal adhesions in rats. *Eur J Surg* 1995; 161:341–344.
61. 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; 77:671–688.
62. Fredericks CM, Kotry I, Holtz G, et al. Adhesion prevention in the rabbit with carboxymethylcellulose. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:667–670.
63. Mediana M, Paddock HN, Connelly RJ, et al. Novel antiadhesion barrier does not prevent anastomotic healing in a rabbit model. *J Invest Surg* 1995; 8(3):179–186.
64. Li TC, Cooke ID. The value of an absorbable adhesion barrier, interceed, in the prevention of the adhesion reformation following microsurgical adhesiolysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:335–339.
65. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, et al. A model for sidewall adhesion in the rabbit; reduction by an absorbable barrier. *Microsurgery* 1987; 8:197–200.
66. Haney AF. Removal of surgical barriers of expanded polytetrafluoroethylene at second-look laparoscopy was not associated with adhesion formation. *Fertil Steril* 1997;68:721–723.
67. Hemadeh O, Chilukuri S, Bonet V. Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethylcellulose and oral vitamin E. *Surg* 1993; 114: 907- 910.

68. Schneider A, Bennek J, Olsen KO, et al. Experimental study evaluating the effect of a barrier method on postoperative intraabdominal adhesions. *Dig Dis Sci.* 2006; 51(3):566–570.
69. Yang J, Dai C, Liu Y. Systemic administration of naked plasmid encoding Hepatocyte growth factor ameliorates chronic renal fibrosis in mice. *Gene Ther* 2001; 8:1470–1479.
70. Liu HJ, Wu CT, Duan HF, et al. Adenoviral-mediated gene expression of Hepatocyte growth factor prevents postoperative peritoneal adhesion in rat model. *Surg* 2006;140(3):441–447.
71. Noble TB. Plication of the small intestine as prophylaxis against adhesions *Am. J. Surg* 1937: 35–41.
72. Sclabas G, Heller G, Lüdin A. et al. Late results of Childs-Phillps mesenteric plication for therapy and prevention of small intestine ileus. *Chirurg.* 1997; 68:693–699.
73. Ulusoy Karatopuk D. Tenoksikamın Sebep Olduğu Karaciğer Hasarlanmasının İmmunohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi.(Yük. Lis. Tezi) Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embiryoloji Anabilim dalı. Isparta: 2007
74. Binder D, Hromatka O, Geissler F, et al. Analogues and derivatives of tenoxicam. 1. Synthesis and antiinflammatory activity of analogues with different residues on the ring nitrogen and the amide nitrogen. *J Med Chem.* 1987;30(4): 678–682.
75. The Merck index, 11th Edition, Merck and Co. Inc., Rahway, 1989.
76. Gonzales JP, Todd PA. Tenoxicam preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficiency, *Drugs* 1987; 34:289–310.
77. Woolf TF, Radulovic LL. “Oxicams: metabolic disposition in man and animals” *Drug Metab. Rev* 1989; 21:255–276.
78. Joseph H.sellin and Pankaj Jay Pasricha. *Goodman & Gilman’s Pharmacology Basis of Therapeutics*, 11th Edition. USA 2006; 1009–1021.
79. Swolin K. Experimentelle studien zur Proflaxe von intraabdominalen verwachsungen. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996; 45:473–477.
80. Manfred N. Stefan Saad, MD. Influence of Polyethylene Glycol 4000 and Dextran 70 on Adhesion Formation in Rats. *J Surg Res.* 1997; 67:113–118.
81. Ohkawa H, Ohishi N, Tagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 1979;195:351–358.

82. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951;193:265–275.
83. Fridovich I, Superoxide dismutase. *Adv. Enzymol.* 1974; 41:35–97.
84. Beutler E, Red Cell Metabolism. A manual of biochemical methods. 2nd edition, Grune and Stratton Inc. New York ; 1984.
85. Celebioglu B, Eslambouli NR, Olcay E, et al. The Effect of Tenoxicam on Intraperitoneal Adhesions and Prostaglandin E2 Levels in Mice, *Anesth Analg.* 1999; 88:939–942.
86. Ching SS, Muralikrisnan VP, Whiteley GS. Relaparotomy: a five-year review of indications and outcome. *Int J Clin Pract.* 2003; 57(4):333–337.
87. Stricker B, Blanco J, Fox HE. The gynecologic contribution to intestinal obstruction in females. *J Am Coll Surg* 1994;178:617–620.
88. Ray NF, Denton WG, Thamer M, et al. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg* 1998; 186:1–9.
89. Saed GM, Diamond MP. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:307–314.
90. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, et al. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997; (577):56–62.
91. De Simone JM, Kurzer M, Westerveit J. Indomethacin decreases carrageenan induced peritoneal adhesions. *Surg* 1988;104:788–795.
92. Ahnfelt-Ronne I, Nielsen OH. The antiinflammatory moiety of sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid, is a radical scavenger. *Agents Actions* 1987; 21(1–2):191–204.
93. Aruoma OI, Wasil M, Halliwell B, et al. The scavenging of oxidants by sulfasalazine and its metabolites. A possible contribution to their anti-inflammatory effects? *Biochem Pharmacol* 1987; 36(21):3739–3742.
94. Stenson WF, Lobos E. Sulfasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils. *J Clin Invest* 1982; 69(2):494–497.
95. Nielsen OH, Verspaget HW, Elmgreen J. Inhibition of intestinal chemotaxis to leukotriene B4 by sulfasalazine, olsalazine, and 5-aminosalicylic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2(3):203–211.

96. Rachmilewitz D, Karmeli F, Schwartz LW, et al. Effect of aminophenols (5-ASA and 4-ASA) on colonic interleukin-1 generation. *Gut* 1992; 33(7):929–932.
97. Qureshi AI, Cohen RD. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference? *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57(2): 281–302.
98. MacDermott RP. Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000;95(12):3343–3345.
99. Valentine JF. Mesalamine induces manganese superoxide dismutase in rat intestinal epithelial cell lines and in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281(4): G1044–1050.
100. Siddiqui A, Ancha H, Tedesco D, et al. Antioxidant therapy with N-acetylcysteine plus mesalamine accelerates mucosal healing in a rodent model of colitis. *Dig Dis Sci* 2006;51(4):698–705.
101. Aruoma OI, Wasil M, Halliwell B, et al. The scavenging of oxidant by sulfasalazine and its metabolites. A possible to their anti-inflammatory effects? *Biochem pharmac* 1987;36:3739–3742.
102. Aslan A, Temiz M, Hakverdi S et al. Effect of meselamin on healing in experimental colon anastomosis, *Int J Surg*. 2008;6(1):40-44.
103. Sufiyarov I.F. Experimental validation for the use of a film on the basis of modified hyaluronic acid for prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Bull Exp Biol Med*. 2007;144(2):269–271.
104. Sumboonnanonda A, Malasit P, Tanphaichitr V. Renal tubularfunction in β -thalassemia. *Pediatr Nephrol* 1998;12:280–283