

T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**FARKLI YAPIDAKİ ADEZYON BARIYERLERİNİN,  
DENEYSEL İNCE BARSAK ANASTOMOZU ÜZERİNE OLAN  
ETKİLERİ**

**Dr. S. ENDER ÇUBUKÇU  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. M. ÇAĞRI SAVAŞ**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1287-tu-06  
Proje numarası ile desteklenmiştir.**

2008– ISPARTA

## ÖNSÖZ

Çocuk Cerrahisi Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. B. İlker BÜYÜKYAVUZ, Doç. Dr. İ. Faruk ÖZGÜNER, Yrd. Doç. Dr. Levent DUMAN'a ve bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgmeden bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten, anabilim dalı başkanımız, değerli tez hocam Prof. Dr. M. Çağrı SAVAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince aldığım kan örneklerini titizlikle çalışan Doç. Dr. İrfan ALTUNTAŞ ve Dr. Hilmi DEMİRİN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline, eğitimim süresince her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. S. Ender ÇUBUKÇU

# İÇİNDEKİLER

İç Kapak	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii-iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Adezyon oluşumunu etkileyen faktörler</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Yapışıklıkta Rol Oynayan Faktörler</b>	<b>8</b>
2.2.a İskemi	
2.2.b Peritoneal Fibrinolitik Sistem	
2.2.c Büyüme Faktörleri	
2.2.d Doku Hasarı	
2.2.e Peritoneal Sütür	
2.2.f Yabancı Materyaller	
<b>2.3 Yapışıklıkları Önlemede Kullanılan Yöntemler</b>	<b>10</b>
2.3.a Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi	
2.3.b Farmakolojik Ajanlar	
2.3.b.1 Kortikosteroid ve Antihistaminikler	
2.3.b.2 Non-Steroid Antiinflamatuvarlar	
2.3.b.3 Fibrinolitik Ajanlar	
2.3.b.4 E Vitamini	
2.3.b.5 Kalsiyum Antagonistleri	
2.3.b.6 İnterferon	
2.3.b.7 Disodyum Kromoglikat	
2.3.b.8 Doku Plazminojen Aktivatörü	
2.3.b.9 Progesteron-Östrojen	
2.3.b.10 Taurolin	
2.3.b.11 Heparin	
2.3.b.12 Diğer İlaçlar	
2.3.c Fizik Bariyerler	
2.3.c.1 Bariyer Solusyonlar	
Kristaloidler	
%32 Dextran 70	
Hyaluronik Asit	
Hyaluronik Asit – Fosfat Tamponlu Salin	
Karboksimetilsellüloz	
2.3.c.2 Sentetik Solid Bariyerler	
Otolog Peritoneal Transplantlar	

Politetrafluoroetilen  
Okside-Rejenere Selüloz  
Seprafilm  
Hyalan B gel (Seprigel Sinüs)  
Polietilenglikol (Spraygel)

<b>3. GEREÇ- YÖTEM</b>	<b>25</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>30</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>32</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>33</b>
<b>8. SUMMARY</b>	<b>34</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>35</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

®	: Kayıtlı
™	: Ticari İşaret
$\alpha$	: Alfa
$\beta$	: Beta
$\gamma$	: Gamma
FDA	: Food and Drug administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
LTB4	: Lökotrien B4
m <sup>2</sup>	: Metrekare
mm <sup>3</sup>	: Milimetreküp
ml	: Mililitre
PAİ	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PEG	: Polietilenglikol
PDGF	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
PGE 2	: Prostaglandin E 2
rtPA	:Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
TGF- $\beta$	: Transforme Edici Büyüme Faktörü- $\beta$
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Anastomotik patlama basınçlarının karşılaştırılması

**Şekil 2:** Hidroksiprolin düzeylerinin karşılaştırılması

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1:** Anastomotik patlama basınçlarının karşılaştırılması

**Tablo 2:** Hidroksiprolin düzeylerinin karşılaştırılması

**Tablo 3:** Anastomotik ayrılma oranlarının karşılaştırılması

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde gelişen anestezi ve cerrahi tekniklerin etkisiyle abdominal operasyonların rutin yapılır hale gelmesi, postoperatif intraabdominal yapışıklıkların daha sık rastlanılmasına yol açmıştır. Başta intestinal obstrüksiyon ve infertilite olmak üzere, birçok morbiditeye sebep olan intraabdominal adezyonların, sebeplerine ve önlenmesine yönelik birçok çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar sonucu adezyon bariyeri olarak birçok ürün kullanıma geçmiştir.

Modifiye hyaluronik asid karboksimetilselülöz yapılı emilebilir film olan Seprafilm®, postoperatif yapışıklıkları önlemede etkilidir. Ancak anastomoz etrafına sarıldığında yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir (108, 122). Bilindiği kadarıyla, jel yapılı hyaluronan olan Seprigel® ve spreylenebilir polietilen glikol olan Spraygel™, barsak anastomozunda henüz denenmemiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, deneysel ortamda primer anastomoz uyguladığımız ratlarda sprej, jel ve film yapılı adezyon bariyerlerinin barsak anastomozu üzerine olan etkilerinin karşılaştırılmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

İntraabdominal adezyonlar en sık batın operasyonlarına ikincil olarak oluşurlar ve başta intestinal obstrüksiyon olmak üzere atipik karın ağrıları, intestinal disfonksiyon, infertilite gibi birçok klinik probleme sebep olurlar (1-2).

Cerrahi yünden ele alındığında ise intraabdominal adezyonların sebep olduğu en önemli morbidite, intestinal obstrüksiyonlardır. Batı ülkelerinde intestinal obstrüksiyonun en sık sebebi postoperatif intraabdominal yapışıklıklardır (3-4).

Karın ameliyatlarından sonra %50-80 oranında adezyon oluşur ancak bunların sadece % 20-30' u klinik bulgu verir (5). 1988 yılında ABD'de adezyolizis nedeniyle 281.982 hasta hastaneye yatırılmıştır (115.5/100.000 kişi). Hospitalizasyon oranlarının yaşa göre analizinde bimodal dağılım bulunmuştur. En sık yatırılan yaş grupları 26-50 ve 65 yaş üstüdür. Kadınlar erkeklerden 6 kat daha fazla oranda hastaneye kabul edilirken, beyaz ırkta oran biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu hastaneye yatışların indirekt maliyetler hariç hastane ve cerrah maliyetleri 1.179.900.000 USD'dir (6). Bu rakamlar intraabdominal adezyonların sebep olduğu morbiditelerin ekonomik maliyetini göstermek bakımından oldukça önemlidir.

Yüzyılın ilk yarısındaki çalışmalarda intestinal obstrüksiyonların %7'si postoperatif adezyonlara bağlı iken, günümüzde gelişen cerrahi ve anestezi teknikleri nedeniyle abdominal operasyonların sayısının artması, inguinal herni gibi diğer obstrüksiyon sebeplerinin elektif olarak giderilmesi nedeniyle bu oran oldukça artmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada intraabdominal adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon oranı %16 olarak bulunmuştur (7). Ancak bu oran gelişmiş ülkelerde çok daha yüksek olarak bildirilmiştir. Apendektomi ve jinekolojik operasyonlar postoperatif adezyonlara sebep olan cerrahi işlemler içinde en sık neden olarak gösterilirken, bazı yazarlar kolorektal cerrahinin en sık sebep olduğunu bildirmektedir (3-8).

Postoperatif intraabdominal adezyonlar en sık omentum, ince barsaklar, karın duvarı ve kadın üreme organlarında görülmelerine rağmen, obstrüksiyona sebep olan adezyonlar en sık ince barsaklarda ve özellikle ileumda görülürler (9). Miller ve Winfield (8) postoperatif adezyona bağlı intestinal obstrüksiyon olgusunda

obstrüksiyona sebep olan adezyonun 32 olguda ileum, 4 olguda jejunum, 6 olguda yeri tam olarak belirtilmeyen ince barsak ansı ve bir olguda sigmoid kolonda olduğunu bildirmişlerdir. Adezyonların karakteri göz önüne alındığında %48 olguda tek bant, %40 olguda multipl bant, %2'sinde omental bant, %10'unda ise bölgesel yoğun adezyonlar olduğu görülmüştür.

Akut kolesistit, inflamatuvar barsak hastalığı gibi tedavi edilmemiş intraabdominal hastalığı veya multipl laparotomi hikayesi olanlarda, daha önceki operasyonunda intraabdominal komplikasyon (abse, hematoma, anastomoz kaçağı gibi) ve adezyon hikayesi olanlarda, adezyonların miktarı, önemli derecede fazla bulunmaktadır (4-10-11).

## **2.1. ADEZYON OLUŞUMU VE BUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Adezyon oluşumunun patofizyolojisini anlayabilmek için, peritonun yapısını ve iyileşmesini anlamak gerekir. İntrauterin hayatın 4. haftasında, sölom transvers bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diafragmaı meydana getirecektir. Böylece göğüs ve karın boşluğu olmak üzere iki boşluk meydana gelmiş olur. Her iki boşluk seröz birer zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplıyan seröz zara periton adı verilir. Periton vücudun en büyük seröz membranıdır. Yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m<sup>2</sup> olup, deri yüzeyine yakındır. Peritonun, paryetal ve visseral olmak üzere iki tabakası vardır. Normalde az miktarda fizyolojik sıvı içeren potansiyel bir boşluktur. Erkeklerde bu boşluk dış ortama kapalıdır, kadınlarda fallop tüpleri peritoneal kaviteyi dış ortama bağlar (12-13). Peritonun yüzeyini mezotel hücreler kaplar. Mezotelyal hücreler, çok gevşek desmozomlar veya interselüler bağlarla birbirine bağlanmış bir tabaka oluşturur. Mezotelin altındaki derin tabakada kollejen ve elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ile makrofajları içeren gevşek bağ dokusu vardır. Elastik lifler peritonun hareketliliğini sağlar (14). Periton boşluğunda, normal dansitesi 10<sup>10</sup>'dan düşük, protein konsantrasyonu 3 g/dl'nin altında, mm<sup>3</sup>'te hücre sayısı 3000'den az, transüda karakterinde yaklaşık 50

ml kadar serbest sıvı bulunmaktadır. Hücrelerin çoğunu dökülmüş mezotel hücreleri ile makrofaj ve lenfositler oluşturur. Enfeksiyon olduğunda polimorf nötrofiller ve eozinofiller artar. Periton yarı geçirgen bir zar yapısındadır. Fizyolojik olarak hücre dışı sıvı ile yakından ilişkilidir. Periton salgılama ve emilim özelliği devamlılık göstermektedir (15). Peritonun boşluğunun plevra ile bağlantısı vardır. Peritoneal sıvının dolaşımı, diafragmanın alt yüzünde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanmaktadır. Yirmi mikrondan daha büyük bakteriler ile partiküllü oluşumlar, diafragmatik mezotelyumdaki orifisler ve lenfatik filtreler aracılığıyla temizlenmekte ve duktus torasikusa drene olmaktadır (16).

Adezyon oluşması veya engellenmesinde büyük rol oynayan peritonun iki özelliği vardır. Birincisi, peritonun çok ince bir yapıya sahip olması, diğeri ise; uniform şekilde ve hızla re-epitelizasyona uğramasıdır. İnce ve narin yapısı, travmalara karşı periton yüzeyinin çok duyarlı olmasına yol açar. İkinci özelliği olan, uniform ve hızla reepitelizasyona uğramasında travmanın büyüklüğünün önemi yoktur (3). Hertzler, peritonda bir defekt oluştuğunda tüm yüzeyin aynı anda epitelize olmaya başladığını, deri yaralarında olduğu gibi kenarlardan derece derece epitelize olmadığını ortaya koymuştur (17). Adezyon oluşumunun patofizyolojisi geniş olarak araştırılmış ve bu sürecin kanama olgusundan bağımsız olarak doku faktörü tarafından aktive edilmiş fibrinojenden kaynaklanan fibrin pıhtısı veya daha spesifik olarak “fibrin-jel matriks” ile başlatıldığı anlaşılmıştır (18).

Fibrinojen, çözülebilir bir protein olup dokular ve kan ürünleri arasında bulunur. Trombin ile reaksiyona girerek fibrin monomerlerini oluşturur ve polimerize olur. Fibrin polimerleri başlangıçta çözülebilir durumdadır ve cerrahi sırasında yaralanan yüzeylerden açığa çıkar. Bu fibrin polimerleri görüldükleri zaman temizlenmelidirler. Eğer uzun süre kalırlarsa Faktör XIIIa gibi bazı koagülasyon faktörleri ile temas ederek çözünmez hale geçerek fibrin-jel matriksi oluşturur (19).

Peritoneal travma ve iskemi, doku faktörü serbestleştirilmesi ile yapışıklık oluşumunun başlangıç noktasıdır. Peritonun travma ve iskemiye cevabı oldukça hızlıdır. Peritonda oluşan hasar dört saatte nötrofiller tarafından kaplanır. Tam iyileşme ise yaklaşık bir haftada gerçekleşir (18-20). Nötrofillerin mezotelyuma dönüşen submezotelyal makrofaj veya fibroblastlardan mı, yoksa yaralanma

bölgesinin yakınındaki mezotelyal hücrelerden mi, kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Mezotelyal hücreler doku plazminojen aktivatörlerinden (tPA) zengin oldukları için periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Bu fibrinolitik etkisiyle peritonitin engellenmesinde de rol oynar. Peritoneal hasar, inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olarak hasarlı mezotelyal ve mast hücrelerinden açığa çıkan histamin ve serotonin gibi vazoaaktif aminler damar geçirgenliğini artırarak intraabdominal bölgedeki sıvı alışverişini hızlandırır (18-20). Doku tromboplastini, protrombini trombine çevirir. Trombin ise intraabdominal bölgedeki fibrinojeni fibrine dönüştürerek bakteriyemiye engeller ya da geciktirir. Fibrin ayrıca peritoneal hasarlı alanları ve gastrointestinal yırtıkları omentum ve çevre organların yardımı ile bir şekilde kapatabilir. Fibrin sağlıklı intraabdominal ortamda plazmin gibi fibrinolitik enzimler tarafından parçalanır. Ancak inflamasyon varlığında bu fibrinolitik enzimler inaktif hale geldiği için fibrin birikintileri ve fibroblastlar bölgesel olarak çoğalır ve kalıcı yapışıklıklar meydana gelir (18-20). Fibrinolitik aktivitenin azalması ile yapışıklığın artması arasında doğrudan ilişki bulunduğu deneysel olarak da gösterilmiştir (21-22). Fibrin jel matriks, peritoneal yaralanma yerinde beyaz, yapışkan bir madde görünümündedir ve daha sonra lökositler, eritrositler, trombosit, endotel, mast hücreleri ve hücre artıkları ile birleşirler. İki periton yüzeyi fibrin jel matriks ile kaplanınca, birbirlerine doğru bantlar halinde uzanırlar. Bu bantlar yapışıklığın aslını oluşturur. Milligan ve Raftery (23), ışık ve elektron mikroskopik teknikleri kullanarak, ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun histolojik ve morfolojik komponentlerini tanımlamışlardır. Yapışıklık oluşumu, koagülasyon sırasında tipik olarak oluşan fibrin matriks ile başlar. Yapışıklıklar 1-3. günde, fibrin matriks ile sarılmış çeşitli hücresel elementlerden oluşmaktadır. Bu matriks, makrofaj, fibroblast ve dev hücre içeren vasküler bir granülasyon dokusu ile yer değiştirmiştir. Erken dönemde, yapışıklıkların yüzeyine tutunan mezotelyal hücrelere ait hiçbir kanıt yoktur. Dördüncü gün civarında fibrinin çoğu ortadan kaybolmuştur ve bunun yerine büyük sayıda fibroblast ve bununla birlikte kollajen mevcuttur. Dört gün sonra, makrofajlar fibrin ağdaki lökositler içinde predominant hücre durumundadır ve az sayıda fibroblast vardır. Beşinci günde, fibrin genel anlamda organize olmakla birlikte, net çizgilerle ayrılabilen kollajen paketleri, fibroblastlar ve mast hücreleri içermektedir. Kollajen depolaması ve organizasyonu

5-10. günler arasında gelişirken, fibroblastlar yapışıklıklar içinde sıraya dizilmişlerdir ve ikinci haftada predominant hücre fibroblastlardır. Yaralanmadan 1-2 ay sonra kollajen fibriller, aralarında iğ şekilli halinde organize olmuştur. Sonuçta yapışıklık, fibröz band yapısına olgunlaşmıştır. Geniş ve iyi organize olmuş yapışıklıklar, içlerinde sıkça kan damarları, konnektif doku fibrilleri içerir ve yine sıkça mezotel tarafından sarıldıkları görülmüştür (24).

Peritoneal iyileşme derideki iyileşmeden farklı olarak gelişir. Deri reepitelizasyonu epitelyal hücrelerin periferden derideki yaranın merkezine doğru proliferasyonu ile oluşur. Bunun aksine periton mezotelyal hücre adalarından gelişen ve daha sonra hücre katmanlarına proliferen olan yaranın büyüklüğü önemli olmaksızın, yeni mezotelyum ile aynı anda iyileşir. Sonuçta küçük deri yaraları büyük peritoneal yaralardan daha uzun sürede reepitelize olurlar. Bu süre parietal periton için 5-6 gün, terminal ileumu saran visseral mezotelyum ve parietal peritonun visseral tabakası için 5-8 gündür (22-24).Yapışıklık oluşumunda önemli olan peritonu örten yüzeyel katmandır. Peritoneal yüzeyin travma ve hasara duyarlı olması ve aynı zamanda 5-8 günde iyileşmenin hızlı seyri adezyon formasyonunda önemli faktörlerdir. Periton hasarlanması ve inflamasyonu, cerrahi sonrası peritoneal onarımın başlangıcında koagülatif bir mekanizmanın tetiğini çeker ve bununla birlikte yara bölgesinde bir seri olaya yol açan çok sayıda mediatör salınır; lökositler, mezotelyal hücreler ve fibrin bu olaylar dizisinde rol oynarlar (14,19,24). Cerrahi sonrasında makrofajlar sayıca artarlar ve fonksiyonlarını farklılaştırırlar. Bu makrofajlar; siklooksijenaz ve lipooksijenaz metabolitleri, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ), kollajenaz, elastaz, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF), lökotrien-B4 (LB4), prostaglandin-E2 (PgE2) gibi çeşitli mediatörleri salar. Operasyon sonrasında intraperitoneal makrofajlar, yara yüzeyinde yeni mezotelyal hücreleri oluştururlar. Bu mezotelyal hücreler, sitokinler ve diğer makrofajlar tarafından salınmış mediatörlere cevap olarak küçük kümeler oluştururlar ve bu kümeler yaralanma bölgesinde peritoneal reepitelizasyona yol açacak mezotelyal hücre katmanlarını oluştururlar (25,26). Fibrin matriksin organizasyonu adezyon oluşumunda büyük önem taşır. Bu matriks birkaç adımdan sonra oluşur; ilk adım fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümüyle başlar, daha sonra çözünür fibrin polimeri oluşur. Bu en son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak

için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşir. Fibrin jel matrisi, lökositleri, eritrositleri, trombositleri, endotel, epitel ve mast hücrelerini, hücrel ve cerrahi debrisleri içerir. Biraraya gelen iki hasarlı peritoneal yüzey, fibrin jel matrisi ile kaplanırken adezyon oluşturabilirler. Bu durum sadece cerrahi yaralanma sırasında oluşmaz, ayrıca takip eden 3-5 gün içinde de oluşabilir (27). Yapışıklıkların çözülmesinin patofizyolojisinde peritoneal fibrinolitik aktivitenin önemli bir rol oynadığı hipotezi öne sürülmüştür. Mezotelyal hücrelerde bulunan tPA, cerrahi sonrası adezyon formasyonuna karşı önemli bir doğal savunmadır. İnaktif plazminojenden tPA aracılığı ile meydana gelen aktif enzim; plazmin ve ürokinaz tip tPA, fibrin jel matrisini adezyon formasyonu üzerine bir etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür (18). Eğer lokal fibrinolizis yeterliyse, fibrinöz adezyonlar lizise uğrarlar, eğer yeterli değilse konnektif doku formasyonuna ve adezyon gelişimine yol açabilirler (18, 20). Travma ve inflamasyon alanlarında PAI'in yükselmiş seviyeleri, tPA ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörün etkisini engeller. Sonuçta doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojenin aktifleştirdiği plazminin, fibrin jel matrisini ortadan kaldırma özelliğini engellenmiş olacaktır (18,20).

Cerrahi yaralanma ile birlikte sıkça görülen yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu, fibrinolizisi önlemekte ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu da fibrinoproliferatif yapının sürekli hale gelmesine izin vermekte ve fibrovasküler adezyonların gelişimine yol açmaktadır (14,20). Adezyon oluşturmaya eğilim, hastaya özgü bir durumdur. Beslenme durumu, diyabet, lökosit ve fibroblast aktivitesini değiştiren hastalıklar gibi çeşitli bireysel faktörler adezyon oluşumunu etkilerler. Adezyonlardan korunmak için çeşitli metodlar araştırılmış, operasyon sonrası adezyon oluşumunu engellemek için çeşitli klinik tekniklerin ve ilaçların kullanımı ön plana çıkmıştır. Adezyonları engellemek için başlıca şu yaklaşımlar vardır: Cerrahi tekniği iyileştirme, batın içi yapılara karşı travmayı azaltma ve adezyon oluşumunu engellemektir (12). Cerrahi sonrası adezyonlar karşılıklı peritoneal yüzeylerin travmatize olmasıyla meydana gelir. Peritoneal travmayı en aza indiren ve yabancı maddeleri abdominal kaviteden uzaklaştıran yöntemler daha az adezyona neden olurlar. Dokuya nazik yakalaşım ve titiz hemostaz uygulanması adezyon oluşumunu engeller. Diğer etkili yöntemler ise, barsakların şiddetli

travmaya uğramasını önleyecek işlemler, dokuları yıkayarak ıslak tutma, geniş cerrahi kesilerden ve gereksiz disseksiyonlardan kaçınma, batın içerisinde ıslak spanç ve tamponların kullanılması, serozal hasarlanmayı azaltan mikro ve atravmatik suture materyallerinin kullanımınıdır (12,28,29)

## 2.2. YAPIŞIKLIKTA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER

**2.2.a. İskemi:** İskemik dokuların adezyon formasyonuna yol açtığı, ilk kez Ellis tarafından bildirilmiştir (30). Bu çalışmada peritoneal defektin kendisinin değil, reperitonealizasyonunun iskemiye yol açarak yapışıklık oluşumuna sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Myllarniemi de (31) başta omentum olmak üzere çevre organların, bu iskemik bölgeye ilk 3 saat içinde yaklaşım fibrinöz yapışıklıklar geliştirdiğini ve birer vasküler greft gibi davranarak, yeni oluşan damarlanma yoluyla iskemik bölgeyi beslediğini mikroanjiyografik çalışmasında göstermiştir. İskemi oluşuktan sonra gelişen yapışıklıklar içinde, altıncı saatte yeni damarlanmalar belirlemekte, iskemik organ nekroza gitmeden beslenmeye başlamaktadır .

**2.2.b. Peritoneal Fibrinolitik Sistem:** İlk kez Benzer tarafından ortaya atılmış ve yapışıklık oluşumunun engellenmesinde etkili olabileceğini ileri sürülmüştür (32). Fibrinolitik aktivitenin yetersizliğinde adezyon formasyonu olur. Nitekim, inflamme peritonun PAI içerdiği ve normal peritona göre önemli ölçüde daha az plazminojen aktivatörüne sahip olduğu gösterilmiştir (33,34).

**2.2.c. Büyüme Faktörleri:** Mezotel onarımı sırasında makrofaj ve lenfositler, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu modüle eden büyüme faktörlerini sentezlerler. Bunlar arasında; “Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)”, “Transforme Edici Büyüme Faktörü-β (TGF-β)”, “Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)”, IL-1,ve TNF vardır. Prostaglandinler (özellikle PGE 2), normal ve anormal mezotel onarımında rol oynarlar. (35,36). TGF-β, en yoğun olarak trombositlerde

bulunur, fibrozisi uyardığı gösterilmiştir. Makrofaj ve fibroblastları ortama çekerek ve fibroblastların hücre dışı matriks proteinleri üretmesini sağlayarak, ince yapışıklıkları kalın yapışıklıklara dönüştürürler ve yara kontraksiyonuna neden olurlar (38). IL-1 postoperatif yapışıklık oluşumunun kısa süreli önemli bir mediatörü olabilir (37).

**2.2.d. Doku Hasarı:** Cerrahi uygulama esnasında periton; termal, elektriksel, laser, mekanik ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Bu hasarlanmalar yüzeysel mezotelyal tabakanın kaybına neden olur. Mezotelyal tabakanın altındaki bağ dokusunun parçalanması ve bu dokunun ilişkide olduğu mikrovasküler yapı inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp adezyon oluşumunu hızlandırır (18,20). Bu nedenle cerrahlar, atravmatik, nazik ve iyi hemostaz sağlanan cerrahi teknikleri hem laparotomide hem de laparoskopik girişimlerde mutlaka uygulamalıdır.

**2.e. Peritoneal Dikiş :** Kanıt değeri yüksek deneysel veriler peritoneal dikişlerin adezyon oluşumunu arttırdığını göstermiştir. Peritoneal defektlerin greftlenmesi ya da dikiş atılması, iskemi, devaskülarizasyon ve nekrozu artırmakta, bunun sonucu olarak azalmış fibrinolitik aktivite ile adezyonlar meydana gelmektedir. Dikiş materyalleri çeşitli derecelerde yabancı cisim tipi inflamatuvar reaksiyonlara neden olurlar. Poliflaman sütürler, bakterilerin yerleşimini sağlayan mikroskopik porlar içerir ve infeksiyonlara neden olabilir (39). Güncel veriler peritonun uç-uca getirilmemesi yönündedir, çünkü peritoneal yaklaştırma, iskemiye ve buna bağlı adezyon oluşumunu indükler. Mezotelyal hücrelerden tekrar periton gelişimi 48-72 saat içinde olur. İnsizyon kapatılmadan önce adezyon gelişme riskinin yüksek olduğu bölgeler, omentum ve peritoneal flepler ile örtülmelidir (40).

**2.f. Yabancı Materyaller:** Eldiven pudrası, cerrahi paketlerden çıkan tüyler, sütürler ve sindirim sisteminden çıkan materyaller peritoneal inflamasyona neden olurlar. Bu inflamatuvar yanıt yabancı cisim granülomları ile adezyon oluşumunu engeller. Bilinenin aksine, pudralı eldivenler operasyon öncesi yıkandığında pudradaki nişasta granüllerinin kümeleşmesine neden olarak daha yoğun doku



reaksiyonuna neden olarak adezyon gelişimini kolaylaştırır. Adezyon önlenmesi ya da azaltılması için ileri sürülen iki temel yaklaşım cerrahi tekniğin geliştirilmesi ve adjuvan maddelerin kullanılmasıdır. Bütün cerrahların uygulaması gereken temel cerrahi ilkeler; cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması, gereksiz ve aşırı manipulasyonlardan kaçınma, yabancı cisimlerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması, dokuda iskemi ve dehidratasyona bağlı kurumunun önlenmesi, minimal invaziv girişimlerin uygulanması gibi uygun bir cerrahi teknikteki önemli noktaları içerir (40). Ancak yapılan çalışmalar peritoneal tamirin organizmayı korumaya yönelik adezyon oluşturucu doğası gözönüne alındığında cerrahi teknikte yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojinin ilerlemesiyle elde edilecek gelişmelerin adezyon oluşumunu azalttığı, ancak önleyemediği ileri sürülmektedir (41).

### **3.YAPIŞIKLIKLARI ÖNLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER**

Üç başlık altında incelenebilir:

- a) Cerrahi teknik; peritoneal yaralanmanın azaltılması
- b) Farmakolojik engelleme; inflamatuvar cevabın azaltılması, koagülasyonun inhibisyonu veya fibrinolizisin teşviki
- c) Doku ayrılması ve korunması; normal iyileşme oluşurken, yapışıklık gösteren yüzeylerin ayrılması

#### ***3.a. Cerrahi Tekniğin Geliştirilmesi***

Cerrahi travmanın en aza indirilmesi ve karın boşluğuna yabancı madde girmesinden kaçınılmasıdır (41). Laparoskopik yöntemlerin yaygınlaşması ile karın içi cerrahinin daha az travmatik olacağı ve daha az yapışıklık oluşturacağı düşünülmüştür. Her ne kadar laparoskopik kesileri yapışıklığı azaltmışsa da kullanılan aletler bir cerrahın parmakları gibi intraabdominal travmaya neden olabilmektedir.

Laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda, yapışıklık oluşması ve bunun komplikasyonlarıyla karşılaşılabilir (42,43). Barsak tıkanıklığı yapan veya peritona girişi engelleyen yapışıklıkta eksizyon uygulanmasına karşın, diğer yapışıklıkların ayrılması konusu tartışmalıdır ve ayrılmış yapışıklıkların %90-100 oranında yinedeği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Genel olarak tam tersi düşünülse de bu özellik nedeniyle bazı yayınlar da sadece tıkanıklığa neden olan yapışıklıkların ayrılması uygun görülmektedir (44,45). Cerrahi ile oluşan travmayı en aza indirmek diğer bir önemli faktördür. Bu amaçla dokuları çok dikkatli tutmak, yüzeylerin kurummasını önlemek, aşırı sıcak yıkama sıvılarından kaçınmak, ekartör, koter ve laseri uygun olarak kullanmak gerekir. İskemiye azaltmak ve bu amaçla da mümkün olduğunca peritoneal açıklıkları dikiş ile kapatmamak gerekir (42,46). Cerrahi tekniğin iyileştirilmesinde çok önemli bir aşama olan bu durum, uzun bir süredir bilinmesine rağmen İsveç'te yapılan bir araştırma, cerrahların hala %85' inin peritona dikiş koyduğunu göstermiştir (41). Gazlı bez, talk veya nişasta eldiven pudrası, emilmeyen dikişlerin yapışıklığı arttırdığı eskiden beri bilinmektedir. Yapılan bir çalışma nişasta granülomasının, bu pudranın giyildiği eldiven kullanıldığı zaman % 5 oranında görüldüğünü göstermiştir. Eldivenlerin yıkanması, pudranın kontaminasyonunu önlememektedir. Ellis (40), iki kez yıkanan eldivenlerdeki nişasta pudranın tamamen yok olmadığını göstermiştir.

### ***3.b. Farmakolojik Ajanlar***

Farmakolojik ajanlar, adezyon oluşumunun engellenmesi amacıyla, inflamatuvar sürecin çeşitli dönemlerinde kullanılabilirler. Bu ajanların kullanımında önce göz önüne alınması gereken bazı engeller ve zorluklar vardır. Öncelikle farmakolojik olarak adezyon alanına ulaşmak kolay ve başarılı olmayabilir, ilaçların sistemik dağılımından fayda görmeyebilirler. Çünkü hasarlı ve iskemik peritoneal alanlar adezyon oluşumuna yatkın ancak yeterli kanlanmadan yoksundurlar. İkinci olarak, peritoneal membranın çok hızlı bir absorpsiyon mekanizması vardır, bu yüzden intraperitoneal yolla verilen maddenin etkinliğini ve yarılanma süresini azaltırlar.

### **3.b.1 Kortikosteroid ve Antihistaminikler**

Teorik olarak travma geçirmiş peritoneal bölgede vasküler geçirgenliği, sitokin ve kemotaktik faktörlerin salınımını engeller ve inflamatuvar cevabı düşürür. Ayrıca fibrin ve kollajen birikimini engelleyerek adezyon oluşumunu azaltırlar. İntraperitoneal cerrahide glikokortikoidlerin klinik kullanımı farklı sonuçlar vermiştir (47,48). Kortikosteroidlerle istenilen oranda yapışıklık önlemede başarılı olunamamıştır. Peritoneal cerrahinin sürekli kullanılan dozlardaki kortikosteroide verilen töröpatik cevabı yenecek bir inflamatuvar süreci başlatması, bunun sebebi olarak gösterilmiştir. Daha yüksek dozlarda kullanımı ise, diğer organ sistemlerindeki etkileri nedeniyle klinik endişe doğurmaktadır. Steroidlerle birlikte sıklıkla kullanılan antihistaminikler fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Ancak, klinik çalışmalar özel bir yararı olmadığını göstermiştir. Üstelik immunsupresif ve yara iyileşmesini geciktirici etkileri vardır (49).

### **3.b.2 Non-Steroid Antiinflamatuvarlar**

Siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek araşidonik asit metabolizmasını değiştirirler. Bu mekanizma ile tromboksanlar ve prostaglandinler gibi son ürünlerin oluşumuna engel olurlar. Oxyphenbutazon'un perioperatif olarak hayvanlar üzerinde uygulandığında postoperatif yapışıklığı azalttığı görülmüştür (50). İbuprofenin, perioperatif dönemde sistemik uygulanması sonucu yapışıklıkta azalma olduğu saptanmıştır (46). Piroksikam'ın fibrinopürülan peritonitte uygulanmasıyla post-op batın içinde oluşan yapışıklıklarda anlamlı bir azalma olmamasına rağmen, subkutan kullanılan heparinin etkili olduğu gösterilmiştir (51).

### **3.b.3 Fibrinolitik Ajanlar**

Fibrinolitik ajanlar hemorajik komplikasyonlara yol açabilirler. Bununla birlikte deneysel hayvan modellerinde rekombinant doku plazminojen aktivatörünün (rtPA) lokal olarak kullanıldığında hemorajik komplikasyonlara yol açmadan

adezyonları engellediği gösterilmiştir (52). Azalmış tPA aktivitesi, adezyon oluşumunda olası bir patolojik faktördür. Deneysel modellerde bu aktivitenin termal hasar, mekanik travma, iskemi ve inflamatuvar faktörlerin varlığında azaldığı gösterilmiştir. Klinik ve hayvan deneylerindeki kanıtlar, bütün bu yaklaşımların başarısının sınırlı olduğunu, yüksek oranda komplikasyon gelişme riskinin bulunduğunu ve tam olarak yararlı olamadığını göstermiştir (53).

### **3.b.4 E vitamini**

Antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuvar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlamakta ve böylece hücre hasarına engel olabilmektedir (54,55). Yüksek doz E vitamini uygulanan sıçanlarda daha az intraperitoneal yapışıklık geliştiği, postoperatif peritoneal yapışıklığın sıklık ve şiddetinde anlamlı bir azalma olduğı bildirilmiştir (56,57). Moleküler düzeyde incelendiğinde, E vitamininin hücre membranlarında yoğunlaştığı ve serbest oksijen radikallerinin okside edici etkisine karşı koyduğu, postoperatif peritoneal yapışıklık proflaksisinde de bu özelliğinin rol oynadığı öne sürölmektedir (54,56,57,58). E vitamini serbest oksijen radikallerinin rol oynadığı araşıdonik asit metabolizmasında inhibisyon etkisi ile tromboksan ve prostoglandin sentezini önlemektedir (59). En potent trombosit agrege edici faktör olan tromboksanın inhibisyonu trombüs oluşumunu önleyerek fibroblast miktarını azaltmakta ve fibrin oluşumunu engellemektedir (60).

### **3.b.5 Kalsiyum Antagonistleri**

Yapışıklık önleyici etkisine ilişkin klinik ve deneysel çalışmalar, fazla olmamakla beraber bu yönde oldukça etkili olduğu vurgulanmaktadır (61,62). Holtz (63), kalsiyum antagonistleri ile kalsiyum bloke edildiğinden, peritoneal hasar sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin özellikle histamin ve lökotrienin sekresyonunu inhibe ederek, peritoneal yapışıklığın engellendiğini belirtmektedir.

### **3.b.6 İnterferon**

Antiviral, antitümor, antiprotozoal ve antibakteriyel etkileri olan, sitokinlerin etki mekanizmasında rol oynayan, üç ayrı tip ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) içeren multigen proteindir (64,65). İnterferonun fibroblast ve kollajen sentezini inhibe ettiği, keloid ve hipertrofik skarlarda lezyonu küçülttüğüne dair çalışmalar mevcuttur (66,67). Yapışıklıkta kollajen yapımıyla birlikte olan inflamatuvar bir olgu olduğundan, kollajen yapımının engellenmesi ile yapışıklık gelişiminin önlenmesi arasında ilişki vardır. Nitekim, interferon postoperatif yapışıklık profilaksisinde denenerek yapışıklıkları azalttığı gösterilmiştir (68).

### **3.b.7 Disodyum Kromoglikat**

Doku travmasını takiben fibroproliferatif inflamatuvar cevap, stromal mast hücrelerinden salınan histamin ve vazoaktif kininlerin etkisi ile peritoneal onarım gerçekleşmektedir (54). Bir mast hücre stabilizatörü olan disodyum kromoglikat, mast hücrelerinden inflamatuvar mediatörlerin salınımını önler (69). Disodyum kromoglikatın kullanımının, intestinal duvardaki mast hücrelerinde degranülasyonunu önleyerek yapışıklık oluşumunu azalttığı ve yara üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

### **3.b.8 Doku Plazminojen Aktivatörü**

Karın içi yapışıklık oluşumunun ilk basamağı fibrin birikimidir (70,71). Fibrin oluştuktan sonra fibrinolitik sistem çalışmaya başlar ve plazminojen, proteolitik bir enzim olan plazmine dönüştürülür. Bu işlemde katalizör madde plazminojen aktivatörüdür. tPA lokal intraperitoneal uygulanmasıyla batın içi yapışıklık profilaksisinde etkili olduğu, yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisinin gözlenmediği, kanama komplikasyonuna rastlanmadığı bildirilmektedir (72,73,74).

Ancak fibrinolitik maddelerin ve tPA'nın sistemik kullanımında kanama gibi olumsuz etkiler bildirilmiştir (75).

### **3.b.9 Progesteron – Östrojen**

Deneysel hayvan modellerinde progesteronun adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (76,77). Ancak insan çalışmalarında medroksiprogesteron asetatın intramuskuler ya da intraperitoneal uygulamanın bu bulguları desteklemediği, aksine adezyon oluşumunu artırdığı izlenmiştir (26). Deneysel hayvan çalışmalarında östrojenik ajanlar kullanıldığında yağ nekrozu ve fibrotik değişiklikler daha sıklıkla izlenmiştir. Maymunlarda GnRH agonistleri kullanıldığında, kontrol grubuna göre daha az adezyon oluşumu saptanmıştır. Bu da östrojenin adezyon oluşumunu artırdığını göstermektedir (26). İnsanlarda östrojen seviyesindeki düşüklüğün adezyon oluşumunu azaltmadaki rolü halen belirsizliğini korumaktadır.

### **3.b.10 Taurolin®**

Küçük bir molekül olan taurolidin aktif bileşikleri insan hücre membranı ve peritondan geçer. Etkinliği taurultam ve taurinamidin N-metilol gruplarına dayanır. Endotoksin lipopolisakkaritler ve ekzotoksinlerin (polipeptid yapılı) Taurolin®'in primer amino grupları ile özgün ve geri dönüşsüz şekilde yok edildiği C işaretli taurolidin ile gösterilmiştir Taurolin® bakteri hücre duvarı ile kimyasal bir etkileşime girerek etkili olur (79,80). Hayvan deneylerinde serum fizyolojik içine %1 veya %2'lik Taurolin® solüsyonunun intraperitoneal uygulanmasının peritoneal yapışıklıkları büyük oranda azalttığı (78) ve bu etkiyi fibrinolitik sistem üzerinden gerçekleştirdiği belirtilmiştir(81).

### **3.b.11 Antikoagülanlar (Heparin)**

Heparin, sülfatlanmış glukuronik asit, glukozamin ve sülfirik asit içeren bir maddedir. Tek bir polisakkaritten ibaret olmayıp zincir uzunluğu farklı polisakkaritlerin bir karışımıdır. Heparin bir plazmin inhibitörü olan antitrombin 3'e

bağlanarak onu katalize eden etkili bir ajandır. Böylece antitrombin III-Heparin kompleksi, trombin, Faktör IXa ve Faktör Xa'ya bağlanarak onları daha etkili olarak inaktive eder. Heparin trombinin Faktör V ve Faktör VIII'i aktive etmesine de engel olur. Heparin fibrinoliz etkisi nedeni ile batın içindeki fibrin oluşumu sonucu oluşan yapışıklıkları teorik olarak önleyebilir. Bu konuda yıllardan itibaren yapılan çalışmalar olmasına rağmen herkes tarafından kabul gören bir çalışma yoktur. Ayrıca heparinin ucuz olması ekonomik açıdan diğer antiadhezivlere göre bir avantaj olabilir. Heparin sülfat içeren izotonik irrigasyon solüsyonları, fibrin koagülasyonunu inhibe ederek intraperitoneal adezyonları engeller. Fakat heparinin bu kullanımı hemorajiye ve gecikmiş yara iyileşmesine yol açabilir. Yapılan deneysel çalışmalar bu komplikasyonlara yol açmamak için kullanılan düşük doz intraperitoneal heparin irrigasyonunun ( 2500-5000 IU/litre ) adezyonları önlemede bir yararının olmadığını göstermiştir (98). Cerrahi esnasında yaralı dokularda fibrin depozitlerini azaltmak için kullanılmış, ancak hemoraji riskini artırması nedeniyle klinik araştırmalar sınırlı kalmıştır. Heparin antikoagulan etkisi nedeniyle fibrin oluşumunu engeller. Heparin adezyon proflaksisi çalışmalarında ilk kullanılan ajanlardan biridir. 1940 yılında Lehman ve Boys köpekler ve tavşanlarda yaptıkları çalışmada heparinin adezyonları önlemede etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada heparin postoperatif 2 gün süreyle parasentez yoluyla uygulanmıştır (99). Bu çalışmadan sonra aynı araştırmacılar 1941 yılında heparini intra peritoneal olarak uyguladılar. 14 vakalık bu seride intraperitoneal kanama nedeniyle ölümler bildirmişler ve aynı araştırmacılar başka çalışma bildirmemişlerdir. Bu serideki hastaların takip süresi içinde adezyona bağlı klinik bulguya rastlanmamıştır (100). 1945 yılında Massie ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmada ölüm bildirmezken, kanama ve yara yeri iyileşmesi ile ilgili problemler bildirmişlerdir (101). Bu çalışmada da takip süreleri içinde adezyona bağlı klinik belirti izlenmemiştir. Her iki araştırmacıda kanama ile ilgili komplikasyonları önlemek için batın içinde kanayan ya da sızdıran alan bırakılmamasını, hastaların yakın takip edilmesini önermişlerdir. 1949 yılında M.Davidson ve arkadaşları heparinin sistemik kullanımında da etkili olduğunu göstermiştir (100). Birçok araştırmacı deneysel peritonit oluşturarak heparini sistemik ve intraperitoneal olarak kullanmış ve hem mortalite hem de adezyon oluşumunda azalma bildirmişlerdir (51,99,100,101). 1987 yılında Al Chabi

ve arkadaşları heparini tek doz intraperitoneal ve tek doz subkutan olarak kullanmışlar ve subkutan grupta kontrol grubuna göre azalma gözlenmezken tek doz intraperitoneal grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede adezyon oluşumunda azalma gözlemişlerdir (103). Yapılan bir çalışmada farelerde intraperitoneal olarak 500 İ.Ü. heparin uygulanması adezyonları etkin olarak azaltmıştır (104). Seprafilm® ile yapılan bir çalışmada, heparin grubunda toplam adezyon oluşan doku sayısını sadece kontrol grubuna göre değil Seprafilm® grubuna görede belirgin olarak azaltmıştır. Ancak heparin grubunda yer alan 15 denekten 4'ü hemoraji nedeniyle kaybedilmiştir. Bu nedenle daha düşük dozdaki heparinin etkinliğinin araştırılmasının gerekliliği nedeniyle yapılan başka bir çalışmada, seprafilm ile farklı dozlarda ki heparinin etkinliği karşılaştırılmış ve sonuç olarak Seprafilm® kadar etkili uygun heparin dozu tespit edilmiştir (105).

### **3.b.12 Diğer İlaçlar**

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

*Sfingolipid ve galaktolipid*; kullanımının da cerrahi sonrası yapışıklığı önlediği gösterilmiştir. Postoperatif barsak motilitesini arttıran ilaçların, hayvanlarda yapışıklık oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiyi; batın içi erken peristaltizm ile erken oluşacak fibröz yapışıklıkların engellemesi ile gösterir (80).

*Halofujinon*; Kollajen tip 1 sentez inhibitörü olan halofujinon hayvan modeli üzerinde kullanılmış ve yapışıklıkları önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (82,83).

*L-arjinin ve pentoxyfylline*, peritoneal defekt oluşturan hayvan modelinde, postoperatif yapışıklıkları önlemede, kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur (83). Hayvan deneylerinde pentoksifilin bu etkisini fibrinolitik aktiviteyi arttırarak meydana getirdiği belirtilmiştir(84).

*İnterlökin-10* kullanımının, postoperatif yapışıklığı efektif olarak azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir (85).



*Aprotinin*'in, intraabdominal yapışıklık şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiyi lokal fibrinolitik aktivitenin erken azalmasını önleyerek yaptığı düşünülmektedir (86).

### **3.c. Fizik Bariyerler**

İdeal bariyerler aşağıdaki özellikleri taşımalıdır:

- 1-Nonreaktif olmalı
- 2-İyileşmenin klinik aşamalarında etkisi devam etmeli
- 3-Yara iyileşmesine olumsuz etki yapmamalı
- 4-Kolay emilebilir olmalı
- 5-Bakteriyel üremeyi artırmamalı
- 6-Kullanımı kolay olmalı

Anti-adeziv fizik bariyerler temel olarak ikiye ayrılırlar: Makromoleküler solüsyonlar ve mekanik bariyerler. İdeal bariyer, güvenli ve etkili olması gerekliliğinin yanı sıra inflamasyona neden olmamalı, non-immunojenik olmalı, kritik remezotelizasyon safhasında dayanıklı olmalı ve biyolojik olarak yıkılabilmelidir. Ayrıca yara iyileşmesini olumsuz etkilememeli, adezyon ve enfeksiyona neden olmamalıdır (26,39).

#### **1-Bariyer Solüsyonlar:**

- a- Kristaloidler
- b- %32 Dextran 70
- c- Hyalüronik asit
- d- Hyalüronik asit-Fosfat tamponlu Salin
- e- Karboksimetilselüloz

#### **2-Sentetik Solid Bariyerler:**

- a-Otolog peritoneal transplantlar
- b- Politetrafluoroetilen
- c- Oksidize-rejenere Sellüloz
- d- Seprafilm®
- e- Sepragel®
- f- Spraygel™

### **3.c.1 BARIYER SOLUSYONLAR**

#### **3.c.1.a Kristaloidler:**

NaCl'ün 500 ml izoozmolar miktarı 24 saatten daha az sürede emilir. Peritondan su ve elektrolit emilimi ise daha hızlıdır. İntraperitoneal kristaloid uygulamanın adezyon oluşumunu engelleyeceği umulmamalıdır. Yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık % 80'inde, kristaloid uygulaması sonrasında yapışıklık geliştiği gözlenmiştir (87,88). Ringer Laktat solüsyonunun ise deneysel hayvan modellerinde intraperitoneal uygulanmasının yapışıklığı önlediği gözlenmiştir (89).

#### **3.c.1.b %32 Dextran 70**

Uygulama sırasında lokal fibrin konsantrasyonunu azaltan %32 Dextran 70' in (Hysko®, Pharmacia, Uppsala, İsveç) izlem çalışmalarında adezyonları önlediği kanıtlanamamıştır (90).

#### **3.c.1.c Hyalüronik Asit**

Hyalüronik asit serozal yüzeyleri kaplar ve çeşitli derecelerde olabilen serozal sıyrıma ve benzeri hasarlardan korur. Bununla birlikte hasarlanmadan sonra kullanıldığı durumlarda etkili değildir (87).

#### **3.c.1.d Hyalüronik Asit - Fosfat Tamponlu Salin**

Hyalüronik Asit, Fosfat Tamponlu Salin ile kombine edildiğinde oluşan makromoleküler solüsyon (Sepracat®, Genzym, Cambridge, Massachusetts, ABD) peritoneal yüzeylere intraoperatif uygulanır, peritoneal yüzeyleri direkt travmalardan korur. Deneysel hayvan modellerinde, bu solüsyonun etkin olarak serozal hasarı, inflamasyonu ve postoperatif adezyonları azalttığı gösterilmiştir (91).

### **3.c.1.e Karboksimetilsellüloz**

Karboksimetilsellüloz, hasarlı peritoneal yüzeyleri birbirinden ayırır, aynı zamanda travmatize peritoneal yüzeylerin serbestçe iyileşmesini sağlar ve adezyon oluşumuna engel olur (87).

## **3.c.2 SENTETİK SOLİD BARIYERLER**

### **3.c.2.a Ototolog peritoneal transplantlar**

Visseral periton cerrahi sonrasında otolog peritoneal greft ya da sentetik bir fizik bariyer ile tamamen kaplanmalıdır. Sentetik bariyerin avantajı ise, istenilen boyutta kesilebilmesi ve sütür konulmadan uygulanabilir olmasıdır (92).

### **3.c.2.b Politetrafluoroetilen**

Politetrafluoroetilen, küçük porlar ile hücrel transmigasyonu ve doku adherensini inhibe eden nonreaktif, antitrombojenik ve nontoksik sentetik bir materyaldir. Travmatize dokuların üzerine yerleştirildiğinde adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (93).

### **3.c.2.c Oksidize-Rejenere Sellüloz**

Oksidize-Rejenere Sellüloz, hem hayvan hem de klinik çalışmalarında bir bariyer meydana getirerek ve komşu travmatize peritoneal yüzeyleri fiziksel olarak ayırarak ve bu yüzeyler arasında adezyon gelişimini önleyerek adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (26). Yeni travmatize olmuş bir peritoneal yüzeye uygulandığında 8 saat içinde jel haline gelir (27). Okside-rejenere sellüloz postoperatif yapışıklıkların insidans, yaygınlık ve şiddetini azaltır, fakat adezyonların oluşumunu tam olarak önlemez (85).

### 3.c.2.d Seprafilm® (Genzyme Corp. Cambridge, Massachusetts, ABD)

Hyalüronik asit ve karboksimetilsellülozdan oluşan bioresorbable membran (Seprafilm® Genzyme Corp. Cambridge, Massachusetts, ABD) bir materyaldir. ABD’de Food Drug Administration (FDA) onayı almıştır ve 1990’ ların başından bu yana postoperatif adezyonları azaltmak amacıyla intraabdominal olarak kullanılmaktadır. Hyalüronik asit, doğal olarak oluşan anyonik bir polisakkarittir (26). Konnektif doku, deri, kıkırdak ve sinoviyal sıvıda bulunur. Hücre dışı matriksin ana bileşenidir. Oldukça yüksek moleküler ağırlığa sahip, hidrofilik yapıdadır. Serozal yüzeyleri kaplama ve yağlama özelliğine sahip viskoelastik bir yapıya sahiptir (26). Karboksimetilsellüloz anyonik bir polisakkarittir. Polimeri daha hidrofilik yapan grupları içeren bir sellüloz türevidir. Seprafilm® şiddetli postoperatif adezyonların insidansını ve yaygınlığını azaltmada etkili nontoksik, nonimmunojenik ve biyolojik olarak uygun bir materyaldir. Seprafilm® uygulamadan sonra yaklaşık 24-48 saat içinde tamamen hidrofilik bir jel haline dönüşür ve remezotelizasyon sırasında travmatize peritoneal yüzeyde 7 gün süre ile kalır. Yaklaşık 1 dakikadan daha az sürede sulanır, 2 dakikadan daha az sürede ağırlığının 8 katı su tutabildiği gösterilmiştir. Hacim artışına karşın 10 dakikada 6.4’ten 0 atmosfere düşen basınç dokuya hasar veren herhangi bir değişikliğe yol açmaz. Hyalüronik asit komponenti vücuttan 28 gün içinde tamamen temizlenir, karboksimetilsellüloz ise vücuttan daha az oranda temizlenir. Farmakolojik işleyişin tersine daha düşük sistemik yan etki riskiyle birlikte daha yüksek bir etkinlik izlenir (94, 95). Seprafilm® uygulanması cerrahi teknikte bir değişiklik yapılmasını gerektirmez ve konulduğu dokuya yapışır, uygulandığı alandaki yapışıklığa yol açan oluşumları engeller. Seprafilm® ortamda kan olduğunda bile kullanılabilir (96). Abdominopelvik kaviteye, batin kapatılmadan hemen önce uygulanmalıdır. Membran kuru tutulmalı, cerrahi alan mümkün olduğunca kuru olmalıdır. Uygulanana kadar dokular ile temas olmamalıdır. Eğer olursa hafif irrigasyon ile kaydırılabilmektedir. Hyalüronik asitten elde edilmiş bariyerler kullanılarak yapılan klinik çalışmalar, abdominopelvik cerrahi sonrasında oluşan yapışıklıkların kantitatif

olarak %50'ye varan oranlarda azaldığını göstermiştir (94). Deneysel modellerde Seprafilm®'in kullanımının serozal dokuları düzenli bir şekilde ayırarak fiziksel bir bariyer olarak görev yaptığı gösterilmiştir (19,97). Fibrinolitik sitem üzerinde herhangi bir etkisi yoktur(124). Çok merkezli klinik bir çalışmada, Seprafilm® ülseratif kolit veya familyal polipozis koli nedeniyle total kolektomi, ileoanal anastomoz geçiren hastalarda ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklar laparaskopi ile değerlendirmiştir. Seprafilm® kullanılan hastaların %51'inde hiç yapışıklık olmazken, Seprafilm® kullanılmayanlarda yapışıklık gelişme oranı %6 düzeyinde kalmıştır (94). Tüm yararlı etkilerine ek olarak Seprafilm® ile ilgili problemlerde vardır. İlk olarak film şeklinde olduğu için kullanımı özel bir beceri gerektirmektedir. Bu yapısal sorun Seprafilm®'in laparoskopik operasyonlarda kullanımını kısıtlamaktadır. Seyrekte olsa Seprafilm®'e bağlı komplikasyonlar bildirilmiştir. Remzi ve arkadaşları Seprafilm® kullanımından sonra pürülan olmayan peritonitle seyreden 3 olguyu bildirmişlerdir. Olgularda yeniden operasyon gerekli görülmüş ancak mortalite izlenmemiştir (110).

### **3.c.2.e Hyalan B gel (Sepragel sinus®, Genzyme Company, Redgefield, NJ, USA)**

Sepragel sinüs®, Hyalen B jel hyaluronanın çapraz bağlı polimerlerinden oluşan, steril, transparan, viskoelastik jeldir. Bu hyaluronan, cerrahi veya travmayı takiben oluşan nazal-sinüs kavitelerini doldurmak ve iyileşme sürecinde mukozal yüzeyleri birbirinden ayırmak için kullanılan, doku tarafından emilebilir bir materyaldir. İyileşme süresi boyunca tamponat etkisiyle, rutin sinüs cerrahisiyle ilişkili, minimal kanamaların kontrolüne yardımcı olur.

Sepragel sinüs® uygulandığı bölgeden doğal eliminasyonla ayrılır. Bunun yanında istenildiği takdirde, doktor tarafından erken dönemde kaviteden aspire edilebilir.

Sepragel sinüs® antimikrobiyal özellik göstermez. Uygulama sahasında bulunan enfeksiyonlara karşı bakteriyostatik etkisi olmadığı gibi, yeni enfeksiyon oluşumunu engellemez.

Sepragel® ile ilgili yayınlanmış çalışmalar çok azdır. Literatür taramamızda, Sepragel®'in intraabdominal olarak kullanımıyla ilgili yapılmış bir çalışmaya ise rastlanılmamıştır.

Solak ve arkadaşları (119) ratlarda yaptıkları deneysel remediastinoskopi çalışmasında Sepragel® sinüsün adezyon ve fibrozisi azalttıklarını bulmuşlardır.

Yapılan bir başka deneysel çalışmada, Sepragel®'in orta kulak yara yileşmesinde güvenli ve etkili olduğu belirtilmektedir (120).

Endoskopik sinüs cerrahisinde sepragel kullanımıyla ilgili yapılan bir diğer çalışmada da Sepragel®'in yapışıklık ve darlığı anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir (121).

### **3.c.2.f Polietilenglikol (SprayGel™, Confluent Surgical Inc, Waltham, MA)**

SprayGel™, diğer birçok implant materyalinin aksine, %90 oranında sudan oluşur. Bu özellik diğer yoğun biyomateryallerde görülen doku cevabını büyük oranda azaltır. Uygulamada, dokuda ısı artışına yol açmaz.

PEG adezyon bariyeri; karıştırıldıkları zaman hızlı bir şekilde polimerize olan ve hidrojel oluşturan iki sentetik modifiye PEG çözeltisinden oluşmuş bir sistemdir. Oluşan hidrojel doku altına yapışır ve 5-6 gün boyunca intak kalır. Sonra form, hidrolize uğrayarak suda eriyebilen polietilen glikol moleküllerine dönüşürler. PEG'in vücuttan primer olarak temizlenmesi böbrekler yolu ile olur. İki solüsyondan birine fibrin moleküllerinin birikimini daha iyi görüntüleyebilmek amacıyla metilen mavisi konulur. Metilen mavisi hidrojelın yerleştirilmesinden saatler sonra hidrojel dışına diffüze olur ve vücuttan atılır. Polietilenglikol (PEG), sentetik doğasına bağlı olarak, bakteriler için zayıf gıda kaynağıdır. Absorbsiyon sırasında, hidroliz yoluyla serbest PEG ve az miktarda asidik uç gruplar salınır. Böylece lokal pH değişiklikleri azaltılır. Açık cerrahi ve laparoskopik cerrahi için kullanılan ayrı parçaları mevcuttur (111).

Tjandra ve Chan'ın (112) yaptığı bir çalışmada, ileostomi açılırken kullanılan SprayGel™'in, peristomal adezyonları azalttığı ve kapatılmasını kolaylaştırdığı belirtilmiştir.

Yapılan diğer çalışmalarda, Sraygelin laparoskopik ve açık jinekolojik operasyonarda kullanımının adezyon oluşumunu belirgin derecede azalttığı saptanmıştır (112,113,114,115,116,117).

Dunn ve arkadaşlarının (118) rat ve tavşanlar üzerinde yaptığı araştırmada da SprayGel™'in adezyon oluşumunu azalttığı tesbit edilmiştir.

### 3. GEREÇ- YÖTEM

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma öncesi bu laboratuvarın hayvan etik kurulundan onay alındı. Çalışma süresince, Helsinki deklarasyonunda yer alan laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımına dair kurallar titizlikle uygulandı. Ratlar, alt ve üstü paslanmaz metal, yanları tel örgü olan standart kafeslerde yaşatıldı. Kafeslerin tabanı odun talaşı ile kaplıydı ve bu talaş hergün değiştirildi. Kafeslerin bulunduğu ortam oda sıcaklığında olup, sürekli havalandırma yapıldı. Ratlar standart rat yemi ve normal içme suyu ile beslendi.

Ağırlıkları 250-300 gr. olan 60 adet her iki cinsten Wistar türü rat kullanıldı.. Ratlar 25°C'de 12 saat gündüz, 12 saat gece periyotlarında, rasgele olarak 15'erli 4 gruba ayrılarak farklı kafeslerde tutuldu. Ameliyatlar temiz ancak steril olmayan koşullarda gerçekleştirildi. 50 mg/kg Ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer İlaçları Ltd. Şirketi, İstanbul, Türkiye) intramuskuler olarak verilerek anestezi uygulandı. Deney sırasında farelerin spontan solumaları sağlandı. Deneklerin hipotermiye girmemesi için, ısıtıcı masa lambası kullanıldı.

Tüm denek hayvanların cerrahi girişim yerleri traşlandıktan ve temizlendikten sonra abdomen bölgesi povidon iyot ve alkol ile silindi. Laparotomi 20 mm'lik orta hat insizyonu ile yapıldı. Bir ileum ansı kesilip 6/0 poliglaktin dikişlerle tek tek uçuca anastomoz yapıldı. Anastomoz grubunda (Grup I) herhangi bir adezyon önleyici madde kullanılmadı. Diğer gruplarda ise anastomoz çevresine Seprafilm® (grup II), Sepragel® (grup III), ve SprayGel™ (grup IV) uygulandı. Periton, fasya ve kaslar 3/0 ipek ile devamlı dikişlerle kapatıldı. Cilt 3/0 ipek ile tek tek kapatıldı.

Postoperatif 14. günde ilk cerrahi işlemde olduğu gibi ameliyata hazırlandı ve eski insizyon üzerinden karın boşluğu açıldı.

Anastomozun, 2 cm proksimal ve distalinden ileum rezeksiyonu yapıldı. Anastomozun intraluminal basınca direncini belirleyerek anastomoz iyileşmesini saptamak için patlama basınçları ölçüldü. Aynı zamanda, anastomoz bölgesinin hidrokspirolin düzey incelemeleri yapıldı. Patlama basıncı, anastomozun intraluminal basınca direncini belirlemek amacıyla ölçüldü. İleum parçası anastomozun 2 cm



distalinde bağlandıktan sonra proksimalden yerleştirilen kateter aracılığıyla hava pompası ve basınç ölçer bağlantısı yapıldı. İleum parçası kollabe bir şekilde içi izotonik ile dolu cam kap içine yerleştirildi. İntraluminal basınç hava pompasıyla artırılmaya başlandıktan sonra anastomoz bölgesinden hava kabarcıklarının görüldüğü en yüksek basınç değeri patlama basıncı olarak kaydedildi

Deney süresince ölen ratların anastomozları kontrol edilerek anastomoz kaçak oranları belirlendi. Patlama basıncı ölçülen segment serum fizyolojik içine konuldu, ve- 22°C' de saklandı. Daha sonra materyaller oda ısısına getirilerek çalışılmaya başlandı. Doku parçası 1 gr olarak alındı ve eter içerisinde homojen hale getirildi. Homojenizasyon sağlandıktan sonra eter uçurularak ayrıştırma yapıldı, takiben fosfat tamponla tamponlanarak kromatografik yöntemle ölçüm yapıldı. Ölçümde Bio Labo kiti (İsrail) ve Hitachi 911 cihazı kullanıldı.

Gruplar arasındaki farklılık Mann Whitney-U ve Ki-kare testleriyle saptandı. Hidroksiprolin düzeyi ve anastomotik patlama basıncı arasındaki bağıntı analizi Pearson korelasyon analizi ile yapıldı.

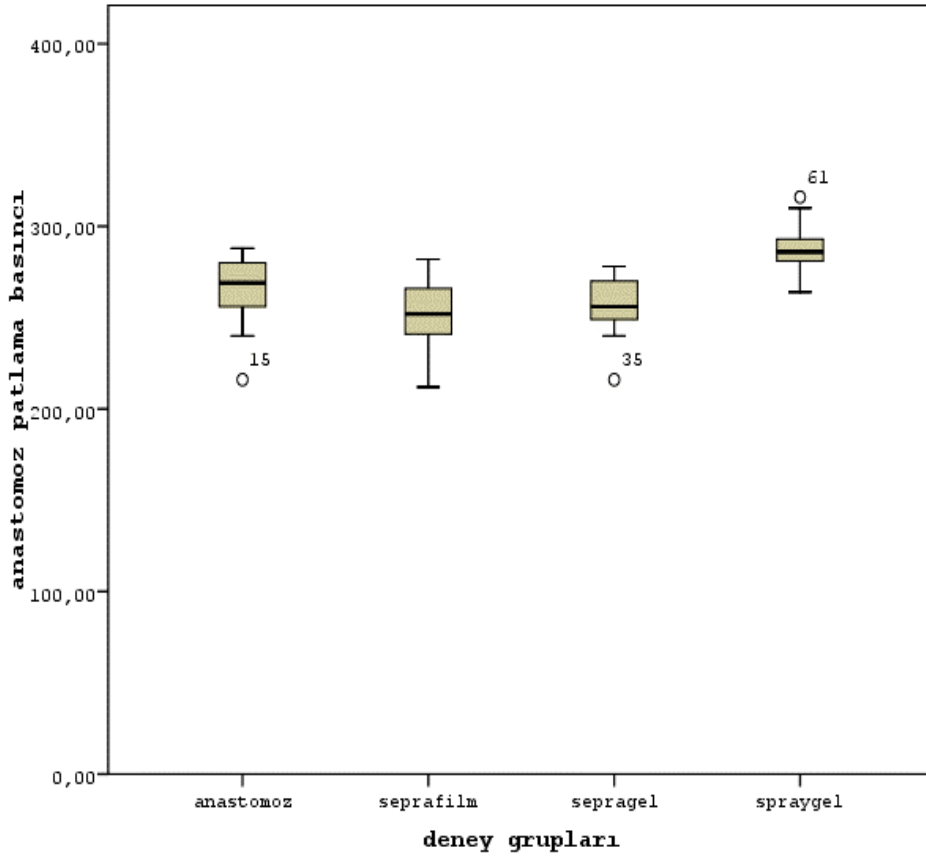
#### 4.BULGULAR

Anastomoz patlama basınçları Seprafilm® grubunda anlamlı derecede düşerken, SprayGel™ grubunda ise anlamlı derecede arttı ( $p<0,05$ ). Sepragel® grubunda bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 1:** Anastomotik patlama basınçlarının karşılaştırılması

	<b>KONTROL</b>	<b>SEPRAFİLM®</b>	<b>Sepragel®</b>	<b>SPRAYGEL™</b>
<b>ANASTOMOTİK PATLAMA BASINCI (mmHg)</b>	265,58 ±14,9	251,73±18,20 ( $p<0,05$ )	257,06±16,54 ( $p>0,05$ )	286,57±14,90 ( $p<0,05$ )

**Şekil 1:** Anastomotik patlama basınçlarının karşılaştırılması

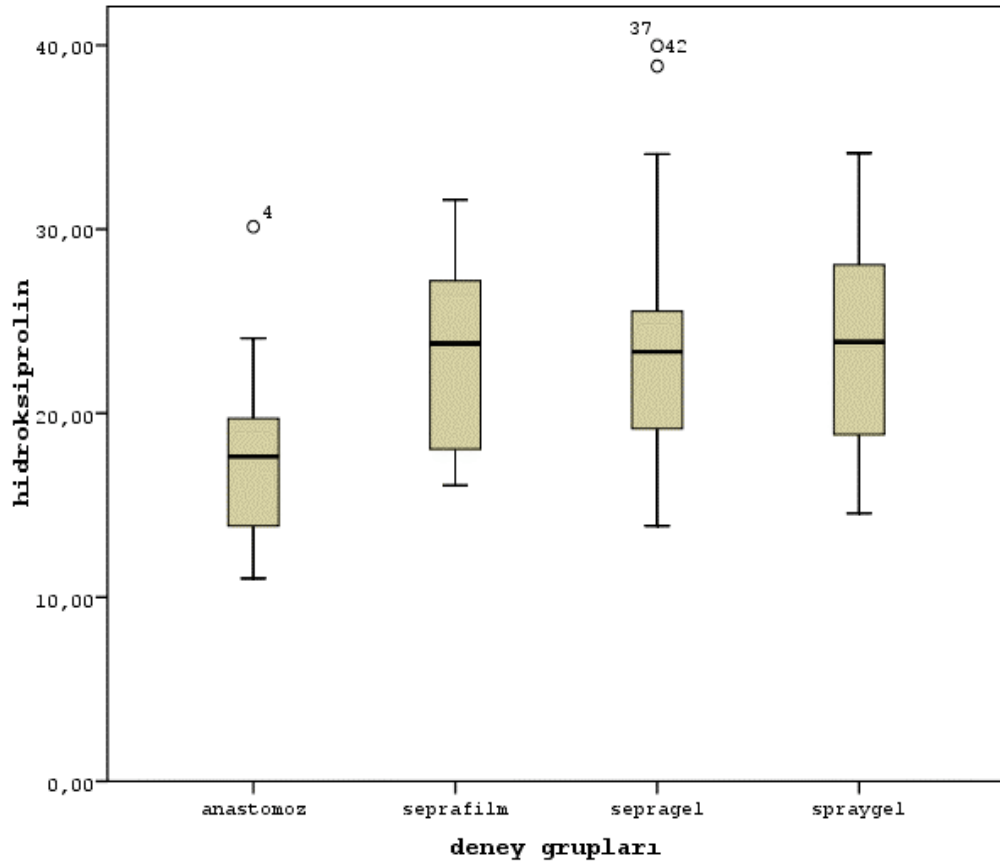


Seprafilm®, Sepragel® ve spraygel™ gruplarının ortalama hidrokspirolin düzeyleri, anastomoz grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 2:** Hidrokspirolin düzeylerinin karşılaştırılması

	KONTROL	SEPRAFİLM®	SEPRAGEL®	SPRAYGEL™
<b>HİDROKSİPROLİN DÜZEYLERİ</b> ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ doku)	17.50 $\pm$ 5.05	23.17 $\pm$ 4.95 ( $p<0,05$ )	24.50 $\pm$ 7.60 ( $p<0,05$ )	23.71 $\pm$ 6.0 ( $p<0,05$ )

**Şekil 2:** Hidrokspirolin düzeylerinin karşılaştırılması



Seprafilm® grubunda anastomoz kaçağı oranı anlamlı olmasa da, diğer gruplara göre en fazlaydı.

**Tablo 3:** Anastomotik ayrılma oranlarının karşılaştırılması

	<b>KONTROL</b>	<b>SEPRAFİLM®</b>	<b>SEPRAGEL®</b>	<b>SPRAYGEL™</b>
<b>ANASTOMOTİK AYRILMA ORANI</b>	1/15	3/15 (p>0,05)	2/15 (p>0,05)	1/15 (p>0,05)

Hidroksiprolin düzeyleri ve anastomotik patlama basınçları arasında da bir bağıntı saptanmadı (p>0,05).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, film, jel ve sprey formda, 3 farklı yapıdaki adezyon bariyerinin, intestinal anastomoz etrafına uygulanması durumunda anastomotik patlama basıncı, hidrokspirolin düzeyi ve kaçak oranı üzerine olan etkilerini araştırdık. Bulgularımıza göre anastomoz çevresine uygulandığında, aynı etken maddeyi içerseler bile, jel yapılı olan adezyon bariyerlerinin film yapılı olana göre daha güvenli olduğu söylenebilir. Bu etki anastomozun adezyon bariyeri tarafından mekanik irritasyonuna bağlanabilir.

Seprafilm® grubunda anastomoz patlama basıncı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Ortalama hidrokspirolin düzeyleri, anastomoz grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ). Seprafilm® grubunda anastomoz kaçığı oranı anlamlı olmasa da, diğer gruplara göre en fazlaydı ( $p>0,05$ ). Ertürk ve arkadaşlarının (122) ratlarda yaptıkları çalışmada, Seprafilm® iskemik kolonda anastomoz üzerine sarılmış, postop 7.gün ölçülen değerlerde Seprafilm® sarılan iskemik kolon anastomozunun sarılmayana göre anastomoz patlama basıncını anlamlı derecede arttırdığı, normal kolon anastomozu patlama basınçları ile karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark saptanmadığı belirtilmektedir. Yapılan diğer bir çalışmada, ratlarda jejunojejunal anastomoz etrafına Seprafilm® sarılmış, postop 3. ve 7. gün yapılan ölçümlerde anastomotik patlama basınçları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (123). Pelvik radyasyon uygulanmasından 20 hafta sonra ileal rezeksiyon ve anastomoz uygulanan ratlar, postoperatif 5. gün sakrifiye edilmiş, Seprafilm® kullanılan grupta anlamlı olarak artmış şekilde anastomotik fistül, perianastomotik apse saptandığı belirtilmiştir(124). Çalışmada patlama basınçları ölçülmemiş olsa da, sonuçlar bizim bulgularımızı desteklemektedir. Baca ve arkadaşlarının (125) yaptığı bir diğer çalışmada ratlarda Seprafilm® sarılmış kolon anastomoz patlama basıncı ile kontrol grubu patlama basıncı arasında anlamlı fark saptanmamış.

Baca ve arkadaşlarının (125) yaptığı bu çalışmada ratlarda Seprafilm® sarılmış kolon anastomoz ortalama hidrokspirolin düzeyinin, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu sonuç bizim bulgularımızla

benzerlik göstermektedir. Ertürk ve arkadaşlarının (122) yaptığı çalışmada ise Seprafilm®'in iskemik kolon anastomoz ortalama hidrokspirolin düzeylerini arttırdığı belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada ise Seprafilm® kullanımının anastomoz ortalama hidrokspirolin düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır (123). Seprafilm uygulanan, propilen mesh kullanılan deneysel ventral herni onarımında peritonda hidrokspirolin düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (125). Yapılan bazı deneysel çalışmalarda Seprafilm®'in anastomoz çevresine sarılmasının anastomotik iyileşme üzerine herhangi bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (127, 128, 129). Tam ters görüş olarak bazı çalışmalarda Seprafilm®'in anastomotik kaçak ve buna bağlı olarak fistül, peritonit, apse görülme sıklığının anlamlı derecede arttırdığını tesbit etmişlerdir (130, 131, 132). Bizim çalışmamızda, Seprafilm® grubunda anastomotik ayrılma sayısı, diğer gruplardan fazla olsa da, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

SprayGel™ grubunda, anastomoz patlama basıncı kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttı ( $p<0,05$ ). SprayGel™ grubunun ortalama hidrokspirolin düzeyleri, anastomoz grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Anastomotik ayrılma oranı, kontrol grubuyla aynıydı. SprayGel™'in insan ve hayvanlarda, açık ve laparoskopik abdominopelvik cerrahide adezyonları anlamlı derecede azalttığı yapılan çalışmalarda belirtilse de (113, 114, 115, 116, 117) barsak anastomozuna uygulanması ile ilgili yayınlanmış herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Yapılan tuba uterina transseksiyon ve reanastomoz çevresine uygulanan sprengel ile ilgili bir araştırmada, SprayGel™'in tuba uterinadaki anastomozu etkilemeden, intraabdominal adezyonları azalttığı belirtilmiştir (133).

Sepragel® grubunda anastomoz patlama basıncında kontrol grubuna göre bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sepragel® grubunun ortalama hidrokspirolin düzeyleri, anastomoz grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Anastomotik ayrılma oranı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sepragel®'in toraks, endoskopik sinüs cerrahisi ve orta kulakta etkin ve güvenilir olduğu belirtilmiştir (119, 120, 121 ). Ancak yaptığımız araştırmalarda, Sepragel sinüs®'ün intraabdominal kullanımıyla ilgili yayınlanmış bir araştırmaya rastlamadık.

## 6.SONUÇ

Anastomoz çevresine uygulandığında, aynı etken maddeyi içerseler bile, jel yapılı olan adezyon bariyerlerinin film yapılı olana göre daha güvenli olduğu söylenebilir. Bu etki anastomozun adezyon bariyeri tarafından mekanik irritasyonuna bağlı olabilir.

## ÖZET

**AMAC:** Modifiye hyaluronik asid karboksimetilselülöz yapılı emilebilir film olan Seprafilm®, postoperatif yapışıklıkları önlemede etkilidir. Anastomoz etrafına sarıldığında ise yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir. Bilindiği kadarıyla, jel yapılı hyaluronan olan Sepragel® ve spreylenebilir polietilen glikol olan SprayGel™, barsak anastomozunda henüz denenmemiştir. Bu çalışmada jel ve film yapılı adezyon bariyerlerinin barsak anastomozu üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Altmış adet Wistar cinsi rat, 15'erli dört gruba ayrıldı. Bir ileum ansı kesilip 6/0 poliglaktin dikişlerle tek tek uçuca anastomoz yapıldı. Anastomoz grubunda (Grup I) herhangi bir adezyon önleyici madde kullanılmadı. Diğer gruplarda ise anastomoz çevresine Seprafilm® (grup II), Sepragel® (grup III), ve SprayGel™ (grup IV) uygulandı. Postoperatif 14. günde anastomoz patlama basınçları ve hidroksprolin düzeyleri ölçüldü. Deney süresince ölen ratların anastomozları kontrol edilerek anastomoz kaçak oranları belirlendi. Gruplar arasındaki farklılık Mann Whitney-U ve Ki-kare testleriyle saptandı. Hidroksprolin düzeyi ve anastomotik patlama basıncı arasındaki bağıntı analizi Pearson korelasyon analizi ile yapıldı.

**BULGULAR:** Anastomoz patlama basınçları Seprafilm® grubunda anlamlı derecede düşerken, SprayGel™ grubunda ise anlamlı derecede arttı ( $p<0,05$ ). Sepragel® grubunda bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Seprafilm®, Sepragel®™ ve SprayGel™ gruplarının ortalama hidroksprolin düzeyleri, anastomoz grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Seprafilm® grubunda anastomoz kaçağı oranı anlamlı olmasa da, diğer gruplara göre en fazlaydı. Hidroksprolin düzeyleri ve anastomotik patlama basınçları arasında da bir bağıntı saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**SONUÇ:** Anastomoz çevresine uygulandığında, aynı etken maddeyi içerseler bile, jel yapılı olan adezyon bariyerlerinin film yapılı olana göre daha güvenli olduğu söylenebilir. Bu etki anastomozun adezyon bariyeri tarafından mekanik irritasyonuna bağlı olabilir.



Anahtar Kelimeler: Adezyon bariyeri, anastomoz, Seprafilm®, Sepragel®,  
SprayGel™

### SUMMARY

*AIM:* Seprafilm® is a modified hyaluronic acid-carboxymethylcellulose constructed resorbable film and is effective in preventing postoperative adhesions. But when it is wrapped around anastomosis area it can affect wound healing adversely. As far as is known, a gel mediated hyaluronan SprayGel™ and sprayable polyethylen glikol SprayGel™ has not been tested in intestinal anastomosis yet. In this study we aimed to compare the affects of gel, spray and film mediated adhesion barriers on wound healing of intestinal anastomosis when they are wrapped around.

*MATERIAL and METHOD :* 60 Wistar- Albino rats, from either sex were randomly allocated into four groups each consisting of 15 rats. An ileal segment was transected and free ends were anastomosed with interrupted 6/0 polyglactin sutures in all animals. In control group (group 1), any anti-adhesive material was not used. In the other groups, after completion of anastomosis Seprafilm® (group 2), Sepragel® (group 3), SprayGel™ (group 4) were wrapped around. On postoperative 14th day anastomotic bursting pressures were measured and hydroxyproline contents were assayed. The anastomoses of the rats which died among the study period were controlled and anastomotic dehiscence rates were determined. Differences among groups were tested using the two-tailed Mann-Whitney U, and  $\chi^2$  tests where appropriate. The relationship between hydroxyproline values and anastomotic bursting pressures were analyzed with Pearson test.

*RESULTS:* Anastomotic bursting pressures decreased significantly in Seprafilm® group (p 0.05.), but increased significantly in SprayGel™ group (p<0,05). Statistically significant difference was not determined in Sepragel® group (p>0,05). Mean hydroxyproline levels of Seprafilm®, Sepragel®, SprayGel™ groups were found significantly higher when compared with anastomosis group (p<0,05). Anastomotic dehiscence rate was higher in Seprafilm® group but this result wasn't statistically significant (p>0,05). There wasn't a relationship determined between hydroxyproline values and anastomotic bursting pressures (p>0,05).

CONCLUSION: Although, they are made of same compound, it can be concluded that gel structured adhesion barriers are more safe than film mediated barriers. Mechanical irritation may be the cause of the adverse effect of the film barriers.

Key Words: Adhesion barrier, anastomosis, Seprafilm®, Sepragel®, SprayGel™

## KAYNAKLAR

1. William A, Michael G. Intestinal Obstruction In: George Zuidema Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract WB Saunders 1996; Vol 5:375-416 52
2. Ellis H. Acute Intestinal Obstruction In: Seymour I. Schwartz and Harold Ellis, Maingot's Abdominal Operation. D.Appleton-Century Com. 1990; Vol:905-32.
3. Tanphiphat C, Chittmitrapap S. Adhesive Small bowel obstruction. Am. J.Surg. 1987;154:283-7
4. John F.P, Grafton A. Smith, Earl G, Yonehiro M. Intestinal Obstruction caused by adhesion. Ann. Surg. 1955; 142: 810-6
5. Alfred S.G, Charles L.P. Serosal Hypofibrinolysis. Am. J. Surg.1973;125:80-8
6. Nancy F , John W, Larsen G, Robert S. Economic impact of hospitalization for lower abdominal adhesiolysis in the USA in 1988. Surg.Gynecol. obstet. 1993,176:271-6
7. Kebudi A, Adnan İşgör A, Kaya A. Akut mekanik intestinal obstrüksiyon. Ulusal Travma Dergisi ,1995; 1:110-2
8. Peter J. Small intestinal obstruction. Surg. Clin.North Am.1987; 67:597-620
9. Luijendijk D.C. Foreign materials in postoperative adhesions. Ann. Surg. 1996; 223:242-8
10. Peter J, Rosemurgy A. Reoperation for small intestinal obstruction. Surg. Clin North Am.1991;71:131-46
11. Coleman MG, McLain AD, Moran BJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. Dis Colon Rectum 2000;43:1297-9.
12. Cherney AH, Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. Surg Clin North Am 1997; 77: 671-88
13. Coakley FV, Hricak H: Imaging of peritoneal and mesenteric disease key concepts for the clinical radiologist. 1999; 54(9): 563-74
14. Di Zerega GS: Biochemical events in peritoneal tissue repair. Eur J Surg Suppl 1997; 577:10-6
15. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum a light microscopical study. Br J Surg 1973; 60: 293-9

16. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animals. *Br J Surg* 1973; 60: 969-75
17. Hertzler AE, The peritoneum. St. Louis: DV Mosby . 1919; 20-69
18. Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery. *Ann. Surg.* 1996; 119: 701-5
19. Rodgers KE, di Zerega GS, Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery *J Invest. Surg* 1993; 6: 9-23
20. Holmdahl L, Ericsson E, Ericsson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma *Surgery* 1998; 13: 539-44
21. Buckman RF, Woods M, Sargent L, A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976; 201-5
22. Raftery AT: effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesions formation. *Eur Surg Res* 1987; 13: 397-401
23. Milligan DW, Raftery AT: Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions, a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61: 274-80
24. Montz FS, Shimanuki T, Zerega GS. Postsurgical mesothelial re-epithelization. In: De Cherney AH, Polon ML. Editors. *Reproductive Surgery* Chicago: year Book Medical Publishers 1983; 31-47
25. Kaidi AA, Gurchumelidze T, Nazzal M, Figert P, Vanterpool C, Silva Y. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ : Marker for peritoneal adhesion formation. *J Surg Res* 1995; 58: 516-18
26. Burns JW, Cold MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of seprafilm bioresorbable membrane. *Eur J Surg.* 1997; 577: 40-8
27. Di Zerega GS, Contemporary adhesions prevention. *Fertil Steril.* 1994; 61: 219-35
28. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions; etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg* 2001; 18: 260-73
29. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000; 87: 467-71.
30. Ellis H. The cause and prevention of postoperative abdominal adhesions. *Br Surg* 1962; 50: 10-3
31. Myllärniemi H. Healing and adhesion formation of peritoneal wounds. An angio-, histoangiographic, and ultrastructural study. *Acta Chir Scand.* 1973; 139(3): 258-63.
32. Buckman Rf, buckman PD, Hufnagel HV. A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res* 1976 ; 21: 67-76

33. Thompson JN, Patterson-Brown S, Horbourne T. Reduced human peritoneal plasminogen activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 1989; 76:382
34. Vipond MN, Whawail SA, Thompson JN. Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdominal adhesion. *Lancet* 1990; 335; 1120-24
35. Hershlag A, Otternes I, Blivers M. The effect of interleukin-1 adhesion formation in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 771-74
36. Kovacs EJ, Brook B, Silber IA. Production of fibrogenic cytokines by interleukin-2 treated peripheral leukocytes: expression of transforming growth factor- $\beta$  chain genes. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 29-36
37. Kaidi AA, Nazzal M, Gurchumelidze T, Ali MA, Dawe EJ, Silva YJ. Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and Interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation *Am Surg* 1995; 61: 569-72
38. Montesano R, Oral L. Transforming growth factor- $\beta$  stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proc Natl Sc USA* 1988; 597-620
39. Luijendijk RW, Lange D, Wauters AP. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1998; 3: 242-48
40. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 1: 9-11
41. Risberg B: Adhesions preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 32-39.
42. Zerega D, Tulandi T. Prevention of intra-abdominal adhesions in gynaecological surgery *Reprod Biomed Online*. 2008 Sep;17(3): 303-6.
43. Menzies D: Peritoneal adhesions. Incidence, cause and prevention. *Ann Surg* 1992; 24 :29-45.
44. Diamond MP: Prevention of adhesions. In Greshenson DM, De Cherney AH, Curry SL (eds). *Operative Gynecology-Philadelphia*, WB Saunders, 1995; 147-58.
45. Operative Laparoscopy Study Group: Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures. *Fertil Steril* 1991; 55: 700-4.
46. Bateman BG, Nunley WC Jr, Kitchin JD 111: Prevention of postoperative peritoneal adhesions with ibuprofen. *Fertil Steril* 1982; 38: 107-08
47. Grosfield JL, Berman IR, Schiller M, Morse TS: Excessive morbidity resulting from the prevention of intestinal adhesions with steroids and anti-histamines. *J. Pediatr Surg*. 1973; 8:221-6.
48. Horne HW Jr, Clyman M, Debrouner C, Gripps G: The prevention of postoperative pelvic adhesions following conservative operative treatment for human infertility *Int. J. Fertil* 1973; 18: 109-15

49. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a prospective, randomized, multicenter clinical study. *Ferti Steril* 1996; 6: 904-10
50. Kapur BML, Gulait SM, Talwar JR: Prevention of reformation of peritoneal adhesions.Effect of oxyphenbutazone, proteolytic enzymes for carcia papaya and dextran. *Arch.Surg.* 1972; 105: 761-4
51. Kurt N.,Yıldırım M.,Küçük HF.,Kuroğlu E.,Topaloğlu İ.,Gül Ö.,Gülmen M.:Sıçanlarda oluşturulan Fibrinopürülan Peritonitin tedavisinde Heparin ve Piroksikam'ın Etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* .2000; 14:131-5
52. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA. Transforming growth factor  $\beta$  ; in human platelets. Identification of a major storage site, purification and characterization. *J.Biol Chem.* 1983; 258: 7155.
53. Luchtefeld MA. What's new in colon and rectal surgery. *J Am Coll Surg* 1997;184:109-14
54. [Durgakeri PU](#), [Kaska M](#). Post-operative intraperitoneal adhesion prevention -the recent knowledge. [Rozhl Chir.](#) 2006 Jun;85(6):286-9.
55. Pryor WA: Free radical biology: xenobiotics cancer and aging. *Ann NY Acad Sci.* 1982; 393: 1-22
56. Erdener A, Çetinkurşun S, İlhan H, Ulman İ: Postoperatif intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde E vitamininin yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1989; 5: 29-31
57. Kagoma P, Burger SN, Seifter E, Levenson SM, Demetriou AA: The effect of vitamin E on experimentally induced peritoneal adhesions in mice. *Arch. Surg.* 1985; 120: 949-51
- 58.Tokmak H, Tibet B, Balkanlı M. Postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde vitamin E'nin sinerjistik etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi.*1995,11:162-7
- 59.Steiner M: Alpha tocopheroli apotent inhibitor of platelet adhesion. *J. Nutrsci Vitaminol Spec.* 1992: 185-91
60. Steiner M, Glantz M, Lekos A: Vitamin E plus aspirin compered with aspirin alone in patients with transient ischemic attacks. *Am. J. Clin Nutr.* 1995; 62: 1381-84
61. Azzorone B, Krief P, Soria J: Modulation of Fibroblast induced clot retraction by calcium channel blocking drugs and the monoclonal antibody. *J. Cell Physiol* 1985; 125: 420
- 62 Chand N,Diamantis W,Sfia RD.:Inhibition of allergic and non-allergic histamine secretion from not peritoneal mast cells by calcium antagonists. *Br. J. Pharmacol* 1984;83:899
63. Holtz G,MD.:Prevention and management of peritoneal adhesions.*Fertil Steril* 41(4): 1984;497-504
64. Baron S, Tying SK,Fleishmann WR Jr,Coppanhaver DH,Niesel DW,Klimpel GR,Stanton GJ,Hughes Tk.: The interferons mechanisms of action and clinical applications . *JAMA* 266:1991; 1375-83

65. Philip R, Epstein LB.: Tumour necrosis factor as immunomodulator and mediator of monocyte cytotoxicity induced by itself, gamma-interferon and interleukin -1, *Nature* 323:1986;86-9
66. Berman B, Duncon MR. Short-term keloid treatment *invivo* with human interferon alfa-2b results in a selective and persistent normalization of keloid fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production *in vitro*. *J. Am. Acad. Dermatol* 21:1986; 694-702
67. Boissier MC, Chiocchia G, Bessis N, Hajnal S, Garotta G, Nicoletti F, Fournier C.: Biphasic effect of interferon -gamma in murine collagen-induced arthritis. *Eur. J. Immunol.* 25.:1995;1184-90
68. Erenoğlu C, Akın M, Aydın S: Postoperatif peritoneal adezyon profilaksisinde E vitamini ve interferonun etkileri. *Çağdaş Cerrahi Derg.* 1997; 11: 195-8
69. Elkins TE; Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL: A histologic evaluation of peritoneal injury and repair. Implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 225-8
70. Mayer M, Yedgar S, Hurwitz A, Polti Z: Effect of viscous macromolecules on peritoneal plasminogen activator activity: A potential mechanism for to reduce postoperative adhesion formation. *Am. J. Obstet Gynecol*, 1988; 159: 957
71. Rosenthal GA, Quinto B, Se, T. Kao, Rotstein: Prevention of intraabdominal abscesses with fibrinolytic agents. *The Canadian Journal of Surgery* 1988;31:2
72. Mohler M, Hollenback S, Nguyen T. Effect of recombinant tissue-type plasminogen activator (r-tpa) on the prevention of intraabdominal adhesion formation. *Thromb Hemost* 1987; 58: 270.
73. Door PJ, Vemer HM, Brommer EJ, Willemsen WN: Prevention of postoperative adhesions by tissue plasminogen activator (t-PA) in the rabbit. *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 37: 287
74. Vigond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA: Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdominal adhesions. *Lanset*, 1990; 335: 1120-2
75. Saroh Tc, Cynthia c, Clolinger: Tissue plasminogen activator: A new thrombolytic agent. *Clinical Pharmacy* 1987;6
76. Wittman DW. Abdominal enfeksiyonlar. Editör; Sayek İ. *Temel Cerrahi*. 2. baskı 1408-1436, Güneş Kitabevi, Ankara, 1998
77. Holtz G, Baker E, Tse. C: Effect of thirty-two percent dextran 70 on peritoneal adhesion formation and reformation after lysis. *Fertil Steril* 1980; 33:660-2
78. Holtz G, Baker E: Inhibition of peritoneal adhesion reformation after lysis with thirtytwo percent dextran 70. *Fertil Steril* 1980;34: 394-5

79. Leaper DJ. Prevention of peritoneal adhesion after thermal injury using noxytolin and auroclidin. In: Brückner und Pfirrmann (hsg). Taurolin. Ein neues Konzept zu antimikrobiellen Chemotherapie chirurgische Infektionen. Urban –Schwarzenberg 1985; 115-9
80. Wicki, O. and Pfirrmann R. W: Taurolin bei Peritonitis. In: Lokalbehandlung chirurgischer Infektionen 1979; 1: 42
81. Tarhan OR, Barut I, Sezik M. An evaluation of normal saline and taurolidine on intra-abdominal adhesion formation and peritoneal fibrinolysis. *J Surg Res.* 2008 Jan;144(1):151-7. Epub 2007 Oct 8.
82. Treutner KH, Bertram P, Lerch MM: Prevention of postoperative adhesions by single intraperitoneal medication. *J. Sturg. Res.* 59(6):1995; 764-71
83. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J.: Halofuginone-an inhibitor of collagen type I Synthesis prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Ann. Surg.* 1998; 227 (4); 575-82
84. Tarhan OR, Barut I, Sutcu R, Akdeniz Y, Akturk O. Pentoxifylline, a methyl xanthine derivative, reduces peritoneal adhesions and increases peritoneal fibrinolysis in rats. *Tohoku J Exp Med.* 2006 Jul; 209(3): 249-55.
85. Kaleli B, Özden A, Aybek Z: The effect of L-arginine and pentoxifylline on postoperative adhesion formation *Acta Obstet gynecol Scand* 1998; 77 (4): 377-80
86. Özoğul IY, Baykal A, Onat D. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *Am J Surg.* 1998; 175 (2): 137-41
87. Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Serozal hypofibrinolysis a cause of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1973; 125: 80.
88. Fayez JA, Schneider PJ. Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment. *Am J Obstet gynecol* 1987; 57: 1184-8
89. Di Zerega GS, Campeau JD. Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions; crystalloid and dextran. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994; 5: 463-78
90. Jazek Rozga, Bo Ahren, Stig Bengmark. Prevention of adhesion by high molecular weight dextran in rats. *Acta Chir scand.* 1990; 156: 763-9
91. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Seprocoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized blinded, placebo-controlled multicenter study. *Fertil Steril* 1998; 69: 1067-74
92. Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum. An explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers. *Fertil Steril* 1998; 69: 132-37
93. Haney AF, Doty ED. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose but not expanded polytetrafluoroethylene. *Fertil Steril* 1992; 57: 20-8

94. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate based bioresorbabl membrane : a prospective , randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg*, 1996; 183: 297-306
95. Salum MR, Lam DTY, Wexter SD, Pikarsky A, Baig MK. Does limited placement of bioresorbable membrane of modified sodium hyaluronate and carboxymetilcelluloze (Seprafilm®) have possible shot-term beneficial impact? *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 706-12
96. Beck De, The rol of Seprafilm bioresorbable membrane in the adhesion prevention. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 49-55
97. Parker MC, Ellis H, Moran BJ, Thompson JN; Wilson MS, Menzes D. Postoperative adhesions: Ten year follow-up of 12584 patients undergoing lover abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:822-30
98. Gutmann JN, Diamond MP. Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention. In: Azziz R, Murphy AA (eds). *Practical Manual of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy*. New York: Springer, 1992; pp: 55-64
99. Lehman EP, Boys F. The prevention of peritoneal adhesions with heparin. *Ann Surg*. 1940; 111: 427-35
100. Evdin P.L, Floyd B. Cliinical use df heparin in the peritoneum for the prevention of adhesions. *Arc Surg*. 1941, 43:933-45
101. Francis M, Massie H. Heparin in the abdomen. *Ann Surg*. 1945; 121:508-17
102. Murice M. Systemic administration of heparin dicumaral for for postoperatif adhesions. *Arch Surg*:1949, 59:300-25
103. Hatham A. AL-Chalabi, Joseph A.M. Otubo. Valueof asingle intraperitoneal dose of heparin prevention in preventin of adhesion formation. An experimental avaluation in the rats. *İnt J Fertil*. 1987, 32(4):332-5
104. Bahadır İ: Postoperatif dönemdeki adezyonların önlenmesinde Taurolin, Hyalurinidaz ve Karboksi Metil Sellüloz içeren bioresorbabl membran ve heparinin intraperitoneal kullanılmasının etkinliğinin araştırılması. İstanbul 2004. Uzmanlık tezi 2004.
105. Censur Z. Postoperatif intraperitoneal adezyonların önlenmesinde değişik dozlardaki heparin ve seprafilm'in etkinliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi 2005.
106. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertility Sterility* 1984;41: 497-507.
107. Ryan GB, Groberty Y, Majino G. Postoperative peritoneal adhesions. *Am J Pathol* 1971; 65: 117-48
108. Baptista ML, Bonsack ME, Deleney JP. Seprafilm reduced adhesions to polypropylene mesh. *Surgery* 2000; 128: 86-92



109. Oncel M, Remzi FH, Senagore AJ, Connor JT, Fazio VW. Comparison of a novel liquid (Adcon-P) and a sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose membrane (Seprafilm) in postsurgical adhesion formation in a murine model. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:187-91.
110. Remzi FH, Öncel M, Church JM, Senagore AJ, Delenay CP, Fazio VW. An unusual complication after hyaluronate-based bioresorbable membrane (Seprafilm) application. *Am Surg*. 2003 Apr;69(4):356-7
111. Dunn R, Lyman MD, Edelman PG, Campbell PK. Evaluation of the spraygel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *American Society for Reproductive Medicine Fertility And Sterility*. 2001; 75:411-16.)
112. Tjandra JJ, Chan MK. A sprayable hydrogel adhesion barrier facilitates closure of defunctioning loop ileostomy: a randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jun;51(6):956-60
113. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD001298.
114. Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, Schive-Peterhansl K, Jacobs VR. A randomized, prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, site-specific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy. *Fertil Steril*. 2004 Aug; 82(2):398-404.
115. Mettler L. Pelvic adhesions: laparoscopic approach. *Ann NY Acad Sci*. 2003 Nov; 997:255-68
116. Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, Schive K, Jacobs VR. Prospective clinical trial of SprayGel as a barrier to adhesion formation: an interim analysis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003 Aug; 10(3):339-44.
117. Johns DA, Ferland R, Dunn R. Initial feasibility study of a sprayable hydrogel adhesion barrier system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003 Aug;10(3):334-8.
118. Dunn R, Lyman MD, Edelman PG, Campbell PK. Evaluation of the SprayGel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *Fertil Steril*. 2001 Feb;75(2):411-6.
119. Solak O, Esme H, Sirmali M, Sahin O, Agackiran Y, Bas O, Emmiler M. Achieving efficient anti-adhesion in re-mediastinoscopy: an experimental study in rats. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Apr;56(3): 158-61
120. Angeli S, Connell S, Gibson B, Ozdek A, McElveen JT Jr, Van De Water TR. Injectable form of cross-linked hyaluronan is effective for middle ear wound healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007 Sep;116(9):667-73.
121. Kimmelman CP, Edelstein DR, Cheng HJ. Sepragel sinus (hylan B) as a postsurgical dressing for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Dec;125(6):603-8

122. Erturk S, Yuceyar S, Temiz M, Ekci B, Sakoglu N, Balci H, Dirican A, Cengiz A, Saner H. Effects of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose antiadhesion barrier on ischemic colonic anastomosis: an experimental study. *Dis Colon Rectum*. 2003 Apr;46(4):529-34
123. Van Oosterom FJ, van Lanschot JJ, Oosting J, Obertop H. Hyaluronic acid/carboxymethylcellulose membrane surrounding an intraperitoneal or subcutaneous jejunojejunostomy in rats. *Eur J Surg*. 2000 Aug;166(8):654-8
124. Tarhan OR, Eroglu A, Cetin R, Y Nce A, Bulbul M, Altuntas YR. Effects of seprafilm on peritoneal fibrinolytic system. *ANZ J Surg*. 2005 Aug; 75(8):690-2.
125. Altuntas I, Tarhan O, Delibas N. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh and increases peritoneal hydroxyproline. *Am Surg*. 2002 Sep;68(9):759-61.
126. Bowers D, Raybon RB, Wheelless CR Jr. Hyaluronic acid-carboxymethylcellulose film and perianastomotic adhesions in previously irradiated rats. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Dec;181(6):1335-7; discussion 1137-8.
127. Baca B, Boler DE, Onur E, Akca O, Hamzaoglu I, Karahasanoglu T. Icodextrin and Seprafilm do not interfere with colonic anastomosis in rats. *Eur Surg Res*. 2007;39(5):318-23. Epub 2007 Jun 27
128. Holzman S, Conolly RJ, Schwaitzberg SD: Effect of hyaluronic acid solution on healing of bowel anastomosis. *J Invest Surg* 1994;7:431-437
129. Medina M, Paddock HN, Conolly RJ, Schwaitzberg SD: Novel adhesion barrier does not prevent anastomotic healing in rabbit model. *J Invest Surg* 1995;8:179-186
130. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG; Adhesion Study Group Steering Committee: A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1310–1319.
131. Bowers D, Raybon RB, Wheelless CR Jr: Hyaluronic acid-carboxymethylcellulose film and perianastomotic adhesions in previously irradiated rats. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1335–1338.
132. Riet M, Steenwijk PJ, Bonthuis F, Marquet RL, Steyerberg EW, Jeekel J. Prevention of adhesion to prosthetic mesh: comparison of different barriers using an incisional hernia model. *Ann Surg* 2003; 237: 123–128.
133. Ferland R, Mulani D, Campbell PK Evaluation of a sprayable polyethylene glycol adhesion barrier in a porcine efficacy model. *Hum Reprod*. 2001 Dec; 16(12):2718-23

